光学纯的 2-羟基-4-苯基丁酸乙酯的合成进展

诸吕锋^a 陈厚和^a 孟庆华^b 谢小敏^b 李月刚^c 张兆国^{*,b}^(a) 南京理工大学化工学院 南京 210094)^(b) 上海交通大学化学化工学院 上海 200240)^(c) 中化国际(苏州)新材料研发有限公司 苏州 215433)

摘要 (*R*)-2-羟基-4-苯基丁酸乙酯是血管紧张素转化酶抑制剂类(ACEI)药物的重要中间体. 综述了其合成方法, 重点介绍了最新的高效合成方法的研究进展.

关键词 (*R*)-2-羟基-4-苯基丁酸乙酯; 血管紧张素转化酶抑制剂; 不对称氢化; 酶; 钌

Progress in the Synthesis of Optically Pure Ethyl 2-Hydroxy-4-phenylbutyrate

Zhu, Lüfeng^a Chen, Houhe^a Meng, Qinghua^b
Xie, Xiaomin^b Li, Yuegang^c Zhang, Zhaoguo^{*,b}^(a) School of Chemical Engineering, Nanjing University of Science & Technology, Nanjing 210094)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)^(c) Sinochem International (Suzhou) New Material R&D Co., Ltd, Suzhou 215433)

Abstract (*R*)-2-Hydroxy-4-phenylbutyrate is a key intermediate for the synthesis of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI). The review will cover its synthetic methods, and mainly focus on the recent progress in efficient synthesis.

Keywords ethyl (*R*)-2-hydroxy-4-phenylbutyrate; angiotensin-converting enzyme inhibitor; asymmetric hydrogenation; enzyme; ruthenium

(*R*)-2-羟基-4-苯基丁酸乙酯(EHPB)是合成众多血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI), 如 Spirapril, Enalapril, Lisinopril, Benazepril, Ramipril, Cilazapril 和 Quinapril 等普利类药物^[1](Chart 1)的重要中间体. 这类用于治疗高血压和充血性心力衰竭的药物目前非常畅销, 1998 年就有 16 种普利类药物上市, 占据了世界心血管药物 1/5 的市场份额. 如 Enalapril, 1998 年的世界销售额为 24 亿美元, 排在世界畅销药物的第 5 位.

由于 ACEI 类药物的大量需求, 使得(*R*)-EHPB 的合成一直受到国内外的关注, 许多化学科技工作者进行了广泛的研究, 报道了大量的制备方法. 归纳起来, 主要分为生物法和化学法, 它们都包括拆分和不对称合成两种途径.

1 生物方法

生物方法主要包括了生物拆分^[2]和生物的催化还原^[3]这两种方法, 相关的报道已有很多, 这两种方法的研究重点主要是酶的筛选和反应条件的优化.

1.2 生物拆分

生物酶法拆分是利用水解酶类, 如脂肪酶、酯酶、蛋白酶、酰胺酶、腈水合酶、酰化酶等, 催化适当的外消旋衍生物, 如酯的选择性水解或醇的选择性酯化进行拆分. 该法需选择外消旋体底物及适合的酶, 拆分的最高收率不超过 50%. 为将另一对映体转化为目的产物, 进一步提高收率, 需要对其进行消旋化和循环拆分. 到目前为止, 利用生物酶拆分的方法制备光学纯的 2-羟

* E-mail: zhaoguo@sjtu.edu.cn

Received July 17, 2011; revised October 27, 2011; accepted November 24, 2011.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 20872090).

国家自然科学基金(No. 20872090)资助项目.

Chart 1

基-4-苯基丁酸(HPBA)及其衍生物的研究报道较多^[4]。

早期报道利用生物脂蛋白酶(*Pseudomonas species*)^[5]作为催化剂在溶剂二氯甲烷中拆分 **1**, 通过催化 4 equiv. 的醋酸乙酯(VA)选择性地与 *S* 构型的异构体乙酰化成酯(*S*)-**2**, 分离得到(*R*)-**1**(收率 39%; *ee* 98%), 进一步将(*R*)-**1** 水解, 酯化即可得到光学纯的(*R*)-EHPB(收率 78%) (Eq. 1)。

Li 等^[6]发展了以消旋的 HPBA 为拆分原料, 在有机溶剂正丁醚中, 用脂肪酶 *Candida cyclindra* (CCL) 选择性催化 *R*-构型的 HPBA 与乙醇发生酯化反应, 分离得到(*R*)-EHPB(收率 35.7%, *ee* 98%); CCL 催化与庚醇酯化时可分离得到(*R*)-2-羟基-4-苯基丁酸庚酯(收率 36.0%, *ee* 99%), 收率和选择性略有提高, 但该方法的催化剂用量大, 反应周期长。

Manohar 等^[7]利用脂肪酶 *Proteus vulgaris* (PS) 的选择性催化酰化作用, 在有机溶剂甲基叔丁基醚中, 以过量的醋酸乙酯(VA)选择性地与 *S*-构型的 HPBA 反应。当转化率达到 50% 时, 可高效分离得到(*R*)-HPBA(收率 45%, *ee* > 99%)。随后通过水解产物 (*S*)-**3**, 得到(*S*)-HPBA (收率 35%, *ee* 84%) (Eq. 2)。采用相同的方法, 消旋的 2-羟基-4-苯基-3-丁烯酸同样可拆分得到相应的(*R*)-羟基苯丁烯酸(收率 42%, *ee* > 99%)和(*S*)-羟基苯丁烯酸(收率 34%, *ee* 94%)。

