

Pericosine E 及び類縁化合物の合成に関する研究

水木晃治*, 宇佐美吉英

Synthetic Study of Pericosine E and Related Compound

Koji MIZUKI* and Yoshihide USAMI

Osaka University of Pharmaceutical Sciences

4-20-1 Nasahara, Takatsuki, Osaka, Japan 569-1094 Japan

(Received October 28, 2015; Accepted December 2, 2015)

Abstract Pericosines A-E and D_o are metabolites of the fungus *Periconia byssoides* OUPS-N133 originally separated from the sea hare *Aplysia kurodai*. They have unique carbasugar structures of C₇ cyclohexenoid core with multifunctional groups. Since pericosine A exhibited anticancer activity, pericosines have been paid attention as attractive synthetic targets in organic chemistry. Pericosine E is a particularly unique molecule having carbasugar-carbasugar hybrid structure, *i. e.* carba-disaccharide. We challenged and achieved the first total synthesis of (-)-pericosine E and its epimer with two improved key reactions, which are regio- and stereoselective bromohydrination and epoxidation of the common intermediate diene. From this total synthesis, the absolute configuration of naturally preferred enantiomer was elucidated. Both of synthesized compounds showed significant α -glucosidase inhibitory activity suggesting pericosine E is a promising seed of selective α -glucosidase inhibitor.

1. はじめに

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、その中のあるものは、様々な糖加水分解酵素 (グリコシダーゼ) のリガンドとなり、競合阻害作用を示す。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グリコシダーゼの阻害剤は、抗糖尿病、抗癌、抗ウイルス等、種々

の生理活性を示し、治療薬やそのリード化合物、シーズ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 (Figure 1)¹⁻²⁾, pericosine A の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のため、これらは合成標的化合物として注目されており、これまでに筆

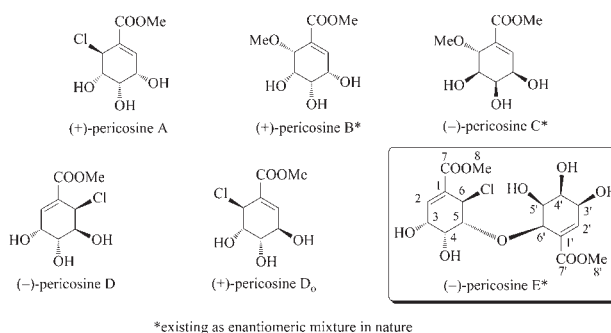


Figure 1. Structures of Natural Occurring Pericosines

* 大阪薬科大学・有機薬化学研究室, e-mail: d12007@gly.oups.ac.jp
本論考は、水木晃治氏の博士論文をもとに再構成したものである。

者らや海外の研究グループによって様々な合成法が開発されてきた。³⁻⁹⁾

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⁾ Pericosine 部分構造を含んでいる maximiscin が, 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ことから, 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.

筆者らは, 以前から pericosine 類の合成研究を行い, これまでに pericosine A-D と D_o の全合成を達成し, それらの絶対構造を明らかにした.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, 天然の 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.^{2, 17)}

疑似糖またはそのハイブリッド化合物は, 天然物を含めて他にも数多く存在するが, 中でも最も良く知られている化合物として, 経口抗インフルエンザ薬 oseltamivir phosphate, 経口抗糖尿病薬 acarbose, トレハラーゼ阻害剤 validoxyamine A が挙げられる. これらは, Figure 4 に記すよう

