発癌プロモーター ホルボールエステル 古源 寛*

の化学

ホルボールの全合成

癌の征服という課題は人類共通の願いであり、発癌メカニズムの解明に向けて現在数多くのグループが研究を進めている。発癌メカニズムの1つである化学発癌には、イニシエーションとプロモーションの2つの異なったプロセスが存在し、ホルボールエステルはこのプロモーションに深く関わっている化合物である。この複雑な化合物の全合成はどのようにして達成されたのであろうか。

1940年代初め、Berenblum は、化学発癌機構にはイニシエーションとプロモーションの2つの互いに独立した過程が存在する、という発癌二段階説を提唱した。この中で、それぞれの段階に関与する物質は、発癌イニシエーター、発癌プロモーターと呼ばれた。この機構はその後の研究も含め、図1に示したように要約される。イニシエーターとして強力な発癌作用を有する7,12-ジメチルベンゾ[*a*]アントラセン (DMBA) をマウスの皮膚に塗ると腫瘍が発生するが(実験1)、微量濃度の DMBA を1回塗っただけでは腫瘍は発生せず(実験2)、またプロモーターを繰り返し塗っても同様に腫瘍の発生は認められない(実験3)。しかし、腫瘍を生じさせない微量濃度の DMBA を1回だけ塗った後、プロモーターを繰り返し塗り続けると腫瘍が発生する(実験4)。

すなわち、プロモーター自身には発癌作用はないが、それを助長促進する作用を有している。

Berenblum は、この発癌二段階説を実験的に証明するためにプロモーターとしてクロトン油を用いた。クロトン油はトウダイグサ科 (Euphorbiaceae) のハズ (*Croton tiglium* L.) の種子から得られる油であり、皮膚に対する強い炎症作用をもち、古くから峻下剤として漢方で用いられていた。現在はその強い毒性のため使用されていない。1960年代終り、Hecker および van Duuren

実験	処理方法	腫瘍
1	■	+
2	■	-
3	□ □ □ □ □ □ □ □ □ □	-
4	■ □ □ □	++

■ : イニシエーター, 高濃度 (DMBA)
■ : イニシエーター, 微量濃度 (DMBA)
□ : プロモーター (クロトン油)

図1 ■ 発癌二段階説を証明する実験

はそれぞれ独自にクロトン油からプロモーター活性成分としてジテルペンエステル体ホルボールミリステートアセテート (PMA) (2)** を単離した。以後、プロモーターとして純粋な PMA を用いることができるようになり、プロモーションの研究が急速に進歩した。

ホルボールエステル類が人間に対しても同様の作用を示すか否かは、非常に重要な問題であった。ベネズエラの北西、西インド諸島に浮かぶキュラソー島住民の食道癌発生率が異常に高いこと

Chemistry of Tumor Promoter, Phorbol Ester: Total Synthesis of Phorbol

* Hiroshi KOGEN, 三共(株)化学研究所

**2 に対する略語としては、PMA と TPA (12-O-テトラデカノイルホルボール-13-アセテート) の2つが用いられている。しかし、TPA は tumor-promoting agent の略語としても用いられているため、本稿では PMA を用いる。

図 2 ■ ホルボールおよび関連化合物の構造

から、疫学調査が行なわれ、この島の住民がトウダイグサ科の木 (*Croton flavens* L.) から作られる “Welensali tea” と呼ばれるお茶を常用していることが判明した。後に、Hecker がこの木より PMA と同様なプロモーター活性を有する 16-ヒドロキシホルボールエステル (3) 類を単離したことから、人間に対してもホルボールエステル類は発癌プロモーターとして作用することが強く示唆された (図 2)。また、タイでは印刷用油性インクやディーゼルオイルの代用として *J. curcas* L., *Sabodam* の種子から抽出された油が用いられている。最近、この油からクロトン油に含まれているジテルペンエステルと構造的に類似した化合物が単離された。この化合物が弱い発癌プロモーション作用を有する⁽¹⁾ことから、このような環境で生活する人々への危険性が指摘されている。

