

新規な光学活性イリジウム触媒による 光学活性アミンの効率的合成法の開発

Development of an Efficient Method for the Synthesis of Chiral Amines
by Using New Chiral Iridium Catalyst.

川田 拓馬 TAKUMA KAWADA

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室
Central Research Laboratory,
Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.

片山 武昭 TAKEAKI KATAYAMA

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 第一研究室 室長
Group Manager, Central Research Laboratory,
Technology & Development Division, Kanto Chemical Co., Inc.

キーワード

● ● ● 触媒的不斉還元的アミノ化反応、還元的アミノ化触媒、アミノアルコール系不斉補助剤

01 はじめに

カルボニル化合物から対応するアミン化合物を1工程で取得できる還元的アミノ化反応は古くから知られており、現在も医薬品の製造に多く利用されている¹⁾。従来の還元的アミノ化反応として、 NaBH_3CN や $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などのヒドリド還元剤を用いて、反応系中で生成したイミン中間体を還元するBorch反応²⁾や、ギ酸やギ酸アンモニウムを水素源として水素移動条件で反応を行うLeuckart-Wallach反応やLeuckart反応³⁾が知られている。さらに触媒的な方法として、遷移金属触媒存在下、ギ酸アンモニウムを水素源かつ窒素源として使用する例も報告されている⁴⁾。しかし、これらの反応は反応剤の毒性や効率、工業的に不向きな反応条件などの問題を有していた。我々はこれらの問題を解決すべく、水素移動条件で簡便かつ効率的に還元的アミノ化を進行させる触媒、Ir-PAとIr-QNを開発した(図1)^{5,6)}。

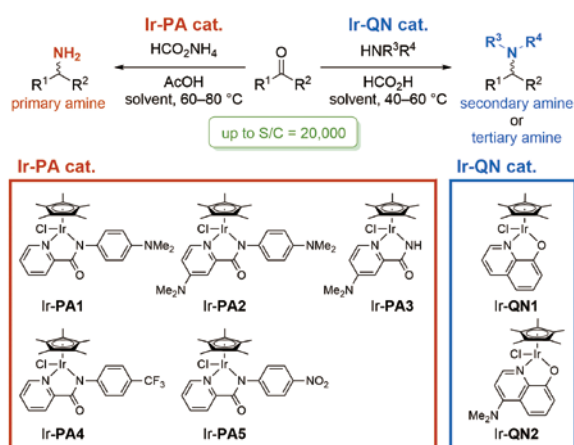


図1 開発したラセミ型還元的アミノ化触媒

これらの触媒は、ギ酸またはギ酸塩を水素源として用い、反応系中で生成したイミン(イミニウム)を還元することにより対応するアミンを効率的に与えることができ、高活性、高官能基許容性、取り扱いの容易性、耐圧容器不要といった工業的利用に適した特徴を多く有していることから、ユーザーから高い評価をいただいている。これら触媒の配位子はアキラルであるものの金属中心に不斉点を有するため、以後これらの触媒を「ラセミ型」触媒と呼称する。この技術を基盤として、我々は不斉反応への展開を試みた。その結果、安価な光学活性アミノアルコール類を不斉補助剤とする光学活性 β -アリアルアミンの効率的な合成法を開発できた⁷⁾。以下、その内容を中心に述べる。

02 不斉触媒の開発および 光学活性2-アミノ-5-メトキシテトラリンの合成

光学活性アミンは医薬品に極めて多く見られる化合物であり、様々な不斉合成例が報告されているものの簡便な合成法は少ない。例えば、①予めイミンまたはエナミンを調製しておき、これをエナンチオ選択的に還元する方法、②窒素上に光学活性な置換基を導入しておき、ジアステレオ選択的に還元する方法などがある(図2)。しかし、これらの合成法ではあらかじめイミンを調製する必要があるので、工数の増加は避けられない。そのため、開発した

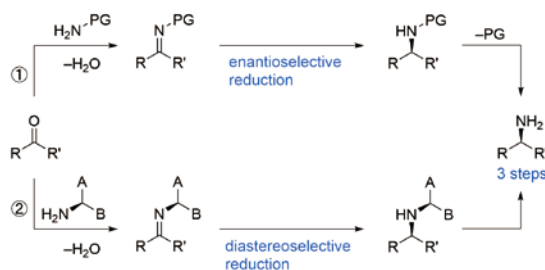


図2 光学活性な第一級アミンの代表的な合成法

還元的アミノ化触媒の特徴を活かし、カルボニル化合物から短工程で光学活性アミンを取得できれば、極めて有用手段になる。

はじめに配位子の検討を行った。ラセミ型Ir-PA触媒では、配位子にアミド基を導入しIr金属中心の電子密度を調節することにより、副反応であるカルボニル基の還元を抑制し、還元的アミノ化反応を効率的に進行させている。そのため、配位子を光学活性なものに変更する場合においても、還元能を調節する電子求引性基が必要だった。初期検討の結果、メタンスルホニル基(= Ms)を有する光学活性な2-ピコリルスルホンアミダト類(= PSA)が有望な配位子であることがわかった。以降、(S)-Ir-PSA3をはじめとするイリジウム錯体Ir-PSAシリーズを開発した(図3)。

