

새로운 Morindaparvin A 유도체들의 합성 (II)

魯永訓* · 朴時浩 · 權潤子 · 姜欣濼[†] · 趙仁錫

전북대학교 자연과학대학 화학과

[†]미원중앙연구소 제 3연구실

(1994. 10. 17 접수)

Synthesis of New Morindaparvin A Derivatives (II)

Young S. Rho*, Si Ho Park, Yoon Ja Kwon, Heun Soo Kang[†], and In Ho Cho

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

[†]Research & Development Center of Miwon Co., LTD. Seoul 132-021, Korea

(Received October 17, 1994)

요 약. 이미 합성하여 보고한 1,2-Dihydroxyanthraquinone 유도체(9, 10)에 매우 간편하고 효율적인 방법으로 $-N(CH_3)_2$, $-OMe$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CHClC(O)NH_2$, $-CHClCH_2OH$, $-CHClC(O)CH_3$ 등이 붙은 여러 종류의 새로운 Morindaparvin A(2~8)의 유도체를 합성하였다.

ABSTRACT. A simple and efficient synthesis of new kind of Morindaparvin A derivatives (2~8) containing $-N(CH_3)_2$, $-OMe$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CHClC(O)NH_2$, $-CHClCH_2OH$ and $-CHClC(O)CH_3$ was completed with the reported 1,2-dihydroxyanthraquinone derivatives (9, 10).

서 론

1982년 Chang group은 Morindaparvin A를 *Morinda parvifolia* Bartl.(Rubiaceae)로부터 추출하여 P-388 lymphocytic leukemia growth(T/C=152%, 50 mg/kg/day, *in vivo*, mice)에 대해서 중요한 inhibitory activity를 나타내고 P-388 lymphocytic leukemia tissue culture cell에 대해서도 cytotoxicity ($ED_{50}=1.85$ g/mL, *in vitro* growth)가 나타난다고 보고하였다.¹ 전형적인 anthraquinone의 구조를 갖고 있는 Morindaparvin A는 이와 같이 비교적 high biological activity를 갖고 있기 때문에 Chang group은 계속 이들의 유도체를 합성하여 그 결과를 확인한 바 역시 이들 유도체들에서도 상당한 anti-leukemic activity가 있음을 확인하였다.^{2a} 그러므로 그의 유도체를 합성하기 위한 효과적인 합성법들이 여러 연구실에서 계속 발표되고 있으며,^{2b} 본 실험실에서도 최근 Morindaparvin A(1a)와 그의 유도체(1b~d)들을 Michael type을 주반응으로하여 간단히, 그리고 비교적 좋은 수율로 합성한 바가 있다.³

그러나 저희가 합성한 유도체들은 여러 조건에서 activity를 측정하여 보았으나 만족할 만한 결과를 아직한 언지를 못하였다. 특히 합성된 이들 유도체들은 일반용매 뿐만 아니라 DMF, DMSO 등 비교적 dielectric constant가 큰 용매에서도 만족할 만하게 녹지 않는 문제점을 갖고 있었다. 그것은 이들이 구조적으로 대칭성을 갖는 anthraquinone type이므로 용해도가 감소되는 것으로 간주하고 이와 같은 문제점을 해결하기 위해서 용해도를 보다 증가시키면서 보다 큰 activity가 나타날 것으로 기대되는

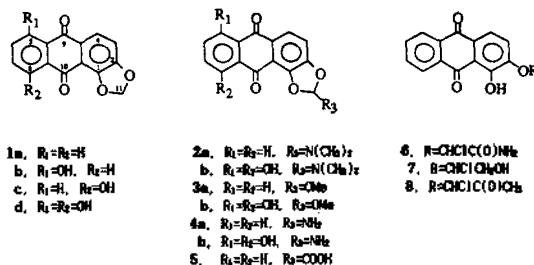


Fig. 1.

여러 작용기들을 C-11 위치에 dimethylamine(2), methoxy(3), amine(4), carboxylic acid(5)가 치환되어 있는 것과, 또한 C-2 위치에 ether group들(6~8)이 도입되어져 있는 새로운 유도체들을 합성하였기에 이를 보고하고자 한다.

