

メソ型グルタルアルデヒド誘導体の 高立体選択的アルドール反応

亀山 雅之^{*1}, 福地 有吾^{*2}, 小倉 寛敬^{*3}, 成松 拓馬^{*4}, 藤倉 大介^{*5}
Savithra Viswamohanan^{*6}, 眞下 大夢^{*7}

Highly Stereoselective Aldol Reaction of *meso*-Glutaraldehyde Derivatives

Masayuki KAMEYAMA, Yugo FUKUCHI, Tomotaka OGURA, Takuma NARIMATSU, Daisuke
HUJIKURA, Savithra VISWAMOHANAN, Hiromu MASHIMO

Enantioselective aldol reaction is one of the most useful methods in order to synthesize the family of macrolides and ionophore antibiotics which have a deoxypolypropionate skeleton. As 2,4-dimethylglutaraldehyde also contains the deoxypolypropionates, enantioselective aldol reaction of *meso*-2,4-dimethylglutaraldehyde would efficiently construct the macrolides. We have investigated the stereoselective *anti*-aldol reaction of *meso*-2,4-dimethylglutaraldehyde with propionyl ester bearing (1R,2S)-(-)-norephedrine derivatives to construct stereo tetrads building blocks with good stereoselectivities in one step. Large amounts of *meso*-2,4-dimethylglutaraldehyde was prepared by Swern oxidation with a microflow system, and the asymmetric aldol reaction afforded the lactol in 72% yield. Diastereomeric ratio of the lactone, converted by oxidation of the lactol, was measured by HPLC with a chiral column to be 6:1. Observed diastereoselectivities could be rationalized by Zimmerman-Traxler model.

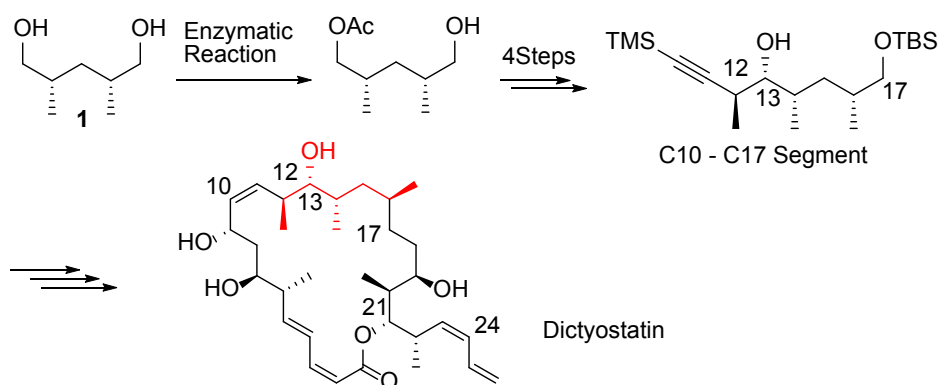
KEYWORDS: Stereoselective Aldol Reaction, Norephedrine, Thiazolidinethione, *meso*-Glutaraldehyde, *meso*-Glutaraldehyde Diacetal, Microflow Swern Oxidation

1. 緒言

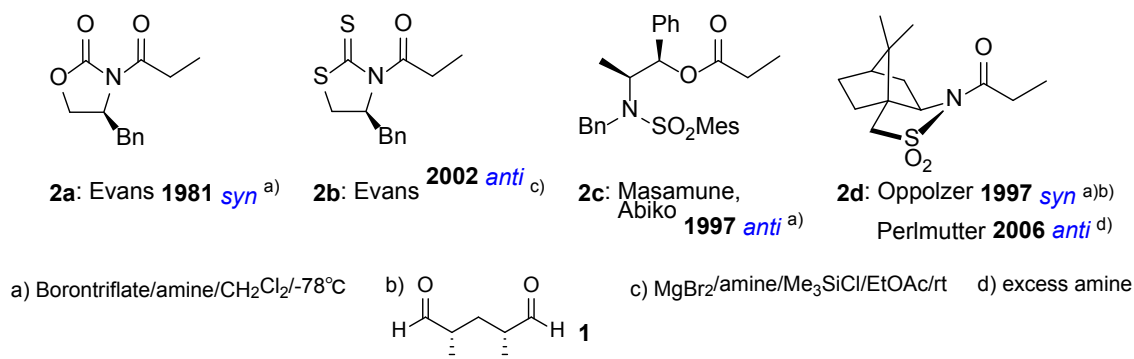
1.1 デオキシポリプロピオネートに対する炭素鎖延長

ポリプロピオネートおよびデオキシポリプロピオネートは、メチル基や水酸基が連続的に配列した特徴的な構造であり、多くのポリケタイドやマクロラ

イドに見られる。そのメチル基と水酸基はすべてキラル炭素に結合しているため、多様な立体構造や様々な生物活性を示す天然物が存在する。酵素によるこれらの合成には厳密な化学選択性と立体選択性を伴うが、フラスコの中において同様の戦略によってデオキシポリプロピオネートを立体選択的に合成することは容易ではない。したがって、デオキシポリプロピオネートに対する立体選択的な炭素鎖延長反応は、種々のポリケタイドの合成に



Scheme 1. Total synthesis of dictyostatin.



