L-脯氨酸催化的杂环化合物的合成研究进展

汪辉员 李丽丽 林 伟 黄志斌* 史达清*

(苏州大学材料与化学化工学部 江苏省有机合成重点实验室 苏州 215123)

摘要 杂环化合物在医药、农药、材料等领域具有广泛的应用价值,其合成方法研究是目前有机合成的研究热点之一。*L*-脯氨酸及其衍生物是一种易得的有机小分子催化剂,在许多重要有机反应中取得了非常好的催化效果。综述了近几年 *L*-脯氨酸催化的杂环化合物的合成研究进展。大多合成方法具有反应条件温和、后处理方便、产率高、环境友好等优点。

关键词 *L*-脯氨酸; 杂环化合物; 合成; 应用

Progress in Application of *L*-Proline in Catalyzing the Synthesis of Heterocyclic Compounds

Wang, Huiyuan Li, Lili Lin, Wei Huang, Zhibin* Shi, Daqing*

(College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Key Laboratory of Organic Synthesis of Jiangsu Province, Soochow University, Suzhou 215123)

Abstract Heterocyclic compounds have shown many important applications in medicine, pesticide and materials. The synthetic method of heterocyclic compounds is one of the focused fields in organic synthesis. Small organic molecules like *L*-proline and its derivatives are readily commercially available catalyst and have been used in some important organic reactions. The applications of *L*-proline in catalyzing the synthesis of heterocyclic compounds in recent years are reviewed. Most mentioned synthetic methods have the advantages of mild reaction conditions, easily operation, high yields and environmentally friendly.

Keywords *L*-proline; heterocyclic compound; synthesis; application

L-脯氨酸(*L*-Proline 简写 *L*-Pro)又称 *L*-吡咯烷-2-羧酸, 氢化吡咯甲酸, 是一种含吡咯烷的亚氨基酸。*L*-脯氨酸是合成人体蛋白质的重要氨基酸之一, 是氨基酸输液的重要原料, 也是合成卡托普利、依那普利等一线降压药物的重要中间体, 已被广泛应用于食品与医药工业。

L-脯氨酸是一种结构简单、易得的有机手性小分子, 自从 List 等^[1]首先将天然 *L*-脯氨酸用于催化分子间直接 Aldol 反应后, 天然 *L*-脯氨酸作为一种特殊的天然有机小分子催化剂越来越受到广泛的重视。利用它来催化直接 Aldol, Mannich, Michael 等类型有机合成反应, 能达到很好的不对称诱导效果^[2~4]。与一般的金属催化剂相比 *L*-脯氨酸具有无毒、无害、水溶性好, 通过简单的

水萃取即可很容易除去, 反应的后处理十分方便。使得它作为催化剂在有机合成中的得到了越来越广泛的应用。

杂环化合物是一类重要的有机化合物, 许多天然的和人工合成的杂环化合物都具有潜在的药理活性, 在现有的药物和农药中杂环化合物占有很大的比例。随着现在药物及化学品的研究发展, 杂环化合物在有机及药物化学中的作用越来越重要, 建立简单、高效构筑新型杂环化合物的方法在医药和农药开发的重要前提。近年来, 利用 *L*-脯氨酸作为绿色催化剂的杂环化合物的合成取得了很好的效果。本文就近年来 *L*-脯氨酸催化的杂环化合物的合成研究进展做一简要综述。

* E-mail: zhuang@suda.edu.cn; dqshi@suda.edu.cn

Received October 18, 2012; revised January 18, 2013; published online March 15, 2013.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21072144).

国家自然科学基金(No. 21072144)资助项目。

1 单杂环的合成

1.1 五元单杂环的合成

1.1.1 噻吩环的合成

噻吩是一类重要的五元杂环化合物, Gewald 反应^[5]是利用 β -酮酸酯、氰乙酸酯/丙二腈、单质硫在有机碱催化下的三组分反应构建噻吩衍生物的有效方法, 然而, 该反应的收率比较低^[6]. 最近, Xu 和 Zeng 等^[7]利用 *L*-脯氨酸作为催化剂, 通过环酮、氰乙酸酯/丙二腈和单质硫的三组分反应, 合成了取代 2-氨基噻吩衍生物 **1** (Eq. 1). 该方法具有催化剂用量低(10 mol%)、操作简单、收率高, 最高收率达 98%.

1.1.2 咪唑环的合成

咪唑也是一类广泛存在于天然产物和有机体中的重要杂环化合物. 含有咪唑结构修饰的化合物具有多种药理活性, 在生化过程中起着重要作用^[8]. 2,4,5-三取代和 1,2,4,5-四取代咪唑有多种合成方法, 通常, 2,4,5-三取代咪唑采用 1,2-二酮、 α -羟基酮或者 α -酮单腈与醛及醋酸铵的三组分缩合反应来制备, 反应需要在离子液体^[9]或者在酸^[10~12]、硝酸铈铵^[13]催化下, 或者在微波辐射下进行^[14]. 另一方面, 1,2,4,5-四取代咪唑一般通过 1,2-二酮、 α -羟基酮或者 α -酮单腈与醛、伯胺及醋酸铵的四组分缩合反应来制备^[15~18]. Singh 等^[19]利用 *L*-脯氨酸催化的 1,2-二酮、醛及醋酸铵的三组分(Eq. 2)和 1,2-二酮、醛、伯胺及醋酸铵的四组分(Eq. 3)缩合成环反应分别得到了 2,4,5-三取代咪唑 **2** 和 1,2,4,5-四取代咪唑 **3**. 在研究中考察了溶剂对反应的影响, 质子性溶剂(甲醇、乙醇、异丙醇、叔丁醇)要好于非质子性溶剂(氯仿、乙腈、甲苯), 在甲醇中得到的产率最高, 反应时间也最短, 而在水、二氯甲烷或者 1,4-二氧六环中反应很难进行. 另外, 催化剂的用量对反应也有重要影响, 在 5 mol% *L*-脯氨酸存在下反应的产率只有 56%, *L*-脯氨酸的用量提高到 10 mol%, 产率也相应提高到 78%, 当 *L*-脯氨酸为 15% 时, 产率达到最高(90%), 用量再提高到 20%, 产率不仅没有提高反而有所下降(88%), 所以最终选择 *L*-脯氨酸的用量为 15%. 在反应中芳香醛和脂肪醛都能进行, 芳香醛都能得到较高的收率(69%~92%), 而脂肪醛的收率只有中等(42%~51%).

