

手性农药合成研究进展

车 超 覃兆海*

(中国农业大学应用化学学院 北京 100094)

摘 要 手性农药是农药化学中一个非常活跃的研究领域。本文介绍了手性农药及其前体拆分、不对称合成的研究进展。

关键词 手性农药 拆分 不对称合成

Progresses in the Synthesis of Chiral Agrochemicals

Che Chao, Qin Zhaohai

(College of Applied Chemistry, China Agricultural University, Beijing 100094)

Abstract Chiral agrochemicals open up an attractive field in the agrochemical chemistry in terms of technical and environmental factors. In this paper, the progresses in the resolution and asymmetric synthesis of chiral agrochemicals as well as their precursors were reviewed in detail.

Key words Chiral agrochemicals, Resolution, Asymmetric synthesis

在化学领域中, 手性是一个非常重要的概念。立体化学的迅速发展, 以及医药工业需求的推动, 使得光活性物质的研究得到极大的发展。在农药研究中, 人们也很早就关注到了不同立体异构体所表现出来的活性差异, 但由于生产技术和使用成本等原因, 一直未能成为农药研究中的主流方向, 但随着人们环保意识的增强, 越来越强烈地要求尽量减少向环境中投放有毒化学品的量。除了发展新的高效、低毒品种外, 显然, 手性农药的开发是一条较好的捷径。目前, 手性农药也逐步成为农药化学中一个非常活跃的研究领域。外消旋体的拆分以及高立体选择性手性农药的合成成为一个颇富挑战性的目标。

手性农药的合成方法大致可以分为两类: 一类是外消旋体的拆分; 另一类是不对称合成单一的光学活性体。本文从这两方面综述了近年来这一领域的研究进展。

1 拆分

拆分主要有以下几种方法: 优先结晶法、化学拆分、酶及微生物的动力学拆分等方法。

1.1 优先结晶

在外消旋混合物的饱和溶液中, 其中被拆分的对映体要略为过量, 用该对映体研细的高纯度的晶种进行接种, 则该对映体便优先结晶。蔡丙胺的两对映体, 采用优先结晶可直接拆分得到两对映体, 光学纯度达 98%^[1], 目前已工业化生产。

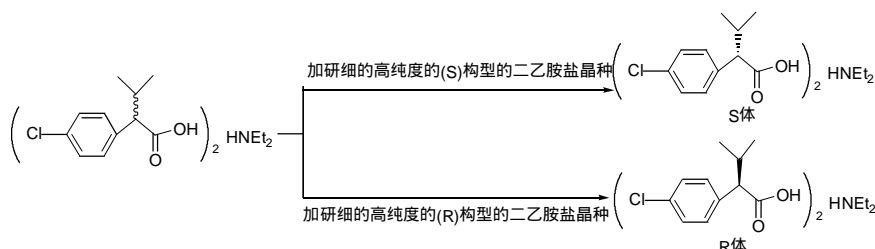
戊菊酯和氰戊菊酯的酸部分 3-甲基-2-(4-氯苯基)丁酸, 其二分子外消旋体与一分子二乙胺

车 超 25 岁, 男, 硕士生, 从事新农药的研究。 E-mail: ccinfanta@163.net

*联系人

2001-11-20 收稿, 2001-12-22 修回

成盐的溶液中, 加入所需的对映体晶种, 则该对映体发生晶析, 用此法可得到约 92% 光学纯的二对映体之一^[2]。二乙胺是普通的化学试剂, 价格便宜易得, 易实现工业化。



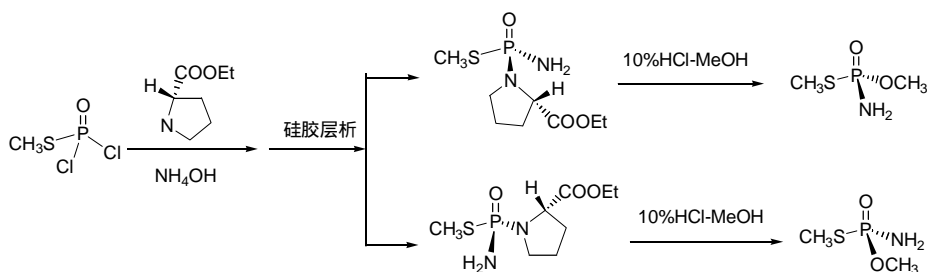
1.2 化学拆分

化学拆分外消旋体是一种传统的方法, 它是用一种手性试剂将外消旋混合物中的两个对映体转化为非对映体, 然后利用其物理性质的差异将其分开。

例如菊酸可用光学纯的有机碱进行拆分, 关于这方面的报道颇多。Matsui 报道了顺式菊酸的拆分, 以 L-(+)-赖氨酸为拆分剂得到其两对映体^[3]。其它适用的拆分剂还有 R-(-)和 S-(+)-N-甲基麻黄素^[4]、(+)-和(-)-2-苄基-1-丁醇^[5]、奎宁^[6]、R-苯基甘酰胺^[7]等。对非环丙烷羧酸拟除虫菊酯来说, α -苯基异戊酸是一类有效的酸结构。Yukio 用 R-(+)-N-(2-羟基-3-甲氧苄基)-1-苯乙胺对其进行拆分^[8]。