Scheme 2. Direct asymmetric aldol reactions.

において有効な手法となりうる。また、メチル基や水酸基の立体化学を任意に制御する反応を開発できれば、酵素では合成できない非天然型の新たな生物活性物質の発見につながると期待できる。

Dictyostatin は、1994 年に Pettit によってモクヨクカイメン属の海綿から単離されたマクロライドであり¹⁾、その構造中にはメチル基と水酸基が *anti* の関係にあるデオキシポリプロピオネートが存在する。既にこの化合物は多くの化学者によって全合成されている^{2),3)}。その中で Maier は、この化合物における C10-C17 セグメントを *meso*-2,4-ジメチルペンタン-1,5-ジオールを酵素反応によって非対称化した後に、デオキシポリプロピオネートを炭素鎖延長するという戦略によって合成している (Scheme 1)⁴⁾。しかし、彼らの方法は *meso*-化合物の酵素による非対称化、保護、脱保護を含む多段階の工程からなり、効率的な方法ではなかった。

1. 2 立体選択的不斉アルドール反応

高立体選択的アルドール反応の実現には、一般にエノラートのつくり分けが重要である。ホウ素エノラートなどの高反応性金属エノラートを用いるアルドール反応は、ホウ素原子自身が Lewis 酸として働き、速度論支配による六員環遷移状態を経由して進行する。また、シリルエノラートなどの低反応性金属エノラートの反応では、Lewis 酸の添加が必要であり、非環状遷移状態を経由する場合が多い⁵⁾。

キラル補助基、ホウ素エノラートおよび塩基の組み合わせにより選択的に発生させた(E)-エノラートまたは(Z)-エノラートを用いた立体選択的不斉アルドール反応は多数報告されている。特に速度論的支配による *syn*-選択的不斉アルドール反応はその方法が確立されており、Evans らはキラル補助基として *N*-プロピオニルオキサゾリジノンおよびジブチルボロントリフラーテを用いて(Z)-

エノラートを発生させ、種々のアルデヒドとの反応により *syn*-体のアルドール生成物が得られることを見つけた⁹⁾。正宗・安孫子らは、ボロントリフラートとアミンではカルボン酸エステルをエノール化できないとの定説を覆す画期的なアルドール反応を開発した。そこではノルエフェドリン誘導体のプロピオン酸エステルおよびジシクロヘキシルボロントリフラートを用いて(E)-エノラートを発生させ、種々のアルデヒドとの反応により *anti*-選択的アルドール反応が進行することを見つけている^{7a,b)}。

一方、Oppolzer らは *N*-プロピオニルカンファースルタムおよびジエチルボロントリフラートを用いた、対称の構造を有する *meso*-2,4-ジメチルグルタルアルデヒド **1** との反応により *syn*-体のアルドール生成物が生成することを報告している⁸⁾。また、*anti*-選択的不斉アルドール反応について特筆すべきは、Evans らのハロゲン化マグネシウムとクロロトリメチルシランを用いた反応の開発がある⁹⁾。この反応は、酢酸エチル中室温で進行することを特長とする。さらに Perlmutter は Oppolzer らの方法を応用して、過剰量のジイソプロピルエチルアミンを用いたジアルデヒド **1** との反応によ