1.2 六元单杂环的合成

1.2.1 吡啶环的合成

1,4-二氢吡啶(1,4-DHPs)及其衍生物是一类重要的生物活性分子, 具有钙离子通道调节等作用, 在医药领域具有重要的应用价值^[20]. 这类化合物的经典合成方法是 Hantzsch 合成法^[21], 是通过酸催化下的醛、 β -二羰基化合物和氨的三组分缩合反应来完成的, 但是该方法的产率比较低, 已经有很多文献对该合成方法进行了改进^[22,23]. 最近, Sivamurugan 等^[24]采用 *L*-脯氨酸的锌盐为催化剂, 在无溶剂条件下通过 1,3-二羰基化合物、芳醛及醋酸铵的三组分反应(Eq. 4), 高产率地得到了 1,4-二氢吡啶衍生物 **4**, 催化剂的用量仅为 4 mol%, 反应可以在加热条件下进行, 也可以在微波辐射下进行, 在微波条件下进行只需要 2~4 min, 产率在 80% 以上.

Kumar 等^[25]直接采用 *L*-脯氨酸为催化剂, 在无溶剂条件下通过肉桂醛、取代苯胺及 β -酮酸酯的三组分反应(Eq. 5), 该反应的条件温和, 只需要在室温下反应 1 h 即可得到 80% 以上的目标产物 **5**. 除 *L*-脯氨酸外, 其他有机小分子, 例如: 氨基酸(酸性、碱性和中性)、麻黄碱及金鸡纳碱等生物碱都具有一定的催化效果, 但还是 *L*-脯氨酸的催化效果最好.

Jiang 等^[26]则采用 *L*-脯氨酸催化的丁炔二酸酯、胺、 β -二羰基化合物和甲醛的四组分反应(Eq. 6), 一步得到了官能化的多取代 1,4-二氢吡啶 **6**. 在该多组分过程中包含有氢化/Knoevenagel 缩合/Michael 加成/分子内环

合等一系列反应. 作者考察了催化剂(质子酸、Lewis 酸、氨基酸)、溶剂、底物的物质的量比及温度对反应的影响. 该方法具有较好的底物适应性, 炔类化合物还可以是炔酮, 胺可以是芳香胺也可以是脂肪胺, β -二羰基化合物包括乙酰丙酮、乙酰乙酸乙酯和苯甲酰丙酮, 醛除甲醛外, 还可以是乙醛和对硝基苯甲醛.

随后, Jiang 等^[27]在原来研究工作的基础上, 研究了 *L*-脯氨酸催化下的炔酮、胺、活性亚甲基化合物和两分子甲醛的五组分 Domino 反应(Eq. 7), 一步合成了 1,2,3,4-四氢吡啶衍生物 7. 该多组分反应(MCR)过程涉及到氢胺化/Prins 反应/Mannich 型反应/分子内脱水-环化等一系列 Domino 反应过程. 反应物中的胺为甲胺和乙胺, 而活性亚甲基化合物则可以是乙酰丙酮、丙二腈、丙二酸二乙酯、乙酰乙酸乙酯、苯甲酰乙酸乙酯等.

我们^[28]以 *L*-脯氨酸为催化剂, 利用烯胺酮、芳醛和丙二腈的三组分反应合成了一系列八氢化喹啉衍生物 8 (Eq. 8). 当烯胺酮中的 R 取代基为羧乙基时, 在发生三组分反应的同时还要进一步发生分子内的环化反应, 得到咪唑并喹啉衍生物 9.

Karade^[29]和 Kumar 等^[30]几乎同时报道了 *L*-脯氨酸催化下的取代苯甲醛、达咪酮、乙酰乙酸乙酯及醋酸铵的四组分 Hantzsch 反应(Eq. 9), 合成了一系列多氢化喹啉衍生物 10. 研究表明催化剂 *L*-脯氨酸对该反应起关键作用, 在没有 *L*-脯氨酸存在时, 该四组分回流反应 24 小时只生成 73% 的苯甲醛与达咪酮的 Knoevenagel 缩合产物, 当加入 5 mol% 的 *L*-脯氨酸时反应就能够顺利进行得到 73% 的目标产物. 当 *L*-脯氨酸用量为 10 mol% 时, 产率可以高达 92%.

Raju 等^[31]以异噁唑胺代替醋酸铵进行类似的四组分反应, 首次得到了异噁唑基取代的多氢化喹啉衍生物 11 (Eq. 10).

最近, Xu 等^[32]以 *L*-脯氨酸作为手性催化剂, 通过 β -酮酸酯、取代苯胺及甲醛的不对称多组分 Cascade 反应合成了一系列手性的四氢吡啶衍生物 12 (Eq. 11), 并且取得了中等的收率和中等的 *ee* 值. 以乙酰乙酸乙酯与甲醛和对甲氧基苯胺为例, 反应在 THF 溶剂中以 20 mol% *L*-脯氨酸为催化剂在 16 °C 反应 6 h, 反应的收率为 63%, *ee* 值为 65%.