为了进一步提高拆分收率, Faber 等^[8]用脂肪酶 *Pseudomonas* 和过量醋酸乙酯(VA)在异丙醚溶剂中酰化动力学拆分 HPBA 得到(*S*)-**3** (*ee* 99%), 随后用消旋化酶 *Lactobacillus paracasei* 对未反应的(*R*)-HPBA 消旋化, 再用于二次拆分。在不降低最终产物对映选择性的情况下, 通过两次拆分将总收率提高到 62% (Scheme 1)。同样的, 用酵母 *Candida antarctica* 对消旋的化合物 **3** 进行水解拆分可得到(*R*)-**3** (*ee* 99%), 通过相同的消旋化和二次拆分将总收率提高至 45%。同时生物催化剂活化后可重复循环使用。Tsai 等^[8d]证实了在异辛烷或它的两相溶液中用类似的方法也能得到很好的结果。

以消旋的 EHPB 为原料, Ito 等^[9]利用生物酶选择性地水解(*S*)-EHPB, 获得了(*S*)-HPBA (*ee* 92%), 通过对其重结晶可将对映选择性提高到 99%。

Coffen 等^[10]选用 *Pseudomonas fluorescens* 对消旋的 EHPB 进行水解拆分(Eq. 3)。水解转化率为 50% 时, 拆分得到(*R*)-EHPB(收率 48%, *ee* 91%)和(*S*)-HPBA(收率 46%, *ee* 91%)。通过降低或者提高水解的转化率, 可单方面提高酸或酯的对映选择性, 但不可避免地会造成收率的下降: (*S*)-HPBA(收率 33%, *ee* 92%)和(*R*)-EHPB (收率 43%, *ee* 99%)。

Scheme 1

Fernández-Lafuente 等^[11]使用固载的 *Octadecyl-Sepabeads-BTL2* 为催化剂, 水解 EHPB 得到 (*S*)-EHPB(收率 30%, *ee* > 90%). 固定的菌种活化后可多次使用, 提高了菌种的使用效率. 同样的, Terreni 等^[12]利用固定在压克力(Eupergit-C)上的 *Penicillin-G acylase* (Pen-G *acylase*)作为催化剂水解拆分 **4**, 得到(*S*)-EHPB (*ee* 94%) (Eq. 4), 固载的菌种可循环使用.

Conversion/%	<i>ee</i> (<i>R</i> -EHPB)/%	<i>ee</i> (<i>S</i> -HPBA)/%
35	52	92
50	91	91
55	99	73

Xu 等^[13]用镰刀菌内酯酶(*Fusarium proliferatum* lactonase/reFPL)催化水解拆分 **5**, 高对映选择性地得到 (*R*)-**6** 和 (*S*)-**5** (Scheme 2). 简单分离后, 通过 Pd/C 氢化脱除苄羟基的化学方法, 分别得到(*R/S*)-HPBA (*ee* 92%~97%), 经二氯乙烷重结晶后酯化, 即得到光学纯的(*R/S*)-EHPB(收率 29%~37%, *ee* 98%~99%).

Miyata 等^[14]用微生物直接作用于消旋的 HPBA 得到(*R*)-HPBA (*ee* 80.1%). 同样的, Chadha 等^[15]利用酵母 *Candida parapsilosis* 直接对消旋的 EHPB 去消旋化, 得

Scheme 2

到(*S*)-EHPB(收率 85%~90%, *ee* > 99%) (Eq. 5). 直接去消旋化的方法简单, 但是反应底物浓度低, 催化剂用量大, 停留在实验室规模.

生物拆分方法相对化学拆分比较复杂和多样, 生物法的优点在于: 反应条件温和、选择性强、副反应少, 产品光学纯度高. 目前为止, 利用生物方法拆分 HPBA 及其衍生物 EHPB 虽然取得了一定的成果, 但是该方法存在效率低、周期较长、经济性差等缺点, 其推广和应用受到了限制, 还需要进一步的改进和完善.

1.2 生物不对称还原

手性的生物合成和转化是利用酶或微生物催化反应对底物立体选择性地潜手性化合物转化成单一光学活性产物. 生物不对称还原在总收率和对映选择性方面比生物拆分更有优势.

Takeda 等^[16]利用面包酵母(bakers' yeast)还原化合物 **7**, 还原产物容易分离得到 *anti*-(*R*)-**8** (*ee* 95%) 和 *syn*-(*R*)-**8** (*ee* 43%). 还原 *anti* 构型得到(*S*)-EHPB(收率 77%, *ee* 94%) (Scheme 3).

Scheme 3

2005 年 Rodrigues 等^[17]选用酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)还原溴代的化合物 **9** 取得了更好的结果(Scheme 4).

Scheme 4

Radhika 等^[18]用相同的酿酒酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 还原二羰基苯丁酸乙酯 **11**, 反应过程中添加的 α -氯代苯乙酮(phenacyl chloride), 它作为 *S* 构型的脱氢酶抑制剂在还原过程中起“立体选择性”的调节作用^[18b], 有效地提高了产物(*R*)-**12**的对映选择性. Pd/C 氢化(*R*)-**12**, 当量地得到(*R*)-EHPB(收率 80%, ee 98%), 该方法的收率和对映选择性都有了较大的提高(Scheme 5).

Scheme 5

2010 年 Servi 等^[19]筛选了一批微生物, 发现 *Pichia pastoris* 用于 **11** 的催化还原也有较好的效果. 通过加入吸附性树脂调节原料和产物在溶剂中的浓度, 可以有效地将 (*R*)-EHPB 的对映选择性提高到 95%.

