

Sintesis (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on: Senyawa Auxiliari Efektif untuk Reaksi Aldol yang Stereoselektif

Synthesis of (S)-3-acetyl-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on: The Effective Auxiliary Compound for Stereoselective Aldol Reaction

Muharram

Dosen Jurusan Kimia FMIPA UNM

Email: Muharram_Pasma@Yahoo.Com

ABSTRAK

Oxazolidinon merupakan senyawa Evan-Auxiliar yang banyak digunakan sebagai pengarah dalam reaksi aldol. Salah satu senyawa oxazolidinon yang efektif digunakan sebagai senyawa auxiliar adalah (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5**. Senyawa auxiliar ini sangat efektif digunakan dalam pembuatan senyawa (R)-4-(1',1'-dimetilallil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin **6**, yang merupakan senyawa prekursor dalam sintesis total senyawa epotilon **7**. Senyawa Evan-auxiliar (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5** dibuat dalam tiga tahapan, yaitu: (1) pembentukan (S)-2-amino-3-metil-1,1-difenibutan-1-ol **13**, (2) pembentukan (S)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **14**, dan (3) pembentukan (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5**. Sebagai bahan baku dalam sintesis Evan-auxiliar ini adalah L-valin **15**. Evan-Auxiliar, (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5** telah terbukti efektifitasnya seperti yang diperlihatkan pada reaksi aldolnya dengan senyawa aldehid 2,2-dimetil-3-butenal **16** dan dalam kaitannya dengan sintesis Ethylketon **6**, R-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-yl)-2-metilpentan-3-on.

Kata Kunci: Sintesis, Oxazolidinon, Evan-Auxiliar, epotilon, reaksi aldol

ABSTRACT

Oxazolidinone is Evan-Auxiliary that used widely as auxiliary in aldol reaction. One of oxazolidinone that effectively used as auxiliary is (S)-3-acetyl-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **5**. This auxiliary is more effective used in synthesis of (R)-4-(1',1'-dimethylallyl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxin **6**, that it is used as precursor on total synthesis of epothilone **7**. Evan-auxiliary of (S)-3-acetyl-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **5** is prepared in three stages, that are: (1) synthesis of (S)-2-amino-3-methyl-1,1-diphenylbutan-1-ol **13**, (2) synthesis of (S)-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **14**, and (3) synthesis of (S)-3-acetyl-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **5**. The synthesis of this Evan-auxiliary is derived from L-valine **15**. In fact, Evan-Auxiliary, (S)-3-acetyl-4-isopropyl-5,5-diphenyl-oxazolidin-2-on **5** is effectively as shown in its aldol reaction with 2,2-dimethyl-3-butenal **16** in relation by synthesis of ethyl ketone **6**, R-2-(2,2-dimethyl-[1,3]dioxin-4-yl)-2-methylpentan-3-on.

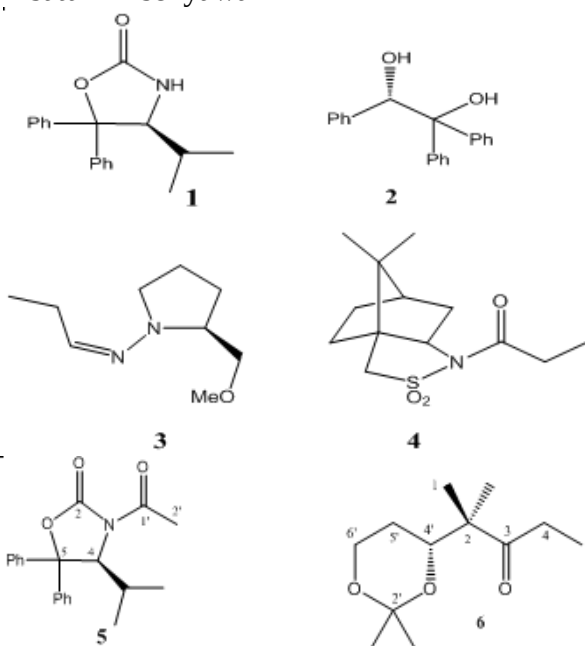
Key Words: Synthesis, Oxazolidinone, Evan-Auxiliary, epothilone, aldol-reaction