결과 및 고찰

새로운 Morindaparvin A의 유도체(2~8)들을 합성하기 위해 먼저 Scheme 1에 따라 Michael type에 의한 ring annelation으로 anthraquinone 화합물 9와 10을 이미 보고한 비³와 같이 합성하여서 이들을 이용하였다.

먼저 Morindaparvin의 C-11 위치에 dimethylamine group이 치환된 유도체 2를 합성하기 위해 Scheme 2에서와 같이 위에서 얻어진 화합물 9와 10을 이용하여 Table 1에서와 같은 조건들 하에서 합성을 시도하였다.⁴ 그 결과 이 실험방법들 중에는 *N,N*-Dimethylformamide dimethyl acetal/CH₂Cl₂^{5,6} (run 3)의 반응조건하에서 비교적 높은 수율로 얻

어졌는데, 그의 반응 조건들에서는 산촉매하에서 반응을 진행하므로 bulky한 group들이 치환되어 있는 acetal이 다소 불안정하기 때문에 생성되는 화합물들이 쉽게 분해되어졌다. 이와 같은 결과는 얻어진 화합물 2를 purification하는 과정에서도 쉽게 발견할 수가 있었는데 생성물을 분리하기 위하여 직접적으로 silica gel column chromatography를 이용하게 되면 순수한 생성물의 양이 줄어들음을 알 수가 있었다.

두번째로 C-11 위치에 methoxy group이 도입된 화합물 3을 합성하기 위해 Scheme 3에 따라 여러 반응 조건하에서 실험한 결과들을 Table 2에 나타내었다. 먼저 앞에서 실험한 방법에 따라 여러 산촉매하에서 trimethyl orthoformate⁷와의 반응들은 거의 진행되지 않았고(run 1-5) 또한 Alkali metal base인 KF⁸를 이용하는 조건(run. 6, 7)으로도 그 결과는 마찬가지였다. 이와 같은 실험 결과들로 볼 때 reagent의 methoxy group들이 good leaving group의 역할을 하지 못하기 때문에 만족할 만한 결과를 더 이상 얻을 수가 없을 것으로 생각되어졌다. 그래서, 좀 더 좋은 leaving group의 성질을 가지고 있으면서 일반적인 조건에서도 쉽게 반응이 일어날 수 있는 α,α'-dichloromethyl methyl ether⁹와 반응을 하므로써(run 8) 지금까지 시도한 어떤 방법들 보다는 매우 높은 수율로 화합물 3이 얻어졌다. 특히 3a의 경우에는 1 M NaOH 수용액으로 씻어줌으

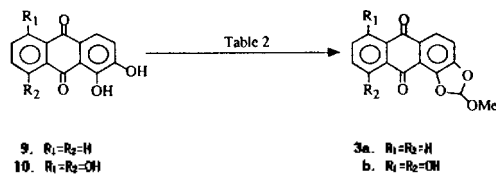
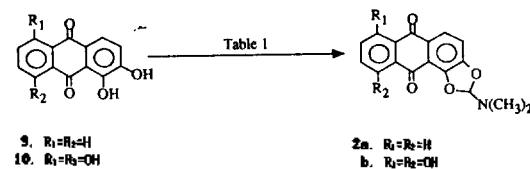
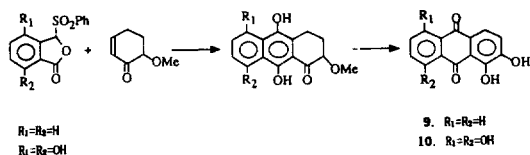