Nikaido 等^[20]用不同的微生物在水相体系中还原 2-羰基-4-苯基丁酸钾, 均取得了很好的对映选择性(*ee* > 99%), 但各自收率差别较大(30%~95%) (Eq. 6).

Chadha 等^[21]用微生物 *Daucus carota* 还原 2-羰基-4-苯基丁酸乙酯(EOPB), 高效得到(*R*)-EHPB(收率 80%, ee 99%) (Eq. 7). 通过菌种固化, 催化剂可循环使用, 而且基本不降低其催化活性. 2008 年 Chang 等^[22]选用了微生物 *Bacillus pumilus* Phe-C3 作为催化剂, 19 h 后原料 EOPB 基本转化完全, 得到(*R*)-EHPB (ee 95%~97%), 催化剂在循环使用 6 次后仍有 80% 的活性保留. 2009 年 Chen 等^[23]发现二酮还原酶的重组体(rDKR)催化还原 EOPB 时加入甲酸脱氢酶(FDH)作为辅因子促进还原型辅酶(NADH)的再生, 反应液中底物浓度可达 $0.8 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (164.8 g/L), 收率提高到 88.7%, 对映选择性高达 99.5%.

Chadha 等^[24]用酵母 *Candida parapsilosis* ATCC 7330 选择性还原 EOPB 和不饱和的 EOPB (2-羰基-4-苯基-3-丁烯酸乙酯), 得到的 *S* 构型羟基产物的收率为 58%~71%, 对映选择性为 93%~99%. Ohno 等^[25]发现将酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)用少量 α -氯代苯乙酮预孵化后用于 EOPB 的催化还原, 可以将产物的对映选择性从 62% 提高到 80%, 而收率保持在 96%~97%. Wang 和 Xia 等^[26]以 EOPB 为原料, 通过对一系列微生物的筛选和对催化体系的优化, 发现 *Candida boidinii* ClOC21 和 *Saccharomyces cerevisiae* ClOC SY2 具有高效的催化还原能力, 分别得到(*R*)-EHPB(收率 92%, ee > 99%)和(*S*)-EHPB(收率 94%, ee > 99%).

生物催化的不对称还原拥有最大的潜在优势是: 在温和的反应条件下可高收率和高对映选择性地得到产物, 副产物较少, 对环境友好. 但是, 目前的大部分生物催化还原体系的底物浓度较低, 同时在催化还原过程中还需加入昂贵的 NAD(P)辅因子, 导致该方法的实用性较差. 因此, 在提高该方法的规模化和经济性方面, 发展耐受的生物催化剂和提高反应底物浓度非常重要.

2011 年, Xu 等^[27]在磷酸盐的缓冲液中, 在 β -酮乙基-酰基载体蛋白还原酶(FabG)和葡萄糖脱氢酶(GDH)的协同下, 用 *Escherichia coli* 催化还原 EOPB, 得到(*S*)-EHPB(收率 88%, ee 99%). 该方法在无需加入额外的辅因子情况下, 能够将底物浓度提高到了 620 g/L, 不

影响产物的总收率和对映选择性, 因此具有很高的实用价值。

生物催化不对称还原制备光学纯的EHPB的方法只有克服其目前的不足, 如浓度低、周期长、效率低等缺点, 才有可能得到大规模的工业化应用。

2 化学方法

2.1 化学拆分

经典的化学拆分法仍然是目前制备手性化合物最重要和最普遍的方法之一^[28], 而且在工业生产中被广泛应用, 其中手性拆分剂的筛选以及新型手性拆分剂的设计和合成是化学拆分研究中的关键。

在 2-羟基-4-苯基丁酸(HPBA)的化学拆分中, 目前比较常用的化学拆分剂为手性有机胺类化合物(Chart 2), 主要为 1-苯乙胺类衍生物 **13**^[29], 2-苯乙胺类衍生物 **14**, **15**^[30]和氯霉素中间体 **16**^[31]。光学纯苯乙胺类衍生物价格昂贵, 很难有实用价值, 而氯霉素中间体比较便宜, 具有一定的工业化前景, 但是采用化学拆分制备(R)-HPBA 尚需寻找更适宜的拆分剂。

Chart 2

化学拆分需要消耗大量的拆分试剂, 而且拆分收率不超过 50%, 与日益成熟的不对称合成方法相比, 其优势在逐渐受到挑战。

2.2 不对称合成

与生物方法相比, 化学合成方法的种类比较多, 技术也日趋成熟, 目前发展的主要是不对称合成^[32,33]。

2.2.1 手性源合成

早在 1987 年, Yanagisawa 等^[34]用 *L*-薄荷醇作为手性诱导源, 用 Pd/C 氢化薄荷酯 **17** 的方法得到了 *R* 构型占优势的产物 2-羟基-4-苯基丁酸薄荷酯[(*R*)-**18**] (*ee* 10%) (Eq. 8), 在石油醚中重结晶后可得到光学纯的 *R* 构型产物, 该法的收率和对映选择性都太低, 无实用价值。

Hashimoto 等^[32d]以 *L*-丝氨酸为手性源制得(*R*)-EHPB(收率 85%, *ee* 99%), 该方法反应条件苛刻(无水、低温), 因此其应用受到一定的限制。

Fujisawa 等^[35]以(*R*)- β -三氯甲基- β -丙内酯(**19**)为手性砌块, 在 3 equiv. 路易斯酸 AlCl_3 的催化下与苯进行傅克反应得到手性(*S*)-3-羟基-1-苯基-4,4,4-三氯-1-丁酮, 酮羰基用 LiAlH_4 还原后等物质的量地得到手性中间体 **20**, 然后在碱性条件下水解生成(*R*)-2-羟基苯丁内酯, 在乙酸溶剂中用 10%的 Pd/C 氢化, 等物质的量地得到光学纯的(*R*)-HPBA(收率 75%, *ee* 99%) (Scheme 6)。

