氧头孢衍生物不对称合成的研究进展

付冬君^a 刘英超^a 李 锋^a 张 恩^a 刘宏民^{*,a,b}^(a) 郑州大学药学院 郑州 450001^(b) 郑州大学新药研发中心 郑州 450001

摘要 氧头孢是 β -内酰胺类药物的代表性母核,其衍生物显著的生物学活性和合成的复杂性对药物化学家极具吸引力.以氧头孢合成中使用的关键方法分类,对氧头孢的合成研究进展进行了综述.

关键词 氧头孢烯; 氧头孢烷; 不对称合成; 抗生素

Recent Advances in Asymmetric Synthesis of Oxacephems

Fu, Dongjun^a Liu, Yingchao^a Li, Feng^a Zhang, En^a Liu, Hongmin^{*,a,b}^(a) School of Pharmaceutical Sciences, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001^(b) New Drug Research & Development Center, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001

Abstract The oxacephems is unique among β -lactams. Due to the interesting biological activity and complex synthesis, its derivatives have attracted immense interest for medicinal chemists. Progresses toward the synthesis of oxacephems were reviewed in terms of the key strategies employed.

Keywords oxacephem; oxacepham; asymmetric synthesis; antibiotic

β -内酰胺化合物是抗生素家族使用最广泛的一类药物,氧头孢是此类抗生素代表性母核.氧头孢是由 β -内酰胺与六元氧杂环稠并而成,包括氧头孢烷(Oxacepham, **1**)和氧头孢烯(Oxacephem, **2**).自1974年Wolfe研究小组^[1~3]成功合成氧头孢化合物以来,其衍生物优秀的抗菌活性及多个手性中心激发了药物化学家的浓厚兴趣^[4](图1).氧头孢衍生物对金黄色葡萄球菌、绿色链球菌等革兰氏阳性菌^[5~7]和结肠杆菌、克雷白氏杆菌属、变形杆菌属等革兰氏阴性菌^[8~10]有强大的杀伤能力,一些氧头孢化合物在临床上作为药物使用.氟氧头孢(Flomoxef, **3**)^[11]和拉氧头孢(Moxalactam, **4**)^[12]是治疗脑膜炎及败血症的代表性药物,可谓抗生素发明史上璀璨夺目的明珠.

近年来,细菌耐药性^[13,14]及氧头孢烯类抗生素的毒副作用^[15,16]越来越制约其发展和临床应用,合成与研发新型氧头孢化合物是解决此问题最有效的途径之一.同时,数量浩繁的论文及专利大多阐述氧头孢衍生物的构效关系或生物活性,却很少有氧头孢衍生物合成方法学

的综述.本文从合成方法的角度出发,详细综述了氧头孢衍生物不对称合成策略的研究进展.

1 合成氧头孢烯骨架的策略

1.1 分子内 Witting 反应

具有显著抗菌、消炎等生物活性的拉氧头孢、氟氧头孢及其类似物,均含有光学活性的氧头孢烯骨架.其中,1-氧头孢烯母核大多以廉价的6-氨基青霉烷酸(6-APA, **13**)为起始原料,重点集中在6-位立体性的构筑二氢噁唑环(Eq. 1)^[17].通常的方法可以分为三大类:第一类是在6-位引入醚直链后,经Witting反应形成母核.第二类是在6-位、7-位噁唑环后,经Witting反应形成母核.第三类是在6-位、7-位成噁唑环后,经分子内醚化形成母核.

6-APA的噁唑环在氯气条件下容易开环得到氯化物**15**,随后在氯化锌的催化下完成 β -内酰胺环上氯的取代得到炔丙基醚**16**,产率39%.炔基在 HgSO_4 催化下

* E-mail: liuhm@zzu.edu.cn

Received November 3, 2014; revised December 12, 2014; published online January 7, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81172937).

国家自然科学基金(No. 81172937)资助项目.

图 1 部分有生物活性含氧头孢结构的化合物

Figure 1 Part of bioactive oxacephems and their derivatives

水合成酮, 经分子内 Witting 反应得到母核类似物^[18]. 由于氯代物 **15** 是非对映异构体混合物, 导致旋光性变化, 不能都作为下步反应原料, 故合成 **20** 的总收率仅为 26% (Scheme 1).

1980 年, Kikkawa 等^[19]采用了新的合成方法, 避免了 β -内酰胺手性中心的翻转并有较高收率, 但使用了多种金属试剂, 条件要求苛刻 (Scheme 2).

1.2 分子内亲核取代

1980 年, Yoshioka 等^[20]采用“一锅煮”的方法以 95% 的收率得到亚砷酯 **26**, 合成氧头孢母核 **31** 的总收率达 36%. 在此合成路线中, 原料 6-APA 的碳原子全部应用到母核骨架中, 是“绿色化学”的明显体现, 反应条件整体温和, 适用于工业化生产 (Scheme 3).

