

(-)-4-(파라클로로비페닐)-2-히드록시테트론 산의 합성

권순경[#] · Donald T. Witiak^{*}

덕성여자대학교 약학대학, *위스콘신대학교 약학대학

(Received August 8, 1996)

Synthesis of (-)-4-(*p*-Chlorobiphenyl)-2-hydroxytetronic Acid

Soon-Kyoung Kwon[#] and Donald T. Witiak^{*}

College of pharmacy, Duk-Sung Women's University Seoul 132-714, Korea

^{*}School of pharmacy, University of Wisconsin Madison, Wisconsin 53706, U. S. A.

Abstract— 4-Aryl-2-hydroxytetronic acids which can be construed as a "lipophilic vitamin C analogue", are known to have antilipidemic and antiaggregatory activities in stead of antiscorbutic activity of vitamin C. A new compound 4-(*p*-chlorobiphenyl)-2-hydroxytetronic acid (**8**), which is structurally closely connected with the most active 4-(*p*-chlorophenyl)-2-hydroxytetronic acid, was synthesized from -(*p*-chlorobiphenyl)- α -hydroxyacetic acid (**1**) through 7 steps as a potentially bioactive compound.

Keywords □ (-)-Methyl α -(*p*-chlorobiphenyl)- α -hydroxyacetate, 2-hydroxytetronic acid, (-)-4-(*p*-chlorobiphenyl)-2-hydroxytetronic acid, antilipidemic activity, antiaggregatory activity

L-Ascorbic acid(Vitamin C)는 4번 위치가 친수성기로 치환된 카르보닐 enediol구조의 락톤인 2-hydroxytetronic acid로서 산성에서 환원성이 강하므로 aci-reductone^{1,2)} 계열 화합물로 분류된다. Enediol구조임에도 안정한 것은 2중 결합이 락톤 고리의 카르보닐기와 conjugation관계에 있을 뿐만 아니라 카르보닐 endiol이 2중 5원환의 양성자성 킬레이트를 형성할 수 있기 때문인 것으로 생각된다(Fig. 1 참조).³⁾ Tetronic acid 부분구조는 ascorbic acid뿐만 아니라 다른 많은 천연화합물 중에서 도 발견되고 있다.⁴⁻¹⁰⁾ 1950년대 4번 위치의 친수성기가 지용성인 아릴기로 치환된 화합물이 일부 합성되었음에도 불구하고 생리활성은 전혀 검토된 바 없다.

화학구조적으로 4-aryl-2-hydroxytetronic acid는 "지용성 Vitamin C 동족체"로 간주될 수 있으나, 생리활성은 서로 상이해서 vitamin C나 또는 그 산화물의

항피혈작용은 전혀 존재하지 않는 반면 cholesterol저하작용과 혈소판응집억제작용이 탁월하다는 사실이 1982년 Witiak 등¹¹⁾에 의해서 처음 밝혀졌다. 4번 위치가 알킬이나 아릴로 치환된 2-hydroxytetronic acid유도체 합성법이 문헌에 보고된 것은 극소수이다.

Dahn¹²⁻¹⁴⁾ 등은 염기성에서 알데히드, glyoxal 그리고 KCN으로부터 4-아릴동족체의 합성을 보고했으며, Ireland 등^{4,5)}은 4,4-dimethyl동족체 합성을, Schank 등¹⁵⁾, Witiak 등¹⁶⁾, Clemo 등¹⁷⁾ 그리고 Ladlow 등¹⁸⁾은 스피로동족체 합성을 그리고 Witiak 등¹⁹⁾은 benzopyrane동족체 합성을 보고한 바 있다.

Tetronic acid유도체 중에서 항cholesterol작용과 항혈소판응집작용이 가장 강력한 것으로 알려진 화합물은 4-(*p*-chlorophenyl)-2-hydroxytetronic acid¹¹⁾이므로 bioisosterism에 입각하여 우수한 생리활성이 기대되는 지용성이 강화된 동족체, 즉 4번 위치에 *p*-chlorophenyl대신에 *p*-chlorobiphenyl이 치환된 동족체 합성을 시도했으며 α -(*p*-chlorobiphenyl)- α -hydroxyacetic acid²⁰⁾ (**1**)에서 7단계(Scheme I 참조)

[#] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 02-901-8393 (팩스) 02-901-8386