自 1976 年 Krohnke^[33]发现 2,4,6-三芳基吡啶的合成方法以来, 人们对 2,4,6-三芳基和其他多芳基取代的吡啶的合成方法进行了深入的研究^[34-37], 但是这些方法

还存在需要强碱或者强酸催化, 处理过程复杂, 纯化困难, 需要多步反应等等不足. Mukhopadhyay 等^[38]报道了 *L*-脯氨酸催化的多取代吡啶的一步合成法, 芳醛、芳酮和醋酸铵按照 1 : 2 : 1.3 的物质的量比在 15 mol% 的 *L*-脯氨酸催化下在乙醇中室温反应 3~4 h 就可以得到高产率的 2,4,6-三芳基吡啶 **13** (Eq. 12). 如果采用脂肪酮与 2 equiv. 的芳香醛及氨进行类似反应, 则得到 3-取代-2,6-二芳基吡啶-4-酮 **14**^[39] (Eq. 13).

最近, 我们^[40]报道了 *L*-脯氨酸催化下, 通过醛、胺及 4-羟基吡喃酮的五组分反应, 合成了一系列 3,3'-芳亚甲基双(4-羟基-6-甲基吡啶酮)衍生物 **15** (Eq. 14). 我们详细考察了不同的有机小分子催化剂、溶剂、温度及催化剂用量对反应的影响, 得到最佳的反应条件是以 10 mol% *L*-脯氨酸为催化剂, 溶剂为乙醇, 反应在回流状态下进行, 可以获得 82% 以上收率的目标产物.

1.2.2 吡喃环的合成

多官能化取代的吡喃也是一类重要的杂环化合物, 具有广泛的生物和药理活性^[41], 这类化合物通常通过

在非均相碱性催化剂存在下活性亚甲基化合物对芳亚甲基丙二腈的加成反应来实现^[42,43]. 该类化合物也可以采用醛、活性亚甲基化合物及丙二腈的三组分反应来制备^[44]. Elnagdi 等^[45]采用 10 mol% 的 *L*-脯氨酸为手性催化剂, 通过苯甲醛、丙二腈与活性亚甲基化合物的三组分反应, 得到了中等的对映选择性的含有氰基和氨基等官能团的 4*H*-吡喃类化合物 **16** (Eq. 15). 活性亚甲基化合物可以是乙酰乙酸乙酯、乙酰丙酮、苯甲酰乙酸乙酯、乙酰乙酸苄酯、苯甲酰乙腈及丙二酸二乙酯.

Balalaie 等^[46]以 *L*-脯氨酸为催化剂, 通过芳醛、达咪酮与丙二腈或者氰乙酸酯的三组分反应, 合成了四氢化苯并[*b*]吡喃衍生物 **17** (Eq. 16). 反应在水介质中进行, 为四氢吡喃类化合物的合成提供了一条绿色合成的方法.

Shanthi 等^[47]报道了水介质中 *L*-脯氨酸催化下取代水杨醛、丙二腈、吲哚的三组分反应, 得到了具有抗氧化活性的吲哚取代的苯丙吡喃衍生物 **18** (Eq. 17). 这些化合物表现出很好的自由基捕获能力, 具有非常高的还原能力.

1.2.3 嘧啶环的合成

二氢嘧啶(DHPM)是重要的含氮杂环化合物,它具有抗肿瘤、抗菌等广泛的生物活性. Biginelli 反应是合成该类化合物的经典方法,它是利用酸催化下乙酰乙酸乙酯、苯甲醛与尿素的三组分缩合反应生成 3,4-二氢嘧啶-2(1*H*)-酮^[48]. 人们对 Biginelli 反应进行了广泛深入的研究,发现许多类型的催化剂均可以催化该反应^[49],甚至无催化剂无溶剂条件下该反应仍可以进行^[50]. Nagaiah 等^[51]报道了 *L*-脯氨酸催化下醛、 β -二羰基化合物和尿素或者硫脲的 Biginelli 反应(Eq. 18),只需要 10 mol% 的 *L*-脯氨酸就能够顺利催化该反应,反应在无溶剂条件下在室温下反应 1~3 h 就能够得到高产率的 3,4-二氢嘧啶-2(1*H*)-酮衍生物 **19**.

1.2.4 噻嗪环的合成

Perumal 等^[52]报道了 *L*-脯氨酸催化的 2-[(2-氧代-2-芳乙基)砜基]乙酸乙酯与芳醛及胺的假四组分反应,得到了一系列 6-芳酰基-1,1-二氧代-3,5-二芳基-1,4-噻嗪-2-羧酸酯(**20**) (Eq. 19). 进一步的生物活性研究表明,这类化合物具有很好的抗分支杆菌的活性.

随后,他们^[53]报道了 *L*-脯氨酸催化的硫代酮酸酯与芳醛及胺的三组分 Domino 反应,非对映选择性地生成了反式-6-芳酰基-5-芳基噻嗪酮(**21**) (Eq. 20). 在产物的结构中芳酰基与邻位的芳基处于反式位置. 产物的结构经过单晶 X 射线衍射分析确证,晶体结构分析表明六元噻嗪环采取扭船式构象,在该构象中两个大基团芳酰

基和芳基处于平伏键,这种构象最稳定,这也可以解释反应只生成反式产物的原因.

2 稠杂环的合成

2.1 双杂环的合成

2.1.1 喹啉环的合成

喹啉是一类重要的含氮杂环化合物,具有广泛的生物和药理活性. 喹啉及其衍生物的合成方法有多种,其中氢化喹啉的合成一般采用多组分反应进行合成.

Chandrasekhar 等^[54]报道了 *L*-脯氨酸催化下的邻氨基苯乙酮与取代苯甲醛的缩合环化反应,一步合成了 2-芳基-2,3-二氢化喹啉-4(1*H*)-酮(**22**) (Eq. 21). 该反应中催化剂 *L*-脯氨酸的用量比一般的反应要多(30 mol%). 反应中底物芳醛的适应性比较广,苯环上供电子取代基和吸电子取代基均能顺利进行.