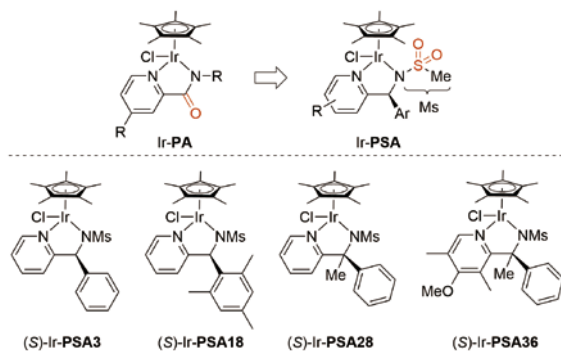


図3 開発したイリジウム触媒(Ir-PSAシリーズ)

2.1. 光学活性2-アミノ-5-メトキシテトラリンの合成

反応の条件検討に用いるモデル化合物を設定するにあたり、光学活性β-アリアルアミン類に着目した。β-アリアルアミン類は生理活性化合物に多く見られ、環状化合物としてはパーキンソン病治療薬ロチゴチン、抗うつ薬アメベグロン、ドーパミンβ-ヒドロキシラーゼ阻害剤ネピカスタットなどが、非環状化合物としては前立腺肥大症治療薬タムスロシン、排尿障害治療薬シリロドシンなどがある(図4)⁸⁾。これらの内、特に2-アミノテトラリン類に着目した。

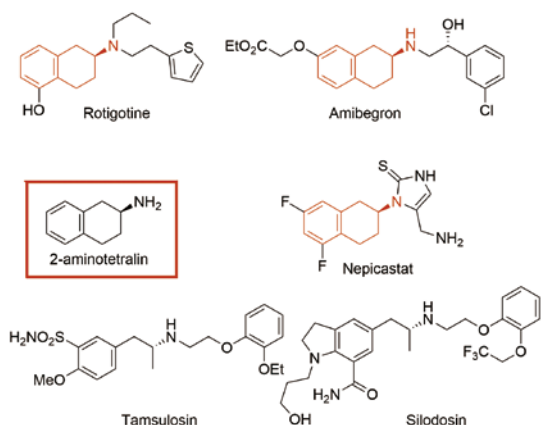


図4 β-アリアルアミン構造を有する医薬品例

光学活性2-アミノテトラリン類の不斉合成法はいくつか報告例がある。1) Kroutilらがω-トランスアミナーゼを活用する手法を報告しているが、溶液が希薄なため生産性が低い点、容易に対掌体が合成できない点などの問題がある⁹⁾。2) Cheonらがキラ

ルリン酸触媒を活用したp-アニシジンとの還元的アミノ化反応を報告しているが、触媒量が多い点、高価なHantzschエステルをヒドリド源としている点に加え、補助基を除去する際に爆発の危険性を伴うCANを用いている点が製法上の問題となる¹⁰⁾。3) Bruneauらは(S)-MeO-BIPHEPを配位子に有するRu錯体を用いる触媒的還元的アミノ化反応を報告しているが、触媒量が多い¹¹⁾。4) 光学活性1-フェニルエチルアミンを不斉補助剤に用いてテトラロンとのイミン形成した後、ヒドリド還元剤で還元する手法が報告されているが、多段階反応によるコスト増加と、補助基の除去に加圧水素が必須となり、官能基の制限による汎用性の低下や生産性の低下が懸念される¹²⁾。以上、光学活性2-アミノテトラリン類の汎用的な製法は限られており、開発の余地が残されていると判断した。モデル基質としてロチゴチンの原料である5-メトキシ-2-テトラロン(1)を採用し、以後の検討を行った。

