

광학 활성 2-Amino-3-Phosphonopropionic Acid를 포함하는 Peptide의 합성(제 1보)

全用鎭 · 吳景文 · 趙成基 · 金容駿[†]
고려대학교 공과대학 화학공학과
(1990. 6. 7 접수)

Synthesis of Peptide Containing Optically Active 2-Amino-3-phosphonopropionic Acid(I)

Yong Jin Chun, Gyeong Mun Oh, Sung Ki Cho, and Yong Joon Kim[†]
Department of Chemical Engineering, Korea University, Seoul 136-701, Korea
(Received June 7, 1990)

요 약. L-Serine으로부터 합성한 2-amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester를 아미노산과 축합시켜 새로운 광학 활성을 가지는 포스포노디펩티드를 합성하였다.

ABSTRACT. New optically active phosphonodipeptides were synthesized by coupling reaction of amino acids with 2-amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester, prepared from L-serine.

서 론

아미노포스폰산이 아미노산과 펩티드 결합을 통하여 생체내에서 단백질 구성 성분으로 존재할 가능성이 Quin¹이 제안한 이래로, 아미노포스폰산을 포함하는 포스포노펩티드에 대하여 자연에서의 발견과 합성 및 생체내에서의 작용에 관한 연구가 활발하게 진행되었다.

포스포노펩티드는 항생작용^{2,3}, 효소 저해작용⁴, 신경전달계에 대한 활성⁵, 제조 효과⁶ 그리고 식물 성장 조절제⁷와 같은 생물학적 활성이 있다고 알려져 있다. 이와 같이 포스포노펩티드가 생물학적 활성을 나타내는 이유는 아미노포스폰산이 아미노산과의 펩티드 결합을 통하여 용이하게 세포 막을 통과한 다음, 아미노산과 구조적으로 유사한 아미노포스폰산이 효소 수용체의 활성 중심이 되어 본래의 기질보다 더 높은 친화력을 가지고 결합하기 때문이다^{2,8-10}.

포스포노펩티드는 구조적으로 아미노산의 카르복시기와 아미노포스폰산의 아미노기가 축합되어 P-

터미널 포스포노펩티드와 아미노포스폰산의 포스폰산과 아미노산의 아미노기가 펩티드 결합을 가지는 C-터미널 포스포노펩티드의 두 가지 형태로 나눌 수 있다. P-터미널 포스포노펩티드는 페니실린, 세팔로스포린 항생제와 마찬가지로 박테리아 세포벽 성분인 펩티도글리칸의 생합성을 저해하므로써 항생작용을 나타낸다. Allen²은 광학 활성을 가지는 L-1-aminoethylphosphonic acid와 L-alanine의 디펩티드인 Alaphosphine을 합성하여 이 화합물이 항박테리아, 항바이러스의 특성을 가지고 있다는 것을 발표하였으며, Niida¹¹와 Bayer¹²는 각각 토양에서 발견한 방선균의 일종인 *Streptomyces hygroscopicus*와 *Streptomyces viridochromogenes*의 배양액으로부터 포스포노트리펩티드의 구조를 가지는 Bialafos (phosphinothricylalanylalanine)를 분리하여 이 물질이 그람 양성균 및 그람 음성균에 대하여 광범위의 항생작용을 가지고 있으며 항진균 효과를 나타낸다고 발표하였다. 또한 P-터미널 포스포노펩티드가 페니실린, 세팔로스포린 등의 항생제와 병용할 경우

항생 효과가 상승한다는 것이 보고되었다¹³. C-터미널 포스포노펩티드는 펩티드 가수분해 효소에 대하여 강한 억제제로 작용한다. Jacobsen⁴은 N-[[[(benzyloxycarbonyl)amino]methyl]hydroxyphosphonyl]-L-phenylalanine이 가수분해 효소인 carboxypeptidase A에 강한 억제작용을 나타낸다고 보고하였으며, Elliott¹⁴는 쥐의 신장 또는 인간의 뇌에 있는 enkephalinase의 억제제로서 효과가 크다는 것을 발견하였다.