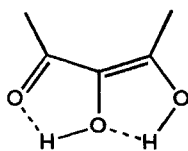
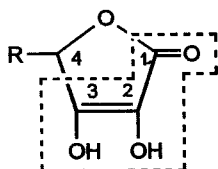
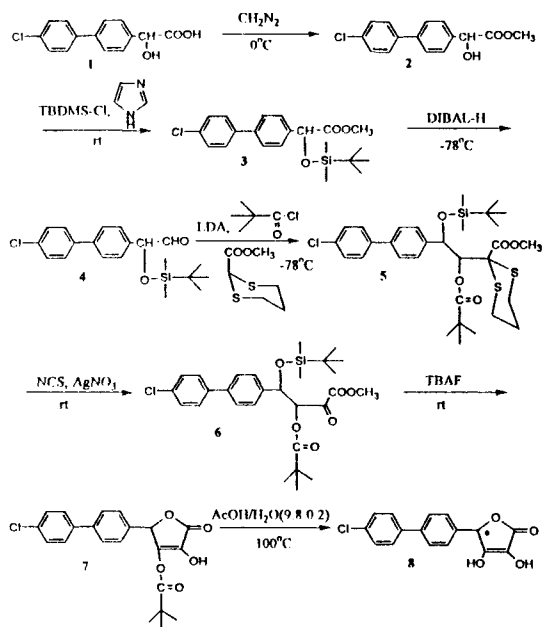


Fig. 1 — Chelate Structure of aci-reductones.



R=H. 2-Hydroxytetronic acid
 R=HOCH₂CH(OH)-. Ascorbic acid
 R=Ar. 4-Aryl-2-hydroxytetronic acid

Fig. 2 — Tetronic acid derivatives.

Scheme I — Synthetic route of 4-(*p*-chlorobiphenyl)-2-hydroxytetronic acid from α -(*p*-chlorobiphenyl)- α -hydroxyacetic acid.

를 거쳐 합성에 성공했기에 이를 보고하고자 한다.

실험방법

기기

본실험에 사용된 시약은 Aldrich, Sigma, Merck에서 구입한 일급시약이다. NMR 스펙트럼은 TMS를 표

준 물질로 하여 300 MHz Gemini Varian NMR 분광계로 측정하였고 용매는 DMSO-d₆와 CDCl₃을 사용하였다. Multiplicity는 s=singlet, d=doublet, t=triplet, m=multiplet으로 약하여 표시하였다. 용점은 Fisher-Johns Melting Point apparatus로 측정하였고, 반응의 진행은 Silicagel 60F 254로 피막된 TLC 판을 hexane:ethyl acetate=9:1, chloroform:methanol=9:1 등의 용매로 전개시켜 UV light로 확인하였다. 선광도는 Polarimeter, Perkin-Elmer 241로 측정했고 column chromatography에는 silicagel 60Å (70-230 mesh, Aldrich)을 사용했다.

(-)-Methyl α -(*p*-chlorobiphenyl)- α -hydroxyacetate의 합성(2)

750 ml 무수 ether에 3.94 g(0.015 mol) (-)- α -(*p*-chlorobiphenyl)- α -hydroxyacetic acid(1)를 용해하고 0°C로 냉각한 다음 교반하면서 diazomethane ether²²⁾용액을 담황색이 유지될 때까지 소량씩 가했다. 그 후 계속하여 0°C에서 30분간 교반한 후 상온에서 30분간 교반했다. Hood내에서 가온하여 과량의 diazomethane을 휘발시킨 후 ether를 증류하여 백색결정을 얻었다.

수득율 - 4.1 g(98.8%), m.p.100~101°C, $[\alpha]_D^{20} = -108.67$ (c 0.015, C₂H₅OH), ¹H-NMR(CDCl₃) δ 3.47(d, 1H, OH), 3.80(s, 3H, OCH₃), 5.21(d, 1H, CH), 7.20~7.65(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄)

(-)-Methyl α -(*p*-chlorobiphenyl)- α -(*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetate의 합성(3)

질소 가스하에서 15 ml DMF에 건조한 3.60 g(0.013 mol) (-)-methyl α -(*p*-chlorobiphenyl)- α -hydroxyacetate(2)를 용해한 후 이어서 3.01 g(0.02 mol) TBDMS-Cl와 1.36 g(0.02 mol) imidazole을 추가하고 상온에서 20시간 교반했다. 반응혼합액에 200 ml ether를 가한 다음 50 ml 물과 50 ml 포화수금물로 각각 2회씩 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 ether를 감압증류했다. 투명한 유상 물질은 잠시 후 고화되어 백색결정으로 변했다.