以上のことから、プロモーションの特性を明らかにすることは、発癌メカニズムを解明する上できわめて重要な意義があると言える。1984 年西塚, Castagna らが、PMA は C キナーゼと結合し、それを活性化することを見いだしたことから、C キナーゼがホルボールエステルのレセプターであり、C キナーゼが発癌プロモーションのメカニズムであると言われた。しかし、Blumberg らは、C キナーゼを活性化するマクロリド系化合物プリオスタチン (4) がマウス皮膚癌の実験系で PMA による発癌プロモーションを抑制することを報告した。このことから、発癌プロモーションのメカニズムは必ずしも C キナーゼだけでは説明できず、今後のさらなる研究が待たれる⁽²⁾。

ホルボールの単離および構造決定

1920 年代初め、Böhm はすでにクロトン油の加水分解生成物からホルボールを結晶として単離していたと言われる。この結晶がアルコールの性質を示すこと、由来がトウダイグサ科 (*Euphorbiaceae*) の植物であることから、phorbol (*Euphorbi-*

aceae + alcohol) と名づけられた。以来、ホルボールに対して数種の推定構造式が提出され、最終的に Hecker らおよび Ferguson らにより、1 のような複雑な構造を有するジテルペンアルコールであることが X 線結晶解析により明らかにされた。チグリアン骨格と命名されたその構造は、5 員環 (A 環)、7 員環 (B 環)、6 員環 (C 環)、3 員環 (D 環) が縮合した骨格上に 8 個の不斉中心を有する高度に酸化された非常に複雑な化合物である (図 2)。ホルボール 自身には発癌プロモーターとしての活性はなく、PMA (2) に代表されるエステル類に強い活性が見いだされており、現在まで脂肪酸部が異なったエステル類が数多く単離されている。

筆者は 1988 年 4 月より 1 年半の間、米国カリフォルニア州スタンフォード大学 P. A. Wender 教授のもとで発癌プロモーターのプロジェクトに参加し、ホルボールの全合成⁽³⁾に従事する機会を得た。本稿では、その研究の経過を紹介したい。なお、他に報告されているホルボールの合成研究については総説⁽⁴⁾を参照していただきたい。

1. どのようにホルボールを合成するか

ホルボールは、酸、アルカリ、光、および種々の酸化剤に対して非常に不安定であることが知られている。特に A 環は 5 員環エノン構造を有し、B 環と不安定なトランス型で結合しているため、0.2 N 程度の塩基処理 (ナトリウム メトキシド/メタノール) によっても C-4 位が容易に異性化を起こし、AB 環は安定なシス型を形成してしま

図 3 ■ホルホルの合成計画

う。また 0.2 N 硫酸処理では、D 環部の シクロプロパン環が容易に開裂してしまう。したがって、それらの不安定な部分の構築をどの段階で行なうか、またどのような条件で行なうか、ということが問題となってくるため細心の注意を払って合成を進めなければならない。そのため、最も不安定な部分であると考えられる A 環のエノン部分の構築を最後の段階で行なう、という方法を採用することにした。

生合成的には、ダフネトキシン (5) に代表されるダフナン類およびインジェノール (6) に代表されるインジェナン類は、チグリアン骨格を経由し生成していると考えられている⁽⁵⁾。そこで同種のジテルペンプロモーターであるインジェナン類、ダフナン類の合成をも想定し、これら 3 種の骨格合成への共通中間体として BC 環に相当する配座が固定された三環性化合物を設計した。すなわち、図 3 に示したように C-12, 13 位のトランスジオールを構築する足掛

りとして、C-12 位に酸素官能基を持つ BC 環部に相当するような三環性化合物 7 を考え、このものをオキンドビリリウムイオンの分子内 [5+2] 環状付加反応を用いて合成することにした。

2. BC 環の構築 (図 4)。

まず、*t*-ブチルジメチルシリル基 (TBDMS) で保護されたフルフリルアルコール (8) を、*n*-ブチルリチウムでリチオ化後、プロピオン酸のリチウム塩を反応させてケトン 9 とした。4-ペンテナールとのアルドール反応により 10 とし (エリトロ : トレオ = 2 : 1)、水酸基をアセチル化後、ケトンを水素化ホウ素ナトリウムで還元し、次いでテトラヒドロフラン (THF) 中 *m*-クロロ過安息香酸 (MCPBA) 酸化するとピラノン 12 が得られた。C-6 位の水酸基をアセチル化後、ジアザビスクロウンデセン (DBU) 処理を行なうと、一挙に三環性化合物 13 が 92% の収率で生成した。この [5+2] 環状付加反応は、反応中生成したオキンドビリリウムイオンが、C-10 位と C-11 位の間に立体的反発が存在する 15 より、そのような反発がない椅子形の遷移状態 14 を経由するため C-8, 9, 11 位に関してきわめて高い立