본 연구에서는 포스포노펩티드의 구조와 생물학적 활성과의 상관관계를 규명하기 위한 연구의 일환으로 aspartic acid의 아미노포스폰산 유사체인 광학 활성 2-amino-3-phosphonopropionic acid(2-APnP)의 에스테르를 L-serine으로부터 만든 다음 아미노산과 축합시켜 광학 활성을 가지는 새로운 포스포노디펩티드의 합성을 시도하였다.

실 험

시약 및 기기

반응에 사용된 시약중 L-serine(puriss급), benzyl chloroformate(pract급), phosphorus tribromide(purum급), triethyl phosphite(purum급), N,N-dicyclohexylcarbodiimide(puriss급), glycine(puriss급)은 Fluka제이며 diethyl phosphite, methanesulfonyl chloride는 Tokyo kasei제(G.R.급)이다. 용매는 1급시약을 사용하고 필요에 따라 재증류하였다.

광학 활성도는 Autopol III automatic polarimeter, 핵자기공명 spectrum은 JNM-PMX 60 NMR spectrophotometer, 적외선 분광 spectrum은 Beckman acculab T.M.I spectrophotometer 그리고 원소분석은 Perkin-Elmer model C H N 원소분석기를 사용하여 측정하였다.

1. 출발 물질의 합성

N-Benzyloxycarbonyl-L-serine methyl ester(1)는 L-serine의 아미노기를 benzyl chloroformate로 먼저 보호하고 diazomethane으로 카르복실기를 보호시켜서 만들거나¹⁵, L-serine의 카르복실기를 메탄올과 염화수소 가스를 사용하여 에스테르를 만든 다음 아미노기를 benzyl chloroformate로 보호시키는 방법¹⁶으로 합성하였다. Glycine과 L-phenylala-

nine은 phthalic anhydride를 사용하여 아미노기를 보호시켰다^{17,18}.

2. 2-(N-Benzyloxycarbonyl)amino-3-bromopropionic acid methyl ester(2)의 합성

기계적 교반기와 적하장치가 달린 3구 250 ml 플라스크에 N-benzyloxycarbonyl-L-serine methyl ester(1) 12.7g(0.05 mole)을 넣고 무수 벤젠 78 ml로 녹인 용액에 phosphorus tribromide 5.43g(0.02 mole)을 무수 벤젠 31 ml에 녹인 용액을 상온에서 격렬하게 교반시키면서 30분간 서서히 적하시켰다. 적하가 끝난 후 4시간 동안 환류시킨 다음 상온에서 반응액을 냉각시키고 증류수 100 ml로 2회 세척한 벤젠 층을 무수 황산 마그네슘을 넣어 건조시키고 여과한 후 감압증발시켜 노란색 오일상으로 8.51g(53.7%)을 얻었으며, 판 크로마토그래피(실리카겔, 초산에틸:클로로포름=1:1, Rf=0.9, 초산에틸:벤젠=6:4, Rf=0.75)로 분리시켜 순수한 생성물 7.06g(44.6%) 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm); 7.3(s, 5H, C₆H₅CH₂-), 5.1(s, 2H, C₆H₅CH₂-), 4.6(q, 1H, -NHCHCH₂-), 3.7(s, 3H, -COOCH₃)

IR(neat); 3300, 1500(N-H), 3020(aromatic C-H), 2980(aliphatic C-H), 1690 cm⁻¹ (C=O).

[α]_D+10.95°(c 13.9, CHCl₃)

원소분석: C₁₂H₁₄NO₄Br

측정치: C; 46.10%, H; 4.42%, N; 4.45%.

계산치: C; 45.58%, H; 4.43%, N; 4.43%.

3. 2-(N-Benzyloxycarbonyl)amino-3-(methanesulfonyloxy)propionic acid methyl ester(3)의 합성

적하장치가 달린 300 ml 플라스크에 무수 메틸렌 디클로라이드 200 ml로 N-benzyloxy carbonyl-L-serine methyl ester(1) 10.13g (0.04 mole)을 녹이고 triethylamine 6.07g(8.32 ml, 0.06 mole)을 넣은 후 -10~0°C에서 methanesulfonyl chloride 5.04g(3.48 ml, 0.044 mole)을 10분간 서서히 적하하여 교반시킨 다음, 1시간 더 교반하여 주황색이 점차 노란색으로 변한 반응액을 증류수, 5% 염산용액, 포화 중탄산소다수 용액, 포화 소금물로 계속 세척하고 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 감압증발시켜 유백색의 고체를 11.19g(89.0%) 얻은 다음 메틸렌디클로라이드에 녹여서 핵산으로 재결정하여 생성물 10.6g(80.7

