天然物, カルバニオン, チアゾリンそして β -ラクタムの化学

平井 功一

三共研研究本部, 〒140-8710 品川区広町 1-2-58

Nostalgic Review of One Student of Prof. Tsuda about Natural Product,
Carbanion, Thiazoline and β -Lactam Chemistry

Koichi HIRAI

Research Institute, Sankyo Co., Ltd., 1-2-58 Hiromachi, Shinagawa-ku,
Tokyo 140-8710, Japan

(Received May 22, 2000)

This article describes the works of one of Tsuda's students who owes their performance to him through the long-term, direct and indirect influence of the Tsuda school, especially supervised by him during his very last period as a Professor at the University of Tokyo. They consist of i) natural product chemistry, *i.e.* Siccanin and related congeners, ii) carbanion chemistry, *i.e.* iodomethylation (C1) and *trans*-iodopropenylation (C3) reactions using thiazoline derivatives and their synthetic application, and iii) β -lactam chemistry, *i.e.* 1,3-dipolar cycloaddition reaction of iminochloride of penicillin, new β -lactam ring synthesis, synthesis of carbapenem derivatives including microbial hydration and stereo-specific 1 β -methyl carbapenem synthesis.

Key words—siccanin; iodomethylation; *trans*-iodopropenylation; thiazoline derivative; β -lactam chemistry; 1 β -methyl carbapenem synthesis

はじめに

研究範囲を遺伝子のレベルまで掘り下げ, 更には時間軸まで取り込んで物事の“ありよう”に迫るダイナミックな現在の天然物化学に比べれば, 1950–60年代の古典的な天然物化学の手法は構造決定, 合成そして生合成と3つの大きな流れからなっていたと言っても過言ではなからう。X線構造解析やNMRの発展や利用がまだまだだった当時は, 構造を決めること自体が実に大きなテーマであった。長い年月をかけて苦参の塩基マトリンやフグ毒テトロトキシンの構造決定, さらにステロイドの反応と微生物変換など, 当時は最先端の天然物化学を先導していた津田先生にとって, その過程での成果はどれも新発見に結びつくような素晴らしいものであった。先生の東大在任中の最晩年に津田スクールから教えを受けた筆者は, 精神分析の分野では“幼児期の体験がその人の人生に多大な影響を与える”としているように, 以後の自分の研究にその教えが微妙に作用し大きな実を結んだと自負している。すなわち, 学生時代に専攻した天然物化学特にC₂₅テルペン・オフィオボリン類やプレニルフェノール・シッカニン(1)の構造決定や合成研究中に学んだ基礎的な化学の考え方や方法論がそれぞれの仕事に影響

Fig. 1

したのである (Fig. 1)。

この特別号ではこうした個人的な津田スクールでの体験 (特に有機硫黄化合物やカルバニオンの化学) に源を発して, 一製薬企業の研究者である著者がそこから独自に展開した有機合成化学分野の一成果を述べてみたい。

1. 天然物からカルバニオンへ

先ず天然物化学の研究分野 (特に合成化学) では, カルバニオン化学の萌芽を植え付けられた。ライグラス斑点病菌, *Helminthosporium siccanis* の代謝産物であるシッカニン (1) はセスキテルペン・ドリマン骨格とオルチノールとの縮環体 (プレニルフェノール) であるが, その環結合様式が

cis/syn/cis であり, ジャンルは違うとはいえステロイドの *trans/anti/trans* と全く逆で, 天然のなせる業に驚かされる.¹⁾ その後 10 数年してシッカニンは 2 つのグループにより全合成が達成された.²⁾ シッカニンを構造決定した後, その congener として単離されたシッカノクロメン A (2) はシッカニンの生合成中間体として重要な地位を占めていると考えられ,³⁾ その合成を行った.⁴⁾

シッカノクロメン A (2) 合成はメシチルオキシドとマロン酸ジエチルを出発原料として数段階を経て得られる化合物 (3) をケタール化後, E. J. Corey 教授により 60 年代初めに開発されたジメシルアニオン (DMSO⁻) を反応させ, α -スルホキシケトン (5) に導き, THF-水中, Al-Hg にて脱硫後メチルケトン (6) として, 更に Wittig-Horner 反応, 還元そして酸化を経て α, β -不飽和アルデヒド (7) に誘導して, これを保護オルチノールのリチウム化体 (8) と反応させ得られるアリル-ベンジルアルコール体 (9) の緩和な酸処理によって首尾良くケトクロマン体 (10) を得た. ケトクロマン体 (10) のケトンへの Wittig 反応でシッカノクロメン A (2) を得ることができた (Fig. 2).