PENDAHULUAN

Reaksi aldol dari suatu senyawa karbonil biasanya menghasilkan senyawa aldol yang memiliki dua atom khiral, sehingga memungkinkan terjadi minimal empat macam stereoisomer. Dengan demikian, dalam reaksi aldol diperlukan strategi yang efektif agar memberikan hasil seselektif mungkin, artinya hanya stereoisomer tertentu yang akan terbentuk. Untuk keperluan ini, para ahli sintesis menggunakan senyawa pengarah (auxiliary), diantaranya adalah oxazolidinon **1**, HYTRA **2**, SAMP-hidrazon **3**, dan bornansultam **4** (gambar 1).

Senyawa oxazolidinon merupakan senyawa yang banyak digunakan sebagai molekul auxiliari oleh para sintesawan, terutama dalam sintesis yang menggunakan reaksi-reaksi aldol. Hal ini disebabkan oleh efektifitasnya sebagai molekul auxiliari dan senyawa ini mudah disintesis. Disamping itu, senyawa oxazolidinon berbentuk kristal, mudah dimurnikan dan bahan bakunya mudah diperoleh. Salah satu senyawa

oxazolinon yang efektif digunakan sebagai senyawa auxiliari adalah (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5**. Senyawa auxiliari ini sangat efektif digunakan untuk membuat senyawa R-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-yl)-2-metilpentan-3-on **6**, yang merupakan senyawa prekursor dalam sintesis total senyawa epotilon (gambar 2). Senyawa epotilon **7** adalah senyawa anti kanker pertama kali ditemukan oleh ilmuwan kelompok penelitian bioteknologi (GBF) Braunschweig yang dipimpin oleh ahli mikrobiologi Hans Reichenbach dan ahli kimia Gerhard Höfle (Höfle, G., dkk, 1996; Schinzer, D., dkk, 1997). Epotilon diisolasi dari ekstrak jaringan jenis Myxobakterium Sorangium Sellulosum So ce 90 yang pertama kali ditemukan pada tahun 1985 di tepi dasar sungai Sambesi, Afrika Selatan (Schinzer, D., dkk, 1997). Struktur-struktur molekul Epotilon telah ditetapkan dengan metode spektroskopi dan analisis kristalografi sinar-X (Höfle, G., dkk, 1996; Gerth, K., dkk, 1996).