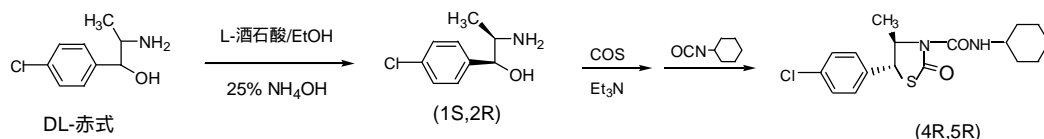
拟除虫菊酯的中间体 α -氰基苄醇的化学拆分于 1971 年已开始工业化^[9]。将外消旋的氰醇形成半丁酸酯, 然后用手性碱(+)-麻黄碱反应形成非对映异构体盐, 结晶分离。1976 年又补充了新的过程^[10], 将废弃的 R-氰醇通过甲磺酰氯及三乙胺处理得到 R-甲磺酰酯, 利用(1R)-trans-菊酸钾盐处理转变构型得到 S-对映体。因而使拆分收率大大提高。 α -氰基苄醇也可用萘乙基异氰酸酯通过化学反应进行拆分^[11]。

对于以磷为不对称中心的手性有机磷农药来说, 主要通过用拆分剂形成非对映异构体衍生物的方法进行拆分。甲胺磷的两对映体, 可用 L-脯氨酸乙酯拆分制备^[12]。L-脯氨酸与 S-甲基二氯代磷酸酯形成非对映异构体。硅胶层析使之分离。然后酸催化醇解, 选择性断裂 P-N 键, 得到甲胺磷的一对对映异构体。类似的拆分还有许多, 例如, 用奎宁拆分合成蔬果磷^[13]、 α -苯乙胺拆分合成苯腈磷^[14]。



对于分子内具有碱性基团的化合物则可用光学纯的有机酸进行拆分。如将多效唑的外消旋体与(+)-10-樟脑磺酸的一水合物形成非对映体盐, 用分级结晶法即可得二个对映体(2R,3R)和

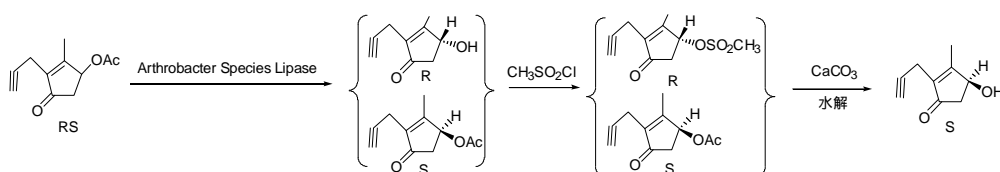
(2*S*,3*S*)^[15]。噻螨酮外消旋起始原料 DL-赤式 2-氨基-1-(对氯苯基)-丙醇用 L-酒石酸进行拆分,得到(1*S*,2*R*)异构体,从该手性原料出发,可制得(4*R*,5*R*)-噻螨酮,它比外消旋体具有更高的活性^[16]。咪唑啉酮类除草剂灭草喹、灭草烟的起始原料为 α -氨基胍,也可用 L-酒石酸进行成盐拆分^[17]



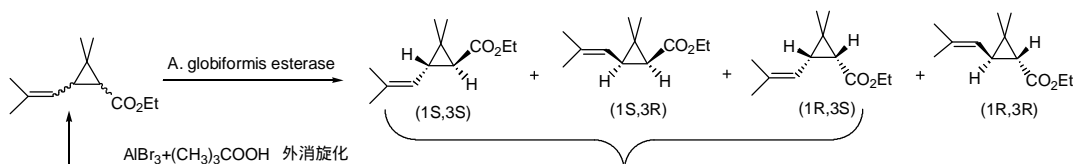
1.3 利用酶及微生物的动力学拆分及外消旋化

酶或微生物能高效区别对映体,可利用这一特性来拆分外消旋体。其原理是:酶催化外消旋化合物中两个对映体水解或酯交换反应的速率不同,而拆分获得两个光学活性产物。目前已有若干成功的例子,在酶催化水解中,其中一个或几个未被水解的异构体会在该体系自动或化学催化发生外消旋化,拆分率近于 100%。

4-羟基-3-甲基-2-炔丙基-2-环戊烯酮(丙炔菊醇)是拟除虫菊酯的醇组分,其 *S*-体具有更高的活性。1988 年 Mitsuda 等^[18]用 *Arthrobacter* sp.脂酶处理(±)-丙炔菊醇的醋酸酯,23h 后, *R*-体的醋酸酯被选择性水解,得到光学纯度为 99.2%的 *R*-丙炔菊醇。将这种酶拆分与化学立体转化技术相结合,可得高产率 *S*-丙炔菊醇。将由酶反应所得的 *S*-酯和 *R*-醇的混合物与甲磺酰氯反应,使 *R*-醇成为磺酸酯,随后进行水解, *R*-磺酸酯发生立体转位,而 *S*-醋酸酯则保持其立体构型。由此就从两种异构体得到所需的 *S*-丙炔菊醇^[19]。