2.1.2 香豆素环的合成

香豆素是一类具有广泛存在于天然产物的杂环化合物,在医药、染料等方面具有重要的应用价值. 香豆素环的构建主要包括 Pechmann^[55], Perkin^[56], Knoevenagel^[57], Reformasky^[58], Wittig^[59]等反应. 一般 3-取代香豆素都是采用水杨醛与活性亚甲基化合物的 Knoevenagel 缩合反应制得的,反应的催化剂一般为过渡金属催化剂. Karade 等^[60]采用 *L*-脯氨酸作为催化剂,通过取代水杨醛与活性亚甲基化合物(包括乙酰乙酸乙酯、丙二酸二乙酯、氰乙酰乙酸乙酯、丙二酸、丙二腈、麦氏酸)反应合成了一系列 3-取代香豆素衍生物 **23** (Eq. 22). 反应在无溶剂条件下进行,该方法具有反应时间短(0.5 h)、产率高、后处理方便、环境友好等优点.

最近,我们^[61]研究了 *L*-脯氨酸催化下的水杨醛与 4-羟基-6-甲基吡喃-2-酮的反应,结果发生了吡喃环的开环反应,得到了 3-乙酰乙酰基香豆素 **24** (Eq. 23). 光谱研究表明产物中的 3-位乙酰乙酰取代基是以烯醇形式存在的,这种烯醇式结构可以与香豆素环形成一个大的共轭结构,而使产物的稳定性增加.

2.1.3 吡喃并吡唑环的合成

吡喃并[2,3-*c*]吡唑也是研究得比较多的具有抗肿瘤等广泛生物活性的双杂环化合物, 该类化合物一般采用碱催化下醛、丙二腈、吡唑啉酮的三组分反应来制备^[62]. Li 等^[63]以 *D,L*-脯氨酸为催化剂, 利用芳醛、丙二腈、3-甲基-1-苯基-2-吡唑啉-5-酮的三组分反应, 合成了一系列 6-氨基-5-氰基-4-芳基-1,4-二氢化吡喃并[2,3-*c*]吡唑 (25) (Eq. 24). 反应在无溶剂条件在室温下研磨就能顺利完成.

最近, Myrbohm 等^[64]报道了 10 mol% 的 *L*-脯氨酸催化下乙酰乙酸乙酯、水合肼、丙二腈、醛的四组分反应 (Eq. 25), 合成了一系列 6-氨基-4-脂肪基/芳基-3-甲基-2,4-二氢化吡喃并[2,3-*c*]吡唑-5-腈 (26). 该反应在水介质中回流反应 10~20 min 就能够完成. 反应过程中首先是乙酰乙酸乙酯与水合肼反应生成中间体 3-甲基-1*H*-吡唑-5(4*H*)-酮, 然后再与芳醛及丙二腈发生上述三组分反应.

Zhao 等^[65]报道了 *L*-脯氨酸和手性硫脲组成的联合手性催化剂催化的 3-甲基-2-吡唑啉-5-酮与芳亚甲基丙二腈的不对称缩合环化反应 (Eq. 26), 对映选择性地得到了二氢化吡喃并[2,3-*c*]吡唑衍生物 27, 反应的收率较高, 但是, 对映选择性比较差 (11%~72% *ee*), 构型为 *R* 型.

2.1.4 吡喃并嘧啶环的合成

吡喃并嘧啶双杂环化合物由于具有抗肿瘤、抗菌等活性而得到人们的极大兴趣. 其中, 7-氨基-6-氰基-5-芳

基-5*H*-吡喃并[2,3-*d*]嘧啶-(1*H*,3*H*)-2,4-二酮是研究得最多的化合物, 这类化合物一般采用芳亚甲基丙二腈与巴比妥酸反应而得. Balalaie 等^[66]报道了 *L*-脯氨酸催化下芳醛、丙二腈、巴比妥酸或者硫代巴比妥酸的三组分反应 (Eq. 27), 生成了吡喃并[2,3-*d*]嘧啶衍生物 28, 该反应催化剂 *L*-脯氨酸的用量仅为 5 mol%, 反应在乙醇水溶液中于室温下反应 2 h 即可完成.

Tripathi 等^[67]报道了 *L*-脯氨酸/三氟乙酸催化的 3,4-二氢-(2*H*)-吡喃、脲/硫脲、醛的三组分反应 (Eq. 28), 非对映选择性地合成了六氢化吡喃并[2,3-*d*]嘧啶酮 (或者硫代酮) 衍生物 29. 反应中的催化剂为 15 mol% *L*-脯氨酸和 6 mol% 的三氟乙酸, 该反应具有很好的非对映选择性, 文中对反应机理进行了探讨, 并通过计算机模拟对反应的过渡态进行了研究.

2.1.5 其它双杂环的合成

吡啶并[2,3-*d*]嘧啶是一类在医药领域有重要应用价值的稠杂环化合物, 具有抗肿瘤、抗菌等广泛的生物活性. 吡啶并[2,3-*d*]嘧啶环的构建一般采用两种方法, 一种是在原有嘧啶环的基础上再形成一个吡啶环, 另外一种是在原有吡啶环的基础上新构建一个嘧啶环. 这两种方法都是通过一些多组分反应实现的^[68~70]. 最近,

Singh 等^[71]利用 *L*-脯氨酸催化的 6-氨基-1,3-二甲基尿嘧啶、醛、丁炔二酸二酯的三组分 Domino 反应, 一步合成了高度官能团化的吡啶并[2,3-*d*]嘧啶衍生物 **30** (Eq. 29). 该反应是一个由 Knoevenagel 缩合反应和一个[4+2]的杂-Diels-Alder 反应构成的 Domino 反应过程.