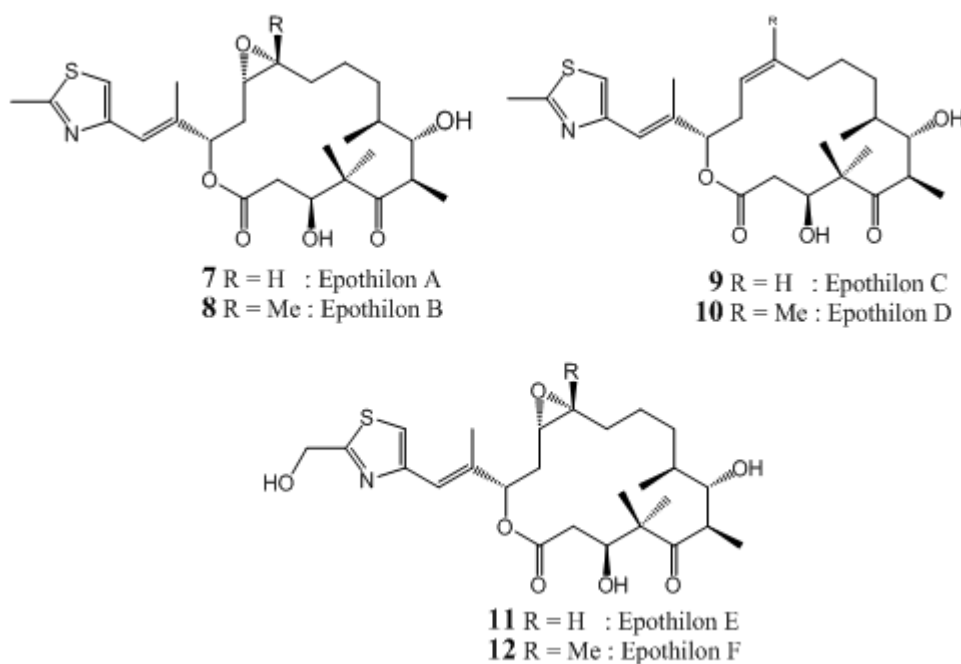


Gambar 1: Beberapa contoh senyawa auxiliari

Salah satu fenomena yang menarik adalah ternyata bahwa walaupun epotilon dan taksol mempunyai struktur yang berbeda, namun epotilon mengikat Mikrotubulin pada tempat yang sama, dan bahkan dapat menggantikan taksol pada daerah ikatannya (Nicolaou, K.C., dkk, 1997). Pada Tubulin assay's menunjukkan bahwa epotilon A (**7**) aktifitasnya sama dengan paclitaksel, tetapi epotilon B (**8**) ternyata lebih aktif 2000-5000 kali (Nicolaou, K.C., dkk, 1997). Sejak penemuan mekanisme aktivitas taksol, hampir 20 tahun yang lalu, epotilon merupakan bahan pertama yang memperlihatkan efek stabilisasi mikro-

tubulin yang sama, walaupun telah dilakukan penelitian secara intensif. Perusahaan Merck telah menyelidiki aktifitas epotilon dan taksol pada tubulin dan mikrotubulin dan memperlihatkan bahwa terjadinya polimerisasi menurun dari urutan berikut ini: epotilon B (**8**) > epotilon A (**7**) > taksol (Altman, K.-H., dkk, 2000).

Sintesis (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on adalah salah satu senyawa penting dalam sintesis epotilon, karena efektif digunakan sebagai senyawa auxiliar.



Gambar 2: Beberapa senyawa epotilon yang telah ditemukan

SINTESIS (S)-3-ASETIL-4-ISOPROPIL-5,5-DIFENIL-OXAZOLIDIN-2-ON

Senyawa ini dibuat dalam tiga tahapan, yaitu: (1) pembentukan (S)-2-amino-3-metil-1,1-difenibutan-1-ol **13**, (2) pembentukan (S)-4-isopropil-5,5-

difenil-oxazolidin-2-on **14**, dan (3) pembentukan (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5**. Ketiga tahapan ini dibuat dengan cara sebagai berikut (Muhartam, 2004):

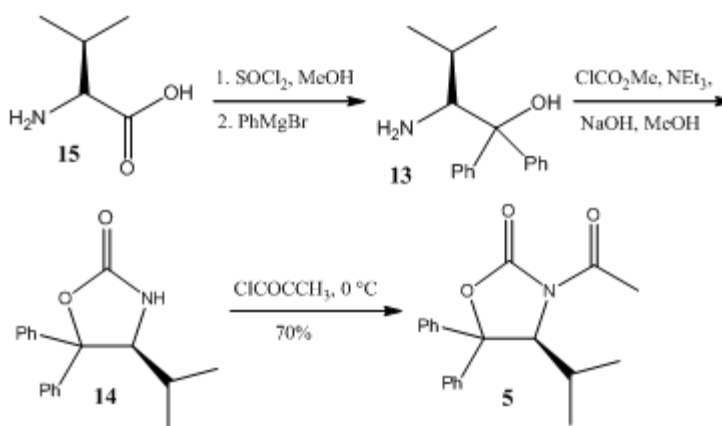
Pertama-tama L-valin **15** (40 g, 242 mmol) dalam MeOH (193 mL)