Scheme 6

Mi 等^[36]从商业化的 *L*-苹果酸(**21**)作为手性源, 简单方便地合成了光学纯的(*S*)-EHPB (收率 64%, *ee* 99%), 通过后续的构型转化得到(*R*)-EHPB(总收率 53%, *ee* 97%) (Scheme 7)。

Scheme 7

用手性原料通过化学方法合成光学纯的EHPB比较成熟可靠, 但是较长的合成路线和昂贵的手性原料导致该方法的经济性和实用性较差。

2.2.2 手性催化合成

Muralami 等^[37]由 *L*-脯氨酸修饰的硼氢化钠立体选择性还原 2-羰基-4-苯基-3-丁烯酸(**23**)得到(*R*)-2-羟基-4-苯基-3-丁烯酸(*R*-**24**)(收率 73%, *ee* 94%) (Eq. 9), 重结晶提高 *ee* 值后, 进一步 Pd/C 氢化得到光学纯的(*R*)-HPBA。

Deng 等^[38]用手性胺(DHQD)₂AQN 作为催化剂, 通过对 **25** 进行选择酯化反应, 得到(*R*)-EHPB(收率 46%, *ee* 93%)和(*S*)-HPBA(收率 40%, *ee* 85%). 与经典的化学拆分相比, 该反应仅用了催化量的手性胺, 实现了有效的催化拆分(Scheme 8).

Scheme 8

2010 年 Frongia 等^[39]用 Quinidine (QD)作为有机催化剂, 成功地将 2-羰基-4-苯基-1-苯硫基乙酸丁酯(**26**)不对称重排为(*R*)-1-(苯硫基)羰基-3-苯基乙酸丙酯(**27**), 水解后得到(*R*)-HPBA(收率 77%, *ee* 88%) (Scheme 9).

Scheme 9

2002 年 Trost 等^[40]利用(*S,S*)-双核锌催化剂 **28** 催化苯丙醛与 15 equiv. 的硝基甲烷加成, 在低温下不对称合成了(*S*)-**29**(收率 59%, *ee* 84%), 通过进一步反应转化为(*S*)-HPBA(总收率 41%, *ee* 85%) (Scheme 10), 该方法的对映选择性和收率都不是很理想.

Scheme 10

Narasaka 等^[41]用等物质的量的手性钛试剂与三甲

基硅氧络合, 该络合物在低温下与苯丙醛反应, 合成(*R*)-**1**(收率 88%, *ee* 91%). 进一步水解, 重结晶即可得光学纯 (*R*)-HPBA (Eq. 10). 该反应的催化剂用量大, 成本高昂, 实用价值不高.

2.2.3 不对称催化氢化

在商业化的不对称催化反应中, 不对称氢化是重要的工业过程之一. 不对称催化氢化反应一直是研究不对称反应的热点. 而目前用于制备光学纯 EHPB 的非均相和均相的不对称催化氢化已被广泛研究.

典型的非均相催化氢化催化剂为金鸡纳属生物碱修饰的 $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$. 该催化剂用于不对称氢化 α -酮酸酯, 早期已有少量报道^[42a,42b], 所用溶剂为乙酸, 催化剂 $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 的预处理条件比较苛刻, 压力和温度分别高达 10 MPa 和 400 °C. 1999 年, Merck 公司 Sun 等^[42c]对该方法进行了研究和改进, 用 10,11-二氢辛可尼定(DHCD)修饰的 $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 作为催化剂, 在乙酸溶剂中不对称氢化 EOPB, 得到产物(*R*)-EHPB (*ee* 91%), 反应条件温和 (17 °C 和 0.58 MPa), 且无需对催化剂进行高温高压的预处理(Eq. 11). Bartók 等^[43]也做了类似的工作, 并对催化体系进行了系统研究, 在甲苯和乙酸的混合溶剂中氢化 EOPB 得到(*R*)-EHPB (*ee* 90%~93%). Li 等^[44]用辛可尼定修饰的 $\text{Pt}/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 催化剂和固定床反应器氢化 EOPB, 在溶剂甲苯中氢化 EOPB 得到(*R*)-EHPB (*ee* 68%). 优化催化剂后产物的对映选择性可提高到 83%.

2000 年, Indolese 和 Blaser 等^[45]用相同的催化体系在甲苯中不对称氢化 **11** (Scheme 11), 催化剂用量降至 1%, 底物用量规模扩大到 200 g, 得到氢化产物(*R*)-EHPB(总收率 50%~60%, *ee* 99%). 随后 Blaser 等^[46]对用不同种类的金鸡纳属碱修饰的 $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化体系进行了详细的研究.

