

新規汎用性キラル素子の創製とその生物活性天然物合成への応用

豊岡尚樹

富山医科薬科大学薬学部, 〒930-0194 富山市杉谷 2630

Synthesis and Its Application to the Synthesis of Biologically Active Natural Products of New and Versatile Chiral Building Blocks

Naoki TOYOOKA

Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630, Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

(Received March 8, 2001)

This article describes a design and synthesis of new and versatile chiral building blocks and its application to the biologically active natural product synthesis. The chiral building blocks were prepared using a biocatalysis in an enantiomerically pure state. As an application of the above chiral building blocks to the synthesis of biologically active natural product, we demonstrated the diastereodivergent synthesis of the 3-piperidinol alkaloids cassine, spectraline, prosafrinine, iso-6-cassine, prosophylline, prosopinine, and also established the flexible route to the 5,8-disubstituted indolizidine or 1,4-disubstituted quinolizidine type of *Dendrobates* alkaloids. As another application to the synthesis of biologically active alkaloids, we accomplished the first enantioselective total synthesis of marine alkaloids clavicipictines A, B, and pictamine using a highly stereoselective Michael type quinolizidine ring closure reaction as the crucial step, and the first total synthesis of a marine alkaloid lepadin B was also achieved using aldol cyclization controlled by a A^(1,3) strain.

Key words—chiral building blocks; *Dendrobates* alkaloids; clavicipictines; pictamine; lepadin B, A^(1,3) strain

1. はじめに

ある一群の生物活性天然物を合成する場合、共通のキラルビルディングブロックを合成することができれば、目的とする天然物群の柔軟でかつ効率のよい合成が容易となり、洗練された合成経路を開拓することが可能となる。

さて、含窒素天然有機化合物（アルカロイド）は顕著な生物活性を示す化合物が数多く知られており、魅力ある天然物群である。とりわけ、 α, α' 位に様々な置換基あるいは側鎖を持つピロリジン及びピペリジンアルカロイドは多くの合成化学者の標的化合物として取り上げられ、その合成研究が活発に行われている。¹⁾ 上記ピペリジンアルカロイドに属するサブグループとして、3位に水酸基を持つ3-ピペリジノールアルカロイド群が知られており、興味ある生物活性を示すことが報告されている。²⁾ 一方、海洋生物であるホヤからも当該骨格を有するキノリチジン³⁾及びデカヒドロキノリンアルカロイド⁴⁾が単離されており、各種ヒトガン細胞に対して

強い細胞毒性を示す事が明らかにされている。

著者らは、この3-ピペリジノール骨格を有するアルカロイド群を効率良く合成するために、新規な3-ピペリジノール型キラルビルディングブロック (**1**, **2**) を設計し、 σ -対称化合物あるいはプロキラル化合物に対する生体触媒不斉変換反応を活用することによって、その両対掌体の合成法を確立した。さらに、このビルディングブロックの応用として、数種のアルカロイド類のキラル合成を検討した結果、Fig. 1 に示すアルカロイド類のエナンチオ選択的合成に成功した。以下に著者らのこれまでの研究をまとめて紹介する。

2. 3-ピペリジノール型キラルビルディングブロックの創製

3-ピペリジノールアルカロイドのキラル合成を指向したキラル素子として、ピペリジン (**1**) 及びピペリドン (**2**) を設計し、その両対掌体を生体触媒を用いる不斉変換反応によって合成した。すなわち、架橋双環アミン (**18**)⁵⁾ からそれぞれメソ型ジ

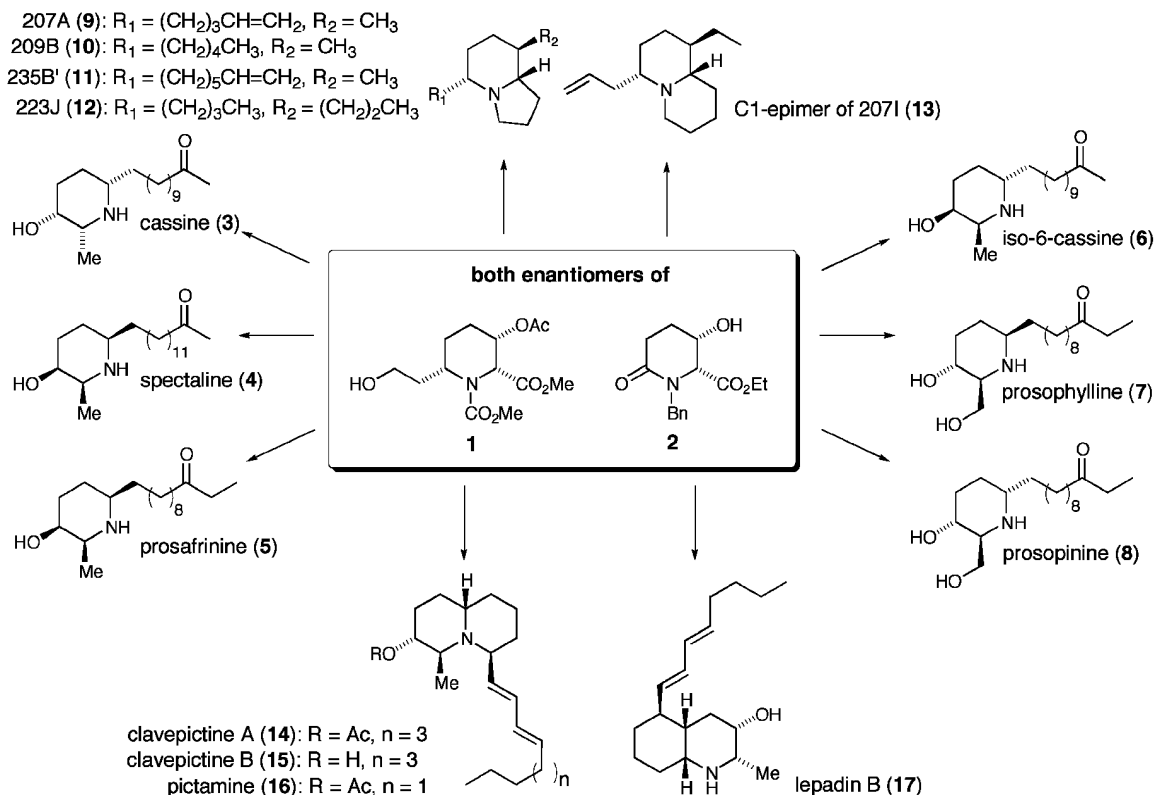


Fig. 1. Summary of Synthesized Alkaloids from Chiral Building Blocks 1 and 2

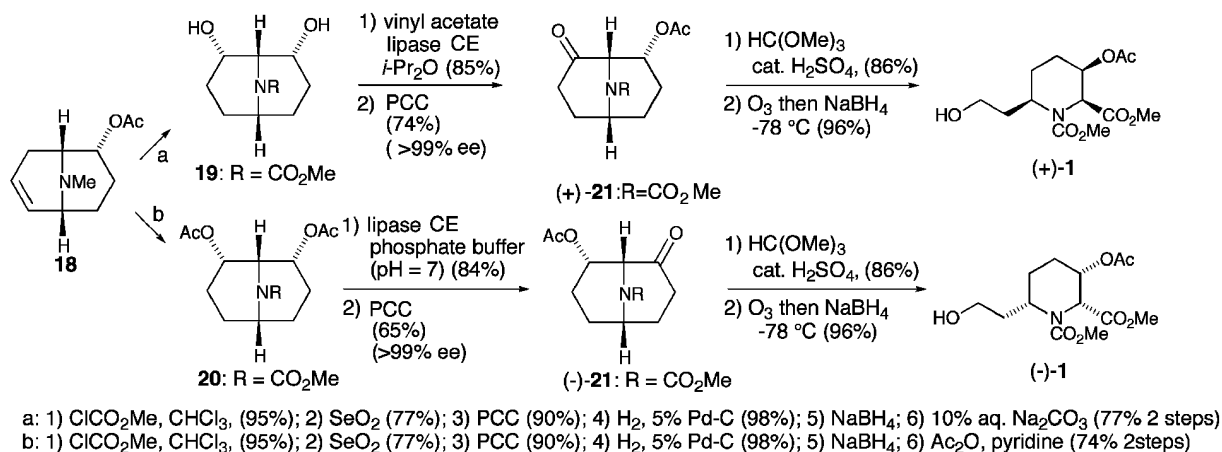


Chart 1. Synthesis of Both Enantiomers of 1

オール (19) 及びメソ型ジアセテート (20) を合成し、その各種リパーゼを用いるトランスエステル化及び加水分解反応を検討したところ、両反応共に *Humicola lanuginosa* 由来の lipase CE を用いた場合が最も良好な結果を与え、ケトアセテート (21) として再結晶を行い光学的に純粋な 21 の両対掌体を得た。次いで 21 をエノールエーテル化後オゾン分解により目的のピペリジン (1) の両対掌体に導

いた (Chart 1).⁶⁾

なお、(+)-1 の絶対配置は我々が別経路によって (+)-dihydropinidine を合成した際の中間体 (-)-22⁷⁾へと導きその旋光度の符号から 2*R*, 3*R*, 6*R* と決定した (Chart 2).

