

·综述与进展·

β -氨基酸不对称合成研究的新进展

马治华 赵永华 王剑波*

(北京大学化学学院 生物有机与分子工程教育部重点实验室 北京 100871)

摘要 β -氨基酸是一类在医药开发和生物化学研究中有重要用途的化合物,立体选择性地合成光学纯 β -氨基酸具有挑战性.近10多年来人们在该领域开展了许多工作.以最近几年的工作为主重点介绍了该领域具有代表性的工作.

关键词 β -氨基酸,不对称合成

Recent Development in Asymmetric Synthesis of β -Amino Acids

MA, Zhi-Hua ZHAO, Yong-Hua WANG, Jian-Bo*

(Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education,
Department of Chemical Biology, College of Chemistry, Peking University, Beijing 100871)

Abstract β -Amino acids have attracted considerable attention recently because of their growing importance in biochemical research and in drug development. Stereoselective synthesis of β -amino acids is a challenging task for organic chemists and there have been great efforts devoted to this area in the past decade. This article reviews the most recent progress in the development of methodologies for the stereoselective synthesis of β -amino acids.

Keywords β -amino acid, asymmetric synthesis

与 α -氨基酸相比, β -氨基酸在自然界存在较少,然而这类化合物近年来受到越来越广泛的关注。 β -氨基酸是许多具有 β -内酰胺结构的抗生素的合成前体^[1],有些 β -氨基酸本身就具有重要的生物活性^[2],如(*S*)-2-苯基-3-氨基丙酸是青霉素 β -优卡因(Betacine)的侧链,同时其乙酯衍生物又具有神经活性^[3]。 β -氨基酸存在于一些天然的生物活性肽链中,例如(2*S*,3*R*)-2-羟基-3-氨基-4-苯基丁酸存在于著名的免疫响应调节剂Bestatin中^[4],而一种潜在的蛋白质磷酸酯酶抑制剂Motuporin的环肽结构中含有不饱和 β -氨基酸^[5]。著名的抗癌药紫杉醇(Taxol)的13位侧链为 α -羟基- β -氨基酸,并且该侧链对于紫杉醇的药理活性是必要的^[6]。

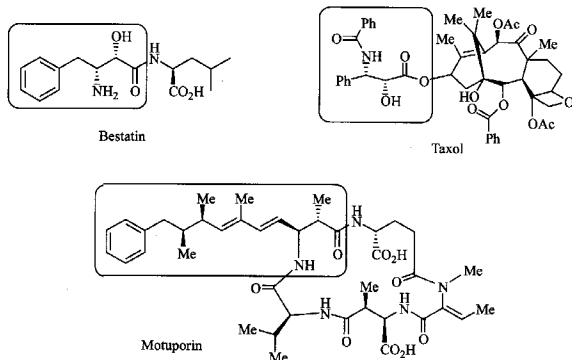
β -氨基酸也被引入到肽类药物中用以修饰肽链结构,增强其在生物活体内的稳定性和活性。研究表明某些 β -氨基酸形成的 β -肽也可形成稳定的二级结构,并具有潜在的功能,近年来引起人们的关注^[7]。

由于上述领域对于特定结构的 β -氨基酸的需求,促使人们不断开发有效的,特别是高立体选择性的合成这类化合物的方法。对于 β -氨基酸的不对称合成研究最早开始于20世纪80年代初,大量文献涌现也只是最近十年的事^[8]。有关这方面的研究已有许多综述,本文以近几年的文献报道为主,介绍不对称合成 β -氨基酸的一般方法和最新进展。

* E-mail: wangjb@pku.edu.cn

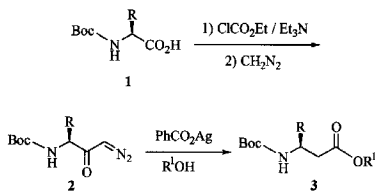
Received January 21, 2002; revised and accepted March 20, 2002.

