チエナマイシンおよびその類縁体の合成

亀谷 哲治*・井原 正隆*

Synthesis of Thienamycin and Its Related Compounds.

Tetsuji KAMETANI* and Masataka IHARA*

Thienamycin, an exceptionally potent, broad spectrum β -lactam antibiotic, possesses a novel 1-carbapen-2-em structure. Total syntheses and synthetic approaches of thienamycin and its related compounds, which have been published before early in June of 1980, are summarized according to the manner for the formation of carbapenem and carbapenam ring systems.

1. はじめに

従来のペニシリンあるいはセファロスポリンとは基本骨格の異なる新しい型の β -ラクタム系抗生物質が近年発見され、興味ある生理作用を有することが報告されて注目を受けている。その中でもチエナマイシン¹に代表される 1-carbapen-2-em 骨格²を持つ一連の化合物は、強力かつ広範囲な抗菌性を示し、次代の抗生物質として大いに期待されている。

チエナマイシンは Merck 研究陣によって、放線菌 *Streptomyces cattleya* より単離されたが^{1,2)}、その後他の放線菌より表 1 に示すような同族体が発見されている。チエナマイシンはこれらの中で最も優れた抗菌性を示し、 β -ラクタメース生産菌あるいは緑膿菌に対しても強い活性を持つことが報告されている。しかしながら水溶液状態での安定性が極めて悪く、また放線菌からの生産量が微量なため、培養法によって生産することが困難であると考えられ、より安定な化合物への誘導³⁾と共に、チエナマイシンの効率良い合成法の確立が切に望まれている。

Carbapenem 骨格は不安定であるため、全合成の後期に、4,5 環系を組立てる必要がある。そこで現在まで

Fig. 1

* 東北大学薬学部薬品製造学教室 ()

* Pharmaceutical Institute, Tohoku University ()

に学術雑誌上に発表された研究を中心として、チエナマイシンおよびその関連化合物の合成およびアプローチを 4,5 環系の最終結合部位によって分類し概説したい。

2. C₂-C₃ 結合

2.1. 分子内求核置換反応による合成 Merck 研究陣はすでに 2 方法でチエナマイシンの全合成を完成しているが、その合成計画は 4 位に適当な置換基を有する単環性の β -ラクタムを合成し、3 位に hydroxyethyl 基を導入後、carbapenem 環形成を行うことを基本的な方針としている。彼らの最初のチエナマイシンの全合成は C₂-C₃ 結合を分子内求核置換反応によって形成させる方法で、3 位に相当する炭素上に脱離基を有するチオアセタール体の閉環 (A 案) および 3 位に相当する炭素上に生ずるアニオンからの攻撃による閉環 (B 案) の 2 方法によって B 環の合成を検討している。その結果、A 案では目的の閉環体を得ることはできなかったが、B 案を修正することによって全合成に成功している¹⁰⁻¹³⁾。

Fig. 2

Table 1

Compound*	R ¹	R ²	Absolute configuration C ₈ , C ₆ , C ₅	Relative configuration at C ₅ and C ₆
Thienamycin ^{1,2)}	OH	SCH ₂ CH ₂ NH ₂	R, S, R	<i>trans</i>
Epithienamycin A ³⁾	OH	SCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	S, R, R	<i>cis</i>
Epithienamycin B ³⁾	OH	SCH=CHNHCCH ₃	S, R, R	<i>cis</i>
Epithienamycin C ³⁾	OH	SCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	S, S, R	<i>trans</i>
Epithienamycin D ³⁾	OH	SCH=CHNHCCH ₃	S, S, R	<i>trans</i>
Olivanic acid MM 4550 ^{4,5)} (MC 696-SY 2-A ⁶⁾)	OSO ₃ H	$\begin{matrix} \text{O} \\ \uparrow \\ \text{SCH=CHNHCCH}_3 \end{matrix}$	S, R, R	<i>cis</i>
Olivanic acid MM 13902 ^{4,5)}	OSO ₃ H	SCH=CHNHCCH ₃	S, R, R	<i>cis</i>
Olivanic acid MM 17880 ^{6,7)} PS-5 ⁸⁾	OSO ₃ H	SCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	S, R, R	<i>cis</i>
	H	SCH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃		