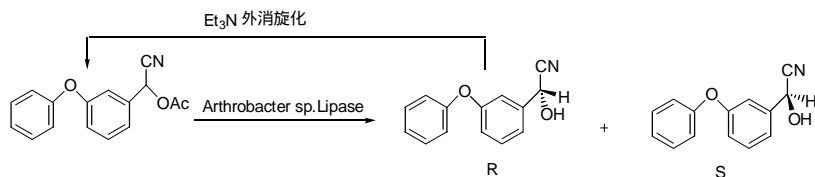


1995 年 Nishizawa 等^[20]从 *Arthrobacter globiformis* 克隆了酯酶基因,并在 *Escherichia Coli*(*E.coli*)细胞中进行表达,高立体选择性催化水解反式-菊酸乙酯,获得光学纯度达 99.9%的反式-(1*R*,3*R*)菊酸。基质浓度可达 40%。未水解的三个立体异构体,在特丁基过氧化物的存在下,以催化量的溴化铝、溴化硼等溴化物,可被直接外消旋化,再用酶催化拆分^[21]。此项技术成功,使菊酸拆分产生了飞跃。

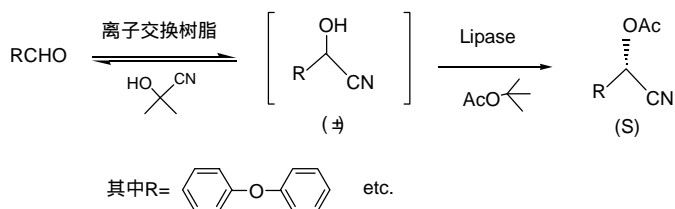


1990 年 Mitsuda 等^[22]用 *Throbaster* sp. *Chromobacterium viscosum* *Pseudomonas cepacia* 等五种脂酶对氰醇醋酸酯进行立体选择性水解,结果显示,所有的供试脂酶对 *S*-氰醇酯表现相当高

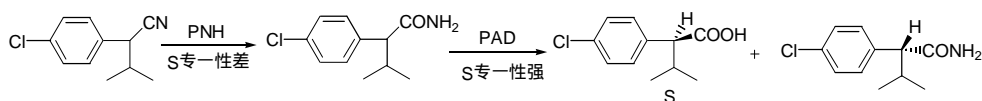
的立体选择性水解, 最高达 99.8%。之后, *S*-氰醇在 80℃, 不断用正己烷萃取出来, 而未被水解的 *R*-体通过加入三乙胺在 70℃, 方便地发生外消旋化, 大大提高了收率。*S*-氰醇是合成手性农药如氰戊菊酯、氯氰菊酯重要的中间体。



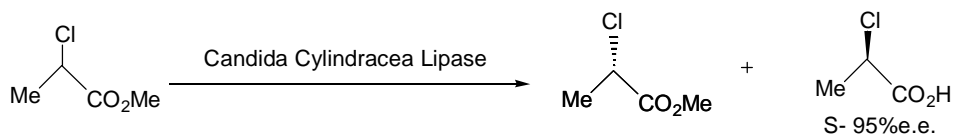
1991 年 Inagaki 等^[23]将酶催化的酯交换反应与外消旋化结合起来, 提出“酶催化的二级不对称转化”, 使纯对映体的产率得以很大的提高, 产物光学纯度为 80%~90%, 产率可达 90%~96%。在离子交换树脂催化下, 芳香醛与氰醇进行可逆性氰基交换反应, 生成外消旋的氰醇。然后在脂酶催化下, 发生对映体选择性酯交换反应而得到 *S* 构型的氰醇乙酸酯。与此同时, 为维持可逆平衡, *R* 构型氰醇便迅速发生外消旋化而不断被转化为 *S* 构型的氰醇。



对非环丙烷羧酸拟除虫菊酯来说, 其酸部分具有 *S*-构型为活性结构, 关于它的酶拆分也有报道。1995 年 Matsumoto 用 *Pseudomonas* sp. Nitrile hydratase (PNH)和 *Pseudomonese* sp. Amidase(PAD)对(±)-α-苯基异戊腈进行立体选择性水解,显示 PNH *S* 专一性差, PAD 有很强的立体专一性,结果 *S* 体的光学纯度达 100%^[24]。



对于其它类农药前体的拆分也有报道。例如芳香丙酸类除草剂主要的手性结构单元 2-氯代丙酸及酯的脂酶催化的拆分。1987 年, Samun 报道了 *S*-2-氯代丙酸甲酯的高立体选择性水解, 该水解在四氯化碳和脂酶的水溶液中进行, 四氯化碳作为酶的稳定剂和激活剂, 大大提高了立体选择性^[25]。



在目前使用的酶中, 大部分都是水解酶。这些酶用途广泛、价廉易得, 而且不需要辅酶便

可对反应起催化作用。但缺点是：被酶作用的底物比较稀薄，大规模生产耗时、费力，大部分的研究尚处于小规模阶段，但随着近年来固定化酶技术的使用以及有机介质中酶催化研究的不断深入，使得酶催化反应的工业化成为可能。例如，酶催化丙炔菊醇的生产已实现工业化。