国家自然科学基金(Nos. 29972002, 20172001)以及教育部跨世纪人才基金资助项目。



1 天然手性化合物衍生化

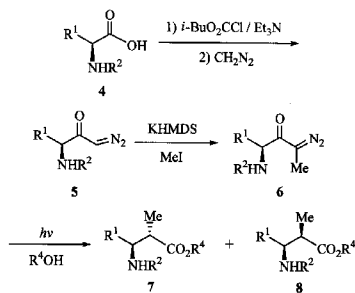
利用天然易得的对映体纯化合物为起始原料,通过常规的有机合成方法进行转化,是合成 β -氨基酸的重要方法.光学纯的天然 α -氨基酸由于较易得到,常被用作合成 β -氨基酸的起始原料.通过 Arndt-Eistert 反应,可方便地将 α -氨基酸转化为增一碳的同系物 β -氨基酸.例如 Seebach 等报道将 *N*-Boc 保护的 α -氨基酸(1)与氯甲酸乙酯在三乙胺作用下转化为混合酸酐,再与重氮甲烷作用得到 α -重氮酮(2),经 Wolff 重排得相应的 β -氨基酯(3) (Scheme 1)^[9].由于 Wolff 重排反应的构型保持,因此从光学纯的 α -氨基酸可以得到相应的光学纯的 β -氨基酸.洪镛裕等用类似的方法从 *N*-Fmoc-*L*- α -氨基酸合成了同系物 *N*-Fmoc-*L*- β -氨基酸^[10].



Scheme 1

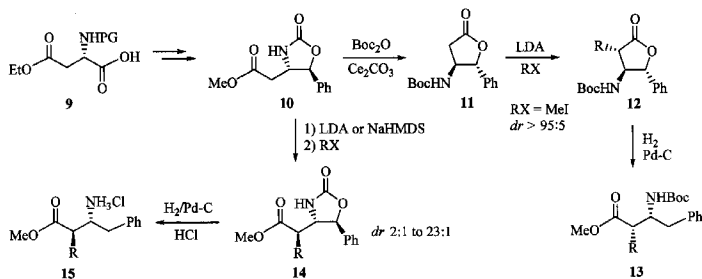
Yang 等最近报道,由天然氨基酸衍生得到的 α -氨基- α' -重氮酮(5)再甲基化,可得 α -氨基- α' -甲基- α' -

重氮酮(6),后者在光照条件下发生 Wolff 重排生成烯酮中间体,醇与烯酮中间体反应具有一定的立体选择性.由此法可以合成 α, β -二取代- β -氨基酯 (Scheme 2)^[11].



Scheme 2

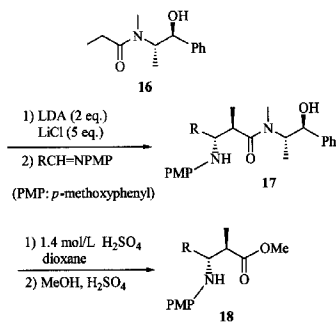
天冬氨酸、天冬酰氨及其衍生物由于本身具有 β -氨基酸的结构,也常被用于合成结构新颖的 β -氨基酸. Seki 等报道了一种由 *L*-天冬氨酸合成 α -烷基- β -苄基- β -氨基酸的方法. *N*-保护的 *L*-天冬氨酸单乙酯(9)经几步反应可高立体选择性地得到手性底物 10, 10 经过不同的路线,可分别高立体选择性地合成(2*R*, 3*R*)或(2*S*, 3*R*)- α -烷基- β -苄基- β -氨基丙酸(13)和(15) (Scheme 3)^[12].



Scheme 3

2 应用手性辅基控制的不对称合成

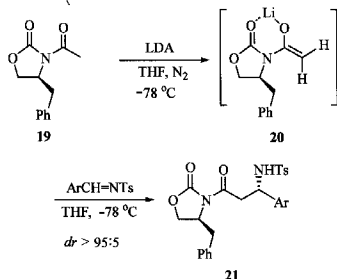
应用手性辅基进行不对称诱导是合成光学纯 β -氨基酸的又一个重要方法。在手性辅基的存在下由碳亲核试剂对 C—N 双键化合物的加成形成 β -氨基酸中的手性中心。这类反应中有烯醇酯与亚胺的反应,或醛、胺、酯三组分的 Mannich 反应等。手性辅基可接在烯醇酯或亚胺上,也可两个合成子同时带有手性辅基。最近 Badia 等报道了以 (*S,S*)-(+)-Pseudoephedrine 作为手性辅基形成的酰胺 **16**,在 LDA 作用下形成的手性烯醇酯对亚胺进行亲核加成,高选择性高效率地得到 (2*R*,3*S*)- α , β -双取代的 β -氨基酸 (**18**) (Scheme 4)^[13]。



