

항암항생제 Rhodomycin의 Aglycone인 (\pm)- γ -Rhodomycinone과 10-Deoxy- γ -rhodomycinone의 합성(제 2 보)

趙仁鎭[†] · 鄭振淳* · 魯永錫 · Richard P. Rhee**

전북대학교 자연과학대학 화학과

*전남대학교 자연과학대학 화학과

**Oregon Molecular Probes, Inc., U.S.A.

(1988. 5. 9 접수)

Synthesis of (\pm)- γ -Rhodomycinone and 10-Deoxy- γ -rhodomycinone, Aglycone of Antitumor Antibiotic Rhodomycin (II)

In Ho Cho[†], Jin Soon Chung*, Young S. Rho, and R. P. Rhee**

Department of Chemistry, Chonbuk University, Chonju 560-756, Korea

*Department of Chemistry, Chonnam University, Kwangju 500-757, Korea

**Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon, U.S.A.

(Received May 9, 1988)

요 약. 항암항생제 Rhodomycin(2)의 합성단계 최종물질인 (\pm)- γ -Rhodomycinone(4)과 10-Deoxy- γ -rhodomycinone(5)이 9-ethyl-9,10-epoxy-4,6,11-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione(10)의 epoxide ring 쪼개짐으로부터 만들어졌고, epoxide 10은 Hauser-Rhee가 개발한 고리접합법을 이용해서 만든 9-acetyl-4,5,6,11,12-pentamethoxy-7,8-dihydronaphthacene(6)으로부터 얻었다.

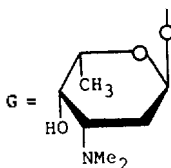
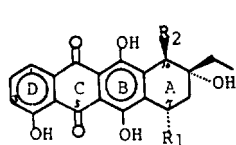
ABSTRACT. (\pm)- γ -Rhodomycinone(4) and 10-Deoxy- γ -rhodomycinone(5), late-stage Precursors of the aglycone of antitumor antibiotic Rhodomycin(2) were prepared from the cleavage of epoxide ring of 9-ethyl-9,10-epoxy-4,6,11-trihydroxy-7,8,9,10-tetrahydronaphthacene-5,12-dione(10). The epoxide 10 was furnished from 9-acetyl-4,5,6,11,12-pentamethoxy-7,8-dihydronaphthacene(6), which was assembled utilizing ring annelation methodology developed by Hauser-Rhee.

서 론

1939년 Krassilnikov와 Koreniakov¹가 맨 처음 anthracycline 계의 항암항생제를 발견한 이래 이들에 대한 화학적인 합성 및 분리는 더욱 진보되어 1950년 Brockmann²이 Streptomyces purpurascens로부터 anthracycline 계 화합물중 rhodomycin과 isorhodomycin을 분리하므로써 맨 먼저 그의 구조가 정확히 알려졌다. rhodomycin³은 adriamycin⁴, daunorubicin⁵ 그리고

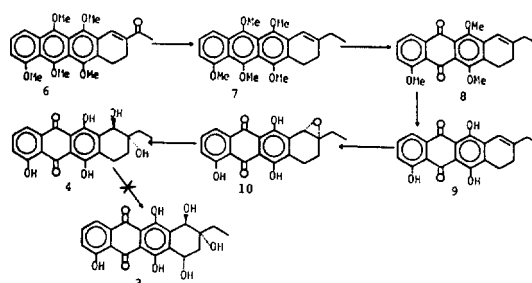
aclacinomycin A, B⁶와 더불어 임상학적으로 중요한 항암항생제로써 널리 쓰이고 있으며, 구조는 Fig.1에서와 같이 4,6,7,9,10,11-hexahydroxy-7,8,9,10-tetrahydro-5,12-naphthacenedione이 aglycone으로 이루어져 있다.

이와 같은 anthracycline 계 화합물들은 그들의 구조가 tetracyclic aromatic ring system을 갖고 있는 것이 공통점인데, 이들에 대한 화학적인 합성은 1973년 Wong group⁷에 의해서 최초로 Friedel-Crafts acylation을 이용해서 linear form



1. Rhodomycin A $R_1 = R_2 = G$
2. Rhodomycin B $R_1 = G, R_2 = OH$
3. β -Rhodomycinone $R_1 = OH, R_2 = OH$
4. γ -Rhodomycinone $R_1 = H, R_2 = OH$
5. 10-Deoxy- γ -rhodomycinone $R_1 = R_2 = H$

Fig. 1. Rhodomycinones.