2.2. 不斉触媒および補助基の効果

開発した(S)-Ir-PSA3とギ酸アンモニウムによる5-メトキシ-2-テトラロン(1)の直接的な不斉還元的アミノ化反応を試みたものの、生成物はラセミ体であった(図5)。立体選択性が発現しなかったのは、本触媒にケトン基質のエナンチオ面を識別する能力が備わっていなかったためと考えられる。そのため、ケトン基質とは別の不斉認識部位が必要と考え、不斉補助剤を用いることにした。はじめに、不斉補助剤として汎用される光学活性1-フェニルエチルアミンを用いたものの、ジアステレオ選択性は低かった。フェニルエチルアミン以外にも、光学活性なアミノアルコール類が不斉補助剤として使用されている例がある¹³⁾。そこで、光学活性なフェニルグリシノール、またはバリノールを用いたところ、(S)-バリノールでジアステレオ選択性が67% deまで向上した。

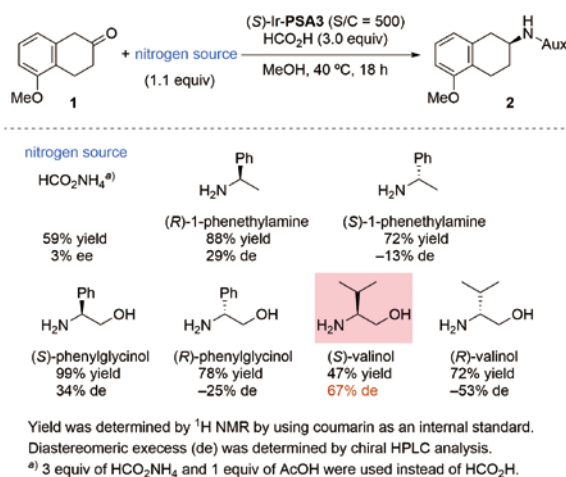


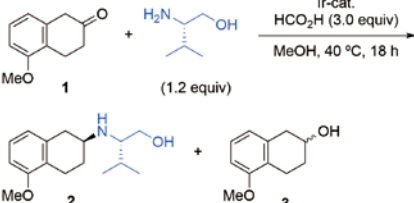
図5 不斉補助剤の影響

また、アミノアルコール系不斉補助剤は、補助基の除去面でも優れている。1-フェニルエチルアミンを用いた場合、加水素分解反応により補助基を除去するため、還元条件に不安定な官能基が損なわれる懸念がある。一方、アミノアルコール系不斉補助剤の場合、酸化条件で補助基を除去できるため、還元条件に不安定な官能基が損なわれることはない。さらに、水素加圧条件を必要と

しないため、耐圧反応釜などの特殊設備を必要としない点で工業的、実験室的にも高いメリットを持つと言える。

図5の結果より、Ir-PSAシリーズの錯体とアミノアルコール系不斉補助剤の併用が好適に作用すると考え、不斉補助剤を(S)-バリノールに固定して配位子の最適化を行った(表1)。(S)-Ir-PSA3のフェニル基をメチル基に変更した(S)-Ir-PSA18は、触媒活性が大きく向上し、基質/触媒モル比(S/C) = 2,000条件でも収率83%で目的物を与えた(表1, entries 2, 3)。(S)-Ir-PSA3配位子の不斉炭素を四級化した(S)-Ir-PSA28は、ジアステレオ選択性が76% *de*に向上したことに加え、カルボニル基が還元される副反応もわずかという優れた特性を有していた(表1, entry 4)。しかし、収率は83%と触媒活性の面で改善の余地があった。ラセミ型触媒の研究から、配位子のピリジン環の4位に電子供与性基を導入することにより触媒活性が向上することがわかっていた。そのため、Ir-PSA触媒においても同様の効果を期待し、(S)-Ir-PSA28のピリジン環の4位にメトキシ基を導入した(S)-Ir-PSA36を合成した。この触媒は84% *de*と高いジアステレオ選択性を示すだけでなく、S/C = 10,000というわずかな触媒量でも反応が良好に進行する高い触媒活性を示した(表1, entry 9)。また、水を含む溶媒中でも問題なく反応が進行することから、過度な脱水条件を必要としない工業的にも利用しやすい触媒と言える(表1, entry 10)。

表1 触媒の最適化



entry	Ir-cat.	S/C	conv. (%) ^{a)}	yield (%) ^{a)}		<i>de</i> (%) ^{a)}
				2	3	
1	(S)-Ir-PSA3	500	72	47	3	67
2	(S)-Ir-PSA18	500	>99	93	6	64
3	(S)-Ir-PSA18	2,000	95	83	trace	64
4	(S)-Ir-PSA28	500	94	83	trace	76
5	(S)-Ir-PSA36	500	>99	95	2	84
6	(S)-Ir-PSA36	5,000	>99	96	1	84
7 ^{b)}	(S)-Ir-PSA36	5,000	98	96	2	85
8 ^{c)}	(S)-Ir-PSA36	5,000	99	89	2	80
9	(S)-Ir-PSA36	10,000	98	91	2	83
10 ^{d)}	(S)-Ir-PSA36	500	>99	89	8	84

^{a)} Yield and *de* were calculated by chiral HPLC analysis.