吡啶并[3,4-*b*]吡啶也是一类重要的杂环骨架, 含有该骨架的化合物具有多种药理活性, 这类化合物一般采用 5-氨基吡啶与 α,β -不饱和腈或者麦氏酸的芳亚甲基衍生物的反应来制备. 我们^[72]利用 *L*-脯氨酸催化的醛、5-氨基吡啶、麦氏酸的三组分反应合成了一系列吡啶并[3,4-*b*]吡啶衍生物 **31** (Eq. 30).

苯并咪唑也是引起众多科学家关注的化合物, 它的合成方法有三种: 一是邻苯二胺与羧酸及其衍生物(包括腈、酰胺、原酸酯)在强烈脱水条件下反应; 第二种方法是未取代苯并咪唑的直接 *N*-烷基化; 第三种方法是酸催化下邻苯二胺与醛的反应. Adapa 等^[73]报道了 *L*-脯氨酸催化的邻苯二胺与醛的反应, 合成了一系列 2-芳基-1-芳甲基-1*H*-苯并咪唑衍生物 **32** (Eq. 31). 该方法具有很好的选择性, 对于非对称的邻苯二胺只生成一种产物.

喹啉也是一类被广泛研究的具有重要生物活性的杂环化合物, 其合成方法有多种, 但是以靛红酸酐为原料的多组分反应是一种最为方便的制备方法. Kumari 等^[74]报道了 *L*-脯氨酸催化下靛红酸酐、醛、胺或醋酸铵的三组分反应一锅合成 2,3-二氢化-4(1*H*)-喹啉酮(**33**)的方法(Eq. 32). 该反应以水作溶剂, 在微波辐射下反应 7~8 min 即可完成. 该方法具有反应时间短、产率高、后处理简单、环境友好等优点.

2.2 三杂环的合成

2.2.1 吡啶环的合成

吡啶是一类在天然产物和医药领域具有重要应用价值的杂环化合物, 具有抗寄生虫、抗菌、抗肿瘤等活性. 吡啶是 1,4-二氢吡啶的衍生物, 其制备方法一般以醛、达咪酮、胺或者醋酸铵为原料, 在有机溶剂中传统热反应合成^[75], 或在水中用十二烷基磺酸钠(SDS)催化合成^[76], 或在微波辐射促进下合成^[77]. Nikpassand 等^[78]报道了 *L*-脯氨酸催化的芳醛、达咪酮、醋酸铵三组分一锅合成氢化吡啶衍生物 **34** (Eq. 33). 反应在水介质中进行, *L*-脯氨酸的用量为 15 mol%, 由于 *L*-脯氨酸溶于水, 而生成的产物却不溶于水中, 所以通过简单的抽滤就能够将催化剂与产物分离, 得到的含有 *L*-脯氨酸的水还可以重复使用, 重复使用六次产率没有降低.

随后, 他们^[79]采用超声波促进的 *L*-脯氨酸催化的类似三组分反应, 合成了结构中含有偶氮基结构片断的氢化吡啶衍生物 **35** (Eq. 34).

2.2.2 咪唑并喹啉环的合成

人们最初从鬼臼树脂中发现了一种抗肿瘤木酚素—鬼臼毒素, 其具有抗癌、抗肿瘤等重要的生物活性, 还可以通过绑定管蛋白抑制微管组合和作为 DNA 局部

酶抑制剂. 20 世纪 50 年代, 人们曾经尝试用它来治疗各类肿瘤, 没有获得成功, 原因是在治疗过程中虽然有一定的效果但是同时出现了复杂的毒副作用. 人们希望通过对其结构修饰来获得治疗效果好而毒性小的这类药物, 因此鬼臼毒素及其衍生物合成及药物学研究吸引了人们众多的目光. 4-氮杂鬼臼毒素由于其抗肿瘤活性好而受到人们的广泛关注. 4-氮杂鬼臼毒素的母核是呋喃并[3,4-*b*]喹啉, 该骨架一般采用醛、芳胺、季酮酸的三组分反应来构建^[80,81], 但在该方法中, 只要具有强供电子基的芳胺才能反应. 我们^[82]研究了 *L*-脯氨酸催化的醛、芳胺、季酮酸的三组分反应, 一步方便地合成了一系列 4-氮杂鬼臼毒素衍生物 **36** (Eq. 35). 在该方法中底物的适应性更广, 对于芳胺可以拓展到弱的供电子基团甚至是一些弱的吸电子基团. 通过该方法我们得到了一些新的 4-氮杂鬼臼毒素衍生物, 部分化合物表现出很强的抗肿瘤活性.

我们^[83]还利用 *L*-脯氨酸催化的烯胺酮与醛及季酮酸的三组分反应, 合成了一类四氢化呋喃并[3,4-*b*]喹啉-1,8-二酮衍生物 **37** (Eq. 36). 我们考察了溶剂、温度、不同有机小分子催化剂及催化剂用量对该反应的影响, 反应用 10 mol% *L*-脯氨酸作为催化剂, 在乙醇中回流反应 1.5-2 小时, 可以得到 91% 以上的目标产物.

2.2.3 其它三杂环的合成

二氢化吡喃并[*c*]色烯及其衍生物由于具有抗过敏、抗肿瘤等广泛的生物活性而受到人们的广泛关注. Balalaie 等^[84]报道了 *L*-脯氨酸催化下芳醛、丙二腈、4-

羟基香豆素三组分反应合成 2-氨基-4-芳基-3-氰基-5-氧代-4*H*,5*H*-吡喃并[3,2-*c*]色烯(**38**) (Eq. 37). 反应在 1 : 1 的乙醇水溶液中进行, 催化剂可以是 *L*-脯氨酸, 也可以用磷酸氢铵(DHAP).