* 特許上ではさらに数種の近縁体が報告されている。

まずβ-ラクタム環の生成を acetoxybutadiene **3** と chlorosulfonyl isocyanate (CSI) との [2+2] 付加反応によって行い、ついで還元的加水分解により **4** を得ている。この二重結合を接触還元後、加水分解し、さらに acetone **5** へと導いている。hydroxyethyl 基の導入はこの段階で lithium diisopropylamide (LDA) の存在下行われているが、得られるアルコール体 **6** は4種のジアステレオマーの混合物である。シス型β-ラクタム体は微量成績体であり、その主成分はトランス体である。天然物と同一の立体関係を有する 8R* 体はその中の微量部分であり、8R* と 8S* の生成比は2:3である。

天然チエナマイシンを用いての研究によって、Merck 研究陣は接触還元によって容易に除去し得る *p*-nitrobenzyl (PNB) 基が保護基として適当であることを発見している。そこで水酸基の保護は *p*-nitrobenzyl chloroformate を用いて BuLi あるいは 4-dimethylaminopyridine (DMAP) の存在下に行っている。ついで希酢酸で加水分解後、酸化してアルデヒド体 **7** とした後、チオアセタール体 **8** へと変換している。

チオアセタール基を当量の臭素で切断し、副生する sulfenyl bromide を cyclohexene で捕捉しながらトリエチルアミンで処理して、チオエノール体 **9** とする。ついでケトマロン酸と縮合後、水酸基をクロリドとした後、*n*Bu₃P を用いて還元し **10** を得ている。臭素を付加させた後、トリエチルアミンで活性水素の引き抜きを行い、閉環体 **11** に導き、さらに脱 HBr 化して **12** とする。

Merck

Fig. 3

8R*と8S*の2種の立体異性体はこの段階でシリカゲルクロマトグラフィーによって分離することができる。両異性体の識別はNMRスペクトルにおいて、6位の水素のケミカルシフトとカップリング定数から可能である。

ジエステル体12をcollidine中LiIで加熱して脱エステル化し、ついでdiisopropylamineで二重結合の異性化を行い、PNBで保護したチエナマイシン誘導体13を合成している。保護基は緩衝剤の存在下に接触還元によって除去され、20~25%の収率で(±)-チエナマイシン1が生成する。

以上のように本合成法は多段階を要し、立体化学のコントロールの面でも欠点がある。

Fig. 4

一方 Beecham 研究陣はジアゾ体16の環化反応を key stepとしてアルコール体6に相当する化合物を合成している¹⁴⁾。まず acetone 14 とジケテンを縮合させてβ-ケトアミド体15とし、ジアゾ化後、光反応などで効率良く閉環を行いトランス置換β-ラクタム体17を得ている。ついでNaBH₄で還元するとアルコール体6が2種のエピマーの混合物(1:1)として得られる。水酸基をアシル化すると両立体異性体の分離は可能となり、さらに酸処理して18へと導かれる。

Beecham

Fig. 5

ところで亀谷らはニトリルオキシドと不飽和エステル体との1,3-dipolar cycloadditionによって得られるisoxazoline体にチエナマイシンにおける6位と8位の立体関係が組み込まれていることを利用して、より立体選択的なチエナマイシンの合成法を検討している¹⁵⁾。すなわちニトロアセタール体19に触媒量のトリエチルアミンの存在下PhNCOを作用させてニトリルオキシド20とし、これに*in situ*にクロトン酸エステルを加えて反応を行い、目的とするisoxazoline体(21; R=Me)を主成分として、regio isomerと共に得られる21をAdams白金存在下酢酸中で接触還元するとアミノエステル体(22; R=Me)が定量的に得られるが、これは2種の立