수득율 - 5.03 g(99%), m.p. 97~98°C, $[\alpha]_D^{20} = -72.3$ (c 0.017, C₂H₅OH), ¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.06(s, 3H, Si-CH₃), 0.12(s, 3H, Si-CH₃), 0.96(s, 9H, C(CH₃)₃), 3.63(s, 3H, OCH₃), 5.2(s, 1H, CH), 7.32~

7.60(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄)

(-)- α -(*p*-Chlorobiphenyl)- α -(*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetaldehyde의 합성(4)

증류장치에 150 ml 건조 toluene을 넣고 70 ml toluene을 증류하고 나머지 80 ml toluene에 4.70 g (0.012 mol/l) (-)-methyl α -(*p*-chlorobiphenyl)- α -(*tert*-butyldimethylsilyloxy)acetate(3)를 용해한 후 N₂ 가스하에서 -78°C(CO₂/acetone)에서 15 ml 1.0 M DIBAL-H toluene 용액을 septum을 통해 주사기로 10분간에 걸쳐서 적가했다. 계속하여 1.5시간 교반했다. 반응혼합물을 160 g 얼음+160 ml chloroform혼액에 붓고 160 ml chloroform으로 반응용기 씻은 것을 위의 혼액에 합친다음 30분간 맹렬히 교반했다. 분액깔대기로 chloroform층을 분리하고 난 후 물층을 160 ml chloroform으로 1회 추출하고 이 chloroform추출액을 모두 합쳤다. Chloroform액을 130 ml 포화소금물로 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과했다. Chloroform과 toluene을 감압증류한 후 계속하여 감압하에서 20시간 건조하여 순수한 유상 잔류물을 얻었다.

수득물 - 4.28 g(98.6%), $[\alpha]_D^{20} = -41.90$ (c 0.021, C₂H₅OH), ¹H-NMR(CDCl₃) δ 0.06(s, 3H, Si-CH₃), 0.12(s, 3H, Si-CH₃), 0.96(s, 9H, C(CH₃)₃), 5.06(s, 1H, CH) 7.26~7.69(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄), 9.55(s, 1H, CHO)

(-)-[α -Pivaloyloxy- α -(2-carbomethoxy-1,3-dithiolanyl)- β -(*p*-chlorobiphenyl)- β -(*t*-butyldimethylsilyloxy)ethane의 합성(5)

20 ml 건조 THF에 1.07 g(6.5 mmol) methyl 1,3-dithiolane-2-carboxylate를 혼합한 후 -78°C로 냉각하고 N₂ 가스하에서 교반하면서 4.40 ml(6.5 mmol) 1.5 M LDA mono(tetrahydrofuran) cyclohexane용액을 septum을 통해 주사기로 서서히 적가했다. 적가완료 후 반응 혼합물을 실온에서 10분간 교반하고 다시 -78°C에서 1시간 교반했다. 다른 용기에 4 ml 건조 THF, 2.10 g(6 mmol) (-)-aldehyde(4) 그리고 0.83 ml(6.5 mmol) pivaloyl chloride를 혼합하고 이를 주사기에 옮겼다. 앞의 반응 혼합물에 나중 반응혼합물을 septum을 통해 20분에 걸쳐서 적가하고 -78°C에 1.5시간 교반한 후 실온에서 1시간 교반했다. 그 후 200 ml ether를 가

하여 희석한 후 50 ml 물로 1회, 50 ml 5% HCl로 2회 세척했고 반복해서 50 ml 물로 1회 그리고 50 ml 포화소금물로 1회 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조했다. 용매를 감압증류한 후 담황색 유상 잔유물을 column chromatography(silicagel, ethyl acetate : hexane=5 : 95)로 정제했다. 용매를 감압증류하고 남은 담황색 유상 잔유물을 진공에서 2시간 건조했다. 유상 물질은 서서히 고화되었다.

