薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
115 (3) 189-200 (1995)

植物耐病因子ベンツオキサジノンの化学

橋本祐一,^{*,a} 石崎孝義,^{b,1)} 首藤紘一^b

東京大学分子細胞生物学研究所,^a 〒113 文京区弥生 1-1-1,

東京大学薬学部,^b 〒113 文京区本郷 7-3-1

Chemistry of Benzoxazinoids Produced by Plants as Phytoalexin

Yuichi HASHIMOTO,^{*,a} Takayoshi ISHIZAKI,^{b,1)}
and Koichi SHUDO^b

*Institute of Molecular and Cellular Biosciences,^a and Faculty of
Pharmaceutical Sciences,^b The University of Tokyo,
Bunkyo-ku, Tokyo 113, Japan*

(Received November 15, 1994)

2,4-Dihydroxy-7-methoxy-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one and its desmethoxy derivative (DIMBOA and DIBOA) are major phytoalexins produced by rye, wheat, ze m maize and related monocotyledoneae plants. These compounds elicit a wide variety of biological activities including antifungal and mutagenic activities. Structure-activity relationships of these compounds and their derivatives (benzoxazinoids), and the reactivity of benzoxazinoids with nucleophiles are discussed in relation to the molecular mechanism of their biological activity. The electrophilic reaction mechanism of benzoxazinoids and substituent effects of namely 7-methoxy and 2-hydroxy groups are also discussed.

Key words—benzoxazinoid; phytoalexin; substituent effect; electrophilic reaction; multi-centered electrophile; reaction mechanism

1. はじめに

高等植物は一般に外部から受ける傷害に対して多くの高等動物が行うような攻撃的行動を伴う防御活動をしな。しかしながら植物は、あたかも外部からの攻撃を感知しそれに対して自己を防御すべく、外敵にとって有害な化合物を産生・放出することがある。このような、植物を含めての化合物による生物間相互作用は広義のアレロパシー（他感作用）という概念で捉えられ、関与する化合物はアレロケミカルと呼ばれる。²⁾

ある種の植物はバクテリアなどの微生物や昆虫、草食性動物、他種の植物などの外敵から受ける傷害に応答して、抗菌性・摂食阻害活性・成長阻害活性などを示すアレロケミカルを放出する。アレロケミカルは、受ける傷害に応答して遺伝子発現のレベルから *de novo* に合成される場合もあるし、すでに前駆体が存在していてこれが酵素のレベルで活性化される場合もある。従来、前者をフィトアレキシン、後者をプロヒビチンと呼んでいたが、両者を厳密に区別するのは難しく、最近では総合してフィトアレキシンと呼ばれるようである。³⁾

フィトアレキシンにはフラボン類、テルペン、フェノール性化合物、アルカロイドなど様々なものが知られているが、トウモロコシやムギなどのイネ科単子葉植物に大量に産生されるも

のとして 2,4-dihydroxy-7-methoxy-2*H*-1,4-benzoxazin-3(4*H*)-one (DIMBOA) 及びそのデメトキシ体 (DIBOA) がある (Chart 1).⁴⁻⁶⁾ これらのベンツオキサジノンは正常植物体内では生物学的に活性のない 2 位水酸基配糖体 (DIMBOA-glu 及び DIBOA-glu: Chart 1) として存在し、その含量は多い場合で植物体湿重量の 0.1% にも及ぶ。⁶⁾ 植物体が傷害を受けると、細胞壁/細胞膜間や細胞内器官に局在していたグルコシダーゼが遊離し、この配糖体を加水分解して活性なベンツオキサジノンを生ずる。^{7,8)} DIMBOA や DIBOA はトウモロコシなどの示す抗菌性や抗虫活性、他種の植物に対する成長阻害活性、除草剤シマジンに対する抵抗性 (シマジンの無毒化活性) の主たる活性因子であり、植物耐病因子と呼ぶにふさわしい。⁹⁻¹²⁾

Chart 1. Naturally Occuring Benzoxazinoids

これらのベンツオキサジノンの構造は「芳香族環状ヒドロキサム酸」という、天然物として大変ユニークなものである。ヒドロキサム酸の純粋な化学研究は極めて少なく、生物活性との関連からもベンツオキサジノンの化学的挙動に大いなる興味を持った。¹³⁾ 本稿では筆者らの DIMBOA 及び DIBOA 並びにその類縁化合物 (ベンツオキサジノイド) を対象とした化学研究を中心に概説する。