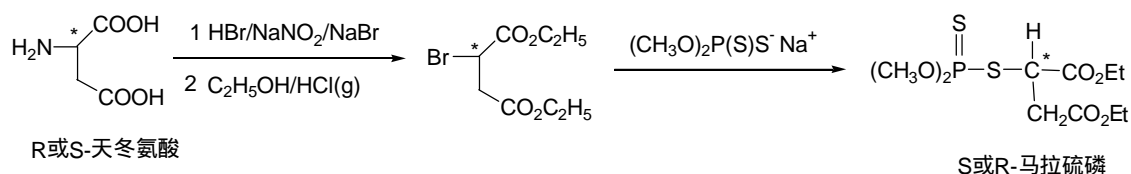
2 不对称合成

不对称合成一般有下列方法：以光学活性化合物为手性源的手性合成子法；手性辅基的不对称诱导；不对称催化；酶及微生物的代谢反应法。

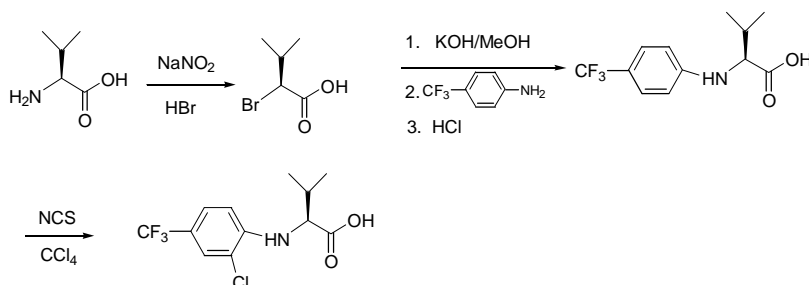
2.1 手性合成子法

从易于取得的光学活性化合物两对映体出发，经化学反应合成所需农药的两个对映体。这一方法在手性农药的开发中显示了巨大的活力，很多商品化的手性农药品种主要通过这一途径获得。一些容易得到的天然化合物均可作为这些手性合成子，如 L-乳酸、D/L 酒石酸、L-氨基酸和碳水化合物等。

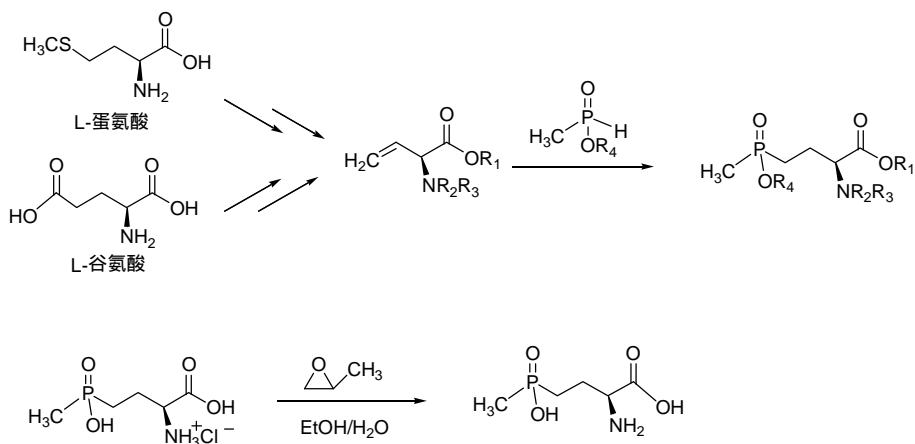
据报道，反式菊酸可从(-)-香芹酮^[26,27]，顺式菊酸可从(+)-3-萜烯^[28]、L-酒石酸^[29]等天然产物合成。芳氧丙酸类除草剂可从 S-乳酸出发，经化学反应合成^[30]。笔者也曾用 S-乳酸为原料，经构型转化，成功合成了杀菌剂甲霜灵-M。马拉硫磷的二个对映体，可自天冬氨酸的两个对映体出发，随这不对称碳的构型翻转而合成^[31]。



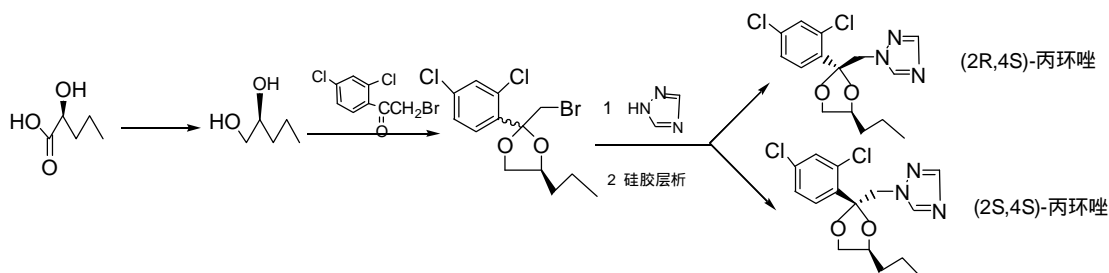
氟氰胺菊酯的酸部分可由(S)-(+)-缬氨酸作为起始原料来合成^[11]。(S)-(+)-缬氨酸和亚硝酸钠、溴化氢很容易发生反应，得到构型保持的(S)-2-溴-3-甲基丁酸，其钾盐和 4-三氟甲基苯胺，在特定条件下(95℃,氮气中, 20min)，仍得到构型保持的(S)-2-(4-三氟甲基苯胺)-3-甲基丁酸。最后用 NCS 氯代苯环。