Scheme 4

N-Ts 亚胺具有较高的亲电反应活性,近年来在有机合成中得到广泛的应用^[14]。最近王剑波等应用 Evans 的 Oxazolidinone 手性辅基实现了烯醇锂盐 **20**

对 ArCH—NTs 的高立体选择性加成。用此法可以合成旋光纯的 β -芳基- β -氨基酸^[15]。

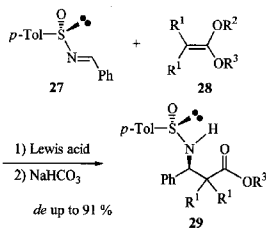
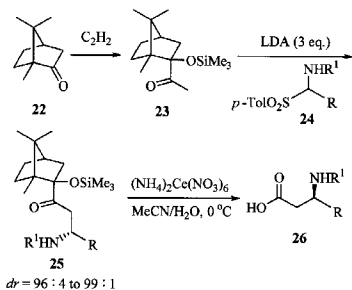


Scheme 5

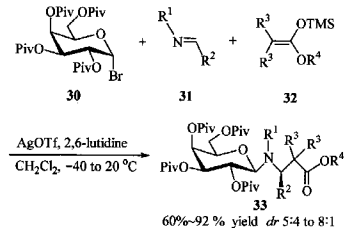
Palomo 等用 (*R*)-(+)-Camphor 樟脑 (**22**) 作为手性辅基,与乙炔作用形成化合物 **23**,在 LDA 作用下形成的烯醇酯与亚胺类似物 **24** 作用,表现了很高的非对映选择性,其产物 **25** 易于脱掉手性助剂片段得到高光学纯度的 β -氨基酸 **26**,并可高效率回收手性助剂 (Scheme 6)^[16]。

亚磺酰亚胺常被用作胺类化合物的合成前体,由于亚磺酰基中硫原子具有手性,且与反应中心距离较近,因此常常可以获得较好的非对映选择性。在新的手性中心形成后,亚磺酰基很容易用酸处理脱掉回收,并保持光学活性不变。因此,对映体纯的亚磺酰基化合物被广泛用作手性助剂以合成各种有光学活性的生物活性分子,其中也包括光学活性的 β -氨基酸^[17]。Kaweci 研究了用光学活性亚磺酰亚胺 **27** 与烯醇硅醚 **28** 加成制备 β -氨基酸 **29** 的反应。研

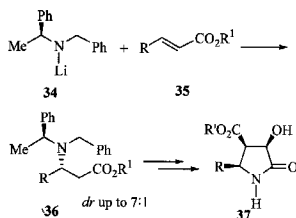
究结果表明,路易斯酸对于反应的非对映选择性有很大的影响,当所添加路易斯酸为三氟甲磺酸三甲基硅酯(TMSOTf)时最有利于反应的化学产率和立体选择性(Scheme 7)^[18]。



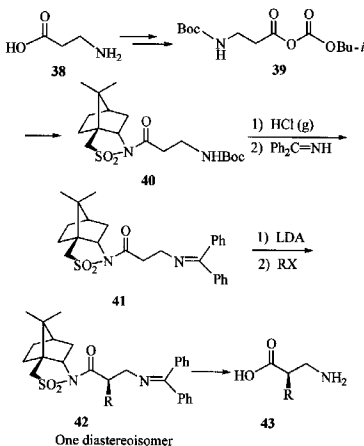
Kunz 等报道了通过 Mannich 反应,利用糖基诱导不对称合成 β -氨基酸。O-新戊酰基溴化半乳糖(30)与 3,4-二氢喹啉酮缩醛作用,高非对映异构选择性地生成 α, α -二取代- β -单取代- β -氨基酸前体(33)(Scheme 8)^[19]。



