インドールアルカロイドの合成研究

—Yohimbine および Ergoline 系アルカロイドの合成を中心にして—

二 宮 一 彌*・内 藤 猛 章*・木 口 敏 子*・宮 田 興 子*

Total Syntheses of Indole Alkaloids.

—On the Syntheses of Yohimbine and Ergot type of Alkaloids—

Ichiya NINOMIYA*, Takeaki NAITO*, Toshiko KIGUCHI* and Okiko MIYATA*

A general total synthetic methodology for indole alkaloids *via* the route involving reductive photocyclization of enamides has been developed. Acylation of imines such as harmalane and tricyclic imine with either *p*-methoxybenzoyl or 3-furoyl chloride followed by reductive photocyclization furnished the compounds having skeletal structures of indole alkaloids, yohimbines and ergolines. They were then readily converted, upon modification of either methoxylated dihydrobenzene or dihydrofuran ring to respective alkaloids including yohimbine, alloyohimbine, deserpidine, and 19,20-dehydroyohimbine in one group and lysergic acids, elymoclavine, agroclavine, lysergols, lysergines, and fumigaclavines in another group.

1. はじめに

我々はエナミドを合成素子とするアルカロイド合成を展開してきた。その戦略は1)まずアルカロイドの骨格化合物を大量合成し、2)次いでその骨格に必要な置換基を導入するものである。この手法を効果的に応用できる標的アルカロイドとしてインドールアルカロイドが挙げられる。今回はインドールアルカロイドのうち yohimbine および ergoline 型アルカロイドの合成を中心に紹介する。

我々はエナミドが光照射下に Woodward-Hoffmann 則に従った非酸化的閉環を起こし6員環ラクタムを与えることを発見¹⁾、種々のアルカロイド合成に応用してきた²⁾。しかし次の例に見られるようにインドールアルカロイド合成に応用したとき、脱水素を伴って芳香化した成績体が得られ易いことを認めた。この方法は D,E 環が完全に芳香化した yohimbine アルカロイドの合成には有用であったが^{1,3)}、yohimbine そのものに代表されるよ

うに D,E 環が脂環式構造をもつアルカロイドの合成には新しい工夫が必要となった(スキーム1)^{3b)}。

Scheme 1

エナミドの非酸化的光閉環反応の中間体として想定されている構造(A)にはイミニウムとエノレート構造とが含まれている(スキーム2)。従って、光照射下に生成する中間体が還元されやすい条件、即ちプロトン性溶媒中ハイドライド還元剤を存在させると、光閉環反応と同時に還元の進行した成績体が得られるものと考えた。

そこでエナミド(1)を用いて、過剰量の NaBH_4 の存在下少量のメタノールを加えて均一系にし、氷冷下高圧

Scheme 2

* 神戸女子薬科大学薬品化学研究室 ()

* Medicinal Chemistry Laboratory, Kobe Women's College of Pharmacy ()

水銀灯による光照射を行ったところ、反応は比較的短時間に進行し、2種の成績体(2),(3)が高収率で得られた(スキーム3)。両者は期待された還元的成績体であり、共役あるいは非共役のジエン構造を有するラクタム体であることがわかった。次いで溶媒の選択に検討を加えた結果、この場合には溶媒としてアセトニトリルを用いると単一の非共役ジエン体(3)のみを収率良く合成できることがわかった⁴⁾。

また、我々の想定した反応機構の正しいことが重水素試薬を用いた実験で証明された。即ち NaBH₄ に代えて NaBD₄ の存在下では3位がD化されたラクタム(3a)が得られ、MeOH に代えて MeOD を溶媒にするとD化はE環に起こったラクタム(3b)が得られた(スキーム4)⁴⁾。