図 4 ■BC 環の構築

a : *n*-BuLi, THF, -78°C , then $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Li}$, b : $(\text{TMS})_2\text{NLi}$, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CHO}$, THF, -78°C , c : (i) AcCl , pyridine, CH_2Cl_2 , (ii) NaBH_4 , MeOH, d : MCPBA, THF, e : (i) Ac_2O , DMAP(4-dimethylaminopyridine), pyridine, (ii) DBU, CH_2Cl_2 , r. t.

体選択性で進行したと考えられる。

3. A環を構築するための準備 (図 5)

主生成物である 12 β -アセトキシ体 **13** を分離し、パラジウム触媒を用いて接触還元した後、Wittig 反応によりエキソメチレン体 **17** とした。**13** は C-12 位に関する 2:1 のエピマーの混合物であったため分離したが、この部分は後にケトンへと酸化されるため実際には両者を分離する必要はなく、以後は混合物のまま次の反応に進むことができた。**17** をセレン酸

化後、生成したアリールアルコールを二酸化マンガ酸化により α, β -不飽和ケトン **18** とした。これにビニル基を 1,4-付加させると C-10 位にきわめて高い立体選択性でアリル基が導入された **19** が生成した。この高い立体選択性は中間に生成したエノラートが、その β -面が C-7, C-8 のエチレン架橋鎖により遮蔽されているという立体的効果と、ピラン環が椅子形コンホメーションをとった遷移状態を経由することによりプロトン化がアキシアル方向から起こる立体電子的要因との相乗効果によるものと考えられる。**19** にシアン化トリメチルシリル (TMSCN)-ヨウ化亜鉛を反応させ **20** とし (エピマー比 15:1)、C-4 位の β 配置水酸基を導入した後、ニトリル基を水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) 還元によりアルデヒド **21** とした。

4. A環部の構築 (図 6)

21 にヒドロキシルアミンを反応させオキシム **22** とした後、次亜塩素酸で酸化すると生成したニトリルオキシドが分子内 1,3-双極性環状付加を起こし、イソキサゾリン **23** が得られた。ラネーニッケル還元によりヒドロキシケトン **24** とした後、2つの水酸基をベンゾイル基で保護し、

図 5 ■ A環部を合成するための準備

a : H_2 , Pd/C, AcOEt, b : $Ph_3P=CH_2$, c : (i) SeO_2 , $t-BuOOH$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$, (ii) MnO_2 , CH_2Cl_2 , d : $(CH_2=CH)_2CuCNLi$, THF, $-78^\circ C$, e : TMSCN, ZnI_2 , CH_2Cl_2 , r. t., f : DIBAL, toluene, $-78^\circ C$

DBU 処理すると 1,2-脱離によりエキソメチレンケトン **25** が得られた。 α, β -不飽和カルボニル基を水素化ホウ素ナトリウム-塩化セリウムにより 1,2-還元すると 3 β -アルコール **26** が単一のアイソマーとして得られた。脱シリル化後、シスジオールをアセトニドとして保護、次いで Wilkinson 触媒を用いて還元し **27** とした。ベンゾイル基を DIBAL で還元的に除去後、クロロクロム酸ピリジニウム (PCC) 酸化により得られたケトン体 **28** をシリルエノールエーテル **29** に変換した。生成した **29** に塩化ベンゼンスルフェニルを反応させ、 α -フェニルチオケトン **30** を合成した。

5. 中間体 **28** の短段階合成 (図 7)

ケトン体 **28** を合成するのにフルフリルアルコール (8) から数えて 26 工程かかったが、後にここまでの工程は以下に述べるような方法で約半分に減らすことができた⁽⁶⁾。この方法では “silyl-silicon transfer induced oxidopyrylium cycloaddition” と名づけられた [5+2] 環状付加反応がキーステップとして用いられている。すなわち、プロモ体 **31** を用いてコウジ酸のセシウム塩 **32** をアルキル化することにより **33** を合成した。**33** をエタノール中で加熱することによって得られる