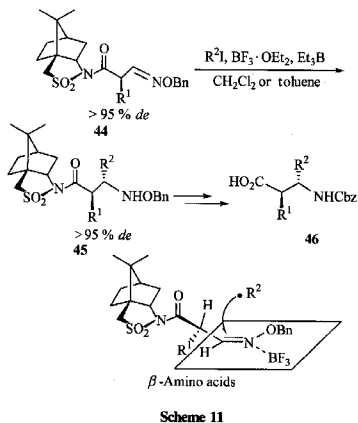
氮亲核试剂对 α, β -不饱和酯或类似物加成也是一类常用的合成 β -氨基酸的方法。产物的光学活性一般由手性胺诱导产生,也有报道由 α, β -不饱和酯中引入的手性助剂诱导产生。马大为等利用对映体纯的 *N*-苄基- α -甲基-苄胺锂盐(34)与 α, β -不饱和酯加成得到 β -氨基酸(酯)中间体(36),再经衍生合成了一系列光学活性的含 β -氨基酸片段的生物活性分子和天然产物^[20](Scheme 9)。



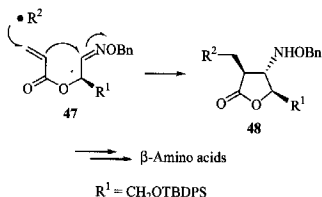
在无手性中心的 β -氨基酸分子中引入手性基团,再进行立体选择性烷基化,也是合成光学活性 β -氨基酸及衍生物常用的方法。Lavielle 等用(1*S*)-(-)-10-樟脑磺酰内酰胺作为手性辅基,在 β -氨基丙酸衍生物 α -位高非对映选择性地烷基化合成光学活性的 α -取代- β -氨基丙酸(43)(Scheme 10)^[21]。



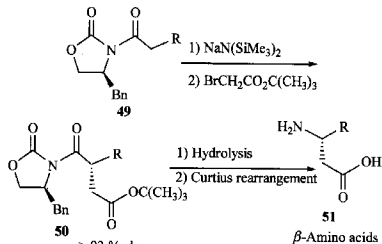
与 Lavielle 的方法相似, Natio 等也利用 (1*S*)-(-)-10-樟脑磺内酰胺作为手性辅基, 在 β -氨基丙酸衍生物的 α -位进行烷基化, 获得很高的非对映选择性 (> 95% *de*). 与前者不同的是, 后者是通过对脞醚的自由基加成, 高非对映选择性地 在 β -位引入烷基. 应用此法可以合成光学活性 α, β -双取代- β -氨基酸(46) (Scheme 11)^[22].



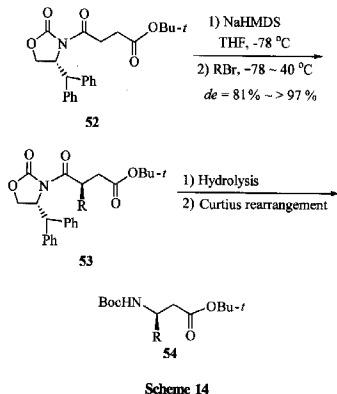
Naito 近来进一步用立体选择性的自由基分子内环合反应建立了合成 α -取代 β -氨基酸的新方法 (Scheme 12)^[23].



Evans 等报道的一个 β -氨基酸的合成方法则是用 Oxazolidinone 作为手性辅基, 通过立体选择性烷基化引入新的手性中心, 再经过水解、Curtius 重排和脱保护得到光学纯的 β -氨基酸 (Scheme 13)^[24].

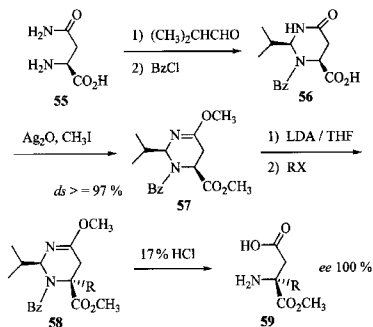


与 Evans 的方法类似, Sibi 等在丁二酸的一端接上叔丁基, 另一端接上手性辅剂. 烷基化可区域选择性地仅在叔丁酯的 β -位发生, 反应具有很好的非对映选择性. 然后再选择性水解丁二酸中一个酰胺或酯, 将所得羧基通过 Curtius 重排转化为胺基, 即可分别得到 β -取代或 α -取代 β -氨基酸 (Scheme 14)^[25].