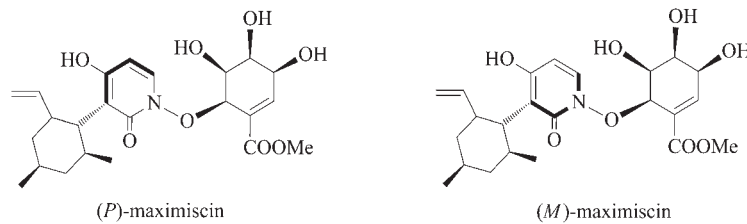


Figure 2. Structures of Natural Occurring (*P/M*)-Maximiscin

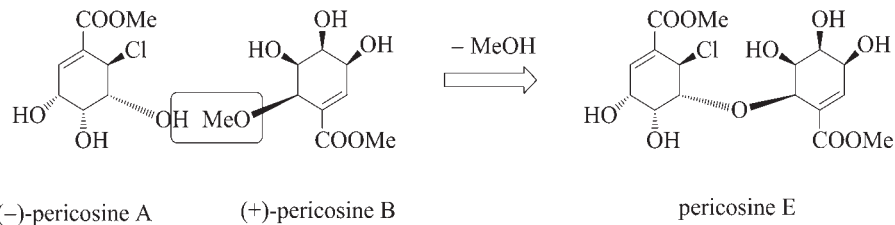


Figure 3. Formation of Pericosine E

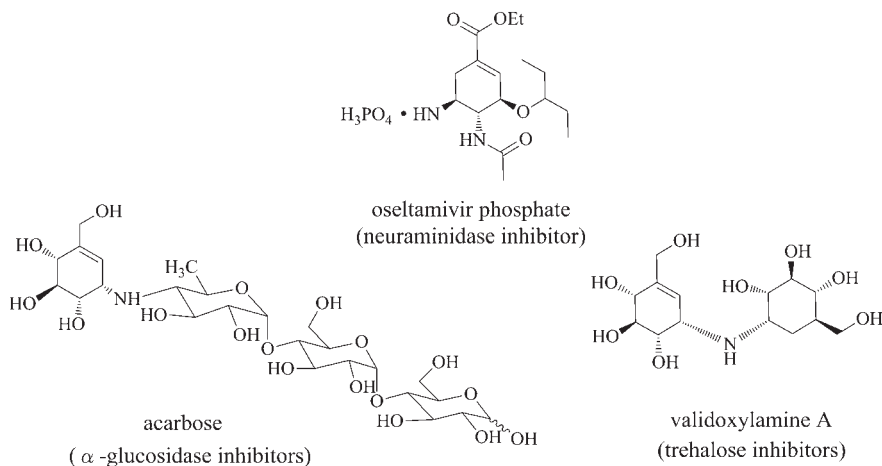


Figure 4. Structures of Oseltamivir phosphate, Acarbose and Validoxyamine A

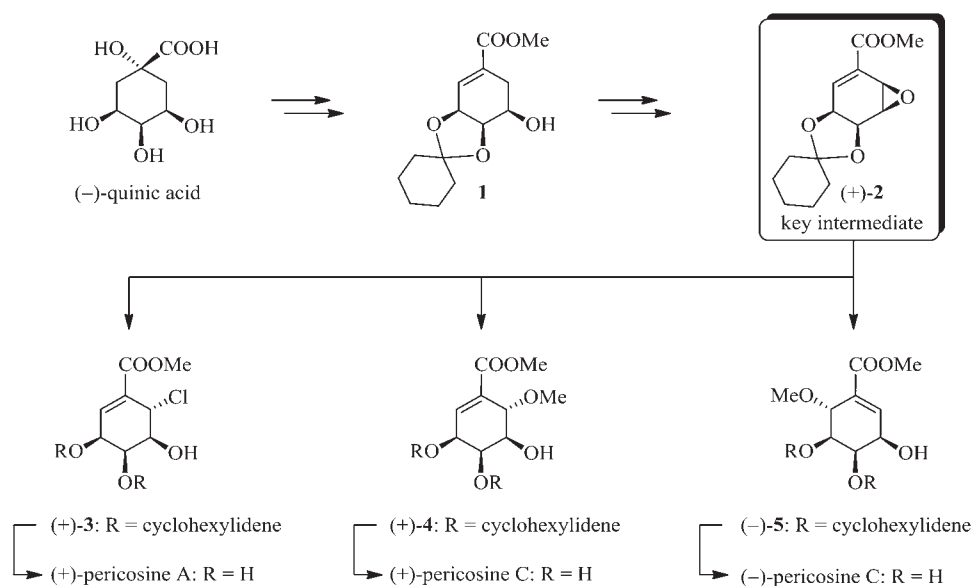
に、共通して何らかのグリコシダーゼ阻害活性を有している。^{18, 19)} 従って、同様の構造的特徴を持つ pericosine E もまた、何らかのグリコシダーゼ阻害活性を示す可能性があると考えた。

上述のように、pericosine E の全合成は、有機合成化学としてのチャレンジであることはもとより、未解明の天然物の絶対構造を解明すること、未解明の有用な生理活性を発見すること、さらにその生合成経路の理解に有益な情報をもたらす可能性があるという点において意義深いと考え、研

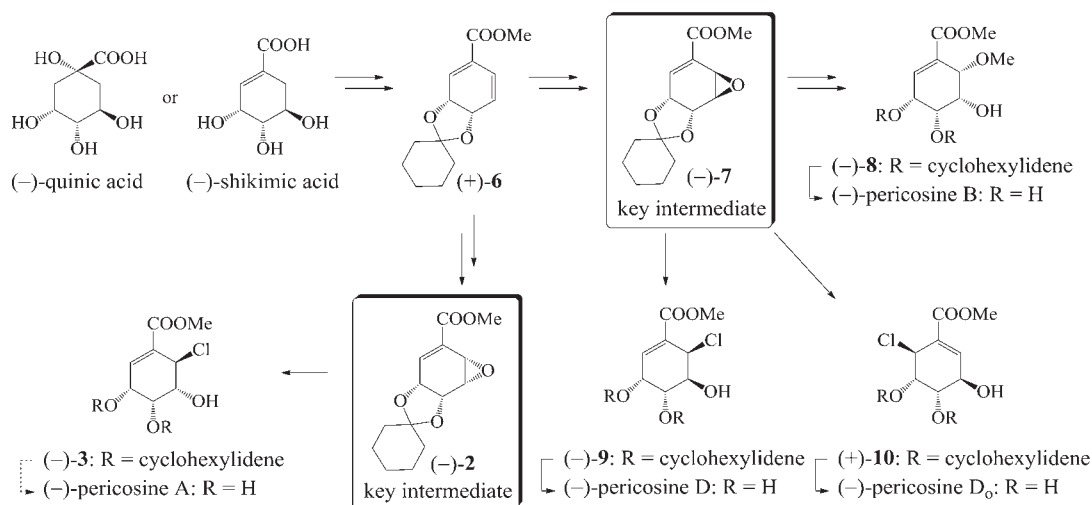
究を遂行した。²⁰⁾

2. これまでの pericosine 類の合成研究と pericosine E の合成計画

これまでに報告してきた pericosine A-D と D₀ の全合成を Scheme 1, 2 にまとめた。¹¹⁻¹⁶⁾ この合成法では、出発原料としてキナ酸やシキミ酸を用い、3つの鍵中間体エポキシド (+)-**2**, (-)-**7**, (-)-**2** から種々の pericosine 類へと導いていた。