一方、ピペリドン (2) は β-ケトエステル (23)⁸⁾ のパン酵母還元によって (-)-2 を高い光学純度 (98% ee) で得、イソプロピルエーテル-ベンゼン

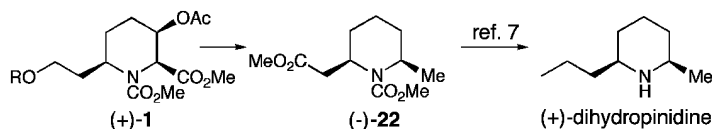


Chart 2. Determination of the Absolute Stereochemistry of (+)-1

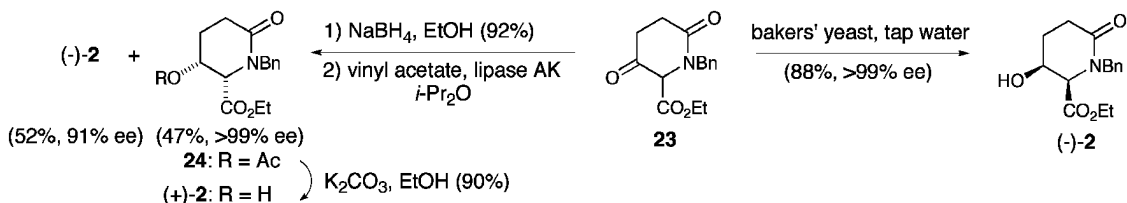


Chart 3. Synthesis of Both Enantiomers of 2

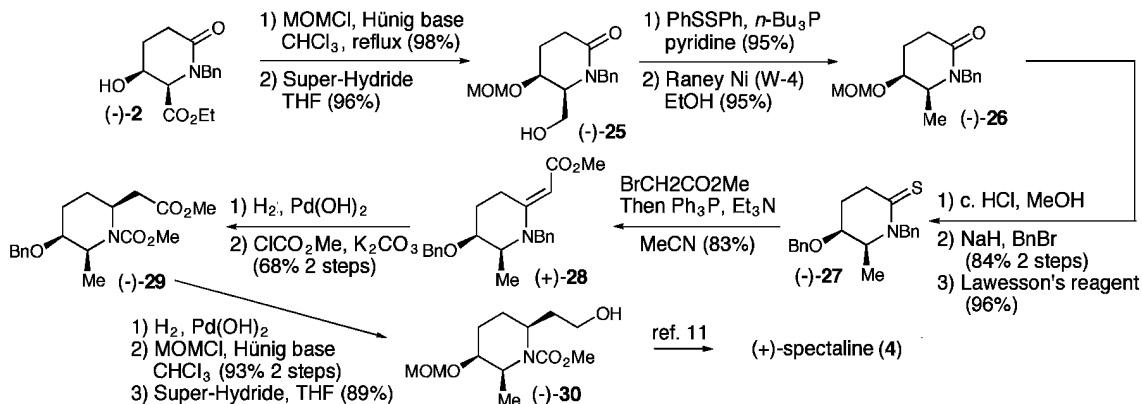


Chart 4. Determination of the Absolute Stereochemistry of (-)-2

から再結晶し光学的に純粋な (-)-2 を 88% の化学収率で得た。また、(+)-2 は 23 の水素化ホウ素ナトリウム還元によって得られる (±)-2 のリパーゼ触媒光学分割により光学的に純粋な 24 を得、その加水分解によって合成した (Chart 3).⁹⁾

なお、(-)-2 の絶対配置はすでに (+)-spectaline(4) に変換されているアルコール (-)-30) へと変換し、その旋光度の符号から 2*R*, 3*S* と決定した (Chart 4)。

3. 2,6 二置換 3-ピペリジノールアルカロイドのダイバージェントなキラル合成

天然に存在する 3-ピペリジノールアルカロイドは興味ある生物活性を示す事が報告されており,²⁾ さらに可能な 4 種の立体異性体に対応する化合物がすべて天然物中に見出されている。

そこで、まず (-)-cassine(3) のキラル合成を検討した。ピペリジン (+)-1) から 4 工程にて得ら

れる (-)-31) を (+)-32) とした後、ラネーニッケル (W-4) を用いる脱硫反応に付し 33) を得た。次いでアルコール (+)-34) を経由し、炭素鎖を延長し 35) へ導いた。最後に Wacker 酸化、接触還元及びヨウ化トリメチルシリルを用いる脱保護¹⁰⁾ によって (-)-cassine (3) の初のキラル合成を達成した (Chart 5).¹¹⁾

一方、(+)-31) を用いて同様に (-)-34) を合成後 Swern 酸化、Wittig 反応によって 36) とし、同様の経路によって (+)-spectaline(4) の初のキラル合成を完了した (Chart 5).¹¹⁾

また、アルコール (-)-34) を用いて上記と同様の経路によって *N,O*-diacetylspicigerine メチルエステル (-)-36) のキラル合成を行い、その旋光度の符号から天然型 spicigerine の絶対配置を 2*S*, 3*S*, 6*R* と決定した (Chart 6).¹²⁾

次に (-)-2 を用いる 3-ピペリジノールアルカロ

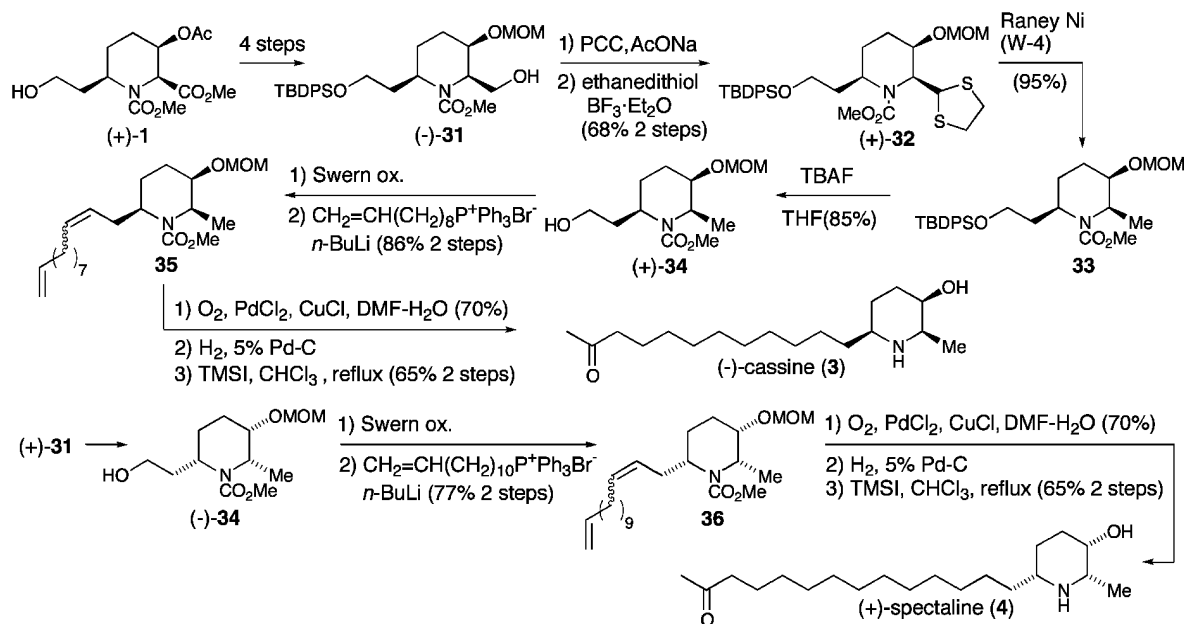


Chart 5. Chiral Synthesis of (-)-Cassine (3) and (+)-Spectaline (4)