このようにして明らかにした還元剤存在下での光閉環反応を、我々は「エナミドの還元的光閉環反応」と呼ぶことにした。この反応で得られる成績体は、脂肪族二重結合を有する付加価値の高い化合物である。従って我々は、光照射という簡単な操作により、安定で取り扱いやすい芳香族化合物から反応性の高い官能基を備えた脂環式化合物へ一挙に変換できる有用な合成反応を見いだしたことになる。

2. 我々のインドールアルカロイド合成の戦略および骨格合成

エナミドの還元的光閉環反応を用いたアルカロイド合成の利点は、骨格合成の際、原料となるエナミドの前駆物質としてのイミンおよびアシル部分が自由に選択できることであり柔軟性に富んでいることである。

今回は出発物質として harmalane (4) と *p*-methoxybenzoyl chloride とから得られるエナミド(5)を用いた yohimbine アルカロイドの合成、および3環性エナミン(6)と3-furoyl chloride とから得られるエナミド(7)を用いた ergoline アルカロイドの合成結果をまとめる(スキーム5)。

2.1. *N*-Benzoylenamine 型エナミドからの Yohimbine 類の骨格合成^{5,6)} *N*-Benzoylenamine 類の還元的光閉環反応によりベンゼン環がジヒドロベンゼン構造になることから、*p*-methoxybenzoylenamine 型エナミドを用いれば、閉環体からアルカロイドへの変換は容易になると考えた。Harmalane (4) を *p*-methoxybenzoyl chloride でアシル化して得たエナミド(5)をアセトニトリルを溶媒として還元的に光閉環させると極めて好収率で単一の閉環体(8)が得られた。この化合物は15,18-dihydrobenzene 構造を有し、これまでに知られている16,19-dihydrobenzene 構造をもつ化合物(9)^{5c,d)}の異性体である。この新しいタイプの dihydrobenzene 構造をもつ化合物を手にしたことが、後述のように yohimbine, alloyohimbine, deserpidine 等の合成に極めて重要な役目を果たすことになった(スキーム6)。

2.2. *N*-Furoylenamine 型エナミドから麦角アルカロイド類の骨格合成⁷⁾ 種々のアシル基をもつエナミドの光閉環反応を検討した結果、フラン環の導入が最も

Scheme 6

合成目的に適していることがわかったので、*N*-benzoyl基を *N*-3-furoyl 基に換えたエナミド(7)を合成し、還元的条件下での光閉環反応によるアルカロイド骨格の合成を行った。3環性エナミン(6)を 3-furoyl chloride によりアシル化して得たエナミド(7)はベンゼン-メタノール(5:1)中での光閉環により5環性 C/D-*trans* および *cis*-ラクタム(10), (11) (5:2)を合計収率80%で与えた。この場合2種の閉環体(10), (11)が得られたことは、エナミド(7)に既に1つの不斉炭素が存在するため2つの diastereomer である中間体(B), (C)がまず形成されたのち、それぞれから選択的に還元反応が進行した結果であると解釈できる。これらの生成比は用いる溶媒を変えてもほぼ一定であった。これらはいずれも lysergic acid を含む多くの ergoline 型アルカロイドの共通の合成原料となり得るものである(スキーム7)。

Scheme 7

Scheme 8

3. インドールアルカロイドの全合成 (基本骨格からアルカロイドへ)

我々のアルカロイド合成の後半の段階として、共通の骨格化合物から個々のアルカロイドへの変換行程、即ち構造修飾の経過をまとめた。これらの骨格化合物には各々末端の環に官能基が組み込まれており、これらを有効に利用することによりそれぞれのインドールアルカロイドへの変換を行った。