随着均相不对称催化氢化的近半个世纪的发展, 利用手性金属有机催化剂进行均相催化氢化在不对称合成中的应用已经有了很大的发展. 目前比较常用和成熟

的手性催化剂是利用手性膦配体与金属铑、钌等过渡金属络合而制成的。

Scheme 11

1991年, Spindler等^[47]用过渡金属Rh和手性双膦配体NorPhos的络合物作为催化剂, 均相不对称氢化EOPB, 得到氢化产物(S)-EHPB的对映选择性高达96%。1997年, Carpentier等^[48]研究Rh的络合物[RhTFA(COD)]₂和手性配体AMPP制成的均相催化剂, 成功地对EOPB进行了不对称氢化, 取得较好的结果(R-EHPB, ee 77%)。2002年Boaz等^[49]用Rh的络合物[RhOTf(COD)]₂与(R,S)-BoPhos类手性配体制成的催化剂在THF溶剂中, 室温下不对称氢化EOPB, 产物(R)-EHPB的对映选择性高达92% (Eq. 12)。

2000年以后, 过渡金属Ru与手性磷配体的络合物作为催化剂用于不对称氢化EOPB成为研究的重点, 并取得较大的进展(Eq. 13)。过渡金属Ru的经济性不仅优于Rh, 而且在羰基的氢化方面有其特定的优点。

2000年, Sannicolò等^[50]用Ru的络合物[RuCl-benzen(S/R)-N-Me-2-BINP]Cl作为催化剂, MeOH为溶剂, HBF₄为添加剂, 氢化EOPB得到(S)-EHPB (ee 81%)

和(R)-EHPB (ee 89%)。当选(S)-TetraMeBITIOP作为配体用于EOPB的氢化, 含水的EtOH为溶剂, HBF₄为添加剂, (S)-EHPB的对映选择性提高到91%。

2004年, Spindler等^[51]用金属络合物[RuI₂(p-cymene)]₂与手性配体(R,S)-Mandyphos制成催化剂, 在乙醇溶剂中氢化EOPB得到产物(R)-EHPB (ee 88%); 当用手性配体(R,S)-Taniaphos时产物对映选择性降至41%。将底物EOPB改为2,4-二羰基-4-苯基丁酸乙酯(11)时, 在更温和的反应条件下得到很好的结果, (R)-EHPB的对映选择性高达94%。

2006年Zhang等^[52a]在进行Ru-TunePhos络合物不对称催化氢化α-酮酸酯的研究工作中, 发现络合物RuCl₂[(S)-C₃-TunePhos](DMF)_m和[NH₂Me₂]⁺[RuCl[(S)-C₃-TunePhos]]₂(μ-Cl₃)作为催化剂在EtOH溶剂中不对称氢化EOPB, 获得产物(S)-EHPB的对映选择性分别高达96%和94% (Eq. 13)。PQ-Phos与TunePhos的结构相类似, Chan等^[52b]在酮酸酯的不对称氢化研究过程中,

发现 PQ-Phos 配体制成的催化剂 $[\text{Ru}(\text{PQ-Phos})-(\eta^6\text{-C}_6\text{H}_6)\text{Cl}]\text{Cl}$ 在 MeOH 溶剂中可以高效的催化氢化 EOPB, 得到高对映选择性的产物 EHPB (*ee* 96%~98%). Zhang 等^[53]在后续工作中研究了 TunePhos 类配体中氧原子及的磷原子上不同取代芳基对氢化效果的影响, 氢化产物 EHPB 的对映选择性最高达到了 98%, 但这些不对称氢化反应, 反应物浓度往往在很低的情况下才能获得较好的对映选择性, 随着反应物浓度的提高, 对映选择性往往受到很大影响.

近年来在不对称氢化合成光学纯 EHPB 的研究上, 非均相的催化体系(金鸡纳碱类- $\text{Pt}/\text{Al}_2\text{O}_3$)和均相的手性催化剂(Ru -手性磷配体络合物)都取得了很大的进展. 除了 Blaser 等对二羰基苯基丁酸乙酯(**11**)进行了研究, 大部分的研究都关注于 EOPB 的氢化. EOPB 虽然是常见的工业产品, 但是其纯度一般不超过 98%, 且是不稳定的高沸点液态酯, 不易提纯. 不论均相或非均相的催化剂都对有害杂质都比较敏感, 在提高催化效率的同时对底物的纯度有更高的要求, 因此以 EOPB 为原料的不对称氢化在工业化应用上是有先天缺陷的. 虽然 Blaser 用易提纯的 **11** 取代 EOPB, 规模和稳定性得到了提高与改善, 但是总收率和对映选择性降低了, 总成本增加了, 经济性未得到根本性的提高.

2008 年本课题组^[54]改用成本低廉, 易提纯的 2-羰基-4-苯基-3-丁烯酸乙酯(**30**)作为氢化底物, 用络合物 $[\text{NH}_2\text{Me}_2]^+[\{\text{RuCl}[(S)\text{-SunPhos}]\}_2(\mu\text{-Cl}_3)]$ 作为催化剂, 在乙醇溶剂中加入适量盐酸添加剂成功地将底物中的双键和羰基都完全氢化, 转化率 100%, 对映选择性高达 94%. 通过后续的水解、重结晶和乙酯化进一步将对映选择性提高到了 99%, 总收率为 77%, 该催化体系的 TON 提高到 2000, 基本不影响氢化产物的对映选择性 (Scheme 13).

Scheme 13

2010 年本课题组^[55]在上述研究成果上进一步改进, 使用更廉价的 2-羰基-4-苯基-3-丁烯酸(**23**)作为原料, 用更易制备的手性络合物 $[\text{RuCl}(\text{benzen})(S)\text{-SunPhos}]\text{Cl}$ 作为催化剂, 在 THF 溶剂中, 在氢溴酸作为添加剂的条件下进行不对称氢化, 双键和羰基完全氢化后得到氢化产物 HPBA (*ee* 89%). 同时在研究氢化反应过程中发现使用 OPBA 作为氢化底物在相同的氢化条件下可以得到更好的结果(*ee* 92%), 氢化产物 HPBA 在 1,2-二氯乙烷中重结晶, 很容易将对映选择性提高到 99%, 简单酯化后即可得到光学纯的 EHPB, 而且总收率提高到了 85%. 更重要的是 TON 提高到 10000, 基本不影响氢化产物 HPBA 的对映选择性 (Scheme 14).