Scheme 1

의 aromatic ring annelation 을 성공시켰다. 그 뒤 1976년 Kende group 에 의한 Diels-Alder 반응⁸, Photo-Fries rearrangement⁹, 1979년 Johnson 에 의한 Friedel-Crafts alkylation¹⁰ 등이 개발되어 왔지만 aromatic ring 을 linear form 으로 보다 regiospecific 하게 연결시키는 것은 1978년 Hauser-Rhee¹¹ 가 개발한 phthalide sulfone anion 을 이용한 Michael type 반응이 가장 우월한 방법임을 알고 이것을 이용해서 1986년에 우리는 7,9-dideoxydaunomycinone 을 합성했다¹². 이 과정에서 얻어진 9-acetyl-4,5,6,11,12-pentamethoxy-7,8-dihydronaphthacene(6)을 이용해서 (\pm)- γ -rhodomycinone(4)와 10-deoxy- γ -rhodomycinone(5)의 합성을 발표하고자 한다.

결과 및 고찰

본 실험에서 출발물질로 사용된 naphthaceneone 6의 합성은 daunorubicin의 aglycone인 daunomycinone의 precursor 7,9-dideoxydaunomycinone¹²의 합성과정에서 얻어졌으며, 화합물 6을 dihydronaphthacene 7로 바꾸기 위해서는 C-10의 ketone function 을 직접 ethyl기로 바꾸어야 했다. 그래서 triethylene glycol 속에서 potassium carbonate 와 hydrazine hydrate 를 이용한 Wolff-Kishner reduction¹³을 시킨 결과 화합물 6에서 보였던 1686cm⁻¹의 carbonyl peak 가 보이지 않았다.

Ring B, C, D 에 존재하는 5개의 methoxy 기들을 단계적으로 제거하기 위해서 앞에서와 같은 방법으로¹² ceric ammonium nitrate¹⁴로써 oxidative demethylation 시켰더니 예상한대로 이

중 결합의 조개짐이 일어났기 때문에 cupric bromide¹⁵로써 C ring 에서만 selective 한 oxidative demethylation 시킨 결과 C ring 에 있던 2개의 -OMe 는 보이지 않고 나머지 3개가 각각 δ 3.94, 4.01, 3.91에서 깨끗한 sinelet 로써 나타난 화합물 8을 얻었고, 나머지를 -OH function 으로 바꾸기 위해서 Silver oxide 와 같은 산화제로써 demethylation 시켰더니 B ring 에서만 demethylation(δ 4.08)이 일어났다. 그래서 과량의 AlCl₃(10eq)¹⁶를 이용해서 화합물 9을 얻었다. 화합물 9의 3개의 hydroxyl function 은 각각 δ 12.31, 12.82, 13.75에서 singlet 로써 나타났고 δ 4.0 근방에 나타났던 화합물 8의 3개 methoxyl 기들은 전혀 보이지를 않았다.

이제 최종물질인 (\pm)- γ -rhodomycinone(4)을 만들기 위해서 화합물 9의 이중결합을 trans-hydroxylation 시켜야 하기 때문에 먼저 화합물 9을 80% mCPBA 로써 Prilezhaev 반응을 시키면 이중결합에서 epoxidation¹⁶이 일어나 화합물 10이 얻어졌는데 C-10 위치에 hydrogen 은 δ 3.75에서 singlet 로 나타났다. 여기서 얻은 epoxide 10을 항암작용을 나타내고 있는 rhodomycinone 으로 바꾸기 위해서 6N-H₂SO₄ 로써 산촉매분리 반응을 시키면 hydroxylation 이 trans addition 으로¹⁷ 일어나 4와 같은 (\pm)- γ -rhodomycinone 이 얻어졌는데 이 물질의 C-10에 있는 hydroxyl peak 와 equatorial hydrogen peak 는 각각 δ 2.71(d, J=3.7)과 δ 4.81(d, J=3.7)에서 나타났다. 문헌에¹⁸ 보고된 바로는 400MHz pmr 에서 axial 의 H-10 signal($\nu_{\frac{1}{2}}=6.6$ Hz)이

의 그것($J=16.1\text{Hz}$)보다 더 좁은 J값을 갖는 것으로 나타냈는데 90MHz 에서는 그와 같은 양상을 찾을 수가 없었다. 이 물질은 Dr. Rhee 의 연구소에서 얻은 물질과 그 외의 값은 유사했다.