Seebach 等发展了一种称为“手性中心自生 (Self-regeneration of stereogenic centers)”的方法^[26]. 它是将手性起始物的立体化学信息暂时转移到一个分子内的辅助基团, 接着的反应中原先的手性中心先消失然后再生成, 而在新生成手性中心时, 立体化学由分子内暂时的辅助基团控制. 例如, Juaristi 等利用 (*S*)-天冬酰氨 (55) 为起始原料, 经过不同路线, 可以分别高产率地得到 α -或 β -取代的 β -氨基酸. (*S*)-天

冬酰胺与异丁醛作用,再用苄基和甲基分别保护氨基及羧酸形成手性环状亚氨酸酯(57),进一步高非对映异构选择性地烷基化,其产物在较温和条件下即可脱保护得到高光学纯度的 β 、 β -二取代的 β -氨基酸(59) (Scheme 15)^[27].



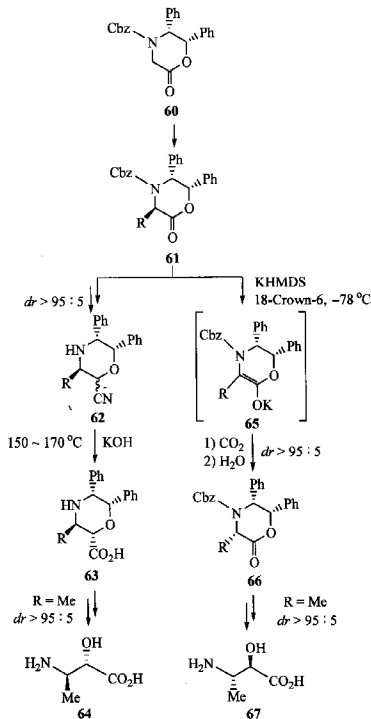
Scheme 15

手性辅剂方法的最近一个例子是 Williams 研究小组用化合物 60 为模板,高立体选择性地合成了 α -羟基- β -氨基酸. Williams 等曾利用该化合物为模板合成了多种结构各异的光学纯 α -氨基酸.在合成 α -羟基- β -氨基酸的过程中,Williams 等巧妙利用差向异构化,通过同一底物,立体控制地分别得到(*R*,*S*)-和(*S*,*R*)- α -羟基- β -氨基酸(64)和(67) (Scheme 16)^[28].

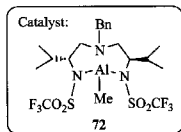
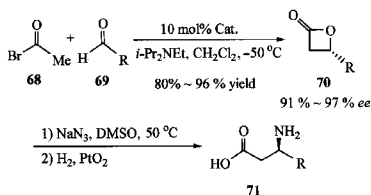
3 不对称催化的方法

应用手性催化剂进行不对称诱导合成 β -氨基酸是更具有挑战性和潜在应用价值的方法.这方面的研究有相当大的难度,但是在近年来也有了若干突破性的进展.

Nelson 和 Spenser 报道了酰肼与醛的催化不对称环缩合反应,获得高对映选择性.在手性催化剂 72 的作用下,乙酰溴与醛环缩合,高收率得到 β -内酯 70,该内酯在叠氮化钠的作用下开环得到叠氮酸,再还原即可得到高光学纯度的 β -氨基酸 (Scheme 17)^[29].

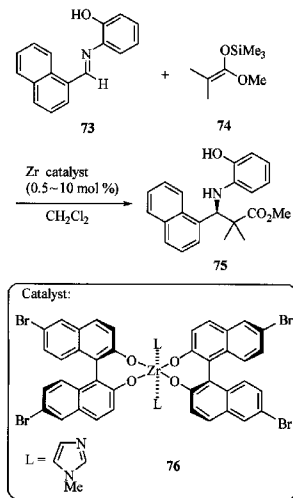


Scheme 16



Scheme 17

Kobayashi 等报道了用一类新型手性钨催化 MANNICH 类型反应合成光学活性 β -氨基酸的方法,反应的化学产率和对映选择性均很好.在优化的条件下,反应可定量进行得到产物 **75**,其 *ee* 值达 98% 以上 (Scheme 18)^[30].



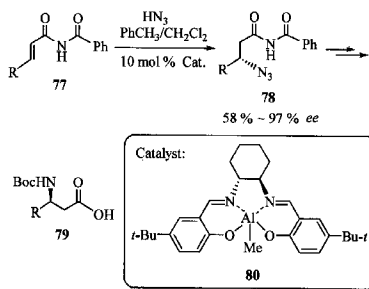
Scheme 18

叠氮离子常被用作氮亲核试剂,与 α, β -不饱和酯类化合物进行 Michael 加成,得到 β -氮取代的酯或衍生物,再经官能团转化合成 β -氨基酸. Jacobsen 等报道在手性催化剂作用下,叠氮酸对底物进行不对称 Michael 加成高对映选择性地生成叠氮酰胺 (**78**),再催化氢还原叠氮基和脱保护即可得到光学纯度很高的 β -氨基酸 (Scheme 19)^[31].