%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$; 7.3(s, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -), 5.1(s, 2H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -), 4.6(m, 3H, $-\text{NHCHCH}_2$ -), 3.7(s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 2.9(s, 3H, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$)

IR(neat) : 3390(N-H), 1720(C=O), 1520(CO-NH), 1320, 1050 $\text{cm}^{-1}(\text{SO}_2)$.

$[\alpha]_D + 28.69^\circ$ (c 2.34, CHCl_3)

원소분석 : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_7\text{S}$

측정치 : C ; 47.51%, H ; 5.02%, N ; 4.61%

계산치 : C ; 47.13%, H ; 5.14%, N ; 4.22%

4. 2-(N-Benzoyloxycarbonyl)amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester(4)의 합성.

4-1. Bromomethyl ester(2)로부터 합성하는 방법.

Dean-Stark trap이 장치된 100 ml 플라스크에 bromomethyl ester(2) 7.5g(0.0237 mole)을 넣은 후 triethyl phosphite 5.1g(5.4 ml, 0.031 mole)을 서서히 적하시키고 160°C의 기름 증탕에서 ethylbromide가 더 이상 생기기 않을 때까지 (약 6시간 소요) 환류시키고 감압증발하여 노란색의 오일 상을 얻은 후 관 크로마토그래피(실리카겔, 초산에틸 : 헥산=1 : 3, Rf=0.7)로 분리하고 감압증류로 과잉의 triethyl phosphite를 제거한 후 (52°C/3~4 mmHg) 갈색의 점성이 있는 액체를 5.43g(61.4%) 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$; 7.3(s, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -), 4.3(m, 5H, $-\text{NHCHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.7(s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 3.2~2.5(d, 2H, $-\text{CHCH}_2\text{P}(\text{O})-$), 1.3(t, 6H, $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$)

IR(neat) : 3420(N-H), 1750(C=O), 1230(P=O), 1050 $\text{cm}^{-1}(\text{P-O})$.

$[\alpha]_D - 4.6^\circ$ (c 5.0, CHCl_3)

원소분석 : $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{P}$

측정치 : C ; 51.82%, H ; 6.22%, N ; 3.70%

계산치 : C ; 51.47%, H ; 6.43%, N ; 3.78%

4-2. Mesylate(3)로부터 합성하는 방법

질소대기하에서 200 ml 3구 플라스크에 sodium 0.97g(0.042 mole)을 무수 tetrahydrofuran 28 ml에 넣고 diethyl phosphite 5.8g(0.042 mole)을 적하한 후 5시간 교반시켜 sodium diethylphosphite 용액을 만들었다. Mesylate 화합물(3) 11.6g(0.035 mole)을 무수 tetrahydrofuran 50 ml와 1시간 동안 서서히

적하하여 7시간 동안 환류시키고 감압증발한 다음, 헥산 50 ml와 명초산 1 ml 혼합용액을 가하면 황갈색의 현탁액이 된다. 원심분리기로 분리된 용액과 세척용액을 모아서 감압증발한 후 관 크로마토그래피(실리카겔, 에테르 : 헥산=1 : 1, R=0.5)로 분리하여 4.14g(31.72%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ 과 IR분석 data는 실험 4-1과 동일함. $[\alpha]_D - 4.9$, (c 5.5, CHCl_3)

5. 2-Amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester(5)의 합성

250 ml 플라스크에 2-(N-benzoyloxycarbonyl)amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester(4) 3.0g(0.008 mole)을 무수 메탄올 100 ml에 녹이고 질소대기하에서 이 용액에 5% Pd-C 1.3g을 소량씩 넣어준다. 감압하에서 반응 용기속의 질소 기체를 제거하고 수소 기체 주입을 여러번 반복하여 수소 기체를 포화시켰다. 반응이 끝난 후 celite를 사용하여 여과하고 증발시켜 점성이 있는 액체를 관 크로마토그래피(실리카겔, 초산에틸 : 클로로포름=1 : 1, Rf=0.4)로 미 반응물을 먼저 분리시키고 계속 메탄올로 생성물을 분리하여, 다투드린 검사에서 양성으로 나타나는 점성이 있는 액체를 1.46g(76.0%) 얻었다.