体異性体の混合物である。アミノエステル体 (22; R=Me) の混合物を加水分解後, 得られるアミノ酸を DCC で閉環すると 2 種のトランス型 β -ラクタム体の混合物 24a および 24b が得られる。本反応においては, 22b の 4 位でのエピ化によって生成する 8S*-トランス体 24b が主成績体である。一方アミノエステル体 (22; R=Me) をトリメチルシリル基で保護した後, Grignard 試薬で閉環し, ついで保護基の除去を行うとトランス 24a とシス型 β -ラクタム体 24c が得られ, 両者は容易に分離できる¹⁶⁾。なお Grignard 試薬との反応においては, アミノ基の保護は必ずしも必要でないことも明らかにしている。

以上のように目的とするチエナマイシンとは立体構造の異なる 24b および 24c が両反応において主成績体として得られるのは isoxazoline の還元における立体選択性の欠如による。Isoxazoline (21; R=Me) の還元を $\text{NiCl}_2 \cdot \text{NaBH}_4$ で行くと低収率ではあるが目的とするアミノエステル体 22a が選択的に得られ, 22b の生成は

ほとんど認められない。一方立体障害の大きい第三級ブチルエステル体 (21; R= $t\text{Bu}$) においては, 接触還元法によっても 22a の生成比は増大し, さらに Grignard 試薬との反応においても, 22a (R= $t\text{Bu}$) の選択的閉環により, 目的のトランスアゼチジノン体 24a のみが得られる¹⁶⁾。

さらに β -ラクタム体 24a は PNB 基で保護した後, アルコール体 27 へと導かれ, またトリフロロ酢酸中, システアミン誘導体と処理することによって Merck 法における重要なチエナマイシンの合成中間体 8 へと誘導される¹⁵⁾。

2.2. 分子内 Wittig 反応による合成 Merck 研究陣は前述の acetoneide 6 より, 分子内 Wittig 反応を利用して descysteaminythienamycin 31¹⁷⁾ の合成を行っている¹⁸⁾。31 の合成においては接触還元によって保護基を除去することは困難であるため, 光反応によって中性条件下に除去可能な *o*-nitrobenzyl (ONB) 基を保護基として用いている。そこで 6 を ONB 基で保護した後,

Fig. 6

2種の立体異性体を分離している。ついで含水トリフロ酢酸で開環後, glyoxylate と加熱縮合し, さらに第一級アルコールを保護して **29** とする。SOCl₂ でクロル化後, PPh₃ と反応させホスホランとし, ついで保護基の除去を行ってアルコール体 **30** を得る。アルコールの酸化を DMSO と無水酢酸で行うと, 室温で閉環反応が起る。この際収率が 28% と低いのは, 適当な酸化反応条件が発見できなかったためであろう。ついで 3,500 Å の単色光を用いて ONB 基を除去して (±)-descysteaminythienamycin **31** を合成している。descysteaminythienamycin はチエナマイシンに比べると緑膿菌に対して 1/3 に効力は落ちるが, 他の菌に対してはほぼ匹敵する抗菌性を示すことが報告されている¹⁷⁾。また同様な方法で合成された 6 位に置換基を持たない carbapenem 酸 **32** にも, グラム陰性菌に対してかなりの抗菌性が発見されたことは興味深い。

Merck

Fig. 7

さらに Merck 研究陣は **32** の合成中間体 **33** をチオエステル体 **34** へと導いた後, ケトン体 **35** および **36** へと誘導し, その分子内 Wittig 反応を行っている。本法で得られた 2-phenylcarbapenem 酸 **38** は **32** よりも強い抗菌性を有している¹⁹⁾。