수득물 - 2.7 g(72%), m.p. 53~55°C, ¹H-NMR(CDCl₃) δ -0.31(s, 3H, Si-CH₃), 0.09(s, 3H, Si-CH₃), 0.88(s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.28(s, 9H, COC(CH₃)₃), 1.94(m, 2H, -CH₂-), 2.71(t, 2H, S-CH₂), 2.90~3.24(dt, 2H, S-CH₂), 3.51(s, 3H, OCH₃), 5.30(d, 1H, CH-OSi), 5.67(d, 1H, CH-O-C=O), 7.30~7.67(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄)

(-)-Methyl 4-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-4-(*p*-chlorobiphenyl)-3-pivaloyloxy-2-oxobutanoate의 합성(6)

35 ml acetonitrile : water(8:2)에 1.16 g(8.7 mmol) N-chlorosuccinimide와 1.63 g(9.6 mmol) AgNO₃를 용해한 다음 교반하면서 1.10 g(1.75 mmol) pivaloyl dithiolane 유도체(5)를 3.5 ml acetone에 용해한 용액을 서서히 가하고 실온에서 25분간 교반했다. 그 후 1분 간격으로 다음 시약을 차례로 가하브로써 산화반응을 정지시켰다. 즉 반응용액에 1.7 ml Na₂SO₃ 포화용액을 가하고 다시 1분 후에 1.7 ml Na₂CO₃ 포화용액을 그리고 1분 후에는 1.7 ml 포화소금물을 가했다. CH₂Cl₂ : hexane(1:1) 혼합용매로 추출한 후 35 ml 물로 2회, 35 ml 포화소금물로 1회 세척했고 무수 MgSO₄로 건조했으며 용매를 감압증류하여 유상 잔유물을 얻었다. Column chromatography(silicagel, ethyl acetate : hexane=5 : 95)로 정제했다.

수득물 - 0.8 g(86%), ¹H-NMR(CDCl₃) δ -0.22(s, 3H, Si-CH₃), -0.02(s, 3H, Si-CH₃), 0.84(s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 1.11(s, 9H, COC(CH₃)₃), 3.87(s, 3H, OCH₃), 5.04(d, 1H, CHOSi), 5.68(d, 1H, COOCH), 7.32~7.68(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄)

(-)-4-(*p*-Chlorobiphenyl)-2-pivaloyloxytetronic acid의 합성(7)

40 ml 건조 THF에 0.78 g(1.48 mmol) α -keto

ester(6)를 용해한 후 상온에서 교반하면서 N₂ 가스하에서 1.7 ml(1.7 mmol) 1.0 M TBAF의 THF용액을 조금씩 가하고 15분간 계속 교반했다. 그 후 반응혼합물에 10 ml 10% HCl를 가하고 150 ml ether로 추출한 후 20 ml 5% HCl로 1회 세척했고, 20 ml 물로 2회 세척 그리고 20 ml 포화소금물로 1회 세척했다. 무수 Na₂SO₄로 건조한 후 용매를 증류하여 담황색의 유상 잔유물을 얻었다. Column chromatography (silicagel, CHCl₃ : CH₃OH : CH₃COOH=450 : 50 : 1)로 정제했다.

수득물 — 0.50 g(88%), $[\alpha]_D^{20} = -66.0$ (c 0.01, MeOH), ¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.33(s, 9H, C(CH₃)₃), 2.17(s, 1H, OH), 5.69(s, 1H, CH), 7.30~7.75(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄)

(-)-4-(*p*-Chlorobiphenyl)-2-hydroxytetronic acid의 합성(8)

15 ml AcOH/H₂O(9.8:0.2)에 0.193 g(0.5 mmol) pivaloyloxy tetronic acid(7)를 용해하고 100°C에서 N₂ 가스하에서 24시간 교반했다. 반응용매를 감압증류하여 남은 황갈색 잔사를 column chromatography (silicagel, CHCl₃ : CH₃OH : CH₃COOH=450 : 50 : 1)로 정제했다.

수득물 — 0.065 g(43%), m.p. 157~158°C, $[\alpha]_D^{20} = -130.0$ (c 0.01, CH₃OH), ¹H-NMR(DMSO-d₆) δ 3.36(s, 2H, 2×OH), 5.77(s, 1H, CH), 7.34~7.80(m, 8H, C₆H₄-C₆H₄)

결과 및 고찰

4-Aryl-2-hydroxytetronic acid합성의 대표적인 방법은 Dahn¹²⁾ 등의 방법으로서 aryl aldehyde, glyoxal 그리고 KCN을 염기성에서 반응시키는 것이다. 이 방법으로 목적화합물인 4-(*p*-chlorobiphenyl)동족체를 합성하려면 4'-chlorobiphenyl-4-carboxaldehyde가 필요하다. 문헌에 있는 Link²¹⁾ 등의 방법으로는 이 aldehyde의 수득율이 너무 낮아서 활용할 수 없을 뿐만 아니라 Dahn 등의 방법으로 4-(*p*-chlorobiphenyl)동족체가 합성되지 않았다.