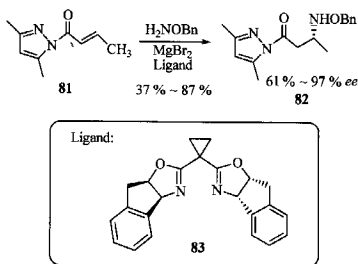
Sibi 等报道以 α -氧基氨为氮亲核试剂,在手性路易斯酸催化下,可一步得到 β -氨基酸的前体 **82**,反应具有很高的对映选择性 (Scheme 20)^[32].

最近 Sibi 等又报道手性有机铈试剂 **85** 对于 α, β -不饱和化合物的反应,可以高对映选择性地获得共轭加成产物 **86**,进一步脱羧可以获得 β -氨基酸酯 (Scheme 21)^[33].

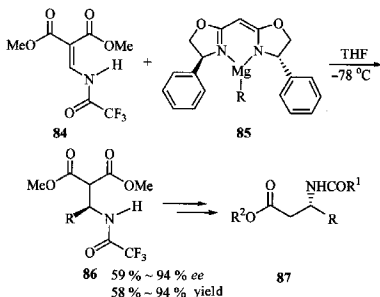
对 β -氨基丙烯酸酯衍生物进行不对称氧化是获得光学活性 β -氨基酸的另一条重要途径.张绪穆



Scheme 19

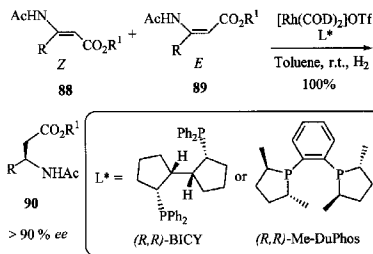


Scheme 20



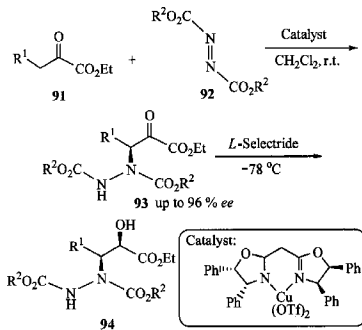
Scheme 21

等报道具有 C_2 对称的手性双磷配体与铈的络合物对 β -乙酰氨基丙烯酸酯进行催化氢化,可高对映选择性地获得 β -氨基酸衍生物 **90** (Scheme 22)^[34].



Scheme 22

Jørgensen 等应用手性的 Cu(II) 催化剂使得 2-羧代酯 **91** 醇化, 并进一步催化其与偶氮二酯 **92** 的亲核加成, 加成产物 **93** 再用 *L*-Selectride 在低温下立体选择性还原, 获得高对映选择性的 *syn*- β -氨基- α -羧基酯 **94** (Scheme 23)^[35].



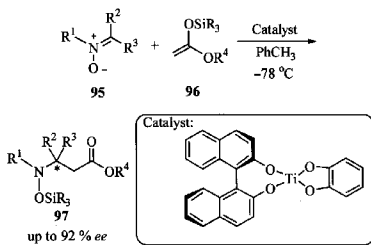
Scheme 23

另外, Murahashi 等最近报道了烯醇硅缩醛 **96** 对于 nitrones **95** 在手性 Ti(IV) 催化剂作用下的加成反应, 获得较高的对映选择性 (Scheme 24)^[36].

4 用酶拆分的方法

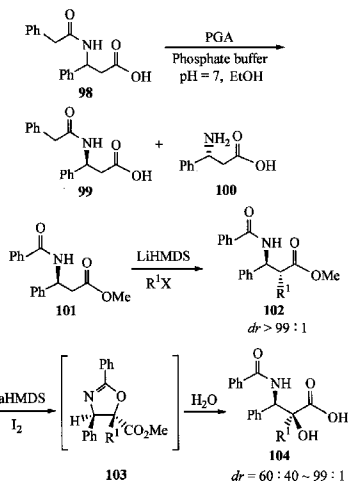
酶拆分方法也被用于制备对映体纯的 β -氨基酸. 该方法主要是基于脂肪酶或酯酶对于酯, 酰胺的不对称催化水解或对于醇, 胺的催化转酯化反应.