我们^[85]利用 *L*-脯氨酸催化的 5-氨基-1-苯基-3-甲基吡唑、醛、季酮酸的三组分反应, 合成了一系列二氢化呋喃并[3',4':5,6]吡啶并[2,3-*c*]吡唑衍生物 **39** (Eq. 38). 同样, 如果用 1,3-茛二酮代替季酮酸, 则可以得到另一类茛并[2',1':5,6]吡啶并[2,3-*c*]吡唑衍生物. 反应在 10 mol% *L*-脯氨酸催化下在乙醇中回流 0.5~3 h 即可完成, 由于产物难溶于乙醇而 *L*-脯氨酸则易溶解于乙醇中, 所以产物可以通过简单的抽滤就能够将催化剂与产物分离, 得到的含有 *L*-脯氨酸的乙醇溶液还可以重复使用, 重复使用六次产率没有降低.

最近, 我们^[86]报道了 *L*-脯氨酸催化下靛红与烯胺酮的两组分 Domino 反应, 一步方便地合成了天然产物的母核吡咯并[2,3,4-*kl*]吡啶-1-酮衍生物 **40** (Eq. 39). 反应在甲苯溶剂中回流状态下进行, 产物的结构与烯胺酮

的结构有关, 对于达咪酮与芳胺生成的烯胺酮进行该反应时得到 4,5-二氢吡咯并[2,3,4-*k*]吡啶-1-酮衍生物, 而当用 1,3-环己二酮与芳胺生成的烯胺酮进行该反应时, 得到的是芳构化产物吡咯并[2,3,4-*k*]吡啶-1-酮衍生物. 因此, 我们可以通过烯胺酮结构的改变得到不同的产物, 实现产物的多样性合成.

Perumal 等^[87]报道了 *L*-脯氨酸催化的 3-氨基-2-丁烯腈、苯肼、芳醛、2-羟基萘-1,4-二酮的四组分反应, 合成了一系列 7-芳基-8-甲基-10-苯基-5*H*-苯并[*h*]吡唑并[3,4-*b*]喹啉-5,6(10*H*)-二酮衍生物 **41** (Eq. 40). 反应以水作溶剂, 催化剂 *L*-脯氨酸的用量为 40 mol%.

最近, Khalafi-Nezhad 等^[88]报道了 20 mol% *L*-脯氨酸催化的取代苯胺、醛、巴比妥酸或者硫代巴比妥酸的三组分反应, 一步区域选择性地合成了 5-芳基嘧啶并[4,5-*b*]喹啉二酮 **42** (Eq. 41). 反应在水介质中进行, 为该类药物提供了一种绿色合成方法.

吩噻嗪也是重要的三环化合物, 是一些药物分子的

骨架^[89~91]. 最近马大为教授课题组^[92]报道了 *CuI/L*-脯氨酸催化的 2-碘苯胺与 2-溴苯硫酚的串联 C—S 和 C—N 成键反应, 一步合成得到了取代吩噻嗪 **43** (Eq. 42).

3 螺杂环的合成

3.1 螺吡啶环的合成

吡啶 3-位上与其它杂环相连的螺吡啶化合物是许多药物和天然生物碱的核心结构, 例如生物碱 spirotryprostatins A 和 B^[93]. 螺吡啶环的构建一般采用靛红参与的多组分反应^[94~96]. 我们^[97]研究了水介质中 *L*-脯氨酸催化的靛红、丙二腈(或者氰乙酸酯)及活性亚甲基化合物(包括季酮酸、达咪酮、1,3-环己二酮、4-羟基吡喃酮、乙酰乙酸乙酯、吡啶酮、4-羟基香豆素、4-羟基喹啉酮)的三组分反应, 一步高产率地合成了具有吡喃结构的螺吡啶化合物 **44** (Eq. 43). Singh 等^[98]也报道了类似的 *L*-脯氨酸催化的靛红、丙二腈(氰乙酸酯)、达咪酮或者巴比妥酸的三组分反应, 该反应在乙醇中室温下进行, 仅需要 6~15 min 即可完成.

Bazgir 等^[99]研究了水介质中 *L*-脯氨酸催化的靛红、5-氨基吡唑、季酮酸或者 2-羟基-1,11-萘醌的三组分反应 **45** (Eq. 44), 得到了含有多种杂环结构单元的螺吡啶化合物.

Bazgir 等^[100]报道了 *L*-脯氨酸催化的靛红、烯胺、1,3-茛二酮的三组分反应 **46** (Eq. 45), 合成了一系列结构新颖的螺吡啶化合物. 催化剂 *L*-脯氨酸的用量为 20 mol%, 反应在正丙醇中回流 10 min 才能完成. 为了考察该反应的适应性, 他们还研究了范醌、烯胺与 1,3-茛二酮及靛红、烯胺与丙二腈的三组分反应, 反应都能够

顺利进行得到预期的螺喹啉产物。

3.2 其它螺杂环的合成

Chandrasekhar 等^[101]研究了 *L*-脯氨酸催化的取代邻羟基苯乙酮与环己酮衍生物的反应 (Eq. 46), 合成了一系列含有黄烷酮结构单元的螺杂环化合物 **47**. 反应在 DMF 溶剂中于 80 °C 进行, 催化剂 *L*-脯氨酸的用量为 30 mol%.

Wu 等^[102]报道了 *L*-脯氨酸催化的 9-菲醇与甲醛的反应 (Eq. 47), 得到了螺菲酮衍生物 **48**, 反应中 *L*-脯氨酸的用量只要 5 mol%, 而且可以回收利用, 该反应可能经过生成 Mannich 碱和 10-亚甲基-9-菲酮中间体.