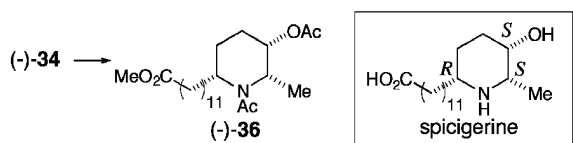


Chart 6. Chiral Synthesis of Methyl(-)-N,O-Diacetylspicigerinate (36)

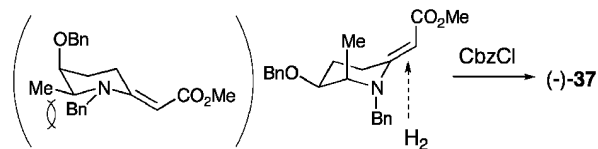


Fig. 2. Stereochemical Course of the Reduction of (+)-28

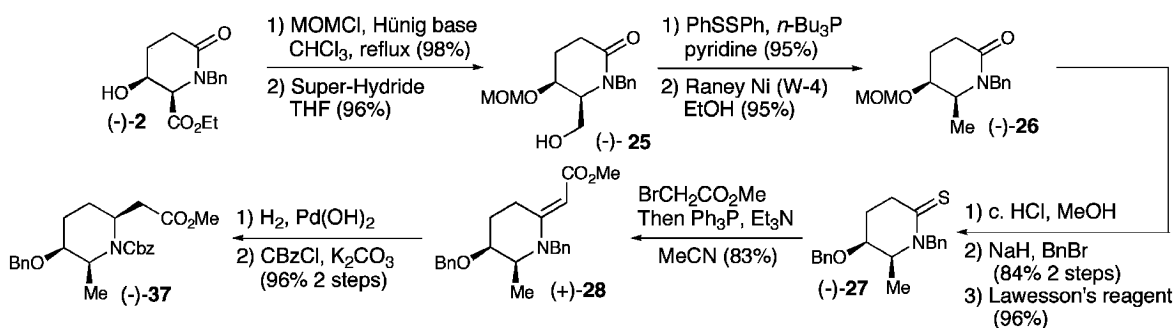


Chart 7. Synthesis of the Chiral Building Block (-)-37

イドのキラルなダイバージェント合成を検討した。すなわち、(-)-2 から 8 工程にて得られるピニロガスウレタン (+)-28 を接触還元後 Cbz 基で保護し単一のウレタン (-)-37 とした (Chart 7)。

なお、この接触還元の選択性は A^(1,2) strain に基づき擬アキシタル位を占めた 2 位メチル基の立体障害によるものと推定している (Fig. 2)。

一方、(+)-28 を酸性条件下シアノ水素化ナトリ

ウムで還元したところ約 14 : 1 の割合で望むトランス体 (38) を優先的に得た。さらに 3 工程を経て (-)-39 へ導いた (Chart 8)。

なお、上記イミニウム還元を選択性は以下のように考察した。すなわち、イミニウムイオンにおける有利なコンフォメーション (C) において立体電子的に有利な β 側からのヒドライド攻撃が優先的に起こり、望むトランス体を与えたものと考えた

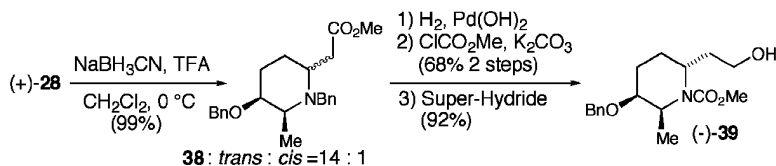


Chart 8. Synthesis of the Chiral Building Block (-)-39

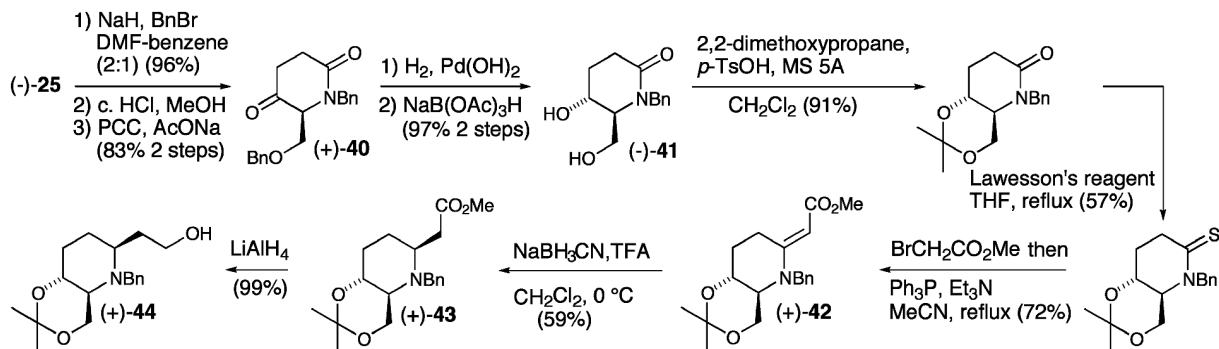


Chart 9. Synthesis of the Chiral Building Block (+)-44

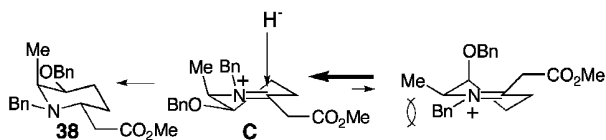


Fig. 3. Stereochemical Course of the Reduction of (+)-28

(Fig. 3).

続いてアルコール (-)-**(25)** を 3 工程を経て (+)-**(40)** へと変換し、接触還元後水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムによる立体選択的還元によって (-)-**(41)** とした。さらに、(+)-**(42)** へと変換後、酸性条件下シアノ水素化ホウ素ナトリウム還元によって望むシス体 (+)-**(43)** のみを得、エステル部の還元を行い (+)-**(44)** とした (Chart 9)。

なお、このイミニウム還元を選択性は、アセトナイド保護によるコンフォメーションの固定化と立体電子的効果の結果と推測している (Fig. 4)。

最後に先に得たジオール (-)-**(41)** を (-)-**(45)** とした後、同様にビニロガスウレタン (+)-**(46)** へと変換した。次いでイミニウム還元によって約 11 : 1 の比率で望むトランス体を優先的に得た混合物のエステル部の還元及びアセトナイド保護を行った後カラム分離し (-)-**(47)** を得た (Chart 10)。

このように 4 種の立体異性体をすべてつくり分けることができたので、それぞれに対応する天然物の

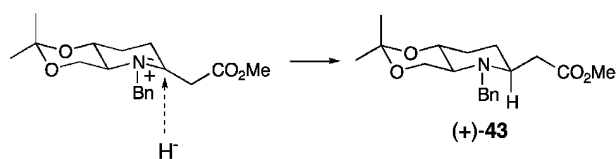


Fig. 4. Stereochemical Course of the Reduction of (+)-42

キラル合成を検討した。まず初めにウレタン (-)-**(37)** を (-)-**(48)** とした後、3 工程による脱保護を行い **5** のキラル合成を達成した。また、ウレタン (-)-**(39)** を活用し、同様に Swern 酸化後 Wittig 反応によって炭素鎖を延長し、Wacker 酸化を行い (-)-**(49)** を得た。最後に脱保護を行い **6** のキラル合成を完了した (Chart 11)。

同様にキラル素子 (+)-**(44)** 及び (-)-**(47)** を活用し、prosophylline (**7**) 及び prosopinine (**8**) のキラル合成を行った。すなわち、(+)-**(44)**、(-)-**(47)** からそれぞれ (-)-**(50)**、**(51)** を経由してチャート 12 に示す経路によって **7** 及び **8** のキラル合成を達成した (Chart 12).¹³⁾