^{b)} Reaction temperature was room temperature.

^{c)} Reaction temperature was 60 °C.

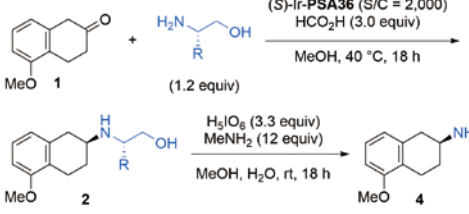
^{d)} Solvent was MeOH/H₂O = 10/1 (v/v).

2.3. アミノアルコール系不斉補助剤の最適化

高効率な(S)-Ir-PSA36を用いて、改めて触媒とアミノアルコール系不斉補助剤との組み合わせの最適化を行った(表2)。種々のアミノアルコールを評価したところ、(S)-バリノールと(S)-ロイシノールが最も優れたジアステレオ選択性を示した(表2, entries 3, 5)。このとき、(S)-バリノールの方がわずかに収率が高く、市場価格も安価であったため、(S)-2-アミノ-5-メトキシテトラリン(4)

の合成においては、(S)-Ir-PSA36と(S)-バリノールの組み合わせが最適であると結論した。また、(R)-バリノールや2-アミノエタノールを補助剤に用いた場合には選択性が発現しなかったことから、本触媒系においては不斉補助基の立体と触媒の立体とが相乗的に作用することにより高いジアステレオ選択性が発現したと考えている(表2, entries 7, 8)。

表2 (S)-Ir-PSA36を用いた場合の不斉補助剤の最適化



entry	chiral auxiliary	R	4	
			yield (%) ^{a)}	ee (%) ^{b)}
1	(S)-alaninol	Me	85	72
2	(S)-phenylglycinol	Ph	93	56
3	(S)-valinol	<i>i</i> -Pr	91	84
4	(S)- <i>tert</i> -leucinol	<i>t</i> -Bu	89	82
5	(S)-leucinol	<i>sec</i> -Bu	88	84
6	(S)-phenylalaninol	Bn	93	76
7	(R)-valinol	<i>i</i> -Pr	82	-8
8	2-aminoethanol	H	79	-6

^{a)} Isolated yield (2 steps from ketone 1).

^{b)} Enantiomeric excess was determined by chiral HPLC analysis.

2.4. スケールアップ合成

(S)-バリノールを不斉補助剤とする5-メトキシ-2-テトラロン(1)の不斉還元的アミノ化反応のスケールアップを検討した(図6)。触媒量は安全係数を踏まえS/C = 5,000とした。基質150 gというラボスケールでの結果ではあるが、小スケール時と同様に18時間で反応が完結し、定量的に82% *de*の還元体2を与えた。続いて、還元体2をトシル酸塩に誘導して再結晶精製したところ、光学的に純粋なトシル酸塩2·TsOHが得られた。その後、過ヨウ素酸ナトリウムにより補助基を除去し、塩酸塩化を経て、化学的、光学的に純粋な(S)-2-アミノ-5-メトキシテトラリン塩酸塩(4·HCl)を総収率72%で取得した。この総収率は我々の知る限り4·HClの合成法として最も高く、本法における効率の高さを示している¹⁴⁾。さらに、再結晶精製により4·HClに含まれるIr金属は1 ppm以下まで除去されており、本手法は医薬品中間体の工業的な製法としても優れていると判断している。また、触媒のコストは4·HClの製造原価中約1%と極めて軽微であったことに加え、本手法による