図 6 ■ A 環の構築

a : NH_2OH , pyridine, b : NaOCl , THF, c : H_2 , Raney Ni, acetone- H_2O , d : Bz_2O , pyridine, DMAP, CH_2Cl_2 , e : DBU, THF, f : NaBH_4 , CeCl_3 , MeOH, g : (i) $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$, Et_2O , (ii) 2-methoxypropene, PPTS, CH_2Cl_2 , h : H_2 , $\text{RhCl}(\text{PPh})_3$, C_6H_6 , i : (i) DIBAL, toluene, -78°C , (ii) PCC, CH_2Cl_2 , j : LDA(lithium diisopropyl amide), TMSCl, THF, -78°C , k : PhSCl , CH_2Cl_2 , -78°C

図 7 ■ 中間体 28 の別途短段階合成

a : 31, MeOH, b : EtOH , 78°C , 4 hr, c : TBDMSCl , imidazole, DMF, r.t., d : toluene, sealed tube, 48 hr, e : $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{MgBr}$, THF, r.t., f : SOCl_2 , pyridine, Et_2O , 0°C , g : $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$, THF, 0°C , h : $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$, cat. AIBN, toluene, 80°C , i : 1-lithio-1-propyne, LiBr , THF, -78°C to 20°C , then TMSCl , j : $\text{Cp}_2\text{Zr}(n\text{-Bu})_2$, THF, -78°C to 20°C , then AcOH , k : O_3 , CH_2Cl_2 , MeOH, -78°C , then NaBH_4 -78°C to 20°C , l : 2-methoxypropene, PPTS, CH_2Cl_2 , m : PCC, AcONa , CH_2Cl_2

Claisen 転位生成物を TBDMS 化し、ピロン-アルケン **34** へ導いた。 **34** をトルエン中 200°C に加熱すると分子内シリル転位により生成した zwitter イオン **35** が、C-10 と C-11 位の間の 1,3-相互作用を最小にするような C-18 メチル基がエクアトリアル配置をとった椅子形遷移状態 **35** で [5+2] 環状付加反応が進行し、 **36** が単一のアイソマーとして 70% の収率で得られた。 **36** にアリルマグネシウムブロミドを反応させて得られた **37** に、塩化チオニルを用いて塩素化を行ない **38** へ導いた。 1 当量の テトラ *n*-ブチルアンモニウムフルオリドで **38** を処理すると、シリルエノールエーテル側の TBDMS 基のみを選択的に外すことができた。 次いでラジカル還元によりクロロ基を除去しケトン体 **39** とした。 **39** のカルボニル基への アセチレンアニオンの付加は convex 面から起こり、塩化トリメチルシランで捕捉すると エンイン体 **40** が得られた。 **40** をジ *n*-ブチルジルコノセンを用いて環化させ、69% の収率で **41** へ導いた。 **41** の 2 つのエキソメチレンをオゾン分解後、還元的後処理を行ないジオール **42** へ導いた。 **42** を塩化メチレン中 *p*-トルエンスルホン酸ピリジニウム (PPTS) の存在下 2-メトキシプロペンを用いて C-3,4 位のシスジオールをアセトニドとして保護し、次いで C-

12 位の水酸基を PCC 酸化することにより、重要中間体 **28** へと導いた。 現在では、200°C もの加熱を必要とした [5+2] 環状付加反応段階も改良され、室温で反応が進行するようになっている⁽⁷⁾。