3.1. Yohimbine 系アルカロイドの全合成^{5,6)} (Yohimbine, Alloydohimbine, 19,20-Dehydroyohimbines, Deserpidine)

3.1.1. D/E-*trans* および *cis*-エノン類(13), (14)の選択的合成^{6b)} Yohimbine 系アルカロイドを合成するにあたっての重要な点は、D/E-*cis* および *trans* 構造の選択的構築と 16 位への位置選択的エステル導入である。考察の結果、鍵中間体として D/E-*trans* および *cis*-共役エノン(13), (14)を選び、光閉環体からの選択的誘導を検討した。骨格化合物(8)から還元、酸処理を経て得られる非共役エノン(12)をジオキサン中酒石酸あるいは濃塩酸の存在下 85°C に加温することにより 75% の収率で D/E-*trans*-共役エノン(13)に異性化させることができた。一方、D/E-*cis*-共役エノン(14)は、12を室温でシリカゲルあるいは 0°C でメタノール中水酸化ナトリウムで処理すると 90% の収率で合成できた。なお *cis* 体(14)から *trans* 体(13)への変換もジオキサン中濃塩酸と 85°C で処理することにより行なうことができた。この結果は *cis*-および *trans* 系の熱力学的安定性の差を明確に示しており後述の 19,20-dehydroyohimbine 合成に有用な知見となった(スキーム8)。

3.1.2. 16-位へのエステルの導入法の確立((±)-Yohimbine および(±)-Alloydohimbine の全合成)^{6d)} こ

れまでに 17 位にカルボニル基を有する yohimbone の 16 位へのエステル導入については数多くの検討^{6e, f)}が行われているにもかかわらず、いずれも 18 位にのみ起こることが知られている。我々はここで合成した D/E-*trans* および *cis*-エノン (13), (14) を用いて速度論支配条件下におけるエノレートの形成およびソフトなアシル化剤の使用⁸⁾を念頭にこのアシル化反応に検討を加えた。まず、エノン (13), (14) を常法にしたがって LDA で処理した後 methyl chloroformate を用いてアシル化を行うと、予想通りに 16 位への C-アシル化は僅かしか進行せず (*cis* 系で 26%, *trans* 系で 14%), 主成績体は O-アシル体であった。そこで次に (13), (14) のマグネシウム

エノレートを用いるアシル化を検討した。即ちマグネシウムブロミドを存在させて contact ion pair 型構造⁹⁾を取らせた上で methyl chloroformate を作用させた結果, *cis* および *trans* いずれの系からも 68-69% の収率で求める 16 位アシル体 (15), (16) を得ることができた。さらにこの研究を始めた当時 Mander 等⁸⁾により導入されたソフトな試薬としての methyl cyanoformate を用いると収率を 70% に上げることができた。ここで得られたケトエステル体 (15) および (16) を酸化白金存在下接触還元することにより harmalane (4) から通算収率 42%, 64% という高収率でそれぞれ (±)-yohimbine (17) および (±)-alloyohimbine (18) に導くことができた。これら yohimbine および alloyohimbine からアルカロイドへの変換は既に行われている¹⁰⁾。このようにして懸案のアシル化段階が克服できたことにより (±)-yohimbine および (±)-alloyohimbine の全合成が完成した (スキーム 9, 10)。

3.1.3. (±)-19,20-Dehydroyohimbine 類の全合成^{6d)} Yohimbine 系アルカロイドには 19, 20 位に二重結合を有する 19,20-dehydroyohimbine 類の存在が知られているが、その二重結合の存在故にこれまでにほとんど合成はなされていない¹¹⁾。前述のように D/E-*cis* 系の alloyohimbine は D/E 環部分が直交するように折れ曲がった構造をしているのに対して、D/E-*trans* 系の yohimbine および環結合位に二重結合を持つ 19,20-dehydroyohimbine 類は比較的平面的な構造をとるため両者の安定性にかなりの差があることが予想される。従って、上記合成で得られた D/E-*cis*-ケトエステル体 (16) は、酸あるいは塩基性条件下において 19,20-デヒドロ体 (19) に異性化するのではないかと考え、まず D/E-*cis* 系