여기서 얻어진 *trans*-diol 과는 대조적으로 이 물질의 이성질체인 *cis*-diol 을 만들기 위해서 화합물 9 의 이중결합을 epoxidation 시키지 않고 OsO_4 (0.5% in *t*-BuOH) 로써 trimethylamine N-oxide 의 촉매하에서 직접 hydroxylation^{17,19} 시키면 안정한 intermediate 인 osmium cyclic ester 를 거쳐서 *syn*-hydroxylation 이 일어나 11 과 같은 *cis*-diol 이 얻어졌는데 이것은 *trans*-diol 의 붉은 고체와는 달리 약한 노란색으로써 C-10 에 존재하는 hydroxyl peak 와 axial hydrogen peak 가 각각 $\delta 3.10$ (d, $J=3.7$)과 $\delta 4.79$ (d, $J=3.7$)에 나타났으며 R_f 값은 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{hexane}$ (6 : 1)에서 화합물 4 와 화합물 11 은 0.4 : 0.6 으로 보였고, IR 과 UV 에서도 차이를 보였다.

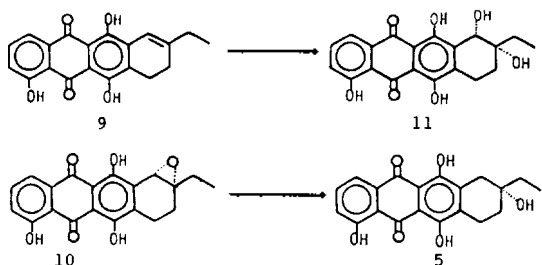
마지막으로 C-9 에 한 개의 hydroxyl 기만을 가지고 있는 10-deoxy- γ -rhodomycinone(5)을 만들기 위해서 epoxide 10를 LiAlH_4 와 같은 환원제로써 손쉽게 환원시킬 수가 있었지만 epoxide 10이 상당히 hindered 되어 있고 또 한 좀 더 hindered 한 탄소에 hydroxyl 기를 도입시키자면 촉매수소화 반응을 시켜야만 했다. 그래서 Pd/C(10%, triethanolamine/EtOH) 촉매하에서 parr apparatus (22 psi)를 사용하여 약 2.5시간 동안 수소화 반응을¹⁹ 시킨 결과 70%의 수율로서 화합물 5를 만들었는데 C-9의 -OH peak 는 $\delta 2.70$ 에서 singlet 로써 아주 깨끗이 나타났다. 또한 γ -rhodomycinone 으로서 β -rhodomycinone

(3)을 만들기 위해서 화합물 4를 CCl_4 에 녹인 뒤 AIBN을 촉매로 하여 homolytic bromination 시켜서 C-7에 -OH를 도입시킬려고 여러 문헌의 방법을 인용하여 여러번 시도했으나 C-10 위치의 -OH기가 oxidation이 일어나는 결과판 초래했다¹⁶.

실 험

적외선 spectra는 Perkin-Elmer 283과 Nicolet FT-IR(5DXB)을, 자외선 spectra는 Hitachi 556 Ultraviolet-Visible spectrophotometer를 사용하였고 NMR은 JEOL FX90Q와 Bruker FT-NMR(AC 100FE)을 사용했으며 TMS를 내부표준물질로써, 화학적 이동은 ppm(δ)를 단위로 나타냈다. 질량분석기는 CEC Du Pont Model 21-110 B로써 얻었고 (70eV ionizing voltage), GC/MS spectrometer는 Nermag사의 R10-10C를 이용했으며 탄소-수소분석은 Galbraith Lab.에 의뢰했다. 녹는점은 Büchi 510 녹는점 측정장치로써 얻었고 보정은 안했다. TLC는 0.25mm silica gel 60F-254 만으로, 또한 같은 재료로써 4mm 두께로 만든 rotor를 이용한 chromatotron(Harrison Research)으로 혼합물을 분리했고, column chromatography는 60, 70-230mesh (E. Merk) silica gel을 이용했다. 합성에 이용된 시약은 Aldrich사의 제품이며 용매는 EP급을 주로 사용했다.

