

Pericosine E 及び類縁化合物の合成に関する研究

大阪薬科大学大学院 博士後期課程
薬学研究科 薬科学専攻 創薬化学領域
水木 晃治
指導教官 春沢 信哉 教授

目次.....	1
理論の部.....	3
第一章 緒論	4
第二章 これまでの pericosine 類の合成研究と pericosine E の合成計画	8
第三章 Pericosine E の合成中間体 6, 15, 7 の効率的合成	
第一節 シクロヘキサジエン 6 の効率的合成	14
第二節 ブロモヒドリン 15 の位置選択的合成	21
第三節 トランスエポキシド 7 の位置選択的合成.....	24
第四節 Pericosine E の合成中間体 (-)- 3 と (+)- 7 の合成.....	27
第四章 (-)-Pericosine E の全合成	
第一節 (-)-Pericosine E の合成計画	29
第二節 エーテル結合形成のためのモデル実験	30
第三節 (-)-Pericosine E の合成	31
第五章 (-)-Pericosine E とそのエピマー 29 の活性評価	
第一節 (-)-Pericosine E のエピマー 29 の合成	34
第二節 (-)-Pericosine E とそのエピマー 29 のグリコシダーゼ阻害活性.....	35
第三節 (-)-Pericosine E 類縁化合物の合成計画	36
第六章 結論	37
第七章 謝辞	38

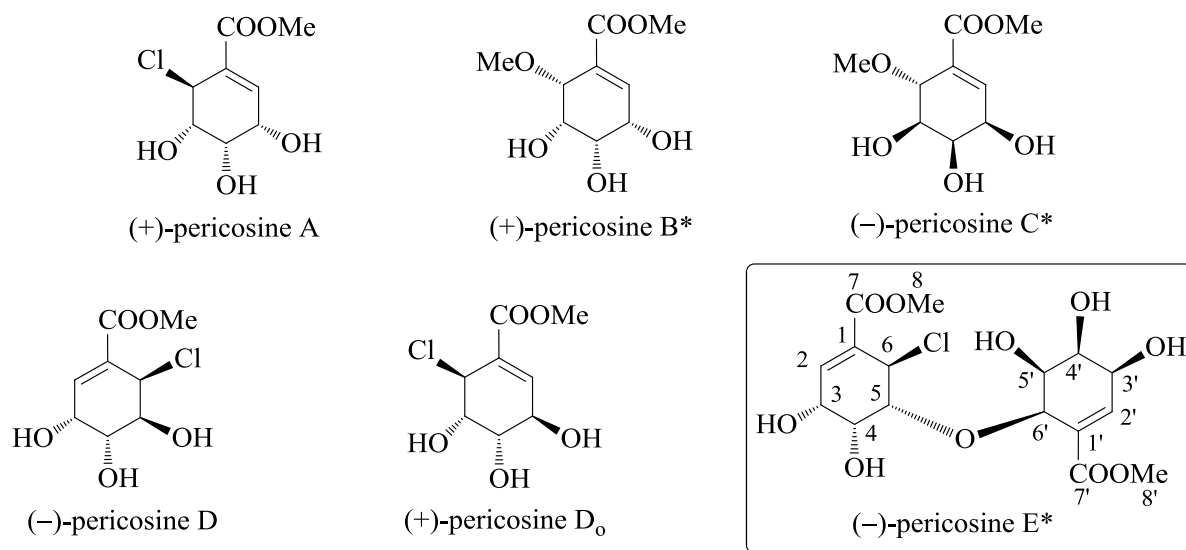
実験の部	39
試薬・器具・装置・方法	40
第三章に関する実験	
第一節 シクロヘキサジエン 6 の効率的合成	41
第二節 ブロモヒドリン 15 の位置選択的合成	43
第三節 トランスエポキシド 7 の位置選択的合成	45
第四節 Pericosine E の合成中間体 (-)- 3 と (+)- 7 の合成	46
第四章に関する実験	
第二節 エーテル結合形成のためのモデル実験	48
第三節 (-)-Pericosine E の合成	49
第五章に関する実験	
第一節 (-)-Pericosine E のエピマー 29 の合成	53
第二節 (-)-Pericosine E とそのエピマー 29 のグリコシダーゼ阻害活性	54
引用文献	58

理論の部

第一章 緒論

糖類は自然界の至る所に存在し、生物が生存するために欠かすことが出来ない化合物群である。近年、糖の構造に類似した疑似糖 (pseudo-sugar) が動植物界や微生物界に広く分布していることが判明している。このような pseudo-sugar の中で、環内の酸素原子が炭素原子に置き換わった化合物群は、カルバシュガー (carbasugar) と呼ばれている。カルバシュガーは、糖類似構造を有するため、様々な糖加水分解酵素 (グリコシダーゼ) と結合し、それを阻害する作用がある。グリコシダーゼは、消化管での糖質消化、細胞表層での糖鎖プロセッシングやリソソームでの複合糖質代謝など、極めて重要な生物学的プロセスを担っている。中でも、免疫やウイルス増殖などにも深く関わっているため、その阻害剤は、抗糖尿病薬、抗癌剤、抗ウイルス薬等の種々の生理活性を示し、治療薬やそのリード、リードとして注目を集めている。

C₇-カルバシュガー構造を有する pericosine A - D と D_o および E は、海洋動物 アメフラシ *Aplysia kurodai* の胃内容物から分離された真菌 *Periconia byssoides* の代謝産物であり、カルバシュガーに相当する (Figure 1).¹⁻²⁾ 中でも、pericosine A は、ヒト癌細胞に対する細胞毒性をはじめとする顕著な生理活性を示すため、近年、pericosine 類は、合成化学における標的化合物として注目を受けている。³⁻⁹⁾



*existing as enantiomeric mixture in nature

Figure 1. Structures of Natural Occurring Pericosines

2014 年, Cichewicz らは, アラスカの土壌より分離された真菌 *Tolypocladium* sp. の代謝産物として (*P/M*)-maximiscin を単離し, その構造を決定した (Figure 2).¹⁰⁾ Maximiscin は, UACC-62 メラノーマ細胞に対する顕著な細胞増殖抑制作用を示す. また, これらは, pericosine を部分構造として含んでいるため, pericosine 類の合成研究は, 今後さらに重要性を増すものと考えられる.

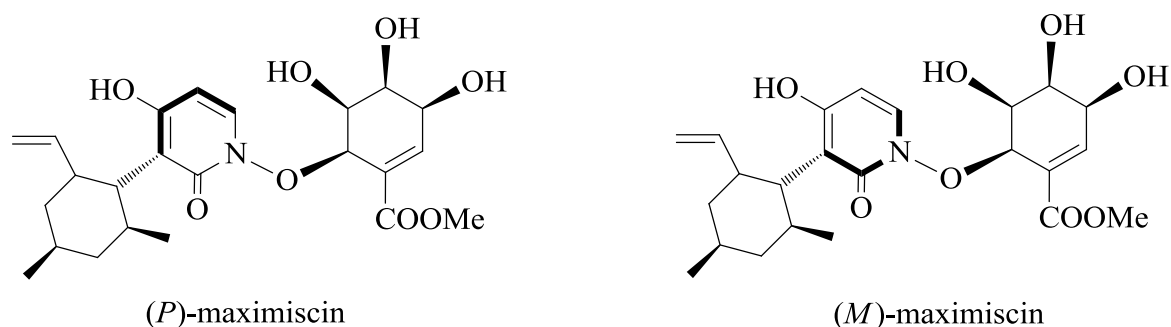


Figure 2. Structures of Natural Occurring (*P/M*)-Maximiscin

我々の研究グループは、以前から pericosine 類の合成研究を行い、pericosine A - D と D_o の全合成、ならびに、その絶対構造の決定について報告してきた。¹¹⁻¹⁶⁾ しかし、pericosine E については、我々を含めて、これまで合成の報告がなされてこなかった。Pericosine E は、(+)-pericosine A と (-)-pericosine B または、(-)-pericosine A と (+)-pericosine B のように、逆のキラリティーを持った pericosine A と pericosine B がエーテル縮合したような 2 量体構造を有する天然物である (Figure 3)。また、pericosine B, C, E はエナンチオマー混合物として存在するという興味深い報告がなされていることから、¹⁾ pericosine E が、pericosine A, B から産生すると考えるならば、pericosine A も自然界に両エナンチオマーが存在する可能性ある。

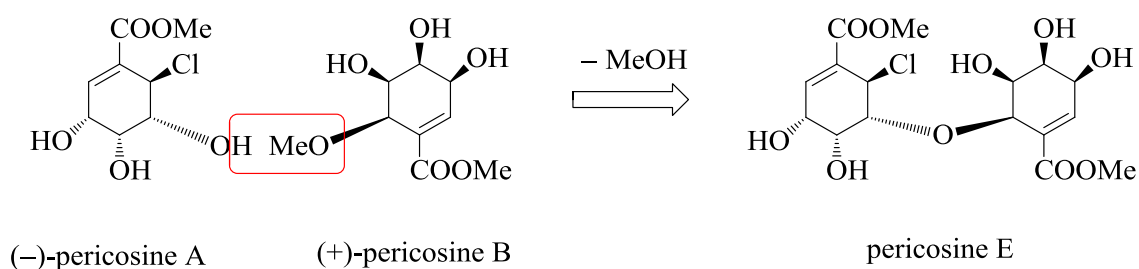


Figure 3. Formation of Pericosine E

さらに、このような（疑似）糖または、そのハイブリッド化合物は数多く存在し、その代表的な化合物として、oseltamivir phosphate や acarbose さらに validoxylamine 等が知られている (Figure. 4)。これらは、それぞれ、ノイラミニダーゼ阻害剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、トレハラーゼ阻害剤であり、このような（疑似）糖またはそのハイブリッド化合物の多くが、グリコシダーゼ阻害活性を有している。従って、疑似糖間のハイブリッド化合物の 1 つである pericosine E もまた、グリコシダーゼ阻害活性を示す可能性を持つ。

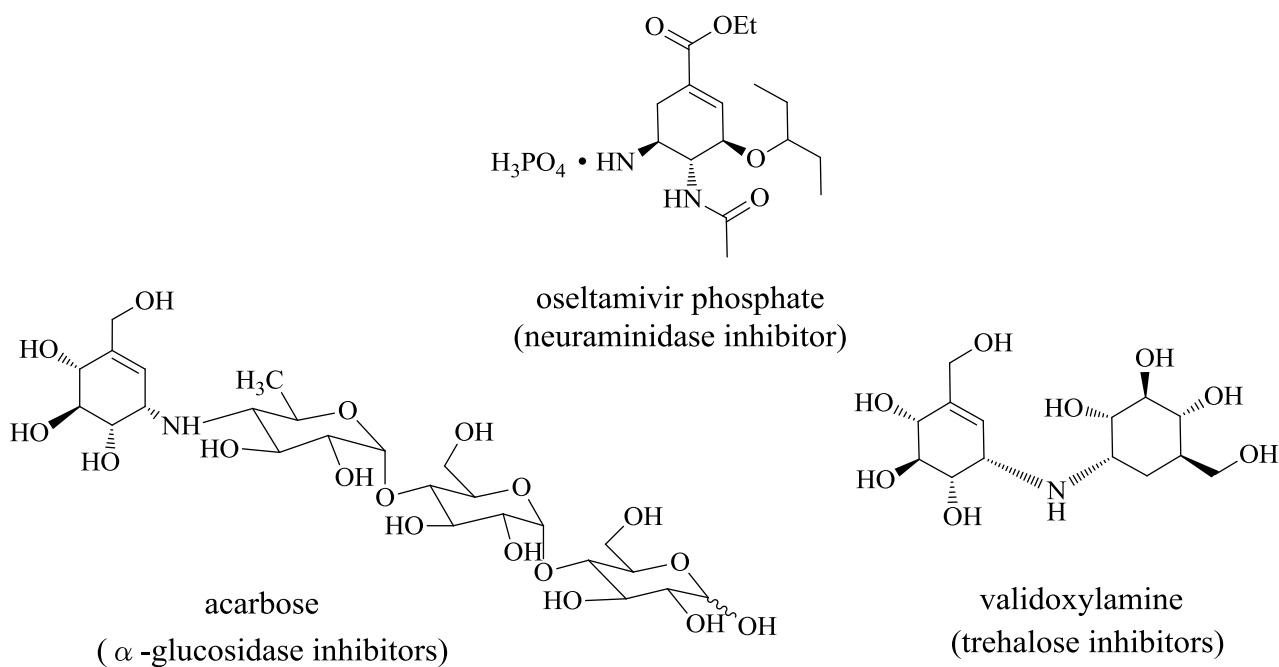


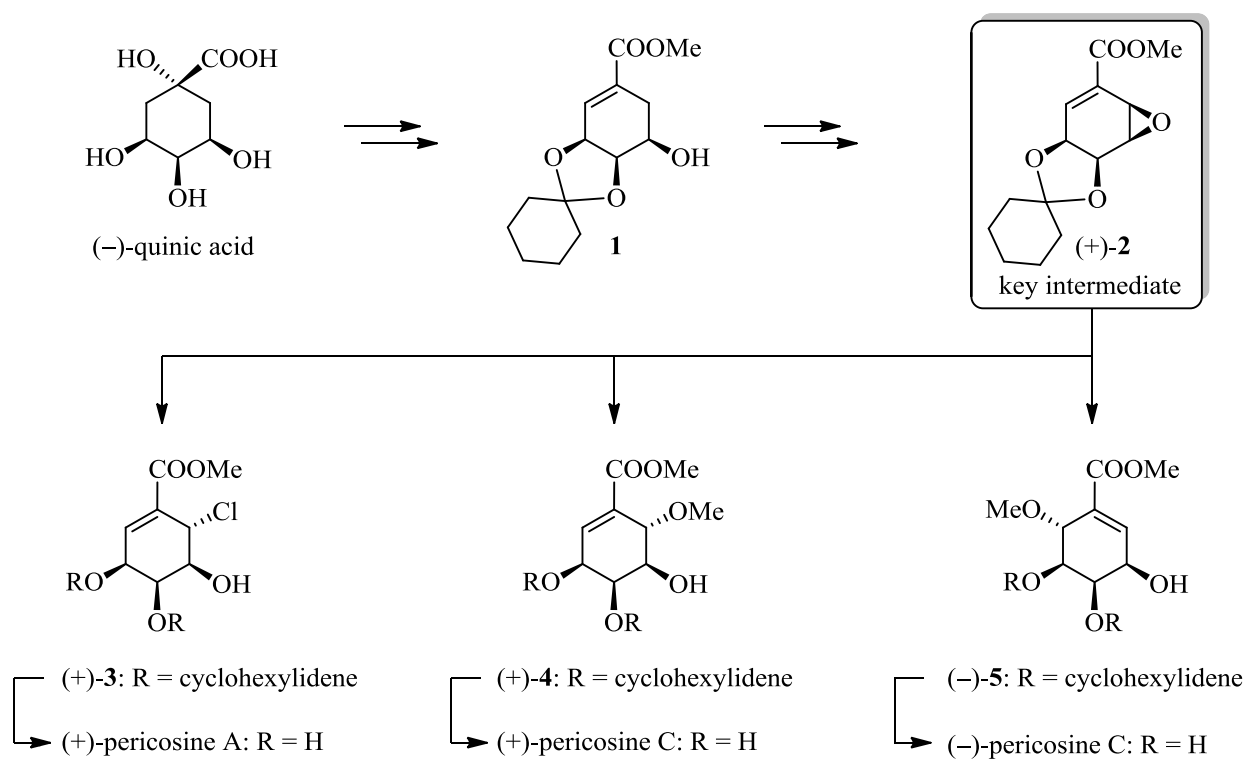
Figure 4. Structures of Oseltamivir phosphate, Acarbose and Validoxylamine

これらのことから, pericosine E の合成研究は, 未だ解明されていない生理活性の発見や, その生合成経路を理解する上でも極めて重要である.