Merck

Fig. 8

Kametani

Fig. 9

一方亀谷らは前述のアセタール体 **24** から descysteaminylthienamycin 誘導体 **41** に導く、改良合成法を開発している¹⁵⁾。すなわち **24** を ONB 基で保護した後, glyoxylate ethyl hemiacetal と molecular sieves の存在下²⁰⁾, 縮合させて **39** とする。さらに 2,6-lutidine の存在下 SOCl_2 , ついで PPh_3 と反応させ, ホスホラン **40** とする。ホスホラン基をスルホン酸塩として保護しながら, 脱アセタール化反応を行い, ついで中和すると閉環が起り **41** が得られる。

またシオノギ研究陣はペニシリンから誘導される 4-クロロ体 **42** および **47** から, 分子内 Wittig 反応を利用して carbapenam 体の合成を行っている。まず 4-位に allyl copper 化合物を用いてアリル基の導入を行い, ついで二重結合をジオール体とし, acetonide として保護した後に, ホスホラン **45** へと導いている。保護基の除去を行った後に, 酸化的開裂反応に付し, さらに中和すると 4,5 環系 **46** が得られる²¹⁾。

Shionogi

Fig. 10

一方 6 位にアルキル基を有する化合物を合成する目的で, トリチル基で保護したアミン体 **47** を原料に用い, 先と同様に 4 位にアリル基を導入する。ついでトリチル基を除いた後に, 3,5-di-*tert*-butyl-1,2-benzoquinone で酸化後, 加水分解してケトン体 **49** とする。以下の実験においては非天然型の対掌体が用いられている。

Wittig 試薬を用いて 3 位にアルキル基を導入後, 先と同様にして acetonide **51** に導き, 3 置換二重結合を選択的に還元後, benzhydryl 基で再エステル化して **51** とする。さらにホスホランへと誘導後, 2 種の立体異性体を分離し, それぞれを carbapenam 体 **52** へと導いている²¹⁾。

Fig. 11

Beecham 研究陣によるチエナマイシンの合成は, 現在までのところ Wittig 反応を利用して carbapenam 化合物を合成することに主力が注れているようで, 種々の検討が成されている。彼らの β -ラクタム体の合成法は, 前述したジアゾ化合物を用いる方法の他に, 2 個の孤立二重結合を有する化合物 **53** および **58** と CSI との反応によって行われている。ホスホラン誘導後, **55** には hydroxyethyl 基が導入されている。アルデヒド基の生成には残りの二重結合が用いられ, トリフロロ酢酸でホスホラン基を保護した後, オゾン分解し, オゾニドを PPh_3 で還元的に分解している。化合物 **60** においては, 残りのアルデヒド基を Wittig 試薬で捕捉して **61** としている。

Fig. 12

また 54 の二重結合をパラジウム塩存在下に酸化してケトン体とした後、2 位にメチル基を有する carbapenem 体 64 の合成も行っている²²⁾。

さらに Beecham 研究陣はチオエステル体について分子内 Wittig 反応を検討している。チオエステル体の合成の 1 例を図 13 に示した。すなわち β -ラクタム体 54 をホスホラン 65 とした後、カルボン酸 66 へと酸化し、ついで diethyl chlorophosphate で活性エステル体とし、トリエチルアミンの存在下チオールタリウム塩を作用させてチオエステル体 67 を合成する。

表 2 に示したように 4 位にメチル基を持たないチオエステル体の分子内 Wittig 反応は一般に収率が低く、特

Fig. 13

Table 2

R ¹	R ²	R ³	Reaction time	Yield (%)
Me	Ph	PNB	3 days	53
H	Ph	^t Bu	6 h	39
Me	<i>p</i> -NO ₂ Ph	^t Bu	5 h	54
H	<i>p</i> -NO ₂ Ph	^t Bu	15 min	7
Me	<i>p</i> -NO ₂ Ph	Bz	10 h	61
H	<i>p</i> -NO ₂ Ph	Bz	1.5 h	7
Me	Et	^t Bu	3 days	32