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$; 4.3~3.9(m, 5H, $-\text{CHCH}_2\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.8(s, 3H, $-\text{COOCH}_3$), 2.5(d, 2H, $-\text{CHCH}_2\text{P}(\text{O})-$), 1.4(t, 6H, $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

IR(neat) ; 3300(N-H), 1730(C=O), 1230(P=O), 1050 $\text{cm}^{-1}(\text{P-O})$.

$[\alpha]_D + 43.4^\circ$ (c 5.3, CHCl_3)

원소분석 : $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{P}$

측정치 : C ; 40.42%, H ; 7.23%, N ; 5.69%

계산치 : C ; 40.16%, H ; 7.53%, N ; 5.86%

6. Phthalyl-L-phenylalanyl-2-amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester(7a)의 합성

2-Amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester(5) 0.18g(0.753 mmole), phthalyl-L-phenylalanine(6a) 0.22g(0.753 mmole)과 DCC 0.17g(0.83 mmole)을 무수 tetrahydrofuran 15 ml에 녹이고 triethylamine 0.2 ml를 첨가하여 실온에서 20시간 교반시켰다. 40% 초산 수용액 1.8 ml를 첨

가하여 2시간 더 교반시킨 다음 여과하였다. 여액을 감압 증발시켜 클로로포름 40 ml에 녹여 포화 중탄산소다 수용액 60 ml로 2회, 증류수 60 ml로 2회 각각 세척한 후 건조시키고 감압증발 농축하여 0.25 g(64.9%)의 노란색 점성이 있는 액체를 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) : δ(ppm) ; 7.8(s, 4H, phthalyl기의 방향족 수소), 7.1(s, 5H, C₆H₅CH₂-), 5.1(t, 2H, C₆H₅CH₂-), 4.2(m, 4H, P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.7(s, 3H, -COOCH₃), 1.5(t, 6H, -P(O)(OCH₂CH₃)₂).

IR(neat) : 3300(N-H), 1700(C=O), 1230(P-O), 1020 cm⁻¹(P-O).

[α]_D + 88.78°(c 4.58, CHCl₃)

원소분석 : C₂₅H₂₉N₂O₈P

측정치 : C : 58.61%, H : 5.81%, N : 5.38%

계산치 : C : 58.02%, H : 5.61%, N : 5.42%

7. Phthalylglycyl-2-amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester(7b)의 합성

2-Amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester(5) 0.13g(0.54 mmole)과 phthalylglycine(6b) 0.112g (0.54 mmole)과 DCC 0.123g(0.60 mmole)을 무수 tetrahydrofuran 13 ml에 넣고 triethylamine 0.1g를 첨가하여 실험 6과 같은 방법으로 반응시켜 생성물 0.153g(65.9%)을 얻었다.

¹H-NMR(CDCl₃) : δ(ppm) ; 7.8(s, 4H, phthalyl기의 방향족 수소), 4.2(m, 4H, -P(O)(OCH₂CH₃)₂), 3.7(s, 3H, -COOCH₃), 1.5~1.1(t, 6H, -P(O)(OCH₂CH₃)₂).

IR(neat) ; 3400(N-H), 1770(C=O), 1540(N-H), 1240(P=O), 1060 cm⁻¹(P-O).