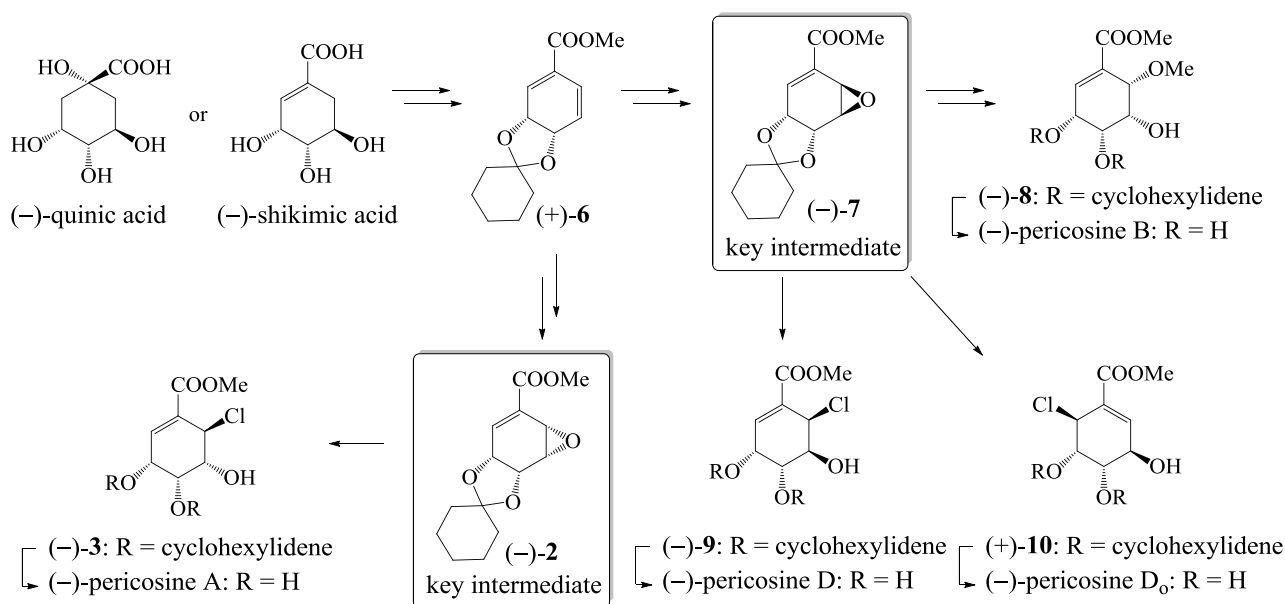
本論文の研究により, これまでに報告例が無かった (-)-pericosine E の全合成を達成し,¹⁷⁾ それにより, 天然に主として存在する pericosine E の絶対配置, および, エナンチオマー比を決定した. さらに, pericosine E および立体異性体に関する各種グリコシダーゼ阻害活性についても検討したので, 以下に詳述する.

第二章 これまでの pericosine 類の合成研究と pericosine E の合成計画

前章で記述したとおり，我々の研究グループは，これまでに pericosine A – D と D₀ の全合成とそれらの絶対構造の決定について報告してきた (Scheme 1, 2).^{11-16, 18)} 以前の合成法では，出発原料としてキナ酸やシキミ酸を用い，3つのエポキシド (+)-**2**, (-)-**7**, (-)-**2** を鍵中間体として，種々の pericosine へと導いていた．

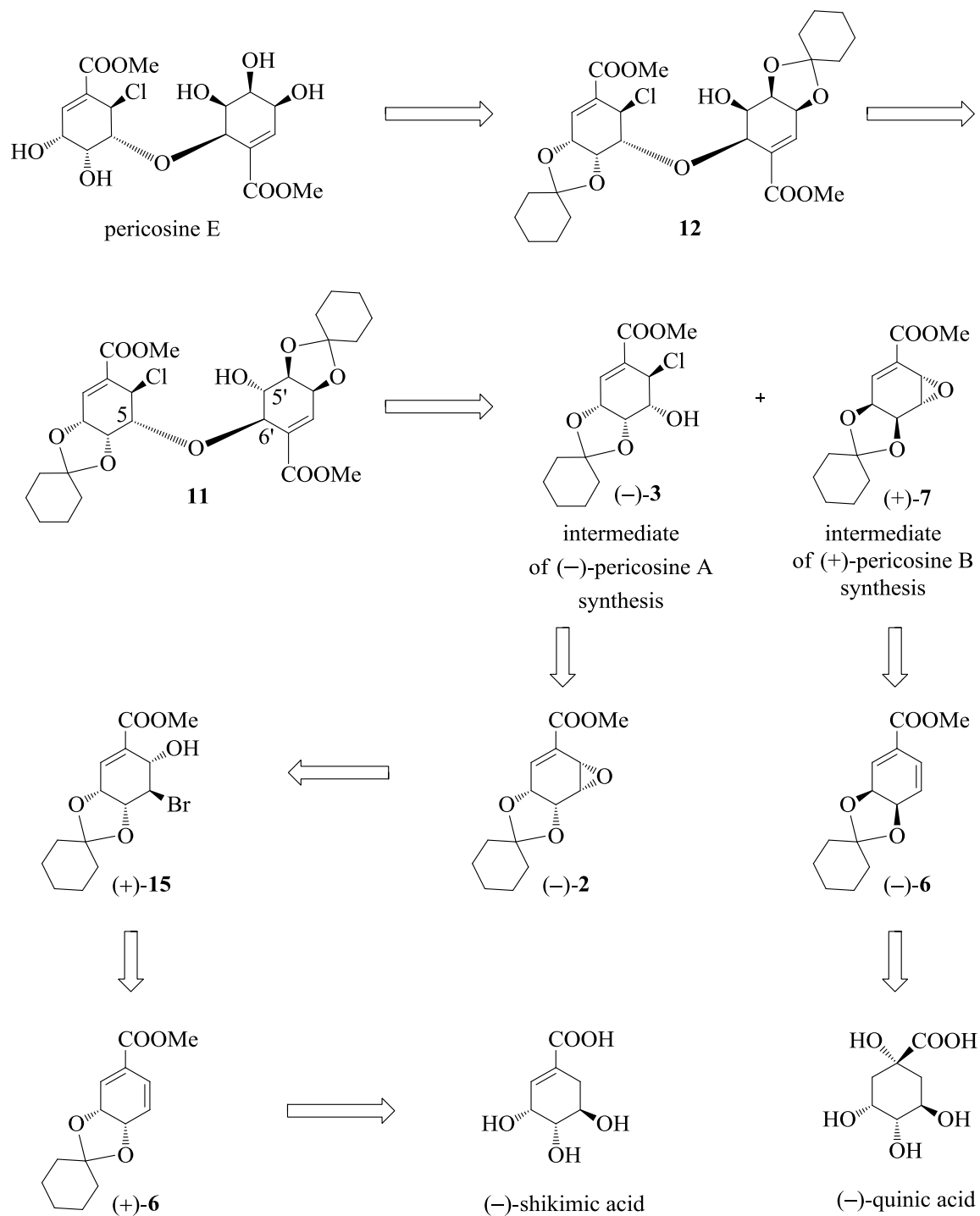


Scheme 1. Total Synthesis of (+)-Pericosines A, C and (-)-Pericosine C



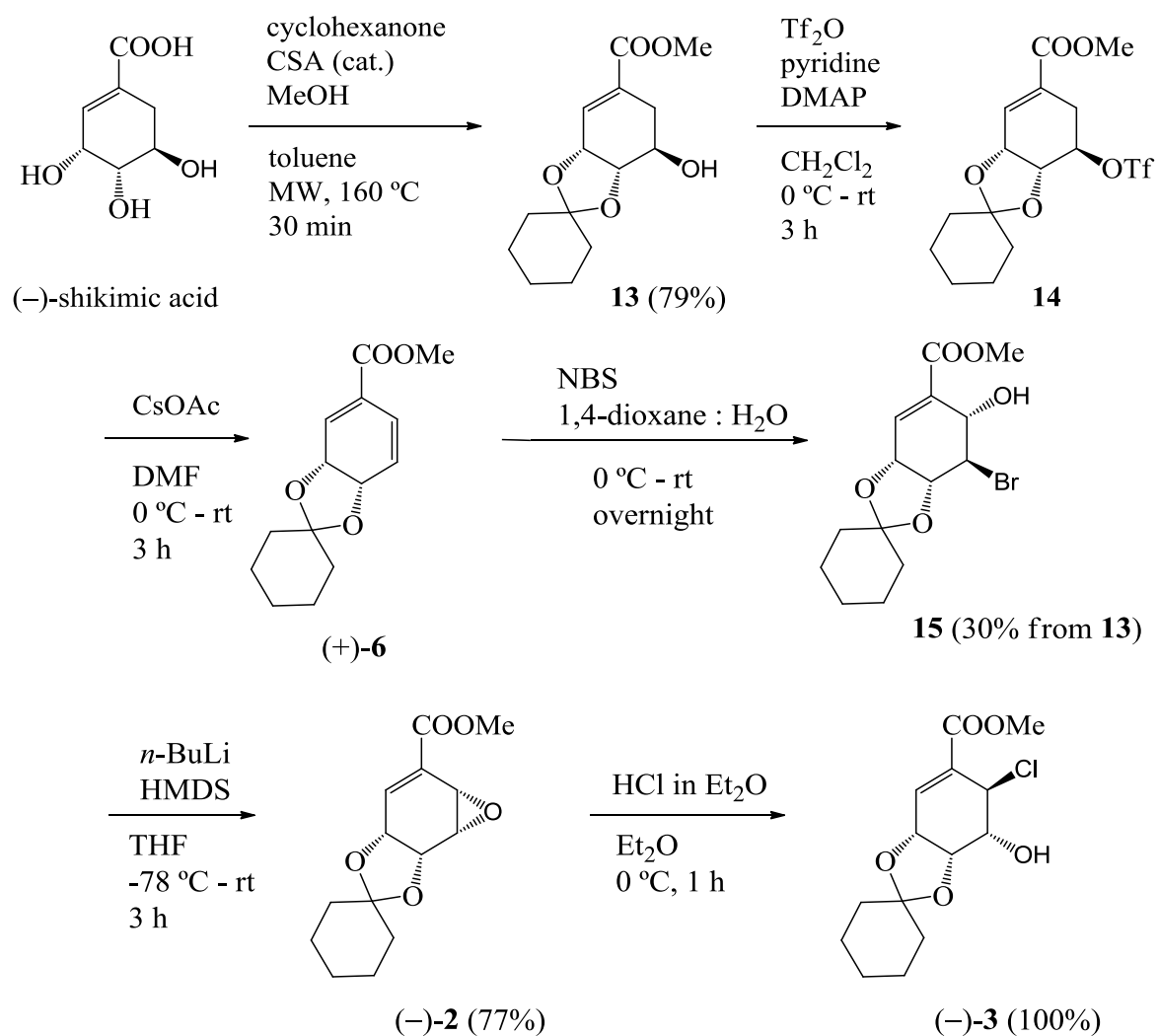
Scheme 2. Total Synthesis of (-)-Pericosines A, B, D and D₀.

これまでの研究を通して、これら3つの他に (+)-7 を加えた計4つのエポキシドに相当する化合物が、自然界における pericosine 類の生合成経路においても鍵中間体として存在しているのではないかと推測している。また、発見された pericosine 類の中で唯一2量体構造をとる pericosine E は、前述のように、逆のキラリティーを持った pericosine A と pericosine B の縮合構造を有する。これらのことから、鍵中間体のエポキシドを経由する、下記の逆合成経路を考えた (Scheme 3)。



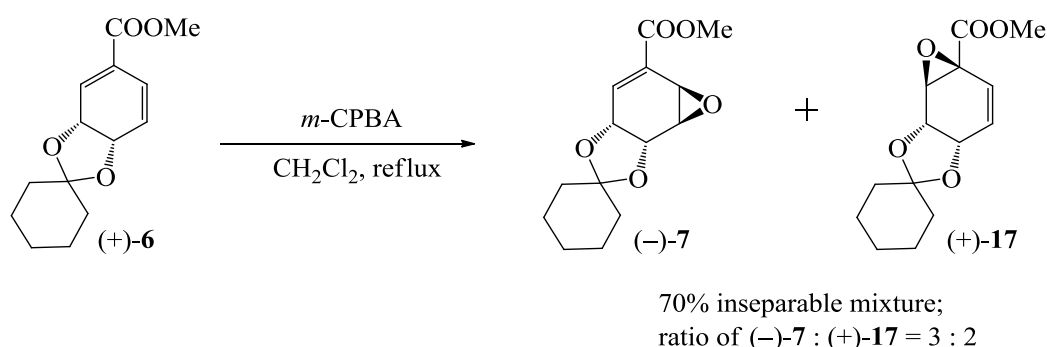
Scheme 3. Retrosynthetic Analysis of Pericosine E

この逆合成経路は、(-)-pericosine A 合成における最終前駆体の (-)-**3** と (+)-pericosine B の合成中間体の (+)-**7** を用いて、2つの化合物間をエーテル結合で縮合させ、続いて5'位水酸基の立体を反転、脱保護を行い、pericosine E に導くものである。しかし、(-)-**3** のこれまでの合成法は、総収率が 18% と低収率であり、効率的合成とは言い難い (Scheme 4).¹⁸⁾

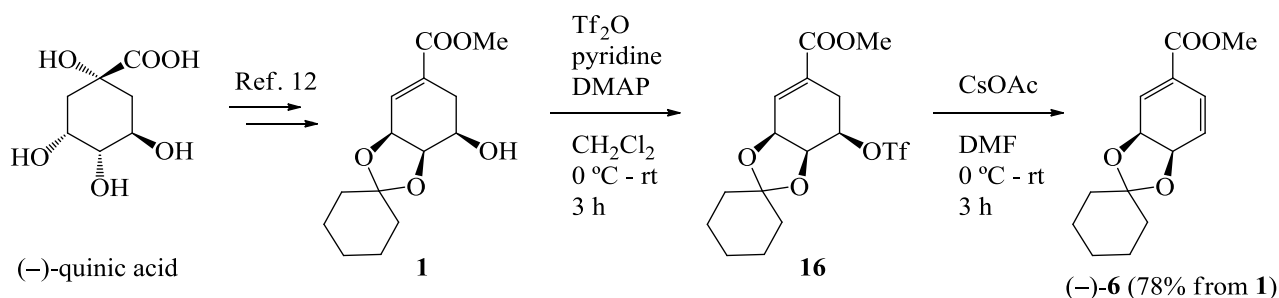


Scheme 4. Synthesis of Chlorohydrin (-)-**3** from (-)-Shikimic Acid

一方, (+)-**7** は, 本研究開始時において新規化合物であったが, そのエナンチオマー (-)-**7** の合成法は報告されている (Scheme 5).¹⁴⁾ しかし, その報告中で (-)-**7** は, (+)-**6** に *m*-CPBA を作用させることで位置異性体 (+)-**17** との分離困難な混合物として合成されている. この方法を用いて (+)-**7** を合成すると (-)-**17** との分離困難な混合物となり, (+)-**7** の収率が低くなると考えられる. そのため, より高位置選択的反応の開発が望まれた. また, (-)-**6** の合成は Scheme 6 に沿った方法が知られているが,¹²⁾ その後の検討で図に示すような収率に改善されている. そこで, 新たに開発される **6** の高位置選択的エポキシ化反応と組み合わせることで (+)-**7** を効率的に合成できると考えた.



Scheme 5. Synthesis of (-)-**7** from (+)-**6**



Scheme 6. Synthesis of (-)-**6** from (-)-Quinic Acid

上記のことから、以下の ① から ③ の改善は、 pericosine E の合成中間体 (-)-**3** と (+)-**7** をより容易に得ることを可能とし、本研究の達成に必須である。

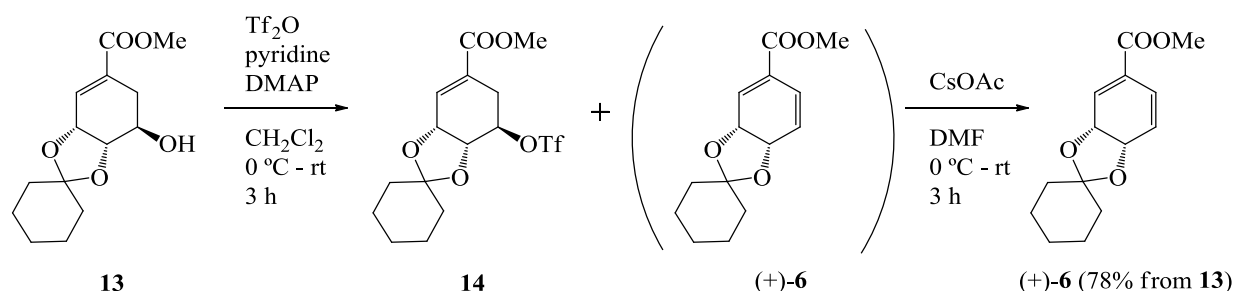
- ① シクロヘキサジエン **6** 合成の効率
- ② ブロモヒドリン **15** 合成の位置選択性
- ③ トランスエポキシド **7** 合成の位置選択性

筆者は、まず、これら 3 つの事項についての検討を行い、その後、 pericosine E の全合成へと研究を進めた。次章以降において、これらについて詳述する。

第三章 Pericosine E の合成中間体 **6**, **15**, **7** の効率的合成

第一節 シクロヘキサジエン **6** の効率的合成¹⁹⁾

第一項 シクロヘキサジエン **6** の反応条件の検討

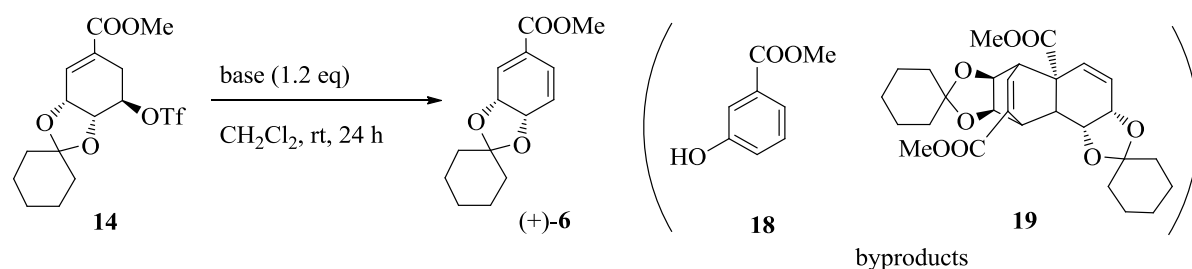


Scheme 7. Previous Synthesis of (+)-6

以前のシクロヘキサジエン **6** の合成法では (Scheme 7),^{18,19)} いくつかの問題があった。まず、吸湿性が非常に高く、当量調整が困難であるセシウムアセテート (CsOAc) を使用する点、また、シクロヘキサジエン **6** は Diels-Alder 反応を起こしやすく、2 量化する事、さらに、**6** は不安定であり、分解や芳香化が進行する問題があった。加えて、溶媒のジメチルホルムアミド (DMF) は、高沸点のため除去が困難であった。これらの点について、(+)-**6** の合成法を改良し、効率化する必要があった。そこで、次の現象に着目した。トリフレート **14** を合成する際、アルコール **13** のジクロロメタン溶液に *N,N*-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 触媒量存在下、ピリジン、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf₂O) を作用させると、少量ながら (+)-**6** を与えた (Scheme 7)。これは、**14** への反応条件を精査することで、**13** から (+)-**6** を一挙に合成するとともに、CsOAc, DMF を用いないで済む可能性を示している。最初に、**13** から 1 段階で目的の (+)-**6** を得るために汎用されている市販の脱水剤の使用を試みたところ、Martin スルフラン²⁰⁾ では、反応が進行しなかった。また、Burgess 試薬²¹⁾ では、複雑な混合物を与えるにすぎなかった。このように、脱水剤を用いても **13** から (+)-**6** は容易に得られなかった。続いて、トリフレート **14** の塩基処

理でも、シクロヘキサジエン (+)-**6** を生成することが可能であるため、取扱いが容易な塩基を用いて反応条件を種々検討した (Table 1).

