

軸不斉機能分子素子による不斉空間の構築と
触媒的立体制御

平成7年度科学研究費補助金（一般研究C）

研究成果報告書

静岡大学附属図書館



030850277 2

平成8年3月

研究代表者 依田秀実
(静岡大学工学部助教授)

軸不斉機能分子素子による不斉空間の構築と
触媒的立体制御

平成7年度科学研究費補助金（一般研究C）
研究成果報告書

平成8年3月

研究代表者 依田秀実
（静岡大学工学部助教授）

はしがき

生体内中で酵素があらゆるところで極めて高い不斉識別を行っており、その詳細が近年具体的に解明されつつある。一方、有機化学的手法による立体区別反応は、生体内反応では得ることが困難な鏡像体の片方を自由に構築することが可能となるために、新しい試薬、反応や触媒の開発、応用に関して極めて高い関心が集められている。これまでに、天然アミノ酸から誘導される α,β -不飽和 δ -ラクトンや C_2 -軸不斉イミド等のキラルユニットを出発物質とし、極めて高い立体選択性の出現を可能にした新手法の開発を行い、それを利用して連続不斉中心を有する薬理、生理機能分子種の合成を行っている。本研究では、軸不斉構造の拡張による回転異性体制御下での新しいキラル配位子の合成、および、アミノアルコールと対称性素子との融合による螺旋状の新しい機能性分子種の構築を目指し、その触媒的利用について模索、検討することであり、さらに生理活性天然物合成への応用へと推し進めることである。

まとめると、本報告書は次の六つの章より成り立っている。

- 第一章 ビスオキサゾリン系 C_2 -軸不斉配位子の合成と触媒的分子制御
- 第二章 アミド系有機配位子を用いたキラル環境下での触媒的分子制御法の開発と生理活性体への合成的応用
- 第三章 Diastereoselective Reactions of Grignard Reagents with Chiral Amino Lactols Derived from L-Aspartic Acid
- 第四章 A Short Approach to Enantiomerically Pure (-)-Anisomycin
- 第五章 An Efficient Asymmetric Functionalization to Highly Substituted

Pyrrolidines

第六章 A Novel Stereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure Antifungal Agent, (+)-Preussin

この分野の研究は日進月歩極めて早い速度で進行しており、各種不斉反応への応用について詳細に研究されている。しかしながら、まだまだ満足のいく高度な選択性の獲得には至っていない。本研究では、上述した研究の方針により、さらなる選択性の追及と化学的手法による触媒的不斉反応を推す進めようと考えている。一つの分子中にたくさの作用点のある生物化学上の酵素を用いた反応に比し、その数の極めて少ない化学合成分子をいかに上手に構築し、鋭敏な化学的手法を用いてこれを凌ぐか、また、複雑な構造を持つ化合物上で、どのようにしたら期待するような完全なコントロールを触媒サイクルで行えるか、という観点において新しい機能性分子の開発は意義深いと考えられる。

文部省科学研究費補助金（一般研究C）

研究成果報告書

研究課題 軸不斉機能分子素子による不斉空間の構築と
触媒的立体制御

課題番号 06640765

研究組織 研究代表者 依田秀実

研究経費	平成6年度	1、500 千円
	平成7年度	<u>600 千円</u>
	合計	2、100 千円

研究発表

(1) 学会誌等

1. Hidemi Yoda, Yoshiaki Nakagami, and Kunihiro Takabe
Diastereoselective Reaction of Grignard Reagents with Chiral Amino Lactols Derived from L-Aspartic Acid
Tetrahedron: Asymmetry, **1994**, *5*, 169-172.
2. Hidemi Yoda, Tomohito Nakajima, Hiroyasu Yamazaki, and Kunihiro Takabe
A Short Synthetic Approach to Enantiomerically Pure (-)-Anisomycin
Heterocycles, **1995**, *41*, 2423-2426.
3. Hidemi Yoda, Hiroyasu Yamazaki, Miho Kawauchi, and Kunihiro Takabe
An Efficient Asymmetric Functionalization to Highly Substituted Pyrrolidines
Tetrahedron: Asymmetry, **1995**, *6*, 2669-2672.
4. Hidemi Yoda, Hiroyasu Yamazaki, and Kunihiro Takabe
A Novel Stereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure Antifungal Agent, (+)-Preussin
Tetrahedron: Asymmetry, in press.
5. 依田秀実
キラル環境下での触媒的分子制御法の開発と生理活性体への合成的応用
静岡大学 工学振興基金助成研究報告 第1号、1995年11月)

(2) 口頭発表

1. 高部圀彦、日吉正臣、山田 隆、依田秀実
キラルな γ -ヒドロキシ不飽和ラクタム類の合成とその付加反応
日本化学会第68秋季年会、1994、10、3.
2. 依田秀実、中神好章、山田 隆、高部圀彦
L-アスパラギン酸をキラル素子とした連続不斉中心の効率的合成法
日本化学会第68秋季年会、1994、10、3.
3. 高部圀彦、西 俊紀、山田 隆、依田秀実
酵素法によるヒドロキシラクタム類の光学分割とその天然物合成への利用
日本化学会第68秋季年会、1994、10、4.
4. 高部圀彦、山田 隆、中村大介、青山貴晃、依田秀実
酵素反応を利用した光学活性香料分子の合成
第38回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会、
1994、10、8.
5. 高部圀彦、西 俊紀、鈴木正久、山田 隆、依田秀実
リパーゼによるヒドロキシラクタム類の光学分割と光学活性リリジン合成への利用
第7回生体触媒を利用する有機合成の研究会、1995、1、20.
6. 依田秀実、山崎博康、北山英和、山田 隆、高部圀彦
chiron法による diastereoconvergent な多置換型 γ -ラクタム類の合成と利用
日本化学会第69春季年会、1995、3、27.

7. 依田秀実、中嶋与人、山崎博康、山田 隆、高部圀彦
フラノース型アミナルへの求核反応を利用した天然型
(-)-anisomycinの不斉合成研究
日本化学会第69春季年会、1995、3、27.
8. 高部圀彦、青山貴晃、川西由尚、山田 隆、依田秀実
酵素法によるムスコン誘導体の光学分割
第39回香料、テルペンおよび精油化学に関する討論会、
1994、10、2.
9. 高部圀彦、松村英俊、安達賢司、依田秀実
リパーゼによる不斉導入反応を利用したファクター類の合
成
第34回油化学討論会、1995、10、20.
10. 依田秀実、山崎博康、中嶋与人、河内美穂、高部圀彦
光学活性な多置換ピロリジン環への立体識別と合成的利用
第26回複素環化学討論会、1995、11、8.

目次

第一章	ビスオキサゾリン系 C_2 -軸不斉配位子の合成と触媒的分子制御	1
第一節	ビスオキサゾリン系不斉配位子の合成	1
第二節	不斉配位子を用いた触媒的反応	2
第二章	アミド系有機配位子を用いたキラル環境下での触媒的分子制御法の開発と生理活性体への合成的応用	6
第一節	はじめに	6
第二節	触媒的分子制御法	8
第三節	生理活性体への合成的応用	15
第四節	おわりに	21
第三章	Diastereoselective Reactions of Grignard Reagents with Chiral Amino Lactols Derived from L-Aspartic Acid	24
第四章	A Short Approach to Enantiomerically Pure (-)-Anisomycin	33
第五章	An Efficient Asymmetric Functionalization to Highly Substituted Pyrrolidines	40
第六章	A Novel Stereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure Antifungal Agent, (+)-Preussin	49

第一章 ビスオキサゾリン系 C_2 -軸不斉配位子の合成と触媒的分子制御

概要

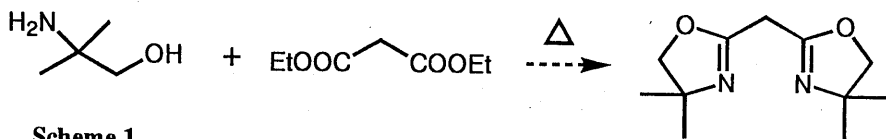
有機化学において、触媒的に有機化合物の立体構造を自由に制御することは最も重要な研究課題であり、また生体反応を念頭に置いた場合、人為的にこれを凌駕することのできる数少ない方法論である。特に近年、金属試薬に光学活性な配位子を配位させ、触媒としてこれを用いる不斉反応の研究が数多くなされ、効率の良い実用的な反応が見い出されつつある。光学活性な配位子としては、比較的配位能力の高いジアミン、ジオール、アミノアルコール等の化合物が用いられてきたが、最近ではビスオキサゾリン系構造を持つような、 C_2 -あるいは D_3 -軸不斉配位子が開発され注目を集めている。

本研究では、アミノアルコールとマロノニトリルのビスイミデート塩から得られるビスオキサゾリン系構造を持つ化合物を合成することを試み、得られたものを不斉配位子として金属錯体を調製し、その触媒活性について詳細に検討を加えたので報告する。

1. ビスオキサゾリン系不斉配位子の合成

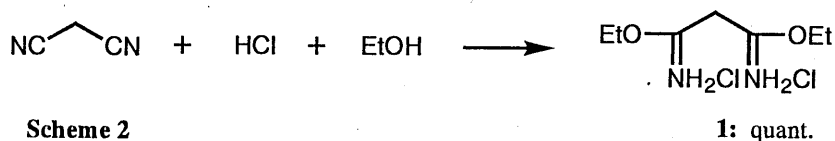
まず始めに、練習実験として直接的な合成方法であるマロン酸ジエチルと2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを加熱還流して得る方法を検討したが、期待したビスオキサゾリン系のアミノアルコールが2分子縮合した生成物は得られなかった (Scheme 1)。

そこで同一の炭素骨格を持つマロノニトリルの利用について模索



Scheme 1

した。すなはち、マロノニトリルを蒸留エタノール中に溶解し、塩化水素ガスをバブリングさせた。ちょうど重さが2倍モル付加したと考えられる重量だけ増えたときに反応を停止し、得られた結晶を吸引ろ過した。この粗生成物を真空デシケータ中で乾燥させ、ビスイミデート塩(1)を定量的に得た (Scheme 2)。



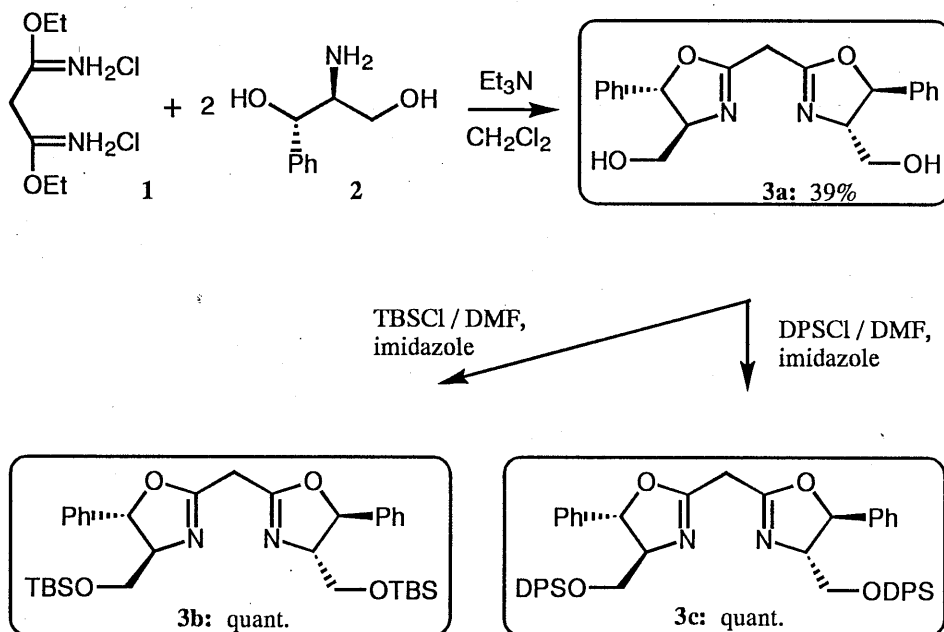
Scheme 2

1: quant.

このようにして得たビスイミデート塩(1)を、ジクロロメタン中で、(1*S*,2*S*)-(+)-2-アミノ-1-フェニル-1,3-プロパンジオール(2)とトリエチルアミン存在下で反応させたところ、期待した生成物であるビスオキサゾリンジフェニルジオール(3a)を単離収率39%で得ることができた (Scheme 3)。さらにこの(3a)中の二つの水酸基を*t*-ブチルジメチルシリル、および*t*-ブチルジフェニルシリル基により保護した生成物である(3b)、(3c)についても併せて合成した。

2. 不斉配位子を用いた触媒的反応

このようにしてビスオキサゾリン(3)が得られることが明らかになっ



Scheme 3

たので、次に(3)を触媒的に用いた新たな不斉反応の開発として、ベンズアルデヒドのジエチル亜鉛によるエチル化反応について詳細に検討を加えた。

すなわち、反応の一例を示すと、窒素気流下において乾燥させたトルエン1 ml中にベンズアルデヒドを溶解し、この溶液を0℃に冷却した。さらにこの溶液中にトルエン1 ml中に溶解したビスオキサゾリン(3)(5 mol%)を滴下し、2時間攪拌した。攪拌後、ジエチル亜鉛のヘキサン溶液(1 M)を2 mol等量滴下して同温で1時間、室温で一夜攪拌した。反応を1 mol塩酸溶液で停止しジクロロメタンで抽出した。ついで有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。その後、常法によりクロマトグラフィー分離を行い、相当する生成物である1-フェニル-1-プロパノールを得た。得ら

れた生成物のエナンチオマー過剰率については、液体クロマトグラフィを用い、以下の条件で測定を行った。

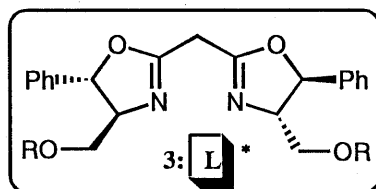
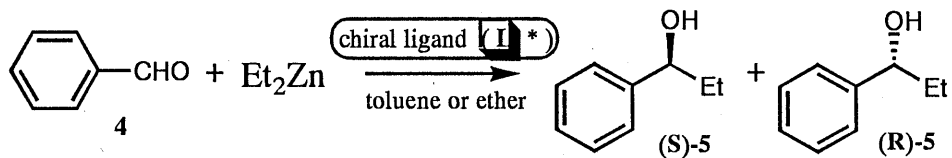
カラム : chiralpak OD、 eluent : hexane-i-PrOH(90:10)、

波長 : 220 nm、 流速 : 0.6 ml/min.