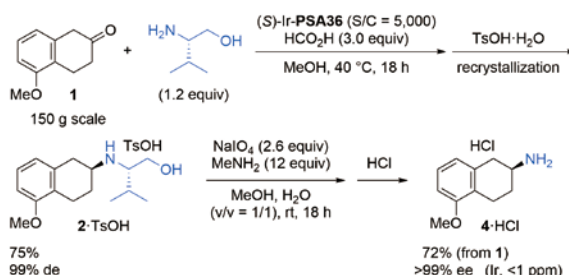


図6 スケールアップ合成

4-HClの想定価格は他社市販品と比較しても極めて安価であったことから、本手法は経済的にも優れていると言える。

03 基質適用範囲

本反応は、2-テトラロン類およびフェニルアセトン類を中心に、官能基やその置換位置によらず良好に進行した(図7)。ハロゲン基や、還元されやすいニトロ基やシアノ基を有する基質も、その官能基が損なわれることはなかった。他にもピリジンやチオフェンなどのヘテロ芳香環を有する基質や、触媒反応において阻害要因となりやすい酸性を示すスルホンアミドやフェノール性水酸基を有する基質を用いても定量的に反応が進行した。なお、このスルホンアミド基をもつ光学活性アミンは前立腺肥大症治療薬タムスロシン(ハルナール®)合成における重要中間体である。以上のように、開発した触媒により光学活性β-アリアルアミン類を効率的に合成することができた。一方、α-アリアルアミン類は高い光学純度で取得できたものの、触媒活性は低調であった。これは、中間体である不斉補助基を有するイミン(イミニウム)の立体障害

が大きく、ヒドリド種の接近が阻害されることに起因していると推測している。また、本手法は、還元的アミノ化反応と、続く不斉補助基の除去反応の2工程をワンポットで実施することも可能である。アミノアルコール体6の水溶性が高く分液抽出が困難な場合や、脱保護以降の工程で精製が容易となる場合などでは、このワンポット合成により製造工程を短縮できる。

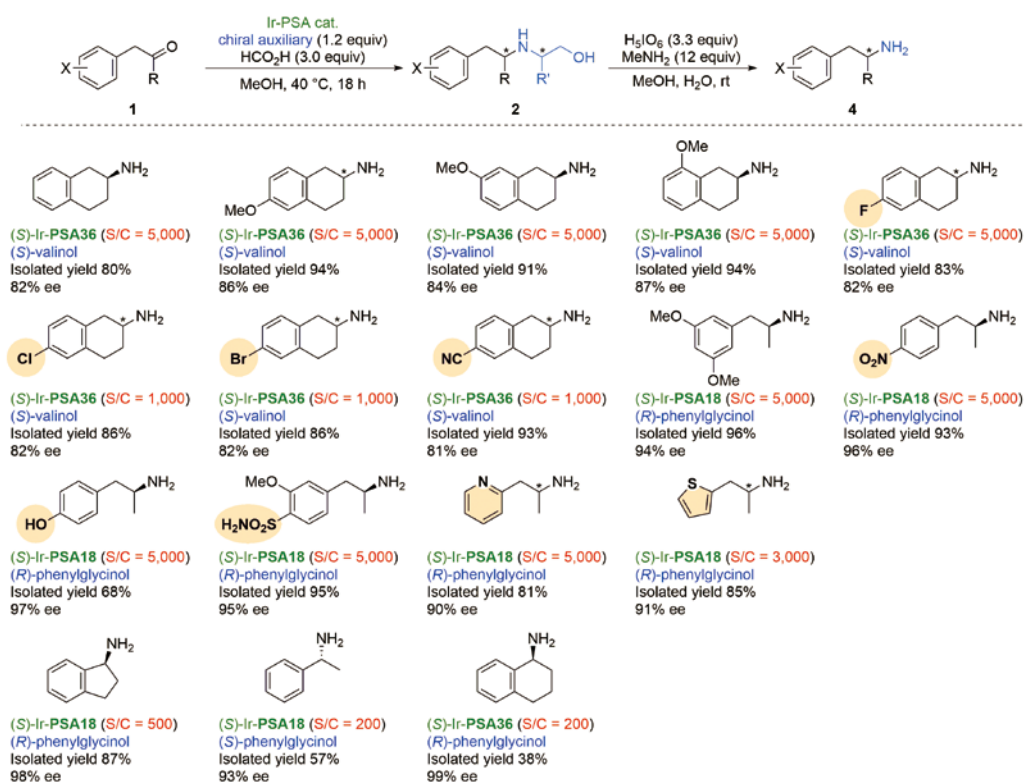


図7 基質適用範囲

04 反応機構に関する考察

還元的アミノ化反応の反応機構の知見を得るため、触媒前駆体であるクロライド錯体からヒドリド-Ir種の形成反応を行った(図8)。前駆体である(S)-Ir-PSA3をメタノール溶媒中、Et₃N存在下、ギ酸を作用させたところ、対応するヒドリド-Ir錯体が黄色の固体として得られた。酸性条件で発生するこのヒドリド-Ir