Table 1. Synthesis of (+)-**6** Using Various Bases



entry	base	(pKa of H ⁺ base) ²²⁾	(+)- 6 (%)	14 (%)
1	pyridine	5.2	0 ^a	
2	Et ₃ N	10.6	14	73
3	DIPEA	11	0 ^a	
4 ^b	DBU	12	16	7
5 ^c	DMAP	9.2	63	11
6 ^d	DMAP		71	9
7 ^e	DMAP		65	20

a. Since the reaction did not proceed, recovered **14** was not purified.

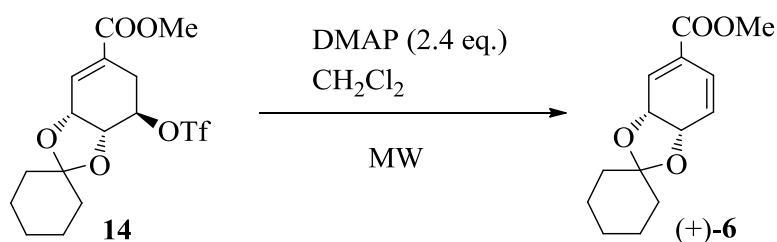
b. Byproduct **18** was obtained in 67% yield. c. Diels-Alder product **19** was obtained in only 4% yield.

d. DMAP (2.4 eq.) was used. e. DMAP (1.2 eq.) was used in 1/2 volume of CH₂Cl₂.

塩基の検討では (entry 1-5), ピリジン, トリエチルアミン, ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) を用いた場合, 反応は, ほとんど進行しなかった (entry 1-3). また, 強塩基性の DBU では, 芳香化した生成物 **18** (67 %) を得るにすぎなかった (entry 4). 一方, DMAP を用いると, 目的のシクロヘキサジエン **6** を 63% で生成することが判明した (entry 5). この時に得られた副生成物 **19** の詳細に関しては, 次項で記述する. 次に, 当量数と濃度について検討したところ (entry 5-7), DMAP を 2.4 当量用いたときに 71% で (+)-**6** を得たが (entry 6), 原料 **14** も 9% 回収した. そこで, 反応時間の短縮のため, マイクロウェ

ーブ (MW)²³⁻²⁶⁾ を用いて、温度と時間についてさらに検討を行った (Table 2).

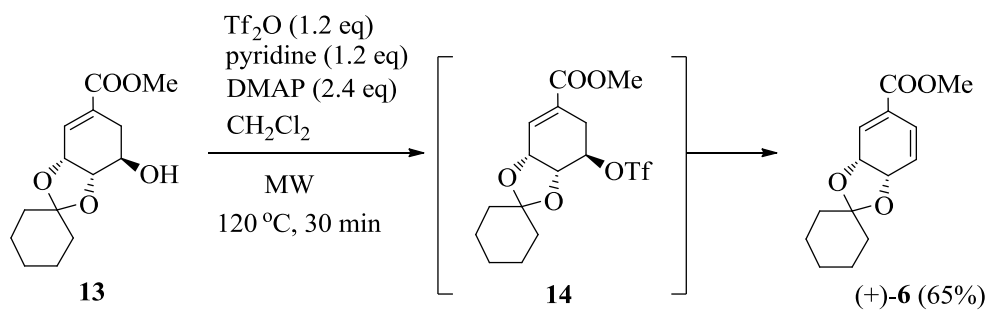
Table 2. Microwave-Aided Elimination with DMAP



entry	temperature (°C)	time (min)	(+)- 6 , yield (%)
1	80	30	76
2	100	30	72
3	120	30	67
4 ^a	80	5	57
5 ^b	100	5	75
6	120	5	85

a. Starting material **14** was recovered in 35% yield. b. Starting material **14** was recovered in 13% yield.

MW 照射下、反応温度 80, 100, 120 °C について、それぞれ反応時間 30 分と 5 分で試みた (entry 1-6). その結果、120 °C, 5 分の時 (entry 6), 原料回収することなく目的の (+)-**6** を 85% で得ることに成功した. この反応条件を基に、当初目的としていた、アルコール **13** からシクロヘキサジエン (+)-**6** へのワンポット合成を試みた (Scheme 8).



Scheme 8. One-pot Dehydration from Alcohol **7** to Cyclohexadiene **9**

ジクロロメタン溶液に、アルコール **13** に DMAP (2.4 eq.), ピリジン (1.2 eq.), Tf_2O (1.2 eq.) を MW 照射下 $120\text{ }^\circ\text{C}$, 30 分作用させたところ、一挙に目的の **(+)-6** を収率 65% で得ることに成功した.

これにより、DMF, CsOAc を用いることなく、MW により 1 工程で **(+)-6** を合成出来るようになった.

第二項 二量化副生成物 **19** の構造決定

化合物 **19** は、MS, NMR スペクトルデータより、2 分子のジエン **6** が Diels-Alder 反応を起こした化合物であることが判明した。推定しうる化合物として、C-5 – C-6 二重結合部位で反応した 4 つ (Figure 5) と C-1 – C-2 二重結合部位で反応した 4 つ (Figure 6) の計 8 つの化合物が考えられる。

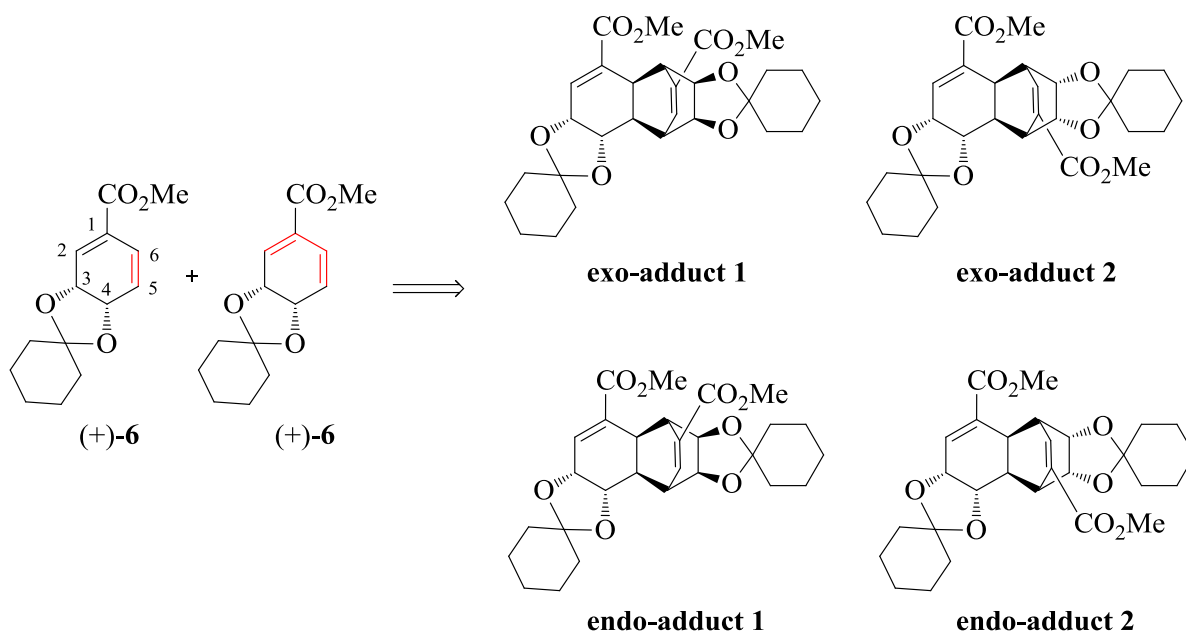


Figure 5. Diels-Alder Reaction on the C-5 and C-6 Double Bond

化合物 **19** の NMR スペクトルデータを精査したところ、¹H-NMR において 3 つのオレフィン由来ピークが観測され、そのうち 2 つが $J = 10.5$ Hz でカップリングしていた。このことから、C-5 – C-6 二重結合部位に基づく反応から得られる Figure 5 の 4 つの化合物は除外した。従って、副生成物 **19** は、C-1 – C-2 二重結合部位での Diels-Alder 反応による Figure 6 に示す 4 つに絞られた。

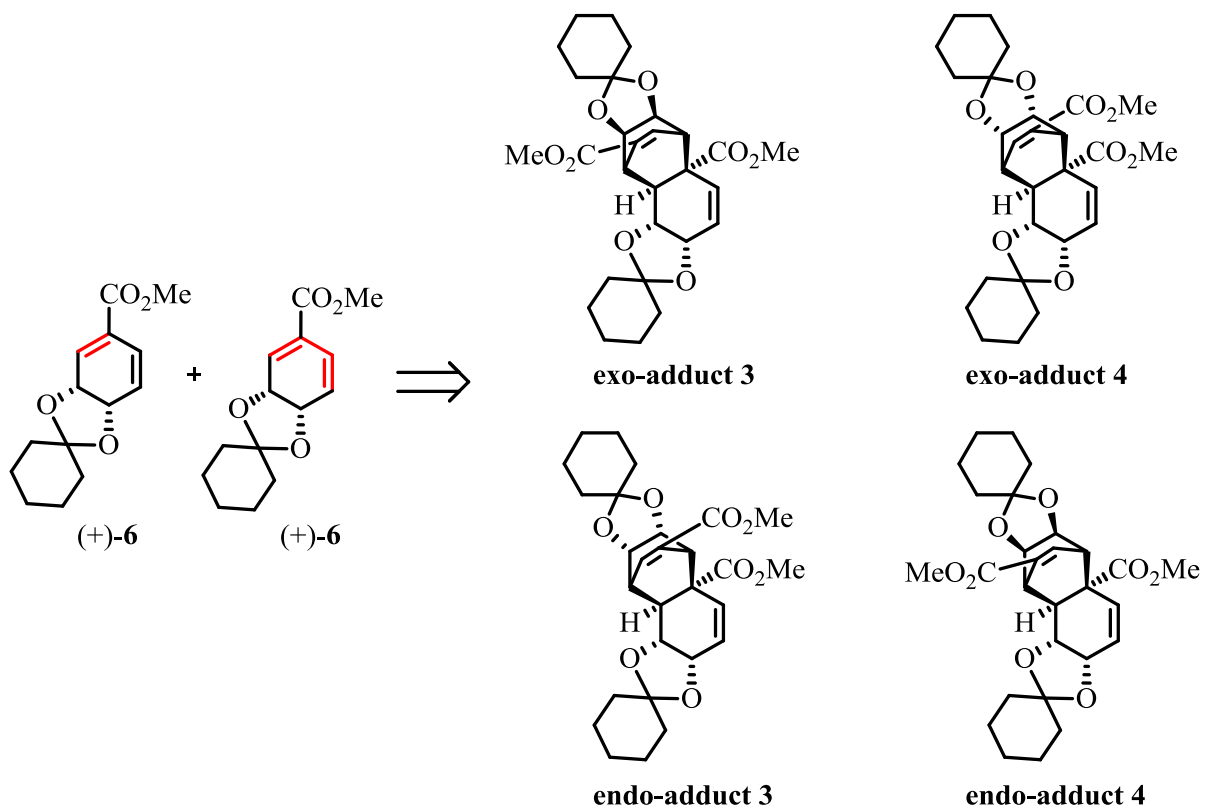


Figure 6. Diels-Alder Reaction on the C-1 and C-2 Double Bond

副生成物 **19** は、これらの中で Figure 7 に示すような NOE 相関が見られたことから、その構造を endo-adduct 4 であると確定した。

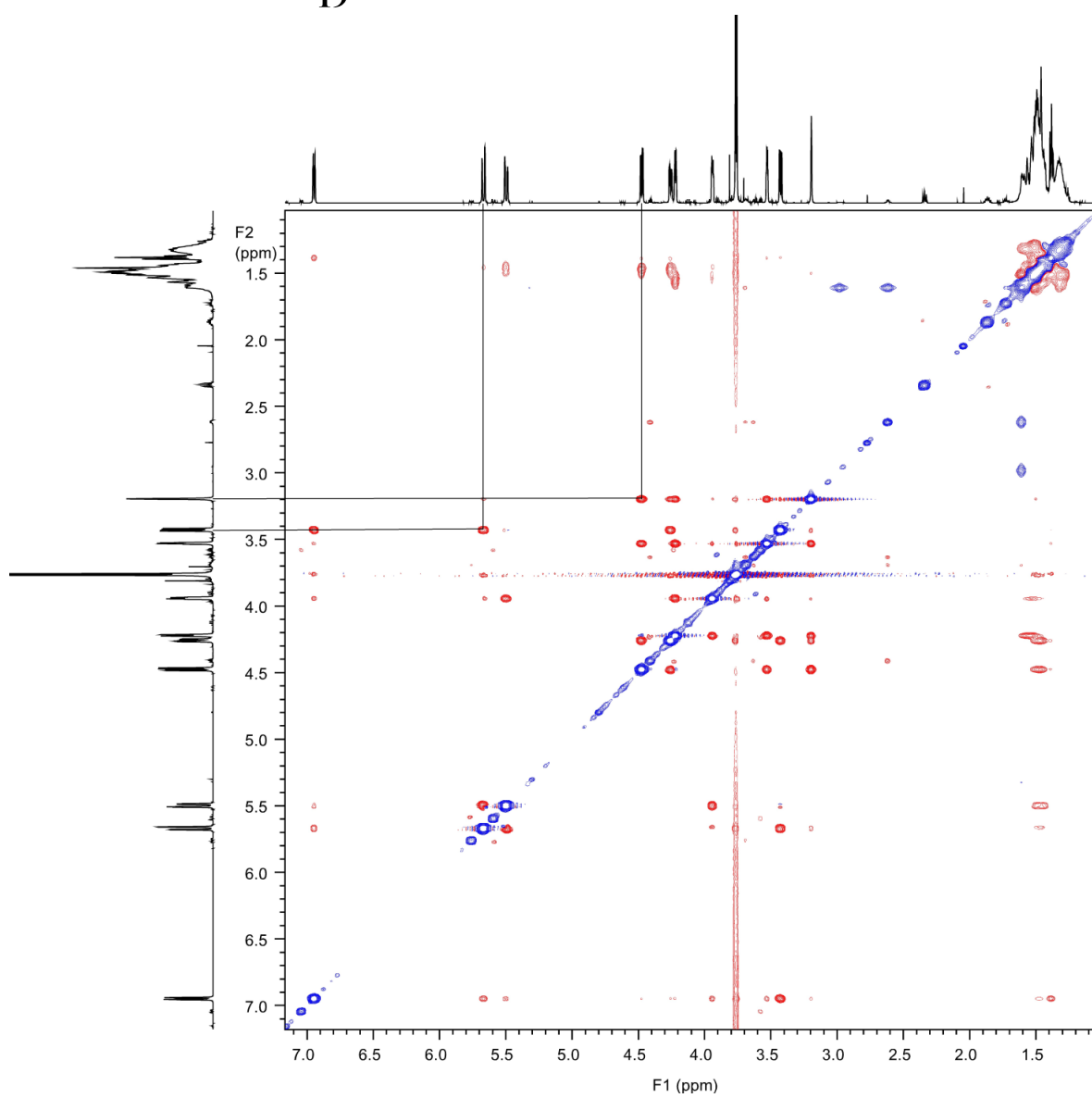
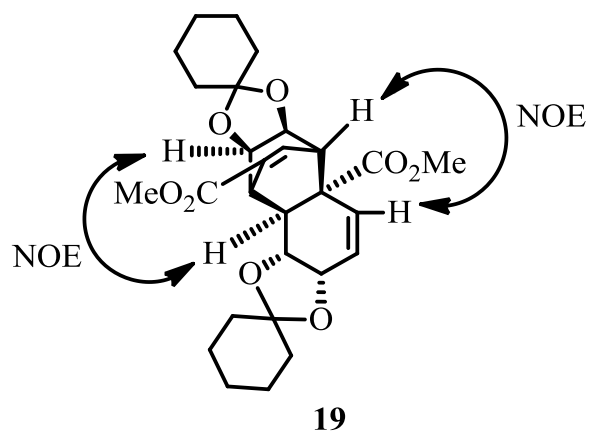
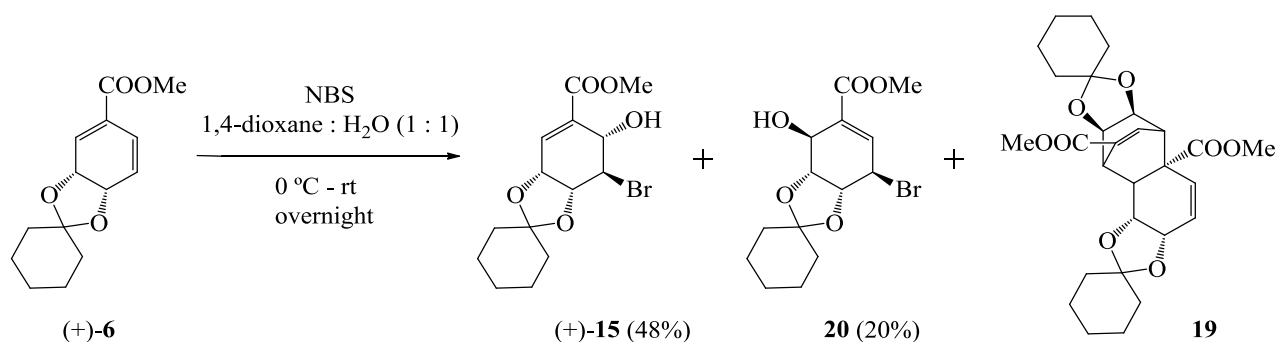