この仕事を行っていた当時は DMSO⁻ をはじめ硫黄イリドが報告されたばかりであり,⁵⁾ とりわけ硫黄原子に隣るメチル基が塩基処理によって SCH₂⁻ を容易に形成することは, 著者にとっては有機化学の基礎として決して忘れることのできないほど深くインプットされ, 後々の研究に大きな影響を与えた. 一方, 環化によるシッカニン骨格 (*cis/syn/cis*) の合成は大いに興味があった. シッカノクロメン A 合成中間体を利用して得られる化合物 (11), (12) は共に四環性の環化体 (13), mp 131°C を単離収率 10% で与えたが, その環結合様式はシッカニンとは全く逆の *trans/anti/trans* であった

Fig. 2

Fig. 3

(Fig. 3).

2. カルバニオンからチアゾリンへ

1960 年代後半から 70 年代にかけて製薬企業各社はこぞって抗生物質, とりわけセファロsporin 誘導体の合成研究—より製品価値のあるセファロを!—に没頭した. 勿論, そのためにはペニシリン, セファロsporin の基礎的な化学を研究することは重要である. その中でも米国イーライ・リリー社の Morin 博士らによるペニシリン・オキシドからセファロsporin への変換は 2,3-シグマトロピー転位反応を巧みに利用した歴史的な仕事⁶⁾ であり, 著者も実に大きなインパクトを与えられた. 1970 年代にはセファマイシン, クラバン酸そしてチエナマイシン等の β -ラクタム系抗生物質が見出され, 企業の有機合成化学者にとってもそれらの合成は実に魅力的なターゲットとして, 重要な研究テーマとなっていた.

こうした時代背景の下で 1970 年はじめには著者の興味はペニシリンの合成に向けられた. 既に学問的には Sheehan 教授による古典的なペニシリンの合成は広く知られていたし, また Woodward 教授のセファロsporin 合成に関するノーベル賞講演もまたしかりであった. そこで, 簡便で能率的な合成を計画するに当りモデル化合物として化合物 (15) の“接触還元による方法での合成”—いかにも望み薄そうだが—を考えた (Fig. 4).

化合物 (15) をいかに合成すべきか? これには前人未踏のビタミン B₁₂ の全合成研究に見出さ

Fig. 4

れ、多用された ^{エーダーハ}ETH の Eschenmoser 教授による有名な “Sulfidkontraktion” 反応やイミノエーテル縮合反応⁷⁾ が応用できよう。事実イミノエーテル (17) と活性メチレン化合物との縮合反応はその類似性から化合物 (20) の場合でもうまく進み、化合物 (15) の合成に応用できることが分かった。すなわち、市販されているメルカプトチアゾリン (19) より塩基条件下 CH_3I (ヨウ化メチル) との反応で簡単に合成できるメチルチオチアゾリン (20) は種々の活性メチレン類と単に加熱するだけで付加・脱離反応を起こし目的の化合物 (21) を高収率で与えた。とりわけ馬尿酸から得られるアズラクトンは所望の縮合体 (21) を与えたが、縮合体 (21) は種々の条件下還元を試みたが不成功であった (Fig. 5).⁸⁾

目的とする還元反応はうまく進まなかったが、原料として使ったメチルチオチアゾリン (20) に対する興味はなかなか脳裏を離れなかった。化合物 (20) には正に硫黄に隣るメチル基が存在する！メチルチオチアゾリン (20) を THF 中、 -20°C で強塩基 ($n\text{BuLi}$) で処理し硫黄に隣るメチル基のカルバニオン形成を目し、ついでアルキルハライド (RX) を反応させたところメチルチオチアゾリンは思い通りにアルキル化されて化合物 (23) を与えた (Fig. 6).⁹⁾