にアルキルチオエステルの場合には Wittig 反応に対して十分な活性がないようである²³⁾。

そこで Beecham 研究陣は分子内 Wittig 反応によって容易に得られる descysteaminythieamycin 誘導体 (たとえば 70) にシステアミン部分の導入を検討している。まず炭酸カリウムの存在下チオールを 70 に Michael 付加させると、3 種の立体異性体 71, 72 および 73 が得られる。73 は 1,5-diazabicyclo [5.4.0] undecene-5 (DBU) と反応して、より安定な 72 へと変換される。71 および 73 は iodobenzene dichloride で酸化するとそれぞれ立体選択的に反応は進行し、スルホキシド 74 および 76 を与える。ついで DBU で脱 HCl すると目的の carba-penam 体 75 および 77 が得られる。一方立体異性体 72 の場合には同条件下の酸化によって 74 および 76 の混合物を生成する²⁴⁾。以上のようにして分子内 Wittig 反応によるチエナマイシンの全合成ルートは可能となったが、まだ完成されていない。

Beecham

Fig. 14

なお Merck 研究陣は (±)-1-carbacephalothin 80 の合成を 78 の Wittig 反応を key step として行っている²⁵⁾。

Merck

Fig. 15

3. C₃-N₄ 結合

Merck 研究陣は oxapenam 環の合成において開発した carbene insertion 反応²⁶⁾を利用して、2-ketocarba-penam 環を合成し、ついでシステアミン部分を導入する効率良い合成法を最近開発している。すなわち β-ラクタム体 1 の NH 基を保護した後、アルデヒド体とし、酢酸エステルと縮合、さらに酸化および保護基の除去を行ってケトエステル体 3 とし、ジアゾ化後 insertion 反応に付している。光反応によっても閉環体 5 は得られるが rhodium acetate 存在下に加熱することが最も良い結果を与える。閉環体はケト体として得られ、トシル化後チオエノール体 7 へと変換する²⁷⁾。

Merck

Fig. 16

ついで本反応を利用して、アスパラギン酸から光学活性なホモチエナマイシンの合成を行っている。β-ラクタム環は Grignard 試薬を用いて合成し、図 17 のようにしてホモチエナマイシン 13 を合成しているが、これは極めて弱い抗菌性しか示さなかった²⁸⁾。

Fig. 17

さらに L-アスパラギン酸から、チエナマイシンの chiral 全合成に成功しており、その概略を図 18 に示す。前述したように 3 位への aldol 縮合による hydroxy-

ethyl 基の導入は立体選択性に乏しいが、アセチル体 14 を K-Selectride で還元することにより目的の 8R* 体を主成績体として得、一応の目的を達している。さらにカルボン酸 16 から直接ケトエステル体 17 へと誘導し、ほぼ同様の反応操作によってチエナマイシン誘導体 19 を合成している²⁹⁾。

Merck

Fig. 18

また 4-butenylazetidinone 20 を図 19 に示すように、種々の求電子試薬を用いて閉環する方法が報告されている³⁰⁾。

Aida

conditions

I₂, Na₂CO₃

PhSBr

Hg(OAc)₂

X=I (62%)

X=SPh (10%)

X=HgOAc (~100%)

Fig. 19

4. N₄-C₇ 結合

Tufariello らはニトロソ 1 とクロトン酸エステルとの 1,3-dipolar cycloaddition によって regio および stereoselective に isoxazolidine 2 を合成し、接触還元後、得られるアミノエステル体 3 からチエナマイシンと同一の立体関係を持つ carbapenam 体 4 を合成している。本化合物は極めて不安定で、メタノールで容易に加水分解されて 3 に戻る³¹⁾。

Tufariello

Fig. 20

一方 Rosenblum らは pyrrolidine-Fp complex 6 を PPh₃ で処理して CO 種を取り込み、さらに酸化銀で酸化して 8 を合成する興味ある方法を発表している³²⁾。