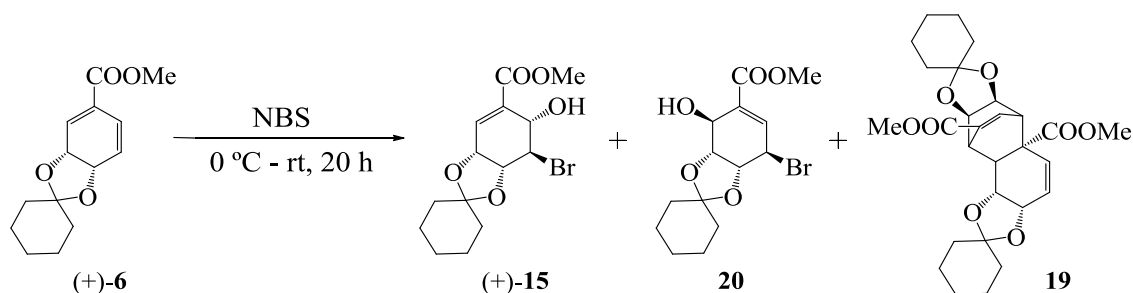
Figure 7. Key NOE Correlation and NOESY Spectrum of Byproduct **19**

第二節 ブロモヒドリン **15** の位置選択的合成



Scheme 9. Synthesis of (+)-**15** Using Previous Procedure

既知の方法を用いて (+)-**6** に対し、ブロモヒドリン化させた際 (Scheme 9), ^{12, 18)} 目的物 (+)-**15** と異性体 **20** の生成比は 2.4 : 1 であり、位置選択性が乏しかった。また、発がん性が疑われている 1,4- ジオキサンを溶媒として用いている事も問題として残った。これらの問題点を改善すべく、種々検討を行った (Table 3)。

Table 3. Bromohydration of (+)-**6** to (+)-**15** ¹⁷⁾

entry ^a	conc. of (+)- 6 (mg/mL)	solvent	product ratio ^b (%)		
			(+)- 15	20	19
1	5	dioxane-H ₂ O (2:1)	36	49	15
2	5	<i>t</i> BuOH-H ₂ O (2:1)	43	27	30
3	5	DMSO-H ₂ O (2:1)	insoluble		
4	5	acetone-H ₂ O (2:1)	72	12	16
5 ^c	5	THF-H ₂ O (2:1)	33	46	-
6	5	MeCN : H ₂ O (4:1)	38	45	17
7	5	MeCN : H ₂ O (2:1)	76	8	16
8	5	MeCN : H ₂ O (1:1)	74	13	13
9	5	MeCN : H ₂ O (2:3)	80	7	13
10	5	MeCN : H ₂ O (1:2)	75	12.5	12.5
11	2.5	MeCN : H ₂ O (2:3)	74	9	17
12	7.5	MeCN : H ₂ O (2:3)	75	11	14
13	5	MeCN : H ₂ O (2:3)	80	8	12

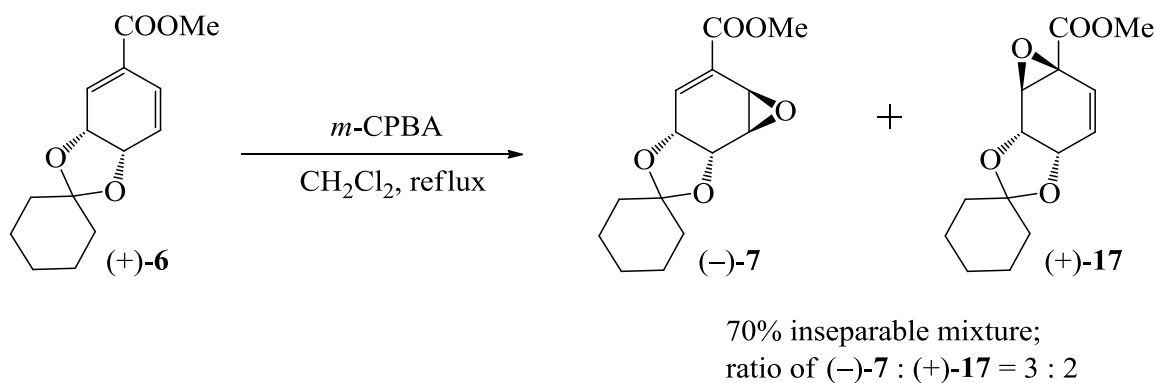
^a Reaction time in all entries was set to 20 h except entry 13 (4 h)^b Ratios were determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction mixtures.^c Recovered diene (+)-**6** that ratio of 21%.

ブロモヒドリン (+)-**15** の合成のために有機溶媒と水の比を 2 : 1, 反応時間を 20 時間に固定して種々の溶媒を検討したところ (entry 1-5, 7), アセトニトリルを用いた際に, 高い選択性で (+)-**15** を与えた (entry 7). 次に, 溶媒の混合比率の検討を行うと (entry 6-11),

アセトニトリルと水が 2 : 3 の時に (+)-**15** を 80% で得た (entry 9). さらに, 反応濃度について調べると (entry 11-12), アセトニトリルと水が 2 : 3 の混合溶媒中, (+)-**6** の濃度を 5 mL/mg の時, 最良の結果が得られた (entry 9). 続いて, entry 9 の条件下, 反応時間を 4 時間まで短縮したところ, 同様の結果となり (entry 13), これをブロモヒドリン化の最適条件として以降の実験に用いることとした. 以上の検討により, 1,4-ジオキサンを溶媒として用いることなく, 目的の (+)-**15** の効率的な位置選択的合成法を確立した.

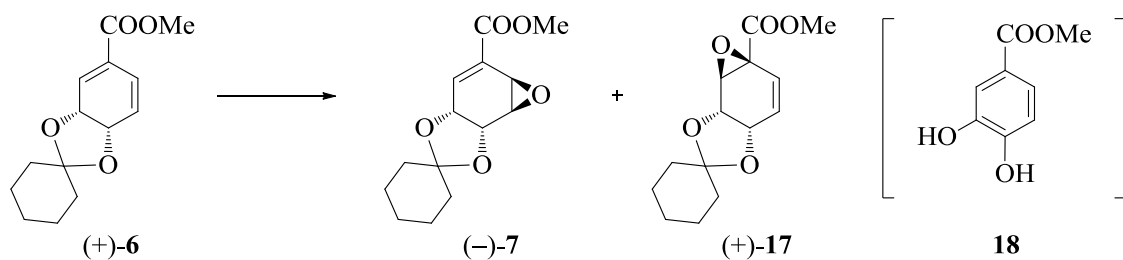
第三節 トランスエポキシド **7** の位置選択的合成¹⁷⁾

実際の pericosine E 合成に必要なトランスエポキシドは, (+)-**7** である.



Scheme 10. Previous Synthetic Method of (-)-**7**

以前の pericosine D (**4**) の合成研究の中で *m*CPBA を用いるエポキシ化を行っているが (Scheme 10),¹³⁻¹⁴⁾ 目的物 (-)-**7** と位置異性体 (+)-**17** の生成比が 3 : 2 であり, 低い位置選択性しか見られなかった. また, 2 つの化合物 (-)-**7**, (+)-**17** は分離困難であり, (-)-**7** の収率は多くても 42% 程度であった. この方法を (+)-**7** の合成にそのまま適用すれば, (-)-**17** との分離不可能な混合物を与えることとなる. それを, そのまま次のカップリング反応に使うと, 生成物はより複雑な混合物となり, 分離が困難となる可能性は高い. 従って, pericosine E の全合成のためには, 高選択的なトランスエポキシド **7** の合成法の開発が必須であると考えられた. そこで, 容易に合成できるシクロヘキサジエン (+)-**6** を使用し, 種々酸化剤を用いて, エナンチオマーの (-)-**7** への位置選択的合成を検討した. (Table 4).

Table 4. Epoxidation of (+)-**6** to (-)-**7**

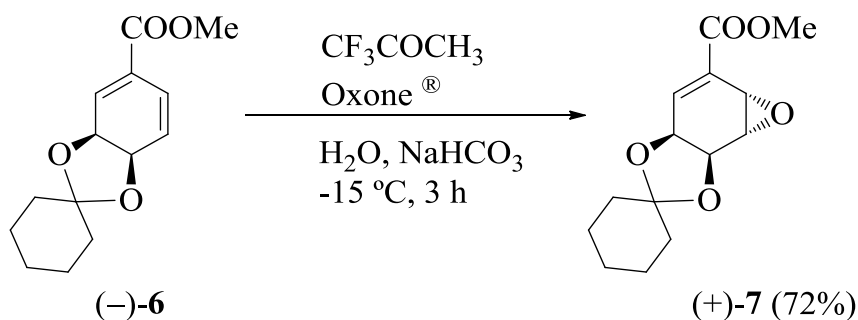
entry	oxidant	solvent	time (h)	temp. (°C)	product yield (%)	
					(-)- 7	(+)- 17
1	CF ₃ CO ₃ H (<i>in situ</i>)	CH ₂ Cl ₂	10	rt	no reaction	
2	tert-BuOOH, VO(acac) ₂	THF	10	rt	19 (58 %)	
3	<i>o</i> -TfOPhSeO ₃ H (<i>in situ</i>) ²⁷⁾	H ₂ O - CH ₂ Cl ₂	10	rt	decomp.	
4	DMDO (<i>in situ</i>)	H ₂ O - acetone	10	0 - rt	33	10
5	TFDO (<i>in situ</i>)	H ₂ O - CF ₃ COCH ₃	3	0 - rt	57	3
6	TFDO (<i>in situ</i>)	H ₂ O - CF ₃ COCH ₃	3	0	65	0
7	TFDO (<i>in situ</i>)	H ₂ O - CF ₃ COCH ₃	3	-15	72	0

a. Yields were calculated as combined yield from ¹H-NMR spectrum of crude products

種々酸化剤を検討したところ (entry 1-4), ジメチルジオキシラン (DMDO) を用いた際にある程度の選択性が見られた (entry 4). 次いで, DMDO の一方のメチル基をトリフルオロメチル基に置換した メチルトリフルオロメチルジオキシラン (TFDO)²⁸⁻²⁹⁾ を使用した実験では (entry 5), (-)-**7** と (+)-**17** の生成比が 18 : 1 と選択性が向上した. 更に反応温度を

低下させたところ (entry 6, 7), $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ で完全に (+)-**17** が消失し, (-)-**7** を単一の生成物として得ることに成功した (entry 7).

Pericosine E の合成に必要な (+)-**7** を得るために, entry 7 の最適条件を用いて (-)-**6** に対してエポキシ化を行ったところ, 目的の (+)-**7** を収率 72% で位置選択的に与えた (Scheme 11).

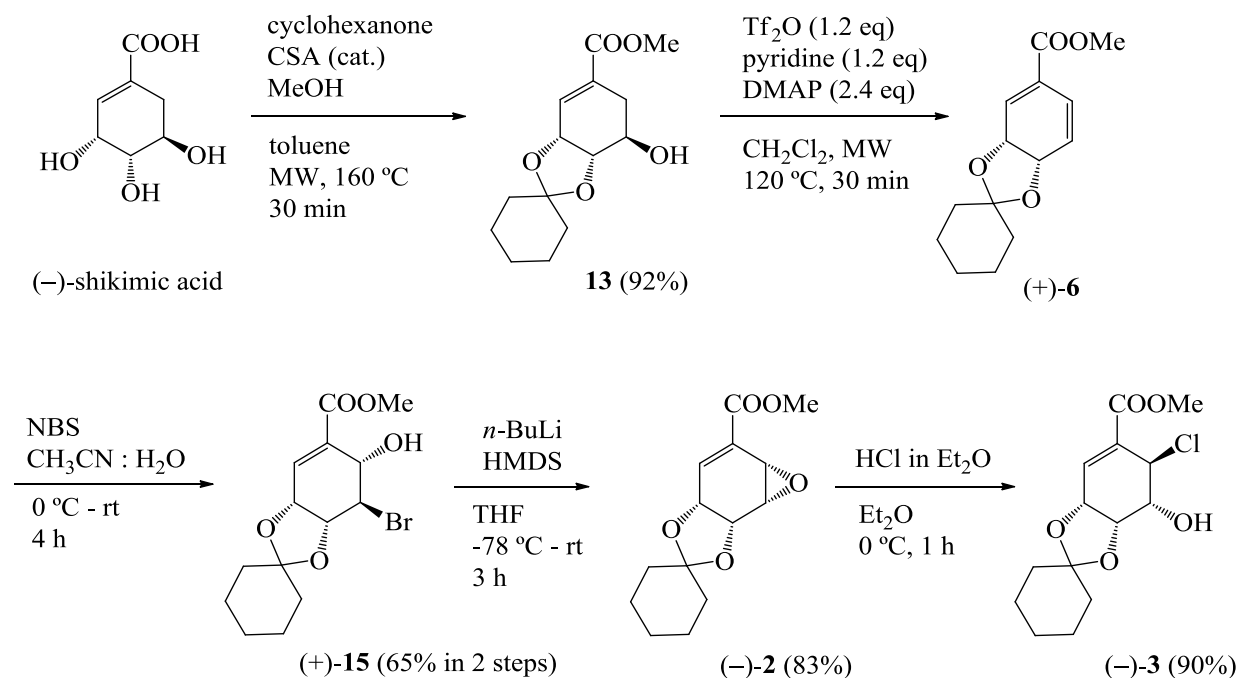


Scheme 11. Efficient and Regioselective Synthesis of (+)-**7**

このように, 3つの問題点 (① シクロヘキサジエン **6** 合成の効率; ② ブロモヒドリン **15** 合成の位置選択性; ③ トランスエポキシド **7** 合成の位置選択性) を改善することに成功した.