7, 8-Dihydro-9-ethyl-4, 5, 6, 11, 12-pentamethoxynaphthacene(7). Enone 화합물 6 (47mg, 0.11mmol), K_2CO_3 49mg(3.2eq) 그리고 hydrating hydrate 15ml (3.6eq)를 triethylene glycol 40ml에 녹인 뒤 200°C에서 4시간동안 환류시켰다. 반응물에 물을 가해서 심하게 혼든 뒤 EtOAc로써 추출했다. 유기층을 brine, 물로써 씻은 뒤 무수 Na_2SO_4 로써 건조시키고 여과한 뒤 ether-hexane으로써 재결정해서 빨간 침상의 고체 화합물 7을 21.0mg (67%) 얻었다 : mp 171~173°C; ^1H NMR(CDCl_3) $\delta 7.93$ (dd, $J=9.0, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.34 (split t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.02 (1H, broad s, 10-H), 6.80 (dd, $J=7.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.06, 3.94, 3.92, 3.85,



Scheme 2

3.82(3H each, s, OCH₃), 2.98(2H, t, J=7.0 Hz, 7-H), 2.20~2.54(4H, m, 8-H, 13-H), 1.13(t, J=7.0 Hz, 3H); IR(KBr) 3076, 3017, 2988, 1622, 1594, 1471, 1252, 1040cm⁻¹; m/z 408 (M⁺). Anal. Calcd for C₂₅H₂₈O₅: C, 73.51; H, 6.91. Found: C, 73.58; H, 7.01.

7, 8-dihydro-9-Ethyl-4, 6, 11-trimethoxynaphthacene-5, 12-dione(8). Naphthacene 7 (37 mg, 0.09mmol)과 cupric bromide 80mg (0.36 mmol)을 THF 30ml에 녹인 뒤 5시간 동안 환류시켰다. 여과해서 무기물을 제거하고 용매를 증발시킨 뒤 EtOAc에 녹이고 물, brine으로 씻어준 뒤 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과해서 benzene/petroleum ether로써 재결정하고 나머지는 column chromatography(CH₂Cl₂-EtOAc)로써 분리해서 노란 고체 화합물 8를 19mg(55%) 얻었다: mp 184~187°C; ¹H NMR (CDCl₃) 7.78(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 7.62(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.24(dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 6.90(1H, broad s, 10-H), 4.0, 3.94, 3.91(3H each, s, OCH₃), 2.96(2H, m, 7-H), 2.33(4H, m, 8-H, 13-H), 1.07(t, J=7.0Hz, 3H); IR(KBr) 3020, 2994, 2905, 1672, 1643, 1586, 1438, 1308, 1102cm⁻¹; m/z 378(M⁺). Anal. Calcd for C₂₃H₂₂O₅: C, 73.00; H, 5.86. Found: C, 73.07; H, 5.80.

7, 8-dihydro-9-Ethyl-4, 6, 11-trihydroxynaphthacene-5, 12-dione(9). 화합물 8 (120mg, 0.32mmol)를 건조된 CH₂Cl₂ 100ml에 녹인 뒤 과량의 AlCl₃(423mg, 0.32mmol)을 가하고 12시간 동안 실온에서 교반시켜 주었다. 이 때 생성물은 aluminum complex가 형성되었기 때문에 반응이 종결되었는지를 TLC로써 확인할 수가 없었다. 반응물을 ice-bath에서 5% HCl/sat. Brine(1:1) 50ml에 붓고 1시간 교반한 뒤 separatory funnel에 옮겨서 두층을 분리한 뒤 물층은 CH₂Cl₂로써 추출시켜서 유기층에 합했다. Brine으로 씻은 뒤 무수 MgSO₄로 건조시키고 여과해서 column chromatography(CH₂Cl₂/ether/hexane, 2:1:1)로써 분리해서 화합물 9을 97mg(91%) 얻었다: mp 182~185°C (lit¹⁶).

mp 180~183°C). ¹H NMR(CDCl₃) 13.75, 12.82, 12.31(1H each, s, OH), 7.84 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J=7.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=8.0, 1.5Hz, 1H), 6.33(1H, s, 10-H), 2.93 (2H, m, 7-H), 2.35(4H, m, 8-H, 13-H), 1.18(t, J=7.0 Hz, 3H); IR(KBr) 3420, 1671, 1624, 1590cm⁻¹; m/z 336(M⁺).