り *anti*-体のアルドール生成物を得ることに成功した (Scheme 2)¹⁰⁾。

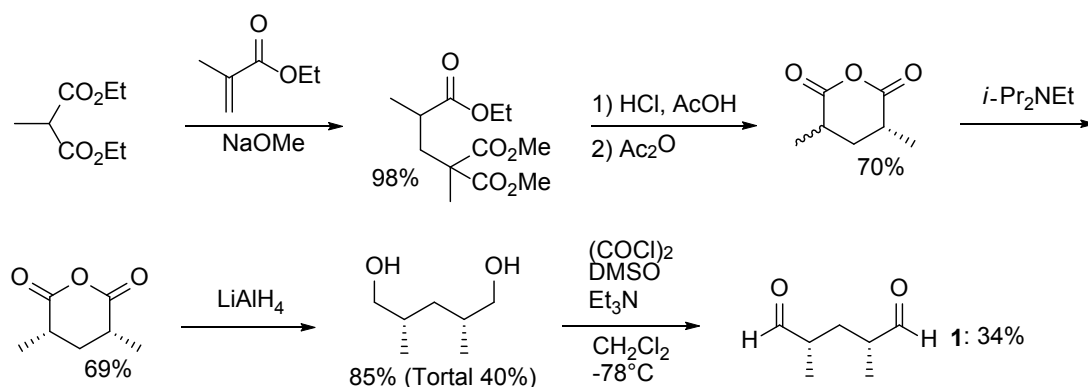
2. メソ型グルタルアルデヒド誘導体の

高立体選択的アルドール反応

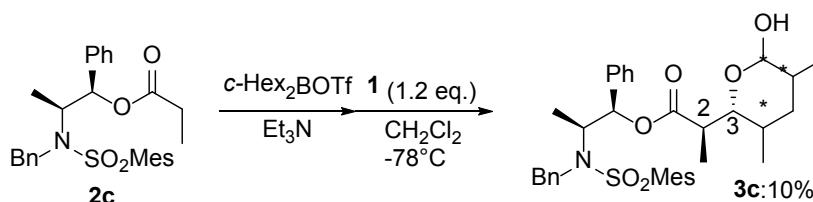
2.1 *meso*-2,4-ジメチルペンタン-1,5-ジオールの合成とその Swern 酸化¹¹⁾

文献に従ってメチルマロン酸ジエチルとメタクリル酸エチルとの Michael 付加反応、続く脱炭酸により *meso*-体および *dl*-体の混合物の酸無水物を合成した¹²⁾。酸無水物のエピメリ化、次いで水素化アルミニウムリチウムを用いた還元によりジオールを合成した (全体収率 40%)。

次に、ジオールを Swern 酸化してジアルデヒド **1** を合成した¹³⁾。ジクロロメタン中-78℃で、塩化オキサリルおよびジメチルスルホキシド (DMSO) から系内で発生させたクロロスルホニウムクロリドをジオールと反応させ、次いでトリエチルアミンで処理してジアルデヒド **1** を収率 34%で



Scheme 3. Preparation of *meso*-2,4-dimethylglutaraldehyde **1**.



Scheme 4. Asymmetric aldol reaction of *meso*-dialdehyde **1** with norephedrine derivative **2c**.

合成した。このジアルデヒド **1** は分子内の二つのホルミル基があるため、後処理で用いる水と反応して分子内環化する。そこで通常用いられる水による後処理ではなく、セライトにより副生するアンモニウム塩を除いた (Scheme 3)。

2. 2 ノルエフェドリン誘導体と *meso*-ジアルデヒド **2** の不斉アルドール反応¹¹⁾

まず、正宗・安孫子らの報告に従って、ノルエフェドリン誘導体 (1*R*,2*S*)-**2c** に対してトリエチルアミン、ジシクロヘキシルボロントリフラート、および 1.2 等量のジアルデヒド **1** を用いてアルドール反応をジクロロメタン中-78°Cで行った。得られた粗生成物には原料のノルエフェドリン誘導体 (1*R*,2*S*)-**2c** が含まれており、それらをシリカゲルカラムクロマトグラフィー、次いで分取スケールの薄層クロマトグラフィーを用いて生成物のラクトール **3c** を収率 10%で単離した。しかし、目的物 **3c** は原料の **2c** との分離が困難であり収量も少ないため、このアルドール生成物の立体化学は決定できなかった (Scheme 4)。

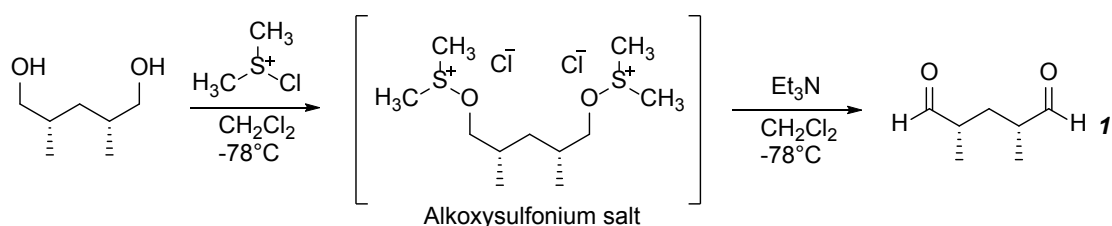
ノルエフェドリン誘導体 (1*R*,2*S*)-**2c** とラクトール **3c** は極性の違いが僅かであり、シリカゲルクロマトグラフィーによる精製は容易ではなかった。そこで **2c** に対して過剰のジアルデヒド **1** を用いれば、粗生成物からのラクトール **3c** の単離が容易になると考えた。しかし、ジアルデヒド **1** は安定性が低いためアルゴン雰囲気下低温でも数日間で