一方、S-Allyl 体 (25) の場合も同様の反応が進み、そのアルキル化体 (26) を得ることができた

Fig. 5

Fig. 6

が、興味ある点はアルキル化の位置が α -位に限定されていることであり、これは正に五員環キレートのため、 γ -位へのアルキル化が起こっていなかったのである。⁹⁾ 当該反応を利用して、ファルネシルチアゾリン誘導体とファルネシルブロミドのカップリング反応後、ラネーニッケルにてチアゾリン部を除去してスクワレンを得ることができた (Fig. 7).⁹⁾

一方、得られた生成物 (23) や (26) は DMF 中過剰の CH_3I で加熱処理すると、Fig. 6 及び Fig. 7 に示すようにチアゾリン環の N が先ず CH_3I の攻撃をうけて反応が進み S-C 結合が切れて I と置換し、対応する RCH_2I (24) (homologation: C1 増炭) や $\text{R-CH=CHCH}_2\text{I}$ (27) (*trans*-iodopropenylation: C3 増炭) 誘導体を得ることができた。反応の片割れとしてチアゾリン部から生成した N-メチルチオン体 (28) は系中に存在する過剰の CH_3I との反応により更にメチル化され、水溶性の塩 (29, 非常に結晶性が良い) を形成するために、反応混合物をエーテルなどの有機溶剤で抽出し、抽出液を単に水洗するだけで目的とするヨード化体 (24 及び 27) を得ることができたのである。この方法によってゲラニルブロミド (C_{10}) からホモゲラニルヨード (C_{11}) (31) を 80% で得ることができた (Fig. 8).

ヨードメチル化体 (24) や *trans*-iodopropenyl 体 (27) は $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ とは簡単にホスホニウム塩をまた、DMSO 中、 Na_2CO_3 の存在下加熱 (約 160°C) して α, β -不飽和アルデヒド体を与えた¹⁰⁾ (Kornblum 反応)。これらの反応の応用としてアニスクロリドと S-allyl 体から Fig. 9 に示すように piperovatine の合成を行った。¹¹⁾ 常法通りの反応によりホスホニウム塩 (mp $123-129^\circ\text{C}$) (34) を得、ブチルグリオキサレートとの反応で 2 炭素増炭し、これを酸加水分解して $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ 不飽和カルボン酸となし、既知の方

Fig. 7

Fig. 8

Fig. 9

Fig. 10

法でアミド化して目的のピペロバチン (36) を得た (Fig. 9).

一方、C2 増炭反応は数多く知られているが、著者はメルカプトチアゾリン (19) とハロゲン化酢酸エステルから得られる化合物を DMF 中 NaH 処理して得られるナトリウム塩 (37) を、RX との反応でアルキル化体 (38) とした。38 はこれを CH_3I /DMF 処理するとチオチアゾリン環部分はヨード原子と容易に置き換わり、 α -ヨードエステル体 (39) とすることができた。化合物 (39) は $P(C_6H_5)_3$ とホスホニウム塩を経て更に増炭反応に利用できる (Fig. 10).

3. カルバニオンから β -ラクタム

3-1. $3 + 1 \Rightarrow 4$ による β -Lactam 環の合成 β -Lactam 環の合成法は数多く報告されており、また、それらは複雑な含 β -ラクタム化合物の合成な

どに巧みに利用されているのは衆知の通りである。¹²⁾ こうした中で著者の β -ラクタム環の新合成法は正に有機硫黄化学から出発したカルバニオン利用による方法である。すなわちクロロ酢酸クロリドから容易に合成できる化合物 (40) を DMF 中 2 等量の NaH 処理して安定な dianion (41) を生成させた。この溶液に CH_2I_2 を加えると簡単に所望の単環性 β -lactam (44) を与えることを見出した。そのメカニズムはエプスルフォニウム塩 (43) を経由するものと考えている (Fig. 11).¹³⁾

3-2. イミノクロリドの化学 1971—3 年にかけてセファロsporin の 7 α 位に CH_3O 基の入ったセファマイシン類の発見は、我々をして新しいメトキシ化反応の開発研究を余儀なくさせた。¹⁴⁾ その発見に続いて報告されたメトキシ化反応は $tBuOCl$ によるアミドのクロロ化とそれにつづく CH_3ONa 処理による HCl の脱離 (イミノ体形成)/付加による方法であった。一方、ペニシリン類のアミドの加水分解にはその不安定性ゆえにアミドから容易に導かれるイミノクロリド経路による方法がよく知られていたが、このイミノクロリド (46) の反応性は大きいに興味もたれるところであり、特に 46 の互いに 1,3 の関係にある H と Cl はどんな反応性を示すだろうか。