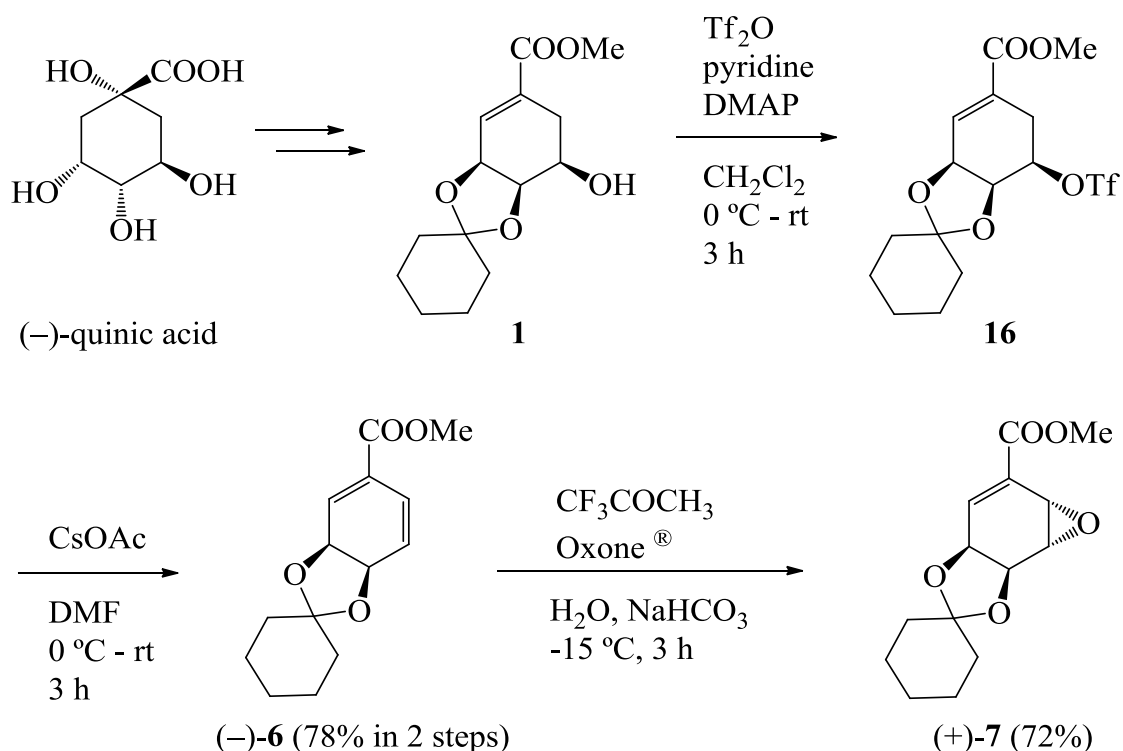
第四節 Pericosine E の合成中間体 (–)-**3** と (+)-**7** の合成

これまでで検討した反応条件を用い, pericosine E の中間体 (–)-**3** と (+)-**7** の合成を行った (Scheme 12, 13).



Scheme 12 Synthesis of (–)-**3**

クロロヒドリン (–)-**3** の合成では, まず, シキミ酸を出発物質とし, カンファースルホン酸 (CSA) 存在下, トルエン-メタノール混合溶媒中, シクロヘキサノンを経由して 160 °C, 30 分, MW 照射すると, **13** を 92% の収率で得た. **13** は, 先に検討した条件を用い, シクロヘキサジエン (+)-**6** へと導いた後, 単離精製なしに, ブロモヒドリン (+)-**15** に変換した. **13** からの 2 段階収率は, 65% であった. 次に, THF 溶媒中, –78 °C で *n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi), ヘキサメチルジシラザン (HMDS) から調整したリチウムヘキサメチルジシラザン (LHMDS) を (+)-**15** に作用させ, シスエポキシド (–)-**2** へと導いた後, ジエチルエーテル溶液中, 0 °C で塩化水素で処理し, 目的の (–)-**3** をシキミ酸から総収率 45% で合成することが出来た.



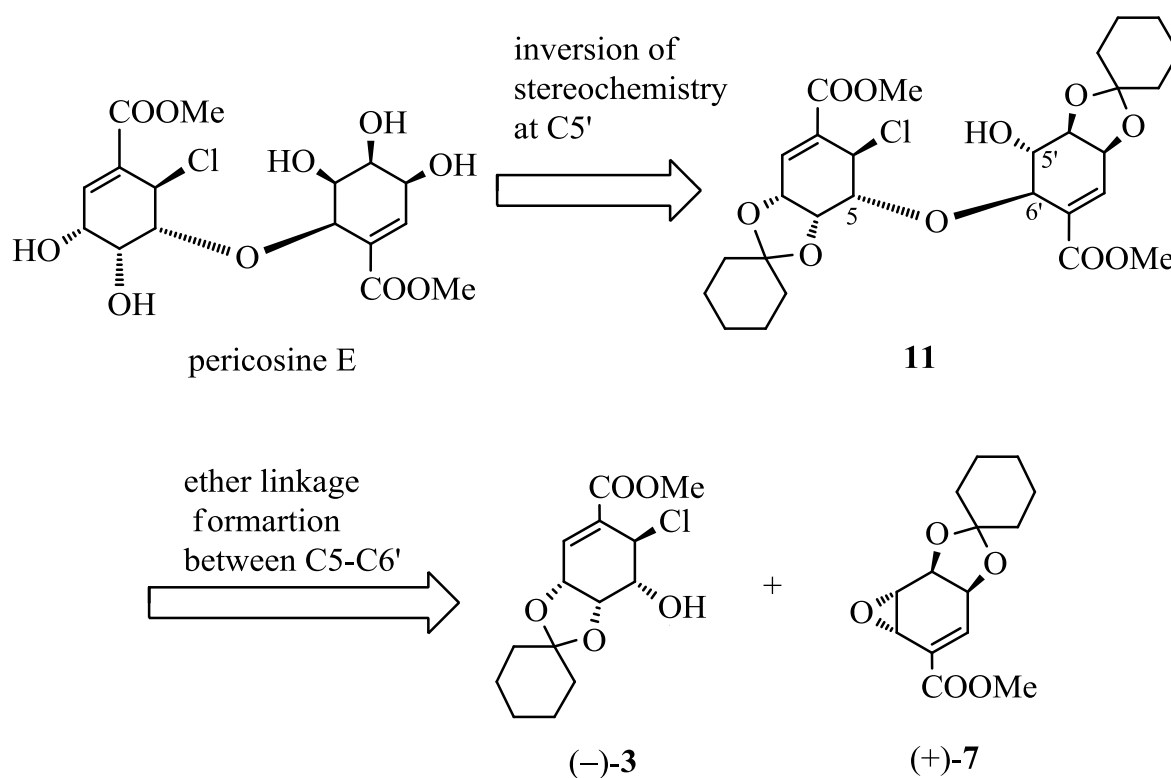
Scheme 13 Synthesis of (+)-**7**

一方、トランスエポキシド (+)-**7** の合成では、まず、キナ酸を出発物質とし、文献既知の方法¹²⁾ でアルコール **1** へと導いた。**1** に対して、先の反応条件 (Scheme 8), 即ちピリジン (1.2 eq.), Tf_2O (1.2 eq.), DMAP (2.4eq.) を MW 照射することでシクロヘキサジエン (-)-**6** を合成しようと試みたが、目的の (-)-**6** は得られたものの副生成物が多く、収率が著しく低下した。これは、化合物 **1** が *ent*-**13** の C-5 位におけるジアステレオマーであることに起因すると考えられる。そこで、以前の DMF 溶液に、CsOAc を用いる方法で (-)-**6** へと導いた。続いて、Table 4 で得た最適条件を用いて、目的の (+)-**7** を合成した。この場合、アルコール **1** から エポキシド (+)-**7** の総収率は、56% であった。

第四章 (-)-Pericosine E の全合成¹⁷⁾

第一節 (-)-Pericosine E の合成計画

標的化合物 pericosine E の合成戦略として下記の逆合成経路を採用した (Scheme 14).



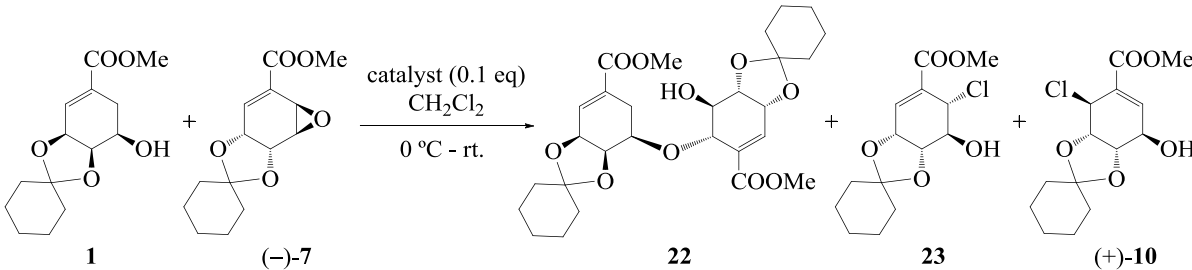
Scheme 14. Retrosynthetic Strategy of Pericosine E

前章で合成した 2 種の化合物 [クロロヒドリン (-)-**3** とトランスエポキシド (+)-**7**] の C-5, C-6' 部位でエーテル結合を形成し, 化合物 **11** へと導いた後, C-5' のフリー水酸基の立体反転, 続く脱保護で pericosine E が合成できると考えた.

第二節 エーテル結合形成のためのモデル実験

(-)-**3** と (+)-**7** の合成には多段階の工程を要するため、それらは貴重である。そこで、より短工程で合成できる **1** と (-)-**7** を用いてエーテル結合形成反応について予備実験を行い、その結果を Table 5 にまとめた。

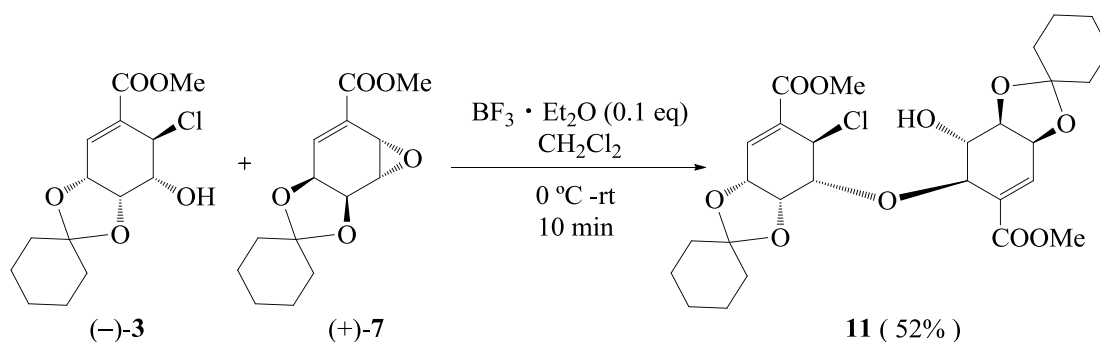
Table 5. Coupling Studies of Model Molecules

					
entry	catalyst	time	product (%)		
			22	23	(+)- 10
1	BF ₃ ·Et ₂ O	10 min	68	-	-
2	AlCl ₃	45 min	64	11	-
3	BCl ₃	24 h	-	10	11
4	HCl in Et ₂ O	24 h	-	6	-

ルイス酸では、BF₃·Et₂O と AlCl₃ を用いた場合に、目的のカップリング体 **22** を得ることに成功した (entry 1, 2). 中でも、BF₃·Et₂O では、10 分で目的物 **22** を得ることが出来た (entry 1). また、BCl₃ の場合は、目的物 **22** は得られず、**23** と (+)-**10** をそれぞれ 10%, 11% で生成した (entry 3). 一方、ブレンステッド酸である HCl を用いた時、目的物 **22** は生成せず、**23** (6%) を与えるにすぎなかった (entry 4).

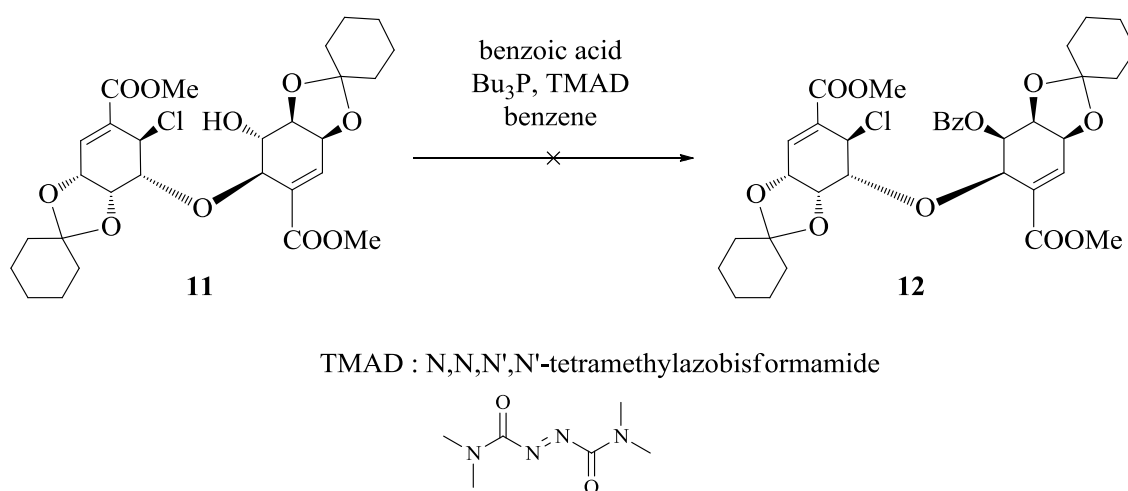
第三節 (-)-Pericosine E の合成

Table 5 で得たエーテル結合形成反応の最適条件を用いて, pericosine E の合成を行った (Scheme 15).



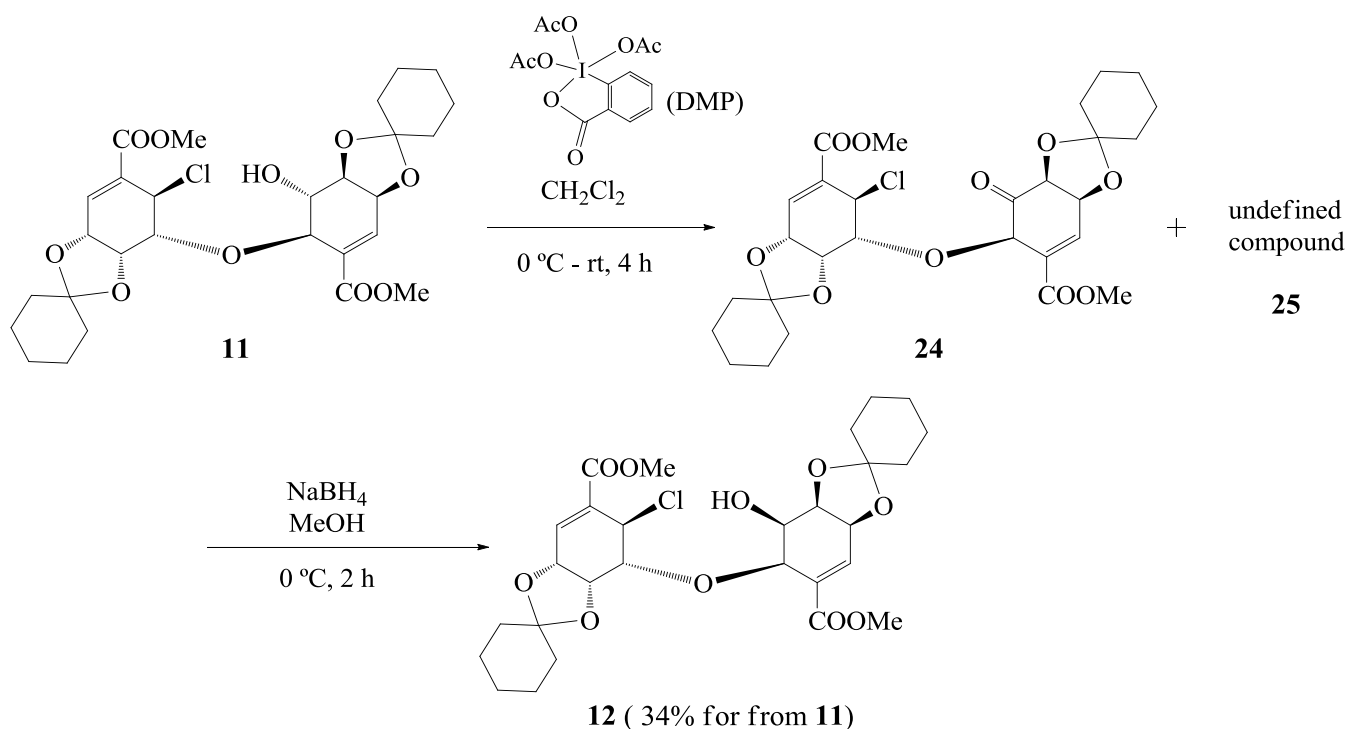
Scheme 15. Coupling Reaction of (-)-**3** with (+)-**7**.