Tomasini 等通过酶催化水解的方法将消旋的 *N*-苯乙酰基- β -苯基- β -氨基丙酸完全拆分. 其(*S*)和



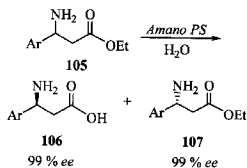
Scheme 24

(*R*) 异构体通过噁唑啉中间体, 可非对映异构选择性地制备 *syn*- α -烷基- α -羟基- β -氨基酸 (**104**)^[37]. 为控制立体选择性, 先将底物高非对映选择性转化为 *anti*- α -烷基- β -氨基酸 (**102**), 再并环形成噁唑啉 (**103**), 最后噁唑啉再酸性醇解得到目标产物 **104** (Scheme 25)^[37c]. 如果是在形成噁唑啉环后, 再在环上进行不对称烷基化, 则可以非对映选择性地制备 *anti*- α -烷基- α -羟基- β -氨基酸^[37c].



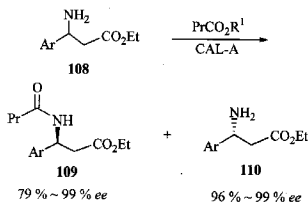
Scheme 25

Lock 等报道了首例利用商品化的脂肪酶 *Amano PS* 催化拆分 β -芳基- β -氨基酸酯, 产物的 *ee* 值接近 99% (Scheme 26)^[38].



Scheme 26

最近, Kanerva 等利用假丝酵母 *Candida Antarctica* 脂肪酶 A (CAL-A) 催化酰化反应, 动力学拆分 β -氨基酸, 产物的对映选择性良好. 使用不同的酰化试剂, 会获得不同立体构型的产物. 当酰化试剂为丁酸丁酯时酰化产物为 *R* 构型, 当丁酸(2,2,2-三氟)乙酯作酰化试剂时, 酰化产物为 *S* 构型. 有机底物构型和反应溶剂也对拆分结果有明显影响 (Scheme 27)^[39].



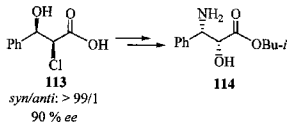
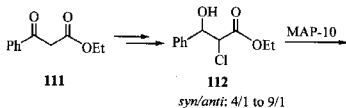
Scheme 27

Wuts 等报道从苯甲酰乙酸乙酯合成紫杉醇 Taxol 侧链(2*R*, 3*S*)-1-羟基-2-苯基-2-氨基丙酸异丁酯. 其关键步骤之一也是对消旋体氯乙醇衍生物 112 的酶催化水解. 通过对多种商品化酶的筛选, 发现酶 MAP-10 对该化合物的拆分效果最好 (Scheme 28)^[40].

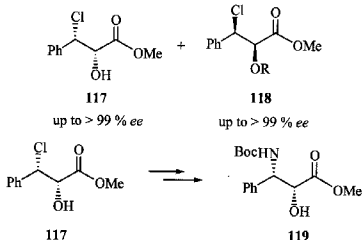
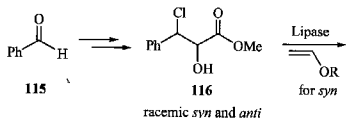
与 Wuts 等不同, Tsuboi 等虽也以酶催化动力学拆分为关键步骤合成了 Taxol 和 Taxotere 的 C13 侧链, 但他们采用了不同的拆分策略. 后者是基于酶催化的酰化反应, 对化合物 2-羟基-3-氯-3-苯基丙酸甲酯(116)进行动力学拆分, 结果显示脂肪酶 Amano PS 对此底物有较好的拆分效果 (Scheme 29)^[41].

6 结束语

综上所述, β -氨基酸是一类有重要用途的化合物, 其立体选择性合成具有挑战性. 尽管在近十年来



Scheme 28



Scheme 29

已经有许多的合成方法报道, 但真正高效、高立体选择性的方法仍然是有限的. 特别是立体选择性地合成多取代(α -取代、 β -取代) β -氨基酸仍是未很好解决的问题. 因此, β -氨基酸的不对称合成成为有机合成方法学研究提供了有意义且具有挑战性的课题.