以上のように、極めて柔軟な 2,6 二置換 3-ピペリジノール型アルカロイドのキラルなダイバージェント合成プロセスを確立することができた。

4. インドリチジン、キノリチジン型矢毒ガエルアルカロイドのキラル合成

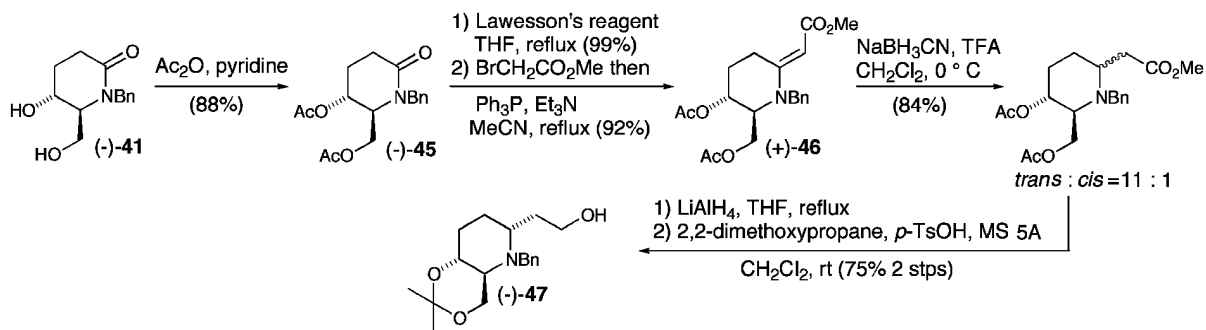


Chart 10. Synthesis of the Chiral Building Block (-)-47

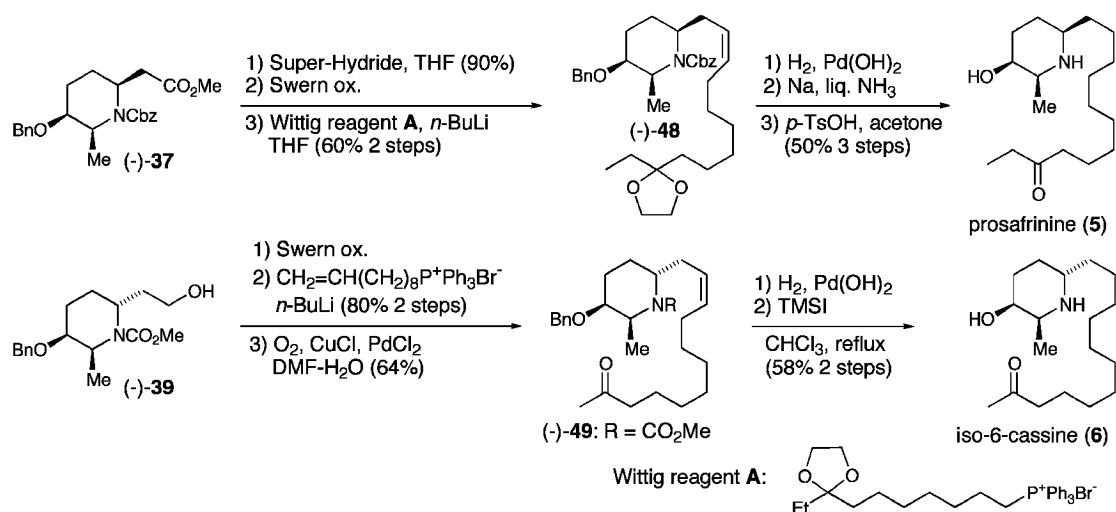


Chart 11. Chiral Synthesis of Prosafrinine (5) and Iso-6-Cassine (6)

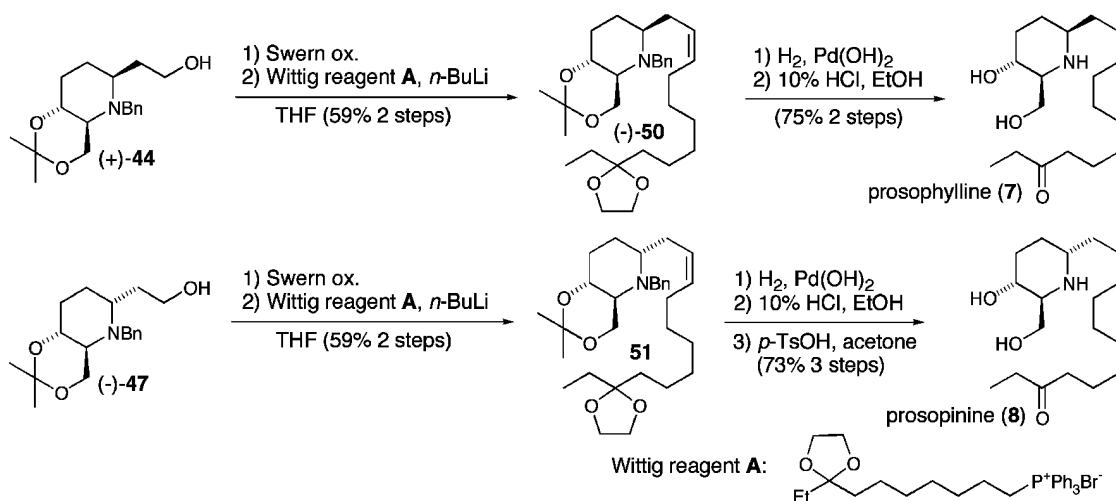


Chart 12. Chiral Synthesis of Prosophylline (7) and Prosopinine (8)

中南米に生息する矢毒ガエルの皮膚抽出液からは400種を超える生物活性アルカロイドが単離されている。¹⁴⁾ その中に5,8位二置換インドリチジン及び

1,4位二置換キノリチジン骨格を持つアルカロイド群が知られている。このアルカロイド群の効率的かつ柔軟な合成経路を開拓すべく、以下に示す合成計

画を立案した (Fig. 5).

まず鍵工程となるマイケル反応の基質, エステル (-)-**53** の合成を行った. キラル素子 (-)-**1** をシリル化して得られる (-)-**52** を塩基処理すると脱酢酸が起こり, 望む (-)-**53** が良好な収率で得られた. 次に有機銅試薬を用いるマイケル反応を行ったところ, 高収率で単一の付加体 (+)-**54** が得られた. 得られた (+)-**54** の立体化学は, 以下のように確認した. すなわち, エステル部を還元

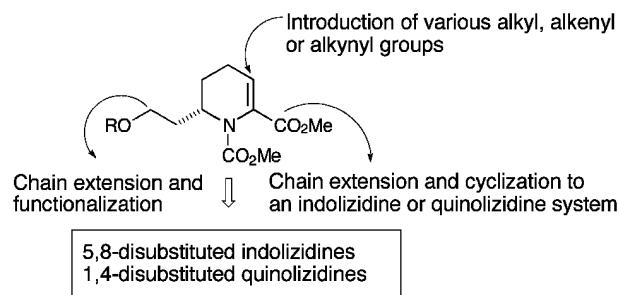


Fig. 5. Strategy for the Synthesis of 5,8-Disubstituted Indolizidine and 1,4-Disubstituted Quinolizidine Type of Dendrobates Alkaloids

後, 塩基処理により (-)-**55** へと変換し, その $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの 2 位及び 3 位の水素の結合定数 (10.5 Hz) から両水素がトランスジアキシャルであることが判明し, (+)-**54** の立体化学は $2R, 3R$ であることが判明した (Chart 13).

この立体選択性は以下のように考察した. エステル (-)-**53** のコンフォメーションとして **A** 及び **B** が考えられるが, **A** では窒素上メトキシカルボニル基と α 位側鎖との間に $A^{(1,3)}$ strain が生じ不利であり, 本マイケル反応はもっぱらコンフォーマー (**B**) において進行し, その際立体電子効果によってより遷移状態が有利な β 面からの求核種の攻撃が優先し, 安定なトランス配置となるようにプロトンが接近する結果, $2R, 3R$ 配置のトランス体のみが得られたものと考えられる (Fig. 6).

さらに, 本反応の一般性を確かめるべく種々の求核種を用いたマイケル反応を実施した (Table 1).