L-草铵膦的合成也可从天然氨基酸出发。例如从蛋氨酸^[32]或谷氨酸^[33]出发，经几步反应得到乙烯基甘氨酸的衍生物，在 2-乙基过己酸叔丁酯的催化作用下，膦酸酯和其发生区域选择性加成生成 L-草铵膦的衍生物，进一步处理得 L-草铵膦，光学纯度为 99.4%^[34]。

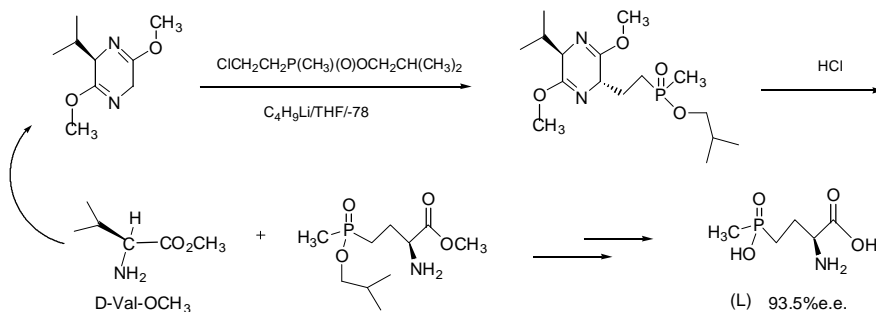


从(S)- α -羟基戊酸出发, 反应而得(S)-1,2-戊二醇, 再将其与苯乙酮衍生物反应而生成酮缩醇衍生物, 与 1,2,4-三唑作用而得非对映异构体。经柱层析分离而得(2*R*,4*S*)及(2*S*,4*S*)-丙环唑^[35]。



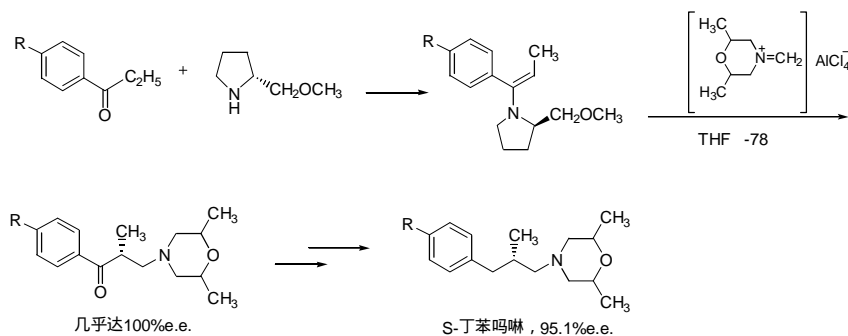
2.2 手性辅基的不对称诱导

将定向基团(即“辅基”)连接在非手性底物上, 以便对反应进行定位, 达到目的后再除去, 并循环利用。这种方法在农药合成的应用较少。1983 年 Schoellkopf 报道了 L-草铵膦的辅基控制实验室合成^[36]。用 D-缬氨酸甲酯作为手性辅基, 从该手性辅基制得手性的内酰亚胺醚化合物, 在其 6 位发生立体有择的烷基化, 这一转化是在-78℃正丁基作用下完成的。接着用稀盐酸分解, 得到 L-草铵膦的酯和手性辅基 D-缬氨酸甲酯, 该辅基循环制备起始原料。L-草铵膦的酯进一步用 HCl、1, 2-环丙烷处理得到 L-草铵膦, 其光学纯度为 93.5%。

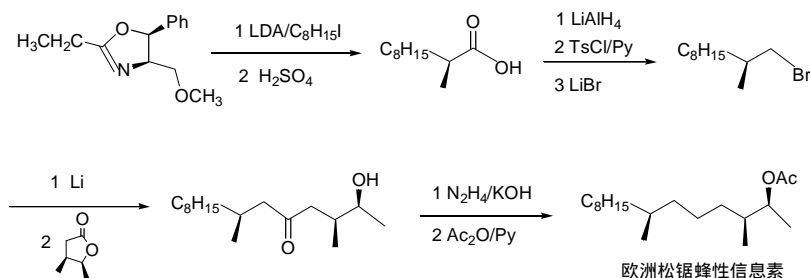


Vladimir 通过曼尼希反应来高立体控制合成了丁苯吗啉^[37]。在合成过程中, 引入 L-脯氨酸

的二级胺衍生物 *R*-(*-*)-2-甲氧甲基吡咯为手性辅基。首先 4-叔丁基苯乙酮和辅基反应生成亚胺, 该亚胺在 -78°C 下和 2,6-二甲基吗啉亚甲基四氯化铝的铵盐发生不对称曼尼希反应, 辅基的诱导作用, 使得立体选择性相当高, 几乎得到 100% e.e. 值的丁苯吗啉前体, 进一步还原得到 *S*-丁苯吗啉, 光学纯度为 95.1%。



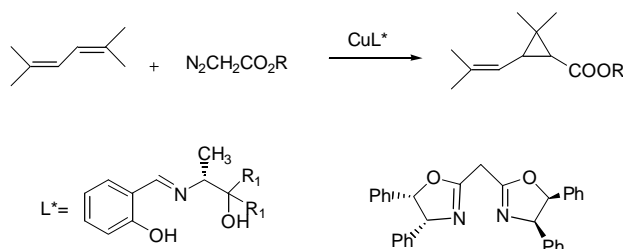
在欧洲松锯蜂性信息素的合成过程中, 关键中间体手性的 *S*-2-甲基癸酸是通过乙基噁唑啉与正辛基碘反应制备, 水解后得到产物 2-甲基癸酸, e.e. 值达 72%^[38]。