2. ベンツオキサジノイドの生物作用発現にかかわる構造要因

1970 年頃までにすでに μM — mM オーダーでの DIMBOA や DIBOA の強い抗菌・抗カビ活性に関する報告は集積していた。これらのベンツオキサジノイドの前駆体である配糖体が無活性であることから 2 位水酸基の重要性が予想された。しかし、Honkanen と Virtanen は類縁体の抗菌活性を系統的に調べ、活性の序列において DIBOA よりもその 2-デヒドロキシ体 (HBOA) の方が強力であると報告している。¹⁴⁾ 対応する 4-デヒドロキシ体 (**1**) の活性は非常に弱い (Chart 2).¹⁴⁾ このことは、DIBOA の抗菌活性発現にかかわる構造要因としては 4 位水酸基がより重要であり、2 位水酸基は補助的なものであることを示すと思われた。

Chart 2. Antimicrobial Activity of Benzoxazinoids¹⁴⁾

筆者らは、当時すでに首藤・太田らを中心に展開していた芳香族ヒドロキシルアミンに関する研究¹⁵⁾ との関連から、DIBOA/DIMBOA と解熱剤フェナセチンの代謝産物との構造的類似性や変異原性官能基としての芳香族ヒドロキシルアミノ基に着目してベンツオキサジノイドの突然変異原性をエームス検定にて調べた (Table I).¹⁶⁾ エームス検定では被検化合物の化学

TABLE I. Mutagenicities of Benzoxazinoids¹⁶⁾

Benzoxazinids	R ₁	R ₂	Revertant/ μ mol			
			TA100		TA98	
			+S-9 Mix	-S-9 Mix	+S-9 Mix	-S-9 Mix
DIBOA	H	OH	608	285	18	0
DIMBOA	CH ₃ O	OH	223	0	12	0
HBOA	H	H	0	0	0	0
HMBOA	CH ₃ O	H	25	94	448	160

的・代謝化学的安定性や、細胞毒性と突然変異原性とのバランスなどが検定結果に大きく影響する。したがって Table I の結果から厳密に活性にかかわる構造要因を結論するのは難しいが、おしなべて (1) HBOA とその 7-メトキシ体 (HMBOA) との比較から 7 位メトキシ基が活性を大きく増強すること、(2) HBOA と DIBOA との比較から 2 位水酸基も補助的ながら活性を増強すること、そして (3) 代謝酵素 S-9Mix の添加実験から強い活性発現には何らかの代謝活性化が関与していること、の 3 点が推測できた。

この 3 つの推測は、筆者らが展開してきた変異原性発現の化学^{17,18)} に照らし合わせて妥当なものと思われた。すなわち、変異原性の発現は上記ベンツオキサジノイドの N-O 結合のヘテロリシスによって生じるカチオンが DNA 中の求核中心と共有結合性の反応を起こすことによると考えた。電子供与性の 7 位メトキシ基は、フェニルヒドロキシルアミンの部分構造において N-O 結合のパラ位にあってそのヘテロリシスを大きく促進するであろうし、添加する代謝酵素系には多くのエステル化酵素が含まれているから、4 位水酸基のエステル化もまた N-O 結合のヘテロリシスを促進すると解釈すれば上記エームス検定の結果は大旨理解できる。実際、TA98 に対して最も変異原性の強い HMBOA を 4-アセテート (AMBOA) とするとバイオミメティックに DNA と反応し、生成物の構造は得られる被修飾 DNA を酵素加水分解してグアニル酸の 8 位炭素に AMBOA の 4 位窒素で反応したもの (2) と決定した (Chart 3).^{19,20)}

Chart 3. Biomimetic Modification of DNA with AMBOA^{19,20)}

ベンツオキサジノイドの抗菌・抗虫活性に関しても、生体内蛋白質中の求核中心との共有結合性の反応が考えられる。AMBOA といくつかのアミノ酸 (チロシン、ヒスチジン、トリプトファン) の誘導体とはバイオミメティックな条件で反応し、Chart 4 に示す、主としてアミノ酸の求核炭素中心と AMBOA の 4 位窒素とが結合した化合物を生成する。^{20,21)} ヒスチジン誘導

体との反応ではヒスチジンの求核性窒素原子が AMBOA の 6 位炭素と反応する (5).^{20,21)} ベンツオキサジノン骨格の 6 位は, N-O 結合のヘテロリシスによって生ずるカチオン中心のメタ位に相当し, この部位での求核剤との反応は一見不思議である. 本件に関しては次章以下に詳述する.