[α]_D + 5.45°(c 1.1 CHCl₃)

원소분석 : C₁₈H₂₃N₂O₈P

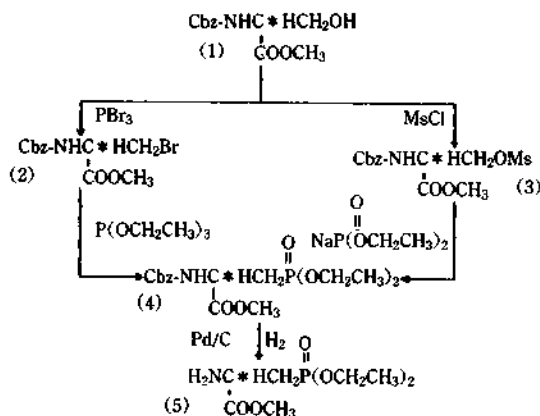
측정치 : C : 50.93%, H : 5.50%, N : 6.42%

계산치 : C : 50.70%, H : 5.40%, N : 6.57%

결과 및 고찰

Aspartic acid의 포스포산 유사체인 광학 활성을 가지는 2-amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester(5)는 다음의 Scheme 1과 같이 합성하였다.

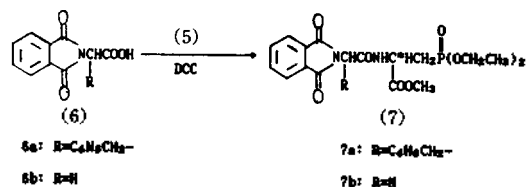
일반적으로 알코올로부터 phosphonic acid를 합



Scheme 1

성할 때 알코올을 할로겐화시켜 alkylhalide를 만든 다음 trialkylphosphite나 sodium dialkylphosphite를 약 160°C에서 phosphorylation시키거나 또는 알코올을 tosylate나 mesylate로 합성한 다음 THF나 dioxane을 용매로 사용하고 sodium diethylphosphite와 반응시켜 phosphorylation시킬 수 있다. 브롬화합물(2)은 cbz-L-serine methyl ester(1)를 phosphorus tribromide로 브롬화시켜 얻을 수 있었다. 반응이 진행됨에 따라 생성되는 phosphorous acid와 미반응의 phosphorus tribromide를 물로 세척하여 제거한 브롬화합물(2)을 44.6%의 수득률로 얻었다. Cbz-L-serine methyl ester(1)를 유기 염기로 triethylamine을 사용하여 methanesulfonyl chloride와 반응시켜 얻은 생성물을 메틸렌디클로라이드와 헥산으로 재결정하여 80.7%의 수득률로 mesylate 화합물(3)을 얻었다.

Phosphorylation에서 브롬화합물(2)을 Arbuzov 반응으로 triethylphosphite와 반응시킬 때 Dean-Stark 장치를 사용하여 생성되는 ethylbromide를 제거하였으며 미반응의 triethyl phosphite는 감압 증류시킨 다음 cbz-aminophosphonate(4)를 61.4%의 수득률로 얻었다. 무수 tetrahydrofuran 용매에서 sodium과 diethyl phosphite로부터 만든 sodium diethylphosphite를 mesylate 화합물(3)과 반응시킨 다음 침전된 sodium methanesulfonate를 제거하고 cbz-aminophosphonate(4)를 31.72%의 수득률로 얻었다. 위와 같이 브롬 화합물(2)과 mesylate 화합물(3)로부터 얻어진 cbz-aminophosphonate(4)의 광



Scheme 2

학 활성도는 각각 $[\alpha]_D -4.6$ (c 5.0, CHCl₃), $[\alpha]_D -4.9$ (c 5.5, CHCl₃)로 서로 비슷한 값을 나타냈다.

P-터미널 포스포노펩티드를 합성하기 위해서는 cbz-aminophosphonate(4)의 benzyloxycarbonyl기를 선택적으로 제거하여 aminophosphonate(5)를 만들어야 한다. 보호기 제거 반응에서 브롬화합물(2)로부터 얻어진 cbz-aminophosphonate(4)에 5% palladium on activated carbon을 촉매로 사용하여 수소 가스를 상온 상압에서 반응시켜 76%의 수득률로 aminophosphonate(5)를 합성하였다. 이 화합물의 광학 활성도는 $[\alpha]_D +43.4^\circ$ (c 5.3, CHCl₃)를 나타냈으며 핵자기공명 스펙트럼(¹H-NMR)을 통해 반응전 δ(ppm) 7.3에서 나타났던 벤질기의 방향족 수소의 peak가 없어진 것을 확인할 수 있었으며 넉히드린 테스트에서 양성으로 나타났다.