4 结束语

总之, 与一般的金属催化剂相比 *L*-脯氨酸具有易得、价廉、无毒、无害等优点, 另外, 由于 *L*-脯氨酸的水溶性好, 而一般有机物在水中的溶解度比较小, 这样通过简单的洗涤或者萃取即可除去反应体系中的催化剂 *L*-脯氨酸, 使得反应的后处理十分方便. 而且, 大多数 *L*-脯氨酸催化的反应可以在水中进行, 使得该合成方法更加符合绿色化学的要求. 所以, *L*-脯氨酸催化的杂环化合物的合成是现代的更安全更环保的绿色化学方法. 目前, *L*-脯氨酸催化的杂环骨架的构建得到的大多数是消旋体, 有一些反应虽然能够得到光学活性体, 但其选择性还比较差. 如何提高 *L*-脯氨酸催化剂在多组分反应中的对映选择性, 实现不对称催化反应是有待于人们进一步开展深入研究的课题.

由于杂环化合物在医药、农药、材料等领域具有广泛的应用价值, 发展以绿色化学为主线的杂环化合物的合成方法, 构筑更多新的、具有更高生物活性的新型杂环化合物, 同时推动杂环化合物的绿色合成技术在工业化方面的应用, 将使得 *L*-脯氨酸催化的杂环化合物的合成得到更大的发展.

References

- List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. III *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548.
- List, B.; Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471.
- Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. III. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580.
- Gewald, K. *Chem. Ber.* **1965**, 98, 3571.
- Sampson, N.; Bartlett, P. J. *Org. Chem.* **1991**, 56, 7179.
- Wang, T.; Huang, X. G.; Liu, J.; Li, B.; Wu, J. J.; Chen, K. X.; Zhu, W. L.; Xu, X. Y.; Zeng, B. B. *Synlett* **2010**, 1351.
- Lambardino, J. G.; Wiseman, E. H. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 1182.
- Siddiqui, S. A.; Narkhede, U. C.; Palimkar, S. S.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 3539.
- Wang, J.; Mason, R.; Derveer, D. V.; Feng, K.; Bu, X. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5415.
- Sarshar, S.; Siev, D.; Mjalli, A. M. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 835.
- Shaabani, A.; Rahmati, A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 249, 246.
- Sangshetti, J. N.; Kokare, N. D.; Kotharkar, S. A.; Shinde, D. B. *J. Chem. Sci.* **2008**, 120, 463.
- Bogevig, A.; Kumaragurubaran, N.; Juhl, K.; Zhuang, W.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 1790.
- Balalaie, S.; Arabanian, A. *Green Chem.* **2002**, 2, 274.
- Heravi, M. M.; Derikvand, F.; Bamoharram, F. F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 263, 112.
- Sadeghi, B.; Mirjalili, B. B. F.; Hashemi, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2575.
- Karimi, A. R.; Alimohammadi, Z.; Azizian, J.; Mohammadi, A. A.; Mohammadzadeh, M. R. *Catal. Commun.* **2006**, 7, 728.
- Samai, S.; Nandi, G. C.; Singh, P.; Singh, M. S. *Tetrahedron* **2009**,