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

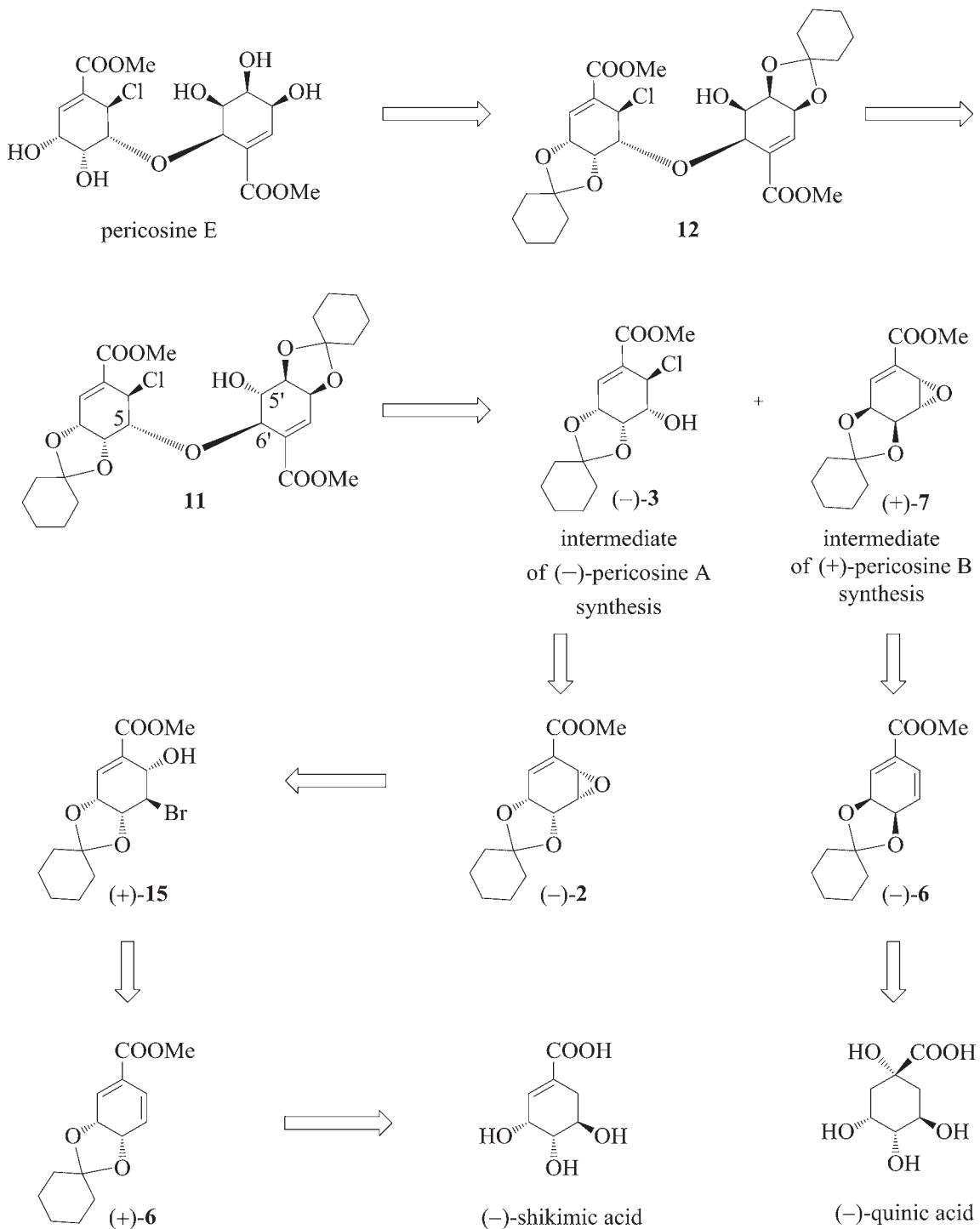


Scheme 2. Total Synthesis of (-)-Pericosines B, D and D₀

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生合成前駆体が pericosine 類の生合成経路において存在するのではないかと推測しており、その考えに基づいて pericosine E の逆合成経路を下記のように考えた (Scheme 3)。この Scheme では、

(-)-pericosine A 前駆体である (-)-**3** と (+)-pericosine B 前駆体である (+)-**7** を縮合させることによって目的物の骨格を構築し、その後、水酸基の立体的反転、脱保護によって最終生成物に導くものである。

しかし、本合成経路を実現するためには、解決



Scheme 3. Retrosynthetic Analysis of Pericosine E

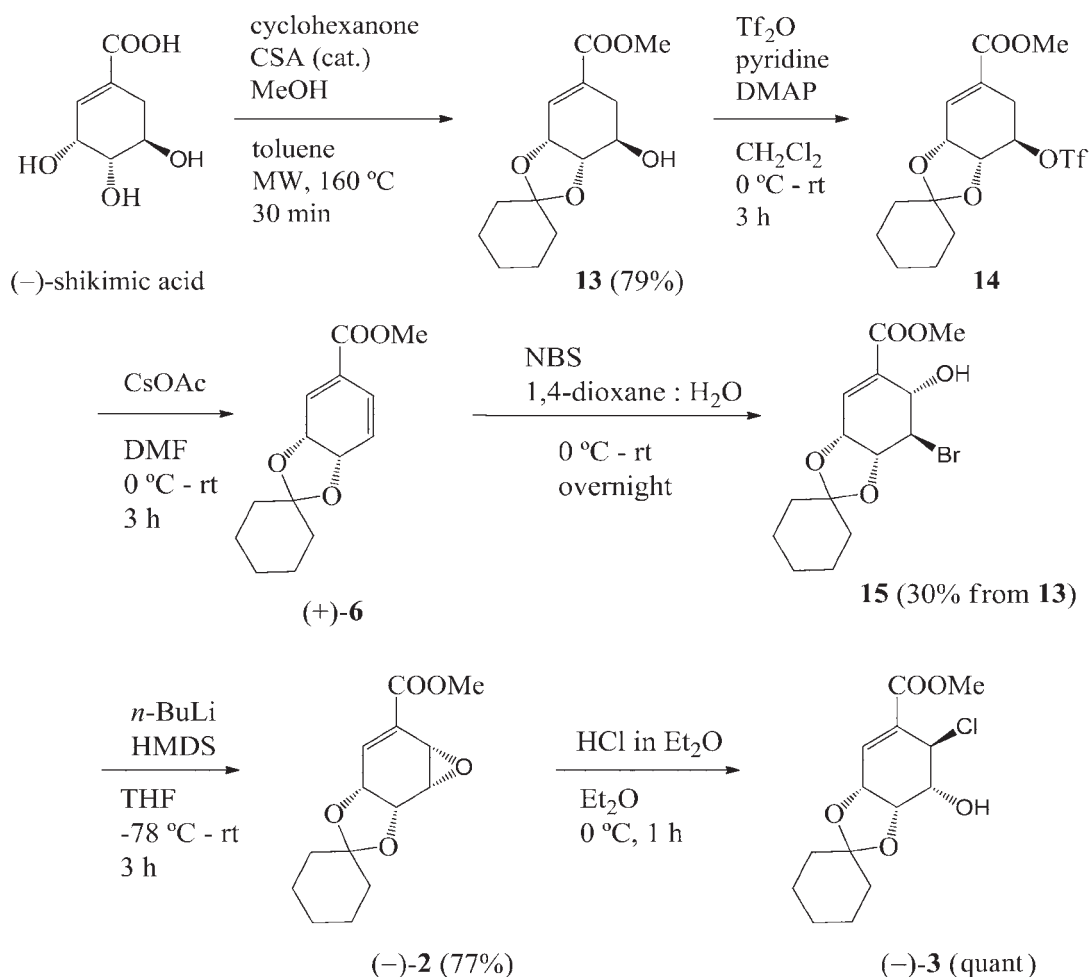
しておかなければならないいくつかの障害があった。一つ目は、クロロヒドリン(-)-**3**の効率的な合成法の開発である。これまでの合成法では、シキミ酸より6工程で総収率が18%と低いものであった (Scheme 4).²¹⁾

他方,(+)-**7**自体は、本研究開始時において新規化合物であったが、その対掌体(-)-**7**の合成は報告されていた (Scheme 5)¹⁴⁾。エポキシド(-)-**7**は、ジエン(+)-**6**に *m*-CPBA を CH₂Cl₂ 中、40°C で作用させることで位置異性体(+)-**16**との混合物として合成できるが、単離することはできない。この方法をそのまま pericosine E の合成に採用すれば、中間体 **11** の合成において、反応の粗生成物がより複雑な混合物となり、分離困

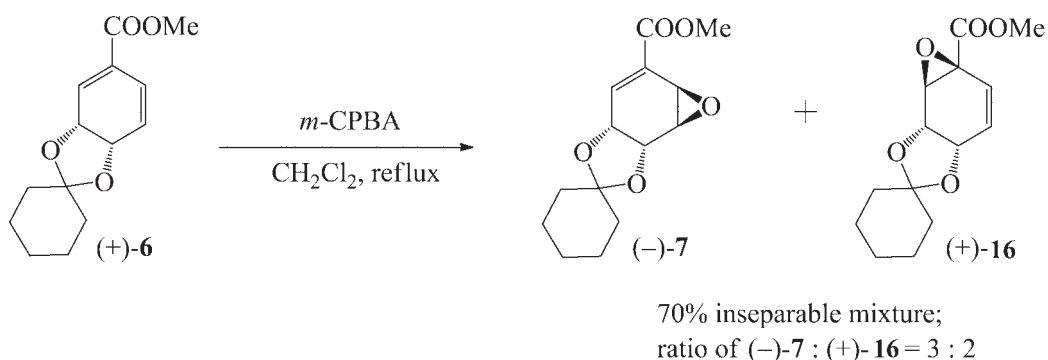
難となるのは容易に想像でき、全合成に重大な支障をきたす恐れがある。これを回避するためには、より優れた位置選択的エポキシ化反応の開発が望まれた。