における異性化を種々検討した。その結果 *cis* 体 (16) をメタノール中 K_2CO_3 の存在下 $0^\circ C$ で攪拌するか、あるいはメタノール中濃硫酸存在下加熱還流することにより目的通り二重結合の異性化が起こった 19,20-デヒドロ体 (19) のみを 70-73% の収率で得ることができた。しかしながら D/E-*trans* 体 (15) からの異性化は全く認められず、メタノールの共役付加した成績体 (20) が得られた。この D/E-*cis* および *trans* 系における反応性の違いは次のように考えられる。NMR スペクトルから D/E-*cis*-18,19-デヒドロ体 (16) は溶液中ではケトン型及びエノール型の平衡混合物として存在していることが示されていて、その結果共役エノンとしての性質が幾分弱められている。またその立体構造は図に示すように折れ曲がった不安定な構造をとるため、より安定と考えられる 19,20-デヒドロ体 (19) への異性化が進行したものと考え

られる。一方 *trans* 体 (15) は、溶液中ではケトン型のみをとって存在し 18,19 位の二重結合は 17 位のカルボニル基と共役している。また、その立体構造については *cis* 体の場合のような立体的不安定さがないため二重結合の異性化が起こりにくく共役エノンにメタノールが付加したものと考えられる。最後に (19) の 17 位のケトンに $NaBH_4$ で還元することにより、(±)-19,20-dehydroyohimbines の最初の全合成が完成した (スキーム 11, 12)。

3.1.4. (±)-Deserpidine の全合成^{12a)} 医薬としても繁用されている重要なアルカロイドである deserpidine および reserpine の合成も上記 yohimbine の合成にならって行えると考えられる。そこで我々は、上記中間体があるまま使える deserpidine の合成を行った。基本的には全く同一の手法であるが、一つの問題点は 18 位への選択的酸素官能基の導入である。D/E-*cis*-エノン

Scheme 11

Scheme 12

(14)を出発点とし二重結合を利用して18位に酸素官能基を導入するため、インドール環上の窒素を保護した後、アルカリ性 H_2O_2 で酸化してまず単一のエポキシド(21)を得た。次いでメタノール中濃硫酸存在下に加熱還流した後、最後に K_2CO_3 で窒素の脱保護を行い目的のメトキシエノン(22)に導いた。このメトキシエノン(22)から deserpidine への変換は前述と同様な方法により行うことが出来た。即ち、22を LDA で処理した後、methyl cyanoformate でアシル化を行うと、高収率でケトエステル体(23)を得ることができた。最後にエノン部分の還元を行い(24)に導いた。これより deserpidine への変換は既に行われているので^{12b)}、ここに(±)-deserpidineの形式的全合成が完成した。この方法による deserpidine 合成はE環上の16,17,18位に存在する官能基を位置選択的に導入する方法としては適しているが、これらの官能基、特に17位の立体化学を制御する点に問題を残している(スキーム13)。

以上述べた yohimbine や deserpidine の合成によって確立されたルートは極めて一般的なもので次の cascade (スキーム14)にまとめたようにエナミドの光閉環体を共通の中間体としてこの系のほとんどのアルカロイドの合成が達成された。今後本法の応用が期待される。

3.2. Ergoline および Ergolene 系アルカロイドの全合成 (Lysergic acid, Elymoclavine, Agroclavine, Agroclavine- I, Lysergol, Isolysergol, Isolysergine, Lysergene, Fumigaclavine, Isofumigaclavine) 多くのしかも殆ど手が付けられていなかった麦角アルカロイド(表1)は ergoline, 8-および9-ergolenes という共通の骨格構造を持っており相違点は立体化学のほかには骨格上の8位の相互に変換容易な置換基(R)だけであるという点から、共通の出発点からの一網打尽的な合成が考えられた¹³⁾。上述の yohimbine 系と比べて末端環の変

Scheme 14

Table 1 Ergot alkaloids having an ergoline skeleton.