direaksikan dengan tionilklorida pada suhu 0 °C, kemudian selama dua jam campuran tersebut direfluks. Setelah pelarutnya diuapkan, hasil yang diperoleh dikristalisasi dengan MeOH/Et₂O dan menghasilkan *L*-valin-hidrokhlorid-metilester (51,76 g, 99%) berupa kristal putih. Selanjutnya, kristal ini direaksikan dengan larutan PhMgBr (sekitar 162 g, 4 equiv: baru dibuat dari Mg dan PhBr) dalam Et₂O, diaduk selama 30 menit pada suhu ruang dan 9 jam pada suhu refluks. Campuran dihidrolisis dengan es dan HCl 1 N, ditambahkan dengan AcOEt (444 mL), diquensing dengan larutan NH₃ dan pemisahan fasa organik. Fasa air diekstraksi dengan 250 mL NH₃ tiga kali, kemudian fasa organik yang diperoleh dikeringkan dengan MgSO₄ dan ditambahkan 18 mL MeOH. Setelah pelarutnya diuapkan memberikan aminoalkohol **13** berupa zat padat berwarna putih sebanyak 27,8 g (88%), yang kemudian digunakan untuk mensintesis oxazolidinon **14** tanpa dilakukan pemurnian dan analisis.

Suatu larutan dari 27.80 g (108.87 mmol) 2-amino-1,1-difenil-butan-1-ol **13** dan Et₃N (16,70 mL, 119,757 mmol, 1.1 equiv) dalam 550 mL CH₂Cl₂ ditambahkan ClCO₂Et (8,42 mL, 108,87 mmol, 1 equiv) di bawah pengadukan pada suhu -25 °C, kemudian setelah dibiarkan secara perlahan-lahan suhunya naik hingga suhu ruang, dilakukan pengenceran dengan 250 mL CH₂Cl₂, pencucian 600 mL 1 N HCl dan

pemisahan fasa organik. Setelah pemekatan, residu disuspensi dengan 600 mL NaOH 1 N dalam MeOH, kemudian selama 9 jam direfluks, diencerkan dengan air, dan didinginkan dengan es. Selanjutnya, suspensi disaring dan residu dicuci dengan H₂O, Et₂O (1 mL/mmol) dan pentana. Pemurnian dilakukan melalui rekristalisasi dengan etil asetat dan memberikan 21.52 g (70%) oxazolidinon **14** dalam bentuk bubuk putih.

Ke dalam suspensi yang berisi 4,22 g (15,00 mmol) oxazolidinon **14** dalam THF (60 mL) diteteskan 9,85 mL (15.75 mmol, 1.05 equiv) *n*-BuLi (larutan 1.6 M dalam Heksan) sambil dilakukan pengadukan secara intensif pada suhu 0 °C dan menghasilkan larutan berwarna violet muda. Campuran diaduk selama 2 jam pada 0 °C yang kemudian dilakukan penambahan 1.3 mL (18.00 mmol, 1.2 equiv) asetilklorida. Setelah dibiarkan semalam pada suhu ruang, campuran dijenuhkan dengan larutan NH₄Cl, diencerkan dengan Et₂O (600 mL), pemisahan fasa organik, dan dilakukan ekstraksi terhadap fasa air dengan 250 mL Et₂O sebanyak tiga kali. Fasa organik yang diperoleh dikeringkan dengan MgSO₄ dan pelarutnya diuapkan. Setelah dilakukan rekristalisasi dengan MTBE/Heksan, maka diperoleh 4.38 g (90%) oxazolidinon **5** berupa kristal jarum tak berwarna (gambar 3).



Gambar 3: Sintesis Evan-Auxiliar, (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evan-Auxiliar, (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5** disintesis dari *L*-valin **15** (lihat gambar 3) (Evans, D. A., et al., 1992; Evans, D. A., et al., 1996). Setelah dilakukan esterifikasi terhadap *L*-valin **15**, ester yang diperoleh direaksikan dengan PhMgBr dalam Et_2O menghasilkan aminoalkohol **13** [$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$, Mr: 255.35; KLT: $R_f = 0.43$ (Et_2O), UV (+), Vanili: (-)] yang kemudian ditambahkan NEt_3 dan ClCO_2Et dalam CH_2Cl_2 membentuk oxazolidinon **14** (rendemen: 70%). Adapun data lengkap senyawa oxazolidinon **14** adalah: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, Mr: 281.35; TL: 251 - 252 °C; $[\alpha]_D^{20} = -259.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3); KLT: $R_f = 0.30$ (Pentan/ Et_2O 2:1), UV (+), Vanili: (-); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 7.46-7.49 (m, 2 H; H_{arom}), 7.18-7.33 (m, 8 H; H_{arom}), 6.14 (s, 1 H; H-3), 4.29 (d, $^3J = 3.6$ Hz, 1 H; H-4), 1.76-1.85 (m, 1 H; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.83 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 3 H; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0.62 (d, $^3J = 6.3$ Hz, 3 H; $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 158.50 (s, C-2), 143.88, 139.16 (s, Ph-1), 128.19, 128.16, 128.06,