9-Ethyl-9, 10-epoxy-4, 6, 11-trihydroxy-7, 8, 9, 10-tetrahydronaphthacene-5, 12-dione(10) N₂하에서 CH₂Cl₂ 100ml에 화합물 9 (0.75g, 2.23mmol)을 실온에서 교반하면서 녹인 뒤 여기에 CH₂Cl₂ 50ml에 80% mCPBA(0.68g, 3.12 mmol)을 녹여서 가했다. 그리고 실온에서 하루 밤 반응시켰다. 반응물을 separatory funnel에 옮긴 뒤 1% NaHSO₃, 5% NaHCO₃(2×150ml) 그리고 물로써 연속해서 씻은 후 무수 MgSO₄로써 건조시키고 여과했다. 용매를 제거한 후 hexane가해서 여과해서 순수한 화합물 10을 373 mg 얻고 여액으로부터 얻은 나머지를 chromatotron (CH₂Cl₂/EtOAc, 20:1)으로써 340mg을 더 얻었다(90.8%): mp 215~217°C (lit¹⁶, 209~210). ¹H NMR (CDCl₃) δ13.57, 12.75, 12.54(1H each, s, OH), 7.85 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.69(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 3.75(1H, s, 10-H), 3.05 (2H, m, 7-H), 2.51(2H, m, 8-H), 1.91 (q, J=7.8 Hz, 2H), 1.05(t, J=7.8 Hz, 3H); m/z 352(M⁺).

(±)-γ-Rhodomycinone(4). Acetone 80ml에 epoxide 10(67mg, 0.19mmol)을 넣고 6N-H₂SO₄ 0.31ml를 천천히 가한 뒤 50°C 정도에서 약 1시간 교반시켜 주었다. 반응물을 5% NaHCO₃ (70ml)로 quenching시킨 뒤 CH₂Cl₂(3×50ml)로 추출시켜서 두층을 분리했다. 유기층을 brine, 물로써 연속해서 씻은 후 MgSO₄로 건조시키고 여과했다. 감압하에서 용매를 제거시킨 뒤 CH₂Cl₂/Hexane으로 재결정하고 나머지는 chromatotron으로 분리해서 빨간 고체 화합물 4를 48 mg(68%) 얻었다: mp 250~252°C (lit¹⁶, 254~257). ¹H-NMR (CDCl₃) δ13.60, 12.90, 12.20 (1H each, s, OH), 7.91 (dd, J=7.8, 1.1Hz,

1H), 7.75(t, J=7.9 Hz, 1H), 7.41(dd, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 4.81(d, J=3.7Hz, 10-H), 2.82~2.98(3H, m, 7-H, 9-OH), 2.71(d, J=3.7Hz, 10-OH), 2.29~1.25(4H, m, 8-H, 13-H), 1.03(t, J=7.5 Hz, 3H); IR(KBr) 3474, 1617, 1580 cm^{-1} ; UV(cyclohexane) 530, 519, 494, 481, 459; m/z 370(M⁺), 352(M-18), 298, 295, 270.

(±)-10-Deoxy- γ -rhodomycinone(5). 증류된 EtOH/EtOAc(1:1) 30ml 에 화합물 10(24 mg, 0.068mmol). Pd/C(10%, 4mg), triethanolamine (6ml)를 넣은 뒤 parr apparatus(22 psi)를 이용하여 2시간반 동안 수소화 반응시켰다. 반응물을 celite pad 로써 여과한 후 여액을 EtOAc(50ml)와 물로써 씻고 두층을 분리했다. 유기층을 3N-HCl 로써 산성화시킨 뒤 물, 5% NaHCO₃ 수용액, brine 으로 연속해서 씻은 후 무수 MgSO₄ 로써 건조시키고 여과한 후 감압하에서 용매를 제거했다. Chromatotron(CH₂Cl₂/EtOAc, 9:1)로써 분리한 후 화합물 5을 17mg (70%) 얻었다: mp 201~203°C; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 13.50, 12.81, 12.32(1H each s, OH), 7.94(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.70(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.30(dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 2.81~3.0(2H, m, 7-H), 2.7(s, 9-OH), 1.4~2.6 (6H, m, 8-H, 10-H, 13-H), 1.02(t, J=7.6 Hz, 3H); IR(KBr) 3540, 1602, 1582 cm^{-1} ; UV (MeOH) 561, 525, 510, 490, 465, 411, 287, 293, 254, 235, 219; m/z 354(M⁺), 336(M-18), 325, 321, 307, 297, 282.