また、絶対配置については、文献値とその符号を比較することによって決定した。このようにして得られた結果を以下の表1にまとめた。

これらの反応は、いずれの場合においてもビスオキサゾリン系キラル配位子を触媒量用いるだけで速やかに進行した(entry 1-5)。特に、活性水酸基を有していないentry 4と5において反応が進行したことは、これまで一般的に共通して捉えられている事柄として、ここで示したタイプの反応は活性水酸基を有している場合に限り進行すると認められているため、極めて注目に値すると考えられる。また、entry 4と5において立体選択性が低かった原因としては、大きなシリル保護基によってビスオキサゾリン環が遮蔽されているため、ジethyl 垂鉛が十分配位できないことによると考察される。一方、entry 3において見られるように、反応温度を低くした場合に選択性が低下しているのは、低温では本反応が進行しにくくなるため、昇温しなければならないことによると考えられる。さらにentry 6と7で見られるように、等量用いた場合に良好な選択性が得られることも明らかとなったが、触媒的な利用方法とは、それほど大きな差異は認められなかった。

本研究では、新しいビスオキサゾリン系配位子の構築方法の開発と、触媒反応へのキラル素子としての利用について研究した。得られた結果はまだ満足のものではなく、今後さらなる検討が必要と思われる。



3a: R = H
3b: R = TBS
3c: R = DPS

Table 1. Reaction of Benzaldehyde with Et_2Zn in the presence of chiral L^* .

entry	solv.	conditions	L^* (mol%)	Yield ^{a)} (%)	ee (%)	confign.
1	toluene	0 - r.t.	3a (5.0)	47	22.2	S
2	ether	0 - r.t.	3a (5.0)	80	27.0	S
3	ether	-78 - r.t.	3a (5.0)	19	14.6	S
4	ether	0	3b (5.0)	32	9.0	S
5	ether	0 - r.t.	3c (5.0)	83	1.4	S
6	ether	0 - r.t.	3a (100)	44	24.8	S
7	toluene	0 - r.t.	3a (100)	61	38.0	S

a) Isolated yield.

第二章 アミド系有機配位子を用いたキラル環境下での 触媒的分子制御法の開発と 生理活性体への合成的応用

概要

天然が産出する酒石酸や糖をキラルプールとして利用することによって、鎖状および環状の新しいアミド系有機配位子の合成を行った。さらに、有機金属であるジエチル亜鉛とこれらの配位子とによって得られる化合物を分子触媒として用い、立体選択性の発現について詳細に検討を加えた。一方、生理活性物質合成への応用として、酒石酸より得られる合成戦略をカイロン法1とし、糖より得られる手法をカイロン法2とすることによって、カイロン法1からは立体選択的に*trans*である環状の不斉*vic*-ジオール分子素子を、カイロン法2の反応からは*cis*体の*vic*-ジオール分子を合成することが可能となった。これらはお互いに γ -位のみの立体が異なる立体異性体（ジアステレオマー）であり、キラルプール中の素材を選択することによって自在にこの γ -位の立体をコントロールすることが可能となった。さらに、前者からは酵素アミログルコシダーゼのみに阻害活性を有する生理活性物質Lentiginosineを、後者からは抗菌、抗腫瘍活性を有した抗生物質(-)-Anisomycinの全合成が達成された。

1. はじめに

キラリティー、すなわち『右と左』の問題は、1848年ごろのパスツールによる大発見以降自然科学の根本であり大原理でもある。そ

これは学術、技術を問わず我々人間社会においてきわめて重要な概念であり、不斉有機合成はこの思想上に展開される学問である。不斉合成を行うには、具体的なこのキラリティーを有する反応場が必要とされるが、それは純粹有機合成にとどまらず生物学、物理化学、さらに高分子学、および無機化学等あらゆる学問において取り入れられ得るものである。今後もこれら分子を基盤とする科学と技術が続く限り、不斉合成の重要性は増して行くことが予想される。

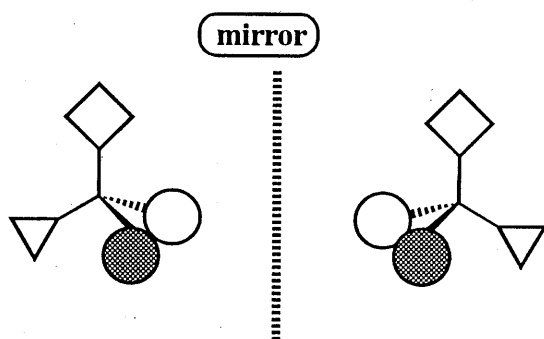


fig. 1

ところで生体内中で酵素が極めて高い不斉識別を行っており、その詳細が近年具体的に解明されつつある中で、有機化学的手法による立体区別反応は生体内反応では得ることが困難な鏡像体の片方を自由に構築することが可能となるために、新しい試薬、反応や触媒の開発、応用に関して極めて高い関心が集められている。本研究では、生理活性を有する有用物質合成という観点に立ち、まず第一に自然界が与えてくれる光学活性物質（キラルプール）を利用することによって、キラリティーの発生、転写、増殖を検討するための新しい不斉配位子の合成を行い、金属原子とから得られる分子種の不斉合成への触媒的利用について研究するものである。さらに合成的応用として先に選択したキラルプールより、2種類の立体異性体

(ジアステレオマー)であるvic-ジオール分子素子を作り分け、それぞれを利用することによって生理活性天然有機化合物のうち、インドリジジン系アルカロイドであるLentiginosineとピロリジン系アルカロイドである(-)-Anisomycinの全合成を達成している。

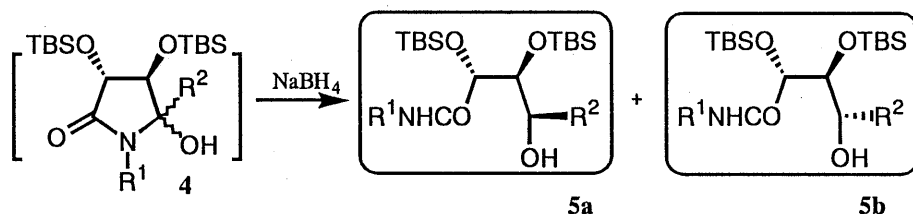
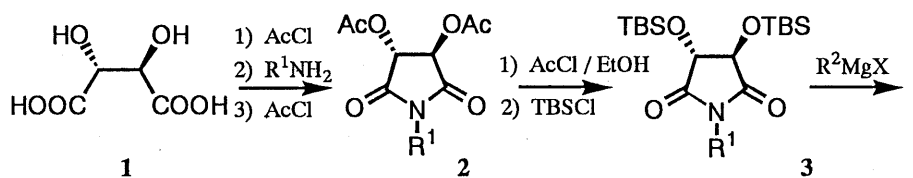
2. 触媒的分子制御法

近年、金属試薬に光学活性な様々な配位子を配位させた触媒反応について多くの研究が行われているが、¹⁾用いられる配位子としてはそのほとんどが金属原子への配位能の高いジアミン、ジオール、アミノアルコール系の化合物である。そこで本研究では新しい配位子としての可能性の追及として、配位能の弱いとされるアミドアルコールに着目した。このアミドアルコール系の配位子については、これまでにまったく報告例がなく詳細な配位能の調査、検討の必要性があると考えられている。これらの系の選択として、キラルプールのより得られる二種類、すなわちL-酒石酸およびアラビノフラノースのトリベンジルエーテル体を用いた。

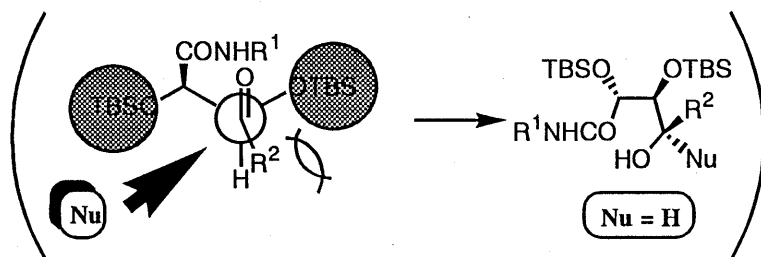
2. 1 不斉有機配位子の合成

まず第一に、L-酒石酸(1)からの鎖状不斉配位子の合成について検討した。すなわち、Scheme 1に示したように(1)を塩化アセチルにより酸無水物に変換し、各種アミン類と反応させた後さらに塩化アセチルにより閉環し、対応するイミド(2)を高収率で得た。ついで(2)のアセチル基を酸性条件下加水分解し、*tert*-ブチルジメチルシリル保護を行ってビスシリルエーテル体である(3)を合成した。こ

の化合物は、 C_2 -軸不斉を有しているため極めて興味深い化合物である。このようにして得た(3)を様々なGrignard試薬と反応させ、求核付加して得られる中間体のヒドロキシラクタム(4)を単離せず、水素化ホウ素ナトリウムにより還元して、対応するアミドアルコール(5)を得た。この還元反応は極めて立体選択的に進行することが、すでに著者らによって詳細に研究されている。²⁾ その際回転(立体配座)異性体制御下で反応が進行していることが明らかにされ、保護基をよりかさ高くすることによりほぼ完全な立体制御が可能である(Scheme 1)。



	5a	5b
$R^1=Me; R^2=Bn:$	72%	3%
$R^1=Bn; R^2=Bn:$	77%	4%
$R^1=Bn; R^2=o-MeOBn:$	36%	3%
$R^1=CHPh_2; R^2=Bn:$	58%	5%



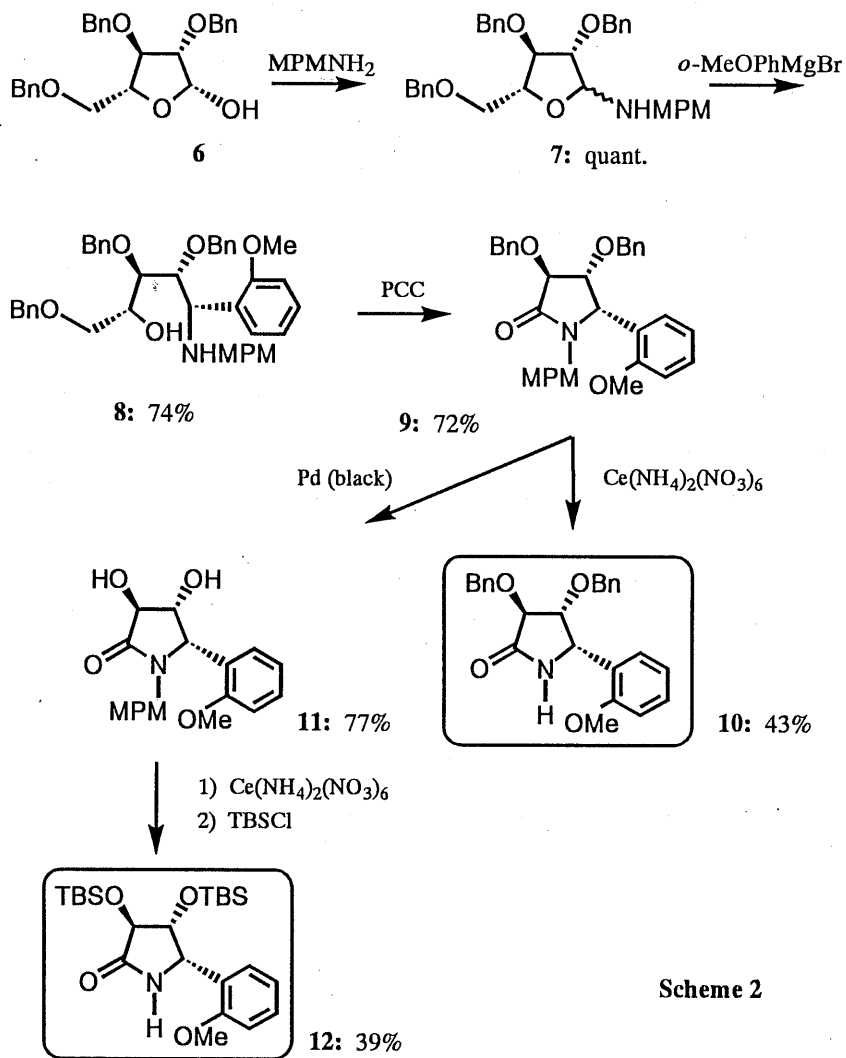
Scheme 1

第二の環状のアミド系配位子の合成としては、出発物質として市販品のD-アラビノフラノースベンジルエーテル(6)を用いて行った(Scheme 2)。すなわち、(6)を*p*-メトキシベンジルアミンと処理してアминаール(7)とし、ついで立体選択的なGrignard付加を行い、Cramのキレーションコントロール下で進行したと考えられるアミノアルコール(8)を高収率で得た。³⁾ この付加反応は低温で実施することによって、シングルジアステレオマーで単離されることが明らかとなった。ついでPCCによる酸化的閉環を行って相当するラクタム(9)を得た。さらにN上の保護基をCe(NH₄)₂(NO₃)₆により除去し環状の不斉ジオール分子素子(10)を得た。一方、アルコールの保護基をベンジルからシリルエーテルに変換して得られるキラルな配位子(12)もScheme 2にしたがって2段階で合成した。