また,(-)-**6**の合成は Scheme 6 に沿った方法が知られているため、本研究において新たに開発される **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。

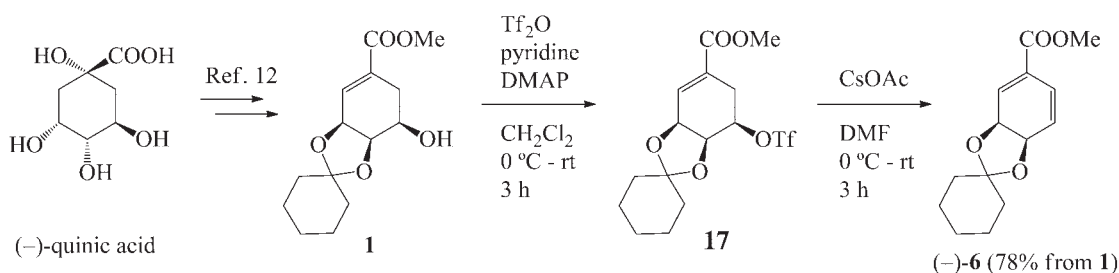
上記のことから、以下の①~③の改善は、pericosine E の合成中間体 (-)-**3** と (+)-**7** をより容易に得ることを可能とし、全合成の達成に必須であった。



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



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



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

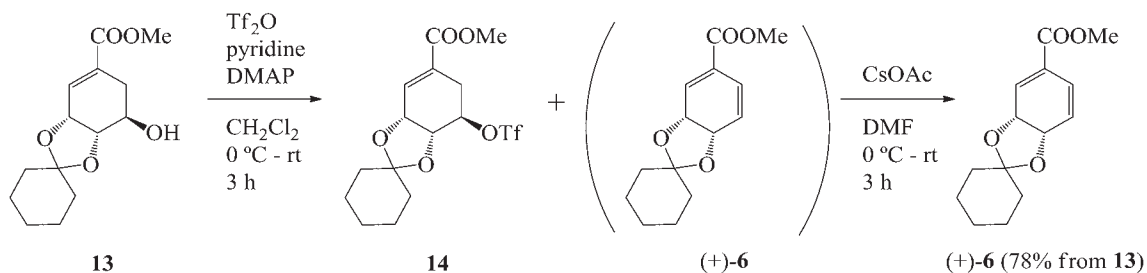
- ①シクロヘキサジエン 6 合成の効率
- ②ブロモヒドリン 15 合成の位置選択性
- ③トランスエポキシド 7 合成の位置選択性

筆者らは、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ることとした。

3. Pericosine E の合成中間体 6, 15, 7 の効率的合成

3.1. シクロヘキサジエン 6 の効率的合成²²⁾

Scheme 7 に示す既知のシクロヘキサジエン 6



Scheme 7. Previous Synthesis of (+)-6

の合成法^{21, 22)}には、いくつかの問題があった。1) 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) を使用しなければならない。2) 溶媒のジメチルホルムアミド (DMF) が高沸点のため除去が面倒である。3) 6 は、化合物としての安定性に問題があり、分解、芳香化、Diels-Alder 反応による 2 量化を起こし易い。これらを克服するために、(+)-6 の合成法を改良し、効率化する必要があった。

そこで、筆者らは、次の現象に着目した。トリフラート 14 を合成する際、アルコール 13 のジクロロメタン溶液に触媒量の *N,N*-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 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** を与える (Scheme 7). このことは、**14** への反応条件を精査することで、**13** から (+)-**6** を一挙に合成できるとともに、CsOAc や DMF を用いないで済む可能性を示唆した。

まず、**13** から 1 段階で目的の (+)-**6** を得るために市販されている強力な脱水剤の使用を試みた。Martin Sulfurane²³⁾ では、全く反応が進行しなかった。また、Burgess 試薬²⁴⁾ では、複雑な混合物を与えるにすぎなかった。

次に、トリフラート **14** に適切な塩基処理を行うことで、(+)-**6** を生成する可能性があると考え、比較的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). はじめに、溶媒を CH₂Cl₂, 反応温度を室温、反応時間を 24 時間に固定し、塩基としてピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) を単独で用いて実験を行ったが、反応はほとんど進行しなかった (entry 1-3). 強塩基性のジアザビシクロウンデセン (DBU) を用いる同条件下での実験では、芳香化した生成物 **18** (67%) を得るのみであった (entry 4). ところが、DMAP を塩基として作用させると目的の **6** が収率 63% で生

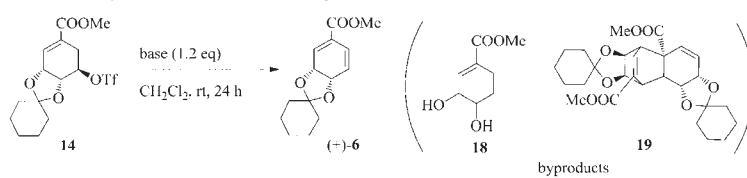
成した (entry 5).

続いて、当量数と濃度について検討したところ (entry 5-7), DMAP を 2.4 当量用いた際、収率 71% で (+)-**6** を得たが、原料 **14** も 9% 回収した (entry 6).

さらに、反応時間の短縮を目的として、マイクロウェーブ (MW)²⁶⁻²⁹⁾ を用い、反応温度と時間について検討を行うこととした (Table 2). 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 分で実験を行った (entry 1-6). その結果、反応温度 120 °C, MW 加熱時間 5 分の時、原料回収することなく目的の (+)-**6** のみを収率 85% で与えることが判明した (entry 6).

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). ジクロロメタン溶媒中、アルコール **13** に DMAP (2.4 当量), ピリジン (1.2 当量), Tf₂O (1.2 当量) を MW 照射下 120 °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。ただし、この反応において DMAP を塩基として用いているが、ピリジンの存在も必須であることがわかった。

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



entry	base	(pK _a of H ⁺ base) ²⁵⁾	(+)- 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

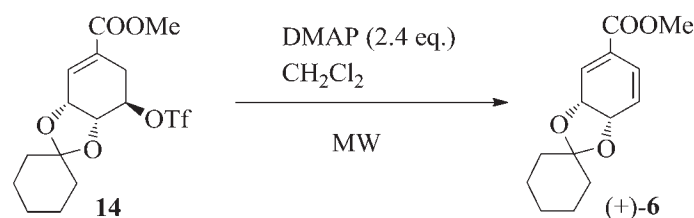
a. Since the reaction did not proceed, recovered **14** was not purified.