Rosenblum

Fig. 21

5. C₁-C₂ 結合

Schiff 塩基より誘導したチオアセタール体 2 について閉環反応が検討されているが、現在のところ成功していない。なおハライドを加熱すると 10 員環化合物 4 が得られる³³⁾。

6. その他

容易に得られる単環性 β-ラクタムの 4 位に炭素置換

Kametani

Fig. 22

基を導入することは、有効なチエナマイシンの合成手段を提供することが期待される。前述のシオノギ法以外に、次のような置換反応が報告されている。

亀谷らは 4-アセトキシ体 1 とブロモマロン酸との縮合を行っているが³⁴⁾、その後リチウム塩が、良い求核剤となることを発見している³⁵⁾。なおモノエステル体 (2; R=CH₂CO₂Et) は diethyl aminoglutaconate より Grignard 試薬との反応によっても容易に合成できる³⁵⁾。

Kametani

Fig. 23

三共研究陣は 4-アセトキシ体 1 が dialkyl (diallyl)-copper lithium と、また 4-スルホニル体 3 においては Grignard 試薬あるいは dialkyl (diallyl) copper lithium と反応して高収率で 4 位に炭素置換基を有する化合物を与えることを報告している³⁶⁾。

Sankyo

Fig. 24

一方 Ernest はペニシリンの diazoketone **5** を copper acetylacetonate で処理すると、予期しなかった 3 環性化合物 **6** が生成することを発見している。これはラネーニッケルで脱硫すると 2-keto 体 **7** および **8** を与える³⁷⁾。

Ernest

Fig. 25

また 4 位での置換反応とは別に、3, 4 位にアルキル基を有する β-ラクタム体が、isoxazalone 中間体 **10** を経て、図 26 のようにして合成されている³⁸⁾。

Shibuya

Fig. 26

7. おわりに

チエナマイシンおよびその誘導体の合成研究は、世界中で活発に進められており、現在多くの論文が発表されている段階である。現在までのところ、効率良い合成法は確立されていないようであり、今後、保護基の開発も含めて一層の発展が期待される。

(昭和 55 年 7 月 9 日受理)

文 献

- 1) G. Albers-Schönberg, B. H. Arison, O. D. Hensens, J. Hirshfield, K. Hoogsteen, E. A. Kaczka, R. E. Rhodes, J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. W. Ratcliffe, E. Walton, L. J. Ruswinkle, R. B. Morin, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 6491 (1978)
- 2) J. S. Kahan, F. M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E. O. Stapley, T. W. Miller, A. K. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H. B. Woodruff, J. Birnbaum, *J. Antibiot.*, **32**, 1 (1979)
- 3) P. J. Cassidy, E. O. Stapley, R. T. Goegelman, T. W. Miller, B. H. Arison, G. Albers-Schönberg, S. B. Zimmerman, J. Birnbaum, "Abstract 81, 17th Intersci. Conf. Antimicrob. Agents and Chemoth.", New York, N. Y., 1977
- 4) A. G. Brown, D. F. Corbett, A. J. Eglington, T. T. Howarth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 523
- 5) J. D. Hood, S. J. Box, M. S. Verrall, *J. Antibiot.*, **32**, 295 (1979)
- 6) K. Maeda, S. Takahashi, M. Sezaki, K. Iinuma, H. Naganawa, S. Kondo, M. Ohno, H. Umezawa, *ibid.*, **30**, 770 (1977)
- 7) D. F. Corbett, A. J. Eglington, T. T. Howarth, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1977**, 953