Scheme 14

2-羰基-4-苯基丁酸(OPBA)作为原料用不对称催化氢化的方法合成光学纯 2-羟基-4-苯基丁酸乙酯(EHPB)的优点是: 原料成本大大降低, 反应仅需 2 步, 产物的化学纯度和光学纯度经简单提纯后均大于 99%, 起始原料及中间产物均易纯化, 整个合成路线的总收率在 80%~85%之间. 与目前工业生产中所使用的方法相比, 无论从总成本还是总收率乃至化学与光学纯度, 均有较大改进, 因此该方法具有一定工业化规模的前景.

光学纯的手性化合物的不对称催化氢化合成并使之发展为具有经济价值的工业化规模工艺流程, 是目前国际学术界与工业界关注的方向, 随着具有高对映选择性催化活性的手性配体和催化剂的发展及其对不对称催化反应机理的深入研究, 从而开拓出高效的不对称催化氢化反应, 一批具有高经济价值的不对称催化氢化的合成工艺将会出现.

3 总结

综上所述, 光学纯的 2-羟基-4-苯基丁酸乙酯由于其结构的特殊性, 使其合成比较有挑战性, 尽管到目前为止光学纯的 2-羟基-4-苯基丁酸及其衍生物的制备方法已报道了很多, 但要实现更经济的规模化生产, 不论是生物方法还是化学方法, 都还有待进一步的改进和完善.