그래서 새로운 방법을 모색했으며 (-)-α-(*p*-chlorobiphenyl)-α-hydroxyacetic acid를 출발물질로 하여 7단계로 합성에 성공했으며 각 단계마다 수득율이 비

교적 좋았으나 최종단계인 pivaloyl 가수분해의 수득율은 43%로 가장 낮았다. (-)-α-(*p*-Chlorobiphenyl)-α-hydroxyacetic acid를 diazomethane²²⁾으로 메틸 에스테르화 하였으며 반응은 정량적으로 진행되었다. ¹H-NMR에서 새로 나타난 3.80 ppm의 강한 singlet는 O-CH₃라고 할 수 있으므로 메틸 에스테르임이 확인되었다. 선광도는 출발물질과 동일하게 좌선성(1)이었다.

DIBAL-H환원조작에²⁴⁾ 앞서 α-히드록실기는 TBD-MS-Cl(*tert*-butyldimethylsilyl chloride)²³⁾를 이용하여 silyl화하여 보호했다. 반응액 중에 첨가된 imidazole은 산결합체로 반응 중 생성되는 HCl과 결합하여 염을 형성하므로써 반응을 촉진시킨다. 전개용매로 hexane : ethyl acetate=9:1를 사용하여 TLC 결과 출발물질은 소실되고 생성물의 단일점(Rf=0.52)만이 나타난 것으로 보아 hydroxyl기의 silyl화가 완전히 진행되었음을 확인할 수 있었다.

¹H-NMR에서 규소(Si)에 결합되어 있는 2개의 메틸기는 0.06 ppm과 0.12 ppm에서 각각 singlet로 분리하여 나타났으며, *tert*-butyl기는 0.96 ppm에서 singlet로 나타났고 출발물질의 히드록실기에 해당되는 3.47 ppm의 doublet는 사라진 것으로 보아서 목적했던 화합물임을 확인할 수 있었다. Silyl화 화합물은 α-히드록실 에스테르와 동일하게 선광도가 좌선성(1)이었고 강한 박하향을 갖고 있었다.

¹H-NMR에서 3.63 ppm에 singlet로 나타났던 에스테르의 O-CH₃기가 없어지고 9.55 ppm에 작은 singlet가 새로 나타난 것으로 보아 aromatic aldehyde임이 확인되었다. DIBAL-H에 의한 에스테르의 aldehyde로의 환원은 성공적이었으며 정량적으로 합성할 수 있었다. 선광도는 α-silyl methyl ester와 동일하게 좌선성이었다

Aldehyde(4)의 카르보닐 탄소에 α-COCOOCH₃(glyoxylic acid methyl ester)의 도입은 Belletire 등²⁵⁾의 방법을 활용했다. Methyl 1,3-dithiolane 2-carboxylate의 리튬 염(2-lithium-2-carbomethoxy-1,3-dithiolane)를 pivaloyl chloride와 함께 작용시키면 pivaloyl dithiolane유도체(5)가 형성되며 이를 산화하면 1,3-thiolane이 분해되어 카르보닐로 된다.²⁶⁾ 이 반응에서 2-carbomethoxy-1,3-dithiolane anion은 친핵체로서 카르보닐 탄소를 공격하며 반응조건만 맞으면 비교적 좋은 수득율로 반응이 진행되었다. 1,3-Di-

thiolane의 리튬 염은 무수조건하에서 저온에서 methyl 1,3-dithiolane carboxylate에 cyclohexane용액 상태의 LDA(lithium diisopropylamide)를 가하여 형성시켰다.

¹H-NMR에서 새로 나타난 signal로서 pivaloyl group은 1.28 ppm에서 singlet로 그리고 1,3-dithiolane의 2개 S-CH₂는 2.71 ppm과 2.90~3.42 ppm에서 각각 triplet와 double triplet로 그리고 -CH₂-는 1.94 ppm에서 multiplet로 나타났으며 메틸 에스테르는 3.51 ppm에서 singlet로 나타났다.