R	9-Ergolenes	8-Ergolenes	Ergolin-9-ols
β -COOH	Lysergic Acid	Paspalic Acid	(8 α , 9 β)
α -COOH	Isolysergic Acid		Fumigaclavine B
β -CH ₂ OH	Lysergol	Elymoclavine	(8 β , 9 α)
α -CH ₂ OH	Isolysergol		Isofumigaclavine B
β -Me	Lysergine	Agroclavine	
α -Me	Isolysergine*		
$=\text{CH}_2$	Lysergene		

* not in nature

Scheme 13

形を要すると考えられるため、ベンゼン環に換えてアルカロイドへの変換容易なフラン環を用いることとした。

3.2.1. 共通の鍵中間体の合成^{7,13)} 先に合成した光閉環体(10)は5環系ではあるが furoergoline 骨格を持つことからジヒドロフラン環を酸化的に開裂すれば、脱水することにより8位あるいは9位に二重結合を導入可能なヒドロキシル基と8位に各アルカロイドの置換基(R)に変換しうる共通の側鎖を持った ergoline 体へ導くことが可能と考えられた。その結果光閉環体(10)をオゾン酸化したのち還元することによりジヒドロフラン環が開裂した1,3-グリコール(9-hydroxy-8-carbinol)体(25)に一挙に導くことが出来た。一方このジヒドロフラン環を先ず $\text{OsO}_4\text{-Me}_3\text{N}\rightarrow\text{O}$ で酸化して1,2-グリコール体とした後、 NaIO_4 で開裂すると 9-hydroxy-8-aldehyde 体(26)が得られた。9-Hydroxy-8-carbinol 体(25)および9-hydroxy-8-aldehyde 体(26)は酸化段階の異なる化合物で、前者からはカルピノールの還元でメチル基に、後者からはアルデヒド基の酸化でカルボキシル基に変換が容易であるから、麦角アルカロイドの多くを合成するのに適した中間体となりうるものと考えられた(スキーム15)。

特に 9-hydroxy-8-aldehyde 体(26)についてはグリコール開裂で得られたものが8,9-*cis* 配置を持つものとして生成してくるから、塩基処理により容易に8,9-*trans* 体(27)に変換可能であり、従って立体異性体の合成を含めた有用な中間体となりうるものである。これら

2つの中間体(25), (27)からスキーム16に示すように多くの麦角アルカロイドに変換できた。以下にいくつかの合成例を示した(スキーム16)。

3.2.1.1. (±)-Lysergine および (±)-Agroclavines の合成^{13,14)} 9-Hydroxy-8-carbinol (28)の2個のヒドロキシ基をメシル化して活性化した後塩基処理すると二重に脱離が起こりジエン体(30)が得られた。このものから容易に(±)-lysergine が導かれた。またこのジエン体(30)を Birch 還元へ付すと1,4-付加により環結合の配置が異なる *trans*-および *cis*-8-methyl-8-ene 体(31)が2:1の割合で得られ、それぞれから(±)-agroclavine, (±)-agroclavine-I が合成された(スキーム17)。

3.2.1.2. (±)-Isolysergol および (±)-Elymocla-

Scheme 15

Scheme 16

Scheme 17

vine の合成^{13,15)} C/D-*trans*-9/8-*cis*-9-hydroxy-8-carbinol (32) を低温でアセチル化すると一級水酸基のみがアセチル化されたモノアセテート (33) が好収率で得られた。残る 9-ヒドロキシル基を SOCl_2 で処理した結果 8-デヒドロ体 (35) が得られた。また同時に得られたクロル体 (34) を塩基処理することにより 9-デヒドロ体 (36) が得られ、各々から (±)-elymoclavine, (±)-isolysergol が誘導された (スキーム 18)。