クロロヒドリン (-)-**3** とエポキシド (+)-**7** のジクロロメタン溶液に, 0 °C で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.1 eq) を加え, 室温で 10 分間攪拌したところ, 目的のエーテル結合体 **11** を 52% の収率で得ることに成功した.



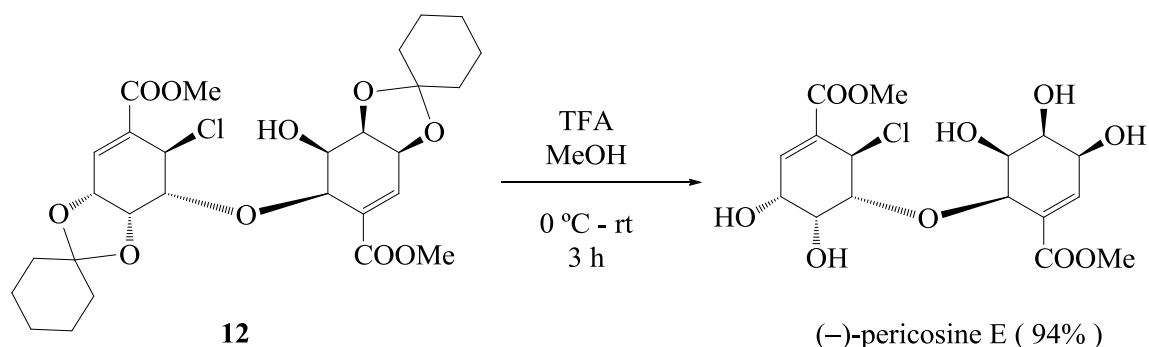
Scheme 16. Examination of Mitsunobu Reaction on **11** for Inversion of 5'-Hydroxyl Group.

次いで、5' 位水酸基の立体反転のため、光延反転を試みたが (Scheme 16), 目的の化合物 **12** を得ることはできなかった. そのため、対応策としてアルコール **11** を一旦、ケトン体へと導いた後、立体選択的還元により、目的物 **12** を合成しようと試みた (Scheme 17).



Scheme 17. Inversion of Hydroxyl Group

化合物 **11** のジクロロメタン溶液に、Dess-Martin 試薬 (DMP) を作用させたところ、目的のケトン **24** と構造不明の副生物 **25** の分離困難な混合物 (**24** : **25** \approx 1 : 1) を与えた. 続いて、この混合物を精製しないまま水素化ホウ素ナトリウム (NaBH_4) で処理した結果、5' 位水酸基の立体が反転した pericosine E の前駆物質 **12** を 2 段階 34% で与えた.



Scheme 18. Deprotection of **12**.

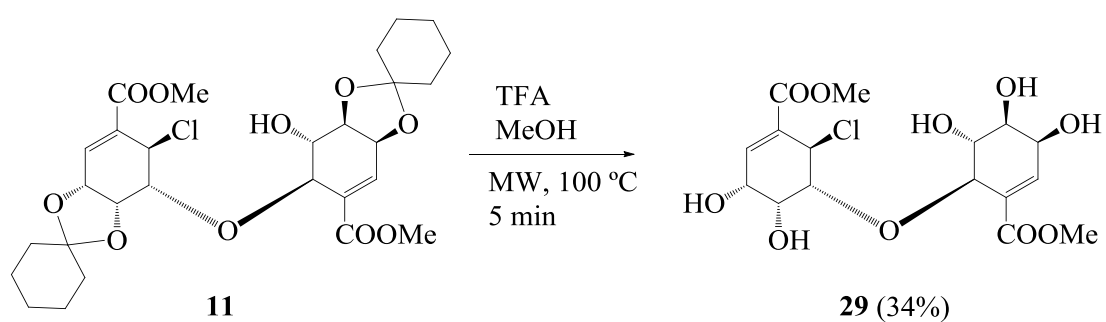
最後に、**12** のメタノール溶液に、TFA を作用させることで、目的の pericosine E を収率 94% で得た (Scheme 18). この様にして合成した (-)-pericosine E の比旋光度以外の各種スペクトルデータは、天然物のデータと完全に一致し、ここに (-)-pericosine E の最初の全合成を達成した.

先に述べた様に、天然の pericosine E は、エナンチオマー混合物であることが報告されているため、比旋光度を比較したところ、天然の pericosine E は、 $[\alpha]_D = -31.5$ ($c = 0.43$, EtOH) であるのに対し、合成した pericosine E のそれは、 $[\alpha]_D = -68.3$ ($c = 0.06$, EtOH) であった. この結果から、今回合成した絶対配置を有する (-)-pericosine E は、自然界で主に存在するエナンチオマーであることが明らかとなった. 前述のデータより、天然の pericosine E のエナンチオマー比は、(-)-pericosine E と (+)-pericosine E が約 3 : 1 であると算出した.

第五章 (-)-Pericosine E とそのエピマー **29** の活性評価

第一節 (-)-Pericosine E のエピマー **29** の合成

(-)-Pericosine E 合成中間体 **11** (Scheme 15) を TFA 処理し, (-)-pericosine E のエピマー **29** を合成した (Scheme 19).



Scheme 19. Synthesis of **29**

第二節 (-)-pericosine E とそのエピマー **29** のグリコシダーゼ阻害活性

合成に成功した (-)-pericosine E とそのエピマー **29** について, Yeast 由来の α -グルコシダーゼ, Sweet Almond 由来の β -グルコシダーゼ, Jack Bean 由来の α -マンノシダーゼを用いて, その阻害活性を評価した (Table 6).

Table 6. Biological Activities on Synthesized Products, (-)-pericosine E and **29**

	(-)-pericosine E	29	DNJ
α -glucosidase (Yeast)	1.5×10^{-3} M	1.8×10^{-3} M	5.8×10^{-4} M
β -glucosidase (Sweet Almond)	inactive	inactive	–
α -mannosidase (Jack Bean)	inactive	inactive	–

3 つのグリコシダーゼについて阻害活性を調べたところ, 強力なグリコシダーゼ阻害剤であるデオキシノジリマイシン (DNJ) に比べて 3 分の 1 程度ではあるが, 両化合物とも優位な選択的 α -グルコシダーゼ阻害活性を示した.

第三節 (-)-pericosine E 類縁化合物の合成計画

すでに述べたように, pericosine E は, 逆のキラリティーを持った pericosine A と pericosine B がエーテル縮合した構造を有している. そのため, pericosine E の全合成において, (-)-pericosine A の前駆体 (-)-**3** と (+)-pericosine B の前駆体 (+)-**7** を用いた. また, 第二章で示したように, pericosine 類合成の鍵中間体となる 4 つのエポキシド (+/-)-**2**, (+/-)-**7** に相当する化合物は, 自然界における pericosine 類の生合成経路において鍵中間体として存在していると考えている. そこで, まず, 誘導体の合成戦略として (-)-pericosine A の前駆体 (-)-**3** を固定し, (+)-pericosine B の前駆体 (+)-**7** を他のエポキシドに置き換えることで, 様々な種類の立体を有する pericosine E 類縁体を合成しようと計画している (Figure 8). さらに, これら 4 つのエポキシドに相当する化合物が, 自然界においても中間体として存在するのであれば, 合成する誘導体も自然界に存在する可能性が考えられる.

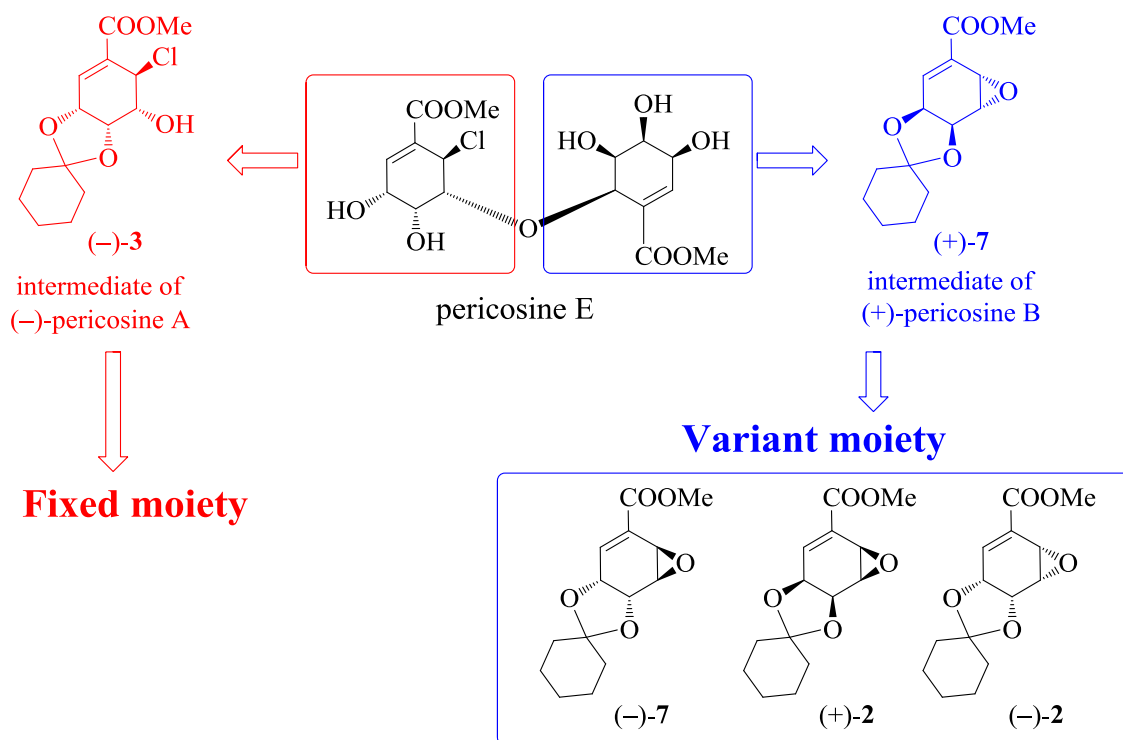


Figure 8. Strategy for Synthesis of Pericosine E Analogs

第六章 結論

海洋生物アメフラシ由来真菌 *periconia byssoides* OUPS-N133 の産生するシクロヘキセノイド, pericosine E の全合成研究において, 以下の結論を得ることが出来た.

1. シクロヘキサジエン (+)-**6**, ブロモヒドリン (+/-)-**15**, トランスエポキシド (+/-)-**7** の効率的合成を確立したことにより, 種々 pericosine 類 を簡便に合成できるようになった.
2. 初の (-)-Pericosine E の全合成に成功するとともに, そのデータから, 自然界において主に存在する pericosine E のエナンチオマーの絶対構造を **(3R,4R,5R,6R)-methyl 6-chloro-3,4-dihydroxy-5-[[(1R,4S,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-2-(methoxycarbonyl)cyclohex-2-en-1-yl]oxy]cyclohex-1-enecarboxylate** と決定した.
3. (-)-Pericosine E 及びそのエピマー **29** のグリコシダーゼ阻害活性を評価したところ, DNJ の 3 分の 1 程度ではあるが, 優位な選択的 α -グルコシダーゼ阻害活性を示した.

第七章 謝辞

本研究を行うにあたり，終始ご指導，ご鞭撻を賜りました，本学，有機薬化学研究室，宇佐美吉英 准教授に深謝いたします．また，春沢信哉 教授，米山弘樹 助手のご指導，ご配慮に謹んで感謝の意を表します．また，グリコシダーゼ阻害活性について調べていただいた，生薬科学研究室，芝野真喜雄 准教授，さらに，貴重な天然物のデータを御提供いただいた，医薬品化学研究室，山田剛司 准教授に併せて感謝いたします．

また，NMR 及び MS スペクトルを測定していただきました，箕浦克彦 准教授，及び藤嶽美穂代 講師に厚く御礼申し上げます．

最後に，本研究の遂行にあたって実験に御協力頂きました，有機薬化学研究室の，中居寛，岩橋薫，村田奈緒子，池田真侑子，米重勇祐，川畑力哉の諸氏に感謝いたします．

実験の部

試薬

実験に用いたメタノール、ジクロロメタン、炭酸水素ナトリウム、トルエン、ジメチルアミノピリジン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、トリフルオロ酢酸は、和光純薬工業から、ヘキサン、酢酸エチル、*t*-ブチルメチルエーテル、塩化アンモニウム、無水トリフルオロメタンスルホン酸、シクロヘキサノン、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン、*p*-ニトロフェニル- α -D-グルコピラノシド、*p*-ニトロフェニル- β -D-グルコピラノシド、*p*-ニトロフェニル- α -D-マンノピラノシドは、ナカライテスク株式会社から、1.0 M 塩化水素-ジエチルエーテル溶液、ピリジン、カンファースルホン酸、酢酸セシウム、フッ化アルミニウム、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、ヨウ化アルミニウムは、シグマアルドリッチジャパンから、*n*-ブチルリチウムは、三津和化学薬品株式会社から、ジエチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、アセトンは、キシダ化学株式会社から、*N*-ブロモコハク酸イミドは、東京化成工業株式会社から、シキミ酸は、Carbosynth 有限会社から、 α -グルコシダーゼ (Yeast, lot. 26010)、 β -グルコシダーゼ (Sweet Almond, lot. 81241) は、東洋紡株式会社から、 α -マンノシダーゼ (Jack Bean, lot. 055K7047) は、シグマアルドリッチからそれぞれ購入した。

器具、装置

$^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ は、Varian 社製 UNITYINOVA-500, Mercury-300 NMR, Oxford 300 NMR, Agilent Technologies 社製 400 MR, 600 MR を用いて測定した。IR は、日本分光社製 FT/IR-680 Plus 型フーリエ変換赤外分光光度計を用いて測定した。旋光度は、日本分光 DIP1000 型を用いて測定した。HRMS は、日本電子社製 JMS-700 (2) 型質量分析測定装置を用いて測定した。融点測定は、微量融点測定器 (柳本製作所製) を用いて測定した。マイクロウェーブ (MW) 発生装置はバイオタージ・ジャパン株式会社製 Initiator[®] を用いて実施した。

方法

各試薬は、必要に応じて常法により精製して使用した。また、各種反応溶媒は常法により乾燥、精製して使用した。

第三章に関する実験

第一節

(3a*R*,7a*S*)-Methyl 3a,7a-dihydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexane]

-5-carboxylate : (+)-6

Table 1, entry 5: **14** (130 mg, 0.33 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (20 mL) に, 0 °C で DMAP (72 mg, 0.39 mmol) を加えて室温で攪拌した. 24 時間後, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え, CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) で抽出した. 得た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ紙濾過を行い, ろ液を減圧濃縮した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 6:1) で精製し, (+)-**6** (51 mg, 63%), **19** (6.5 mg, 4%) を得, **14** (14 mg, 11%) を回収した.

19: Colorless oil; $[\alpha]_D^{25} +25.4$ (c 0.70, CHCl₃); IR (liquid film) ν_{\max} 1719 (C=O), 1635 (C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz, ppm) δ 1.26–1.61 (20H, m), 3.19 (1H, s), 3.43 (1H, dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz), 3.53 (1H, m), 3.76 (3H, s, COOMe), 3.77 (3H, s, COOMe), 3.41 (1H, m), 4.22 (1H, dd, $J = 3.6, 1.2$ Hz), 4.26 (1H, ddd, $J = 7.1, 3.0, 1.1$ Hz), 4.47 (1H, dd, $J = 7.1, 3.4$ Hz), 5.50 (1H, ddd, $J = 10.5, 2.2, 1.2$ Hz), 5.67 (1H, dd, $J = 10.5, 1.4$ Hz), 6.94 (1H, ddd, $J = 6.8, 1.6, 1.1$ Hz); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, ppm) δ 23.5, 23.7, 23.83, 23.84, 25.0, 25.1, 34.4, 35.2, 35.8, 36.1, 37.8, 40.6, 45.7, 47.8, 52.0, 52.9, 69.4, 75.0, 75.4, 77.4, 108.9, 109.8, 127.1, 128.4, 132.7, 141.8, 165.3, 173.2; HRMS m/z calcd for C₂₈H₃₆O₈ (M)⁺ 500.2410, found 500.2413.

Table 2, entry 1: **14** (24 mg, 0.059 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (4 mL) に, 0 °C で DMAP (17 mg, 0.14 mmol) を加え, この混合物を MW 照射下, 80 °C で 30 分攪拌した. 反応混合物を再度 0 °C に冷却し, 1.5 N-HCl をゆっくり滴下し, 反応液を中性にした. 次いで, CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) で抽出し, 得た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ紙濾過を行い, ろ液を減圧濃縮した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 6:1) で精製し, (+)-**6** (11 mg, 76%) を得た.