9-Ethyl-4, 6, 11, cis-, 9, 10-pentahydroxy-7, 8, 9, 10-tetrahydronaphthacene-5, 12-dione (11). 화합물 9(44mg, 0.13mmol), trimethylamine N-oxide(30mg, 0.27mmol) 그리고 0.5% OsO₄(*t*BuOH/CCl₄, 3:1) 1ml 를 acetone/H₂O (2:1) 40ml 에 녹였다. 실온에서 6시간 교반하여 준 뒤 TLC(CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1)에서 반응이 끝남을 확인했다. 반응물에 포화 NaHSO₃ 수용액으로써 남은 OsO₄를 파괴시킨 뒤 위에서와 같은 방법으로 work-up 하고 분리해서 노란 고체 화합물 11을 37mg(78%) 얻었다: mp 283

~285°C; ¹H-NMR(CDCl₃) δ 13.74, 12.85, 12.61(1H each, s, OH), 7.94(dd, J=7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.78(t, J=7.5 Hz, 1H), 7.45(dd, J=7.5, 1.0Hz, 1H), 4.79(d, 3.7Hz, 10-H), 3.32(1H, dd, 8-OH), 3.10(d, J=3.7Hz, 10-OH), 2.81~2.97(2H, m, 7-H), 1.82~2.06(4 H, m, 8-H, 13-H), 1.02(t, J=7.6Hz, 3H); IR(KBr) 3461, 1612, 1564 cm^{-1} ; UV(cyclohexane) 530, 510, 491, 478; m/z 370(M⁺).

인 용 문 헌

1. N. A. Krassilnikov and A. J. Koreniakov, *Mikrobiologiya* (USSR), 8, 673 (1939).
2. H. Brockmann and B. Frank, *Chem. Ber.*, 88, 1792 (1955).
3. a) H. Brockmann and J. Niemeyer, *Chem. Ber.*, 100, 3578 (1967). b) H. Brockmann, J. Niemeyer, H. Brockmann Jr. and H. Budzikiewica, *Ibid.* 98, 3785 (1965). c) H. Brockmann, H. Brockmann Jr. and J. Niemeyer, *Tetrahedron Lett.* 4719 (1968). d) K. Krohn, W. Priyono, *Tetrahedron* 40, 4609 (1984).
4. F. Arcamone, G. Franceschi, P. Orezzi, G. Cassinelli, W. Barbier, R. Mondelli, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 5334 (1964).
5. F. Arcamone, G. Franceschi, S. Penco, A. Selva, *Tetrahedron Lett.*, 1007 (1969).
6. T. Oki, Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Hori, A. Takamatsu, et al., *J. Antibiot.*, 28, 830 (1975).
7. C.M. Wong, R. Schwenk, D. Popie, T.S. Ho, *Can. J. Chem.*, 51, 466 (1973).
8. A.S. Kende, Y-G. Tsay, J.E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1968 (1976).
9. A.S. Kende, J. Belletire, T.J. Bently, E. Hume, J. Airey, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 4425 (1975).
10. K.S. Kim, E. Vanotti, A. Suarato, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 101, 2483 (1979).
11. F.M. Hauser and R.P. Rhee, *J. Org. Chem.*, 43, 178 (1978).
12. I.H. Cho, R.P. Rhee, Y.S. Rho, F.M. Hauser, *J. Kor. Chem. Soc.*, 30, 109 (1986).

13. L. A. Paquette, Y. K. Han, *J. Org. Chem.* **44**, 4014 (1979).
14. F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6378 (1981).
15. F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.*, **45**, 3061 (1980).
16. (a) R. K. Boeckman Jr. and F. W. Sum, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4604 (1982); (b) A. S. Kend and Y. G. Tsay, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 140 (1977); (c) A. S. Kende, J. P. Rizzi, *Tetrahedron* **40**, 4693 (1984); (d) J. A. McNamara, Y. Kishi, *Ibid.*, **40**, 4685 (1984).
17. F. M. Hauser, H. Piyasena, Y. S. Rho, *J. Org. Chem.*, submitted.
18. B. A. Keay and R. Rodrigo, *Tetrahedron* **40**, 4597 (1984).
19. R. Ray and D. S. Matteson, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 449 (1980).