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.

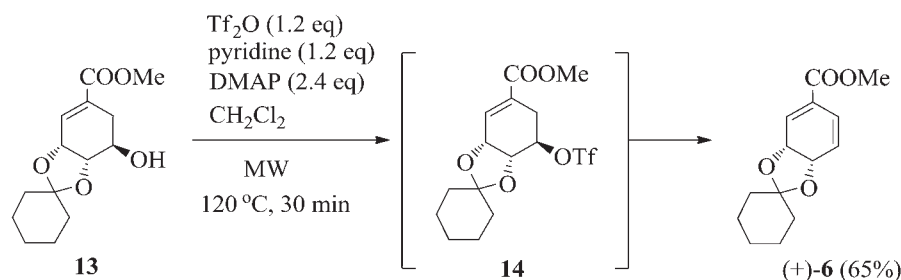
e. DMAP (1.2 eq.) was used in 1/2 volume of CH₂Cl₂

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.

**Scheme 8.** One-pot Dehydration from Alcohol **7** to Cyclohexadiene **6**

上述の検討により、MW法を採用し、2.4等量の DMAP を塩基として用いることで、DMF、CsOAc を用いることなく、1工程で (+)-**6** が合成可能となった。

3.2. ブロモヒドリン **15** の位置選択的合成

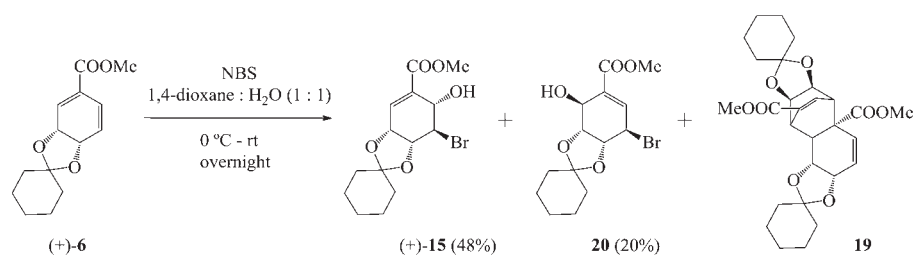
Scheme 9 に示す既知の方法を用いる (+)-**6** のブロモヒドリン化の際,^{12, 21)} 目的物 (+)-**15** とその構造異性体 **20** の生成比は 2.4 : 1 であり、位置選択性が乏しかった。また、溶媒として発がん性が疑われている 1,4-ジオキサンを用いるのも問題である。これらを改善すべく、反応条件について種々検討した。その結果は、Table 3 にまとめて示した。

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、最も高い選

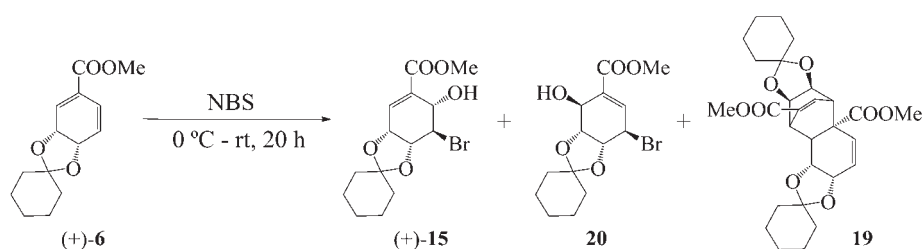
択性で (+)-**15** を与えた (entry 7)。次に、溶媒の混合比率の検討を行うと (entry 6-11)、アセトニトリルと水が 2 : 3 の時に (+)-**15** を最高収率で与えた (80%, entry 9)。さらに、反応濃度について調べると (entry 11-12)、アセトニトリル : 水 = 2 : 3 の混合溶媒中、(+)-**6** の濃度を 5 mg/mL とする時、最良の結果を与えた (entry 9)。これらの結果をもとに、entry 9 の条件下、反応時間を 4 時間まで短縮しても同様の収率で目的物を与えたため、これをブロモヒドリン化の最適条件として以降の実験に用いることとした (entry 13)。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。

3.3. トランスエポキシド **7** の位置選択的合成²⁰⁾

既に述べたような理由で、ジエン **6** からのトランスエポキシド **7** の高位置選択的エポキシ化の開



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

Table 3. Bromohydrination of (+)-6 to (+)-15²⁰⁾

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 (4h).

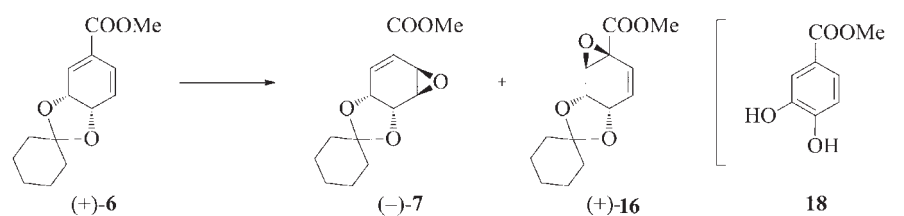
b Ratios were determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction mixtures.

c Recovered diene (+)-6 that ratio of 21%.

発は, pericosine E 合成に必須である. Scheme 3 で示した pericosine E 合成経路に必要な対掌体は (+)-7 であるが, 新規エポキシ化条件の検討には, より短工程で合成できる基質 (+)-6 を用いる方がより適切である. そこで, 種々の反応剤を用いて (+)-6 から (-)-7 への酸化を検討し, その結果を Table 4 にまとめたので, 本節ではそれについて述べる.