Scheme 8: **13** (48 mg, 0.18 mmol), ピリジン (20 μ L, 0.25 mmol), DMAP (53 mg, 0.43 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (4 mL) に, 0 $^\circ\text{C}$ で Tf_2O (36 μ L, 0.22 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (1 mL) をゆっくり滴下し, その後 MW 装置を使い, 120 $^\circ\text{C}$ で 30 分間反応させた. 反応混合物を再度 0 $^\circ\text{C}$ に冷却し, 1.5 N-HCl を中性になるまでゆっくり滴下した. 次いで, CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) で抽出し, 得た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ紙濾過を行い, ろ液を減圧濃縮した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 6:1) で精製し, (+)-**6** (29 mg, 65%) を得た.

第二節

(3aR,4R,5S,7aR)-methyl 4-bromo-5-hydroxy-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro

[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexane]-6-carboxylate : (+)-15

Table 3, entry 9: (+)-**6** (38 mg, 0.15 mmol) のアセトニトリル-水 (1:1.5) 溶液 (7.5 mL) に, 0 °C で *n*-ブロモスクシンイミド (29 mg, 1.6 mmol) を加え室温で攪拌した. 20 時間後, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え, EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した. 得た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ紙濾過を行い, ろ液を減圧濃縮した. 残渣の ¹H-NMR スペクトルデータから, 化合物比を算出した. 混合物の精製は, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂: EtOAc = 98: 2) で行うことが出来る.

(+)-**15**: Colorless oil; $[\alpha]_D^{20} +23.1$ (c 0.06, CHCl₃); IR (liquid film) ν_{\max} 3524 (OH), 1715 (C=O), 1660 (C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ 1.25–1.70 (10H, m), 3.46 (1H, d, *J* = 10.7 Hz, 6-OH), 3.84 (3H, s, COOMe), 4.59 (1H, dd, *J* = 4.0, 2.8 Hz, H-5), 4.67 (1H, dddd, *J* = 4.9, 4.1, 1.9, 1.1 Hz, H-4), 4.74 (1H, br dd, *J* = 10.7, 2.7 Hz, H-6), 4.84 (1H, dd, *J* = 4.5, 3.3 Hz, H-3), 6.88 (1H, dd, *J* = 3.3, 1.0 Hz, H-2); ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz, ppm) δ 23.6, 23.8, 24.7, 35.8, 37.7, 45.1, 52.4, 66.8, 71.3, 75.4, 112.8, 129.8, 135.6, 166.0; HRMS *m/z* calcd for C₁₄H₁₉O₅ ⁷⁹Br (M)⁺ 346.0416, found 346.0415, *m/z* calcd for C₁₄H₁₉O₅ ⁸¹Br (M)⁺ 348.0396, found 348.0391.

(3aR,4S,7R,7aR)-methyl 7-bromo-4-hydroxy-3a,4,7,7a-tetrahydrospiro

[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexane]-5-carboxylate : 20

Colorless oil; $[\alpha]_D^{21} -66.8$ (c 0.4, CHCl₃); IR (liquid film) ν_{\max} 3481 (OH), 1715 (C=O), 1652 (C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ 1.30–1.65 (10H, m), 3.84 (3H, s, COOMe), 4.61 (1H, dd, *J* = 6.3, 2.1 Hz, H-5), 4.67 (1H, ddd, *J* = 5.7, 2.4, 0.4 Hz, H-3), 4.76 (1H, dd, *J* = 2.1, 0.4 Hz, H-6), 4.78 (1H, ddd, *J* = 6.3, 2.4, 1.0 Hz, H-4), 7.17 (1H, dd, *J* = 5.7, 1.0 Hz, H-2); ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz, ppm) δ 23.6, 23.9, 25.0, 34.4, 36.9, 42.3, 52.6, 65.2, 77.3, 77.3, 109.7, 132.9, 137.7, 166.1; HRMS *m/z* calcd for C₁₄H₁₉O₅ ⁷⁹Br (M)⁺ 346.0416, found 346.0421, *m/z* calcd for C₁₄H₁₉O₅ ⁸¹Br (M)⁺ 348.0395, found 348.0400.

第三節

(3a'R,5a'R,6a'R,6b'R)-methyl 3a',5a',6a',6b'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1,2'-oxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxole]-5'-carboxylate : (-)-7

Table 4, entry 7: (+)-**6** (60.0 mg, 0.24 mmol) と炭酸水素ナトリウム (0.20 g, 2.4 mmol) のトリフルオロアセトン-水 (1:1) 溶液 (2 mL) に, -15°C で Oxone[®] (4x0.073 g, 4x0.12 mmol) を 15 分間隔で加え攪拌した. 3 時間後, *t*-ブチルメチルエーテル (TBME) (10 mL) を加え, セライトろ過を行った. ろ液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え, TBME (3 x 10 mL) で抽出した. 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ紙濾過を行い, ろ液を減圧濃縮した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 5:1) で精製し, (-)-**7** (29 mg, 65%) を得た.

(-)-**7**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -20.4$ (c 0.29, CHCl_3); IR (liquid film) ν_{max} 1730 (C=O), 1647 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, ppm) δ 1.35–1.70 (10H, m), 3.69 (1H, br dd, $J = 3.7, 2.1$ Hz, H-5), 3.84 (3H, s, COOMe), 3.99 (1H, ddd, $J = 3.7, 1.6, 0.7$ Hz, H-6), 4.58 (1H, dd, $J = 6.9, 2.3$ Hz, H-3), 4.80 (1H, br d, $J = 6.9$ Hz, H-4), 6.83 (1H, m, H-2); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz, ppm) δ 23.7, 23.9, 24.9, 35.3, 37.5, 46.1, 49.3, 52.3, 70.0, 70.8, 111.7, 127.2, 140.3, 165.5; HRMS m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (M)⁺ 266.1156, found 266.1158.

(3a'S,5a'S,6a'S,6b'S)-methyl 3a',5a',6a',6b'-tetrahydrospiro[cyclohexane-1,2'-oxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxole]-5'-carboxylate : (+)-7

(-)-**6** (1.20 g, 4.79 mmol) を用い (+)-**6** と同様の方法を用い (+)-**7** (0.92 g, 72%) を得た.

(+)-**7**: Colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +24.7$ (c 0.68, CHCl_3); IR (liquid film) ν_{max} 1722 (C=O), 1654 (C=C) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz, ppm) δ 1.34–1.70 (10H, m), 3.68 (1H, dd, $J = 3.6, 2.4$ Hz, H-5), 3.84 (3H, s, COOMe), 3.99 (1H, ddd, $J = 3.8, 1.7, 0.6$ Hz, H-6), 4.57 (1H, dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, H-3),

4.80 (1H, br d, $J = 6.8$ Hz, H-4), 6.83 (1H, m, H-2); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz, ppm) δ 23.7, 23.9, 24.8, 35.2, 37.4, 46.1, 49.3, 52.3, 70.0, 70.8, 111.6, 127.1, 140.3, 165.5 ; HRMS m/z calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (M) $^+$ 266.1156, found 266.1161.

第四節

(3aS,4R,5R,7aR)-methyl 5-chloro-4-hydroxy-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro

[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexane]-6-carboxylate : (-)-3

シキミ酸 (1.75 g, 10 mmol) のトルエン溶液 (7 mL) に, 室温でシクロヘキサノン (0.99 mg, 10 mmol), CSA (0.23 g, 1 mmol), メタノール (7 mL) を加え, その後 MW 照射下, 160 °C で攪拌した. 30 分後, 反応液を減圧濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂: AcOEt = 3 : 1) で精製し, **13** (2.46 g, 92 %) を得た. 次いで, **13** (0.30 g, 1.1 mmol) を用いて, (+)-**6** へと導き精製無しに, (+)-**15** (0.25g, 2 段階 65%) へと導いた. 続いて, HMDS (0.21 mL, 1 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に, -78 °C で *n*-BuLi (0.54 mL, 0.86 mmol) を滴下し 30 分間攪拌して LHMDs を調製した. 次に, (+)-**15** (0.25g, 0.72 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に, -78 °C で LHMDs を滴下し攪拌した. 1 時間後, 反応液を室温に戻し, 更に 1 時間攪拌した. 続いて, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え, CH₂Cl₂ で抽出した. 得た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ紙濾過を行い, ろ液を減圧濃縮した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 5:1) で精製し, (-)-**2** (0.16 mg, 83%) を得た. 最後に, (-)-**2** (0.16 mg, 0.6 mmol) のジエチルエーテル溶液に, 0 °C で 1.0 M 塩化水素ジエチルエーテル溶液を滴下し攪拌した. 1 時間後, 反応液を減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (hexane:EtOAc = 3:1) で精製することで (-)-**3** (0.16 mg, 90%) を得た.

(3a'S,5a'S,6a'S,6b'S)-methyl 3a',5a',6a',6b'-tetrahydrospiro[cyclohexane

-1,2'-oxireno[2',3':3,4]benzo[1,2-d][1,3]dioxole]-5'-carboxylate : (+)-7

1 (2.03 g, 7.5 mmol), ピリジン (0.86 mL, 10.5 mmol), DMAP (cat.) のジクロロメタン溶液 (50 mL) に, 0 °C で Tf₂O (1.5 mL, 9 mmol) の CH₂Cl₂ 溶液 (20 mL) を滴下し室温で攪拌した. 2 時間後, 水 (70 mL) を加え, CH₂Cl₂ で抽出した. 得た有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ紙濾過を行い, ろ

液を減圧濃縮した. 続いて, 残渣の DMF 溶液 (20 mL) に, 0 °C で CsOAc (1.4 g, 7.5 mmol) を加え室温で攪拌した. 3 時間後, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加え, MTBE で抽出した. 得た有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, ろ紙濾過を行い, ろ液を減圧濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CH_2Cl_2) で精製し, (-)-**6** (1.46 g, 78 %) を得た. 続いて, (-)-**6** (1.20 g, 4.8 mmol) を用い, (-)-**7** と同様の方法で (+)-**7** (0.92 g, 72%) を得た.

第四章に関する実験

第二節

(3aS,4R,5S,7aR)-methyl 4-hydroxy-5-(((3aR,4R,7aS)-6-(methoxycarbonyl)-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexan]-4-yl)oxy)-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexane]-6-carboxylate : 22

Table 5. entry 1. : (–)-**7** (32.1 mg, 0.12 mmol) と **1** (39.0 mg, 0.15 mmol) の CH₂Cl₂溶液 (0.5 mL) に, 0 °C で BF₃ · Et₂O (3 μL, 0.011 mmol) を加え, 室温で攪拌した. 10 分後, Et₃N (5 μL, 0.035 mmol) を加えて 3 分間攪拌後, 減圧濃縮した. 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hexane: EtOAc = 3: 1)で精製し, **22** (44.2 mg, 68%)を得た.

22: White amorphous solid; $[\alpha]_D^{25}$ –76.6 (c 0.34, CHCl₃); IR (liquid film) ν_{\max} 1721 (C=O), 1652(C=C) cm^{–1}; ¹H-NMR (acetone-*d*₆, 600 MHz, ppm) δ 1.30–1.80 (20H, m), 2.28 (1H, ddt, *J* = 16.5, 10.5, 2.9 Hz, H-6), 2.71 (1H, ddd, *J* = 16.5, 5.5, 0.5 Hz, H-6), 3.74 (3H, s, COOMe), 3.77 (3H, s, COOMe), 3.95–4.00 (1H, m, H-5'), 4.12 (1H, ddd, *J* = 10.6, 5.6, 2.0 Hz, H-5), 4.28 (1H, t, *J* = 6.5 Hz, H-4'), 4.33 (1H, d, *J* = 3.5 Hz, OH), 4.38 (1H, br d, *J* = 5.5 Hz, H-6'), 4.67 (1H, br d, *J* = 4.9 Hz, H-4), 4.74 (1H, ddd, *J* = 6.5, 3.5, 0.9 Hz, H-3'), 4.81 (1H, m, H-3), 6.60 (1H, dt, *J* = 3.2, 0.8 Hz, H-2), 6.69 (1H, dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, H-2'); ¹³C-NMR (acetone-*d*₆, 150 MHz, ppm) δ 24.5, 24.7, 25.7, 25.8, 30.4, 36.0, 36.6, 38.3, 38.5, 52.1, 52.2, 71.5, 71.7, 71.8, 74.2, 74.4, 75.3, 75.3, 76.4, 76.5, 110.8, 111.3, 129.9, 134.4, 134.7, 136.2, 167.1, 167.2; HRMS *m/z* calcd for C₂₈H₃₈O₁₀ (M)⁺, 534.2465; found, 534.2466.

第三節

(3aR,4S,5R,7aS)-methyl 5-(((3aR,4R,5R,7aR)-5-chloro-6-(methoxycarbonyl)-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexan]-4-yl)oxy)-4-hydroxy-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexane]-6-carboxylate : 11

(+)-**7** (53.5 mg, 0.20 mmol) を用い **22** と同様の方法で **11** (58.9 mg, 52%)を得た.

11: White amorphous solid ; $[\alpha]_D^{25} -68.3$ (c 0.21, CHCl₃); IR (liquid film) ν_{\max} 3431 (OH), 1729 (C=O), 1657 (C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR (acetone-*d*₆, 600 MHz, ppm) δ 1.30-1.80 (20H, m), 3.68 (3H, s, COOMe-8'), 3.81 (3H, s, COOMe-8), 4.01 (1H, ddd, *J* = 7.3, 6.1, 3.6 Hz, H-5'), 4.21 (1H, dd, *J* = 7.3, 6.2 Hz, H-4'), 4.37 (1H, ddd, *J* = 6.2, 1.4, 1.2 Hz, H-6'), 4.49 (1H, dd, *J* = 4.7, 3.9 Hz, H-5), 4.69 (1H, ddd, *J* = 6.2, 3.8, 1.2 Hz, H-3'), 4.74 (1H, d, *J* = 3.8 Hz, OH), 4.84 (1H, dd, *J* = 7.0, 3.9 Hz, H-4), 4.88 (1H, ddd, *J* = 7.0, 2.9, 0.6 Hz, H-3), 5.15 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, H-6), 6.54 (1H, dd, *J* = 3.8, 1.4 Hz, H-2'), 6.95 (1H, d, *J* = 2.9 Hz, H-2); ¹³C-NMR (acetone-*d*₆, 150 MHz, ppm) δ 24.4, 24.4, 24.7, 24.7, 25.7, 25.8, 34.9, 36.3, 36.6, 38.8, 51.6, 52.2, 52.4, 71.0, 71.6, 72.6, 73.7, 76.3, 78.9, 79.5, 111.4, 111.6, 131.5, 133.2, 134.8, 138.8, 165.8, 167.2; HRMS *m/z* calcd for C₂₈H₃₇O₁₀³⁵Cl (M)⁺, 568.2075; found, 568.2073.

(3aS,5R,7aS)-methyl 5-(((3aR,4R,5R,7aR)-5-chloro-6-(methoxycarbonyl)-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexan]-4-yl)oxy)-4-oxo-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexane]-6-carboxylate : 24

(3aR,4R,5R,7aS)-methyl 5-(((3aR,4R,5R,7aR)-5-chloro-6-(methoxycarbonyl)-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexan]-4-yl)oxy)-4-hydroxy-3a,4,5,7a-tetrahydrospiro[benzo[d][1,3]dioxole-2,1'-cyclohexane]-6-carboxylate : 12

11 (0.22 g, 0.38 mmol) の CH_2Cl_2 溶液 (8 mL) に, 0°C で DMP (0.20 g, 0.46 mmol) を加え, 室温で撹拌した. 4時間後, 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (20 mL), 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え, 3分間撹拌した. 続いて, TBME (3 x 20 mL) で抽出し, 得た有機層を飽和食塩水 (30 mL), 水 (30 mL) で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで有機層を乾燥した. 次に, ろ紙濾過し, ろ液を減圧濃縮することで, **24** と **25** の分離困難な混合物 (202 mg) を得た. **24** と **25** の混合物 (202 mg) のメタノール溶液 (10 mL) に, 0°C で NaBH_4 (13.2 mg, 0.35 mmol) のメタノール溶液 (2.5 mL) をゆっくり滴下し撹拌した. 30分後, 飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) を加え, CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) で抽出した. 次いで, 有機層を飽和食塩水で洗浄し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し, ろ紙濾過を行った. 得たろ液を減圧濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Hexane: EtOAc = 3: 1) で精製し, **12** (74.0 mg, 34% from **11**) を得た.