3.1.2.3. (±)-Isofumigaclavine および (±)-Lysergic acid の合成^{7a)} *trans*-9-Hydroxy-8-aldehyde (27) を Wolf-Kishner 還元 (hydrazine-NaOH) に付すと、ホルミル基はメチル基に還元されて (±)-isofumigaclavine B を与えた。一方、ホルミル基をアセトン-メタノール中で CrO_3 酸化することによりメチルエステル体 (38) に変換できた。続いて (38) から、脱水反応 (ピリジン中 $\text{POCl}_3\text{-H}_3\text{PO}_4$)、保護基の除去 ($\text{Et}_3\text{OBF}_4/\text{HCl}$) およびインドリンからインドールへの酸化反応 ($(\text{PhSeO})_2\text{O}$) を経て

(±)-methyl lysergate および (±)-methyl isolysergate の全合成を完成した (スキーム 19)。

3.2.2. インドリン類のインドール類への変換¹⁶⁾ (Phenylseleninic Anhydride による脱水素反応) Lysergic acid の合成例でも明らかにようにこれまでに報告されている大部分の全合成ではその最終段階においてインドリン環をインドール環に変換する必要がある¹⁷⁾。しかしながら、この変換にはこれまでに一般的で有用な方法がなかっただけに重要な行程と見なされていた。我々は Gif (仏) の Barton 教授と共同でこの反応を検討した結果、インドリン誘導体をインドール誘導体に脱水素変換させるには phenylseleninic anhydride を用い、scavenger としてインドールの存在下 40–50°C, 2–6 時間反応させるという緩和な条件が優れていることを見だし、多くの麦角アルカロイドの全合成に適用した (スキーム 20, 表 2)。

Scheme 18

Scheme 19

Scheme 20

Table 2 Dehydrogenation of phenylseleninic anhydride in the presence of indole.

Substrate	Product	Yield
Methyl 2,3-dihydrolysergate	Methyl lysergate	88%
2,3-Dihydroelymoclavine	Elymoclavine	94%
2,3-Dihydrolysergol	Lysergol	97%
2,3-Dihydroisolysergol	Isolysergol	95%
2,3-Dihydroagroclavine	Agroclavine	84%
2,3-Dihydroagroclavine-I	Agroclavine-I	90%
2,3-Dihydrofumigaclavine B	Fumigaclavine B	89%
2,3-Dihydroisofumigaclavine B	Isofumigaclavine B	84%
2,3-Dihydrolysergene	Lysergene	81%
2,3-Dihydroisolysergene	Isolysergene	84%
2,3-Dihydrochanoclavine-I	Chanoclavine-I	67%
2,3-Dihydroisochanoclavine-I	Isochanoclavine-I	83%

4. おわりに

本論文では yohimbine および ergoline 類を例にして、還元条件下でのエナミド類の光閉環反応がインドール系アルカロイド合成に非常に有効であることを示した。本法はこれら類似構造を持つ幾つかのアルカロイドが群

を形成している場合に特に有用であり、まず共通の中間体としての骨格化合物の大量合成から始まる戦略は新しい生理活性関連化合物の開発にも利するものと考えられる。現在我々は引き続き harmalane から容易に合成される *N*-furoylenamine 型エナミドを用いてのモノテルペンインドールアルカロイドの合成を展開中であり、

既にかなりの成果を挙げつつある。研究が完成次第報告したい。

ここに略述した合成研究は橋本千代美博士および山野(旧姓平田)由美子修士らの忍耐強い実験の賜である。終わりに同定のためのサンプルおよびスペクトル類をご恵与下さった皆様にお礼申し上げる。

(平成元年 11 月 22 日受理)