Chart 4. Reaction Adducts of AMBOA with Amino Acid Derivatives^{18,19)}

ところで上記エームス検定では DIMBOA の活性がかなり弱くでている. このことは本化合物が化学的に不安定性であることによると考えた. すなわち DIMBOA は水溶液中で容易に分解してベンツオキサジノン誘導体 (MBOA) を与える (Chart 5).²²⁾ ちなみに MBOA は鎮痛・鎮痙薬として用いられている生薬である川芎の有効成分の 1 つとして確認され, そのヒスタミン遊離阻害活性が報告されている.²²⁾ また MBOA は米国砂漠地帯におけるモグラの異常繁殖との相関が明らかにされ, 哺乳動物に対して排卵促進・卵巣発達・睾丸発達などの作用を示すことも確認されている.^{24,25)}

Chart 5. Decomposition of DIMBOA

3. HBOA の反応性

研究開始当時には著者らの知るかぎりベンツオキサジノンの反応については DIMBOA の MBOA への分解反応や,²²⁾ DIMBOA の求核反応によるシマジンの不活性化反応¹²⁾ があるくらいで, ベンツオキサジノンと求核剤との反応例はほとんどなかった. そこでまず, より安定で抗菌活性のあることが分かっている HBOA について古典的な求核剤である塩素アニオンとの反応を検討した. HBOA を塩酸で処理すると, 4 位水酸基が脱離し, そのパラ位に塩素原子が導入される (Chart 6). この反応は芳香族ヒドロキシルアミンの反応として有名な Bamberger 転位の延長として容易に理解できる.¹⁵⁾ ところが HBOA をアセチルクロリドで処理すると, 窒素原子のメタ位に塩素原子が導入される. 当時この反応は異常に思われ種々検討したとこ

ろ、条件によって塩素原子がパラ (7-) 位とメタ (6-) 位に導入されることが分かった (Chart 6).

Reagent	7-Cl : 6-Cl
HCl(aq.)	1 : 0
CH ₃ COCl/benzene	0 : 1
HCl(g)/benzene	0 : 1
NCS/CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH	3 : 1
KCl/CH ₃ COOH	3 : 1

Chart 6. Chlorination of HBOA

6位への求核剤の導入は Coutts と Pound が HBOA の 4-アセテート (ABOA) の酢酸処理による収率 80% 以上での 6-アセテート (8) への転位反応を報告していたが、²⁶⁾ 提唱されていた反応機構は ABOA の分子間反応で明らかに間違っている (Chart 7).^{13,27)} 彼らの反応機構では、4,6-ジアセテートとアミド体が 1:1 で生じることになってしまう。

Chart 7. Mechanism Proposed by Coutts and Pound²⁶⁾

筆者らは ABOA の転位反応を種々検討し、アセトキシ基が条件によって 2 位 (10), 5 位 (12), 6 位 (8) 及び 7 位 (9) に転位することを見いだした (Chart 8).²⁷⁾ 6-ヒドロキシ体 (11) は、トリフロロアセトキシ基が 6 位に導入された後に加水分解されたものと考えている。AMBOA の 1 位の酸素をメチレンに置き換えると 6 位への転位が見られないこと、AMBOA

Chart 8. Rearrangement of ABOA²⁷⁾

の2,2-ジメチル誘導体でも6位への転位が見られること, さらにいずれの反応でも活性D-溶媒添加による2位への重水素の取り込みが見られないことなどから,²⁷⁾ ABOAの受ける求核反応に対して最終的にChart 9に示すカチオン種の関与を考えている。^{13, 19, 23)}

Chart 9. Multi-centered Electrophile Formed from ABOA/AMBOA²⁰⁾

4. HMBOAの反応性

HBOAは生体内でもABOAもしくは類似のアシル化体となり, これが前章で示すとき反応を生体内求核剤との間で起こし生物活性を発揮すると考えた. 実際ABOAはフェノールなどの炭素求核剤とも反応するが, その反応性が低いため, パラ位メトキシ基によりN-O結合が活性化されているHMBOAの4-アセート, AMBOA, を用いて各種反応を検討した. AMBOAはABOAに比してはるかに求電子反応性に富み, 例えばフェノールとは室温で瞬時に反応する. この高い反応性がHMBOAのS-9Mix存在下での特に強い変異原性 (Table I) に