Reagents and conditions: (a) Ph_2CNNH_2 ; (b) $p\text{-TsOH}$; (c) Cl_2 ; (d) NaHCO_3 ; (e) $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{OH}$, ZnCl_2 ; (f) PhCOCl ; (g) HgSO_4 , H_2O ; (h) O_3 ; (i) Zn , CH_3COOH ; (j) SOCl_2 , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; (k) PPh_3 ; (l) reflux, dioxane

图式 1 化合物 20 的合成

Scheme 1 Synthesis of compound 20

Reagents and conditons: (a) $\text{CH}_3\text{OCOCOCI}$; (b) Cl_2 ; (c) ZnCl_2 , NEt_3 ; (d) Al-Hg ; (e) PhCH_2COCl ; (f) CH_3MgBr , NEt_3 ; (h) CuBr_2 , $\text{CH}(\text{OEt})_3$; (i) HClO_4

图式 2 化合物 25 的合成

Scheme 2 Synthesis of compound 25

Reagents and conditons: (a) PhCOCl ; (b) CH_3COOOH ; (c) Ph_2CNNH_2 ; (d) PPh_3 ; (e) Cl_2 ; (f) NaI ; (g) Cu_2O , DMSO , H_2O ; (h) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; (i) Cl_2 ; (j) CH_3OLi

图式 3 化合物 32 的合成

Scheme 3 Synthesis of compound 32

1.3 [2,3]- δ 重排

Yanagisawa 和 Ando 等^[21]以 7-氨基头孢烷酸 (7-ACA, **33**)为原料生成亚砷 **34**, 在加热条件下发生 [2,3]- δ 重排, 与硫醇反应得到二硫化物 **36**, 经氯气作用, 得到噻唑环。随后, Eli Lilly 公司^[22]报道了一个优化的方法, 亚砷和三苯基磷反应, 加热条件下直接得到噻唑环, 合成 **38** 的总产率提高了 20% (Scheme 4)。

2 不对称合成氧头孢烷骨架的策略

2.1 亲核取代与分子内闭环

2.1.1 以 4-乙烯氧基氮杂环丁酮为原料

自 1988 年许多学者报道了 4 β -甲基取代的氧头孢烯化合物 OCP-9-176^[23~25], 4 β -甲基的引入显著增强了抗生素对 β -内酰胺酶的稳定性而不改变其抗菌活性。2003 年, Kaluza 等^[26~28]以 4-乙烯氧基氮杂环丁酮 **39** 为原料, 丁基锂参与, 与溴化物直接反应得到氮烷基化产物, 产

率 79%。随后, lewis 酸催化, 经亲核取代进行分子内环合简单高效的合成出多手性 4 β -甲基的氧头孢^[29]。不同酸催化可以得到不同的环合产物^[30], 氧头孢产物为非对应异构体混合物且不易分离, 很容易氧化转化为相应的酮 (Scheme 5)。

5-氧头孢类 β -内酰胺酶抑制剂的共同结构特征是氮杂环丁酮的 C(4)位上有一个烷氧基, 最常见的合成策略是在 C(4)位经亲核取代, 随后闭环反应成五元环或六元环。此方法缺点是容易手性翻转, 得到非对映异构体或外消旋体。2009 年, Koziol 等^[31]使用联二苯酚类手性试剂, 立体选择性的合成苯并氧头孢烷 **51**, *ee* 值高达 82%~99%。4-乙烯氧基氮杂环丁酮与不同的苄溴经亲核取代得到多种底物, Lewis 酸和手性配体共同催化^[32~36], 闭环形成目标苯并物 **51** (Scheme 6)。产物 **54** 也可以由类似方法环合而成 (Scheme 7), 手性配体在对映选择性中起关键作用且能多次循环使用^[37,38]。

Reagents and conditions: (a) heat; (b) benzo[d]oxazole-2-thiol; (c) PPh_3 ; (d) Cl_2 ; (e) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

图式 4 化合物 38 的合成
Scheme 4 Synthesis of compound 38

Reagents and conditions: (a) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$, BuLi , THF, 30 min at -78°C then gradually to r.t.; ($b_1 \sim b_3$) various Lewis acid; (c) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, O_3 , 10 min at -78°C then Me_2S ; (d) PCC/silica gel, CH_2Cl_2 , 6 h, reflux

图式 5 化合物 46 的合成
Scheme 5 Synthesis of compound 46

2002 年, Borsuk 等^[39,40]以糖片段 55 为底物, 成功合成出单一的三环手性氧头孢化合物 58. 糖与 4-乙烯氧基氮杂环丁酮的氮原子烷基化, 经分子内取代离去乙烯氧基, 在 C(6)位上并成三元环(Scheme 8).

近年来, 固相有机合成(SPOS)在制药及相关工业领域广泛应用, 能够高效合成先导化合物, 固相合成 β -内酰胺酶抑制剂引起了研究人员浓厚的兴趣^[41~50]. 这种合成策略的基础是形成环状体系, 同时产物从固相树脂中解裂出来. 有机反应中, SPOS 常见于酰胺的形成^[51~58], 金属钯参与的复分解反应^[59,60], 大环内酯的构

筑^[61,62].

1999 年, 许多学者等^[63~65]采用 SPOS 的方法合成了立体单一的四环氧头孢. DMF 作溶剂, 氯甲基树脂 59 与 4-羟基苯甲醛在 60°C 下加热 24 h, 随后在原甲酸三甲酯作用下得到二甲基缩醛树脂 61. 该树脂在对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)参与下, 与二醇成环. 二异丁基氢化铝(DIBALH)开环形成烷氧基, 与 4-乙烯氧基氮杂环丁酮反应得到氮原子烷基化产物 68 和 69, 三氟化硼乙醚催化分子内环合得到六元环, 同时从树脂中分别解裂得到单一的立体化合物 70 和 71 (Scheme 9).