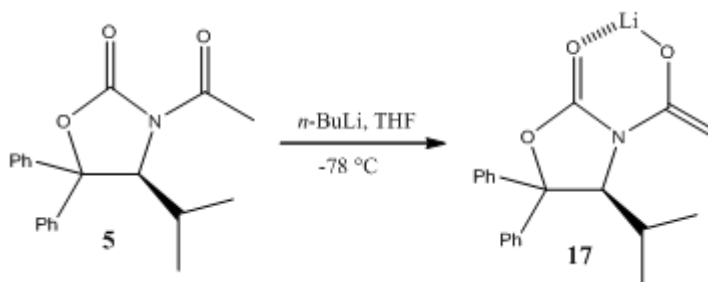
127.68, (d, Ph-2) 126.32, 125.70 (d, Ph-3), 89.34 (s, C-5), 65.81 (d, C-4), 29.58 (d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 20.84, 15.60 (q, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). Tampak bahwa senyawa oxazolidinon **14** memiliki rumus molekul $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ dengan berat molekul 281.35, dan titik leleh 251 - 252 °C. Senyawa ini mempunyai daya putar -259.4 ($c = 1.0$, CHCl_3) dan pada KLT tampak di bawah sinar UV, tetapi tidak kelihatan pada KLT jika disemprot dengan pereaksi asam sulfat yang mengandung vanili. Spektrum $^{13}\text{C-NMR}$ memperlihatkan adanya 18 atom karbon (2 C-metil, 2 C-metin, 12 C-aromatik, dan 1 C-karbonil, dan 1 C-kuartener) di dalam molekul. Sinyal pada daerah δ 158.50 dan 139.16 ppm merupakan sinyal atom C aromatik kuartener, sedangkan sinyal pada daerah δ 29.58, 20.84, dan 15.60 ppm adalah khas untuk atom C isopropil. Hal ini didukung oleh spektrum $^1\text{H-NMR}$ yang juga memperlihatkan adanya H-aromatik yang ditunjukkan terutama pada daerah δ 7.46-7.49 dan 7.18-7.33 ppm. Sinyal pada daerah δ 1.76-1.85, 0.83, dan 0.62 ppm menunjukkan adanya atom C isopropil.

Pengubahan oxazolidinon **14** membentuk asetiloxazolidinon **5** berhasil dilakukan dengan menambahkan asetil-khlorida dan rendemennya adalah 90%. Data lengkap senyawa asetiloxazolidinon **5** adalah: $C_{20}H_{21}NO_3$, Mr: 323.39; TL.: 121 - 122 °C; $[\alpha]_D^{20} = -252.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); KLT: $R_f = 0.43$ (Pentan/ Et_2O 2:1), UV (+), Vanili: (-); 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 7.28-7.49 (m, 10 H; H_{arom}), 5.38 (d, $^3J = 3.4$ Hz, 1 H; H-4), 2.44 (s, 3 H; H-2'), 1.66 – 2.23 (m, 1 H; $(CH_3)_2CH$), 0.89 (d, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H; $(CH_3)_2CH$), 0.77 (d, $^3J = 6.2$ Hz, 3 H; $(CH_3)_2CH$); ^{13}C -NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm): 170.05 (s, C-1') 153.20 (s, C-2), 142.23, 138.10 (s, Ph-1), 128.89, 128.57, 128.34, 127.93 (d, Ph-2) 125.89, 125.57 (d, Ph-3), 89.31 (s, C-5), 64.32 (d, C-4), 29.87 (d, $(CH_3)_2CH$), 23.44 (q, C-2'), 21.71, 16.34 (q, $(CH_3)_2CH$). Data ini memperkuat terbentuknya senyawa asetiloxazolidinon **5** dengan rumus molekul $C_{20}H_{21}NO_3$ mempunyai berat molekul 323.39 dan titik lelehnya adalah 121 - 122 °C. Daya putar senyawa ini adalah - 252.5 ($c = 1.0$, $CHCl_3$) dan pada KLT menampilkan noda di bawah UV, tetapi tidak tampak dengan penyemprot vanili. Spektrum ^{13}C -NMR memperlihatkan memperlihatkan adanya 20 atom karbon (3 C-metil, 2 C-metin, 12 C-aromatik, dan 2 C-karbonil, dan 1 C-