Table 1. The conditions of synthesis on compound 2a from compound 1a

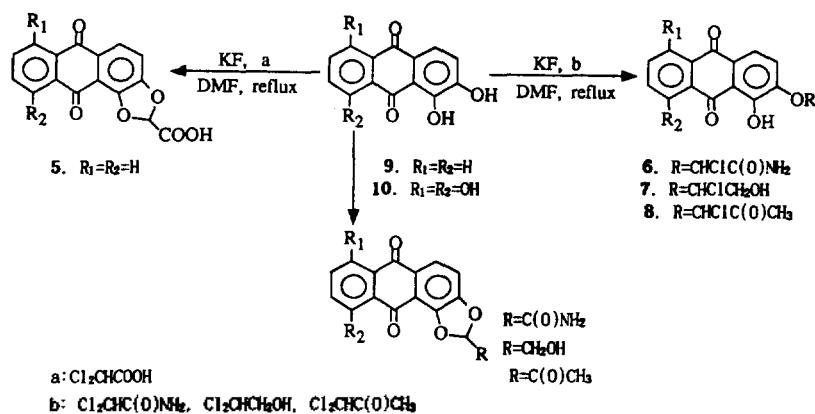
Run	Reagents	Solvent	Reaction time	Temperature	Yield ^a (%)
1	Me ₂ NCH(OMe) ₂ <i>p</i> -TsOH(cat.)	CHCl ₃	24 hr	rt	28
2	Me ₂ NCH(OMe) ₂ <i>p</i> -TsOH(cat.)	CHCl ₃	24 hr	reflux	16
3	Me ₂ NCH(OMe) ₂	CH ₂ Cl ₂	24 hr	rt	76

^aIsolation한 후 yields.

Table 2. The conditions of synthesis on compound 3a from compound 1a

Run	Reagents	Solvent	Reaction time	Temperature	Yield ^a (%)
1	CH(OCH ₃) ₂ , TMS-Cl	DMF	1 hr	rt	trace
2	" <i>p</i> -TsOH	acetone	24 hr	"	"
3	" "	CH ₃ OH	72 hr	"	"
4	" "	CH ₂ Cl ₂	"	"	"
5	" conc. H ₂ SO ₄	DMF	20 min	100°C	"
6	" KF	"	1.5 hr	110~120°C	"
7	Cl ₂ CHOCH ₃	"	"	"	37
8	" "	"	24 hr	rt	83

^aIsolation한 후 yields.

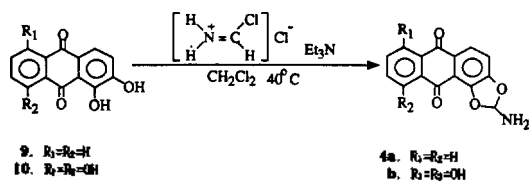


Scheme 4.

로써 반응하지 않은 9a를 더욱 쉽게 제거할 수가 있었다.

또한 Table 2의 (run 8)과 같은 실험 결과들을 이용하게 되면 C-11 위치에 여러 종류의 또 다른 functional group들이 도입된 화합물들을 얻을 수가 있을 것으로 생각되었다. 그래서, 화합물 9에 2,2-dichloroacetamide, dichloroacetic acid, 1,1-dichloroacetone, dichloroacetoneitrile 그리고 2,2-dichloroethanol과 같은 geminal dichloro 화합물들과 4,5-dichloroimidazole, 4,5-dichloro-3-hydroxypyridazine, 2,3-dichloropyridine, 3,4-dichloro-1,2,5-thiadiazole 그리고 5,6-dichloronicotinic acid와 같은 vicinal dichloro 화합물들을 반응시켜 보았다. 그러나 vicinal dichloro 화합물들은 화합물 9나 10과 전혀 반응을 일으키지 않았으며, geminal dichloro 화합물들 중에서는 오직 dichloroacetic acid만 화합물 9와 반응하여 원하는 화합물 5를 만들었고, 2,2-dich-

loroacetamide, 2,2-dichloroethanol과 1,1-dichloroacetone은 acetal이 아닌 Scheme 4와 같은 6, 7, 8의 ether 화합물들을 만들었으며, dichloroacetoneitrile만은 전혀 반응을 일으키지 않았다. 이와 같은 현상은 아마 dichloro 화합물들이 자체내에 서로 다른 경쟁적 반응 site가 존재하여 KF가 우선적으로 화합물 9와 metal complex를 형성하지 못하고 chloro 화합물들과 반응하므로써 자체적인 condensation이나 변형이 일어나는 것으로 추측된다.⁸ 따라서, 그와 같은 dichloro 화합물들의 변형을 막고 Scheme 4에 따라 원하는 생성물들을 보다 좋은 수율로 얻기 위해서 화합물 9와 KF를 먼저 혼합한 다음 1시간 정도 교반시켜 metal complex가 형성되게 한 후 dichloro 화합물들을 일시에 부가시킴으로써 반응을 진행시켰다. 그 결과 역시 위에서 반응이 진행되지 않았던 dichloro 화합물들은 반응이 진행되지 않았으며, 반응이 진행되었던 화합물들은 수율이 상당히 상승되



Scheme 5.