分解する。従って、原料のジアルデヒド **1** を一段階で多量に合成し、簡便な反応条件で迅速にアルドール反応を行うことが今後の課題となった。

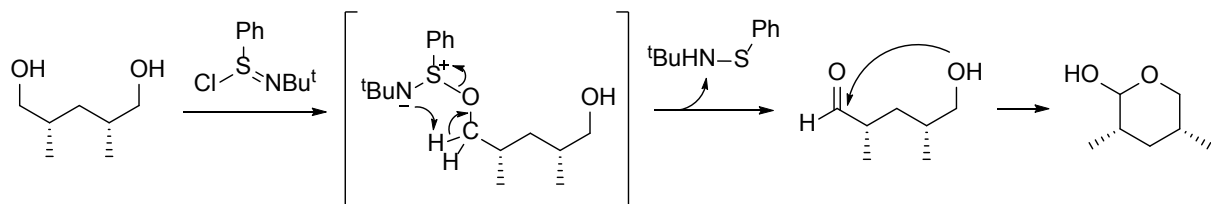
2. 3 バッチ法による *meso*-ジオールの Swern 酸化によるグラムスケールのジアルデヒド **1** の合成¹⁴⁾

過剰のジアルデヒド **1** を反応に用いるため、*meso*-2,4-ジメチルペンタン-1,5-ジオールのバッチ法での Swern 酸化によるグラムスケールのジアルデヒド **1** の合成を検討したが、スケールアップすると酸化剤の分解物などの副生成物が多量に生成し、通常の 2 倍量すなわち 264 mg (2.0 mmol) のジオールを用いた Swern 酸化が限界であった。これは、バッチ法において-78°Cでの温度制御が容易でないことを示唆している。

Swern 酸化の場合、活性種であるジメチルクロロスルホニウムが水酸基と反応してジアルコキシスルホニウム塩が生成する、次いでトリエチルアミンによりジメチルスルフィドが脱離してカルボニル基が生成する 2 段階の反応であるため、水酸基とカルボニル基が分子内に共存することなく反応が進行する。そのため、分子内環化が起こらず、*meso*-ジアルデヒド **1** のみが得られたと考えられる。従って、ジオールの酸化において、ジアルコキシスルホニウム塩の生成が鍵であると考えられる (Scheme 5)。



Scheme 5. Swern oxidation of diol.



Scheme 6. Mukaiyama oxidation of diol.

次に Swern 酸化と同様にアルコキシスルホニウム塩を経由して酸化反応が進行する Mukaiyama 酸化を *meso*-ジオールに適用した (Scheme 6)¹⁵⁾。活性種として用いる塩化 *N*-*tert*-ブチルベンゼンスルフィニミドイルは活性化された DMSO と類似の構造を有しており、温和な条件でアルコールを酸化し、アルデヒドのみを与える。したがって、反応温度や試薬の活性化など厳密な制御を必要とせず、Swern 酸化に代わる酸化法になると期待された。しかしながら、アルゴン雰囲気下、活性種と *meso*-ジオールを反応させたところ、収率 59% で環化した生成物が得られ、目的の *meso*-ジアルデヒド **1** は得られなかった。これは Swern 酸化と同様に活性種が水酸基と反応するが、分子内の窒素原子の速いプロトン引き抜きにより、一方の水酸基のみが酸化された状態となり、環状生成物が生成したと考えられる。

2. 4 *meso*-2,4-ジメチルグルタルアルデヒド **1** への *anti*-選択的 Evans アルドール反応¹⁴⁾

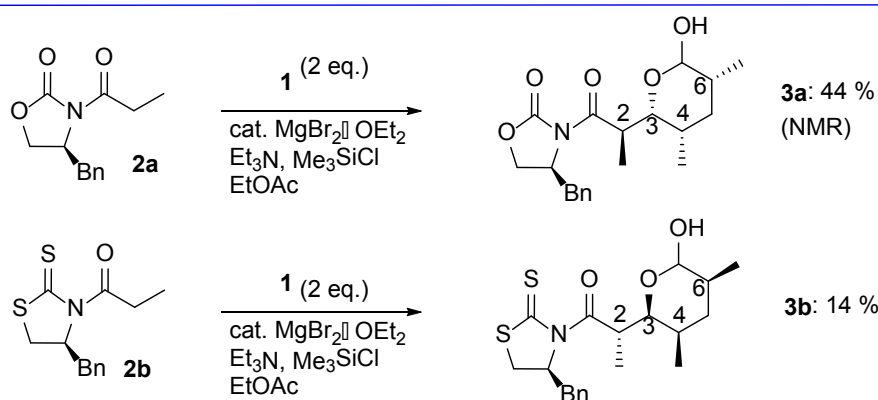
Swern 酸化により得られた 2 等量の *meso*-ジアルデヒド **1** を用いて、*N*-プロピオニルオキサゾリジノン **2a** との臭化マグネシウム触媒による Evans アルドール反応を行った。その結果、収率 44% (NMR 収率) で対応するラクツール **3a** が得られた (Scheme 7)。次に相補的な不斉アルドール反応である、*N*-プロピオニルチアゾリジンチオン **2b** への臭化マグネシウム触媒による *anti*-選択的 Evans アルドール反応を酢酸エチル中室温で行った。その結果、収率 14% で生成物 **3c** が得られた。