このようにして天然に存在する光学活性な物質であるL-酒石酸およびD-アラビノフラノース誘導体より、それぞれ鎖状、または環状の新しいアミド系不斉有機配位子を得ることができた。

2. 2 有機亜鉛化合物を用いる不斉触媒反応

従来、アルデヒドおよびケトン類への有機金属化合物の付加反応によるアルコールの合成は、反応活性な有機リチウムや有機マグネシウム試薬に限られていたが、ジアルキル亜鉛が触媒の存在下でアルデヒドに付加することが知られて以来、不斉有機配位子を用いた触媒的な付加反応についての研究が数多くなされている。¹⁾ 本研究においても取り扱いの容易でしかも無毒な典型金属である有機亜鉛化合物を用いた。また、カルボニル化合物としては芳香族アルデヒドであるベンズアルデヒドを用いた。



Scheme 2

まず第一に、鎖状のアミドアルコール(5)を用いて検討した。反応の一例を示すと、ベンズアルデヒドのトルエン（またはエーテル）溶液中に、0℃で不斉有機配位子およそ5 mol%を加えてしばらくかきまぜ、ジエチル亜鉛を2当量添加後室温で一昼夜かきまぜた。その後、常法にしたがって生成物を単離した。このようにして得られた結果をScheme 3中の表1にまとめた。

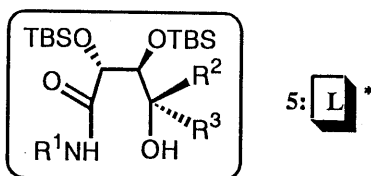
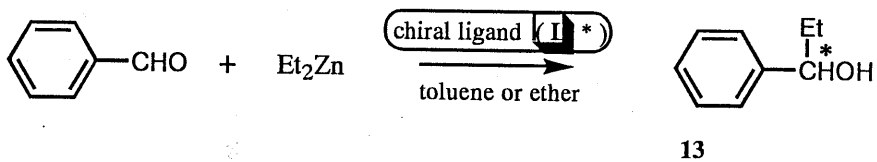


Table 1. Reaction of Benzaldehyde with Et_2Zn in the presence of chiral \mathbf{L}^* .

entry	R^1	R^2	R^3	\mathbf{L}^* (mol%)	Yield ^{a)} (%)	ee (%)	confign.
1	Me	Bn	H	5.6	66	7.2	<i>R</i>
2	Me	H	Bn	5.0	77	6.0	<i>R</i>
3	Bn	Bn	H	5.0	81	7.4	<i>S</i>
4	Bn	H	Bn	4.9	91	23	<i>R</i>
5	Bn	<i>o</i> -MeOBn	H	5.2	51	9	<i>S</i>
6	Bn	H	<i>o</i> -MeOBn	5.4	79	19	<i>S</i>
7	CHPh_2	Bn	H	5.7	91	11	<i>R</i>
8	CHPh_2	H	Bn	7.5	98	28	<i>R</i>

a) Isolated yield.

Scheme 3

この反応で最も重要なことは、触媒量の不斉配位子を用いるだけでどのくらいの立体選択性が得られるか、ということである。もし通常の不斉有機反応であるならば、最高でも用いた不斉試薬と当量

(この場合は 5 mol%) の化合物のみが立体選択的に得られるだけで、そのほとんどがラセミ体として生成することになる。これらの結果より鎖状の配位子(5)を用いた反応では、あまり高い不斉収率が得られていないものの次の事柄が結果として得られる。

- 1) N上の置換基がよりかさ高いほど立体選択性は向上す (entry 2,4,8)。
- 2) 最高で不斉触媒はおよそ18.6回回転している (entry 4)。
- 3) 4位がS体の立体配置を有している化合物を用いた方が、高い立体選択性が得られる (entry 3,4 or 7,8)。

さらにこれらの結論に加えて溶媒効果についても検討しており、エーテルを用いた方がトルエン溶媒とするよりも良い結果が得られている。

これらの事実を総合すると次のように考察することができる。すなわち、トルエンを溶媒として用いた場合、亜鉛原子の配位できるサイトは一分子中にアルコールの酸素原子と、アミド官能基の窒素原子とが存在することになり、それぞれ独立にベンズアルデヒドへ付加反応を起こすことになる。一方、エーテル溶媒では亜鉛原子が溶媒である酸素原子に配位するために活性水素を有したアミド窒素への配位能は低下し、fig. 2のような中間体を経て反応が進行すると考えられる。またこの図からも明らかのように、アミド上のR¹とアルキル基R²との立体反発のために4Sの立体配置が好まれ、ベンズアルデヒドはフェニル基が手前にでている状態で攻撃して行くと考えられる。entry 5,6で見られる絶対配置の反転は、触媒中にさらにもう一つ配位点(OMe)が存在するために、他の場合とは異なった中間体を経由していると考えられる。これらの説明は十分上記の結果を説明できるものである。

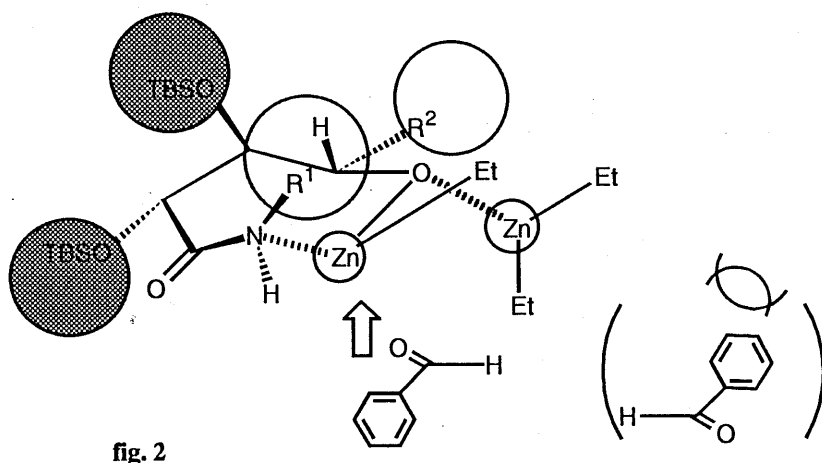


fig. 2

次に環状の二級アミド系有機配位子についても検討した。アミドアルコール(5)を用いた場合と同様の方法により反応を行い、Scheme 4 に示した結果が得られた。

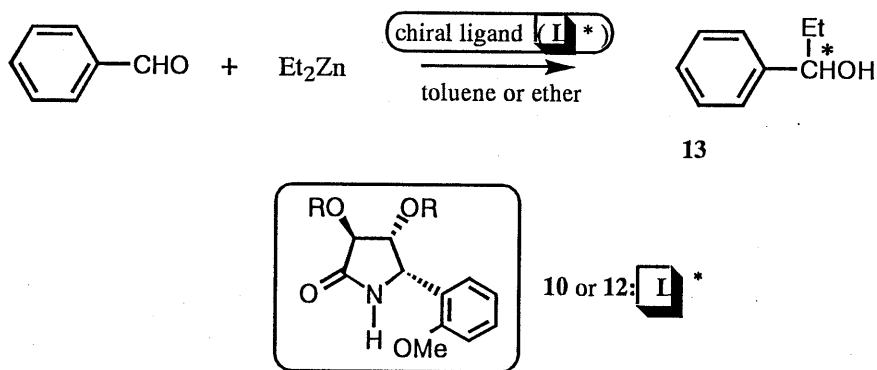


Table 2. Reaction of Benzaldehyde with Et_2Zn in the presence of chiral \mathbf{L}^* .

R	\mathbf{L}^* (mol%)	Yield ^{a)} (%)	ee (%)	confign.
TBS	7.5	61	0	---
Bn	5.7	78	26	R

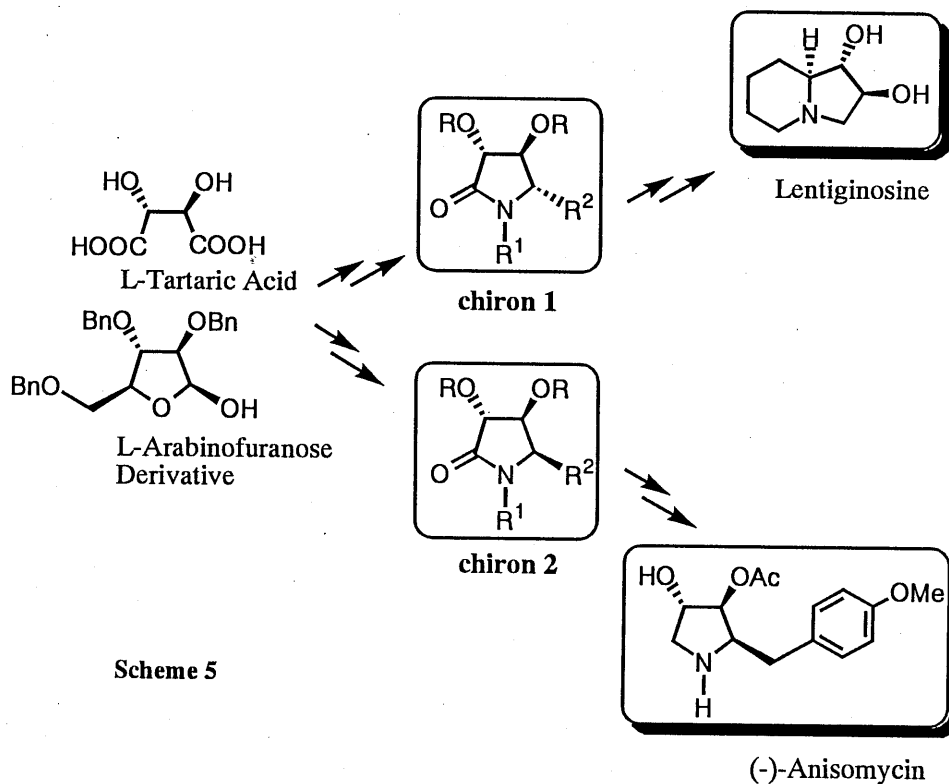
Scheme 4

この系においては亜鉛原子の結合できるサイトはアミド窒素上だけであり、メトキシ基の酸素原子に緩やかな配位がおりジオール部の保護基によってベンズアルデヒドの面区別が可能であろうと考えた。しかしながら得られた結果は、二種類のキラルリガンド (chiral ligand) について調査しただけであるため詳細を述べるまでには至らないが、やはり期待した高い立体選択性は得られず、より小さい保護基の方から多少の選択性が得られたにとどまった。

これらの比較的亜鉛原子への配位能の弱いアミド系化合物の不斉触媒反応は、冒頭でも述べたようにこれまでに報告例がなく、また反応中間体において配位可能なサイト、すなわち活性水素が二箇所存在するために、より系を複雑化している。このようなことがベンズアルデヒドの面区別反応を困難にしていると考えられる。今後より高い選択性を達成するために、新しい構造の配位子の設計が必要であると結論される。

3. 生理活性体への合成的応用

これまでに述べてきたように、天然が与えてくれるキラルプールからL-酒石酸や糖類が有用な不斉有機配位子となり得ることを明らかにしたが、この章では同様の出発物質から得られる中間体をカイロンとして用いることによって、生理活性を有する天然物の全合成について検討した。まずカイロン法1としてL-酒石酸を出発とし*trans*の不斉ジオール分子素子を経由した抗生物質Lentiginosineの合成を、またカイロン法2としてL-アラビノフラノースのベンジルエーテルを用いた*cis*体の不斉ジオール分子を経る抗生物質(-)-Anisomycinの全合成を報告する (Scheme 5)。



Scheme 5

3. 1 カイロン法 1 による Lentiginosine の合成

Lentiginosineは1990年に*Astragalus lentiginosus*の葉から単離され、この研究をスタートする以前には合成報告例のない、酵素アミログルコシダーゼのみに阻害活性を有したインドリジジン系のアルカロイドである。この化合物の全合成をカイロン法 1 としてL-酒石酸(1)を用い、中間体として*trans*の不斉vic-ジオールを経由することにより達成した。⁴⁾ 詳細をScheme 6 に示した。