References

- [1] (a) Hasegawa, J.; Ngagashima, N. In *Stereoselective Biocatalysis*, Ed.: Patel, R. N., Marcel Dekker, New York, **2000**, pp. 343~363.
 (b) Iwasaki, G.; Kimura, R.; Numao, N.; Kondo, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 280.
 (c) Lin, W. Q.; He, Z.; Jing, Y.; Cui, X.; Liu, H.; Mi, A. Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1583.
 (d) Dao, D. H.; Kawai, Y.; Hida, K.; Hornes, S.; Nakamura, K.; Ohno, A.; Okamura, M.; Akasaka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 425.
 (e) Sheldon, R. A. *Chirotechnology*, Marcel Dekker, New York, **1993**, p. 362.
 (f) Schmidt, E.; Blaser, H. U.; Fauquex, P. F.; Seidlmeier, G.; Spindler, F. In *Microbial Reagent in Organic Synthesis*, Ed.: Servi, S., Kluwer Academic, The Netherlands, **1992**, pp. 377~388.
- [2] (a) Ladner, W. E.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7250.
 (b) Ohta, H.; Hiraga, S.; Migamoto, K.; Tsuchihashi, G.-I. *Agric. Boil. Chem.* **1988**, *52*, 3023.
 (c) Sweers, H. M.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6421.
 (d) Lin, J. T.; Yamazaki, T.; Kitazume, T. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3211.
 (e) Attwood, M. R.; Hassall, C. H.; Krohn, A.; Lawton, G.; Redshaw, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1011.
 (f) Huerta, F. F.; Laxmi, S. Y. R.; Backvall, J. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1037.
- [3] (a) Lacerda, P. S. B.; Ribeiro, J. B.; Leite, S. G. F.; Coelho, R. B.; Lima, E. D. S.; Antunes, O. A. C. *Biochem. Eng. J.* **2006**, *28*, 299.
 (b) de Laverda, P. S. B.; Ribeiro, J. B.; Leite, S. G. F.; Ferrara, M. A.; Coelho, R. B.; Bon, E. P. S.; Lima, E. D. S.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1186.
 (c) Chadha, A.; Manohar, M.; Soundarajan, T.; Lokeswari, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1571.
 (d) Hummel, W.; Schütte, H.; Schmidt, E.; Wandrey, C.; Kula, M. R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **1987**, *26*, 409.
 (e) Dao, D. H.; Kawai, Y.; Hida, K.; Hornes, S.; Nakamura, K.; Ohno, A.; Okamura, M.; Akasaka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 425.
 (f) Spindler, F.; Pittelkow, U.; Blaser, H. U. *Chirality* **1991**, *3*, 370.
 (g) Chang, C.-Y.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2239.
 (h) Schmidt, E.; Blaser, H. U.; Fauquex, P. F.; Sedelmeier, G.; Spindler, F. In *Microbial Reagents in Organic Synthesis*, Ed.: Servi, S., Kluwer Academic, Dordrecht, **1992**, pp. 377~388.
 (i) Blaser, H. U.; Jalett, H. P. *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1993**, *78*, 129.
 (j) Kaluzna, I.; Andrew, A. A.; Bonilla, M.; Martzen, M. R.; Stewart, J. D. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, *17*, 101.
 (k) Fechter, M. H.; Griengl, H. In *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, 2nd ed., Vol. 2, Eds.: Drauz, K.; Waldmann, H., Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, pp. 974~989.
 (l) North, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 147.
 (m) Herold, P.; Indolese, A. F.; Studer, M.; Jalett, H. P.; Siegrist, U.; Blaser, H. U. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6497.
 (n) Cha, M.; Kim, E. J.; Yun, H.; Cho, B.-K.; Kim, B.-G. *Biotechnol. Prog.* **2007**, *23*, 606.
 (o) Inoue, K.; Makino, Y.; Itoh, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2539.
 (p) Rustoy, E. M.; Pereyra, E. N.; Moreno, S.; Baldessari, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3763.
 (q) Gu, J.-X.; Li, Z.-Y.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5805.
 (r) Lavandera, I.; Kern, A.; Ferreira-Silva, B.; Glieder, A.; Wildeman, S.; Kroutil, W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6003.
 (s) Kaluzna, I. A.; Matsuda, T.; Sewell, A. K.; Stewart, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12827.
- [4] (a) Sugai, T.; Ohta, H. *Agric. Boil. Chem.* **1991**, *55*, 293.
 (b) Segura, R. L.; Palomo, J. M.; Mateo, C.; Cortes, A.; Terreni, M.; Fernández-Lafuente, R.; Guisan, J. M. *Biotechnol. Prog.* **2004**, *20*, 825.
 (c) Jackson, M. A.; Labeda, D. P.; Becker, L. A. *Enzyme Microb. Technol.* **1995**, *17*, 175.
 (d) Osprian, I.; Fechter, M. H.; Griengl, H. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2003**, *24~25*, 89.
 (e) Liese, A.; Kragl, U.; Kierkels, H.; Schulze, B. *Enzyme Microb. Technol.* **2002**, *30*, 673.
 (f) Persson, B. A.; Laxmi, S. Y. R.; Backvall, J. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1037.
 (g) Kazlauskas, R. J.; Bornscheuer, U. T. In *Biotechnology: Bio-transformations I*, Vol. 8a, Eds.: Rehm, H.-J.; Reed, G.; Puchler, A.; Stadler, P., Wiley, Weinheim, **1998**, Chapter 3, p. 56.
- [5] Wang Y.-F.; Chen S.-T.; Kevin K.-C.; Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1917.
- [6] Xu, J. W.; Li, Z. Y. *Chin. Chem. Lett.* **1991**, *2*, 927.
- [7] (a) Chadha, A.; Manohar, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 651.
 (b) Larissegger-Schnell, B.; Glueck, S. M.; Kroutil, W.; Faber, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2912.
- [8] (a) Glueck, S. M.; Pirker, M.; Nestl, B. M.; Ueberbacher, B. T.; Larissegger-Schnell, B.; Csar, K.; Hauer, B.; Stuermer, R.; Kroutil, W.; Faber, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4028.
 (b) Glueck, S. M.; Larissegger-Schnell, B.; Csar, K.; Kroutil, W.; Faber, K. *Chem. Commun.* **2005**, 1904.
 (c) Nestl, B. M.; Glueck, S. M.; Hall, M.; Kroutil, W.; Stuermer, R.; Hauer, B.; Faber, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4573.
 (d) Huang, S.-H.; Tsai, S.-W. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2004**, *28*, 65.
- [9] Ito, M.; Kobayashi, Y. *JP 01281098*, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 196717].
- [10] Kalaritis, P.; Regenye, R. W.; Partridge, J. J.; Coffen, D. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 812.
- [11] Palomo, J. M.; Fernández-Lorente, G.; Rúa, M. L.; Guisán, J. M.; Fernández-Lafuente, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3679.
- [12] Baldaro, E.; D'Arrigo, P.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Rosell, C. M.; Servi, S.; Tagliani, A.; Terreni, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1031.
- [13] Chen, B.; Yin, H.-F.; Wang, Z.-S.; Liu, J.-Y.; Xu, J.-H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2754.
- [14] Miyata, R.; Yonehara, T. *JP 02142196*, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 130756].
- [15] Chadha, A.; Baskar, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1461.
- [16] Tsuboi, A.; Furutani, H.; Ansari, M. H.; Sakai, T.; Utaka, M.; Takeda, A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 486.
- [17] Rodrigues, J. A. R.; Milagre, H. M. S.; Milagre, C. D. F.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3099.
- [18] (a) Fadnavis, N. W.; Radhika, K. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3443.
 (b) Dao, D. H.; Okamura, M.; Akasaka, T.; Kawai, Y.; Hida, K.; Ohno, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2725.
- [19] D'Arrigo, P.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Servi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 914.
- [20] Nikaido, T.; Matsuyama, A.; Ito, M.; Kobayashi, Y.; Oonishi, H. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1992**, *56*, 2066.
- [21] Chadha, A.; Manohar, M.; Soundarajan, T.; Lokeswari, T. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *7*, 1571.
- [22] He, C.; Chang, D.; Zhang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1347.