Reagents and conditions: (a) K_2CO_3 , TBAB, MeCN, reflux, 2 h; (b) TBAF, THF, r.t., 2 h; (c) O_3 , CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$ then Me_2S ; (d) (S)-BINOL, $SnCl_4$

图式 6 化合物 51 的合成
Scheme 6 Synthesis of compound 51

Reagents and conditions: (a) (S)-BINOL, $SnCl_4$; (b) NBS, AIBN, CCl_4 , reflux, 3 h; (c) K_2CO_3 , TBAB, MeCN, r.t., 12 h

图式 7 化合物 54 的合成
Scheme 7 Synthesis of compound 54

图式 8 化合物 58 的合成
Scheme 8 Synthesis of compound 58

Reagents and conditions: (a) 4-hydroxybenzaldehyde, NaH, DMF, $60^\circ C$, 24 h; (b) $HC(OMe)_3$, TsOH, 48 h, r.t.; (c) 1,2-O-isopropylidene- α -D-xylofuranose, PPTS, CH_2Cl_2 , $20^\circ C$, 24 h; (d) DIBAH, CH_2Cl_2 , $-70^\circ C \rightarrow -20^\circ C$, 4 h; (e) Tf_2O , 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, 6 h; (f) 4-(vinyl)azetidin-2-one, $n-BuLi$, Bu_4NHSO_4 , THF, $-70^\circ C \rightarrow -20^\circ C$, 12 h; (g) $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2 , $20^\circ C$, 3 h

图式 9 化合物 71 的合成
Scheme 9 Synthesis of compound 71

2.1.2 以甲酰化氮杂环丁酮或乙酰化氮杂环丁酮为原料

4-乙烯氧基氮杂环丁酮的乙烯氧基在一定条件下容易离去, 转化为甲酰氧基或乙酰氧基。例如, 通过氯铬酸吡啶盐(PCC)的氧化, 以 36%的产率转化为乙酰氧基氮杂环丁酮 **72**; 通过三氯化钌催化或者臭氧解, 以 82%或者 60%的产率转化为甲酰氧基氮杂环丁酮 **73**^[66] (Scheme 10)。乙酰氧基氮杂环丁酮与甲酰氧基氮杂环丁酮在 β -内酰胺合成中, 扮演类似的角色。同时, 4-甲酰氧基氮杂环丁酮可通过 Baeyer-Villiger 氧化得到 3 位取代的 4-甲酰氧基氮杂环丁酮类似物^[67-69]。

N-烷基化的甲酰氧基氮杂环丁酮能分子内环合得到氧头孢, 但产率很低。可以在侧链引入对甲氧基苄基(PMB)或叔丁基二甲硅基基(TBDMS)等易离去的保护基, 增强亲核性, 提高分子内环合的产率 (Scheme 11)^[70]。

Reagents and conditions: (a) PCC/SiO₂; (b) RuCl₃, NaIO₄, O₃

图式 10 化合物 **72** 和 **73** 的合成

Scheme 10 Synthesis of compounds **72** and **73**

近年来, 手性 Lewis 碱逐渐应用于亲核取代反应。例如, 金鸡纳碱(Cinchonine)家族在不对称合成中起关键作用^[71-76]。2009 年, Koziol 等^[77,78]以金鸡纳碱作为催化剂, 对映选择性地一步合成了 3,4-苯并氧头孢 **82**, 同样克服了产率低的缺点, 产率高达 92% (Scheme 12)。不同的 Lewis 碱催化, 产率与 *ee* 值差别较大。当金鸡纳碱 **83** 的羟基被酰基, 甲硅烷基, 氨基取代后, 不会发生缩合反应, 无法分子内闭环得到氧头孢产物(表 1)。

Reagents and conditions: (a) BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂; (b) TBAB, Na₂CO₃, CH₃CN

图式 11 化合物 **81** 的合成

Scheme 11 Synthesis of compound **81**

图式 12 化合物 **82** 的合成

Scheme 12 Synthesis of compound **82**

表1 探究 0.1 equiv. 手性碱 A~J 对对映选择性的影响

Table 1 Chiral base evaluation studies for an enantioselective formation in the presence of 0.1 equiv. of chiral Lewis base A~J

Entry	Catalyst	Yield/%	ee/%
1	A	77	49
2 ^a	B	46	14
3 ^a	C	69	14
4 ^a	D	63	6
5	E	52	46
6	F	36	16
7	G	0	
8	H	0	
9	I	0	
10	J	0	

^a Reaction performed in THF.

碱催化体系(NaOH 或 EtONa/EtOH)下, 4-乙酰氧基氮杂环丁酮同样可发生亲核取代离去乙酰基团, 缩合反应闭环形成苯并氧头孢^[79,80](Scheme 13).