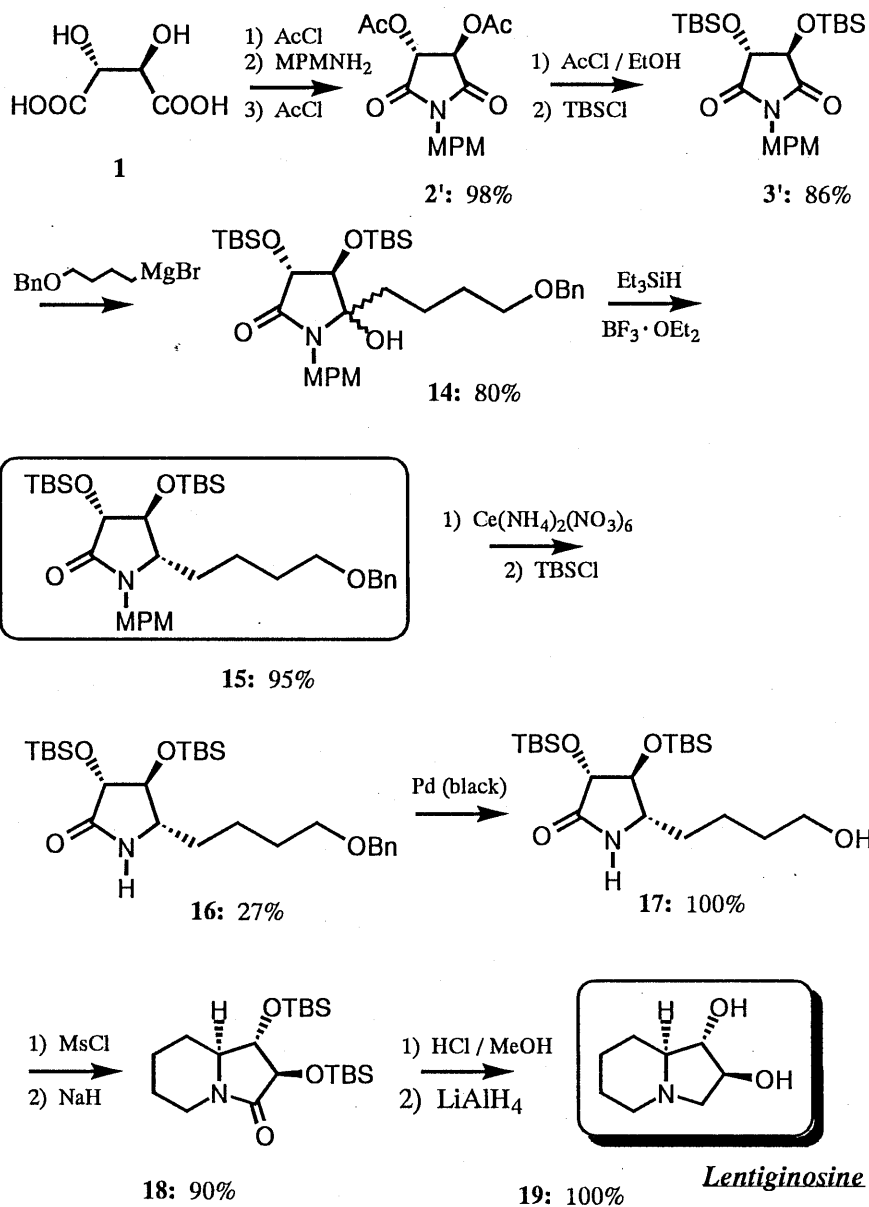
すなわち、すでにScheme 1 で明らかにしたように(1)より 5 段階でC₂-軸不斉を有した対称環状イミド(3')が得られるが、この(3')

はこれまでの結果より容易にGrignard試薬の攻撃を受けることが明らかになっている。そこで官能基化された炭素数が4個の試薬を付加し、対応する不安定な四級のヒドロキシラクタム(14)が得られた。すでに著者らは、このタイプの化合物をルイス酸である $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下、低温でトリエチルシラン(Et_3SiH)と処理すると脱酸素反応が起こり、極めて立体選択的かつ高収率で β -位の水酸基に対して *trans*であるキラルな不斉 *vic*-ジオール分子を与えることを報告している。⁵⁾ この手法を本合成に応用し同様の操作を行ったところ、やはりかなり高い立体選択性(96:4)をもって相当する *trans*のキラルなジオール分子(15)が得られた。このようにして得た(15)は、Lentiginosine合成strategyにおいて有用なカイロンである。ついで $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$ によって窒素上の保護基を除去し、再度ヒドロキシル基を t -ブチルジメチルシリル基で保護して(16)を得た。さらにアルコールの保護基であるベンジル基をPd (black) で除去して(17)とし、脱離基であるメタンスルホニル基を導入した後塩基によりビシクロ環を形成して(18)を得た。最後にシリル保護基を酸性条件下で取り除き、水素化リチウムアルミニウムによりアミドカルボニルを還元して、最終生成物であるLentiginosine (19)を合成した。

このようにして酵素アミログルコシダーゼのみに阻害活性を有する生理活性天然物のLentiginosineの全合成が、*trans*の不斉 *vic*-ジオール分子(15)をカイロンとして経由することで初めて達成された。

3. 2 カイロン法2による(-)-Anisomycinの合成

(-)-Anisomycinは細菌の培養液から単離されたピロリジン系アルカロイドであり、抗菌、抗酵母、抗原虫作用等様々な生理活性を有し

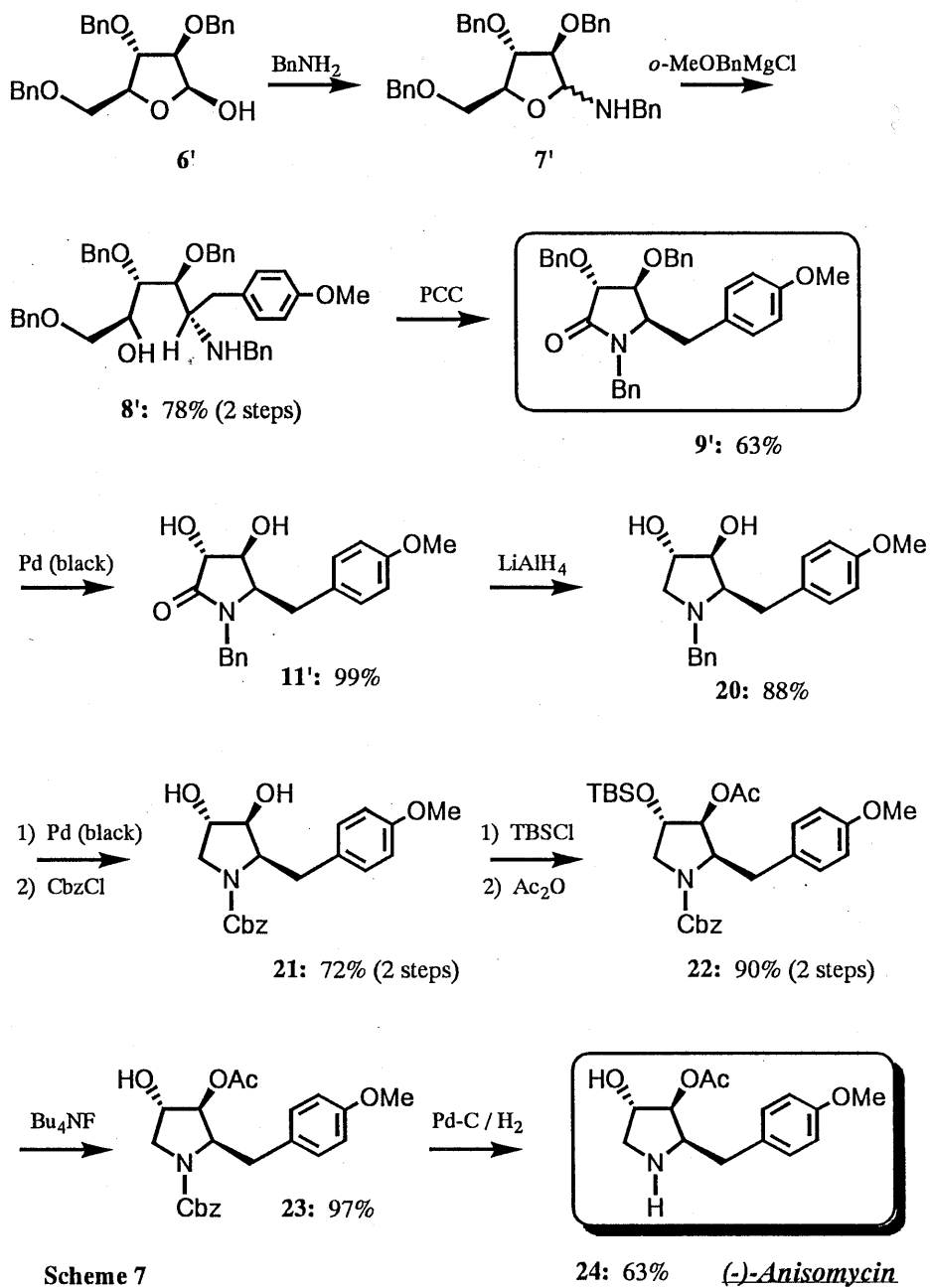


Scheme 6

ていることが知らており、これまでに数多くの合成例が報告されている。⁶⁾しかしながら、それらは立体異性体（ジアステレオマー）の分離や冗長な反応条件を必要としているために、より簡便な手法が待たれている。本研究ではL-アラビノフラノースのベンジルエーテル体(6')を出発とし、カイロン2である *cis* 型の不斉 *vic*-ジオール分子を経由する、極めて短段階かつ立体異性体の分離を含まない新しい合成法を報告する。⁷⁾

すなわち、Scheme 7 で示したように(6')は *p*-メトキシベンジルアミンによってアミナル(7')に変換後、*p*-MeOBnMgClを用いた立体選択的なアルキル化反応により(8')を与えた。その際、すでに報告したがCramのキレーションコントロール下で進行し、(8')以外の立体異性体はまったく生成しなかった。ついでPCCによる酸化的閉環反応を行い、カイロン2としての *cis* 体のジール分子(9')を得た。このようにして得た(9')は、前項のカイロン法1で得られたジール分子(15)と比較すると、側鎖が同一の構造を有していればお互いにγ位の立体のみが異なるジアステレオマーであり、キラルプールより二種類を選択することによって自在にγ位の立体をコントロールする手法が開発されたことになる。ついで(9')のベンジル保護基を除去して(11')とし、アミドカルボニル基を還元して(20)を得た。さらにPd (black)によりN上のベンジル基を取り除き、そのままカルボベンゾキシクロリドによってアミノ基を保護して(21)とした。この(21)のα位の水酸基を位置選択的にシリル保護し、アセチル化により(22)を得た。最後にフルオリドによってシリル保護を除去して(23)を得た後、Pd-C存在下、水素添加によってN上のカルボベンゾキシ基を除去して(-)-Anisomycin (24)を合成した。

ここで示したように *cis* の不斉 *vic*-ジオール分子(9')をカイロンと



Scheme 7

24: 63% *(-)-Anisomycin*

して用いることにより、極めて簡便な手法により抗菌性の抗生物質である(-)-Anisomycinの全合成が達成された。本反応では出発物質より二回のアルキル化を経由しているが、立体異性体の分離を含んでおらず優れた合成法であるといえる。

まとめとして、天然が産出するキラルプールより二種類(L-酒石酸とアラビノフラノース)を選択し、 γ -位の立体のみの異なるジアステレオマー二種類のカイロンを作り分ける手法が確立され、それぞれから生理活性天然物のLentiginosineと(-)-Anisomycinの全合成が行われた。本法は様々な骨格を有する他のアルカロイド系生理活性化合物にも適用可能であり、今後さらなる発展が期待される。

4. おわりに

有用物質合成という観点から、新しい不斉有機配位子の合成とその分子触媒としての利用についてと、キラルプールより得られるカイロンを用いた生理活性を有する天然物合成について記述した。二級アミド、あるいはアミドアルコールの不斉触媒としての利用は、まだまだこれから検討する必要性がおおいにあり、さらに効率良い立体制御のための分子構築が望まれる。そして完全化学触媒反応ともいうべき反応の開発に挑みたい。また合成面では、複数のキラル中心を有する医薬、農薬、あるいは機能性材料等のファインケミカルの重要性は今よりさらに大きくなることが予想される。したがって合成的多様性に富んだキラル分子素子を創製し、有用物質を合成することは極めて重要性を増すであろう。これからのさらなる課題は、単なる優れた立体選択的反応による生理活性化合物の合成にとどまらず、省資源、省エネルギー、環境調和性等のすぐれた技術的

プロセスの開発も必要となる。これからの研究が、分子を基盤とした科学技術の発展に少しでも寄与できれば望外の喜びである。

最後に本研究を遂行するにあたり、ご懇切なご助言を賜りました静岡大学工学部、高部圀彦教授に厚く御礼申し上げます。また多くの院生、卒研究生の惜しみない努力があっはじめて成し遂げられたものであり、これらの協力者に哀心より感謝申し上げる。本研究は平成6年度工学振興基金、および一部文部省科学研究費補助金によってなされたものです。加えて、*ト-ブチルジメチルクロロシラン*は、信越化学工業株式会社より提供していただきました。ここに感謝し、紙面を借りて御礼申し上げます。

参考文献

- 1) (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. (b) Kitamura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832 and references cited therein. (c) Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7877. (d) Bolm, C.; Schlingloff, G.; Harms, K. *Chem. Ber.* **1922**, *125*, 1191. (e) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353. (f) Mikami, K.; Motoyama, Y.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2812.
- 2) (a) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3401. (b) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Chem. Lett.* **1991**, 489.
- 3) Lay, L.; Nicotra, F.; Paganini, A.; Pangrazio, C.; Panza, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4555.

- 4) Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *34*, 1455.
- 5) Yoda, H.; Kitayama, H.; Yamada, W.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1451.
- 6) (a) Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1069. (b) Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1861. (c) Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1316 and references cited therein.
- 7) Yoda, H.; Nakajima, T.; Yamazaki, H.; Takabe, K. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2423.

Chapter 3

Diastereoselective Reactions of Grignard Reagents with Chiral Amino Lactols Derived from L-Aspartic Acid

Hidemi Yoda,* Yoshiaki Nakagami, and Kunihiro Takabe*

Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering,
Shizuoka University, Hamamatsu 432, Japan

Abstract: Nucleophilic additions to chiral amino lactols obtained from L-aspartic acid containing a chiral α -silyloxymethyl function by simple Grignard reagents exhibited high stereoselectivity to provide the corresponding optically active amino alcohols containing three contiguous stereogenic centers. The mechanistic origin of the asymmetric induction is rationalized based on chelation controlled models.