Entry 1 - 4 に示した実験から, ジメチルジオキ

シラン (DMDO) を用いた際に約 3 : 1 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換えたメチルトリフルオロメチルジオキシシラン (TFDO)^{31, 32)} を使用した実験では, (-)-7 と (+)-17 の生成比が 18 : 1 と選択性が向上した (entry 5). 選択性向上のため, さらに反応温度を低下させたところ, -15 °C での反応において, 完全に (+)-17 が消失し, (-)-7 を単一の生成物として得るこ

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

entry	oxidant	solvent	time (h)	temp. (°C)	product yield(%)	
					(-)- 7	(+)- 16
1	CF ₃ CO ₃ H (<i>in situ</i>)	CH ₂ Cl ₂	10	rt	no reaction	
2	<i>tert</i> -BuOOH, VO (acac) ₂	THF	10	rt	18(58%)	
3	<i>o</i> -TfOPhSeO ₃ H (<i>in situ</i>) ³⁰⁾	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

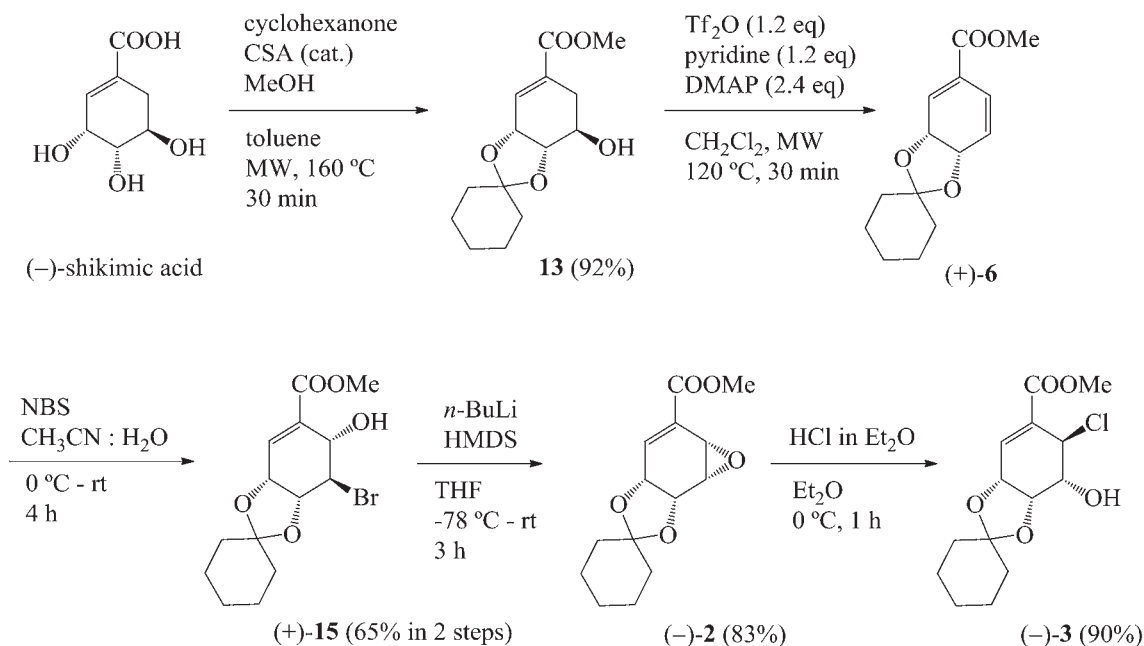
とに成功した (entry 7).

ここまで述べてきたように、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

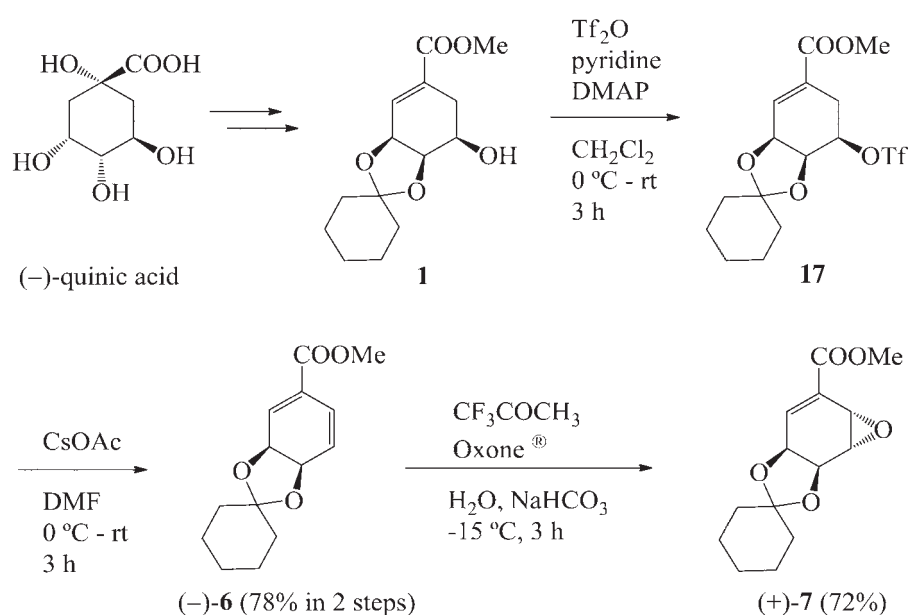
た。

3. 4. 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



Scheme 12. Synthesis of (-)-**3**



Scheme 13. Synthesis of (+)-7

行った (Scheme 12, 13).

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、シクロヘキサノンに 160 °C、30 分、MW 照射し、13 を 92% の収率で得た。13 は、今回開発した MW を用いるワンポット法でシクロヘキサジエン (+)-6 へと導いた後、単離精製なしに、プロモヒドリン (+)-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 へと導き、続いてジエチルエーテル溶液中、0 °C で塩化水素処理することで、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。

一方、トランスエポキシド (+)-7 は、Scheme 13 に沿って合成した。まず、キナ酸を出発物質として、文献既知の方法¹²⁾ でアルコール 1 へと導いた。これに対して、Scheme 8 に示した反応条件、即ちピリジン (1.2 当量)、Tf₂O (1.2 当量)、DMAP (2.4 当量) 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、基質 1 が *ent*-13 の C-5 位におけるジアステレオマーであり、MW 反応は何らかの立体的制約を受けると考えられる。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、今回開発した TFDO を酸化剤とする高位置選択的エポキシ化条件を用いて、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。

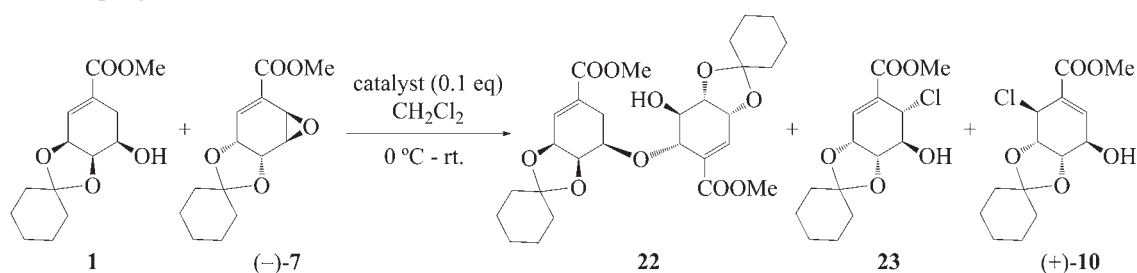
4. (–)-Pericosine E の全合成

4.1. エーテル結合形成のためのモデル実験

Scheme 3 に示した pericosine E の逆合成経路に従うと、本合成のもう 1 つの鍵反応となる (–)-3 と (+)-7 の縮合について検討することとなる。しかし、(–)-3、(+)-7 は、出発物質から多段階の合成工程を必要とする貴重な化合物である。そこで、エーテル形成反応検討のモデル実験として、出発物質から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検討した。その結果を Table 5 にまとめた。