上記のように本反応は高立体選択的に進行し, いずれも単一の付加体を良好な収率で与えた. 次に, この反応をキーステップとする 5, 8 位置換インド

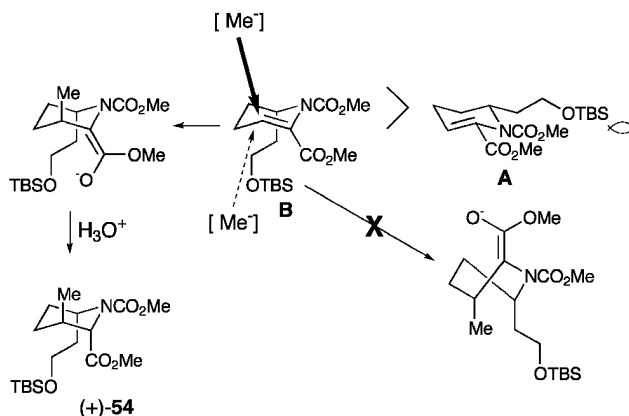


Fig. 6. Stereochemical Course of the Michael Type of Addition Reaction of (-)-**53**

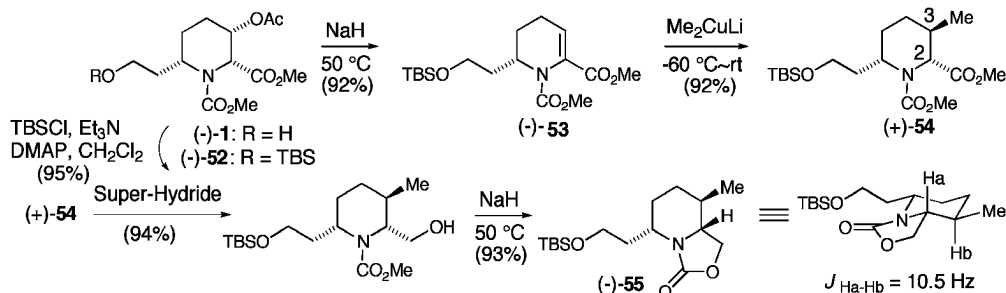


Chart 13. Synthesis and Determination of the Stereochemistry of Trisubstituted Piperidine Ring System (+)-**54**

リチジン及び1,4位置換キノリチジン型矢毒ガエルアルカロイドのキラル合成を検討した。まず付加体 (+)-**54** を **60** とした後、接触還元及び Super-Hydride 還元によって (+)-**61** とした。さらに、水酸基を保護後、脱シリル化を行い (-)-**62** とした。さらに、2工程を経て (-)-**63** に変換後、クロスカップリング反応によって (-)-**64** を経由し (-)-**65** に導いた。このアルコールからは既に Kibayashi ら¹⁵⁾ によって9及び10のキラル合成が達成されており、ここに両アルカロイドの形式キラル合成を完了した。¹⁶⁾ 同様に、(-)-**63** から (-)-**66** とした後、脱保護とインドリチジン閉環を行い 235B' (**11**) のキラル全合成を達成した (Chart 14).¹⁶⁾

一方、付加体 (+)-**56** を用い同様のルートによって (+)-**67** とした後インドリチジン閉環によ

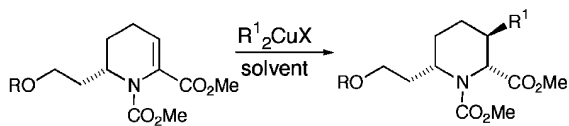
って 223I (**12**) のキラル合成を行った。さらに、(+)-**59** から (+)-**68** へと変換後キノリチジン閉環を行い (-)-**13** を得た。このキノリチジンは天然物との各種スペクトルデータの比較によって天然型 quinolizidine 207I の C-1 エピマーであることが本キラル合成によって確かめられた (Chart 15).¹⁶⁾

以上のように、インドリチジン及びキノリチジン型矢毒ガエルアルカロイドの独創的かつ柔軟なキラル合成経路を開拓することができた。

5. 抗腫瘍活性海洋産アルカロイドのキラル合成

近年、海洋生物であるホヤから3-ピペリジノール骨格を有する抗腫瘍活性アルカロイドが相次いで単離構造決定された。^{3,4)} しかしながらこれらの絶対配置は不明であり、その合成研究が Hart ら¹⁷⁾ によって報告されているが、未だ全合成には至っていない。我々は、キラル素子 (-)-**2** を活用してこれら海洋産アルカロイド類のキラル合成を計画し、clavopictine A (**14**), B (**15**), pictamine (**16**) の最初のキラル合成を達成したので以下にその経緯を示す。Clavopictine A (**14**), B (**15**), pictamine (**16**) は4,6位側鎖がシスタイプとなったシスキノリチジン環を有する点が特色であり、この立体制御が最大の課題と考えた。Hart らは以下に示すイミニウム還元によって4,6位シス置換キノリチジン環の選択的な構築に成功している。そこで、本法の適用を考え、ピニロガスウレタン (**69**) に対し同条件下イミニウム

Table 1. Summary of the Michael Reactions



R ¹	X	R	Solvent	Yield (%)
(+)-56 Et	MgBr	TBS	THF	96
(+)-57 vinyl	Li	MOM	Et ₂ O	91
(+)-58 allyl	MgCl	MOM	THF	80
(+)-59 <i>n</i> -Bu	Li	TBS	Et ₂ O	94

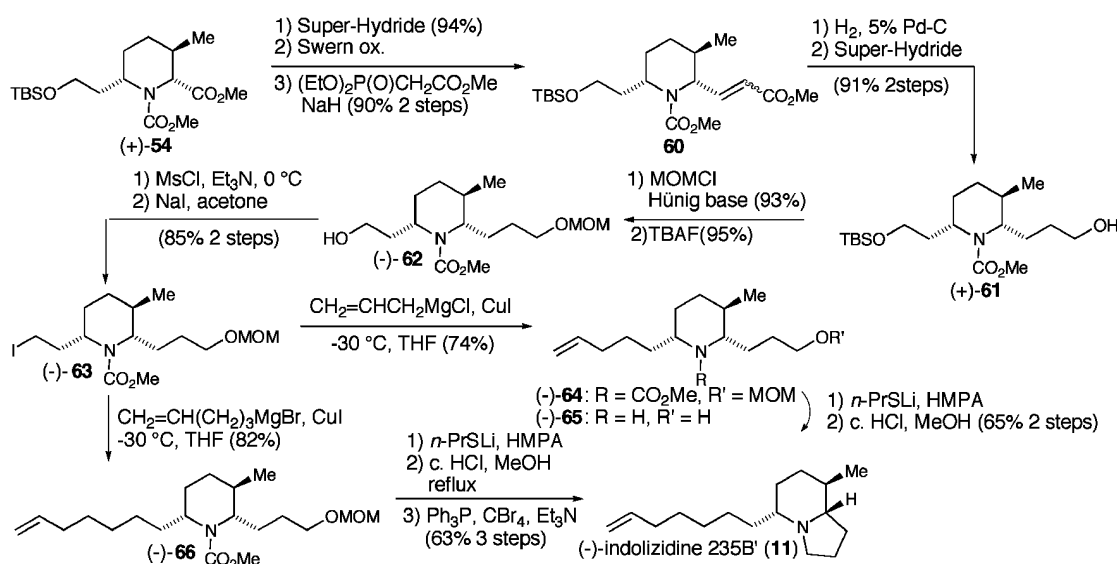


Chart 14. Chiral Synthesis of Indolizidines 207A (9), 209B (10), and 235B' (11)

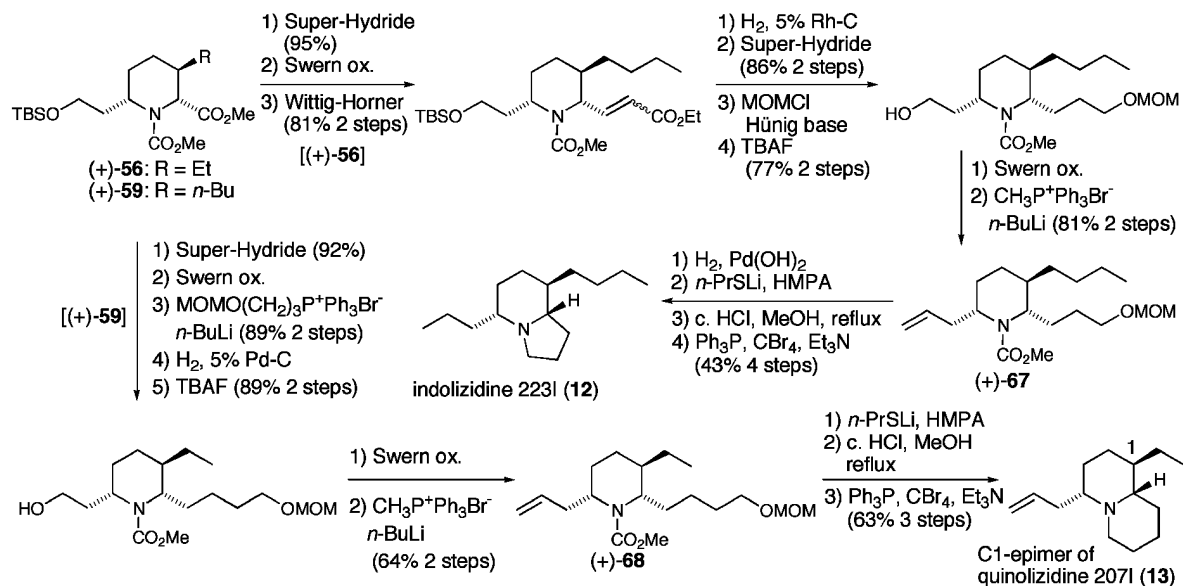


Chart 15. Chiral Synthesis of Indolizidine 223I (12) and C1-Epimer of Quinolizidine 207I (13)