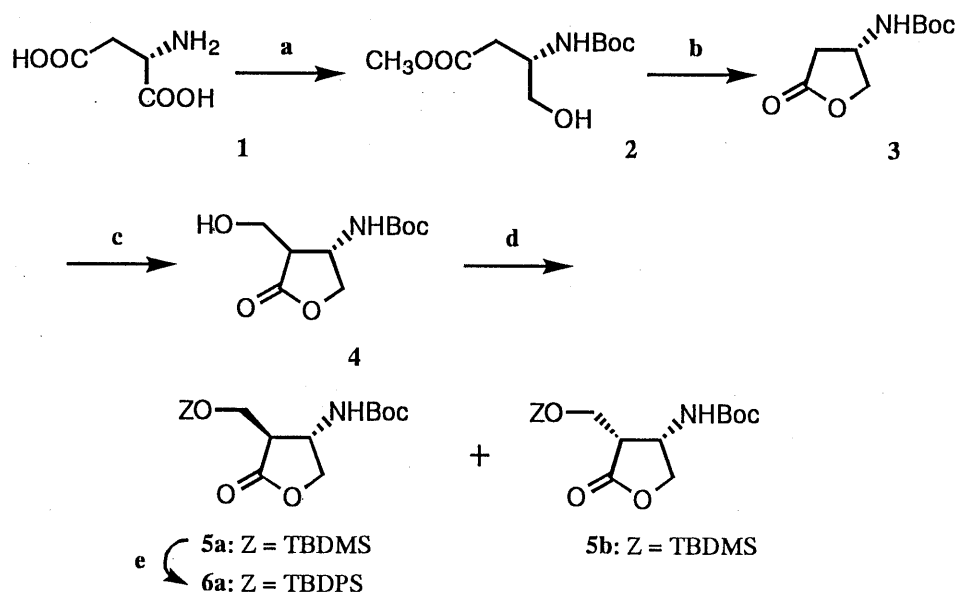
Due to their well documented and useful structural features for the synthesis of biologically active compounds, there has been increasing interest in the utilization of α -amino acids as homochiral starting materials.

Thus, a number of efficient techniques to utilize such compounds have been accomplished and numerous excellent reviews have appeared.¹ Because of its versatility and commercial availability, chiral synthetic units elaborated from L-aspartic acid are particularly well known and of great interest with respect to obtaining pharmacologically potent substances.² In a recent continuation of our work designed to extend the employment of α -amino acids, several types of stereoselective conjugate addition employing chiral synthons derived from L-glutamic acid³ and the application to the total synthesis of antileukemic lignan-lactone, (-)-hinokinin,⁴ have been developed in this laboratory.

The purpose of the present communication is to demonstrate that highly diastereofacial differentiating reactions of chiral L-aspartic acid-derived amino lactols with a chiral α -silyloxymethyl group, occur with simple Grignard reagents,⁵ leading to the corresponding optically active amino alcohols bearing three stereogenic centers. The mechanistic aspects of the asymmetric induction are also investigated.

As shown in Scheme 1, chiral γ -lactone **3** was prepared from L-aspartic acid (**1**) through successive esterification, Boc-protection, and regioselective reduction of the resulting diester, followed by cyclization in high yield. **3** thus obtained was submitted to hydroxymethylation in the presence of HMPA, leading to the diastereomer mixture of **4** (maximally 9 : 1), which was easily separated after protection with TBDMSCl to yield enantiomerically and diastereomerically pure lactones **5a**, $[\alpha]_D^{19}$ -48.5 (c 1.00, CHCl₃), and **5b**, $[\alpha]_D^{19}$ -16.8 (c 0.93, CHCl₃), respectively.⁶ Compound **6a** with a larger protecting group was generated by the repetition

of deprotection and protection of **5a**, since it was impossible to remove the minor diastereomer from **6a** in the case of direct TBDPS-protection of **4**.



Scheme 1. Reagents and conditions: (a) 1, MeOH-benzene, *p*-TsOH, reflux; 2, (Boc)₂O, Na₂CO₃, dioxane; 94% (2 steps); 3, NaBH₄, MeOH, -10 °C; 75%; (b) CSA, benzene, reflux; 97%; (c) LDA, HMPA, HCHO, -78 °C; 73%; (d) TBDMSCl, imidazole, DMF; 90% (**5a**); 10% (**5b**); (e) 1, concd. HCl, MeOH; 2, TBDPSCl, imidazole, DMF; 76% (2 steps).

Initially, nucleophilic attack was carried out by treatment of allylmagnesium bromide with *cis*-amino lactol **7** obtained from the DIBALH reduction of **5b** (Scheme 2), which resulted in the almost non-stereoselective formation of **8** (60 : 40 diastereomer mixture; the ratio was determined after chromatographic separation).

Next, we investigated the utilization of the *trans*-amino lactols **9a** and **9b** (**9a**: Z=TBDMS; 100%; **9b**: Z=TBDPS; 91%) similarly prepared from **5a**. When **9a** was treated with allylmagnesium bromide at -78 to -20 °C, it afforded moderately diastereodifferentiated products (**10a** and **11a**)

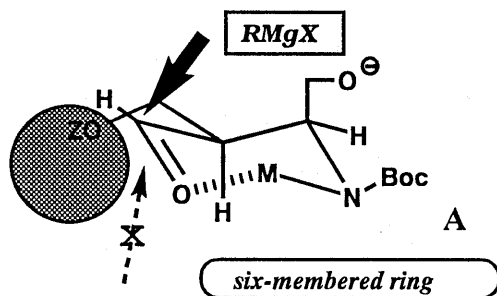
Table 1. Nucleophilic Addition to Chiral Amino Lactols (**9**)
with Grignard Reagents.

Entry	Z	a)		b)	c)
		RMgBr	Temp. (°C)	Yield (%)	Ratio of 10 : 11
1	TBDMS	CH ₂ =CHCH ₂	-78 - -20	55	86 : 14
2	TBDPS	CH ₂ =CHCH ₂	-78 - 0	100	89 : 11 d)
3	TBDMS	C ₄ H ₉	-78 - r.t.	53	85 : 15
4	TBDMS	C ₄ H ₉	-78 - -20	38	92 : 8
5	TBDPS	C ₄ H ₉	-78 - r.t.	22	90 : 10
6	TBDPS	C ₄ H ₉	-78 - -20	19	91 : 9
7	TBDMS	C ₆ H ₅ CH ₂	-78 - r.t.	67	84 : 16
8	TBDMS	C ₆ H ₅	-20 - r.t.	36	93 : 7
9	TBDMS	C ₆ H ₅	-78 - r.t.	85	96 : 4

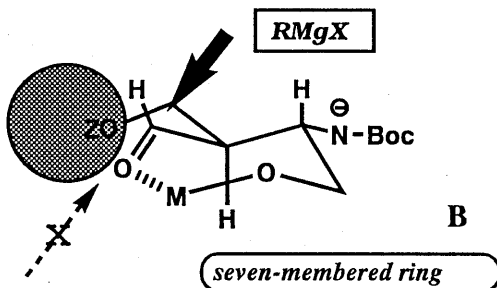
a) 8 equiv. of Grignard reagents were used. (b) Isolated yield. (c) Determined by HPLC (Cosmosil or Chiralpak AD). (d) Ratio after chromatographic separation.

The observed stereochemical outcome of these reactions can be rationalized by consideration using the 6- and 7-membered chelation controlled models A, B, C, and D (Fig. 1)^{5a,b} of the corresponding tautomeric open chain aldehydes of the *cis*-**7** and *trans*-**9** rather than non chelation (Felkin-Anh or Conforth) ones, since the diastereofacial

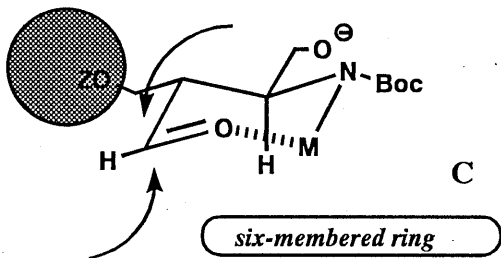
trans-form



9 →



cis-form



7 →

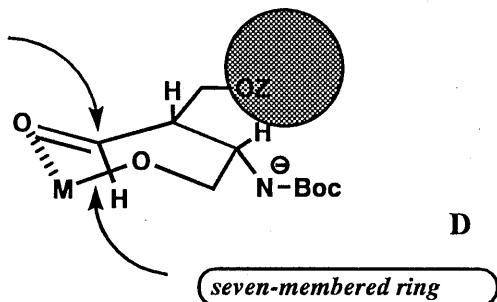


Fig. 1 Structure models of the reaction intermediate.

preference was not obtained in the reaction with *cis*-7. Although nucleophiles are unable to differentiate the diastereofaces via intermediate **C** or **D** in the *cis*-form, under the *trans*-model **A** or **B** the reaction could proceed through the attack to the carbonyl function from the top face of the chelation structures due to the shielding effect of the large silyl group which occupies the equatorial conformation, leading to the formation of the corresponding 3,4-*syn* products.

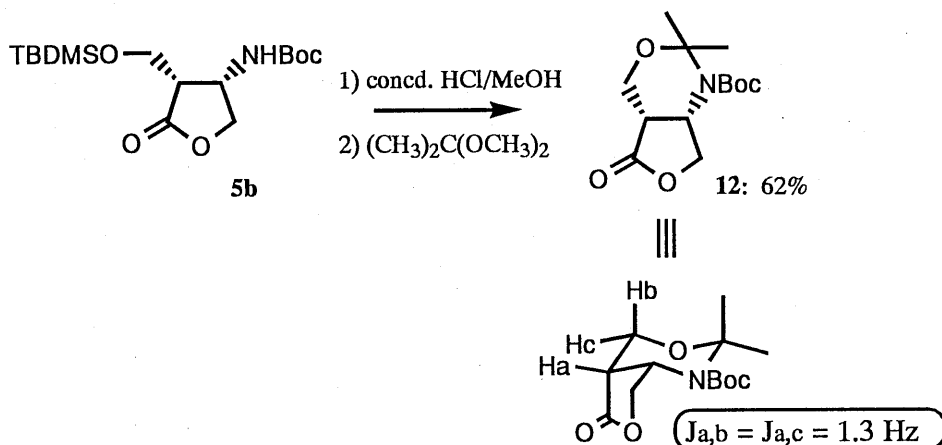
In summary, an efficient and general method to construct three contiguous stereogenic centers including a chiral hydroxymethyl function has been established. This strategy could provide a new method for the synthesis of naturally occurring β -lactone antibiotics such as F-(244)⁸ with the same chiral functional groups employing our reported process.⁴

References and notes

1. For excellent reviews, see: Coppola, G. M.; Schuster, H. F. "Asymmetric Synthesis", John Wiley & Sons, New York (1987); O'Donnell, M. J. "Tetrahedron Symposia-in-Print No. 33", *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5253; Williams, R. M. "Synthesis of Optically Active α -Amino Acids", Pergamon Press, Oxford (1989).
2. For example, see: McGarvey, G. J.; Williams, J. M.; Hiner, R. N.; Matsubara, Y.; Oh, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4943; Hsiao, C.-N.; Leanna, M. R.; Bhagavatula, L.; Lara, E. D.; Zydowsky, T. M.; Horrom, B. W.; Morton, H. E. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 3507; Matsumoto, K.; Seki, M. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi* **1991**, *49*, 26 and references cited therein; Jurczak, J.; Kozak, J.; Golebiowski, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4231.
3. Yoda, H.; Shirai, T.; Katagiri, T.; Takabe, K.; Kimata, K.; Hosoya, K. *Chem. Lett.* **1990**, 2037; Yoda, H.; Shirai, T.; Kawasaki, T.;

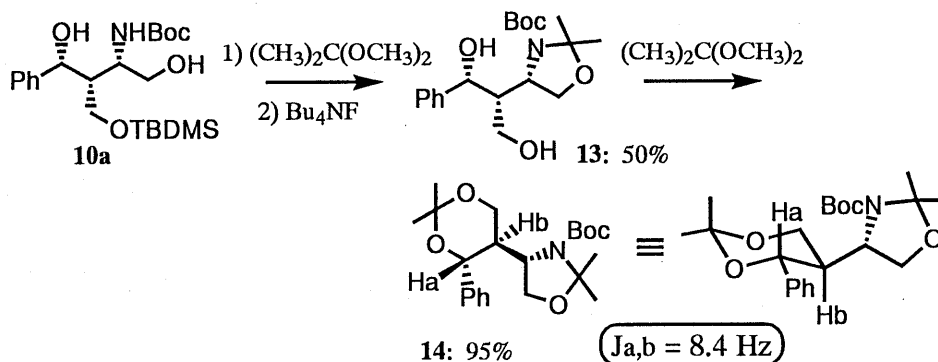
Katagiri, T.; Takabe, K.; Kimata, K.; Hosoya, K. *ibid.* **1991**, 793;
 Yoda, H.; Shirai, T.; Katagiri, T.; Takabe, K.; Hosoya, K. *Chem. Express* **1992**, 7, 477.

4. Yoda, H.; Naito, S.; Takabe, K.; Tanaka, N.; Hosoya, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7623.
5. Concerning the nucleophilic addition to lactols or their derivatives, see for example: (a) Tomooka, K.; Okinaga, T.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6335. (b) Tomooka, K.; Matsuzawa, K.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *ibid.* **1987**, 28, 6339. (c) Tomooka, K.; Okinaga, T.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *ibid.* **1989**, 30, 1563. (d) Reetz, M. T.; Schmitz, A.; Holdgrün, X. *ibid.* **1989**, 30, 5421. (e) Mori, K.; Kikuchi, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1267. (f) Mekki, B.; Singh, G.; Wightman, H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5143 and references cited therein. (g) Higashiyama, K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 235. (h) Nagai, M.; Gaudino, J. J.; Wilcox, C. S. *Synthesis* **1992**, 163.
6. In order to assign the relative configurations within **5b** it was converted to the bicyclic **12**, which was ascertained to have a *cis* relationship based on the observed vicinal coupling constants.