었지만 dichloro 화합물들의 종류에 따라 큰 차이를 보였는데, 이것은 아마 dichloro 화합물들의 경쟁적인 반응 site에서 온 것으로 생각되어진다.

마지막으로, C-11 위치에 amine group이 결합된 화합물 4를 합성하기 위해서 먼저 문헌을^{10,11} 응용하여 formamide와 thionylchloride를 당량비로 혼합하여 vilsmeier reagent 11를 백색 고체로 얻었는데, 이 방법은 문헌에 따라 가열하는 것보다는 실온에서 교반하는 조건이 훨씬 많은 수율로 얻어졌다. 제조된 vilsmeier reagent 11은 drying pistol (P_2O_5)을 이용하여 하루저녁 건조시킨 다음 Scheme 5에 따라 화합물 9, 10과 반응을 진행시킴으로써 화합물 4를 얻었다.¹² 또한, 이 반응은 두 단계로 진행시킬 수가 있는데 먼저 화합물 9, 10과 CH_2Cl_2 , vilsmeier reagent 11을 혼합하여 하루저녁 reflux 시킨 뒤, 용매를 제거하고, 여기서 얻어진 crude 화합물에 CH_2Cl_2 와 Et_3N 을 부가시켜 24시간 동안 reflux하게 되면 화합물 4가 생성되는데 이 방법은 한 단계로 합성하는 것보다 수율은 증가되었다.

실 험

모든 반응들은 N_2 또는 Ar가스하에서 진행했다. 시약과 용매는 사용하기 전에 정제 과정에 따라 정제하였다. 모든 고체 생성물은 P_2O_5 를 사용하여 건조장치로 건조했다. 녹는점 측정은 Buchi 510 장치를 이용하였고, IR spectra는 KBr pellet을 만들어 Nicolet 5-DXB grating spectrophotometer를 사용하였고, UV spectra는 Beckmann DU-7000 spectrophotometer를 사용하였다. 또한 NMR spectra는 JEOL(JNM-EX 400 MHz)을 사용하였는데 TMS를 내부 표준물질로, 화학적 이동은 ppm(δ)을 단위로 나타냈다. GC/MS spectra는 Nermag사의 R10-10 C를 이용했으며, 생성물의 분리는 MPLC(YFLC-54 04-FC)와 Column chromatography를 이용했다. Co-

lumn관 충전제는 E. MERCK Silicagel 9385(230-400 mesh)와 Aldrich사의 Alumina 150 mesh(neutral)를 사용했다.

11-Dimethylamino-1,2-methylenedioxyanthra-9,10-quinone(2a). 화합물 9(0.1 g, 0.42 mmol)를 건조된 CH_2Cl_2 30 mL에 녹인 다음, 질소하에서 N,N' -dimethylformamide dimethylacetal 0.5 mL(4.16 mmol)을 가했다. 실온에서 24시간 동안 교반시킨 후, 용매는 제거하고 잔여물질은 column chromatography(10% EtOAc : CH_2Cl_2 , Et_3N 2 drops)로 분리하여 화합물 2a를 노란 고체로 76%(91 mg) 얻었다; mp 294~296 °C. 1H NMR($CDCl_3$): 8.30(m, 2H, ArH), 7.87(d, $J=8.42$ Hz, 1H, ArH), 7.79(m, 2H, ArH), 7.17(d, $J=8.43$ Hz, 1H, ArH), 6.31(s, 1H, CH), 4.02(s, 6H, 2xMe). IR(KBr): 3098, 2924, 1728, 1665, 1588, 1454, 1293, 1032, 990, 709 cm^{-1} . UV(MeOH): $\lambda_{max}(\log\epsilon)$ 252(2.28), 404(0.48) nm. MS: m/z 295 (M^+ , 14.4), 251(100).