Chart 10. Reactions of AMBOA with Phenols^{20, 28)}

反映されていると考えている。

フェノール類との反応では、AMBOA の反応中心は例外なく 4 位窒素であり、フェノール水酸基のパラ位又はオルト位で結合する (Chart 10).^{20,28)} フェノール類はいずれも炭素求核剤として働き、フェノール水酸基が求核中心となる例は確認していない。パラクレゾールとの反応では ipso 攻撃した生成物 (15) も確認でき、類似の反応生成物が Chart 4 に示したチロシン誘導体との反応 (3, 4) においても見られる。^{19,20)}

ジメチルアニリン及びジメチルトルイジンはそれぞれフェノール及びパラクレゾールと類似の反応生成物を AMBOA との間で生成する。²⁰⁾ しかし、アニリンは窒素求核剤としてのみ反応し、AMBOA の 6 位 (16) に導入される (Chart 11).¹⁹⁾

Chart 11. Reactions of AMBOA with Anilines²⁰⁾

チオフェノールもアニリンと同様に、イオウ原子で AMBOA の 6 位 (17) に導入される。アルキルチオール類も反応中心はイオウ原子であるが、AMBOA の 6 位への反応は確認できずに、2 位 (19)、4 位 (18)、もしくは 5 位 (20) への導入を確認した (Chart 12).²⁰⁾

Chart 12. Reactions of AMBOA with Thiols²⁰⁾

ピロール類は炭素求核剤として α 位で反応する。N-メチルピロールはフェノール類炭素求核剤との反応の場合と同じく AMBOA の 4 位窒素 (21) にのみ導入される (Chart 13).²⁰⁾ やや求核性の劣るピロールでは、4 位で反応したもの (22) に加えて副生成物として 2 位あるいは 5 位炭素で反応したもの (23, 24) も認められる (Chart 13).²⁰⁾ 2 位への導入は、カチオン種を安定化するような溶媒を用いた場合に特徴的で、Chart 9 に示したカチオン種の互変異性化 (13 ⇌ 14) が 2 位での反応における律速段階である可能性を示している。

Chart 13. Reaction Adducts of AMBOA with Pyrroles²⁰⁾

インドール類も炭素求核剤として反応し、主としてそのβ位炭素でAMBOAの4位窒素に導入される(25, 26). 類似の反応がトリプトファン誘導体との反応(Chart 4)に見られるが、その反応ではトリプトファン部分が分子内で環化している(6, 7).^{19,20)} インドール類との反応では、副生成物として2位や6位で反応したもの(30–32)も得られるが、それらはすべてインドール骨格の最も求核性の高い部位であるβ位炭素で反応している(Chart 14).^{20,28)} 2-メチルインドールではベンゼン中での反応ではAMBOAの4位への導入(26)が主生成物であるが、溶媒をメチレンクロリドに変えると6位への導入(32)が主生成物となる(Chart 14).^{19,25)}

Chart 14. Reaction Adducts of AMBOA with Indoles²⁰⁾

ジアゾール類やピリジンも例外なく窒素求核剤として反応してAMBOAの6位炭素に導入される(Chart 15).²⁰⁾ 同様の反応はヒスチジン誘導体との反応(5)に見られる(Chart 4).

Chart 15. Reaction Adducts of AMBOA with Diazoles and Pyridine

以上の結果を概観すると、AMBOAの求核剤との反応位置選択性について大まかなルールを抽出することができる。すなわち、(1)炭素求核剤はおおむね4位窒素で反応し、(2)窒素求核剤は6位炭素で反応する。そして、(3)イオン求核剤は炭素求核剤と窒素求核剤との中間的な性質を示す。さらに、(4)2位炭素での反応は、AMBOAから生じるカチオン種が比較的安定に存在する時(極性溶媒中での比較的弱い求核剤との反応)に多く見られる。以上のことは、

AMBOA における本質的にもっとも求電子性の高い部位は 4 位窒素であり、生成物が熱力学的に不安定であるか、4 位への求核攻撃が速度論的に不利な場合に 2 位、5 位、6 位などの位置で求核剤分子のもっとも求核性の高い部位で反応すると解釈できる。これらの反応位置選択性は、AMBOA もしくは AMBOA から生じるカチオン種の LUMO と求核剤の HOMO との摂動エネルギーの計算によって理論的に解釈できるかもしれない。関連して、AMBOA から生じるカチオン種 (Chart 9) の極限構造式の 1 つ (13d) はオルトベンゾキノンモノイミン型であるが、オルト及びパラベンゾキノンモノイミンが条件や求核剤によって炭素・窒素・酸素の様々な部位で反応することがすでに首藤らによって報告されている。²⁹⁾