7. ^1H and ^{13}C NMR data (CDCl_3) for **10a** and **11a** ($\text{R} = \text{Ph}$). **10a**: ^1H NMR δ 0.13 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 1.54 (s, 9H), 4.55-3.25 (m, 8H),

5.04 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 6.05-5.53 (br, 1H), 7.34 (s, 5H). ^{13}C NMR δ -6.15, 17.8, 25.7, 28.2, 47.2, 52.7, 60.0, 64.0, 72.9, 79.2, 125.8, 128.1, 128.2, 143.0, 156.2. **11a**: ^1H NMR δ 0.08 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 4.55-3.25 (m, 8H), 5.17 (d, 1H, $J = 4.1$ Hz), 6.05-5.53 (br, 1H), 7.27 (s, 5H). ^{13}C NMR δ -3.76, 17.7, 25.5, 28.2, 50.2, 50.5, 60.6, 64.5, 72.1, 79.8, 126.8, 127.1, 128.7, 142.4, 157.4. Observed chemical shifts (^1H and ^{13}C NMR) of the other diastereomers were almost identical with those of **10a** or **11a**. And the stereochemistry of the newly created stereogenic center of **10a** was proved to be *R* by transformation into the acetone **14** after separation from **11a** using silica-gel column chromatography, since the observed vicinal coupling constant ($J_{a,b}$) in **14** was 8.4 Hz, which indicates it has diaxial relationship.



8. Wattanasin, S.; Do, H. D.; Bhongle, N.; Kathawala, F. G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1610 and references cited therein.

Chapter 4

A SHORT SYNTHETIC APPROACH TO ENANTIOMERICALLY PURE (-)- ANISOMYCIN

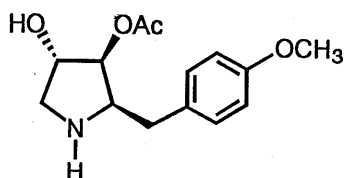
Hidemi Yoda,* Tomohito Nakajima, Hiroyasu Yamazaki, and
Kunihiko Takabe*

Department of Molecular Science, Faculty of Engineering,
Shizuoka University, Hamamatsu 432, Japan

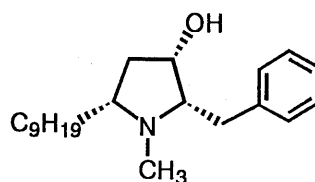
Abstract A convenient enantiomerically pure route to an antibiotic, natural (-)-anisomycin has been developed in a short number of steps by featuring the stereocontrolled elaboration of the functionalized homochiral lactam derived from 2,3,5-tri-*O*-benzyl- β -L-arabinofuranose involving no separation of stereoisomers through the entire sequence.

Anisomycin (**1**), an antibiotic first isolated from fermentation broth filtrates of various species of *Streptomyces*¹ exhibits strong and selective activities against some pathogenic protozoa and fungi.² The structurally related antibiotic, (+)-preussin (**2**) possessing a pyrrolidine skeleton is also known

to indicate the same type of activities.³ Thus, the compound (**1**) has been used successfully in the clinic in the treatment of amebic dysentery and trichomonas vaginitis.⁴ The structure of **1** was determined by X-ray crystallographic analysis⁵ and the absolute configuration was established by chemical correlation studies.⁶



1: (-)-Anisomycin



2: (+)-Preussin

Due to its interesting activities together with unique structural features it has attracted considerable attention and has been the subject of extensive synthetic efforts which have culminated in numerous syntheses of racemic⁷ and chiral forms.⁸ However, these methods hitherto reported required generally multistage reactions including stereoisomer separation and were not necessarily satisfactory.

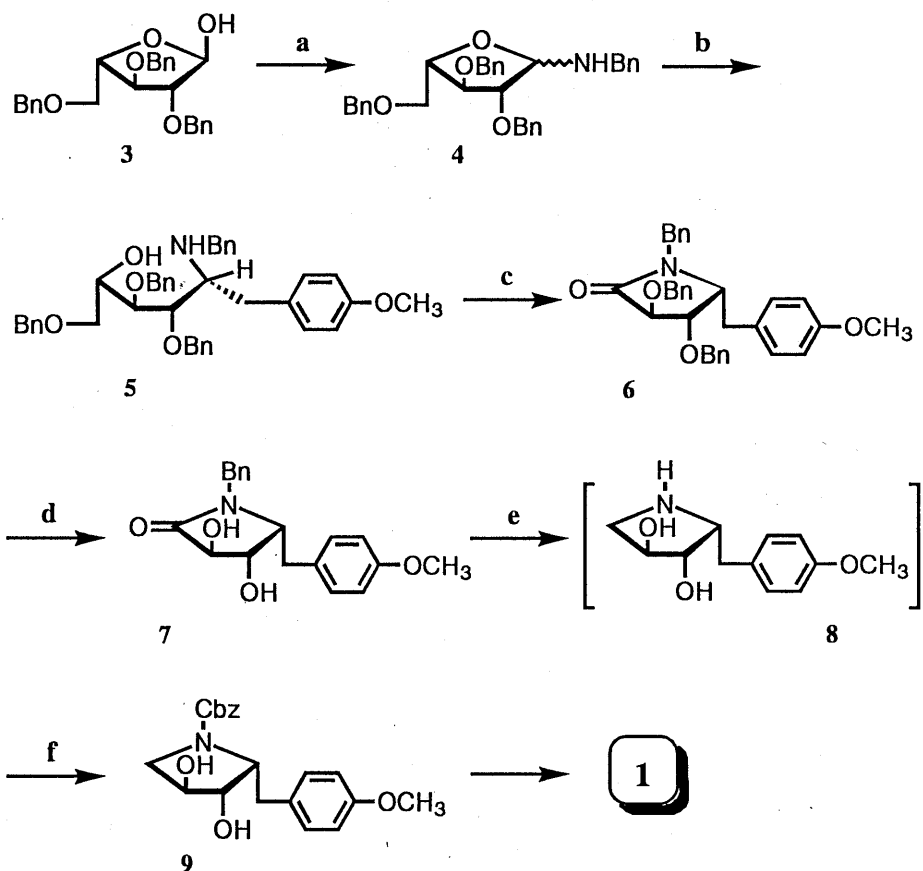
On the other hand, we recently detailed the unprecedented *trans*-selective (with respect to the C-4 substituent) lactam construction based on deoxygenation of the quaternary α -hydroxy lactams⁹ and its application to the first total synthesis of natural antibiotic, lentiginosine.¹⁰ The purpose of the present communication is to disclose a simple and short synthetic process to **1** without separation of its stereoisomers employing reversely the *cis*-selective lactam formation protocol.¹¹

As shown in Scheme 1, furanosylamine (**4**) obtained from amination of commercially available 2,3,5-tri-*O*-benzyl- β -L-arabinofuranose (**3**) was

smoothly reacted at low temperature with *p*-methoxybenzylmagnesium chloride prepared *in situ* to provide the adduct (5) exclusively in high yield. The reaction would proceed based on Cram's chelation structure model.¹² No other stereoisomer was detected in the ¹³C nmr analysis of the reaction mixture under these conditions. Treatment of 5 with PCC in the presence of molecular sieves 4A degraded oxidatively to afford desired *cis*-functionalized lactam (6), $[\alpha]_D^{24} +116.4^\circ$ (c 1.23, MeOH) with respect to the C-4 substituent. Removal of the *O*-benzyl protecting groups from 6 was effected with 4% HCOOH-MeOH on Pd(black) to furnish the diol 7, $[\alpha]_D^{18} +134.4^\circ$ (c 2.08, MeOH) in a quantitative yield. The complete absence of its diastereomer was ascertained again at this stage precisely in the chiral hplc analysis¹³ employing the crude material (7) without chromatographic separation through the entire sequence from 3 by comparison with the retention time of *trans*-lactam.¹⁴

Thus, 7 was successively submitted to reduction with LiAlH₄ in THF at room temperature and hydrogenation again on Pd(black) to yield the corresponding amino alcohol intermediate (8). Subsequent treatment of 8 with CbzCl in MeOH protected the amino function selectively leading to the known compound (9), $[\alpha]_D^{24} -7.2^\circ$ (c 1.22, MeOH), mp 129-130 °C [lit. $[\alpha]_D^{20} -8.0^\circ$ (c 0.661), mp 129-130 °C;^{8b} $[\alpha]_D^{20} -8.2^\circ$ (c 5.97, MeOH), mp 127-129 °C^{8c}], in 77% yield based on 7 after separation by silica gel column chromatography. The spectral data of the synthetic 9 were identical with those of reported compound.^{8b,e}

Since conversion of 9 into natural anisomycin (1) has been accomplished by two groups efficiently,^{8b,e} the present work formally constitutes a new and completely stereospecific synthesis of this antibiotic.



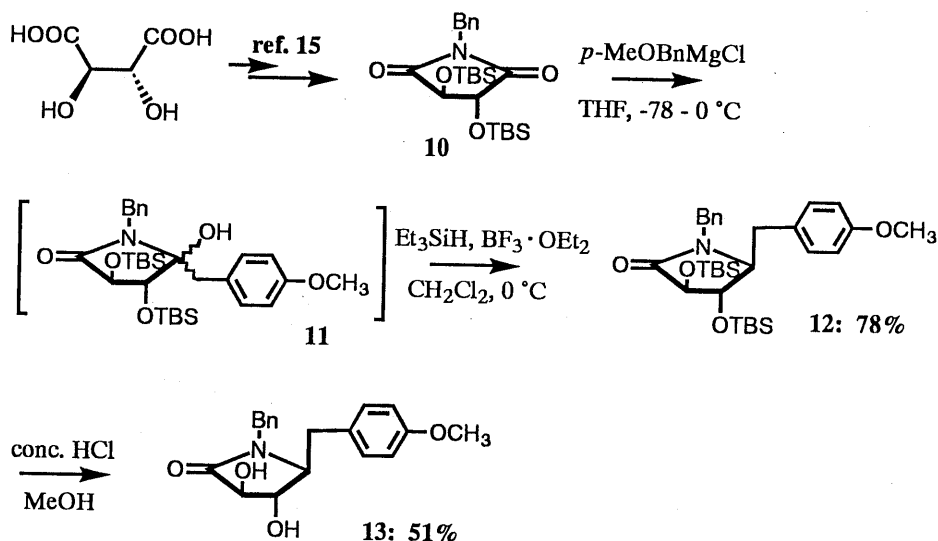
Scheme 1. Reagents and conditions: (a) BnNH_2 , CH_2Cl_2 , MS 4A; quant.; (b) $p\text{-MeOPhCH}_2\text{MgCl}$, $-78\text{-}0^\circ\text{C}$, THF; 78%; (c) PCC, MS 4A, CH_2Cl_2 ; 63%; (d) Pd(Black) , HCOOH , MeOH; 99%; (e) 1 LiAlH_4 , THF; 91%; 2 Pd(Black) , HCOOH , MeOH; (f) CbzCl , NaHCO_3 , MeOH; 77% (2 steps).

In summary, a short and efficient method for the synthesis of anisomycin involving no separation of stereoisomers has been developed. We anticipate that this procedure will find application in the synthesis other polyhydroxylated biologically active alkaloids. Work along this line is in progress.

REFERENCES

1. B. A. Sobin and F. W. Tanner Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4053.
2. J. E. Lynch, A. R. English, H. Bauck, and H. Deligianis, *Antibiot. Chemotherapy*, 1954, **4**, 844.
3. (a) R. E. Schwartz, J. Liesch, O. Hensens, L. Zitano, S. Honeycutt, G. Garrity, R. A. Fromtling, J. Onishi, and R. Monaghan, *J. Antibiot.*, 1988, 1774. (b) W. Deng and L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 11241 and references cited therein.
4. A. Jimenez and D. Vazquez, 'Antibiotics,' Vol. 5, ed. by F. E. Hahn, Springer Verlag, Berlin, 1979, pp. 1-19, and references cited therein.
5. J. P. Schaefer and P. J. Wheatley, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 166.
6. C. M. Wong, *Can. J. Chem.*, 1968, **46**, 1101.
7. (a) S. Oida and E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, 1969, **17**, 1405. (b) D. P. Schumacher and S. S. Hall, *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, **104**, 6076.
8. (a) C. M. Wong, J. Buccini, I. Chang, J. T. Raa, and R. Schwenk, *Can. J. Chem.*, 1969, **47**, 2421. (b) I. Felner and K. Schenker, *Helv. Chim. Acta*, 1970, **53**, 754. (c) J. P. H. Verheyden, A. C. Richardson, R. S. Bhatt, B. D. Grant, W. L. Fitch, and J. G. Moffatt, *Pure Appl. Chem.*, 1978, **50**, 1363. (d) J. G. Buchanan, K. A. MacLean, R. H. Wighyman, and H. Paulson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1985, 1463. (e) H. Iida, N. Yamazaki, and C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, 1986, **51**, 1069. (f) T. Shono and N. Kise, *Chem. Lett.*, 1987, 697. (g) A. I. Meyers and B. Dupre, *Heterocycles*, 1987, **25**, 113. (h) S. Jegham and B. C. Das, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 4419. (i) S. Takano, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, 1989, **29**, 1861. (j) H. Takahata, Y. Banba, M. Tajima, and T. Momose, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 240. (k) R. Ballini, E. Marcantoni, and M. Petrini, *J. Org. Chem.*, 1992,

- 57, 1316. (l) *N*-methylanisomycin, see: M. Tokuda, H. Fujita, T. Miyamoto, and H. Suginome, *Tetrahedron*, 1993, **49**, 2413.
9. H. Yoda, H. Kitayama, W. Yamada, T. Katagiri, and K. Takabe, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1451.
10. H. Yoda, H. Kitayama, T. Katagiri, and K. Takabe, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1455.
11. (a) L. Lay, F. Nicotra, A. Paganini, C. Pangrazio, and L. Panza, *Tetrahedron Lett.*, 1993, **34**, 4555 and references cited therein. (b) M. Hashimoto and S. Terashima, *Chem. Lett.*, 1994, 1001.
12. M. Nagai, J. J. Gaudino, C. S. Wilcox, *Synthesis*, 1992, 163.
13. Hplc conditions were as follows. Column: Daicel Chiralpak AS, 4.6x250 mm. Eluent: hexane-2-propanol (80 : 20), 1.0 ml/min. Detection: UV at 284 nm. *cis*-lactam (**7**) 9.2 min., *trans*-lactam (**13**) 11.7 min.
14. *trans*-Lactam (**13**) was obtained according to the reaction conditions as shown below.⁹ Thus, successive reactions of Grignard addition to chiral imide (**10**) with C₂-axis of symmetry elaborated from L-tartaric acid¹⁵ and the deoxygenation with Et₃SiH in the presence of BF₃·OEt₂ at 0 °C followed by deprotection under acidic conditions provided the *trans*-lactam (**13**) stereoselectively (*trans* : *cis* = 94 : 6).