图式 13 3,4-苯并-5-氧头孢烷的合成

Scheme 13 Synthesis of 3,4-benzo-5-oxacephams

2.2 [2+2]环加成

2.2.1 以氯磺酰异氰酸酯为原料

异氰酸酯一直广泛应用于有机合成^[81~83]和候选药物结构优化^[84~86]中, 这类化合物也被用来构筑内酰胺环. 1985年, Buynak 和 Kaluza 等^[87~92]以累积二烯烃为底物, 与氯磺酰异氰酸酯(CSI) [2+2]环加成得到 β -内酰胺. 随后, 许多学者等^[93~96]在糖片段 **84** 上引入环外双键, 与 CSI 环加成得到绝对构型的 β -内酰胺 **86**, 经氮原

子分子内烷基化闭环得到四环氧头孢(Scheme 14). 不同的糖片段作为起始原料(Starting material)可以得到不同的多环体系类似物(图 2), 产率较高, 方法成熟. 2004年, Lysek 等^[97~99]利用烷基磺酰基作为 linker, 实现了聚苯乙烯树脂和含环外双键的糖片段的连接, 通过[2+2]环加成和分子内烷基化, 脱去树脂, 得到四环氧头孢. 2014年, Lee 等^[100]采用相同的加成方法以 1,4-环己二烯为原料与 CSI, 在氢氧化钠参与下合成双环 β -内酰胺.

Reagents and conditions: (a) 1) NaH, DMF, CH₂CHBr; 2) *t*-BuOK/DMSO; (b) CSI, Na₂CO₃/Red-Al; (c) 1) TsOH/MeOH; 2) TsCl/Py.; 3) K₂CO₃, TBAB/CH₃CN

图式 14 化合物 87 的合成

Scheme 14 Synthesis of compound 87

图2 糖为原料合成手性氧头孢衍生物

Figure 2 Synthesis oxacephems derivatives from sugars as starting material

1987年, Buynak等^[101]基于CSI的[2+2]环加成, 得到一系列3位亚烷基取代的氮杂环丁酮衍生物. 这种结构修饰的策略有两方面的价值: (1)环外双键广泛存在于抗生素和 β -内酰胺酶抑制剂^[102]中. 例如, asparenomycins^[103~106], alkylidenepenicillins^[107,108], alkylidenecephalosporins^[109]等抗生素, 环外双键对其生物活性均产生重要影响^[110]. (2)环外双键可以转化为异丙基、羟基异丙基、卤基、甲酰基等活性官能团. 含累积二烯烃结构的糖片段109通过环加成和分子内环合可以得到含环外双键的氧头孢111和112, 随后经一系列的反应, 氧头孢结构中引入羟基、卤基、羰基等容易修饰的活性位点, 为丰富活性氧头孢化合物的种类提供了可能(Scheme 15).

2.2.2 以环状亚胺为原料

近年来, 以烯酮和亚胺为底物, 经[2+2]环加成合成手性 β -内酰胺^[111~113]的策略被广泛用于合成手性 β -内酰胺^[114~120]. 2005年, Lei等^[121]以环状亚胺126为原

料, 三乙胺催化下, 甲苯做溶剂, 与苯氧乙酰氯环加成得到氧头孢128, 产率40%. 2011年, Xu等^[122]在光照射下, 环状亚胺与重氮乙酸酯130反应得到氧头孢类似物和其他多环手性 β -内酰胺(Scheme 16).

2.2.3 以邻氨基苯酯为原料全合成氧头孢

1984年, Ongania等^[123]以邻氨基苯酯131为原料, 三氯氧磷催化下, 与 N,N -二甲基甲酰胺(DMF)反应生成亚胺, H_2S 参与, 引入甲硫基. 亚胺与氯乙酰氯[2+2]环加成得到 β -内酰胺135, Bu_3SnH 或AIBN催化, 脱去卤原子, Pd/C 催化脱除酯基. 氧化汞氧化环合得到终产物139, 副产物少, 产率高, 为工业化大规模生产提供了一种新的思路(Scheme 17).

2.3 Fischer Carbene 的光解反应

含有[C(H)NR₂]基团的铬卡宾复合物(Fischer Carbene), 可以由Vilsmeier's盐与 $Cr(CO)_5^{2-}$ 合成^[123,124], 其

Reagents and conditions: (a) 1) CSI, Na₂CO₃; 2) Red-Al; (b) H₂/PtO₂, MeOH; (c) RuCl₃/NaIO₄, H₂O/CH₃CN/CCl₄; (d) NBS, DMSO; (e) H₆IO₆, AcOEt; (f) NaBH₄, MeOH; (g) AcOH; (h) Bn₃SnH, AIBN, toluene, 100 °C; (i) NH₂OH·HCl, Py; (j) 1) AcONa, Ac₂O, AcOEt; 2) PtO₂, H₂

图式 15 化合物 125 的合成

Scheme 15 Synthesis of compound 125

对空气稳定, 可以抵抗亲核试剂的进攻. 近年来, Hegedus 等^[125,126]研究的 Fischer Carbene 的光解反应被广泛用于有机合成中, 用以制备环丁酮^[126~128]、 β -内酯、 γ -内酯^[129]、氨基酸^[130]、丙二烯、肽、二环[4.2.1]壬酮衍生物、2-丁烯-1,4-二酮, 多环芳香化合物. 光化学反应中 Fischer Carbene 形成烯酮^[131~134], 可在金属介导下与不饱和化合物发生亲核加成或环加成反应, 条件非常温和 (Scheme 18).