5. DIBOA の反応性

DIBOA がその前駆体 DIBOA-glu では生物学的に不活性であることを考えると、2 位水酸基の効果はそれがたとえ補助的であるとしても重要である。筆者らは前章までに展開してきたベンジオキサジノイドの各種求核剤との反応において 2 位水酸基が大きくその反応を促進することを見いだした。³⁰⁾ すなわち、前述のごとく対応する 2-デヒドロキシ体 (HBOA) は 4-アセテート (ABOA) としてもフェノールとわずか数 % の収率でしか反応しなかった。しかし、DIBOA は 4-アセテート (AHBOA) とすると前章で述べた AMBOA と同様の反応速度で各種求核剤と反応する。AHBOA の 2 位水酸基が N-O 結合のヘテロリシスを大きく促進していることは間違いない。

AHBOA はピロールやインドール類、ジメチルアニリンとは AMBOA と同様に 4 位窒素でこれら求核剤の炭素求核中心と収率よく反応する (Chart 16).³⁰⁾ 他の部位での反応生成物は確認できない。

一方、意外なことにフェノール類との反応では、AMBOA の場合 (Chart 10) とはまったく異なり、すべての例でフェノール類のオルト又はパラ位で 6 位炭素に導入される (Chart 17).³⁰⁾ 4 位窒素での反応生成物は確認できない。このことは、求核剤との反応にかかわる AHBOA から生じるカチオン種が AMBOA から生じるカチオン種 (Chart 9) とは性質的にまったく異なることを意味している。

Chart 16. Reaction Adducts of AHBOA with Pyrrole, Indoles and Dimethylaniline³⁰⁾

Chart 17. Reaction Adducts of AHBOA with Phenols³⁰⁾

チオフェノールとの反応では、これがイオウ求核剤として反応し AHBOA の 6 位 (33), 7 位 (34), 及び 8 位 (35) に導入される (Chart 18).³⁰⁾

2 位水酸基の N-O 結合のヘテロリシスに及ぼす効果として、(1) 立体電子効果 [a], (2) エノール異性体の関与 [b], 及び (3) アセタール部での開環 [c], を考えた (Chart 19). 立体電子効果では 2 位水酸基の配糖体 (DIBOA-glu) の反応性の低さが説明できない。エノール異性体

Chart 18. Reaction Adducts of AHBOA with Thiophenol³⁰⁾

(36) の関与は活性 D-溶媒を用いても 2 位に重水素が導入されないことから否定できると考えている。現段階では 2 位水酸基の寄与としてアセタール部での開環によるオルトベンゾキノンモノイミン (37) の生成をもっとも妥当なものとして考えている。

Chart 19. Possible Reaction Pathways³⁰⁾

6. ベンツチアジノンへの展開

前章までに ABOA の求電子反応性は 7 位へのメトキシ基の導入 (AMBOA) や 2 位への水酸基の導入 (AHBOA) によって大きく促進されることを述べてきた。天然物の構造からは離れるが、やはり ABOA の求電子反応性を高めるデザインとして 1 位の酸素原子をイオウ原子に変換すること (ABTA) が考えられる。ABTA においては ABOA に比して 1 位イオウ原子の立体電子効果並びに高い polarizability によって 4 位 N-O 結合のヘテロリシスが大きく促進されると予想した。実際 ABTA はややきつい条件を必要とするもののフェノールと収率よく反応し、4 位窒素にフェノールのパラ位で結合した化合物を与える (Chart 20).³¹⁾

Chart 20. Reaction of ABTA³¹⁾

特筆すべきことは、ABTA が非常に弱い求核剤であるベンゼンとすら反応する強い求電子試薬であることである。ABTA は酸触媒存在下で 50% 程度の高収率でベンゼンと 2 位炭素で反応する (Chart 20).³¹⁾ ABTA においては N-O 結合のヘテロリシスが容易であるばかりでなく、強い求核剤が存在しなければこれが容易に互変異性化して 1 位イオウ原子の隣にカチオン中心を生成しかつそのカチオン種が反応性に富んでいる (Chart 21). ABTA の酢酸処理による 4 位アセトキシ基の転位反応においてもアセトキシ基の転位位置は圧倒的に 2 位である (Chart 20).³¹⁾