五塩化リンとの反応により容易に得られるイミノクロリド体 (46) を THF 中アクリロニトリルの存在下、有機強塩基である 1,5-Diazabicyclo [4.3.0] non-5-ene (DBN) で処理すると脱 HCl して 1,3-dipole 中間体を生成してから、共存するアクリロニトリルと反応し、スピロ五員環化合物 (47) を与えた。¹⁵⁾ ブロモフェナシル基の C_6H_5SK による還元的除去後、エチルヘキサン酸ナトリウムによりカチオン交換するとナトリウム塩 (48) を生成した (Fig. 12).

この反応は 1,3 位での反応であったが、1,4 位に発展して三共法によるセフメタゾールの合成につながった。¹⁴⁾

3-3. ペニシリンからカルバペネムへ 1976 年のクラブラン酸、ノカルジシン類、とりわけ 1978 年のチエナマイシンの単離と構造決定は合成化学者

Fig. 11

Fig. 12

にとって、その合成は極めて魅力的なテーマとなった。著者は既にビニルスルフィドとりわけ **50** とクロロスルホニル・イソシアナート (CSI) との反応で収率良く結晶性の β -ラクタム類 (**52**) を与えることを 1973 年に報告している (Fig. 13).¹⁶⁾

クラブラン酸合成研究¹⁷⁾では、重要な出発原料であるアセトキシ・アゼチジノン (**53**) はビニルアセテートと CSI とから合成できるが、著者らはチエナマイシンの強力な抗菌活性と緊密に関係のある (*R*)-1-ヒドロキシエチル側鎖を有するアセトキシアゼチジノン体 (**54**) をペニシリンから合成することとした。反応自体は既に知られていたが、6APA (6-Aminopenicillanic acid) から得られるジブロモ・メチルエステル体 (**55**) と MeMgBr との反応で生じるマグネシウムカルベノイド中間体とアセトアルデヒドとの反応で得られる **56** は結晶性が良く、取り扱い易いために以後の研究の原料となった。亜鉛/酢酸で還元的脱ブロモ化後、酢酸水銀処理で化合物 (**57**) とし、側鎖の二重結合を酸化的に除去して、目的の **54** とすることができた。今では **54** は市販されているが、80 年代の初めにはこのような方法によって大量に **54** を合成したものである (Fig. 14).^{18a)}

これらの研究の過程で興味あるいくつかの知見が得られた。光学活性体であるジブロム体 (**55**) を DMF 中、過剰の CH_3I の存在下 NaH (又は KO^tBu) 処理するとチアゾリジン環が開裂して対応する化合物 (**58**) が得られた。この反応自体は報告されていたが、 $[\alpha]_D$ の記載はないものの、あたかも光学活性

Fig. 14

体のような報告の仕方であった。たまたま $[\alpha]_D$ の測定を行ったところ 0! であり、しばし何かの間違いでなかろうかと考えた。しかし、その後の研究により Fig. 15 に示す中間体 (**59**) のような平面性のアゼチジノン中間体を考え、この平面性の 4 員環への α 及び β サイドからの均等な SMe 基の攻撃による再閉環でこれを説明した (Fig. 15).^{18b)}

さて、有機合成化学において炭素-炭素結合の形成は何にも増して重要である。チエナマイシンの合成に端を発した研究はアゼチジノン誘導体 (**55**) の 4 位への炭素結合導入法の素晴らしい発展を促した。中でも A. G. M. Barret 教授によるシリルエノールエーテルとトリメチルシリルトリフラートの組み合わせによる化合物 (**60**) の合成はその嚆矢である。¹⁹⁾ この反応は三共のカルベニン合成の重要中間体 (**61**) の合成にも応用され、企業化されている。著者もまたカルバペネム合成の重要中間体であるアゼチジノン体 (**54**) を用いてその 4 位への C-C 結合形成反応の開発に集中した。特にケイ素原子との類似性からアリルスズ試薬と化合物 (**54**) との $\text{BF}_3 \cdot \text{エーテラート}$ 触媒による反応は高収率で進み所望の化合物 (**62**) を与えた (Fig. 16).²⁰⁾