文 献

- 1a) 二宮一弥, 内藤猛章, 有合化, **42**, 225 (1984)
- b) 二宮一弥, 内藤猛章, 化学の領域・増刊, “ヘテロ環の化学 第4集” 南江堂, 東京, 123, 69-95 (1979)
- 2) I. Ninomiya, T. Naito in “The Alkaloids”, ed by A. Brossi, Academic Press, San Diego, 1983, Vol. XXII, 189-279
- 3a) I. Ninomiya, H. Takasugi, T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1976, 1865
- b) 内藤猛章, 薬学雑誌, **108**, 461 (1988)
- 4a) T. Naito, Y. Tada, Y. Nishiguchi, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1985, 487
- b) 内藤猛章, 薬学の進歩・研究報告集 1, 日本薬学会, 1985, 88-104
- 5a) I. Ninomiya, in “Natural Products Chemistry”, ed by Atta-ur-Rahman, P.W. Le Quesne, Springer-Verlag, Berlin, 1988, Vol. III, 187-213
- b) I. Ninomiya, O. Miyata, in “Studies in Natural Products Chemistry”, ed by Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, 1989, 399-416
- c) G.A. Swan, *J. Chem. Soc.*, 1950, 1534
- d) T. Kametani, M. Kajiwarra, T. Takahashi, K. Fukumoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1975, 737
- 6a) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1231
- b) T. Naito, O. Miyata, Y. Hirata, Y. Nishiguchi, T. Kiguchi, I. Ninomiya, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4144 (1986)
- c) O. Miyata, Y. Hirata, T. Naito, I. Ninomiya, *Heterocycles*, **22**, 2719 (1984)
- d) T. Naito, Y. Hirata, O. Miyata, I. Ninomiya, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1988, 2219
- e) E.E. van Tamelen, M. Shamma, A.W. Burgstahler, J. Wolinsky, R. Tamm, P.E. Aldrich, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 7315 (1969)
- f) J.D. Albright, L.A. Mitscher, L. Goldman, *J. Org. Chem.*, **28**, 38 (1963)
- 7a) I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1985, 941
- b) I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, *ibid.*, 1984, 2911
- 8) L.N. Mander, S.P. Sethi, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5425 (1983)
- 9) H.O. House, R.A. Auerbach, M. Gall, N.P. Peet, *J. Org. Chem.*, **38**, 514 (1973)
- 10a) L. Töke, K. Honty, C. Szántay, *Chem. Ber.*, **102**, 3248 (1969)
- b) L. Töke, J. Gombos, G. Blaskó, K. Honty, L. Szabó, J. Tamás, C. Szántay, *J. Org. Chem.*, **38**, 2501 (1973)
- 11a) S.F. Martin, H. Rüeger, S.A. Williamson, S. Grzejszczak, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6124 (1987)
- b) R.T. Brown, S.B. Pratt, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 165
- 12a) T. Naito, Y. Hirata, O. Miyata, I. Ninomiya, M. Inoue, K. Kamiichi, M. Doi, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 901 (1989)
- b) C. Szántay, G. Blaskó, K. Honty, E. Baitz-Gács, J. Tamás, L. Töke, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1983, 1292
- 13) I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, T. Naito, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2799 (1986)
- 14a) T. Kiguchi, C. Hashimoto, I. Ninomiya, *Heterocycles*, **22**, 43 (1984)
- b) T. Kiguchi, C. Hashimoto, I. Ninomiya, *ibid.*, **23**, 2891 (1985)
- c) T. Kiguchi, C. Hashimoto, I. Ninomiya, *ibid.*, **23**, 1925 (1985)
- 15a) I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, *ibid.*, **22**, 1035 (1984)
- b) T. Kiguchi, C. Hashimoto, I. Ninomiya, *ibid.*, **23**, 1377 (1985)
- 16a) I. Ninomiya, T. Kiguchi, C. Hashimoto, D.H.R. Barton, X. Lusinch, P. Milliet, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 4183 (1985)
- b) I. Ninomiya, C. Hashimoto, T. Kiguchi, D.H.R. Barton, X. Lusinch, P. Milliet, *ibid.*, **26**, 4187 (1985)
- 17) S. Cacchi, P.G. Ciattini, E. Morera, G. Ortari, *ibid.*, **29**, 3117 (1988), and references cited therein