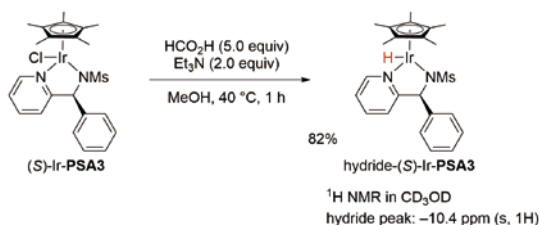


図8 ヒドリド-Ir錯体の合成

錯体は、同じく酸性条件で効率よく進行する本還元的アミノ化反応における重要な反応活性種であると考えられる。

いくつかの対照実験とラセミ型還元的アミノ化触媒の研究結果⁵⁾から、本反応機構として以下のものを想定している(図9)。すなわち、はじめに反応活性種前駆体であるクロライド錯体Aとギ酸とが反応し、ギ酸錯体Bが生じる。次に、自発的な脱炭酸反応によりヒドリド-Ir種Cが生じる。続いて、CがケトンIと不斉補助剤とのイミニウムIIIにヒドリドを供給し、アミノアルコール体IIIを与える。最後に、イミニウムとの反応で生じたカチオン性錯体Dがギ酸と反応することによりBが再生する。また、想定される立体選択性の発現機構の1つとして以下の機構を挙げる。はじめに、プロトンを介してIIの不斉補助基が特定の立体配座をとる。そして、Cが不斉補助基上の置換基を避ける面からイミニウム基に近づく。この際、不斉触媒の配位子と不斉補助基の立体とが相乗的に作用することにより、高いジアステレオ選択性が発現する。

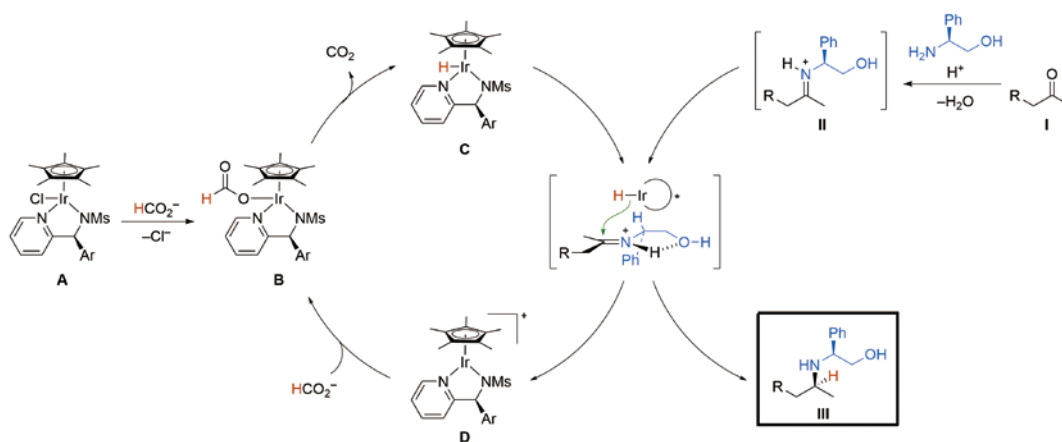


図9 想定される反応機構

05 触媒反応の拡張

5.1. 水素ガスを水素源に用いる還元的アミノ化反応

我々が開発したラセミ型を含む還元的アミノ化触媒は、水素源としてギ酸またはギ酸塩の使用が有効である。しかし、昨今の環境問題から、反応後に二酸化炭素が発生するギ酸の代替として、水素ガスが使用可能かを調査した。代表例として5-メトキシ-2-テトラロン(1)と(S)-バリンオールに対し、S/C = 5,000条件下、水素圧1 MPa、イミン形成を促進させるために酢酸を添加したところ、ギ酸を使用した場合と同じ83% deの還元体2を83%収率で与えた(図10)。現時点では反応条件の最適化が十分でなく、使用