- 8) K. Okamura, S. Hirata, Y. Okamura, Y. Fukagawa, Y. Shimanouchi, K. Kouno, T. Ishikura, *J. Antibiot.*, **30**, 480 (1978)
- 9) *N*-Formimidoyl および *N*-acetimidoyl のようなチエナマイシンのアミジン誘導体は、より安定で効力も増大することが報告されている。W. J. Leanza, K. J. Wildonger, J. W. Miller, B. G. Christensen, *J. Med. Chem.*, **22**, 1435 (1979)
- 10) D. B. R. Johnston, S. M. Schmitt, F. A. Bouffard, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 313 (1978)
- 11) F. A. Bouffard, D. B. R. Johnston, B. G. Christensen, *J. Org. Chem.*, **45**, 1130 (1980)
- 12) S. M. Schmitt, D. B. R. Johnston, B. G. Christensen, *ibid.*, **45**, 1135 (1980)
- 13) S. M. Schmitt, D. B. R. Johnston, B. G. Christensen, *ibid.*, **45**, 1142 (1980)
- 14) R. J. Ponsford, R. Southgate, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 846
- 15) T. Kametani, S.-P. Huang, M. Ihara, *Heterocycles*, **12**, 1183 and 1189 (1979); T. Kametani, S.-P. Huang, Y. Suzuki, S. Yokohama, M. Ihara, *ibid.*, **12**, 1301 (1979); T. Kametani, S.-P. Huang, S. Yokohama, Y. Suzuki, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 2060 (1980)
- 16) T. Kametani, T. Nagahara, Y. Suzuki, S. Yokohama, S.-P. Huang, M. Ihara, *Heterocycles*, **14**, 403 (1980); *Tetrahedron*, in Press
- 17) D. H. Shih, J. Hannah, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8004 (1978)
- 18) L. D. Cama, B. G. Christensen, *ibid.*, **100**, 8006 (1978)
- 19) L. D. Cama, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2013 (1980)
- 20) I. Ernest, J. Gosteli, C. W. Greengrass, W. Holick, D. E. Jackman, H. R. Pfaendler, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 8214 (1978)
- 21) H. Onoue, M. Narisada, S. Uyeo, H. Matsumura, K. Okada, T. Yano, W. Nagata, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3867
- 22) A. J. G. Baxter, K. H. Dickinson, P. M. Roberts, T. C. Smale, R. Southgate, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1979**, 236
- 23) R. J. Ponsford, P. M. Roberts, R. Southgate, *ibid.*, **1979**, 847
- 24) J. H. Bateson, P. M. Roberts, T. C. Smale, R. Southgate, *ibid.*, **1980**, 185
- 25) R. N. Guthikonda, L. D. Cama, B. G. Christensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 7584 (1974)
- 26) L. D. Cama, B. G. Christensen, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4233
- 27) R. W. Ratcliffe, T. N. Salzmann, B. G. Christensen, *ibid.*, **21**, 31 (1980)
- 28) T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, *ibid.*, **21**, 1193 (1980)
- 29) T. N. Salzmann, R. W. Ratcliffe, B. G. Christensen, F. A. Bouffard, *Proc. Royal Soc. (London)*, in press
- 30) T. Aida, R. Legault, D. Dugat, T. Durst, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4993
- 31) J. J. Tufariello, G. E. Lee, P. A. Senaratne, M. Al-Nuri, *ibid.*, **1979**, 4359
- 32) P. K. Wong, M. Madhavarao, D. F. Marten, M. Rosenblum, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2823 (1977)
- 33) T. Kametani, S. Yokohama, Y. Shiratori, F. Satoh, M. Ihara, K. Fukumoto, *Heterocycles*, **12**, 669 (1979)
- 34) T. Kametani, S. Hirata, H. Nemoto, M. Ihara, K. Fukumoto, *ibid.*, **12**, 523 (1979)
- 35) T. Kametani, T. Honda, J. Sasaki, H. Terasawa, Y. Nakayama, K. Fukumoto, *ibid.*, **14**, 575 (1980)
- 36) 石田 登, 小林 昶夫, 平岡 哲夫, 日本薬学会第100年会(東京)講演要旨集, p. 274 (1980)
- 37) I. Ernest, *Tetrahedron*, **33**, 547 (1977)
- 38) M. Shibuya, S. Kubota, *Heterocycles*, **14**, 601 (1980)