6. D環部の構築 (図 8)

30 を四酢酸鉛で酸化すると α -アセトキシスルフィド **44** が 78% の収率で得られた。 この反応のメカニズムの詳細は不明であるが、おそらく中間に生成したと考えられる **43** に酢酸アニオンが付加し、 **44** が生成したと考えられる。 **44** を MC PBA 酸化で *S*-オキシドとし加熱すると脱離が起こり、収率よく α -アセトキシエノン **45** が得られた。 **45** に硫黄イリドを反応させると最初に 1,4-付加が起こり、その後すぐに分子内環化を起こし、 *gem*-ジメチルシクロプロパン環が形成された **46** が生成した。 **46** を DIBAL 還元するとシス-1,2-ジオール **47** が主生成物として得られた (シス:トランス=7:1)。 **47** のシスジオールを環状カルボナートとして保護した後、C-20 位水酸基をヨウ素に変換し **48** とした。 **48** を過剰の *t*-ブチルリチウムで処理するとリチウム-ハロゲン交換が起こると同時にエーテル結合の開裂が起こり、さらに系内に存在する *t*-ブチルアニオンに

図 8 ■ D環部の構築

a : $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, C_6H_6 , reflux, b : (i) MCPBA, CH_2Cl_2 , 0°C, (ii) $\text{P}(\text{OEt})_3$, C_6H_6 , 60°C, c : $\text{Me}_2\text{C}=\text{SPh}_2$, $\text{THF}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, -78°C, d : DIBAL, toluene, -78°C, e : $(\text{Im})_2\text{CO}$, CH_2Cl_2 , f : (i) $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$, THF , 0°C to r. t., (ii) $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$, pyridine, CH_2Cl_2 , 0°C, (iii) $(n\text{-Bu})_4\text{NI}$, $(\text{Me}_2\text{N})_3\text{P}(\text{O})$, 55°C, g : $t\text{-BuLi}$, Et_2O , -78°C to 0°C

図 9 ■ B環アリルアルコール部位の合成

a : PCC, AcONa, CH_2Cl_2 , b : $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, THF, 60°C , c : DIBAL, toluene, -78°C , d : Bz_2O , DMAP, pyridine, CH_2Cl_2 , e : SeO_2 , *t*-BuOOH, CH_2Cl_2 , 0°C , f : (i) SOCl_2 , propylene oxide, Et_2O , (ii) BzOAg , $\text{BzOK}-(\text{Me}_2\text{NCH}_2)_2$, CH_3CN , g : HClO_4 , Montmorillonite clay (K 10), MeOH-ethylene glycol, h : (i) SO_3 -pyridine complex, Et_3N , DMSO, (ii) $\text{CF}_3\text{CON}(\text{CH}_3)_2\text{SiMe}_3$, DMAP, CH_3CN , reflux

よりカルボナート基が攻撃を受けて開裂し、結果的に C-13 位水酸基がピペロイル基で保護された形となった **50** が生成した。この選択的なカルボナート基開裂は、おそらく開裂したあとにピペロイル基が concave 面に入り込むような格好となる C-12 位保護体よりも立体的に混んでいない C-13 位保護体となるようにカルボナートが開くためであろう。

7. B環アリルアルコール部位の合成 (図 9)

50 の C-12 位水酸基を PCC 酸化しケトン体 **51** とした後、還元を試みたが、通常の還元剤ではもとの 12 α -アルコール体 **50** が得られるのみであった。そこで、還元剤として水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムを用いたところ、目的とした 12 β -アルコール体 **52** のみが 92% の収率で得られた。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムのアセトキシ基の 1 つが C-9 位水酸基と置き換わり、分子内でヒドリド移動が起こり下からの還元が進行し、12 β -アルコール体のみが生成したと考えられる。C-13 位のピペロイル基を還元的に除去後、C-12, 13 位の 2 つの水酸基を選択的にベンゾイル基で保護し **54** とした。アリルアルコール部位を導入するために **54** のセレン酸化を行なうと、C-7 位酸化体 **56** と C-5 位酸化体

55 とがほぼ 1 : 1 の比で生成した。しかし、幸運にも C-5 位酸化体 **55** は不安定なため分離操作中に分解し、C-7 位酸化体 **56** のみが 47% の収率で得られた。**56** は塩素化後、ベンゾイル体 **57** へ導き B 環のアリルアルコール部位が完成した。**57** のアセトニド基を除去後、ピリジン-三酸化硫黄錯体を用いて二級水酸基を酸化、次いで三級水酸基をトリメチルシリル基で保護し **59** とした。