1987 年, Borel 等^[135]采用此方法, 以 Fischer Carbene 140 和环状亚胺 141 反应得到单一的手性氧头孢 143, 产率 81%, 随后在氢气下, Pd/C 催化脱苄基得到氨基氧头孢 121, 产率 94%. 1993 年, Colson 等^[136]在此基础上, 利用铬卡宾的光解制备氧头孢中间体 147, 经过一系列的

反应得到 α -烷基- α -氨基酸 (Scheme 19).

2.4 钌催化的 Ene-Halogenocyclization

以氮杂环丁酮为原料合成良好生物活性的双环 β -内酰胺衍生物, 方法很多. 1986 年, Mori 等^[137]通过钌催化有效合成了双环 β -内酰胺, 4-乙酰基氮杂环丁酮作为原料转化为氯化物 152, 在四三苯基磷钌和六甲基磷酰三胺 (HMPA) 催化下, 以 35% 产率得到两个七元环的异构体 153 和 154, 然后分别与 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU) 作用, 发生 Ene-Halogenocyclization 反应, 得到单一的氧头孢 155 和 156 (Scheme 20). 近年来, 有机合成中采用类似的手段, 进行钌催化环合均得到了理想化合物^[138,139].

Reagents and conditions: (a) Et₃N, toluene; (b) CH₂N₂; (c) hv, CH₂Cl₂, r.t., 6 h

图式 16 光照下重氮乙酸酯合成氧头孢烷

Scheme 16 Synthesis of oxacephams using diazoacetate esters under photoirradiation

Reagents and conditions: (a) POCl₃, DMF; (b) H₂S; (c) K₂CO₃; (d) ClCH₂COCl, Et₃N; (e) Bu₃SnH; (f) Pd/C; (g) Cl₂; (h) HgO; (i) Et₃N

图式 17 化合物 139 的合成

Scheme 17 Synthesis of compound 139

2.5 [3,3]- δ 重排与 Diels-Alder 的串联反应

α -累积二烯醇广泛用于天然产物和候选药物的不对称合成,其可以由醛与取代的溴丙炔在水介质中制

备^[140,141]. 2005 年, Alcaide 等^[142~149]以 α -累积二烯醇- β -内酰胺 **158** 或 **161** 为原料, 甲磺酰氯/三乙胺作用下, 由单环体系稠环得到三环体系(Scheme 21).

图式 18 铬卡宾与亚胺的光解反应机理

Scheme 18 The mechanism of the photolytic reaction of chromium-carbene with imines

Reagents and conditions: (a) $h\nu$, Et_2O , CO , 81% yield; (b) H_2 , Pd/C , 81% yield; (c) 1) 0.2 mol/L HCl , THF , 25°C ; 2) Triphosgene, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C ; (d) 1) KHMDS , THF , -78°C ; 2) DMF ; 3) CH_3I , -78°C ; 4) $\text{aq. NH}_4\text{Cl}$; (e) HCl ; (f) 1 mol/L HCl , THF , 48 h, 25°C

图式 19 化合物 147 的合成

Scheme 19 Synthesis of compound 147

Reagents and conditions: (a) $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{OH}$, $\text{PhCH}_2\text{O}_2\text{CCHO}$; (b) $\text{Pd(PPh}_3)_4$, HMPA , KI ; (c) DBU , 15 min, 85% yield; (d) DBU , 48 h, 80% yield

图式 20 化合物 155 和 156 的合成

Scheme 20 Synthesis of compound 155 and 156

Reagents and conditions: (a) $\text{CH}_3\text{CCCH}_2\text{Br}$, THF/ NH_4Cl (aq. sat); (b) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , toluene, sealed tube, 190°C

图式 21 化合物 162 的合成
Scheme 21 Synthesis of compound 162

上述复杂分子的设计用到串联反应(Tandem reaction)的理念,其符合原子经济性,能节省时间和反应成本,这种多步、一锅煮的合成策略是以后的发展趋势。 α -累积二烯醇- β -内酰胺在甲磺酰氯/三乙胺作用下,首先发生[3,3]- δ 重排,形成共轭二烯烃。此共轭二烯烃作为原料,相同条件下发生分子内 Diels-Alder 反应,形成三元环^[150,151](Scheme 22)。

3 结语与展望

抗生素、尤其是 β -内酰胺类抗生素的合成是医药研发最重要的内容之一,是生命科学与自然科学完美交叉的体现,尽管日本盐野义制药株式会社在 20 世纪 80 年

代首先研发并生产了拉氧头孢,但新的合成方法与优良活性的氧头孢化合物仍不断地被开发出来,合成的策略不断地得到改进和创新。

本文对近年来活性较好的新颖氧头孢类似物不对称合成路线进行了简单概括,希望能为不对称合成此类化合物提供一些依据,并由此开拓出更加实用高效的合成方法。合成氧头孢仍存在很多困难,诸如反应条件苛刻、

贵金属有毒试剂的使用、路线长、手性难以控制等,所以寻求条件温和、路线简短的不对称合成方法及设计更加多样化的活性化合物必将是未来的一种趋势。

图式 22 合成化合物 159 的串联反应机理
Scheme 22 The mechanism for the tandem reaction to synthesize compound 159