5,8-Dihydroxy-11-dimethylamino-1,2-methylenedioxyanthra-9,10-quinone(2b). 2a에서와 같은 방법에 의해서 10으로부터 붉은색 고체 2b를 63%(0.15 g) 얻었다; mp 237~240 °C. 1H NMR($CDCl_3$): 13.17, 12.59(1H each, s, OH), 7.92(d, $J=8.43$ Hz, 1H, ArH), 7.32(d, $J=9.52$ Hz, 1H, ArH), 7.27(d, $J=9.52$ Hz, 1H, ArH), 7.26(s, 1H, CH), 7.21(d, $J=8.43$ Hz, 1H, ArH), 4.03(s, 6H, 2xMe). IR(KBr): 3478, 3020, 2924, 1735, 1602, 1560, 1447, 1264, 1229, 1152, 1069, 997, 772 cm^{-1} . UV(MeOH) $\lambda_{max}(\log\epsilon)$ 233(3.42), 490(1.19) nm. MS: m/z 327(M^+ , 9.8), 283(100).

11-Methoxy-1,2-methylenedioxyanthra-9,10-quinone(3a). 화합물 9(0.1 g, 0.42 mmol)를 건조된 DMF 20 mL에 녹인 다음, 질소하에서 KF(0.12 g, 2.08 mmol)를 부가시켰다. 10분 후 α,α' -dichloromethyl methyl ether 0.05 mL(0.5 mmol)를 가하고 실온에서 24시간 동안 교반시켰다. EtOAc와 물이 들어있는 분액여두로 반응물을 옮겨 유기층은 분리하고, 수용액층은 다시 EtOAc로 추출하여 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과한 뒤 용매를 제거시켰다. 얻어진 생성물은 column chromatography(CH_2Cl_2 : EtOAc 10%)로 분리하여 연노랑색의 고체화합물 3a를 83%(0.1 g)

로 얻었다; mp 221~224 °C. ¹H NMR(CDCl₃): 8.29 (m, 2H, ArH), 8.02(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.78(m, 2H, ArH), 7.26(s, 1H, CH), 7.23(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 3.50(s, 3H, OMe). IR(KBr): 3022, 2959, 1672, 1588, 1460, 1286, 1264, 1131, 997, 709 cm⁻¹. UV (MeOH): λ_{max}(logε) 252(3.82), 387(0.67) nm. MS: *m/z* 282(M⁺, 66.4), 251(100), 240(24.2).

5,8-Dihydroxy-11-methoxy-1,2-methylenedioxyanthra-9,10-quinone(3b). 10으로부터 3a와 같은 방법에 의해서 3b를 붉은색 고체로 78%(0.45 g) 얻었다; mp 185~187 °C. ¹H NMR(CDCl₃): 13.00, 12.81 (1H each, s, OH), 8.04(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.26~7.27(m, 2H, ArH), 7.19(s, 1H, CH), 3.52(s, 3H, OMe). IR(KBr): 3451, 3020, 2959, 1637, 1581, 1460, 1264, 1229, 1081, 878, 793 cm⁻¹. UV(MeOH): λ_{max}(logε) 231(1.02), 468 (0.26) nm. MS: *m/z* 314(M⁺, 100), 298(62.4), 283 (44.1), 267(50.4).

11-Amino-1,2-methylenedioxyanthra-9,10-quinone(4a). Vilsmeier reagent(11); Thionyl chloride 9.18 mL(125.89 mmol)를 반응 용기에 넣은 후 ice-bath로 냉각시켜 formamide 5 mL(125.89 mol)를 질소하에서 서서히 부가시켰다. 완전히 가한 후 실온에서 30분 정도 더 교반시킨 다음, 무수 EtOH 300 mL가 들어있는 용기속에 붓고 다시 ice-bath로 냉각시켰다. 생성된 고체는 여과하여 차가운 무수 EtOH로 여러번 씻어주었다. 생성물 11은 공기중에 건조시킨 뒤 건조 장치에서 하루저녁 건조하여 백색 고체로 95%(12 g) 얻었다; mp >300 °C. IR(KBr): 3149, 3043, 2804, 2010, 1750, 1398, 667 cm⁻¹. UV (MeOH) λ_{max}(logε) 202(0.25), 209(0.18) nm.