ルイス酸触媒として、BF₃ · OEt₂ あるいは AlCl₃

Table 5. Coupling Studies of Model Molecules



entry	catalyst	time	product(%)		
			22	23	(+)-10
1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	10min	68	-	-
2	AlCl_3	45min	64	11	-
3	BCl_3	24h	-	10	11
4	HCl in Et_2O	24h	-	6	-

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). このうち、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ では、反応時間 10 分で目的物 **22** を得ることが出来た (entry 1). また、 BCl_3 を用いた場合には、目的物 **22** は得られず、**23** と **(+)-10** をそれぞれ 10%, 11% で生成したことが確認された (entry 3). 一方、ブレンステッド酸である HCl を用いた際、目的物 **22** は生成せず、**23** (6%) を与えるにすぎなかった (entry 4). 本節で述べた検討から実際の pericosine E の合成には、entry 1 に示す $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 触媒反応を採用することとした.

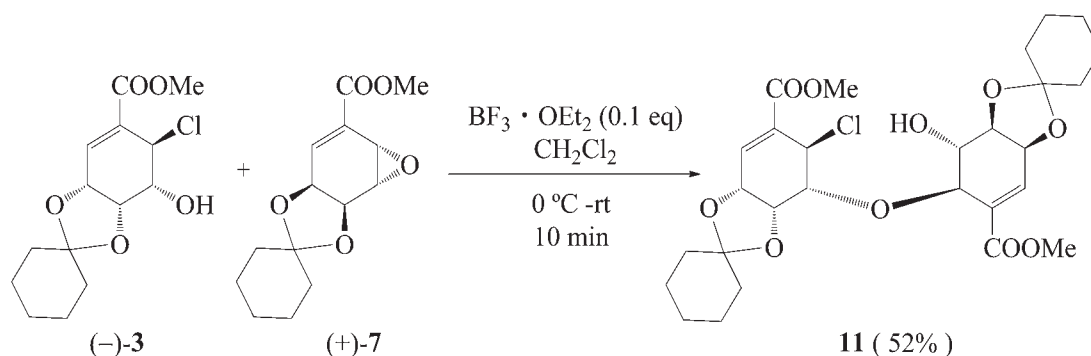
4. 2. (-)-Pericosine E の合成

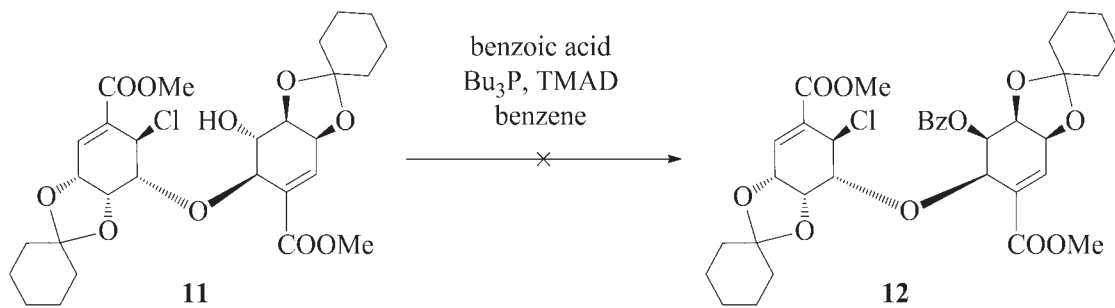
前節の最適条件を用いて、pericosine E 合成のために、**(-)-3** と **(+)-7** との間のエーテル結

合形成反応を行った (Scheme 15). クロロヒドリン **(-)-3** とエポキシド **(+)-7** の CH_2Cl_2 溶液に、 0°C で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.1 当量) 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.

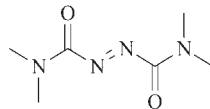
次いで、5' 位水酸基の立体反転のため、光延反転を試みたが、目的の化合物 **12** を得ることはできなかった (Scheme 16). そこで、別法としてアルコール **11** を一旦、ケトン体へと導いた後、立体選択的還元による **12** の合成を試みた (Scheme 17).

化合物 **11** の CH_2Cl_2 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

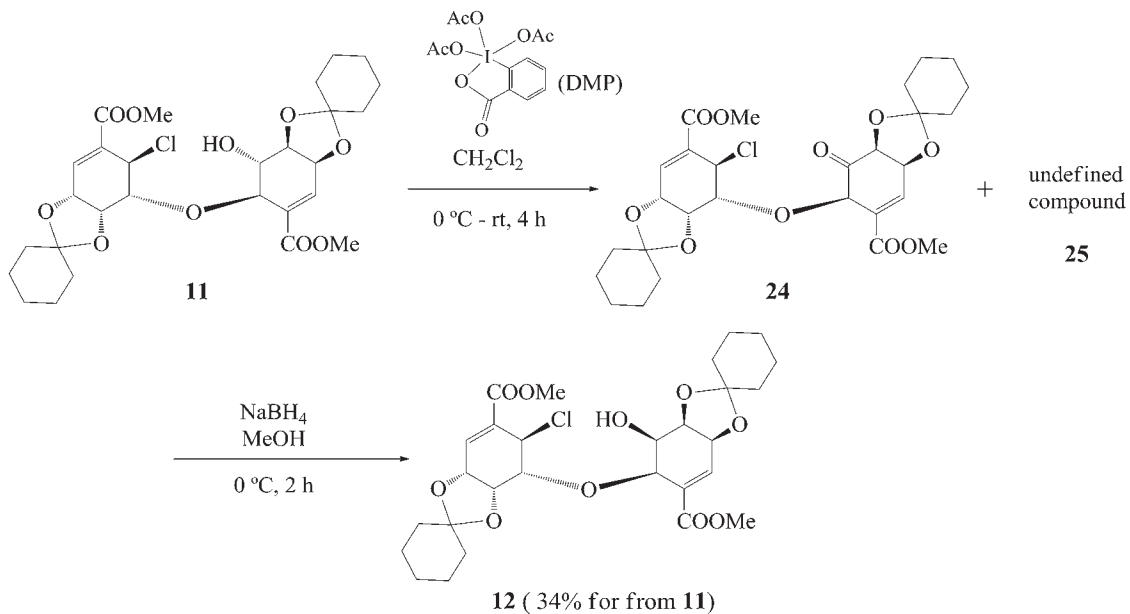
Scheme 15. Coupling Reaction of **(-)-3** with **(+)-7**.