Crude **24** and **25**: Oil; ^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz, ppm) δ **24**: 1.20-2.00 (20H, m), 3.77 (3H, s, COOMe), 3.85 (3H, s, COOMe), 4.30 (1H, dd, $J = 6.2, 3.2$ Hz, H-5), 4.58 (1H, dd, $J = 6.5, 0.9$ Hz, H-4'), 4.70 (1H, ddd, $J = 5.9, 3.0, 1.2$ Hz, H-3), 4.77 (1H, dd, $J = 5.9, 3.2$ Hz, H-4), 4.96 (1H, ddd, $J = 6.5, 4.1, 0.9$ Hz, H-3'), 5.05 (1H, br d, $J = 6.2$ Hz, H-6), 5.12 (1H, m, H-6'), 6.75 (1H, br d, $J = 3.0$ Hz, H-2), 6.83 (1H, dd, $J = 4.1, 1.8$ Hz, H-2'); **25**: 1.20-2.00 (20H, m), 3.79 (3H, s, COOMe), 3.83 (3H, s, COOMe), 4.15 (1H, ddd, $J = 5.9, 1.5, 0.9$ Hz, H-4'), 4.21 (1H, br s, H-6'), 4.45 (1H, t, $J = 4.4$ Hz, H-5), 4.69 (1H, ddd, $J = 5.9, 3.5, 0.6$ Hz, H-3'), 4.78 (1H, dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, H-3), 4.90 (1H, dd, $J = 7.6, 4.4$ Hz, H-4), 5.14 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-6), 6.78 (1H, dd, $J = 3.5, 0.9$ Hz, H-2'), 7.03 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-2); ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz, ppm) δ 23.52, 23.54, 23.66, 23.75, 23.78, 23.83, 23.88, 23.92, 24.86, 24.91, 25.0, 25.1, 29.7, 34.7, 35.4, 35.6, 36.0, 36.5, 37.0, 37.3, 49.2, 52.22, 52.26, 52.34, 52.4, 53.1, 70.4, 71.3, 71.8, 72.6, 73.2, 74.8, 76.2, 77.2, 77.7, 78.8, 79.1, 79.8, 93.7, 111.3, 111.4, 112.3, 113.7, 129.1, 129.7, 130.8, 133.6, 134.0, 136.9, 137.7, 139.6, 164.9, 165.2, 165.5, 166.9, 201.2.; HRMS m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{O}_{10}^{35}\text{Cl}(\text{M})^+$ of **24**, 566.1919; found, 566.1923;

12: White amorphous solid ; $[\alpha]_D^{25} -67.5$ (c 0.30, CHCl₃); IR (liquid film) ν_{\max} 3421 (OH), 1719 (C=O), 1656 (C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz, ppm) δ 1.20-2.00 (20H, m), 3.71 (1H, m, H-5'), 3.77 (3H, s, COOMe), 3.86 (3H, s, COOMe), 4.34 (1H, dd, $J = 5.0, 4.7$ Hz, H-5), 4.43-4.45 (1H, m, H-4'), 4.55 (1H, br d, $J = 6.5$ Hz, H-6'), 4.60 (1H, ddd, $J = 5.6, 3.5, 0.6$ Hz, H-3'), 4.77 (1H, dd, $J = 7.6, 2.7$ Hz, H-3), 4.88 (1H, dd, $J = 7.6, 4.7$ Hz, H-4), 5.05 (1H, br s, OH), 5.07 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H-6), 6.78 (1H, dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, H-2'), 6.69 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, H-2); ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz, ppm) δ 23.50, 23.55, 23.76, 23.83, 24.9, 25.1, 33.1, 35.0, 36.0, 37.5, 50.5, 52.2, 52.4, 68.6, 70.6, 72.1, 72.3, 74.8, 74.9, 78.9, 111.1, 112.0, 129.2, 129.8, 138.6, 139.5, 165.1, 166.7; HRMS m/z calcd for C₂₈H₃₇O₁₀ ³⁵Cl (M)⁺, 568.2075; found, 568.2076.

(3R,4R,5R,6R)-methyl 6-chloro-3,4-dihydroxy-5-([(1R,4S,5S,6S)-4,5,6-trihydroxy-2-(methoxycarbonyl)cyclohex-2-en-1-yl]oxy)cyclohex-1-enecarboxylate : (-)-pericosine E

12 (13.3 mg, 0.023 mmol) の MeOH溶液 (0.2 mL) に, TFA (1.8 mL) を 0 °C で滴下し, 室温で攪拌した. 5時間後, 反応液を減圧濃縮し, プレパラティブTLC (MeOH: CH₂Cl₂ = 1: 9) で精製することで (-)-pericosine E (9.0 mg, 94%) を得た.

Pericosine E: white crystal ; $[\alpha]_D^{24} -68.3$ (c 0.06, EtOH); IR (liquid film) ν_{\max} 3431 (OH), 1729 (C=O), 1657 (C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR (acetone-*d*₆, 600 MHz, ppm) δ 3.76 (1H, dd, $J = 4.1, 2.1$ Hz, H-5'), 3.790 (3H, s, COOMe), 3.793 (3H, s, COOMe), 4.06 (1H, br s, H-4'), 4.18 (1H, br d, $J = 11.1$ Hz, OH), 4.20-4.22 (1H, m, H-4'), 4.21 (1H, br s, H-3), 4.23-4.25 (1H, m, H-3'), 4.34-4.36 (1H, m, H-5), 4.53 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H-6'), 5.23 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, H-6), 5.33 (1H, br s, OH), 5.61 (1H, br dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz, OH), 6.74 (1H, dd, $J = 2.4, 1.4$ Hz, H-2'), 7.01 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-2); ¹³C-NMR (acetone-*d*₆, 150 MHz, ppm) δ 52.45, 52.49, 53.1, 65.5, 66.8, 69.3, 70.5, 72.4, 77.1, 85.6, 129.3, 130.4, 143.2, 143.5, 166.1, 166.9; HRFABMS m/z calcd for C₁₆H₂₂O₁₀ ³⁵Cl (M+H)⁺, 409.0901; found, 409.0908.

Spectroscopic data of natural pericosine E: Oil; $[\alpha]_D^{25} -31.5$ (c 0.43, EtOH); IR (liquid film) ν_{\max} 3326 (OH), 1721 (C=O), 1636 (C=C) cm^{-1} ; ^1H -NMR (acetone- d_6 , 500 MHz, ppm) δ 3.76 (1H, br s, H-5'), 3.79 (3H, s, COOMe), 3.79 (3H, s, COOMe), 4.07 (1H, br s, H-4'), 4.22 (1H, m, H-2), 4.23 (1H, br s, 4'-OH), 4.25 (1H, br s, H-3), 4.26 (1H, br s, H-3'), 4.36 (1H, m, H-5), 4.53 (1H, d, J = 4.1 Hz, H-6'), 5.24 (1H, d, J = 3.0 Hz, H-6), 5.37 (1H, br s, 4-OH), 5.64 (1H, br s, 5'-OH), 6.74 (1H, t, J = 1.8 Hz, H-2'), 7.01 (1H, d, J = 3.9 Hz, H-2) ^{13}C -NMR (acetone- d_6 , 125 MHz, ppm) δ 52.44, 52.48, 53.06, 65.57, 66.75, 69.22, 70.43, 72.42, 77.07, 85.52, 129.23, 129.91, 143.17, 143.50, 166.09, 166.87; HRMS m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_{10}^{35}\text{Cl} (\text{M}+\text{H})^+$, 409.0900; found, 409.0904.

第五章に関する実験

第一節

(3R,4R,5R,6R)-methyl 6-chloro-3,4-dihydroxy-5-(((1R,4S,5S,6R)-4,5,6-trihydroxy-2-(methoxycarbonyl)cyclohex-2-en-1-yl)oxy)cyclohex-1-enecarboxylate : 29

11 (21.4 mg, 0.038 mmol) の MeOH (0.2 mL) 溶液中, 0 °C で TFA (1.8 mL) を滴下 MW 発生装置を用いて, 100 °C で 5 分間攪拌した. 攪拌後, 反応液を減圧濃縮し, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (MeOH : CH₂Cl₂ = 1: 9) で精製し, **29** (5.2 mg, 34%) を得た.

29: oil ; $[\alpha]_D^{14} -47.3$ (*c* 0.09, EtOH); IR (liquid film) ν_{\max} 3343 (OH), 1723 (C=O), 1680 (C=C), 1657 (C=C) cm⁻¹; ¹H-NMR (acetone-*d*₆, 600 MHz, ppm) δ 3.72 (3H, s, COOMe), 3.80 (3H, s, COOMe), 4.00 (1H, dddd, *J* = 5.3, 4.4, 1.2, 0.8 Hz, H-4'), 4.11 (1H, dd, *J* = 5.3, 2.4 Hz, H-4), 4.15 (1H, t, *J* = 5.0 Hz, H-3), 4.26-4.23 (2H, m, H-5, 6'), 4.46 (1H, ddd, *J* = 4.4, 3.0, 0.9 Hz, H-3'), 4.50 (1H, dd, *J* = 5.0, 3.0 Hz, H-5'), 5.23 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, H-6), 6.79 (1H, ddd, *J* = 2.7, 1.2, 0.6 Hz, H-2'), 7.01 (1H, d, *J* = 4.7 Hz, H-2), ¹³C-NMR (acetone-*d*₆, 150 MHz, ppm) δ 52.2, 52.5, 53.0, 65.7, 65.8, 66.6, 69.1, 70.1, 76.7, 83.5, 129.472, 129.541, 142.5, 142.7, 166.0, 166.9; HRMS *m/z* calcd for C₁₆H₂₁O₁₀³⁵Cl (M)⁺, 408.0823; found, 408.0821.

第二節

各種グリコシダーゼ阻害活性試験

1. 試験管にサンプル 25 μ l (コントロールの場合は水) に緩衝液を 475 μ l 加え, 37 $^{\circ}$ C で約 5 分間加温した後, 基質溶液を 250 μ l 加え 5 分間予備加温した.
2. 酵素溶液を 250 μ l 加え反応を開始した.
3. 37 $^{\circ}$ C で正確に, 15 分間反応させた後, 0.2 M Na_2CO_3 溶液 (2.12 g の無水炭酸ナトリウムを蒸留水に溶解し 100 ml とした) を 1000 μ l 加えて反応を停止させた. この液につき 400 nm における吸光度を測定した. (ODsample)
4. 盲検は酵素溶液を加えず, 1-3 の手順で行い, 最後に基質溶液 250 μ l 加えて調整した. 以下同様に吸光度を測定した. (ODblank)

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - 100 \times (\text{ODsample} - \text{ODblank}) / (\text{ODcontrol} - \text{ODblank})$$

α -グルコシダーゼ阻害活性試験法

緩衝液：0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.0)

基質溶液：20 mM *p*-ニトロフェニル- α -D-グルコピラノシド 水溶液

酵素溶液：酵素標品を 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) で 1 mg/ml に溶解し，同緩衝液で約 40 倍に希釈した．

(-)-Pericosine E

	コントロール	0.00214 mol/L	0.00107 mol/L	0.00071 mol/L
ブランク	0.065	0.063	0.048	0.049
測定値 1	0.971	0.437	0.499	0.67
測定値 2	0.967	0.44	0.501	0.686
測定値 3	1.037	0.444	0.512	0.709
平均値	0.99166667	0.4403333	0.504	0.688333
阻害率		55.6	49.1	30.6

29

	コントロール	0.0027 mol/L	0.0014 mol/L	0.0009 mol/L
ブランク	0.058	0.063	0.066	0.046
測定値 1	0.791	0.315	0.508	0.548
測定値 2	0.821	0.348	0.436	0.564
測定値 3	0.748	0.32	0.455	0.495
平均値	0.78666667	0.3276667	0.466333	0.535667
阻害率		58.3	40.7	32

DNJ

	0.00153 mol/L
ブランク	0.063
測定値 1	0.137
測定値 2	0.14
測定値 3	0.144
平均値	0.140333
阻害率	85.9

β -グルコシダーゼ阻害活性試験法

緩衝液：0.1 M 酢酸緩衝液 (pH 5.0)

基質溶液：20 mM *p*-ニトロフェニル- β -D-グルコピラノシド 水溶液

酵素溶液：酵素標品をあらかじめ氷冷した 50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.8) で 1 mg/ml に溶解し、反応直前に 10 mM リン酸緩衝液 (pH 7.0) で約 190 倍に希釈した。

(-)-Pericosine E

	コントロール	0.00214 mol/L
ブランク	0.101	0.092
測定値 1	1.239	1.115
測定値 2	1.166	1.148
測定値 3	1.186	1.098
平均値	1.197	1.1203333
阻害率		6.2

29

	コントロール	0.0027 mol/L
ブランク	0.101	0.087
測定値 1	1.239	1.133
測定値 2	1.166	1.151
測定値 3	1.186	1.132
平均値	1.197	1.1386667
阻害率		4.0

α -マンノシダーゼ阻害活性試験法

緩衝液：0.1 M 酢酸緩衝液 (pH 5.0)

基質溶液：20 mM *p*-ニトロフェニル- α -D-マンノピラノシド 水溶液

酵素溶液：酵素標品を 100 mM 酢酸緩衝液 (pH 5.0) で 1 mg/ml に溶解し，反応直前に同緩衝液で約 550 倍に希釈した．

(-)-Pericosine E

	コントロール	0.00214 mol/L
ブランク	0.097	0.098
測定値 1	1.635	1.286
測定値 2	1.581	1.428
測定値 3	1.423	1.379
平均値	1.5463333	1.364333
阻害率		12.6

29

	コントロール	0.0027 mol/L
ブランク	0.097	0.1
測定値 1	1.635	1.239
測定値 2	1.581	1.248
測定値 3	1.423	1.227
平均値	1.5463333	1.238
阻害率		21.5

引用文献

1. Numata A., Iritani M., Yamada T., Minoura K., Matsumura E., Yamori T., Tsuruo T. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8215-8218 (1997).
2. Yamada T., Iritani M., Ohishi H., Tanaka K., Doi M., Minoura K., Numata A. *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 3979-3986 (2007).
3. Usami Y., *Studies in Natural Product Chemistry*, **41**, 287-319 (2014).
4. Babu D. C., Rao Ch. B., Venkatesham K., Selvam J. J. P., Y. Venkateswarlu, *Carbohydrate Research*, **388**, 130-137 (2014).
5. Mizuki K., Usami Y., 大阪薬科大学紀要, **7**, 129-142 (2013).
6. Muniraju Ch., Rao J. P., Rao B. V., *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 86-93 (2012).
7. Tripathi S., Shaikh A. C., Chen C., *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 7306-7308 (2011).
8. Boyd D. R., Sharma N. D., Malone C. A. A. J. F., O'Dowd C. R., Allen C. C. R., Stevenson P. J., *Org. Lett.*, **12**, 2206-2209 (2010).
9. Donohoe T. J., Blades K., Helliwell M., Waring M. J., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8755-8758 (1998).
10. Du. L., Robles A. J., King J. B., Powell D. R., Miller A. N., Mooberry S. L., Cichewicz R. H., *Angewandte Chem. Int. Ed.*, **53**, 804-809 (2014).
11. Usami Y., Mizuki K., *J. Nat. Prod.*, **74**, 877-881 (2011).
12. Usami Y., Marie O., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M., *Org. Lett.*, **11**, 2699-2701 (2009).
13. Usami Y., Suzuki K., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M. *Org. Biomol. Chem.* **7**, 315-318 (2009).
14. Usami Y., Mizuki K., Ichikawa H., Arimoto M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 1461-1464 (2008).

15. Usami Y., Takaoka I., Ichikawa H., Horibe Y., Tomiyama Y., Otsuka M., Imanishi Y., Arimoto M. *J. Org. Chem.*, **72**, 6127-6134 (2007).
16. Usami Y., Ueda Y. *Synthesis*, **20**, 3219-3225 (2007).
17. Mizuki K., Iwahashi K., Murata N., Ikeda M., Nakai Y., Yoneyama H., Harusawa S., Usami Y., *Org. Lett.*, **16**, 3760-3763 (2014).
18. 藤野由依子, “ 海洋天然物 Pericosine 類の短工程合成経路の開発 ”, 大阪薬科大学修士論文, **143** (1) (2011).
19. Mizuki K., Yoneshige Y., Kawahata R., yoneyama H., Harusawa S., Usami Y., *Heterocycles*, **89**, 2161-2167 (2014).
20. Arhart R. J., Martin J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5003-5010 (1972).
21. Burgess E. M., Penton Jr. H. R., Taylor E. A., *J. Org. Chem.*, **38**, 26-31 (1973).
22. Bordwell pKa Table see: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
23. Ichikawa H., Watanabe R., Fujino Y., Usami Y., *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4448-4451(2011).
24. Ichikawa H., Ohfuné H., Usami Y., *Heterocycles*, **81**, 1651-1659 (2010).
25. Yoneyama H., Usami Y., Komeda S., Harusawa S., *Synthesis*, **45**, 1051-1059 (2013).
26. Harusawa S., Sawada K., Magata T., Yoneyama H., Araki L., Usami Y., Hatano K., Yamamoto K., Yamamoto D., Yamatodani A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **23**, 6415-6420 (2013).
27. Ichikawa H., Usami Y., Arimoto M., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8665-8668 (2005)
28. Bach R. D., Dmitrenko O., Adam W., Schambony S., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 924-934 (2003).
29. Annese C., D'Accolti L., Dinoi A., Fusco C., Gandolfi R., Curci R., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 1197-1204 (2008).