kuartener) di dalam molekul. Sinyal pada daerah δ 170.05 dan 153.20 ppm merupakan sinyal atom C aromatik kuartener, sedangkan sinyal pada daerah δ 29.87, 21.71, dan 16.34 ppm adalah khas untuk atom C isopropil. Hal ini didukung oleh spektrum 1H -NMR yang juga memperlihatkan adanya H-aromatik yang ditunjukkan terutama pada daerah δ 7.28-7.49 dan 7.18-7.33 ppm. Sinyal pada daerah δ 1.66 – 2.23, 0.89, dan 0.77 ppm menunjukkan adanya atom C isopropil. Sinyal pada daerah δ 2.44 ppm memperlihatkan H-metil yang terikat pada gugus karbonil.

PENGUNAAN EVAN-AUXILIAR 5

Dalam penelitian ini telah membuktikan keefektifan Evan-Auxiliar, (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5** seperti yang diperlihatkan pada reaksi aldolnya dengan senyawa aldehyd 2,2-dimetil-3-butenal **16** dan dalam kaitannya dengan sintesis Ethylketon **6**, R-2-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxin-4-yl)-2-metilpentan-3-on (lihat Gambar 5). Pada reaksi tersebut, pertama-tama dilakukan enolalisasi terhadap Evan-Auxiliar dengan menambahkan *n*-BuLi pada -78 °C dan terbentuk enolat **17** (lihat gambar 4) (Fehr, C., et. al., 1998).



Gambar 4: Pembentukan enolat **17**

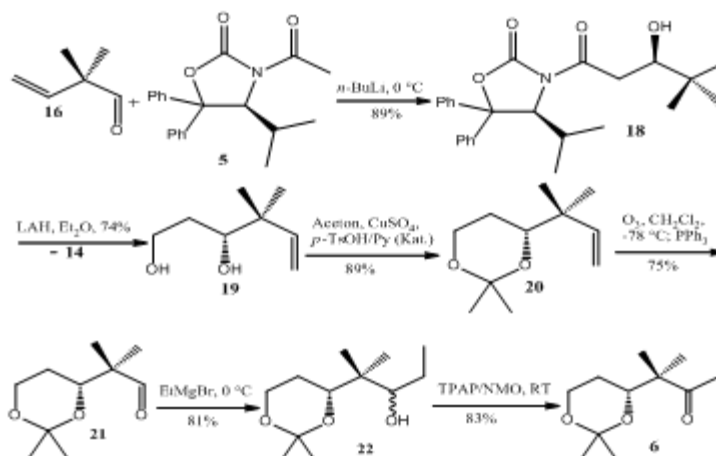
Produk yang diperoleh dari reaksi antara Evan-Auxiliar **5** dan aldehid **16** adalah hekseniloxazolidinon **18** dengan rendemen 89%. Diastereomer utama yang terbentuk (97%) ditentukan melalui $^1\text{H-NMR}$. Reduksi hekseniloxazolidinon **18** dilakukan dengan menambahkan LAH dalam Et_2O mendidih dan memberikan diol **19** dengan rendemen sekitar 74%. Oxazolidinon **14** dapat diperoleh dan digunakan kembali dengan rendemen sekitar 87%. Diol **19** diubah menjadi asetonid **20** (rendemen 89%) dengan penambahan aseton dan CuSO_4 kering dengan menggunakan katalis bubuk *p*-TsOH und piridin. Selanjutnya, ozonolisis asetonid **20** memberikan aldehid **21** dengan rendemen 75%, yang setelah direaksikan dengan EtMgBr pada 0°C menghasilkan dua diastereoisomer alkohol **22** dengan rendemen 81%. Etilketon **6** diperoleh melalui oksidasi kedua diastereomer alkohol **22** dengan TPAP/NMO (rendemen 83%) (Ley, S.V, et al., 1994; Yokokawa, et al., 2000; Griffith, W.P., et al., 1987).