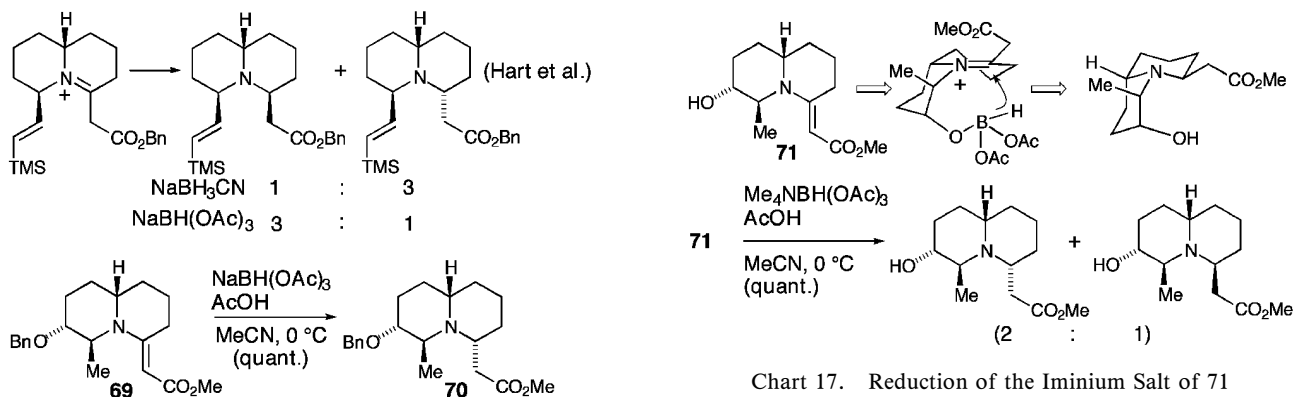


Chart 16. Reduction of the Iminium Salt of 69

Chart 17. Reduction of the Iminium Salt of 71

還元を実施したところ、予期に反して4,6位トランス体 (70) のみが選択的に得られた (Chart 16)。

そこで上記イミニウム還元において、還元剤のアセトキシ基と基質水酸基との交換を期待して 71 に対し同様の還元を行ったが、望むシス体が約 1 : 2 の選択性で副生成物として得られるに止まった (Chart 17)。

そこで本合成ルートを諦め、以下に示す新しいルートを検討したがやはりシス体は副成体 (約 1 : 4) として得られるのみであった (Chart 18)。

ここで、上記分子内環化反応において環化前駆体のコンフォメーションを固定すれば、望む環化成績体が得られると考え、その基質 (-)-(72) を合成後、Ciufolini ら¹⁸⁾の条件下脱 Troc 保護を行うと単

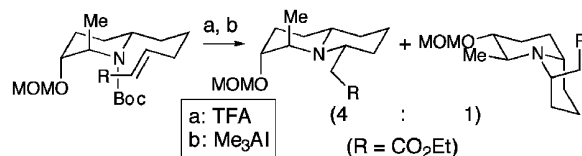


Chart 18. Intramolecular Michael Type of Cyclization

一の環化体 (-)-(73) が高収率で得られた。得られた (-)-73 の立体化学は NOE 及び H_c の結合定数から望むシス体である事が確認され、さらに X 線結晶構造解析によってその構造を確定した (Chart 19)。

この分子内マイケル反応の選択性は以下のように考察した。すなわち、この環化においては 2 種の遷移状態 (A, B) が考えられるが B では H_a, H_b 間に

大きな立体障害が生じ不利であり、本環化反応は遷移状態 **A** を経由し環化が進行した結果、望むシス体 (-)-**73** のみを与えたと考えられる (Fig. 7).

このようにして得られた (-)-**73** から 4 工程で得られる (-)-**74** をメチル体 (-)-**75** へ変換後、Julia coupling を用いて diene (-)-**76** とした。最後に脱保護を行い clavепictine B (**15**) を得、アセチル化して clavепictine A (**14**) を得た。¹⁹⁾ 一方、(-)-**75** に対し Julia coupling 後脱保護、アセチル化を経て pictamine (**16**) のキラル合成を完了すると共に **14**, **15**, **16** の絶対配置を確定した (Chart 20).¹⁹⁾

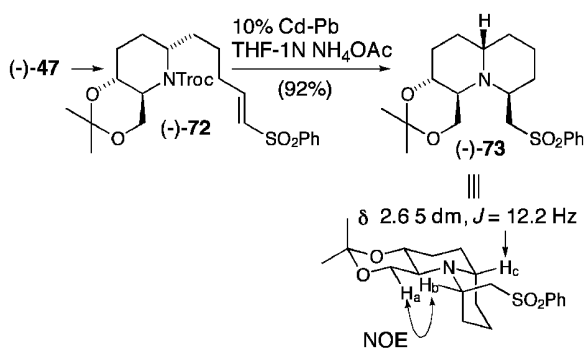


Chart 19. Intramolecular Michael Type of Cyclization of (-)-**72**

一方、上記と同種の高ヤからデカヒドロキノリン骨格を有する lepadin 類が単離されているがその絶対構造は不明であり、合成研究も報告されていない。我々は本アルカロイドも 3-ピペリジノール骨格を有する事から、キラル素子 (-)-**2** を活用すればその全合成が可能であると考え検討した。

すなわち、(-)-**2** から数工程を経て (+)-**77** へと変換後 Comins 試薬²⁰⁾ を用いたトリフラート化及びエノールトリフラートのパラジウム触媒-酸化炭素挿入反応によってエナミノエステル (+)-**78** とした。さらにビニル基をマイケル付加後 Arndt-Eistert 反応及びワインレップアミドを経由してメチルケトン (+)-**79** とし、オレフィン部の酸化的解裂によって本合成の鍵反応前駆体 (**80**) へ導い