화합물 9(1.0 g, 4.16 mmol)을 건조된 CH₂Cl₂ 100 mL에 완전히 녹인 다음 질소하에서 Vilsmeier reagent 11(1.66 g, 16.65 mmol)을 부가시켰다. 즉시 Et₃N 11.60 mL(83.26 mmol)를 가하고 3일 동안 환류시켰다. 용매를 제거시킨 다음 부생성물인 Et₃N HCl salt를 CH₂Cl₂/acetone으로 재결정하여 제거하고 생성물은 column chromatography(CH₂Cl₂: EtOAc 10%)로 분리하여 화합물 4a를 노란색 고체로 75%(0.83 g) 얻었다; mp 235~237 °C. ¹H NMR(CDCl₃): 8.31 (m, 2H, ArH), 7.98(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.79(m,

2H, ArH), 7.15(d, *J*=8.79 Hz, 1H, ArH), 6.32(s, 1H, CH), 1.77(brs, 3H, NH₂). IR(KBr): 3450, 3088, 2938, 1665, 1475, 1447, 1257, 1032, 934, 716 cm⁻¹. UV(MeOH): λ_{max}(logε) 249(0.78), 399(0.18) nm. MS: *m/z* 267(M⁺, 40.8), 251(100), 223(60.4).

11-Amino-5,8-dihydroxy-1,2-methylenedioxyanthra-9,10-quinone(4b). 10으로부터 4a와 같은 방법에 의해서 노란 고체화합물로 4b를 61%(0.2 g) 얻었다; mp 279~283 °C. ¹H NMR(CDCl₃): 13.07, 12.86(1H each, s, OH), 8.03(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.26~7.30(m, 2H, ArH), 7.19(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 6.35(s, 1H, CH). IR(KBr): 3437, 3085, 2924, 1630, 1460, 1257, 1222, 1032, 920, 786 cm⁻¹. UV(MeOH): λ_{max}(logε) 233(0.88), 467(0.25) nm. MS: *m/z* 299(M⁺, 35.3), 283(100), 268(57.2).

11-Carboxy-1,2-methylenedioxyanthra-9,10-quinone(5). 질소하에서 화합물 9(0.1 g, 0.42 mmol)을 건조된 DMF 20 mL에 녹인 뒤 KF 0.12 g(2.08 mmol)을 부가시켜 1시간 동안 교반시켰다. Dichloroacetic acid 40 μL(0.50 mmol)를 가하여 하루저녁 실온에서 교반시킨 뒤 48시간 동안 환류시켰다. DMF를 제거하고 methylenechloride에 녹인 다음 column chromatography(CH₂Cl₂: EtOAc 2%)를 이용하여 노란 고체화합물 5를 45%(54 mg) 분리하였다; mp 296~298 °C. ¹H NMR(DMSO-d₆): 8.18(m, 2H, ArH), 7.86(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.80(s, 1H, COOH), 7.77(m, 2H, ArH), 7.17(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 6.28(s, 1H, CH). UV(MeOH): λ_{max}(logε) 249 (1.64), 402(0.33) nm. MS: *m/z* 296(M⁺, 70.2), 251 (100).

2-(1-Carbamoyl-1-chloromethoxy)-1-hydroxyanthra-9,10-quinone(6). 2,2-Dichloroacetamide를 이용하여 화합물 5와 같은 방법에 의해서 화합물 6을 노란색 고체로 17%(43 mg) 얻었다; mp 181~184 °C. ¹H NMR(CDCl₃): 12.62(s, 1H, OH), 8.32(m, 2H, ArH), 7.83(m, 2H, ArH), 7.70(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.67(s, 1H, CHCl) 7.32(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH). UV(MeOH): λ_{max}(logε) 214(0.99), 250(1.37), 402(0.26) nm. MS: *m/z* 331(M⁺, 34.3), 239(100).