由于辅基的应用需要使用化学计量的对映体纯化合物, 因此大规模工业化生产的可能性还取决于手性辅基回收再利用的效率。

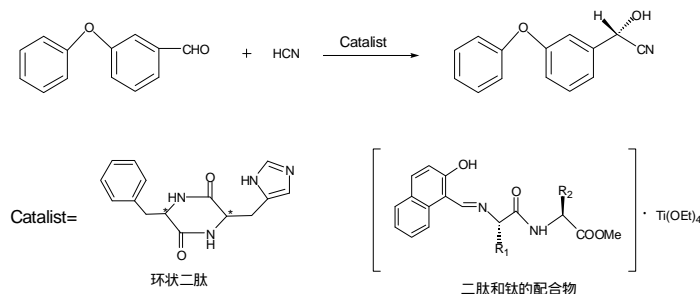
2.3 不对称催化反应

手性过渡金属催化剂在农药的不对称合成中也有比较广泛的应用。Aratani 和 Lowenthal 分别用手征性西佛碱催化剂^[39]和手性双噁唑啉的铜络合物^[40]作为催化剂实现了烯烃的不对称环丙烷化, 合成了 1*R*-反式-菊酸酯, 光学纯度为 94% 和 95%。



光活性的氰醇是合成手性拟除虫菊酯农药的重要中间体。Danda 等^[41]采用组氨酸的环状二肽作催化剂催化氢氰酸对苯醛的不对称氢氰化反应。当环二肽的构型为 (*R,R*) 时, 得到 *S* 构型的氰醇, e.e. 值大于 96%。Nitta 等^[42]使用金属催化剂催化苯醛的氢氰化反应。将易于获得

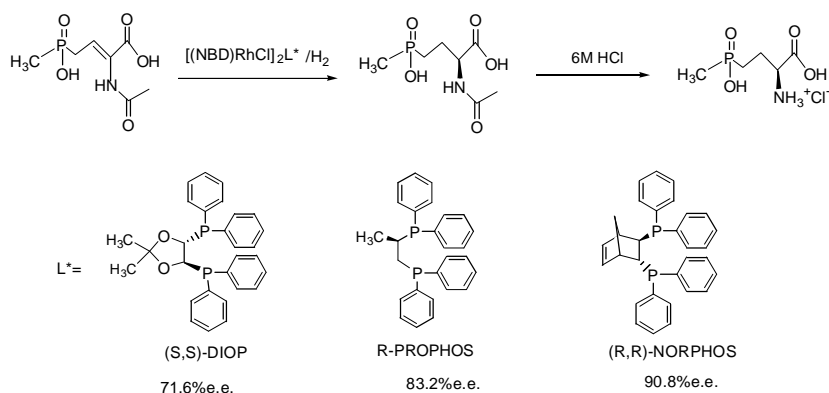
的天然氨基酸的二肽（末端具有类似水杨醛的西佛碱结构）和四乙氧基钛形成手性配合物，高转化率、高立体选择性催化氢氰酸对醛的加成，光学纯度大于 90%。



不对称催化氢化是不对称合成中最受关注地领域之一，它在工业上的应用取决于催化剂的催化效率和回收利用的效率。手性丙环唑合成的关键反应是光学活性 1,2-戊二醇的合成，Novartis 公司已开发出非手性 1-羟基-2-戊酮的不对称还原的大规模合成法，用 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-BINAP}]$ 催化剂约可得 95% 纯度的 (S) -1,2-戊二醇，而用 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-BINAP}]$ 为催化剂则几乎可得纯的 (R) -1,2-戊二醇。

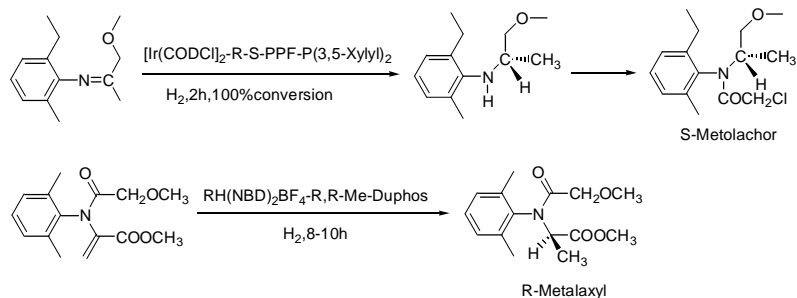


在众多合成 L-草铵膦的方法中，不对称催化氢化无疑是最具吸引力的。等量的 $[(\text{BND})\text{RhCl}]_2$ 催化剂前体和手性双膦配体形成的配合物对 α -酰胺基丙烯酸进行不对称催化氢化。结果显示： (R,R) -NORPHOS/ $[(\text{NBD})\text{RhCl}]_2$ 表现出较好的催化活性，e.e. 值达 90.8%，催化剂的回收率为 88%，催化效率大于 10^5 [43]。