2. 5 マイクロフローによる *meso*-ジオール **1** の Swern 酸化¹⁶⁾

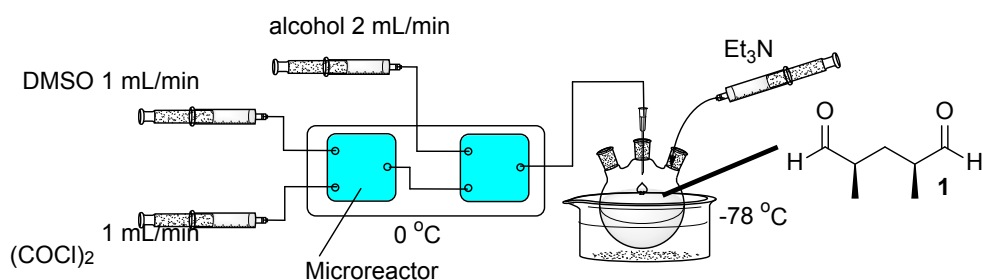
バッチ法によるスケールアップが困難であることが分かったので、マイクロフローによる Swern 酸化を検討した。マイクロフローシステムはシリンジポンプとナノスケールの流路を有するマイクロミキサーから構成されており、高速での混合と高い熱交換率を実現できるため、バッチ法では実現できない条件で反応を行えることから有機合成化学では近年注目されている¹⁷⁾。

塩化オキサリル、DMSO、およびジオール (527.7 mg, 4 mmol) のジクロロメタン溶液をそれぞれ調製し、Scheme 8 に示した経路を組み立て、シリンジポンプを用いて 2 台のミキサーで混合した。続くトリエチルアミンでの処理は溶媒に難溶なアンモニウム塩の生成に対応するため、フラスコ中の反応混合物にアミンを加える方法を用いた。セライトを用いた非水処理の後、427.7 mg の粗製の **1** を得た。¹H NMR スペクトルによりホルミルプロトン由来のシグナルが存在し、Swern 酸化の進行を確認した。しかし、バッチ法による大量合成において得られたシグナルと同様の複雑なシグナルも存在し、副反応が起きていることが示唆される。

次に、トリエチルアミンによる処理の段階にもフローシステムを導入する 3 台のミキサーから構成されるシステムを検討したが、生成するアンモニウム塩の溶媒への溶解度が小さいため、内圧が上昇して円滑に送液できなかった。逆止弁などの



Scheme 7. anti-Selective Evans aldol reactions.



Scheme 8. Swern oxidation with microflow system.

種々の方法を検討したが、3 台のミキサーによる Swern 酸化は成功しなかった。吉田らのマイクロフローによる無水トリフルオロ酢酸を用いる Swern 酸化は円滑に反応が進行しており¹⁸⁾、このフローシステムによる Swern 酸化は課題が残っている¹⁹⁾。

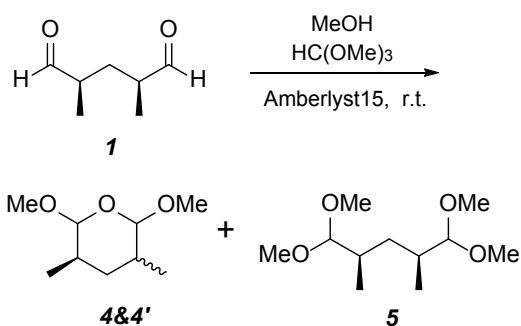
2. 6 meso-2,4-ジメチルグルタルアルデヒド＝環状ジアセタールの不斉アルドール反応

ジアルデヒド **1** の取り扱いの困難さを克服する戦略としてアセタールへの変換も同時に検討した。アセタールを用いても *anti*-選択的アルドール反応が進行するという Urpi らの報告²⁰⁾に加え、活性なカルボニル基を保護したアセタールのアルドール反応が進行すれば、分子内環化反応を防ぐことができるかと期待した。

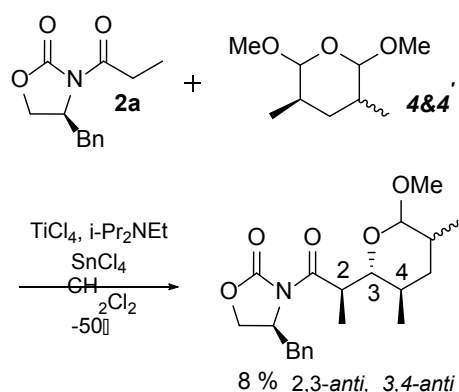
マイクロフローにより合成した *meso*-2,4-ジメチルグルタルアルデヒド **1** を、オルトギ酸メチルで処理して *meso*-2,4-ジメチルグルタルアルデヒド・ジアセタールへと誘導した。シリカゲルカラ