- 65, 10155.
- [20] Love, B.; Goodman, M. M.; Snader, K. M.; Tedeschi, R.; Macko, E. *J. Med. Chem.* **1974**, *19*, 956.
- [21] Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1.
- [22] Eisner, U.; Kuthan, J. *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 1.
- [23] Stout, D. M.; Meyers, A. T. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 223.
- [24] Sivamurugan, V.; Kumar, R. S.; Palanichamy, M.; Murugesan, V. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 969.
- [25] Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3477.
- [26] Jiang, H.; Mai, R.; Cao, H.; Zhu, Q.; Liu, X. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4943.
- [27] Jiang, H.; Li, J.; Chen, Z. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9721.
- [28] Shi, C. L.; Chen, H.; Li, Y.; Shi, D. Q.; Ji, M. *J. Chem. Res.* **2008**, *534*.
- [29] Karade, N. N.; Budhewar, V. H.; Shinde, S. V.; Jadhav, W. N. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 16.
- [30] Kumar, A.; Maurya, R. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1946.
- [31] Rajanarendar, E.; Reddy, M. N.; Raju, S. *Indian J. Chem.* **2011**, *50B*, 751.
- [32] Yu, D.; Wang, Y.; Xu, P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3273.
- [33] Krohnke, F. *Synthesis* **1976**, 1.
- [34] Potts, K. T.; Cipullo, M. J.; Ralli, P.; Theodoridis, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3584.
- [35] Palacios, F.; De Retana, A. M. O.; Oyarzabal, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4577.
- [36] Smith, C. B.; Raston, C. L.; Sobolev, A. N. *Green Chem.* **2005**, *7*, 650.
- [37] Smith, N. M.; Raston, C. L.; Smith, C. B.; Sobolev, A. N. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1185.
- [38] Mukhopadhyay, C.; Tapaswi, P. K.; Butcher, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1797.
- [39] Srinivasan, M.; Perumal, S.; Selvaraj, S. *ARKIVOC* **2005**, 201.
- [40] Shi, C. L.; Shi, D. Q.; Kim, S. H.; Huang, Z. B.; Ji, M. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 547.
- [41] McGlacken, G. P.; Fairlamb, I. J. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 369.
- [42] Balalaie, S.; Ramezanpour, S.; Bararjanian, M.; Gross, J. H. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1078.
- [43] Nagarajan, A. S.; Reddy, B. S. *Synlett* **2009**, 2002.
- [44] Banerjee, S.; Horn, A.; Khatri, H.; Sereda, G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1878.
- [45] Elnagdi, N. M. H.; Al-Hokbany, N. S. *Molecules* **2012**, *17*, 4300.
- [46] Balalaie, S.; Bararjanian, M.; Amani, M.; Movassagh, B. *Synlett* **2006**, 263.
- [47] Shanthi, G.; Perumal, P. T.; Rao, U.; Sehgal, P. K. *Indian J. Chem.* **2009**, *48B*, 1319.
- [48] Biginelli, P. *Ber.* **1891**, *24*, 1317.
- [49] Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 879.
- [50] Wang, R.; Liu, Z. Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3952.
- [51] Yadav, J. S.; Kumar, S. P.; Kondaji, G.; Rao, R. S.; Nagaiah, K. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1168.
- [52] Indumathi, S.; Perumal, S.; Banerjee, D.; Yogeewari, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4978.
- [53] Indumathi, S.; Perumal, S.; Menendez, J. C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7101.
- [54] Chandrasekhar, S.; Vijeender, K.; Srdhar, C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4935.
- [55] Pechmann, V. H.; Duisberg, C. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 929.
- [56] Perkin, W. H.; Henry, W. S. *J. Chem. Soc.* **1875**, 28, 10.
- [57] Jones, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1257.
- [58] Shriner, R. L. *Org. React.* **1942**, *1*, 15.
- [59] Maercker, A. *Org. Synth.* **1934**, *14*, 270.
- [60] Karade, N. N.; Gampawar, S. V.; Shinde, S. V.; Jadhav, W. N. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 1686.
- [61] Shi, C. L.; Shi, D. Q. *J. Chem. Res.* **2011**, 585.
- [62] Junek, H.; Aigner, H. *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 914.
- [63] Guo, S. B.; Wang, S. X.; Li, J. T. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2111.
- [64] Mecadon, H.; Rohman, M. R.; Kharbanger, I.; Laloo, B. M.; Kharkongor, I.; Rajbangshi, M.; Myrboh, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3228.
- [65] Muramulla, S.; Zhao, C. G. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3905.
- [66] Bararjanian, M.; Balalaie, S.; Movassagh, B.; Amani, A. M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2009**, *6*, 436.
- [67] Pandey, J.; Anand, N.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9350.
- [68] Wang, X. S.; Zeng, Z. S.; Shi, D. Q.; Wei, X. Y.; Zong, Z. M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4331.
- [69] Mont, N.; Teixido, J.; Borrella, J. I.; Kappe, C. O. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5385.
- [70] Shi, D. Q.; Niu, L. H.; Shi, J. W.; Wang, X. S.; Ji, S. J. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 1083.
- [71] Samai, S.; Nandi, C. S.; Chowdhury, S.; Singh, M. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5935.
- [72] Shi, C. L.; Chen, H.; Shi, D. Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 351.
- [73] Varala, R.; Nasreen, A.; Enugala, R.; Adapa, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 69.
- [74] Kumari, K.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. *Indian J. Chem.* **2012**, *51B*, 860.
- [75] Chebanov, V. A.; Saraev, V. E.; Kobzar, K. M.; Desenko, S. M.; Orlov, V. D.; Gura, E. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *442*, 571.
- [76] Shi, D. Q.; Shi, J. W.; Yao, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 239.
- [77] Wang, X. S.; Shi, D. Q.; Wang, S. H.; Tu, S. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 1291.
- [78] Zare, L.; Nikpassand, M. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 531.
- [79] Nikpassand, M.; Zare, L.; Saberi, M. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 289.
- [80] Tratat, C.; Renault, S. G.; Husson, H. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3187.
- [81] Tu, S. J.; Zhang, Y.; Zhang, J. Y.; Jiang, B.; Jia, R. H.; Zhang, J. P.; Ji, S. J. *Synlett* **2006**, 2785.
- [82] Shi, C. L.; Wang, J. X.; Chen, H.; Shi, D. Q. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 430.
- [83] Shi, C. L.; Chen, H.; Shi, D. Q. *J. Heterocycl. Chem.* **2012**, *49*, 125.
- [84] Abdolmohammadi, S.; Balalaie, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3299.
- [85] Shi, C. L.; Shi, D. Q.; Kim, S. H.; Huang, Z. B.; Ji, S. J.; Ji, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2425.
- [86] Wang, H. Y.; Li, L. L.; Lin, W.; Xu, P.; Huang, Z. B.; Shi, D. Q. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4598.
- [87] Rajesh, S. M.; Bala, B. D.; Perumal, S.; Menendez, J. C. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3248.
- [88] Khalafi-Nezhad, A.; Sarikhani, S.; Shahidzadeh, E. S.; Panali, F. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2876.
- [89] Darvesh, S.; Darvesh, K. V.; McDonald, R. S.; Mataija, D.; Walsh, R.; Mothana, S.; Lockridge, O.; Martin, E. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4200.
- [90] Kubota, K.; Kurebayashi, H.; Miyachi, H.; Tobe, M.; Onishi, M.; Isobe, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2766.
- [91] Bisi, A.; Meli, M.; Gobbi, S.; Rampa, A.; Tolomeo, M.; Disonchet, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6474.
- [92] Ma, D. W.; Geng, Q.; Zhang, H.; Jiang, Y. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1291.
- [93] Redkin, R. G.; Shemchuk, L. A.; Chernykh, V. P.; Shishkin, O. V.; Shishkina, S. V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11444.
- [94] Shanthi, G.; Subbulakshmi, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2057.

- [95] Mohammadi, A. A.; Dabiri, M.; Qaraat, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3804.
- [96] Chandrasekhar, S.; Reddy, N. R.; Sultana, S. S.; Narsihmulu, C.; Reddy, K. V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 338.
- [97] Li, Y. L.; Chen, H.; Shi, C. L.; Shi, D. Q.; Ji, S. J. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 231.
- [98] Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 1323.
- [99] Dabiri, M.; Tisseh, Z. N.; Nobahar, M.; Bazgir, A. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 824.
- [100] Khorrami, A. R.; Kiani, P.; Bazgir, A. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 287.
- [101] Chandrasekhar, S.; Vijeender, K.; Reddy, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6991.
- [102] Wu, X. S.; Lin, S. Z.; Li, M. Z.; You, T. P. *Synlett* **2009**, 1501.

(Cheng, F.)