1,3-Dithiolane은 카르보닐화합물의 thioacetal형태이므로 카르보닐기가 보호된 상태이며 이를 가수분해하면 카르보닐기가 재생된다. 그러나 1,3-dithiolane유도체는 안정한 화합물로서 가수분해가 용이하지 않은 것으로 알려져 있었으나 다음 2가지 방법이 개발되었다. 수은 2가염인 HgCl₂를 이용하는 방법으로서 80~95% methanol에서 가열하여 가수분해시키는 방법과 N-halosuccinimide인 NBS(N-bromosuccinimide)나 NCS를 AgNO₃와함께 상온에서 acetonitrile-물에서 산화성 가수분해를 시키는 방법이 있다^{26, 27)}. 본 실험에서는 두번째 방법을 적용하여 좋은 결과로 α-keto ester(6)를 얻었다. 산화반응은 신속히 진행되므로 25분 후에는 환원제(Na₂SO₃)를 가하여 산화작용을 중단시켜야 하며 산화반응 시간이 길어지면 오히려 수득율이 저하된다. ¹H-NMR상에서 dithiolane에 해당되는 모든 신호가 없어진 것을 확인할 수 있었다.

화합물(6)은 TBAF(tetrabutylammonium fluoride)의 존재하에서 용이하게 고리화반응이 일어나 락톤고리(7)가 형성되었다. TBAF는 염기로 작용하는 이온성 불소화합물로 유기합성분야에서 점차 주목받고 있다. 특히 분자내 축합에 의한 고리형성반응을 촉진한다^{28, 29)}. ¹H-NMR에서 메틸 에스테르와 TBDMS의 메틸 신호가 모두 없어졌다.

최종단계인 pivaloyl기의 가수분해는 의외로 용이하지 않아서 수득율이 43%로 가장 낮았다. 가수분해 온도는 100°C가 가장 적합했으며 반응시간은 길면 길수록 수득율이 오히려 감소되었다. 또한 초산중에 수분의 양도 수득율에 중요한 영향을 미쳤다. 최종화합물인 (-)-4-(p-chlorobiphenyl)-2-hydroxytetronic acid(8)은 출발물질과 동일하게 좌선성(*l*)이었으며 키랄 중심의 절대배열 규명과 생리활성 검색은 진행중에 있다.

문 헌

- 1) Von Euler, H. und Eistert, B. : *Chemie und Biochemie der Reduktone und Reduktonate*. Ferdinand Euke Verlag Stuttgart, 1957, p 197.
- 2) Haynes, L. J. and Plimmer, J. R. : Tetronic acids. *Quart. Rev. Chem. Soc.* **14**, 292 (1960).
- 3) Schank, K. : Reductones. *Synthesis* 176 (1972).
- 4) Ireland, R. E. and Thompson, W. J. : An approach to the total synthesis of chlorothricolide : The synthesis of the top half. *J. Org. Chem.* **44**, 3041 (1979).
- 5) Ireland, R. E. and Varney, M. D. : An approach to the total synthesis of chlorothricolide : The synthesis of (±)-19, 20-dehydro-24-O-methylchlorothricolide, methyl ester, ethyl carbonate. *J. Org. Chem.* **51**, 635 (1986).
- 6) Trifonov, L. S., Dreiding, A. S., Hoesch, L. and Rast, D. M. : Isolation of four hexaketides from *Verticillium intertextum*. *Helv. Chim. Acta.* **64**, 1843 (1981).
- 7) Wrobel, J. E. and Ganem, B. : Total synthesis of (-)-vertinolide. A general approach to chiral tetronic acids and butenolides from allylic alcohols. *J. Org. Chem.* **48**, 3761 (1983).
- 8) Doherty, A. M. and Ley, S. V. : Synthetic studies towards the acyltetronic acid ionophore M 139603. *Tetrahedron Lett.* **27**, 105 (1986).
- 9) Kobayashi, J., Ohizumi, Y. and Nakamura, H. : Hippospongins, a novel furanosesterterpene possessing antispasmodic activity from the Okinawan marine sponge *Hippospongia* sp. *Tetrahedron Lett.* **27**, 2113 (1986).
- 10) Takeda, K., Sato, M. and Yoshii, E. : Synthesis of (±)-ircinianin, A marine sponge sesterterpene. *Tetrahedron Lett.* **27**, 3903 (1986).
- 11) Witiak, D. T., Kokrady, S. S., Patel, S. T., Huzoor-Akbar, Feller, D. R. and Newmann, H. A. I. : Hypocholesterolemic and antiaggregatory properties of 2-hydroxytetronic acid, Redox analogues and their relationship to clofibrilic acid. *J. Med. Chem.* **25**, 90 (1982).
- 12) Dahn, H., Lawendel, J. S., Hoegger, E. F. and Schenker, E. : Die Gewinnung von 4-Aryl-2-oxytetronimidinen aus aromatischen und het-