References

- Juaristi, E.; Quintana, D.; Escalante, J. *Aldrichimica Acta* **1994**, 27, 3.
- (a) Drey, C. N. C. In *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Ed.: Barrett, G. C., Chapman and Hall, New York, **1985**, Chapter 3.
(b) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 117.
- Leonard, F.; Wajngurt, A.; Klein, M.; Smith, C. M. J.

- Org. Chem.* **1961**, *26*, 4062.
- 4 Suda, H.; Takita, T.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. *Antibiotic* **1976**, *26*, 100.
- 5 Dilipde Silva, E.; Williams, D. E.; Andersen, R. J.; Klux, H.; Holmes, C. F. B.; Allen, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1992.
- 6 Nicolau, K. C.; Dai, W. M.; Guy, R. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15.
- 7 (a) Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* **1997**, 2015.
(b) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173.
(c) Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Jaun, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1596.
- 8 (a) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517.
(b) Juaristi, E. *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* Wiley-VCH, New York, **1997**.
(c) Juaristi, E.; Lopez-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983.
(d) Abele, S.; Seebach, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1.
- 9 Guichard, G.; Abele, S.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 187.
- 10 Hong, Y. Y.; Liao, B. R.; Liu, B.; Xiong, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, *20*, 367 (in Chinese).
(洪镭裕, 廖本仁, 刘波, 熊飞, 有机化学, **2000**, *20*, 367.)
- 11 Yang, H.; Foster, K.; Stephenson, C. R. J.; Brown, W.; Roberts, E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2177.
- 12 Seki, M.; Shimizu, T.; Matsumoto, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1298.
- 13 Vicario, J. L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 773.
- 14 For review see; Weinreb, S. M. *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 131.
- 15 Ma, Z.; Zhao, Y.; Jiang, N.; Jin, X.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3209.
- 16 Palomo, C.; Oiarbide, M.; Gonzalez-Rego, M. C.; Sharma, A. K.; Garcia, J. M.; Gonzalez, A.; Landa, C.; Linden, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063.
- 17 Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12.
- 18 Kaweck, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8724.
- 19 Allef, P.; Kunz, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 375.
- 20 Ma, D.; Jiang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 575.
- 21 Ponsinet, R.; Chussaing, G.; Vaissermann, J.; Lavielle, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 83.
- 22 Miyabe, H.; Fuji, K.; Naito, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 569.
- 23 Miyabe, H.; Fujii, K.; Goto, T.; Naito, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4071.
- 24 Evans, D. A.; Wu, L. D.; Wiener, J. J. M.; Johnson, J. S.; Ripin, D. H. B.; Tedrow, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6411.
- 25 Sibi, M. P.; Deshpande, P. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1461.
- 26 Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2708.
- 27 Juaristi, E.; Lopez-Ruiz, H.; Madrigal, D.; Ramirez-Quiros, Y.; Escalante, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4706.
- 28 Aoyagi, Y.; Jain, R. P.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3472.
- 29 Nelson, S. G.; Spencer, K. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1323.
- 30 Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180.
- 31 Myers, J. K.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959.
- 32 Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jaspere, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615.
- 33 Sibi, M. P.; Asano, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9708.
- 34 (a) Zhu, G.; Chen, Z.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6907.
(b) Zhou, Y.-G.; Tang, W.; Wang, W.-B.; Li, W.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4952.
- 35 Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2420.
- 36 Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Kawakami, T.; Harada, K.; Yonemushi, Y.; Tomita, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2888.
- 37 (a) Cardillo, G.; Gentiluoci, L.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2351.
(b) Nocioni, A. M.; Papa, C.; Tomasini, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8453.
(c) Cardillo, G.; Tolomelli, A.; Tomasini, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 155.
- 38 Faulconbridge, S. J.; Holy, K. E.; Sevilano, L. G.; Lock, C. J.; Tiffin, P. D.; Tremayne, N.; Winter, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2679.
- 39 Cedej, S.; Liljebld, A.; Lazzar, L.; Fulop, F.; Kanerva, L. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 105.
- 40 Wuts, P. G. M.; Gu, R. L.; Northuis, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2117.
- 41 Hamamoto, H.; Mamedov, V. A.; Kitamoto, M.; Hayashi, N.; Tsuboi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4485.