ここで、 C_1 ユニット導入反応について述べよう。Fig. 16 に示したように、このタイプの反応はニトリル基の導入によって達成された。すなわち、極力二量体生成を抑えるため、二層反応条件を用いると容易に CN 基が導入され化合物 (**54**) はニトリル誘導体 (**63**) に変換される。そして、ニトリル基のカルボン酸体 (**64**) への加水分解の後に、 NaBH_4 還

Fig. 13

Fig. 15

Fig. 16

元等の反応を経由してヨウ化メチル体 (65) に変換できた。²¹⁾ 化合物 (65) からは既述の“チアゾリンの化学”を応用してチエナマイシンの合成に成功している。²²⁾ また、化合物 (65) はカルバペナム骨格の合成にも応用され、66 との反応で低収率ながら所望のパナム体 (67) を得ることができた (Fig. 17).²³⁾

3-4. 1β-Me カルバペナムへ

チエナマイシンの素晴らしい抗菌活性とは裏腹にその不安定性ゆえに、メディシナル・ケミストリー分野ではより強い抗菌活性への飽くなき追求と、より安定なカルバペナム化合物を造りたいという合成化学者の願望は、メルク社研究陣の 1β-Me カルバペナム誘導体の研究に啓発されて、その合成法へと向かった。著者はシリルケテンチオアセタール利用の方法について研究し、ほとんど完璧な選択性を持つ 1β-Me カルボン酸誘導体 (70) の合成に成功した。それは活性なピリジルチオエステル (68) のシリールエノレート体 (69) を利用するものである。ピリジルチオエステル (68) のような活性エステルは通常の条件下では収率よく所望のエノレート体 (69) を与えず、ほとんどケテンを生成して分解するのみである。この難問をいわゆる reverse addition によって克服した。すなわち THF 中 2—3 当量の DMF (必須) の

Fig. 17

Reverse Addition

Fig. 18

存在下リチウム・ヘキサメチルジシラジドを注加し、この溶液にチオエステル体 (68) を後から加える方法で高収率で所望のシリル・エノール体 (69) を単離することができた。塩化メチレン中 ZnCl_2 (1.2eq) の存在下 69 は 54 との反応で所望の 1β-Me 体 (70) を単離収率 75% で得ることができた (Fig. 18).²⁴⁾

3-5. β-ラクトン及びβ-ラクタム環の合成

シリールエノール体 (69) の反応性を研究する過程で、塩化メチレン中、 ZnCl_2 の存在下、攪拌放置するだけでアルデヒド (71) に対しては低収率ながら β-ラクトン体 (72) を、一方、シフ塩基 (73) とは高収率で β-ラクタム体 (74) をそれぞれ与えることを見出した (Fig. 19).²⁵⁾

Fig. 19

Fig. 20

3-6. 微生物変換 天然物化学分野への津田先生の業績の一つにステロイド類の微生物変換が挙げられる。事実、シッカニンの研究では培養や抽出を通して微生物の取り扱いを学び、これが後々まで著者をして、この分野へのスムーズな接近を可能にした。ジケテンとシフ塩基のイミダゾール存在下の環化によって得られる単環性β-ラクタム (*dl*-76) を微生物変換に供した。微生物の種類や培養条件によって、4種の組み合わせの光学活性な生成物を得たが、^{26a)} 目的とするR配置のヒドロキシエチル体 (78) は収率良く特異的に得ることはできなかった。そこで、β-ラクタム体 (*dl*-76) を還元したアルコール体のベンゾイルエステル誘導体 (*dl*-77) を微生物による加水分解に供して、所望の化合物 (78) を得、これから Fig. 20 に示す一連の反応によりカルバペネム体 (82) を得た (Fig. 20).^{26b)}

おわりに

以上で標記タイトルに沿った著者の仕事を纏めてみた。いずれも偉大な教師であり、存在そのものが大きかった津田先生の公私に亙る有形無形の教えのお陰である。謹んでこの総説を捧げる。