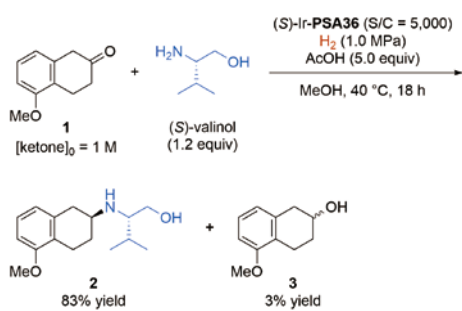


図10 水素ガスを用いる還元的アミノ化反応

する基質や触媒の種類に応じて調整が必要であるものの、二酸化炭素の排出を抑制するためのオプションとして有益であると判断している。

5.2. アルデヒドと2-アミノエタノールを用いた一級アミンの合成

アミノアルコールを窒素源とする還元的アミノ化反応の特徴として、酸化的条件で極めて容易に補助基を除去できることが挙げられる。そのため、2-アミノエタノールはアンモニア等価体として有用であると考えた。これまでの論旨とは異なるが、本手法を応用したアルデヒドの還元的アミノ化による一級アミンの合成法を紹介する。一般に、アルデヒドの還元的アミノ化反応を行うと、生成した一級アミンがさらに原料アルデヒドと反応する過アルキル化が問題となる。この問題に対し、2-アミノエタノールを窒素源とすることにより過アルキル化を抑制できないかと考えた。ラセミ型還元的アミノ化触媒Ir-PA2触媒存在下、種々のアルデヒド8と2-アミノエタノールとの還元的アミノ化反応を行ったところ、いずれの基質でも過アルキル化を抑制することができた。その後、補助基を除去することにより、対応する一級アミン10を定量的に取得できた(図11)。以上から、2-アミノエタノールを用いるアルデヒドの還元的アミノ化反応は一級アミンの有用な合成法といえる。

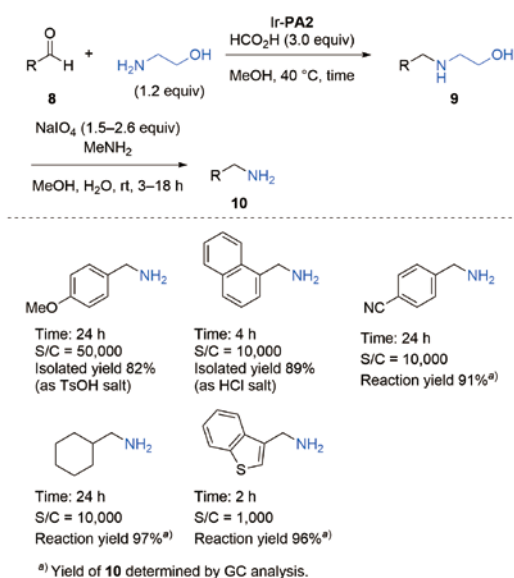


図11 2-アミノエタノールを用いるアルデヒドの還元的アミノ化反応

06 おわりに

我々は、従来型の還元的アミノ化触媒の不斉化に取り組み、安価な光学活性アミノアルコール類を不斉補助剤とする簡便なβ-アリアルアミン類の合成法を開発した⁷⁾。工場反応釜での反応実績は未だであるが、20 Lプラスコスケールで複数回試験を行い、再現性良く進行することを確認している。活性化前のクロライド錯体は空气中で容易に取り扱いが可能な安定性を有し、反応も厳密な不活性ガス雰囲気下を必要としないことから工業的スケールにも対応可能と判断している。また、反応操作も簡便であり、ラセミック還元的アミノ化触媒とともにラボスケールだけでなく工業的に利用頂くことを期待したい。

最後になりますが、論文投稿にあたり東京工業大学 桑田繁樹准教授、榎木啓人助教に御指導頂くとともに、反応機構の解明に尽力頂きました。この場を借りて感謝申し上げます。