References

- [1] Otsuka, H.; Nagata, W.; Yoshioka, M.; Narisada, M.; Yoshida, T.; Harada, Y.; Yamada, H. *Med. Res. Rev.* **1981**, 217.
- [2] Shibahara, S.; Okonogi, T.; Murai, Y.; Kudo, K.; Yoshida, T.; Kondo, S.; Christensen, B. G. *J. Antibiot.* **1988**, 41, 1154.
- [3] Zbigniew, K.; Arkadiusz, K.; Krzysztof, L.; Kinga, S.; Beata, S.; Marek, C. *Tetrahedron* **2003**, 59, 5893.
- [4] Li, Y.-F.; Hu, J. Y.; Liu, Q. B.; Zhang, Z. H.; Zhang, F. J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 1 (in Chinese).
- [5] Strieker, M.; Kopp, F.; Mahler, C.; Essen, L.-O. *ACS Chem. Biol.* **2007**, 2, 187.
- [6] Pieri, C.; Borselli, D.; Giorgio, C. D.; Meo, M. D.; Bolla, J.-M.; Vidal, N.; Combes, S.; Brunel, J. M. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 4263.
- [7] Omar, M.-C.; Reynolds, R.-C. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 232.
- [8] Nie, S. Y.; Yu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4157.
- [9] Roberts, D. M.; Personne, Y.; Ollinger, J.; Parish, T. *Future Microbiol.* **2013**, 8, 621.

- [10] Frees, D.; Qazi, S. N. A.; Hill, P. J.; Ingmer, H. *Mol. Microbiol.* **2003**, *48*, 1565.
- [11] Tsubouchi, H.; Tsuji, K.; Yasumura, K.; Matsumoto, M.; Shitsuta, T.; Ishikawa, H. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2152.
- [12] Narisada, M.; Yoshida, T.; Ohtani, M.; Ezumi, K.; Takasuka, M. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 1577.
- [13] Christopher, T.; Gerry, W. *Chem. Rev.* **2005**, *105*.
- [14] Zhang, Q. C.; Robin, K.; Liao, D.; Lambert, G.; Austin, R. H. *Mol. Pharm.* **2011**, *8*, 2063.
- [15] Hurley, L. H.; Reck, T.; Thurston, D. E.; Langly, D. R. *Chem. Res. Toxicol.* **1988**, *1*, 258.
- [16] Zhang, J. P.; Qian, J. Q.; Tong, J. W.; Zhang, D. S.; Hu, C. Q. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, *26*, 1168.
- [17] Narisada, M.; Tsuji, T. *Recent Prog. Chem. Synth. Antibiot.* **1990**, 706.
- [18] Narisada, M.; Onoue, H.; Nagata, W. *Heterocycles* **1977**, *7*, 839.
- [19] Kikkawa, I.; Yorifuji, T. *Synthesis* **1980**, 877.
- [20] Yoshioka, M.; Tsuji, T.; Shoichiro, U. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 351.
- [21] Yanagisawa, H.; Ando, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3379.
- [22] Cooper, R. D. G.; Kinnick, M. D.; Peters, L. R.; Morin, Jr. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 763.
- [23] Chmielewski, M.; Kaluz, A.; Grodner, J.; Urbanski, R. *ACS Symp. Ser.* **1992**, *494*, 50.
- [24] Chmielewski, M.; Kaluz, A.; Furman, B. *Chem. Commun.* **1996**, 2689.
- [25] Kaluza, Z.; Park, H. *Synlett* **1996**, 895.
- [26] Kaluza, Z.; Lysek, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2553.
- [27] Kaluza, Z.; Lysek, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8349.
- [28] Kaluza, Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1025.
- [29] Kaluza, Z.; Furman, B.; Krajewski, P.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5553.
- [30] Kaluza, Z.; Kazimierski, A.; Lewandowski, K.; Suwinska, K.; Szczesna, B.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5893.
- [31] Koziol, A.; Frelek, J.; Woznica, M.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 338.
- [32] Yamada, H.; Kawate, T.; Matsumizu, M.; Nishida, A.; Yamaguchi, K.; Nagakawa, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6348.
- [33] Wanner, M. J.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7485.
- [34] Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404.
- [35] Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1577.
- [36] Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
- [37] Akiyama, T.; Saitoh, Y.; Morita, K.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1523.
- [38] Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781.
- [39] Borsuk, K.; Suwinska, K.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 979.
- [40] Borsuk, K.; Kazimierski, A.; Solecka, J.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Chmielewski, M. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 2005.
- [41] Fruchtel, J.; Jung, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17.
- [42] Thompson, L. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 555.