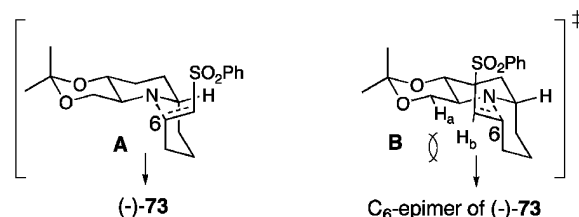


Fig. 7. Stereochemical Course of the Cyclization of (-)-**72**

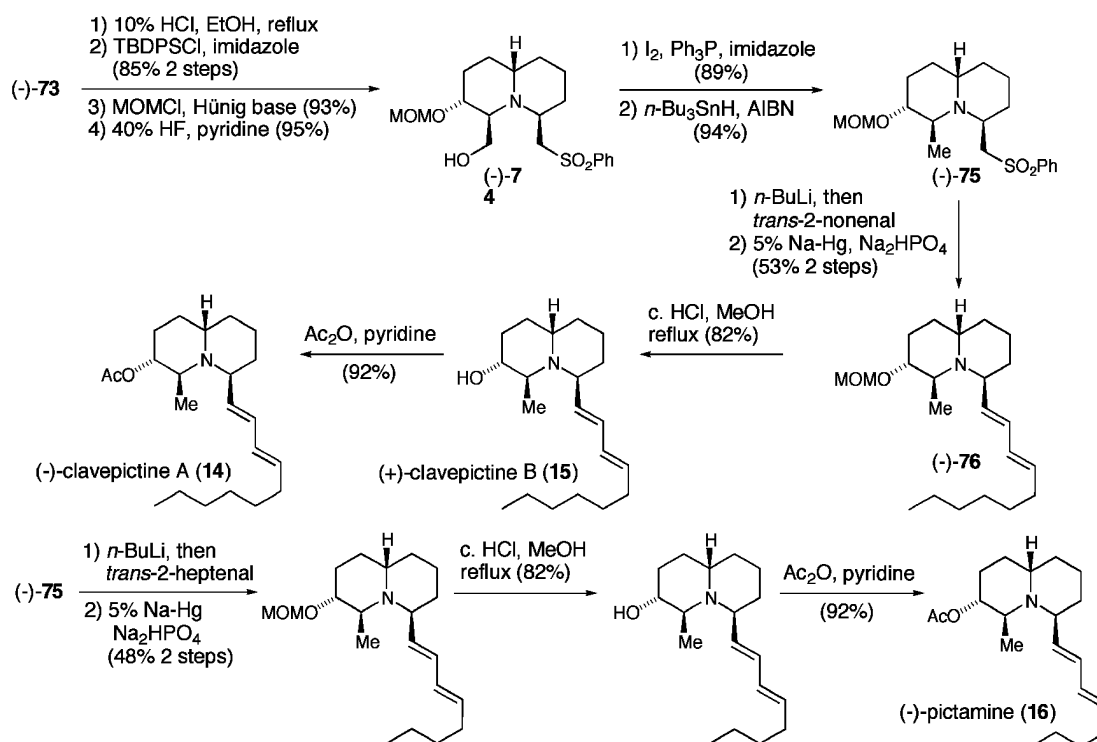


Chart 20. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Clavепictines A (**14**), (-)-B (**15**), and (-)-Pictamine (**16**)

た. ここで様々な塩基あるいは酸を用いたアルドール環化反応を検討した結果, 塩基として過剰量の DBU を用いベンゼン中加熱還流する方法が最も良好な結果を与え, 望むシスオクタヒドロキノリノン (+)-**(81)** を約 14 : 1 の選択性, 60% の単離収率で得ることに成功した. なお, 得られた (+)-**(81)** の立体化学は NOE によって確認した (Chart 21).

このエピメリ化を伴うアルドール環化反応の選択

性は以下のように考察した. すなわち, ケトアルデヒド (**80**) は **80-A** 及び **80-B** のコンフォメーションが考えられるが, **80-B** では窒素上メトキシカルボニル基と α, α' 位の側鎖との間に $A^{(1,3)}$ strain が生じ不利である. したがってアルドール環化時にはコンフォメーション **80-A** を取ると考えられるが, このコンフォメーションでは閉環すべき 2, 3 位の側鎖がトランスジアキシャルとなり閉環不可能であ

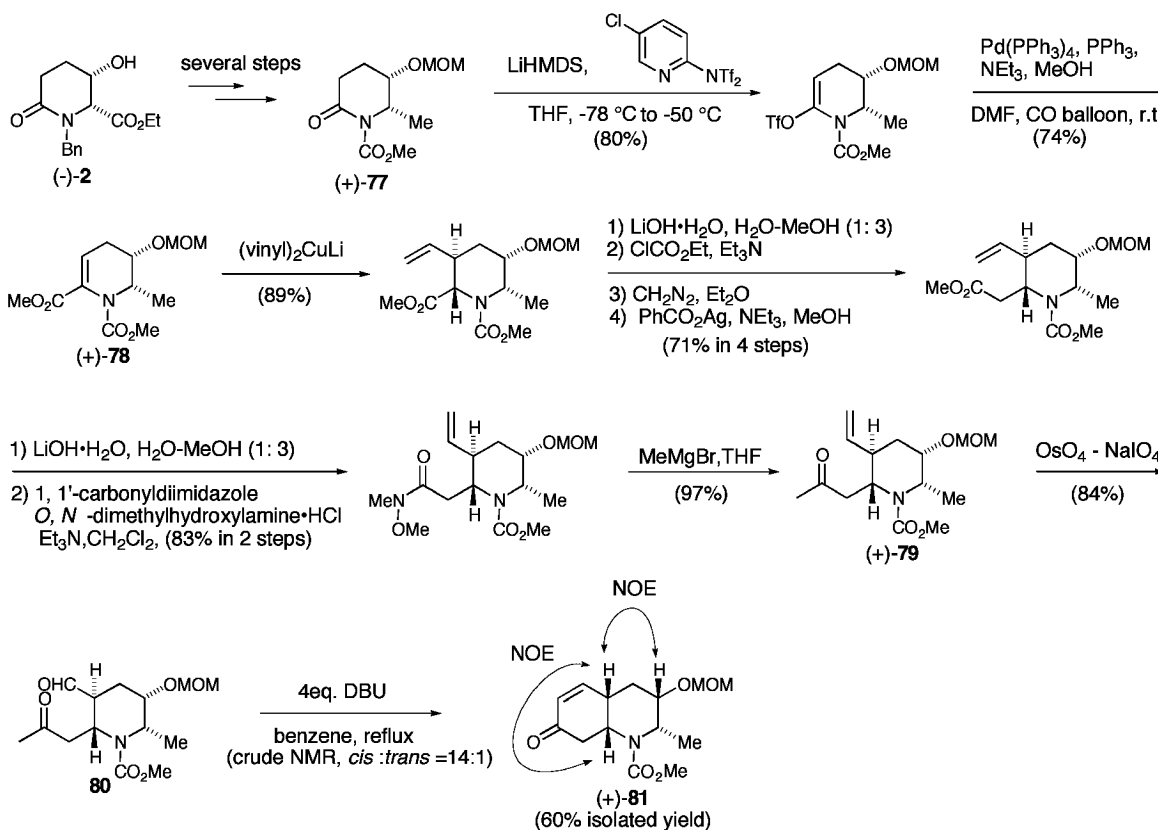


Chart 21. Synthesis and Determination of the Stereochemistry of the Key Intermediate (+)-**81**

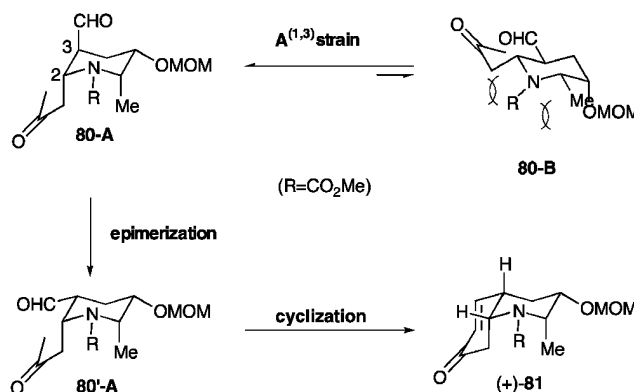


Fig. 8. Reaction Pathway of the Aldol-Type of Cyclization Reaction of **80**

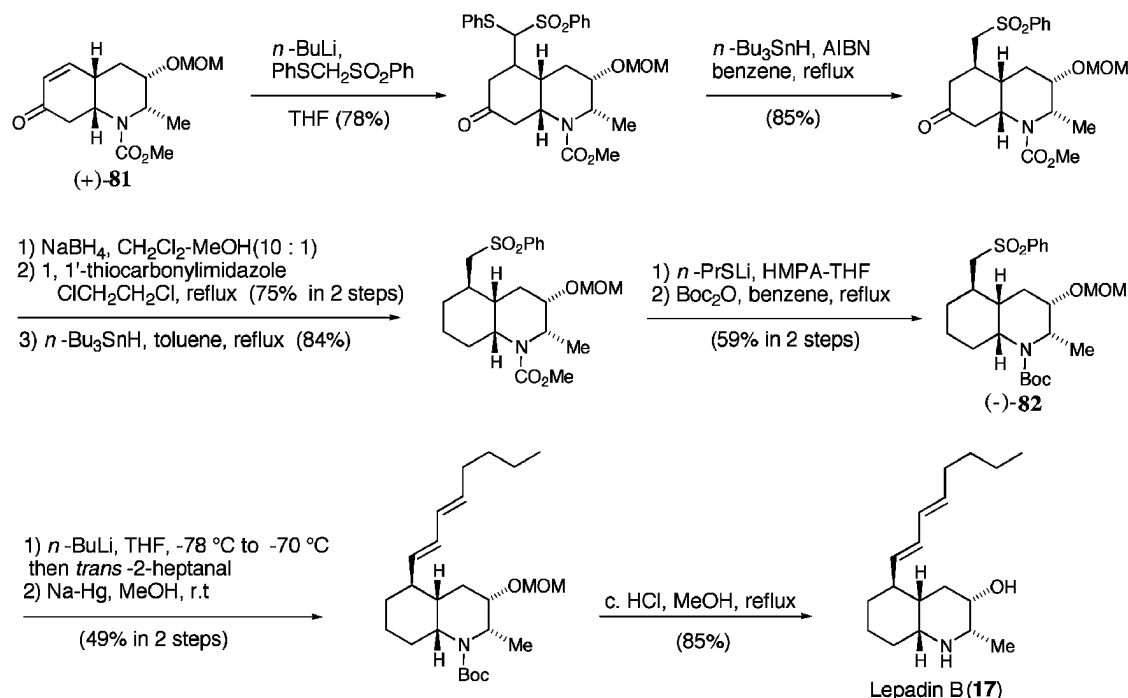


Chart 22. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Lepadine B (17)