在这方面最成功的例子可能是 Novartis 公司开发的不对称催化氢化合成 S -异丙甲草胺和 R -甲霜灵的技术，这可以看作是不对称合成中的一个里程碑。用 38g $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ 催化剂前体和 62g 手性二茂铁配体，可在 2h 内将 10t 底物转化成 S 构型的中间体，e.e. 值超过 80%，催化效率大于 10^6 ，已经超过了生物酶。而用 $\text{Rh}(\text{NBD})_2\text{BF}_4$ 作为催化剂前体，Me-Duphos 作为手性配体，

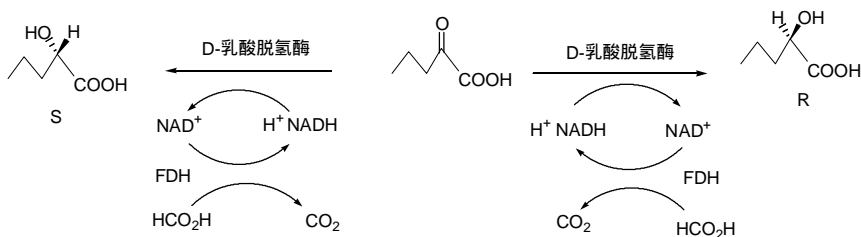
通过高选择性的催化氢化合成 *R*-甲霜灵, e.e.值大于 95%, 催化效率大于 5×10^4 [44]。



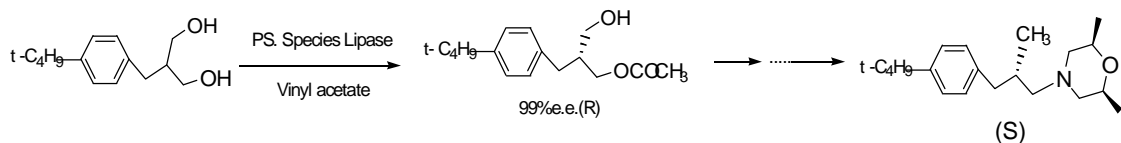
2.4 利用酶及微生物的代谢反应

不对称催化合成的生物方法, 可分为氧化还原酶法和其它一些较易应用的酶法, 如转氨酶法。其原理是: 将潜手性底物对映体选择性地合成光学活性的产物, 或内消旋化合物的去对称。

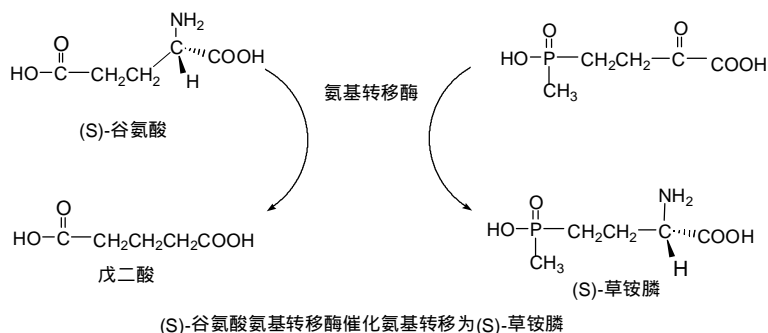
D 或 L-乳酸脱氢酶可立体选择还原 α -酮酸为羟基酸。将非手性的 2-氧代戊酸用 L-乳酸脱氢酶可还原为(*S*)-2-羟基戊酸^[45], 如用 D-乳酸脱氢酶则被还原为(*R*)-2-羟基戊酸^[46], 光学纯度在 99% 以上。其还原产物 1, 2-戊二醇可作为丙环唑的手性合成原料。关于 2-羟基戊酸, 还有通过发酵立体选择性获得两对映体的报道^[47]。



丁苯吗啉的 *S*-对映体的高效低毒^[48]引起了对此立体选择性合成的广泛研究。AVdagia[®]1995 年报道了其化学酶法的不对称合成^[49]。其重要中间体通过潜手性的 1,3-二醇立体区域选择性酯交换反应获得, 光学纯度为 99%, 这一过程是在正乙烷和异丙醚 (1:1) 的有机介质中, 假单胞菌酯酶的催化下完成的。



Schulz 等^[50]对草铵膦微生物及 *Escherichia coli* 的代谢研究发现, 草铵膦主要的降解途径是 *S*-草铵膦转变为相应 2-氧代酸。他们从该菌中分离出可将 α -酮酸变为 α -氨基酸那样的转氨酶。经证实, 该酶与 2-酮基戊二酸 4-氨基丁酯氨基转移酶相一致。在 2-氧代-4-[(羟基)(甲基)膦基]丁酸中加入 4 倍的 L-谷氨酸, 可得光学纯度为 99.9% 以上的 *S*-草铵膦。未反应的谷氨酸可循环利用。



在氢氰酸对醛的加成反应中通常使用醇酐酶，反应条件温和，步骤简便。从杏仁中提取的 *R*-醇酐酶有较高的 *R*-专一性^[51]，从微生物提取的醇酐酶有 *S*-专一性^[52]。离析的醇酐酶催化氰离子对各种芳族或脂肪族醛的对映选择性加成生成氰醇，e.e.值高达 99%。