- [23] Wu, X.; Wang, Y.; Ju, J.; Chen, C.; Liu, N.; Chen, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2504.
- [24] Baskar, B.; Pandian, N. G.; Priya, K.; Chadha, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3961.
- [25] Dao, D. H.; Okamura, M.; Akasaka, T.; Kawai, Y.; Hida, K.; Ohno, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2725.
- [26] Chen, Y.; Lin, H.; Xu, X.; Xia, S.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 426.
- [27] Ni, Y.; Li, C.-X.; Zhang, J.; Shen, N.-D.; Bornscheuer, U. T.; Xu, J.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1213.
- [28] Ager, D. J. *Handbook of Chiral Chemicals*, Marcel Dekker, New York, **1999**.
- [29] (a) Nohira, H.; Yoshida, S. *EP 329156*, **1989** [*Chem. Abstr.* **1990**, *112*, 55241].
(b) Nohira, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1992**, *50*, 14.
(c) Chikusa, Y.; Fujimoto, T.; Ikunaka, M.; Inoue, T.; Kamiyama, S.; Maruo, K.; Matsumoto, J.; Matsuyama, K.; Moriwaki, M.; Nohira, H.; Saijo, S.; Yamanishi, M.; Yoshida, K. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 291.
- [30] (a) Chigusa, Y.; Yamanishi, M. *JP 2000136163*, **2000** [*Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 321719].
- [31] (a) Cabre, C. J.; Palomo, C. A. L. *ES 2035800*, **1993** [*Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 249699].
(b) Cabre, C. J.; Palomo, C. A. L. *ES 2019241*, **1991** [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 41100].
- [32] (a) Fadnavis, N. W.; Radhika, K. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3443.
(b) Yu, H.; Ballard, C. E.; Boyle, P. D.; Wang, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7663.
(c) Bulugahapitiya, P.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Planchenault, D.; Weber, V. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 1630.
(d) Hashimoto, M.; Aoki, M.; Osanai, Y. *JP 62212329*, **1987** [*Chem. Abstr.* **1988**, *109*, 22654].
(e) Miyata, A.; Sato, H. *JP 02121950*, **1990** [*Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 131758].
(f) André, C.; Delgado, M.; Pedrosa, R.; Rodríguez, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 8325.
(g) Belzecki, C.; Panfil, I. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1212.
(h) Chen, B.; Yin, H.-F.; Wang, Z.-S.; Liu, J.-Y.; Xu, J.-H. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2754.
(i) Arrigo, P. D.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Servi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 914.
(j) Šterk, D.; Stephan, M. S.; Mohar, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 535.
(k) Yin, L.; Jia, X.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2033.
(l) Satoh, T.; Onda, K.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3567.
(m) Flynn, G. A.; Beight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 423.
(n) Liu, W.; Cui, X.; Cun, L.; Zhu, J.; Deng, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2525.
(o) Meijer, L. H. P.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 467.
- [33] (a) Lam, K. H.; Xu, L.; Feng, L.; Ruan, J.; Fan, Q.; Chan, A. S. C. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 903.
(b) Blaser, H.-U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [34] Yanagisawa, H.; Ishihara, S.; Ando, A.; Kanazaki, T.; Miyamoto, S.; Koike, H.; Iijima, Y.; Oizumi, K.; Matsushita, Y.; Hata, T. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1984.
- [35] Fujisawa, T.; Ito, T.; Fujimoto, K.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1593.
- [36] Lin, W.-Q.; He, Z.; Jing, Y.; Cui, X.; Liu, H.; Mi, A.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1583.
- [37] Muralami, O.; Ikebe, T.; Kitajima, H. *JP 0418050*, **1992** [*Chem. Abstr.* **1992**, *116*, 255329].
- [38] Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2870.
- [39] Capitta, F.; Frongia, A.; Piras, P. P.; Pitzanti, P.; Secci, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2955.
- [40] Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 861.
- [41] Minamikawa, H.; Hayakawa, S.; Yamada, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 4379.
- [42] (a) Orito, Y.; Imai, S.; Niwa, S. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *4*, 670.
(b) Blaser, H. U.; Jalett, H. P.; Wiehl, J. *J. Mol. Catal.* **1991**, *68*, 215.
(c) LeBlond, C.; Wang, J. Liu, J.; Andrews, A. T.; Sun, Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4920.
(d) Török, B.; Balázsik, K.; Szöllösi, G.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Chirality* **1999**, *11*, 470.
- [43] (a) Szöri, K.; Sutyinszki, M.; Felföldi, K.; Bartók, M. *Appl. Catal. A: Gen.* **2002**, *237*, 275.
(b) Balázsik, K.; Bartók, M. *J. Catal.* **2004**, *224*, 463.
- [44] (a) Li, X.; Li, C. *Catal. Lett.* **2001**, *77*, 251.
(b) Li, X.; You, X.; Ying, P.; Xiao, J.; Li, C. *Top. Catal.* **2003**, *25*, 63.
- [45] (a) Herold, H.; Indolese, A. F.; Studer, M.; Jalett, H. P.; Siegrist, U.; Blaser, H.-U. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6497.
(b) Blaser, H.-U.; Burkhardt, S.; Kirner, H. J.; Mössner, T.; Studer, M. *Synthesis* **2003**, 1679.
- [46] Exner, C.; Pfaltz, A.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1253.
- [47] Spindler, F.; Pittelkow, U.; Blaser, H.-U. *Chirality* **1991**, *3*, 370.
- [48] Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1083.
- [49] (a) Boaz, N. W.; Debenham, S. D.; Mackenzie, E. B.; Large, S. E. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2421.
(b) Boaz, N. W.; Mackenzie, E. B.; Debenham, S. D.; Large, S. E.; Ponasik, J. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1872.
- [50] (a) Benincori, T.; Cesarotti, E.; Piccolo, O.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2043.
(b) Benincori, T.; Piccolo, O.; Rizzo, S.; Sannicolò, F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8340.
- [51] Spindler, F.; Malan, C.; Lotz, M.; Kesselgruber, M.; Pittelkow, U.; Rivas-Nass, A.; Briel, O.; Blaser, H.-U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2299.
- [52] (a) Wang, C.-J.; Sun, X.; Zhang, X. *Synlett* **2006**, 1169.
(b) Qiu, L.; Kwong, F. Y.; Wu, J.; Lam, W. H.; Chan, S.; Yu, W.-Y.; Li, Y.-M.; Guo, R.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5955.
- [53] (a) Sun, X.; Zhou, L.; Li, W.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1143.
(b) Sun, X.; Li, W.; Zhou, L.; Zhang, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7302.
- [54] Meng, Q.; Zhu, L.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7209.
- [55] (a) Zhu, L.; Meng, Q.; Fan, W.; Xie, X.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6027.
(b) Zhu, L.; Chen, H.; Meng, Q.; Fan, W.; Xie, X.; Zhang, Z. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6186.

(Zhao, C.)