- [43] Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 4527.
- [44] Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5643.
- [45] Booth, S.; Hermkens, P. H. H.; Ottenheijm, H. C. J.; Rees, D. C. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15385.
- [46] Ruhland, B.; Bhandari, A.; Gordon, E. M.; Gallop, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 253.
- [47] Ruhland, B.; Bombrun, A.; Gallop, M. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7820.
- [48] Pei, Y.; Houghton; Kiely, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3349.
- [49] Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2019.
- [50] Furman, B.; Thurmer, R.; Kaluza, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1121.
- [51] De Witt, S. H.; Kiely, J. S.; Stankovic, C. J.; Schroeder, M. C.; Reynolds Cody, D. M.; Pavia, M. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1993**, *90*, 6909.
- [52] Dressman, B. A.; Spangle, L. A.; Kaldor, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 937.
- [53] Kolodziej, S. A.; Hamper, B. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5277.
- [54] Tietze, L. F.; Steinmetz, A.; Balkenhohl, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1303.
- [55] Matthews, J.; Rivero, R. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6090.
- [56] Kim, S. W.; Ahn, S. Y.; Koh, J. S.; Lee, J. H.; Ro, S.; Cho, H. Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4603.
- [57] Fantauzzi, P. P.; Yager, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1291.
- [58] Stadlwieser, J.; Ellmerer-Muller, E. P.; Tako, A.; Maslouh, N.; Bannwarth, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1402.
- [59] Van Maarseveen, J. H.; Den Hartog, J. A. J.; Engelen, V.; Finner, E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8249.
- [60] Veerman, J. J. N.; Van Maarseveen, J. H.; Visser, G. M.; Kruse, C. G.; Schoemaker, H. E.; Hiemstra, H.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 2583.
- [61] Nicolaou, K. C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; Sarabia, F.; He, Y.; Vourloumis, D.; Yang, Z.; Li, T.; Giannakakou, P.; Hamel, E. *Nature* **1997**, *387*, 268.
- [62] Nicolaou, K. C.; Pastor, J.; Winssinger, N.; Murphy, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5132.
- [63] Hanessian, S.; Huynh, H. K. *Synlett* **1999**, 102.
- [64] Wendeborn, S.; De Mesmaeker, A.; Brill, W. K. D. *Synlett* **1998**, 865.
- [65] Furman, B.; Thurmer, R.; Kaluza, Z.; Voelter, W.; Chmielewski, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5909.
- [66] Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R. *Synthesis* **1987**, 324.
- [67] Alcaide, B.; Aly, M. F.; Sierra, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3401.
- [68] Alcaide, B.; Aly, M. F.; Sierra, M. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8819.
- [69] Kaluza, Z.; Lysek, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *15*, 2553.
- [70] Baldwin, J. E. J. C. S. *Chem. Commun.* **1976**, 734.
- [71] France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985.
- [72] Chen, Y.; McDaid, P.; Deng, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2965.
- [73] Pracejus; Forschr, H. *Chem. Forsch.* **1967**, *8*, 493.
- [74] Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, 961.
- [75] Tian, S. K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621.
- [76] Palomo, C.; Oiarbide, M.; Lopez, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632.
- [77] Koziol, A.; Furman, B.; Frelek, J.; Woznica, M.; Altieri, E.; Chmielewski, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5687.
- [78] Koziol, A.; Altieri, E.; Furman, B.; Solecka, J.; Chmielewski, M. *ARKIVOC* **2011**, 37.
- [79] Cambell, M. M.; Nelson, K. H.; Cameron, A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 532.
- [80] Arnoldi, A.; Merlini, L.; Scaglioni, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *75*.
- [81] Buynak, J. D.; Mathew, J.; Rao, M. N.; Haley, E.; George, C.; Siriwardane, U. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1986**, 941.
- [82] Bagrat, A. S.; Ljudmila, L. T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 699.