PENUTUP

Salah satu senyawa oxazolidinon yang efektif digunakan sebagai senyawa auxiliari adalah (S)-3-asetil-4-isopropil-

5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5**. Senyawa oxazolidinon merupakan senyawa yang mudah disintesis, mudah dimurnikan, berbentuk padat dan bahan bakunya mudah diperoleh. Senyawa auxiliari ini sangat efektif digunakan untuk membuat senyawa (R)-4-(1',1'-dimetilallil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxin **6**, yang merupakan senyawa prekursor dalam sintesis total senyawa epotilon **7**. Senyawa epotilon **7** ini adalah senyawa anti kanker yang diisolasi dari ekstrak jaringan jenis *Myxobakterium Sorangium Sellulosum* So ce 90 yang pertama kali ditemukan pada tahun 1985 di tepi dasar sungai Sambesi, Afrika Selatan. Senyawa ini dibuat dalam tiga tahapan, yaitu: (1) pembentukan (S)-2-amino-3-metil-1,1-difenibutan-1-ol **8**, (2) pembentukan (S)-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **9**, dan (3) pembentukan (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on.

Evan-Auxiliar, (S)-3-asetil-4-isopropil-5,5-difenil-oxazolidin-2-on **5** telah terbukti efektifitasnya seperti yang diperlihatkan pada reaksi aldolnya dengan senyawa aldehid 2,2-dimetil-3-butenal **16** dan dalam kaitannya dengan sintesis Ethylketon **6**, R-2-(2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-yl)-2-metilpentan-3-on.



Gambar 5: Sintesis (R)-etilketon **6**

DAFTAR PUSTAKA

- Altman, K.-H., Wartmann, M., O'Reilly, T., 2000, *Biochemica et Biophysica Acta*, 1470, 79-91.
- Evans, D. A., Rieger, D. L., Bilodeau, M. T., Urpi, F., 1991, *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 1047-1049.
- Evans, D. A., Ennis, M. D., Mathre, D., 1982, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 1737-1739
- Evans, D. A., Weber, A. E., 1986, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 6757- 6761.
- Fehr, C., Galindo, J., Perret, R., 1998, *Helvetica Chem. Acta*, 81, 2093-2126.
- Gerth, K., Bedorf, N. Höfle, G., Irschik, H., Reichenbach, H., 1996, *J. Antibiot.*, 49, 560-563.
- Griffith, W. P., Ley, S. V., Witcombe, G. P., White, A. D., 1987, *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, 1625-1627.
- Höfle, G., Bedorf, N., Steinmetz, H., Schomburg, D., Gerth, K., Reinbach, H., 1996, *Angew. Chem.* 108, 1671-1673; 1996, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 35, 1567-1569.
- Ley, S. V., Norman, J., Griffith, W. P., Marsden, S. P., 1994, *Synthesis*, 639-642.
- Muharram, 2004, Stereochemische Studien zur Aldolreaktion fuer Epothilone-Synthesen, Cuvillier Verlag Goettingen.
- Nicolaou, K. C., Sarabia, F., Ninkovic, S., Yang, Z. 1997, *Angew. Chem.* 109, 170-172; 1997, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36, 166-168.
- Nicolaou, K. C., Ninkovic, S., Sarabia, F., Vourloumis D., He, Y., Vallberg, H., Finlay, M. R. V., Yang, Z., 1997, *J. Am. Chem. Soc.*, 119, 7974-7991.
- Schinzer, D., Limberg, A., Bauer, A., Böhm, O. M., Cordes, M., 1997, *Angew. Chem.* 109, 543-544; 1997, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 36, 523-524.
- Yokokawa, Fumiaki, Hideyasu, Shioiri, Takayuki, 2000, *Tetrahedron*, 56, 1759-1776