ムクロマトグラフィーにより環状ジアセタール **4** と直鎖状ジアセタール **5** を単離した。¹H NMR により環状ジアセタール **4** は *meso*-体とそのジアステレオマー **4'** の混合物であることが分かったが、次の反応にはこのまま使用した (Scheme 9)。

Urpi らの方法²⁰⁾に従い、四塩化スズ存在下、*meso*-2,4-ジメチルグルタルアルデヒド・環状ジアセタールをジクロロメタン中-50°Cで N-プロピオニルオキサゾリジノン **1a** と反応させた。前述のノルエフェドリン誘導体をキラル補助基として用いた不斉アルドール反応と同様なラクトールが収率 8 % で生成した (Scheme 10)。



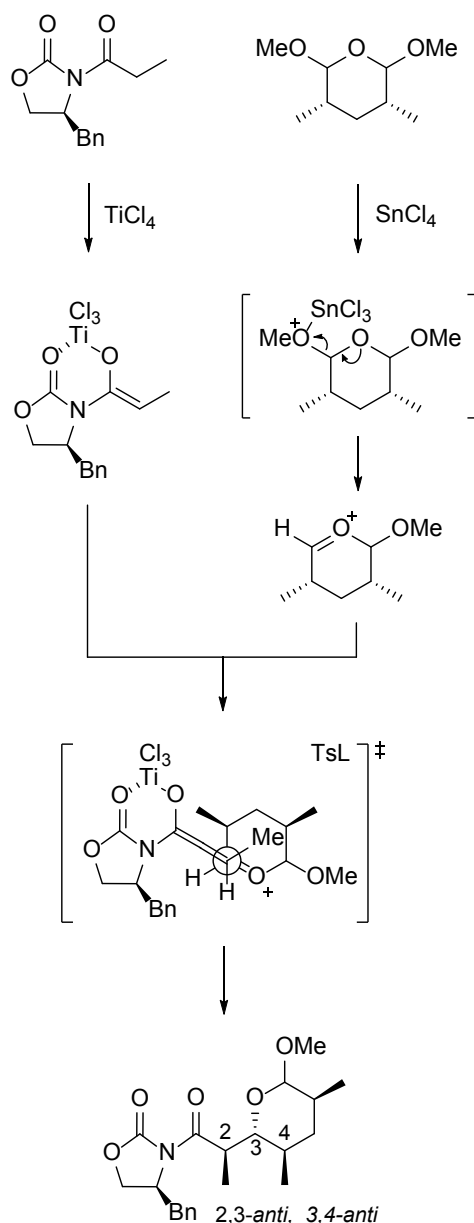
Scheme 9. Preparation of the acetal **4&4'** from **1**.



Scheme 10. Lewis acid catalyzed aldol reaction of **4&4'** with **2a**

林らは L-プロリン触媒を用いるヘミアセタールの不斉アルドール反応において、ヘミアセタールが開環したジアルデヒドがアルドール反応する経路を提案している²¹⁾。これは L-プロリンとアルデヒドの反応によるエナミンの生成が必須であるからと考える。しかし、今回の反応は Urpi らの説

明に従い²⁰⁾、Lewis 酸によるジアセタールの活性化によりメトキシ基が脱離して生成する環状アセタールのオキソニウムカチオンを *si* 面から四塩化チタンにより活性化された N-プロピオニルオキサゾリジノンが攻撃して生成する線形遷移状態 **TsL** を経由して *2,3-anti*, *3,4-anti* の環状アルドール付加体が生成する経路が妥当であると考えられる (Scheme 11)²²⁾。



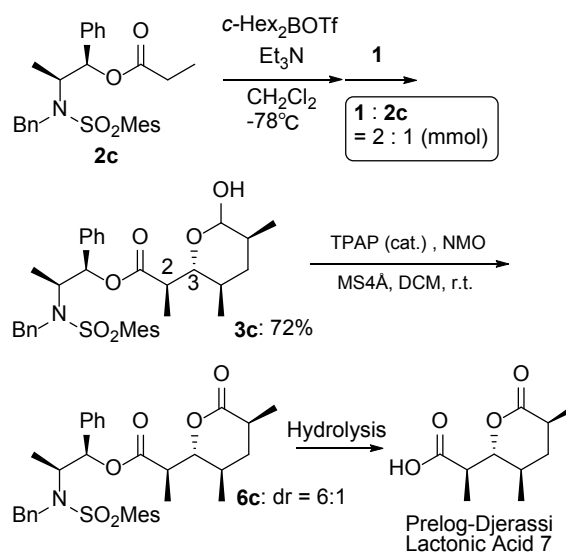
Scheme 11. Plausible Pathway of Aldol Reaction of Acetal 4&4'.