Scheme 2에서 보는 바와 같이 축합제로 N,N-dicyclohexylcarbodiimide(DCC)를 사용하여 phthalyl-L-phenylalanine(6a)과 phthalylglycine(6b)을 aminophosphonate(5)와 반응시켜 얻은 포스포노디펩티드(7a), (7b)의 수득률은 각각 65%, 66%이며, 광학 활성도는 $[\alpha]_D -88.8^\circ$ (c 4.58, CHCl₃), $[\alpha]_D +5.45^\circ$ (c 1.1, CHCl₃)의 값을 나타냈다.

이와 같이 합성된 포스포노디펩티드는 관 크로마토그래피를 사용하여 정제하였으나 결정으로 얻지는 못하였다.

결 론

L-Serine으로부터 중간체 2-(N-benzyloxycarbonyl)amino-3-bromopropionic acid methyl ester와 2-(N-benzyloxycarbonyl)amino-3-(methanesulfonyloxy)propionic acid methyl ester를 만든 다음 phosphorylation시켜 2-(N-benzyloxycarbonyl)am-

ino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester를 합성하였다. 선택적으로 Pd-C로 benzyloxycarbonyl기를 제거시켜 광학 활성을 가지는 2-amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester를 얻은 다음 축합제로 N,N-dicyclohexylcarbodiimide를 사용하여 phthalyl-L-phenylalanine, phthalylglycine과 반응시켜 광학 활성 포스포노디펩티드인 phthalyl-L-phenylalanyl-2-amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester와 phthalylglycyl-2-amino-3-(diethylphosphono)propionic acid methyl ester를 합성하였다.

본 연구의 수행을 지원해 주신 한국화학연구소와 고려대학교에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. L. D. Quin, *Science*, **144**, 1133 (1964).
2. J. S. Allen, F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, S. W. Holmes, R. W. Lambert, L. J. Nisbert, and P. S. Ringose, *Nature*, **272**, 56 (1978).
3. B. Lejczak, P. Kafarski, H. Sztajer, and P. Mastalerz, *J. Med. Chem.*, **29**, 2212 (1986).
4. N. E. Jacobsen and P. A. Bartlett, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 654 (1981).
5. J. Davies, R. H. Evans, A. W. Jones, D. A. S. Smith, and J. C. Watkins, *Comp. Biochem. Physiol.*, **72**, 211 (1982).
6. K. Weissermel, H. J. Kleiner, M. Finke, and U. H. Felcht, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **20**, 223 (1981).
7. B. Lejczak, P. Kafarski, R. Gancarz, E. Jaskulsha, P. Mastalerz, W. J. Wiczorek, and M. Kol, *Pestic. Sci.*, **16**, 227 (1985); *C. A.*, **103**, 155721e (1985).
8. H. Diddens, M. Dorgerloh, and H. Zahner, *J. Antibiot.*, **32**, 87 (1979).
9. M. Pennickx and D. Gigot, *J. Biol. Chem.*, **254**, 6392 (1979).
10. D. Gigot and M. Pennickx, *J. Pharm. Sci.*, **73**, 275 (1984).
11. T. Niida, T. Tsuruoka, T. Shomura, Y. Kondo, Y. Ogawa, H. Watanabe, S. Kanagawa, T. Watanabe, and H. Igarashi, *Ger. Offen.*, **22**, 36, 599 (1973).
12. E. Bayer, K. H. Gugel, H. Hagele, H. Hagenmaier,

- S. Jessipow, W. A. König, and H. Zahner, *Helv. Chim. Acta*, **55**, 224 (1972).
13. F. R. Atherton, M. J. Hall, C. H. Hassall, R. W. Lambert, and P. S. Ringrose, *E. P.*, 0026409A1 (1981).
14. R. L. Elliot, N. Marks, M. J. Berg, and P. S. Portoghese, *J. Med. Chem.*, **28**, 1208 (1985).
15. J. A. Moore, J. R. Dice, E. D. Nicolaides, R. D. Westland, and E. L. Wittle, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 2884 (1954).
16. C. H. Hassall and J. O. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 1495 (1968).
17. J. H. Billman and W. F. Harting, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 1473 (1948).
18. J. C. Sheehan, O. W. Chapman, and R. W. Roth, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 3822 (1952).