Chart 21. Cations Formed from ABTA

イオウ原子に隣接するカチオン中心の容易な生成とその高い反応性は、既知の有機イオウ化学の知識に符合し、この性質は広く有機合成反応に利用されているところである。

7. おわりに

以上筆者らは、植物耐病因子ベンツオキサジノンの化学的性質を、遺伝子毒性や生体内高分子の化学修飾に基づく生物活性を念頭においての求核剤との反応性を中心に解析してきた。その中には意外な反応性の発見もあったし、予想通りの結果の得られたこともあった。それらを通じて芳香族環状ヒドロキサム酸の化学的性質に関する理解が深まったと考えている。

ベンツオキサジノイドから生成するカチオン種は、新しい多中心カチオン種の source としての展開が期待できるし、そのベンツチアジノンへの展開も新たな課題を提供してくれる。テーマ自体は特定の植物が生産する 1 つのフィトアレキシンの化学という限られたものであったが、その研究の内容は広く展開し得るものと考えている。

引用文献及び注

- 1) 現住所: 杏林製薬(株)中央研究所, 栃木県下都賀郡野木町 2399-1.
- 2) E. L. Rice, "Allelopathy," Academic Press, New York, 1984.
- 3) "生化学辞典 (第 2 版)," 東京化学同人, 東京, 1990.
- 4) O. Wahlroos, A. I. Virtanen, *Acta. Chem. Scand.*, **13**, 1906 (1959).
- 5) J. A. Klun, C. L. Tipson, T. A. Brindley, *J. Econ. Entomol.*, **1967**, 1529.
- 6) J. Hofman, O. Hofmanova, *Eur. J. Biochem.*, **8**, 109 (1969).
- 7) J. Hofman, O. Hofmanova, *Phytochemistry*, **10**, 1441 (1971).
- 8) M. A. Elaghy, P. Linko, *Physiol. Plant.*, **15**, 764 (1962).
- 9) R. M. Coutts, D. G. Routley, G. M. Dunn, *Physiol. Pl. Path.*, **1**, 515 (1971).
- 10) W. D. Guthrie, R. L. Wilson, J. R. Coats, J. C. Robins, C. T. Tseng, J. L. Jarvis, W. A. Russel, *J. Econ. Entomol.*, **79**, 1492 (1986).
- 11) L. Meyer, *Zentralbl. Mikrobiol.*, **143**, 39 (1988).

- 12) Y. M. Inoue, W. C. Dautermann, W. P. Tucker, *Phytochemistry*, **19**, 1607 (1980).
- 13) 首藤紘一, 「植物をめぐる生物制御」に関する研究計画調査報告, 理化学研究所, 1986, p. 21.
- 14) E. Honkanen, A. I. Virtanen, *Acta. Chem. Scand.*, **14**, 1214 (1960).
- 15) 首藤紘一, 薬誌, **102**, 111 (1982).
- 16) Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, M. Nagao, Y. Takahashi, T. Sugimura, *Mut. Res.*, **66**, 191 (1979).
- 17) 橋本祐一, 薬誌, **106**, 638 (1986).
- 18) Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 403 (1984).
- 19) T. Ishizaki, Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4055 (1982).
- 20) Y. Hashimoto, T. Ishizaki, K. Shudo, *Tetrahedron*, **47**, 1837 (1991).
- 21) T. Ishizaki, Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, *Heterocycles*, **20**, 1481 (1983).
- 22) W. Brandes, R. Heitefuss, *Phytopath. Z.*, **72**, 34 (1971).
- 23) H. Otsuka, Y. Hirai, T. Nagao, K. Yamasaki, *J. Nat. Prod.*, **51**, 74 (1988).
- 24) E. H. Sanders, P. D. Gardner, P. J. Berger, N. C. Negus, *Science*, **214**, 67 (1981).
- 25) E. H. Sanders, P. D. Gardner, P. J. Berger, N. C. Negus, *Science*, **214**, 69 (1981).
- 26) R. T. Coutts, N. J. Pound, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 2696.
- 27) Y. Hashimoto, T. Ishizaki, K. Shudo, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 3891 (1983).
- 28) Y. Hashimoto, T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1611.
- 29) K. Shudo, Y. Orihara, T. Ohta, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 943 (1981).
- 30) T. Ishizaki, Y. Hashimoto, K. Shudo, *Heterocycles*, **34**, 651 (1992).
- 31) N. Kugai, Y. Hashimoto, K. Shudo, *Heterocycles*, **22**, 277 (1992).