15. (a) H. Yoda, K. Shirakawa, and K. Takabe, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **32**, 3401. (b) H. Yoda, K. Shirakawa, and K. Takabe, *Chem. Lett.*, 1991, 489.

Chapter 5

An Efficient Asymmetric Functionalization to Highly Substituted Pyrrolidines

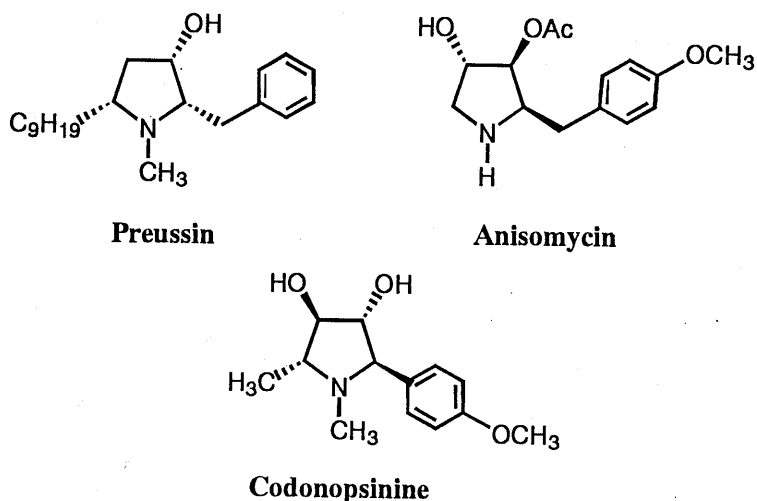
**Hidemi Yoda,* Hiroyasu Yamazaki, Miho Kawauchi, and
Kunihiko Takabe***

Department of Molecular Science, Faculty of Engineering,
Shizuoka University, Hamamatsu 432, Japan

Abstract: A stereoselective route to enantiomerically and diastereomerically pure pentasubstituted pyrrolidines has been developed by using reductive deoxygenation of quaternary α -hydroxy *N*-Boc pyrrolidine derivatives prepared from alkylation of the functionalized homochiral lactams. Stereochemistry of the new stereogenic center generated has been confirmed unambiguously to be **R** by the formation of C_2 -symmetrical compounds.

Structurally complex alkaloidal sugar mimics with a nitrogen in the ring have been isolated from plants and microorganisms and inhibit various

glycosidases in a reversible and competitive manner.¹ Since such glycosidase inhibitors proved to have the potential to produce antiviral, insect antifeedant, antidiabetic, and anticancer effects, as well as immune modulatory properties, they have held considerable interest in the context of stereoselective heterocyclic synthesis. In particular, polysubstituted pyrrolidine alkaloids containing hydroxy functions such as preussin,² anisomycin,³ and codonopsinine⁴ have been the subject of extensive synthetic efforts which have culminated in numerous syntheses of racemic and homochiral forms.



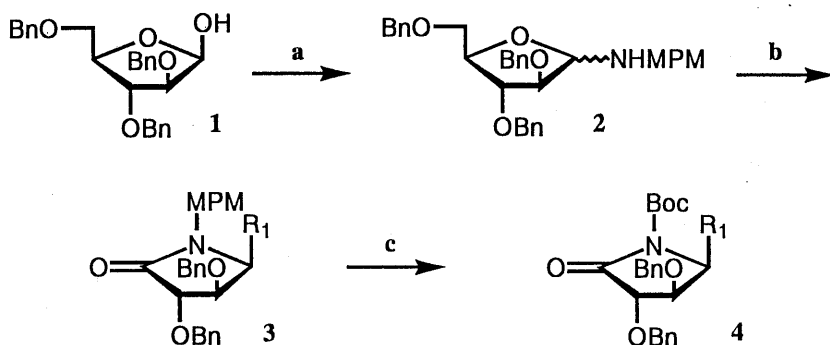
Although in the preparation of such nitrogen-containing natural products the synthetic utility of the *N*-acyliminium ion obtained from *N*-acyl pyrrolidines has been well documented,⁵ little, if any, effort has been made for the utilization of the quaternary α -hydroxy carbon center present in such compounds.

In a recent continuation of our work designed to extend the employment of *N*-acyliminium ions for the synthesis of biologically active

compounds, the *trans*-selective lactam formation protocol⁶ and the application to the first total synthesis of antibiotic, lentiginosine⁷ have been developed in this laboratory.

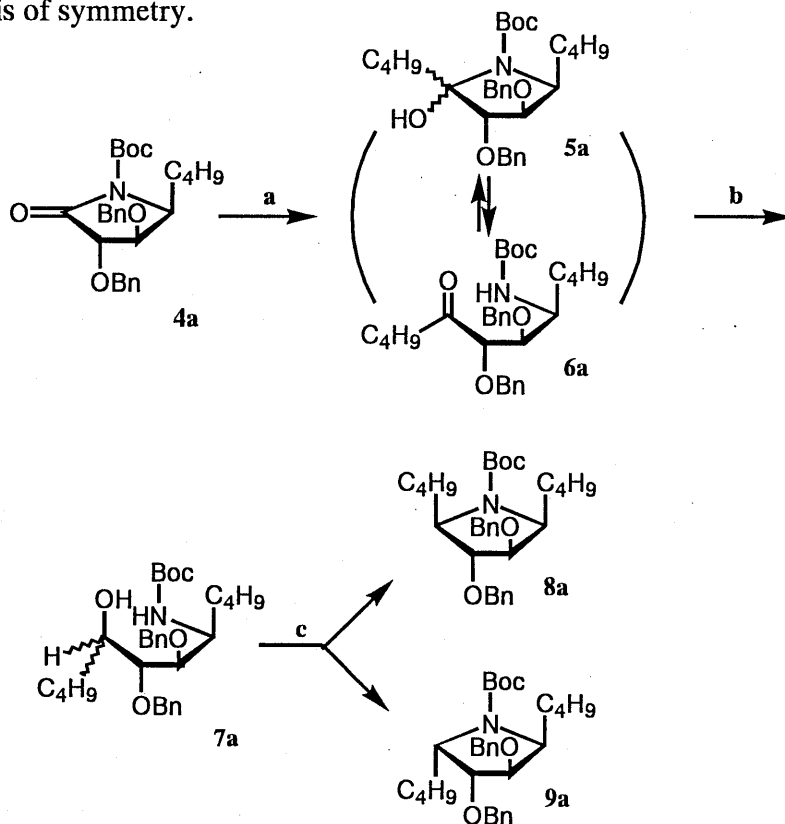
The central feature of this communication is to detail the results that the labile quaternary α -hydroxy *N*-Boc pyrrolidines underwent complete diastereospecific deoxygenation, leading to pentasubstituted sole products with *R* configuration.

Several homochiral lactams **3** were prepared from commercially available 2,3,5-tri-*O*-benzyl- β -D-arabinofuranose **1** through successive amination and extremely stereoselective addition of Grignard reagents, followed by oxidative degradation with PCC (Scheme 1).^{3c,8} The complete absence of the epimer of **3** at C-4 was ascertained unambiguously according to our reported double-check method.^{3c} Thus, the compounds **3** were transformed into the desired *N*-Boc lactams **4** by 2 steps. As shown in



Scheme 1. Reagents and conditions: (a) MPMNH₂, CH₂Cl₂, MS 4A; quant.; (b) 1 R₁MgX, -78--30 °C, THF; 2 PCC, MS 4A, CH₂Cl₂; [R₁=C₄H₉: 52% (**3a**), R₁=C₉H₁₉: 42% (**3b**), R₁=Bn: 51% (**3c**), based on **1**] (c) Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, CH₃CN-H₂O; 2 (Boc)₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; [R₁=C₄H₉: 76% (**4a**), R₁=C₉H₁₉: 58% (**4b**), R₁=Bn: 76% (**4c**)] (2 steps).

Scheme 2, nucleophilic addition of butylmagnesium bromide to **4a** at -78 °C interestingly afforded the labile quaternary α -hydroxy pyrrolidine **5a** which slowly tends to come to equilibrium with its open keto form **6a**.⁹ The mixture of **5a** and **6a** was submitted to reduction with NaBH_4 to give **7a**¹⁰ which was followed by mesylation and cyclization with *t*-BuOK¹¹, leading to the almost non-stereoselective diastereomer mixture of **8a** (41%) and **9a** (37%)¹² after separation on silica-gel chromatography. The newly created stereogenic centers of **8a** and **9a** were easily determined to be *R* and *S* respectively as indicated based on ^1H and ^{13}C NMR, since **9a** possesses a C_2 -axis of symmetry.



Scheme 2. Reagents and conditions: (a) $\text{C}_4\text{H}_9\text{MgBr}$, -78 °C, THF; (b) NaBH_4 , EtOH; 73%; (2 steps); (c) 1 MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 ; 2 *t*-BuOK, THF; 41% (**8a**); 37% (**9a**) (2 steps).

Next, we investigated the utilization of the quaternary α -hydroxy pyrrolidine **5a** for Lewis acid-induced deoxygenation.⁶ When the Grignard adduct to **4a** was treated with Et_3SiH in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ at -78°C , it afforded the corresponding deoxygenated pentasubstituted pyrrolidine **8a** (65%) exclusively. No other stereoisomer such as **9a** was observed in this reaction and accompanying formation of small amounts of ketone **6a** (7%) resulted from equilibrium of **5a** and *N*-Boc deprotected lactam of **4a** (**8%**) were isolated.

With the above results in hand, we examined further the reactions employing several types of substituted lactams under the same conditions. The results are summarized in Table 1.¹³ The reaction proceeded with exclusive stereoselectivity to yield substituted pyrrolidine derivatives with *R* configuration in each case¹⁴ irrespective of the types of R_1 -alkylsubstituent. In this reaction *it is worth noting that no other diastereomeric compound was isolated and consequently it involves no separation of stereoisomers through the entire sequence until 1,2,3,4,5-pentasubstituted pyrrolidine 8 was synthesized from 1.*

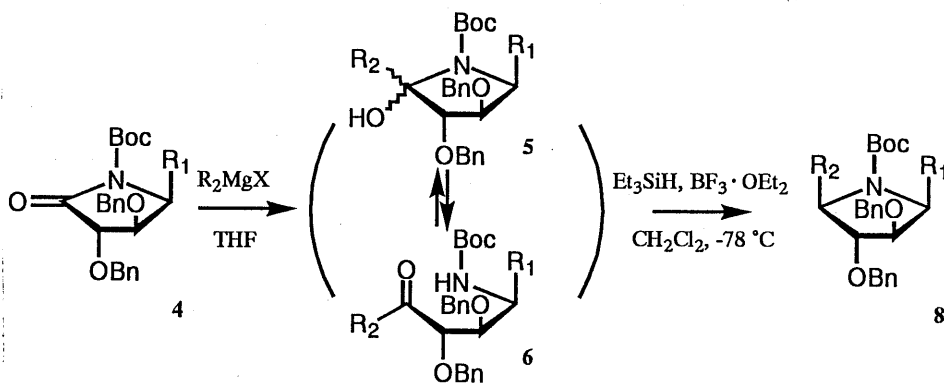


Table 1 Reductive Deoxygenation of the Alkylated Products to 4a)

Entry	R ₁	R ₂	Yield ^{b)} of 6 (%)	Yield ^{b)} of 8 (%)	[α] _D , deg ^{c)} (Temp./°C, c)
1	C ₄ H ₉	C ₄ H ₉	7 (6a)	65 (8a)	-20.0 (23, 1.24)
2	C ₄ H ₉	C ₉ H ₁₉	21 ^{e)} (6b)	52 (8b)	-17.2 (25, 1.70)
3	C ₄ H ₉	PhCH ₂	5 (6c)	52 (8c)	-2.40 (26, 0.99)
4	C ₉ H ₁₉	C ₄ H ₉	7 (6d)	72 (8d)	-16.7 (23, 2.10)
5	C ₉ H ₁₉	C ₉ H ₁₉	13 ^{e)} (6e)	62 (8e)	-16.6 (26, 1.82)
6	C ₉ H ₁₉	PhCH ₂	2 (6f)	59 (8f)	-5.70 (24, 1.21)
7	PhCH ₂	C ₄ H ₉	6 (6g)	63 (8g)	-24.2 (24, 1.38)
8	PhCH ₂	C ₄ H ₉ ^{d)}	-- ^{f)} (6g)	74 (8g)	-24.5 (26, 0.56)
9	PhCH ₂	C ₉ H ₁₉	8 (6h)	44 (8h)	-22.5 (23, 1.25)
10	PhCH ₂	PhCH ₂	-- ^{f)} (6i)	33 (8i)	-8.50 (26, 0.84)

a) 3 equiv. of Et₃SiH and 6 equiv. of BF₃·OEt₂ were used. b) Isolated yield. c) Measured in CHCl₃. d) BuLi was used. e) Yield after reduction to alcohol with NaBH₄. f) Ketone form was not observed.