- erocyclisch-aromatischen Aldehyden, Glyoxal and Cyanid. *Helv. Chem. Acta* **37**, 1309 (1954).
- 13) Dahn, H. and Lawendel, J. S. : Die Struktur-aufklaerung der 4-Aryl-2-oxytetronimide. *Helv. Chim. Acta* **37**, 1318 (1954).
- 14) Dahn, H. and Hauth, H. : Ueber Decarboxy-lierung und Reduktion von 4-Phenyl-2,3-diketo-butyrolacton. *Helv. Chim. Acta* **39**, 1366 (1956).
- 15) Schank, K. und Blattner, R. : 5-und 6-Ring-Reduktone aus 2-Diazo-1,3-dicarbonylverbindungen. Eine schonende Alternative zur klassischen "Verknuechungsmethode". *Chem. Ber.* **114**, 1958 (1981).
- 16) Witiak, D. T. and Tehem, A. K. : Synthetic approaches to 4-spiro-2-hydroxytetronic acids. *J. Org. Chem.* **52**, 2324 (1987).
- 17) Clemo, N. G. and Pattenden, G. : Synthesis of isoaspartetrinin, isogregatin and related O-methyltetronic acids. Reassignment of 5-methoxyfuran-3-(2H)-one structures to the aspartetrinin group of natural products. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 2407 (1985).
- 18) Ladlow, M. and Pattenden, G. : Total Synthesis of (±)Alliacolide. *Tetrahedron Lett.* **26**, 4413(1985).
- 19) Witiak, D. T., Kim, S. K., Romstedt, K., Newman, H. A. I. and Feller, D. R. : Comparative antiaggregatory activity in human platelets of a benzopyranone aci-reductone, clofibril acid, and a 2,3-dihydrobenzofuran analogue. *J. Med. Chem.* **29**, 2170(1986).
- 20) Kwon, S. K. : Synthesis of (±)- α -hydroxy- α -(*p*-chlorobiphenyl)acetic acid and its resolution. *Yakhak Hoeji* **39**, 433(1995).
- 21) Link, P. A. J., van der Plas, H. C. and Muller, F. : Synthesis of water soluble 8-substituted 5-deazaflavins. *J. Heterocyclic Chem.* **22**, 873(1985).
- 22) Black, T. H. : The preparation and reactions of diazomethane. *Aldrichchimica Acta* **16**, 3(1983).
- 23) Corey, E. J. and Venkateswarlu, A. : Protection of hydroxyl group as *tert*-butyldimethylsilyl derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6190(1972).
- 24) Winterfeld, E. : Application of diisobutylaluminium hydride(DIBALH) and triisobutyl aluminium(TIBA) as reducing agents in organic synthesis. *Synthesis* 617(1975).
- 25) Belletire, J. L., Walley, D. R. and Fremont, S. L. : Dealkylative decarboxylation. IV. A novel approach to ketene thioacetals. *Tetrahedron Lett.* **25**, 5729(1984).
- 26) Seebach, D. : Nucleophile Acylierung mit 2-Lithium-1,3-dithianen bzw.-1,3,5-trithianen. *Synthesis* 17(1969).
- 27) Corey, E. J. and Erickson, B. W. : Oxidative hydrolysis of 1,3-dithiane derivatives to carbonyl compound using N-halosuccinimide reagents. *J. Org. Chem.* **36**, 3553(1971).
- 28) Corey, E. J. and Snider, B. B. : A total synthesis of (±)-fumagillin. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2549(1972).
- 29) Clark, J. H. : Fluoride ion as a base in organic synthesis. *Chem. Rev.* **80**, 429(1980).