謝辞 本稿は津田スクールを源泉とする研究の流れについて記述したが、35年前に E. J. Corey 研留学帰りの野副重男先生 (現東北大名誉教授) のα-カリオフィレンアルコールやヘルミントスポラールの全合成の話には忘れられない感銘を与えられた。野副先生のいつに変わらぬ御指導に対して感謝を申し上げます。

REFERENCES

- Hirai K., Nozoe S., Tsuda K., Iitaka Y., Ishibashi K., Shirasaka M., *Tetrahedron Lett.*, **8**, 2177-2179 (1967).
- Kato M., Heima K., Matsumura Y., Yoshikoshi A., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2434-2435 (1981); Kato M., Matsumura Y., Heima K., Fukamiya N., Kabuto C., Yoshikoshi A., *Tetrahedron*, **43**, 711-722 (1987); Trost B. M., Fleitz F. J., Watkins W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 5146-5147 (1996).
- Nozoe S., Suzuki K. T., Okuda S., *Tetrahedron Lett.*, **9**, 3643-3645 (1968).
- Nozoe S., Hirai K., *Tetrahedron Lett.*, **10**, 3017-3020 (1969); *idem*, *Tetrahedron*, **27**, 6073-6081 (1971).
- Corey E. J., Chaykovsky M., *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1345-1353 (1965); *idem*, *ibid.*, **87**, 1353-1364 (1965).
- Morin R. B., Jackson B. G., Mueller R. A., Lavagnino E. R., Scanlon W. B., Andrews S. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1896-1897 (1963); *idem*, *ibid.*, **91**, 1401-1407 (1969).
- Felner I., Fischli A., Wick A., Pesaro M., Bormann D., Winnacher E. L., Eschenmoser A., *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, **6**, 864-866 (1967).
- Hirai K., Matsuda H., Kishida Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 97-101 (1972).
- Hirai K., Matsuda H., Kishida Y., *Tetrahedron Lett.*, **12**, 4359-4362 (1971).
- Hirai K., Kishida Y., *Tetrahedron Lett.*, **13**, 2743-2746 (1972).
- Hirai K., Kishida Y., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **32**, 20-32 (1974); *idem*, *Heterocycles*, **2**, 185-208 (1974).
- Hirai K., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **38**, 97-114 (1980); *idem*, *ibid.*, **50**, 112-130 (1992).
- Hirai K., Iwano Y., *Tetrahedron Lett.*, **20**, 2031-2034 (1979).
- Nakao H., Yanagisawa H., Sugimura Y., Hiraoka T., *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi*, **35**, 563-574 (1977).
- Hirai K., Iwano Y., Saito T., Hiraoka T.,

- Kishida Y., *Tetrahedron Lett.*, **17**, 1303–1306 (1976).
- 16) Hirai K., Matsuda H., Kishida Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 1305–1310 (1973).
- 17) Kobayashi T., Iwano Y., Hirai K., *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 1761–1767 (1978).
- 18) a) Fujimoto K., Iwano Y., Hirai K., Sugawara S., *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 999–1014 (1986);
b) Hirai K., Iwano Y., Fujimoto K., *Heterocycles*, **17**, 201–207 (1982).
- 19) Barret A. G. M., Quayle P., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1076–1077 (1981).
- 20) Fujimoto K., Iwano Y., Hirai K., *Tetrahedron Lett.*, **26**, 89–92 (1989); *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 1363–1369 (1986).
- 21) Hirai K., Iwano Y., Fujimoto K., *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4025–4026 (1982).
- 22) Hirai K., Iwano Y., Fujimoto K., *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3251–3254 (1983).
- 23) Fujimoto K., Iwano Y., Hirai K., *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1151–1154 (1984).
- 24) Hirai K., Iwano Y., Mikoshiba I., Koyama H., Nishi T., *Heterocycles*, **38**, 277–280 (1994).
- 25) Hirai K., Homma H., Mikoshiba I., *Heterocycles*, **38**, 281–282 (1994).
- 26) a) Hirai K., Naito A., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 1107–1110 (1989); b) Hirai K., Miyakoshi, S., Naito A., *Tetrahedron Lett.*, **30**, 2555–2558 (1989).