Although the reasons why such a highly diastereofacially selective reaction was accomplished are not clarified accurately at present, it would proceed through the attack of Et₃SiH to the *N*-acyliminium ion intermediate.⁵ Additional studies on the mechanistic origin of this asymmetric induction are in progress.

Further, this strategy provides a new synthetic opportunity for the synthesis of biologically active natural pyrrolidine alkaloids.

References and notes

1. (a) Elbein, A. D. (Inhibitors of the Biosynthesis and Processing of N-linked Oligosaccharide Chains.) *Annu. Rev. Biochem.* **1987**, *56*, 497. (b) Fellows, L. E.; Kite, G. C.; Nash, R. J.; Simmonds, M. S. J.; Scofield, A. M. In *Plant Nitrogen Metabolism*; Poulton, J. E., Romero, J. T., Conn, E. E., Eds.; Plenum: New York, 1989; pp 395. (c) Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319.
2. (a) Pak, C. S.; Lee, G. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1128. (b) Shimazaki, M.; Okazaki, F.; Nakajima, F. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1823. (c) McGrane, P. L.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11485. (d) Overhand, M.; Hecht, S. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4721. (e) Deng, W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11241.
3. (a) Takano, S.; Iwabuchi, Y.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1861. (b) Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M.; *ibid.* **1992**, *57*, 1316. (c) Yoda, H.; Nakajima, T.; Yamazaki, H.; Takabe, K. *ibid.* in press and references cited therein.
4. (a) Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1956. (b) Wang, C.-L. J.; Calabrese, J. C. *ibid.* **1991**, *56*, 4341.
5. (a) For reviews, see: Shono, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811.; Zaugg, H. E. *Synthesis* **1984**, 85 and 181.; Wistrand, L.-G. *Janssen Chim. Acta* **1986**, *4*, 34. (b) Melching, K. H.; Hiemstra, H.; Klaver, W. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4799. (c) Shono, T.; Fujita, T.; Matsumura, Y. *Chem. Lett.* **1991**, 81. (d) Ludwig, C.; Wistrand, L.-G. *Acta Chim. Scan.* **1994**, *48*, 367 and references cited therein. (e) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6221.

6. Yoda, H.; Kitayama, H.; Yamada, W.; Katagiri, T.; Tababe, K. *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 1451.
7. Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymm.* **1993**, *4*, 1455.
8. (a) Lay, L.; Nicotra, F.; Paganini, A.; Pangrazio, C.; Panza, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4555. (b) Hashimoto, M.; Terashima, S. *Chem. Lett.* **1994**, 1001.
9. (a) Ohta, T.; Hosoi, A.; Kimura, T.; Nozoe, S. *Chem. Lett.* **1987**, 2091. (b) Ginovannini, A.; Savoia, D.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228. (c) Ahn, K. H.; Kwon, G. J.; Choi, W.; Lee, S. J.; Yoo, D. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 825 and references cited therein.
10. (a) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3401. (b) Yoda, H.; Shirakawa, K.; Takabe, K. *Chem. Lett.* **1991**, 489.
11. Ikota, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2553.
12. ^1H and ^{13}C NMR data (CDCl_3) for **8a** and **9a**. **8a**: ^1H NMR δ 0.89 (6H, br t, $J = 4.4$ Hz), 1.07-2.00 (12H, m), 1.48 (9H, s), 3.61-4.20 (4H, m), 4.50 (2H, s), 4.62 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.29 (5H, s), 7.31 (5H, s). ^{13}C NMR δ 13.9, 22.4, 22.7, 28.1, 28.3, 28.4, 29.7, 34.0, 58.3, 61.2, 71.6, 72.2, 79.0, 83.6, 84.7, 127.5, 127.6, 127.9, 128.2, 128.3, 137.7, 138.1, 155.1. **9a**: ^1H NMR δ 0.86 (6H, br t, $J = 5.6$ Hz), 1.07-2.03 (12H, m), 1.46 (9H, s), 3.79-4.21 (2H, m), 4.07 (2H, dt, $J = 1.5, 5.8$ Hz), 4.65 (4H, s), 7.31 (10H, s). ^{13}C NMR δ 14.0, 23.1, 28.5, 28.9, 29.7, 55.8, 73.1, 79.3, 81.6, 127.4, 127.5, 127.7, 127.9, 128.3, 138.3, 154.2.
13. Observed chemical shifts (^1H and ^{13}C NMR) of the other deoxygenated products (**8b-8i**) were almost identical with those of **8a** as indicated in reference 12.

14. Corresponding other *S* isomers (**9b**, **9d**, **9e**, **9g**, and **9h**) were also elaborated from **4** through the successive reactions of reduction and mesylation, followed by cyclization according to Scheme 2.

Chapter 6

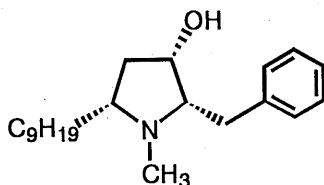
A Novel Stereoselective Synthesis of Enantiomerically Pure Antifungal Agent, (+)-Preussin

Hidemi Yoda,* Hiroyasu Yamazaki, and Kunihiro Takabe*

Department of Molecular Science, Faculty of Engineering,
Shizuoka University, Hamamatsu 432, Japan

Abstract: An efficient and novel process is described for the asymmetric synthesis of (2*S*,3*S*,5*R*)-1-methyl-5-nonyl-2-(phenylmethyl)-3-pyrrolidinol, (+)-preussin employing reductive deoxygenation of a functionalized quaternary α -hydroxy *N*-Boc pyrrolidine obtained by stereocontrolled elaboration of tri-*O*-benzyl- β -D-arabino-furanose. The synthetic strategy involves no separation of stereoisomers through the entire sequence.

(+)-Preussin (L-657,398) **1**, an antifungal antibiotic first isolated in 1988 from fermentation broths of *Aspergillus ochraceus* ATCC 22947, has attracted considerable attention since this compound was shown to inhibit growth of the bacteria, *Candida*, and filamentous fungi, including *Trichophyton menta* and *Microsporum canis*.¹ The relative and absolute stereochemistry of **1** was determined from ¹H and ¹³C NMR spectra and nuclear Overhauser effect experiments.^{1b} Due to its interesting activities as well as unique structural features, to our knowledge, five approaches to the total synthesis of **1** have been elaborated to date,² some of which required multistep reactions or have included a nonstereoselective route with stereoisomer separation.



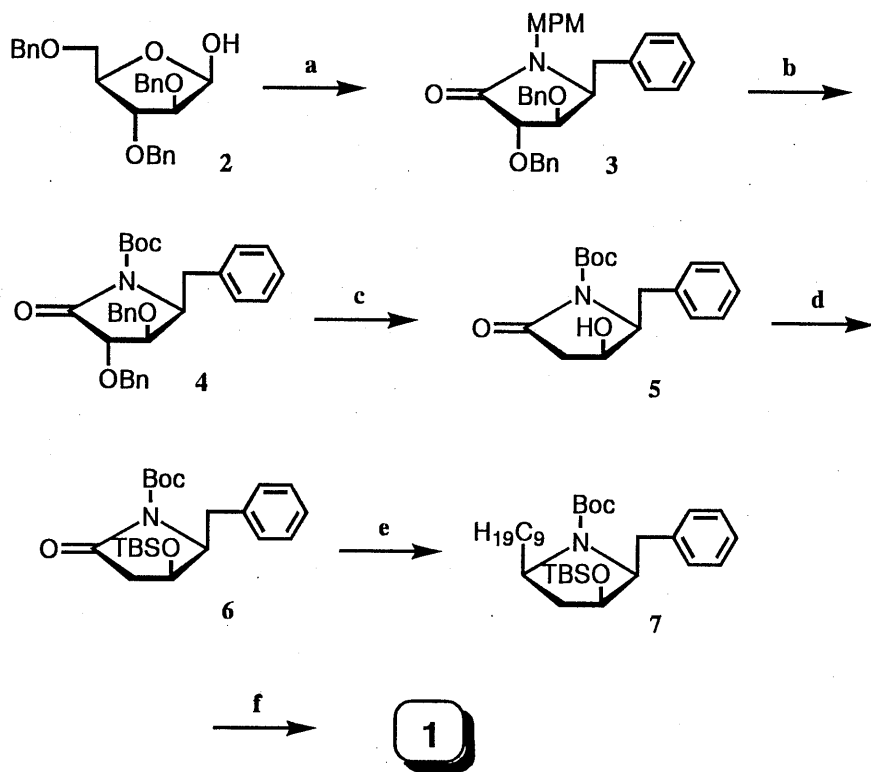
Preussin 1

On the other hand, recently we reported a novel and short synthetic strategy for the preparation of enantiomerically pure (-)-anisomycin³ employing the *cis*-selective lactam formation protocol.⁴ In this connection it is noteworthy that (+)-preussin **1** and its acetate ester show a broader spectrum of antifungal activity against both filamentous fungi and yeasts than the structurally related anisomycin.^{1a}

With these considerations in mind, we wish to communicate the details of a novel synthetic process for the preparation of **1** without separation of stereoisomers. This method features the stereocontrolled elaboration of the

functionalized *N*-Boc lactam derivative according to our preceding report⁵ in which asymmetric deoxygenation of the quaternary α -hydroxy compound is an essential step for introducing a stereogenic center.

As shown in Scheme 1, functionalized diastereomerically pure *N*-*p*-methoxybenzyl (MPM) lactam **3**, obtained from commercially available 2,3,5-tri-*O*-benzyl- β -D-arabinofuranose **2**^{3,4,5} in high yield, was treated with CAN followed by the Boc-protection to give *N*-Boc lactam **4**. After removal of the protecting groups from **4** with Pd(black), highly regioselective acylation with PhOCSCl followed by radical deoxygenation with Bu₃SnH⁶ resulted in the preparation of **5**, $[\alpha]^{24}_D +25.1$ (*c* 0.85, CHCl₃) in high yield. This was then silylated to give **6**, $[\alpha]^{23}_D +37.9$ (*c* 1.20, CHCl₃). Nucleophilic addition of nonylmagnesium bromide to the key compound **6** provided the labile quaternary α -hydroxy *N*-Boc intermediate. This was readily submitted to reductive deoxygenation with Et₃SiH in the presence of BF₃·OEt₂, cleanly leading to the pyrrolidine derivative **7**, $[\alpha]^{25}_D -46.4$ (*c* 1.50, CHCl₃) as a single stereoisomer⁵ in 67% yield (2 steps) with the desired *R* configuration.⁷ Accompanying formation of small amounts of ketone (5%) derived from equilibrium of the quaternary intermediate was observed. Finally, **7** was reduced effectively with LiAlH₄ in THF in 92% yield after desilylation to complete the total synthesis of (+)-preussin **1**, $[\alpha]^{24}_D +28.2$ (*c* 1.00, CHCl₃) [natural **1**, $[\alpha]^{25}_D +22.0$ (*c* 1.0, CHCl₃)^{1b}]. The spectral data of the synthetic amorphous solid **1** were completely identical with those of the reported natural¹ and synthetic² compound.



Scheme 1. Reagents and conditions: (a) 1 MPMNH₂, Benzene, MS 4A, reflux; quant.; 2 BnMgCl, -78 °C, THF; 3 PCC, MS 4A, CH₂Cl₂; 59% (2 steps); (b) 1 Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, CH₃CN-H₂O; 76%; 2 (Boc)₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂; quant.; (c) 1 Pd(Black), HCOOH, MeOH; quant.; 2 PhOCSCl, pyridine, DMAP, CH₃CN; 3 Bu₃SnH, AIBN, toluene, 90 °C; 72% (2 steps); (d) TBSCl, imidazole, DMF; 91%; (e) 1 C₉H₁₉MgBr, -78 °C, THF; 2 Et₃SiH, BF₃·OEt₂, -40~-30 °C, CH₂Cl₂; 67% (2 steps); (f) 1 Bu₄NF, THF; 97%; 2 LiAlH₄, THF, 50 °C; 92%.

This process, in which (+)-preussin is synthesized from 2,3,5-tri-*O*-benzyl-β-D-arabinofuranose, involves no separation of stereoisomers throughout the entire sequence and provides a new synthetic strategy.

References and notes

1. (a) Schwartz, R. E.; Liesch, J.; Hensens, O.; Zitano, L.; Honeycutt, S.; Garrity, G.; Fromtling, R. A.; Onishi, J.; Monaghan, R. *J. Antibiot.* **1988**, *41*, 1774. (b) Johnson, J. H.; Phillipson, D. W.; Kahle, A. D. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1184.
2. (a) Pak, C. S.; Lee, G. H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1128. (b) Shimazaki, M.; Okazaki, F.; Nakajima, F.; Ishikawa, T.; Ohta, A. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1823. (c) McGrane, P. L.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11485. (d) Overhand, M.; Hecht, S. *M. J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4721. (e) Deng, W.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11241.
3. Yoda, H.; Nakajima, T.; Yamazaki, H.; Takabe, K. *Heterocycles* **1995**, *41*, 2423.
4. (a) Lay, L.; Nicotra, F.; Paganini, A.; Pangrazio, C.; Panza, L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4555. (b) Hashimoto, M.; Terashima, S. *Chem. Lett.* **1994**, 1001.
5. Yoda, H.; Yamazaki, H.; Kawauchi, M.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* in press.
6. Sharma, R.; Marquez, V. E. *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1937.
7. The absolute configuration of the generated stereogenic center was determined based on its spectral data of synthetic (+)-**1**.