TMAD : *N,N,N',N'*-tetramethylazobisformamide



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



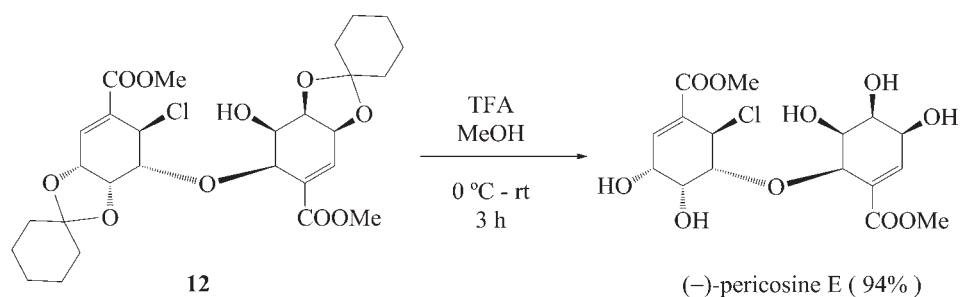
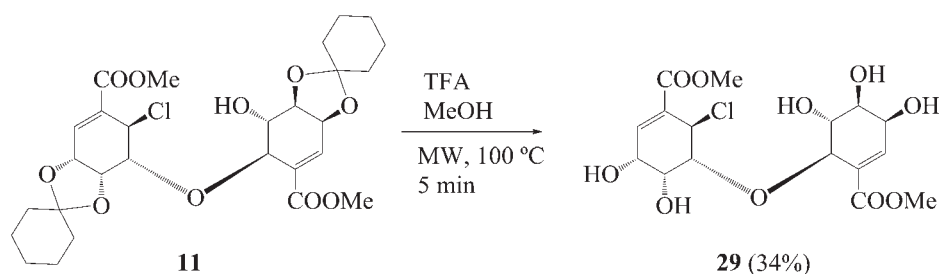
Scheme 17. Inversion of 5'-Hydroxyl Group of **11** by Oxidation-Reduction Sequence

ム (NaBH₄) 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% の収率で与えた。

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% で得ることに成功した (Scheme 18)。合成された化合物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、ここに世界で初めての pericosine E 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、 $[\alpha]_D = -31.5 (c=0.43, \text{EtOH})$ であるのに対し、合成した pericosine E のそれは、 $[\alpha]_D = -68.3 (c=0.06, \text{EtOH})$ 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 : (+)-pericosine E = 約 3 : 1

Scheme 18. Deprotection of **12**.Scheme 19. Synthesis of 5'-*epi*-Pericosine E **29**

であると算出した。

5. (-)-Pericosine E のエピマー **29** の合成

(-)-Pericosine E 合成中間体 **11** (Scheme 15) を上と同様に TFA 処理して, (-)-pericosine E のエピマー **29** を収率 34% で合成することができた (Scheme 19)。

6. (-)-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, それらの酵素阻害活性を評価した (Table 6)。

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, 両化合物とも α -グルコシダーゼに対してのみ有意な阻害活性を示した。その強さは, ポジティブ・コントロールであるデオキシノジリマイシン (DNJ) のおよそ 3分の1程度であった。この活性試験結果は, pericosine E が抗糖尿病薬開発の有望なリード化合物となりうる可能性を示唆した。

7. 結語

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

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

	IC ₅₀ (M)		
	(-)-pericosine E	29	DNJ
α -glucosidase (Yeast)	1.5×10^{-3}	1.8×10^{-3}	5.8×10^{-4}
β -glucosidase (Sweet Almond)	inactive	inactive	–
α -mannosidase (Jack Bean)	inactive	inactive	–

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.

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** の新規効率的合成法を確立した. これにより, 種々の pericosine 類をより簡便に合成できるようになった.

新しく開発した反応を用いて, (-)-pericosine E の初の全合成に成功し, 天然物の主対掌体の絶対構造を (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.

(-)-Pericosine E 及びそのエピマー **29** は, ともに, DNJ の 3 分の 1 程度の強さの α -グルコシダーゼ選択的酵素阻害活性を示す.

今後, 本研究を出発点として, 抗糖尿病薬等の医薬品開発へ向けて研究を発展させていこうと考えている.

謝 辞

本研究に有益な御助言を頂きました大阪薬科大学有機薬化学研究室・春沢信哉教授, 米山弘樹助手, 機能分子創製化学研究室・浦田秀仁教授に深謝いたします. また, 2次元 NMR スペクトルを測定していただいた箕浦克彦准教授, MS スペクトルを測定していただいた藤嶽美徳代講師, 活性試験を実施していただいた芝野真喜雄准教授, 天然物の NMR スペクトルを御提供していただいた山田剛司准教授, 実験に協力していただいた有機薬化学研究室卒業生・岩橋薫, 村田奈緒子, 池田真侑子, 米重祐介の各学士ならびに現 6 年次生・川畑力哉君にもあわせて御礼申し上げます.

REFERENCES

- 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., in *Studies in Natural Product Chemistry*, **41**, 287-319 (2014).
- 4) Babu D. C., Rao Ch. B., Venkatesham K., Selvam J. J. P., 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) Usami Y., Okada Y., Yamada T. *Chirality*, **23**, E7-E11 (2011).
- 18) Lahiri R., Ansari A. A., Vankar Y. D. *Chem. Soc. Rev.*, **42**, 5102-5118 (2013).
- 19) Gibson R. P., Gloster T. M., Roberts S., Warren R. A. J., Gracia I. S., García Á., Chiara J. L., Davies G.

- J. Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 4115-4119 (2007).
- 20) Mizuki K., Iwahashi K., Murata N., Ikeda M., Nakai Y., Yoneyama H., Harusawa S., Usami Y., *Org. Lett.*, **16**, 3760-3763 (2014).
- 21) 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).
- 22) Mizuki K., Yoneshige Y., Kawahata R., yoneyama H., Harusawa S., Usami Y., *Heterocycles*, **89**, 2161-2167 (2014).
- 23) Arhart R. J., Martin J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5003-5010 (1972).
- 24) Burgess E. M., Penton Jr. H. R., Taylor E. A., *J. Org. Chem.*, **38**, 26-31 (1973).
- 25) Bordwell pKa Table see: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/index.htm>
- 26) Ichikawa H., Watanabe R., Fujino Y., Usami Y., *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4448-4451 (2011).
- 27) Ichikawa H., Ohfuné H., Usami Y., *Heterocycles*, **81**, 1651-1659 (2010).
- 28) Yoneyama H., Usami Y., Komeda S., Harusawa S., *Synthesis*, **45**, 1051-1059 (2013).
- 29) 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).
- 30) Ichikawa H., Usami Y., Arimoto M., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8665-8668 (2005).
- 31) Bach R. D., Dmitrenko O., Adam W., Schambony S., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 924-934 (2003).
- 32) Annese C., D'Accolti L., Dinoi A., Fusco C., Gandolfi R., Curci R., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 1197-1204 (2008).