2. 7 ノルエフェドリン誘導体 **2c** と *meso*-ジアルデヒド **1** の不斉アルドール反応と生成物の立体選択性¹⁶⁾

不斉補助基(1*R*,2*S*)-**2c** に対して 4 等量の *meso*-ジアルデヒド **1** を用いて前述の**2. 2**と同様な条件でアルドール反応を行った結果、ラクツール **3c** が収率 72% で得られた。

生成物の ¹H NMR スペクトルから原料の **1c** は過剰量のアルデヒドを用いることにより、すべて消費されることが分かった。

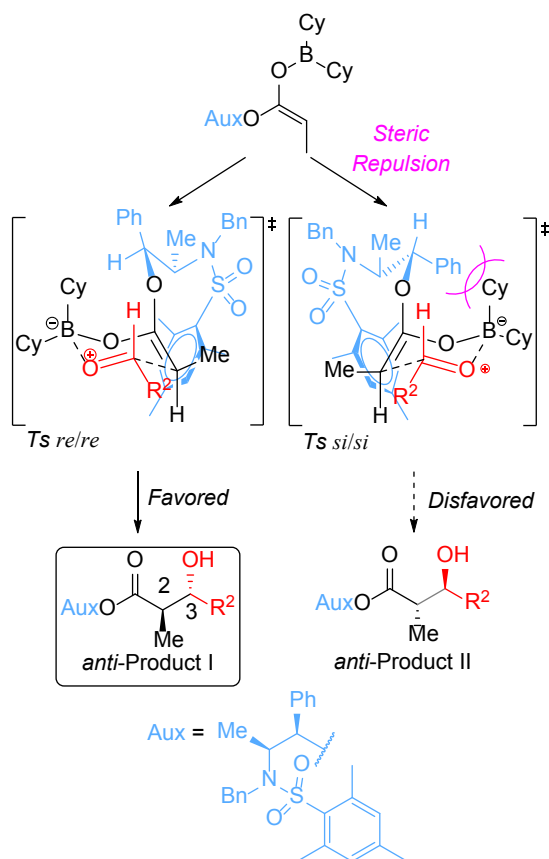
得られたラクツール **3c** は HPLC による分離が難しかったため、TPAP 酸化によりラクトン **6c** に誘導した後、立体異性体比を求めた (Scheme 12)。MS4Å と再酸化剤として N-メチルモルホリンオキシド (NMO) を添加した **3c** の過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム (TPAP) による酸化は、ラクトン **6c** を混合物として与えた。アセトニトリル中での酸化反応は円滑に進行して、より純粋は **6c** を含む混合物 (23.7 mg) を与えた。この **6c** を HPLC (CHIRALPAC IA, ヘキサン/イソプロピルアルコール= 90:10) によって分析したところ、そのジアステレオマーの比率 (dr) は 6:1 であった。これを既知物質である Prelog-Djerassi ラクトン酸 **7**^{23), 24)}へと誘導し、その NMR 分析から絶対配置を決定することでアルドール反応における立体化学が確認できる。



Scheme 12. HPLC analysis of lactone **6c**.

今回のホウ素エノラートを用いるアルドール反応の C2 位と C3 位の立体選択性は、(E)-エノラートの生成後、通常の Zimmerman-Traxler モデルを経由して *anti*-体のアルドール生成物が優先すると説明できる²⁵⁾。

C3 位と C4 位の立体選択性は一般に Felkin-Anh モデルにより説明される。これは α 位にキラル中心を有するカルボニル基への求核攻撃の立体選択性を説明するモデルである^{26), 27)}。ケトン場合にはうまく説明できるが、アルデヒドでは立体的要因が小さいため配座の安定性においてエネルギー差をそれほど生じず、*anti*-Felkin-Anh 選択性を示すことも多い。Oppolzer による *meso*-ジアルデヒド **2** が *anti*-Felkin-Anh 選択性を示すことはそれが要因と考える⁸⁾。



Scheme 13. Proposed transition state for norephedrin derivatives.