- [83] Vassilev, L. T.; Vu, B. T.; Graves, B.; Carvajal, D.; Podlaski, F.; Filipovic, Z.; Kong, N.; Kammlott, U.; Lucacs, C.; Klein, C.; Fotouhi, N.; Liu, E. A. *Science* **2004**, *303*, 844.
- [84] Grosse, L.; Paquet, S.; Caron, P.; Fazli, L.; Rennie, P. S.; Belanger, A.; Barbier, O. *Cancer Res.* **2013**, *73*, 6963.
- [85] Tabolin, A. A.; Ioffe, S. L. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5426.
- [86] Carbone, A.; Pennati, M.; Parrino, B.; Lopercolo, A.; Barraja, P.; Montalbano, A.; Spano, V.; Sbarra, S.; Doldi, V.; Cesare, M. D.; Cirrincione, G.; Diana, P.; Zaffaroni, N. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7060.
- [87] Buynak, J. D.; Rao, M. N.; Pajouhesh, H.; Chandrasekaran, R. Y.; Finn, K.; Meester, P.; Chu, S. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4245.
- [88] Buynak, J. D.; Pajouhesh, H.; Lively, D. L.; Ramalakshimi, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 948.
- [89] Moriconi, E. J.; Kelly, J. F. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3036.
- [90] Buynak, J. D.; Mathew, J.; Narayana, R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 941.
- [91] Buynak, J. D.; Rao, M. N.; Chandrasekaran, R. Y.; Haley, E. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5001.
- [92] Kaluza, Z.; Furman, B.; Patel, M.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2179.
- [93] Lo, Y. S.; Sheehan, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8253.
- [94] Buckley, T. E.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4446.
- [95] Lysek, R.; Zofia, U.-L.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1301.
- [96] Lysek, R.; Furman, B.; Kaluza, Z.; Frelek, J.; Suwinska, K.; Chmielewski, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3131.
- [97] Lysek, R.; Grzeszczyk, B.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4177.
- [98] Lysek, R.; Kaluza, Z.; Furman, B.; Chmielewski, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14065.
- [99] Cierpucha, M.; Solecka, J.; Frelek, J.; Szczukiewicz, M.; Chmielewski, M. *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 405.
- [100] Lee, M.-R.; Stahl, S. S.; Gellman, S. H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3848.
- [101] Buynak, J. D.; Mathew, J.; Rao, M. N.; Haley, E.; George, C.; Sirdardane, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 735.
- [102] Hui, X.-P.; Wang, Q.; Wang, F.; Zhang, Z. Y.; Guan, Z. W. *Chin. J. Org. Chem.* **2006**, *26*, 1704 (in Chinese).
(惠新平, 王勤, 王芳, 张自义, 管作武, 有机化学, **2006**, *26*, 1704.)
- [103] Kawamura, Y.; Yasuda, Y.; Mayama, M.; Tanaka, K. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 10.
- [104] Shoji, J.; Hino, K.; Sakazaki, R.; Tsuji, N.; Nagashima, K.; Matsumoto, K.; Takahashi, Y.; Kozuki, S.; Hattori, T.; Kondo, E.; Tanaka, K. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 15.
- [105] Tsuji, N.; Nagashima, K.; Kobayashi, M.; Shoji, J.; Kato, T.; Terui, Y.; Nakai, H.; Shiro, M. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 24.
- [106] Murakami, K.; Doi, M.; Yoshida, T. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 39.
- [107] Arisawa, M.; Then, R. L. *J. Antibiot.* **1982**, *35*, 1578.
- [108] Brenner, D. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 18.
- [109] Buynak, J. D.; Wu, K.; Bachmann, B.; Khasnis, D.; Hua, L.; Nguyen, H. K.; Carver, C. C. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1022.
- [110] Danh, T. T.; Bocian, W.; Kozerski, L.; Szczukiewicz, P.; Frelek, J.; Chmielewski, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 429.
- [111] Smith, S. R.; Douglas, J.; Prettet, H.; Shapland, P.; Smith, A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1626.
- [112] Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Ganboa, L.; Oiarbide, M. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 1837.
- [113] Fu, N.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10465.
- [114] Staudinger, H. *Liebigs Ann.* **1907**, *356*, 51.
- [115] Tarui, A.; Kawashima, N.; Kawakita, T.; Sato, K.; Omote, M.; Ando, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7903.
- [116] Ye, J.-W.; Yang, C.; Yang, D. B.; Liu, F. M. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 414 (in Chinese).
(叶嘉伟, 杨春, 杨德保, 刘方明, 有机化学, **2009**, *29*, 414.)
- [117] Kim, I.; Roh, S. W.; Lee, D. G.; Lee, C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2482.
- [118] Zhang, H. M.; Gao, Z. H.; Ye, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3079.
- [119] Casarrubios, L.; Larramona, C.; Olivan, M.; Onate, E. *Organometallics* **2014**, *33*, 1820.
- [120] McGuire, M. A.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5538.
- [121] Lei, J.; Yong, L.; Wu, C. Z.; Huang, X.; Xu, J. X. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2005**, *21*, 59.
- [122] Qi, H. Z.; Yang, Z. H.; Xu, J. X. *Synthesis* **2011**, *5*, 723.
- [123] Ongania, K. H.; Schwarzenbrunner, U.; Humer, K. *Monatshefte für Chemie* **1984**, *115*, 215.
- [124] Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. *J. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2680.
- [125] Hegedus, L. S. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 299.
- [126] Reed, A. D.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3787.
- [127] Merino, I.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1995**, *14*, 2522.
- [128] Kobbing, S.; Mattay, J.; Raabe, G. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1849.
- [129] Wulff, W. D.; Anderson, B. A.; Toole, A. J.; Xu, Y.-C. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *220*, 215.
- [130] Lin, D.-Z.; Wang, J.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2098 (in Chinese).
(林岱宗, 王江, 柳红, 有机化学, **2013**, *33*, 2098.)
- [131] O'Sullivan, D.; McLaughlin, R. P.; Clemitshaw, K. C.; Sodeau, J. R. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 9890.
- [132] Buss, J. A.; Edouard, G. A.; Cheng, C.; Shi, J.; Agapie, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11272.
- [133] Bagchi, V.; Paraskevopoulou, P.; Das, P.; Chi, L. G.; Wang, Q. W.; Choudhury, A.; Cronin, L.; Mitrikas, G.; Sanakis, Y.; Stavropoulos, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11362.
- [134] Hegedus, L. S.; Weck, G. D.; D'Andrea, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*.
- [135] Borel, C.; Hegedus, L. S.; Krebs, J.; Satoh, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*.
- [136] Colson, P.-J.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*.
- [137] Mori, M.; Kanda, N.; Ban, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**.
- [138] Brackmann, F.; Meijere, D. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493.
- [139] Newman, S. G.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1778.
- [140] Trost, B. M.; Jonasson, C.; Wuchrer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12736.
- [141] Trost, B. M.; Jonasson, C. *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2109.
- [142] Yu, C.-M.; Kim, Y.-M.; Kim, J.-M. *Synlett* **2003**, 1518.
- [143] Norret, M.; Sherburn, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4074.
- [144] Nicolau, K. C.; Li, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4264.
- [145] Neumann, H.; J. A.; Wangelin, V.; Gordes, D.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8398.
- [146] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1719.
- [147] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Rodriguezcebes, R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5208.
- [148] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1411.
- [149] Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226.
- [150] Alcaide, B.; Almendros, P. *Synlett* **2002**, 381.
- [151] Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 98.

(Zhao, X.)