2-(1-Chloro-2-hydroxyethoxy)-1-hydroxyanthra-9,10-quinone(7). 2,2-Dichloroethanol을 이용

하여 화합물 5와 같은 방법에 의해서 화합물 7을 황색 고체로 50%(0.12 g) 얻었다; mp 146~149 °C. ¹H NMR(CDCl₃): 12.59(s, 1H, OH), 8.29(m, 2H, ArH), 7.80(m, 2H, ArH), 7.68(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.53(t, *J*=7.33 Hz, 1H, CHCl), 7.31(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 2.78(d, *J*=7.33 Hz, 2H, CH₂), 2.37(s, 1H, OH). UV(MeOH): λ_{max}(logε) 221(1.45), 252(2.10), 404(0.42) nm. MS: *m/z* 318(M⁺, 47.2), 239(100).

2-(1-Chloroacetyloxy)-1-hydroxyanthra-9,10-quinone(8). 1,1-Dichloroacetone을 이용하여 화합물 5와 같은 방법에 의해서 화합물 8을 황색 고체로 23%(58 mg) 얻었다; mp 172~176 °C. ¹H NMR(CDCl₃): 12.62(s, 1H, OH), 8.32(m, 2H, ArH), 7.83(m, 2H, ArH), 7.70(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 7.67(s, 1H, CHCl), 7.32(d, *J*=8.06 Hz, 1H, ArH), 2.58(s, 3H, CH₃). UV(MeOH): λ_{max}(logε) 217(1.58), 250(2.14), 401(0.42) nm. MS: *m/z* 330(M⁺, 50.6), 239(100).

본 연구는 1993년도 교육부 기초과학육성연구비(BSRI-93-341)의 지원에 의한 것임.

인 용 문 헌

- (a) Chang, P.; Lee, K. H.; Shingu, T.; Hirayama, T.; Hall, I. H. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 206. (b) Chang, P.; Lee, K. H. *Photochemistry* **1984**, *23*, 1733.
- (a) Chang, P.; Lee, K. P. *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 948. (b) Khanapure, S. P.; Biehl, E. R. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52*, 1357.
- Rho, Y. S.; Park, S. H.; Kim, S. Y.; Yun, Y. K.; Cho, I. H. *Bull. Kor. Chem. Soc.* **1994**, *15*, 560
- Hanessian, S.; Moralioglu, E. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 233.
- Meerwein, H.; Florian, H.; Schon, N.; Stopp, G. *Ann.* **1961**, *1*, 641.
- (a) Hanessian, S.; Bargiotti, A.; LaRue, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *8*, 737. (b) Camps, P.; Cardellach, J.; Font, J.; Ortuno, R. M.; Ponsati, O. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2395.
- (a) Kume, A.; Tanimura, H.; Nishiyama, S. I.; Sekine, M.; Hata, T. *Syn.* **1985**, 408; Vanhessche, K.; Eycken, E. V.; Vandewalle, M.; Roper, H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2337. (b) Bestmann, H. J.; Roth, D. *Synlett* **1990**, 751. (c) Hudlicky, T.; Price, J. D. *Synlett* **1990**, 159. (d) Taylor, E. C.; Chiang, C. S. *Syn.* **1977**, 467. (e) Patwardhan, S. A.; Dev, S. *Syn.* **1974**, 348. (f) Jarman, M.; Reese, C. B.; Sulston, J. E. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2301. (g) Cabidu, S.; Melis, S. *Syn.* **1975**, 660. (h) Eckstein, F.; Cramer, F. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 995.
- (a) Bonthron, W.; Cornforth, J. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 1202. (b) Clark, J. H.; Miller, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 229. (c) Clark, J. H.; Holland, H. L.; Miller, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *38*, 3361.
- Graefe, J.; Bayerl, B.; Kleinpeter, E.; Muhlstadt, M. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 3305.
- Bosshard, H. H.; Mary, R.; Schmid, M.; Zollinger, H. *Hel. Chem. Acta* **1959**, 1653. (b) Walborsky, H. M.; Niznik, G. E. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 187. (c) Eilingsfeld, H.; Seefelder, M.; Weidinger, H. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 836.
- Hall, L. A. R.; Stephens, V. C.; Burckhalter, J. H. *Org. Syn. Coll.* **IV**, 333.
- Ege, G.; Frey, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *41*, 4217.