る。よって3位ホルミル基がエピメリ化して **80'-A** となり閉環が進行し、望む **4a**, **8a**-シスキノリノン (+)-**(81)** を優先的に与えたものと考えた (Fig. 8)。

次いで (**81**) に対し5位への C_1 -ユニットの導入を行いさらに数工程を経てスルホン (-)-**(82)** へ導いた。最後に Julia カップリングを用いてジエニル側鎖を構築し、酸による脱保護を行い lepadin B (**17**) の全合成を完了すると共にその絶対配置を確定した (Chart 22).²¹⁾

6. おわりに

以上のように我々は、3-ピペリジノール骨格を有する天然物群の合成を念頭に置きそれらを効率良く合成することのできるキラル素子を設計し、その両対掌体の合成法を確立した (第2節)。さらに、これらキラル素子を活用して、3-ピペリジノールアルカロイドのキラルなダイバージェント合成 (第3節)、 $\text{A}^{(1,3)}$ strain と立体電子的効果に起因する新規な高立体選択的マイケル反応の開発とそのインドリチジン、キノリチジン型矢毒ガエルアルカロイド合成への応用 (第4節)、配座固定ピペリジンの新規分子内マイケル型環化反応及びエピメリ化を伴うアルドール型環化反応を鍵工程とする海洋産抗腫瘍活性アルカロイドのキラル合成 (第5節) を行い、上記キラル素子の有用性を明らかにすることができ

た。また、これらキラル素子の両対掌体の合成法を開発していることから、ここに展開してきた生物活性天然物群の両対掌体の合成をも意味するものであり、生物活性化化合物の作用機序を解明する上で有力な化合物供給手段を提供するものである。さらに、合成経路を考案するにあたり、各種誘導体合成への適用も可能な柔軟な合成経路の開発をも意識的にを行い、それぞれの天然物に対応する各種誘導体合成にも応用可能なルートを開発できたと考えている。

謝辞 本稿で紹介した研究は、神 誠、田中敬子、吉田泰子、四位靖仁、奥村麻衣子各氏の弛まぬ努力の結果完遂されたものであり、ここに記して感謝の意を表します。また、indolizidine 207A, 209B 合成中間体の ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトルをお送り頂いた東京薬科大学、樹林千尋先生、indolizidine 235B' の ^1H NMR スペクトルをお送り頂いた NIH, John W. Daly 先生、clavicipitine A, B の ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトルをお送り頂いた NCI, John H. Cardellina 先生、pictamine の ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトルをお送り頂いたカリフォルニア大学、D. John Faulkner 先生、lepadin B トリフルオロ酢酸塩の ^1H 及び ^{13}C NMR スペクトルをお送り頂いたブリティッシュコロンビア大学、Raymond J.

Andersen 先生に感謝致します。最後に、本研究を行うにあたりご指導とご支援を賜りました富山医科大学 根本英雄先生及び前教授 百瀬雄章先生に厚くお礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) O'Hagan D., *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 637–651 (1997).
- 2) Strunz G. M., Findlay J. A., “The Alkaloids,” ed. by Brossi A., Academic Press, New York, 1985, Vol. 26, pp. 89–183; da S. Bolzani V., Gunatilaka A. A. L., Kingston D. G. I., *Tetrahedron*, **51**, 5929–5934 (1995); Astudillo S. L., Jürgens S. K., Schmeda-Hirschmann G., Griffith G. A., Holt D. H., Jenkins P. R., *Planta Med.*, **65**, 161–162 (1999).
- 3) Raub M. F., Cardellina II J. H., Choudhary M. I., Ni C.-Z., Clardy J., Alley M. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 3178–3180 (1991).
- 4) (a) Steffan B., *Tetrahedron*, **47**, 8729–8732 (1991); (b) Kubanek J., Williams D. E., de Silva E. D., Allen T., Andersen R. J., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6189–6192 (1995).
- 5) Portmann R. E., Ganter C., *Helv. Chim. Acta*, **56**, 1991–2007 (1973).
- 6) (a) Momose T., Toyooka N., Jin M., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5389–5390 (1992); (b) Momose T., Toyooka N., Jin M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2005–2013.
- 7) (a) Momose T., Toyooka N., Hirai Y., *Chem. Lett.*, **1990**, 1319–1322; (b) Momose T., Toshima M., Toyooka N., Hirai Y., Eugster C. H., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1307–1313.
- 8) Bonjoh J., Serret I., Bosch J., *Tetrahedron*, **40**, 2505–2511 (1984).
- 9) Toyooka N., Yoshida Y., Momose T., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3715–3718 (1995).
- 10) Jung M. E., Lyster M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 968–969 (1977); *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 315–316.
- 11) Momose T., Toyooka N., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5785–5786 (1993).
- 12) Momose T., Toyooka N., *Heterocycles*, **40**, 137–138 (1995).
- 13) Toyooka N., Yoshida Y., Yotsui Y., Momose T., *J. Org. Chem.*, **64**, 4914–4919 (1999).
- 14) (a) Daly J. W., Garraffo H. M., Spande T. F., “The Alkaloids” ed. by Cordell G. A., Academic Press, New York, 1993, Vol. 43, pp. 185–288; (b) Daly J. W., “The Alkaloids,” ed. by Cordell G. A., Academic Press, New York, 1998, Vol. 50, pp. 141–169; (c) Daly J. W., *J. Nat. Prod.*, **61**, 162–172 (1998); (d) Spande T. F., Jain P., Garraffo H. M., Pannell L. K., Yeh H. J. C., Daly J. W., Fukumoto S., Imamura K., Tokuyama T., Torres J. A., Snelling R. R., Jones T. H., *J. Nat. Prod.*, **62**, 5–21 (1999).
- 15) Shishido Y., Kibayashi C., *J. Org. Chem.*, **57**, 2876–2882 (1992).
- 16) (a) Momose T., Toyooka N., *J. Org. Chem.*, **59**, 943–945 (1994); (b) Toyooka N., Tanaka K., Momose T., Daly J. W., Garraffo H. M., *Tetrahedron*, **53**, 9553–9574 (1997).
- 17) Hart D. J., Leroy V., *Tetrahedron*, **51**, 5757–5770 (1995).
- 18) Dong Q., Anderson C. E., Ciufolini M. A., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5681–5682 (1995).
- 19) (a) Toyooka N., Yotsui Y., Yoshida Y., Momose T., *J. Org. Chem.*, **61**, 4882–4883 (1996); (b) Toyooka N., Yotsui Y., Yoshida Y., Momose T., Nemoto H., *Tetrahedron*, **55**, 15209–15224 (1999). Another chiral synthesis of clavicipitines A and B: Ha J. D., Lee D., Cha J. K., *J. Org. Chem.*, **62**, 4550–4551 (1997); Ha J. D., Cha J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10012–10020 (1999).
- 20) Comins D. L., Dehghani A., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6299–6302 (1992).
- 21) (a) Toyooka N., Okumura M., Takahata H., *J. Org. Chem.*, **64**, 2182–2183 (1999); (b) Toyooka N., Okumura M., Takahata H., Nemoto H., *Tetrahedron*, **55**, 10673–10684 (1999). Another chiral synthesis of lepadin A, B, and C: Ozawa T., Aoyagi S., Kibayashi C., *Org. Lett.*, **2**, 2955–2958 (2000); Ozawa T., Aoyagi S., Kibayashi C., *J. Org. Chem.*, **66**, 3338–3347 (2001).