8. A環エノン部の合成 (図 10)

最後に残された最も不安定な A 環エノン部の構築は以下に行なわれた。**59** をカリウムビストリメチルシリルアミド (KHMDs) で処理後、生成したエノラートを塩化トリメチルシランで捕捉し、シリルエノールエーテル **60** へ導いた。**60** を THF 中 *N*-ブロモスクシンイミド (NBS) と反応させると、 α -ブロモケトン **61** が単一のアイソマーとして得られた。**61** をジメチルホルムアミド (DMF) 中臭化リチウム-炭酸リチウムの存在下 130°C で加熱すると、エンドオレフィン体 **62** が主生成物として 72% の収率で得られ (エンド : エキソ = 4.6 : 1), A 環エノン部分が完成した。

この A 環エノン部分の合成は最も苦勞した部分であった。他の一般的に知られているケトンを経由してエノンに導く方法はすべて失敗に終わった。通常よ

図 10 ■ A環エノン部の合成

a : KHMDS, THF, -78°C to r.t., TMSCl, -78°C to r.t., b : NBS, THF, r.t., c : LiBr-Li₂CO₃, DMF, 130°C , d : *p*-TsOH, MeOH, r.t., e : KCN, MeOH, r.t., f : KHMDS, THF, -78°C , PhSeBr, -78°C to -30°C , g : 30% H₂O₂, CH₂Cl₂, r.t.

く知られているセレン化合物を用いる方法, すなわち 59 を KHMDS 処理後, 臭化フェニルセレンニルを反応させて得られた 65 を経由するフェニルセレンニル基の酸化脱離反応では, 望ましくないエキソオレフィン体 63 が主生成物として得られ (エンド: エキソ=1:3), エンドオレフィン体 62 は副生成物として得られたにすぎなかった。

最後に, C-4 位水酸基のシリル基をメタノール中 *p*-トルエンスルホン酸処理により除去し, 64 の 3 つのベンゾイル基をメタノール中シアン化カリウム処理という温和な条件で脱保護することによりホルボール (1) の全合成を完成した (図 10)。ホルボールからはすでに数多くのエステル類が合成されている。

*

Wender らはホルボールの合成に着手してから 10 年あまりの歳月を費やしてその全合成を完成した。その間に, 合成ばかりでなく, 発癌プロモーターの構造活性相関にも興味を抱き, コンピュータ的手法によるホルボールエステルレセプターの構造解明にも取り組んできた。彼らは全合成研究か

ら得られた種々の知見をもとに, 天然物からは導くことが困難な誘導体をデザインして合成し, 発癌プロモーションの解明に役立てようと努力している⁽⁸⁾。現在この分野では, 数多くのグループが活発に研究を行っており, 発癌プロモーションの機構が明らかにされる日も近いと信じた。

最後に, ホルボールの全合成に従事するという貴重な機会を与えて下さったスタンフォード大学 P. A. Wender 教授に心から深謝いたします。

文献

- 1) M. Hirota, M. Suttjit, H. Suguri, Y. Endo, K. Shudo, V. Wongchai, E. Hecker & H. Fujiki: *Cancer Res.*, **48**, 5800 (1988).
- 2) a) 黒木登志夫, 千田和広: 化学と生物, **27**(4), 206(1989).
b) 黒木登志夫, 千田和広, 黄明: 代謝, **25**, 臨時増刊号 "癌 '88", 65 (1988).
- 3) a) P. A. Wender, H. Y. Lee, R. S. Wilhelm & P. D. Williams: *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8954 (1989).
b) P. A. Wender, H. Kogen, H. Y. Lee, J. D. Munger, R. S. Wilhelm & P. D. Williams: *ibid.*, **111**, 8957 (1989).
- 4) 古源 寛: 有機合成化学協会誌, **48**(8), 724 (1990).
- 5) a) F. Evans & S. E. Tayler: *Prog. Chem. Org. Nat. Pro.*, **44**, 1 (1983).
b) E. Hecker & W. Adolf: *Isr. J. Chem.*, **16**, 75 (1977).
- 6) P. A. Wender & F. E. McDonald: *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4956 (1991).
- 7) P. A. Wender & J. L. Mascareñas: *J. Org. Chem.*, **56**, 6267 (1991).
- 8) P. A. Wender & C. M. Cribbs: *Adv. Med. Chem.*, **1**, 1 (1992).