3 结语

手性原料的拆分及以此作为手性合成子的定向合成，在手性农药开发中的应用已取得了显著的进展，已商品化的许多农药品种主要通过这种途径获得。生物酶催化技术普遍具有立体选择性高、专一性强及反应条件温和等特点，将在手性农药的开发中显示广阔的应用前景。过渡金属催化剂催化手性农药不对称合成的工业化，依赖于催化剂的活性、稳定性和催化效率。随着金属催化的蓬勃发展，高效催化剂的不断涌现，可以预料，这一领域在手性农药的不对称合成中将得到广泛的应用。

参 考 文 献

- [1] 史 坚, 杨 红, 蒋木庚. 南京农业大学学报, 1992, 15 (4): 95~99.
- [2] 蒋木庚, 邢月华, 王鸣华. 南京农业大学学报, 1990, 13 (4): 110~116.
- [3] Matsui M, Horiuchi F. Agric. Biol. Chem., 1971, 35 (12): 1984~1987.
- [4] Pavan C, Buliden J. Ger offen: 2949384, 1980.
- [5] Fogassy E, Faigl F, Soos R. Eur.Pat.Appl. : 119463, 1984.
- [6] 唐除痴, 成俊然, 李广仁 等. 高等学校化学学报, 1988, 11: 1193~1195.
- [7] Faigi F, Fogassy E, Nagy L. PCT.Int.Appl.WO: 9008126, 1990.
- [8] Yoneyoshi Y, Kudo J, Nishioka T. Eur.Pat.Appl. EP: 508307, 1992.
- [9] Roussel U. Pranch Patent: 2106503, 1971.
- [10] Roussel U. Pranch Patent: 2364191, 1976.
- [11] Anderson R J, Adams K G, Henrick C A. J. Agric. Food Chem., 1985, 33 (3): 508~514.
- [12] Miyazaki A, Nakamura T, Kawaradani M et al. J. Agric. Food Chem., 1988, 36 (4): 835~837.
- [13] Wu S Y, Casida J E. Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Ele., 1994, 8: 129~131.
- [14] Puranand B S Batra, Lai G. Tetrahedron Lett., 1994, 35 (26): 4641~4644.
- [15] Balasubramanyam S. Pestic. Sci., 1984, 15: 296~302.
- [16] Mitsuda S, Umemura T, Hirohara H. Appl. Microbiol. Biotechnol., 1988, 29: 310~314.
- [17] Nippon Sodn Co.Ltd. Jpn.kokai Tokkyo koho JP: 58110577, 1983.
- [18] Gastrock W H, Wepplo P J. US: 5683324, 1987.
- [19] Hideo H, Masako N. Biosci. Biotechnol.Biochem., 1998, 62 (1): 1~9.
- [20] Nishizawa M, Shimizu M, Ohkawa H et al. Appl. Environ. Microbiol., 1995, 61 (9): 3208~3215.
- [21] Suzukamo G, Fukao M. US: 4644080, 1987.
- [22] Mitsuda S, Yamamoto H, Umemura T et al. Agric. Biol. Chem., 1990, 54: 2907~2912.

- [23] Inagaki M, Hiratake J. J. Am. Chem. Soc., 1991, 113 (24): 9360~9361.
- [24] Matsumoto S, Inoue A, Kucmagai K. Biosci. Biotech. Biochem., 1995, 59: 720~722.
- [25] Samun K, Dahod P S. Biotech. Bioeng., 1987, 30: 995~999.
- [26] Ho T L, Din Z L. Synth. Commun., 1982, 12 (4): 257~258.
- [27] Torii S, Inokuchi T. J. Org. Chem., 1983, 48 (12): 1944~1951.
- [28] Naik R H, Kulkarni G H. Indian J. Chem. Sect. Y B, 1983, 22B (9): 859~861.
- [29] Yadav J S, Mysorekar S R. Tetrahedron, 1989, 45 (23): 7353~7360.
- [30] Sakata G, Makiao K, Morimoto K. Nippon Noyaku Gakkaishi, 1985, 10 (I) : 69~73.
- [31] Iwona P, Ludwika C. Pestic. Sci., 1998, 53: 165~171.
- [32] Afzali-Ardakani A, Rapoport H. J. Org. Chem., 1981, 45:4817~4820.
- [33] Hanessian S, Sahoo S P. Tetrahedron Lett., 1980, 25: 1425~1428.
- [34] Zeiss H. Tetrahedron, 1992, 48 (38): 8263~8270.
- [35] Rudolf A, Adolf H, Juerg S. Eur.Pat.Appl. EP: 300413, 1989.
- [36] Schoellkopf U. Pure Appl. Chem., 1983, 55: 1799~1806.
- [37] Vinkoviæ V, Šunjiæ V. Tetrahedron, 1997, 53 (2): 689~696.
- [38] BystrÖm S, Högborg H-E, Norin T. Tetrahedron, 1981, 37: 2249~2254.
- [39] Aratani T, Yoneyoshi Y, Nagase T. Tetrahedron Lett., 1977, 30: 2599~2602.
- [40] Lowenthal R E, Masammune S. Tetrahedron Lett., 1991, 32: 7373~7376.
- [41] Danda H, Nishikawa H, Otaka K. J. Org. Chem., 1991, 56: 6740~6741.
- [42] Nitta H, Yu D H, Kudo M et al. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114: 7969~7975.