Pilli らはノルエフェドリン誘導体 (1S,2R)-**2c** を用いたアルドール反応の立体選択性を不斉補助基とエノラートとの π - π 相互作用によって説明して

いる²⁸⁾。今回用いた(1R,2S)-**2c** でも同様の相互作用を想定すると Scheme 13 に示した Zimmerman-Traxlerモデルに基づく六員環遷移状態を考えると、**2c** の電子不足なメチレンスルホニル基が電子豊富なボロンエノラートの炭素-炭素二重結合の π 電子を六員環の外側から π - π 相互作用により安定化し、同時にアルデヒドの接近する方向を制限する (Scheme 13)。このとき *si/si* 攻撃の遷移状態 Ts *si/si* は、不斉補助基のフェニル基とホウ素上のシクロヘキシル基との間の立体障害によって、不利になっている。一方、*re/re* 攻撃の場合には遷移状態 Ts *re/re* を不利にする要素は存在せず、**I** が優先して生成すると説明できる。

3. まとめ

キラル炭素およびカルボニル基をそれぞれ 2 個有している、対称な構造の炭素鎖 5 個からなるビルディングブロックに対する非対称的な立体選択的な炭素鎖延長反応を研究してきた。水に対して不安定なジアルデヒドを純度良くグラムスケールで合成する手段としてマイクロフローシステムの有効性を明らかにした。そして立体選択的不斉アルドール反応による炭素鎖延長反応ができることを見出した。

4. 謝辞

この研究は原料合成から始まり、目的の炭素鎖延長反応、さらに種々の分析に至るまで困難な実験の連続でした。これに関係した多くの学生の皆さんの努力にも関わらず、いずれも満足できる結果が得られなかったことは、指導者の経済的、学問的能力に加えて、モチベーションを感じさせる能力の不足が原因であると反省しています。その中で、この反応の立体選択性を得る当初の目標が達成できたことはうれしい限りです。

この研究に関与した諸君に加え、一緒に研究を支えてくれたすべての学生諸君に感謝申し上げます。

著者情報

*1 物質工学科 (Dept. of Materials Chemistry and Bioengineering), E-mail: kameyama@oyama-ct.ac.jp

- *2 専攻科複合工学専攻物質工学コース平成23年修了
(Advanced Course of Materials Chemistry and Bioengineering)
*3 専攻科複合工学専攻物質工学コース平成24年修了
*4 物質工学科平成26年卒業
*5 専攻科複合工学専攻物質工学コース平成28年修了
*6 物質工学科平成29年卒業
*7 物質工学科平成30年卒業

参考文献

- 1) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1111.
- 2) Curran, D., P.; Shin, Y.; Fournier, J., H.; Fukui, Y.; Brückner, A., M. *Angew. Chem.* **2004**, 43, 4634.
- 3) Ramachandran, P., V.; Srivastava, A.; Hazra, D. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 157.
- 4) Maier, M. E.; Prusov, E.; Röhm, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1025.
- 5) 檜山爲次郎、大瀧幸一郎、有機合成化学、東京化学同人、2012.
- 6) Evans, D. A.; Bartoli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.
- 7) (a) Abiko, A.; Liu, J. -F.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2586. (b) 正宗悟, 安孫子淳 TCI メール **2000**, 7, 1.
- 8) Oppolzer, W.; Walther, E.; Balado, C., P.; Brabander, J., D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 809.
- 9) Evans, D., A.; Downey, C., W.; Shaw, J., T.; Tedrow, J., S., *Org. Lett.* **2002**, 8, 1127.
- 10) Perlmutter, P.; Fraser, B. H.; Gelman, D. M.; Vounatsos, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 1152.
- 11) 福地有吾 平成23年度特別研究論文.
- 12) Paquette, L. A.; Boulet, S. L. *Synthesis* **2002**, 888.
- 13) Swern, D.; Omura, K. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1651.
- 14) 小倉寛敬 平成24年度特別研究論文.
- 15) Mukaiyama, T.; Matsuo, J.; Iida, D.; Yamanaka, H. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 6739-6750.
- 16) 藤倉大介 平成28年度特別研究論文.
- 17) 吉田潤一 フロー・マイクロ合成、化学同人、2014.
- 18) Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida, J.-I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 2413.
- 19) 眞下大夢 平成30年度卒業研究論文.
- 20) (a) Urpi, F.; Romea, P.; Vilarrasa, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 615-617. (b) Urpi, F.; Romea, P. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 5637-5644.
- 21) Hazelard, D.; Ishikawa, H.; Hashizume, D.; Koshino, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1445.
- 22) 成松拓馬 平成26年度卒業研究論文.
- 23) Prelog, V.; Anliker, R.; Dvornik, D.; Gubler, K.; Heusser, H.; *Helv. Chim. Acta* **1956**, 39, 1785.
- 24) Djerassi, C.; Zderic, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 6390.
- 25) Zimmerman, H., E.; Traxler, M., D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.
- 26) Felkin, H.; Chérest, M.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 2199.
- 27) Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 155.
- 28) Pilli, R., A.; Pirovani, R., V.; Brito, G., A.; Barcelos, R., C. *Mar. Drugs* **2015**, 13, 3309.

[受理年月日 2021年9月17日]