参考文献

- (a) Y. Tian, L. Hu, Y.-Z. Wang, X. Zhang, Q. Yin, *Org. Chem. Front.* **8**, 2328-2342 (2021). (b) T. Irrgang, R. Kempe, *Chem. Rev.* **120**(17), 9583-9674 (2020). (c) O. I. Afanasyev, E. Kuchuk, D. L. Usanov, D. Chusov, *Chem. Rev.* **119**(23), 11857-11911 (2019). (d) T. C. Nugent, A. K. Ghosh, V. N. Wakchaure, R. R. Mohanty, *Adv. Synth. Catal.* **348**(10-11), 1289-1299 (2006).
- (a) R. F. Borch, M. D. Bernstein, H. D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **93**(12), 2897-2904 (1971). (b) R. F. Borch, A. I. Hassid, *J. Org. Chem.* **37**(10), 1673-1674 (1972). (c) A. F. Abdel-Magid, K. G. Carson, B. D. Harris, C. A. Maryanoff, R. D. Shah, *J. Org. Chem.* **61**(11), 3849-3862 (1996). (d) A. F. Abdel-Magid, S. J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* **10**(5), 971-1031 (2006).
- (a) M. L. Moore, *Org. React.* **5**, 301-330 (1949). (b) O. Wallach, *Ann.* **272**(1), 99-122 (1893). (c) P. L. deBonneville, J. H. Macartney, *J. Am. Chem. Soc.* **72**(7), 3073-3075 (1950). (d) D. O' Connor, A. Lauria, S. P. Bondi, S. Saba, *Tetrahedron Lett.* **52**(1), 129-132 (2011).
- (a) M. Kitamura, D. Lee, S. Hayashi, S. Tanaka, M. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **67**(24), 8685-8687 (2002). (b) R. Kadyrov, T. H. Riermeier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**(44), 5472-5474 (2003). (c) S. Ogo, K. Uehara, T. Abura, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.* **126**(10), 3020-3021 (2004). (d) D. Talwar, N. P. Salguero, C. M. Robertson, J. Xiao, *Chem. Eur. J.* **20**(1), 245-252 (2014).
- K. Tanaka, T. Miki, K. Murata, A. Yamaguchi, Y. Kayaki, S. Kuwata, T. Ikariya, M. Watanabe, *J. Org. Chem.* **84**(17), 10962-10977 (2019).
- M. Watanabe, *THE CHEMICAL TIMES* **248**(2), 26-31 (2018).
- T. Kawada, K. Yabushita, T. Yajima, T. Yasuda, K. Tanaka, N. Utsumi, T. Ohta, M. Watanabe, K. Murata, Y. Kayaki, S. Kuwata, T. Katayama, *in press*.
- [Rotigotine] W. H. Poewe, O. Rascol, N. Quinn, E. Tolosa, W. H. Oertel, E. Martignoni, M. Rupp, B. Boroojerdi, *Lancet Neurol.* **6**(6), 513-520 (2007). [Amibegron] (a) J. Stemmelin, C. Cohen, J.-P. Terranova, M. Lopez-Grancha, P. Pichat, O. Bergis, M. Decobert, V. Santucci, D. Françon, R. Alonso, S. M. Stahl, P. Keane, P. Avenet,; B. Scatton, G. I. Fur, G. Griebel, *Neuropsychopharmacology* **33**, 574-587 (2008). (b) D. H. Overstreet, J. Stemmelin, G. Griebel, *Pharmacol. Biochem. Behav.* **89**(4), 623-626 (2008). [Nepicastat] W. C. Stanley, B. Li, D. W. Bonhaus, L. G. Johnson, K. Lee, S. Porter, K. Walker, G. Martinez, R. M. Eglan, R. L. Whiting, S. S. Hegde, *Br. J. Pharmacol.* **121**(8), 1803-1809 (1997). [Tamsulosin] P. Abrams, M. Speakman, M. Stott, D. Arkell, R. Pocock, *Br. J. Urol.* **80**(4), 587-596 (1997). [Silodosin] K. Kawabe, M. Yoshida, Y. Homma, *BJU Int.* **98**(5), 1019-1024 (2006).
- D. Pressnitz, C. S. Fuchs, J. H. Sattler, T. Knaus, P. Macheroux, F. G. Mutti, W. Kroutil, *ACS Catal.* **3**(4), 555-559 (2013).
- D. Y. Park, K.-H. Kim, C.-H. Cheon, *Adv. Synth. Catal.* **360**(4), 462-467 (2018).
- O. Bondarev, C. Bruneau, *Tetrahedron Asymmetry* **21**(11-12), 1350-1354 (2010).
- Y. Kanai, K. Saito, H. Ueno, *JPH1072411* (1998).
- (a) C. K. Miao, R. Sorcek, P.-J. Jones, *Tetrahedron Lett.* **34**(14), 2259-2262 (1993). (b) H. Takahashi, Y. Suzuki, H. Inagaki, *Chem. Pharm. Bull.* **30**(9), 3160-3166 (1982). (c) H. Takahashi, Y. Chida, T. Suzuki, S. Yanaura, Y. Suzuki, C. Masuda, *Chem. Pharm. Bull.* **31**(5), 1659-1665 (1983). (d) H. Takahashi, Y. Suzuki, T. Hori, *Chem. Pharm. Bull.* **31**(7), 2183-2191 (1983). (e) Y. Suzuki, H. Takahashi, *Chem. Pharm. Bull.* **31**(8), 2895-2898 (1983). (f) R. A. Stalker, T. E. Munsch, J. D. Tran, X. Nie, R. Warmuth, A. Beatty, C. B. Aakeröy, *Tetrahedron* **58**(24), 4837-4849 (2002).
- (a) Y. Hirayama, M. Ikunaka, J. Matsumoto, *Org. Process Res. Dev.* **9**(1), 30-38 (2005). (b) E. Brenna, F. G. Gatti, L. Malpezzi, D. Monti, F. Parmeggiani, A. Sacchetti, *J. Org. Chem.* **78**(10), 4811-4822 (2013). (c) Q. Huang, Q. Huang, M. Lou, *US20140046095* (2014).