

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲 第 号
------	--------

氏 名 金 源

論 文 題 目 Total Synthesis of Haliclonin A

(ハリクロニン A の全合成)

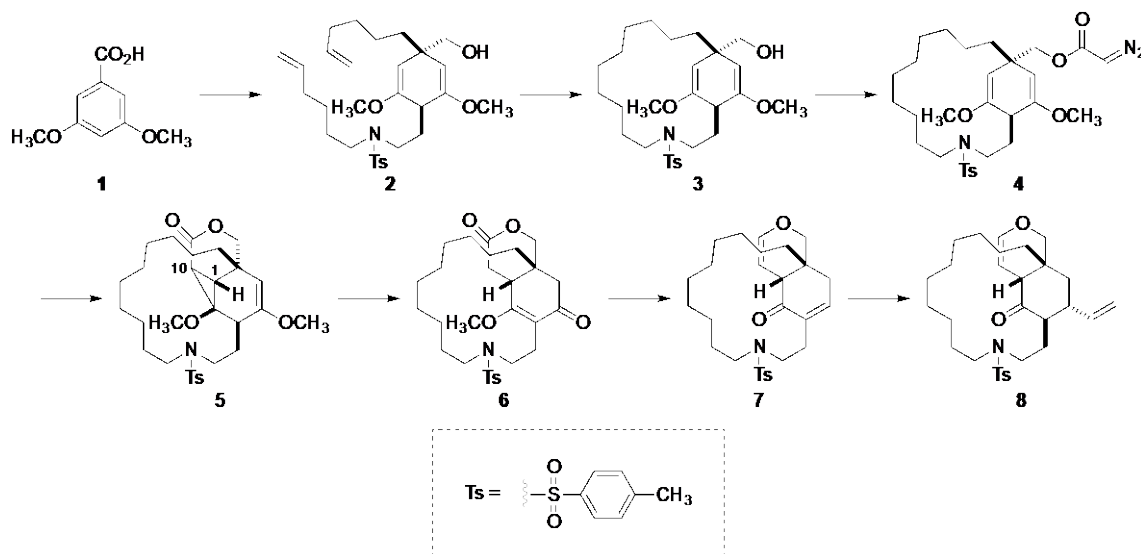
論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	横島 聡
委 員	名古屋大学教授	北村 雅人
委 員	名古屋大学教授	山本 芳彦
委 員	名古屋大学教授	布施 新一郎
委 員	名古屋大学助教	西山 義剛

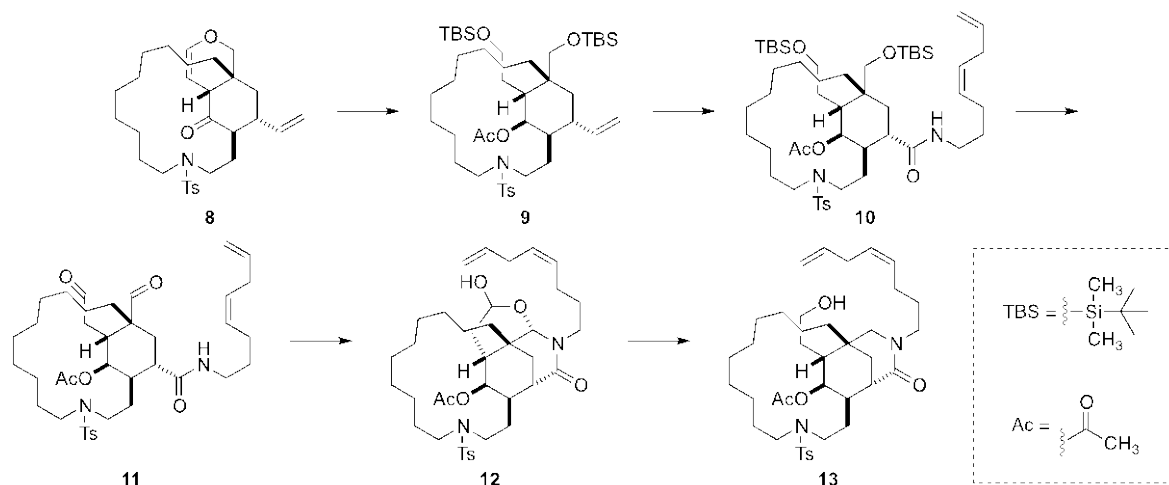
論文審査の結果の要旨

金源君は、本学大学院博士後期課程において、海洋天然物である haliclونin A の合成研究を行い、以下に示す知見を得た。

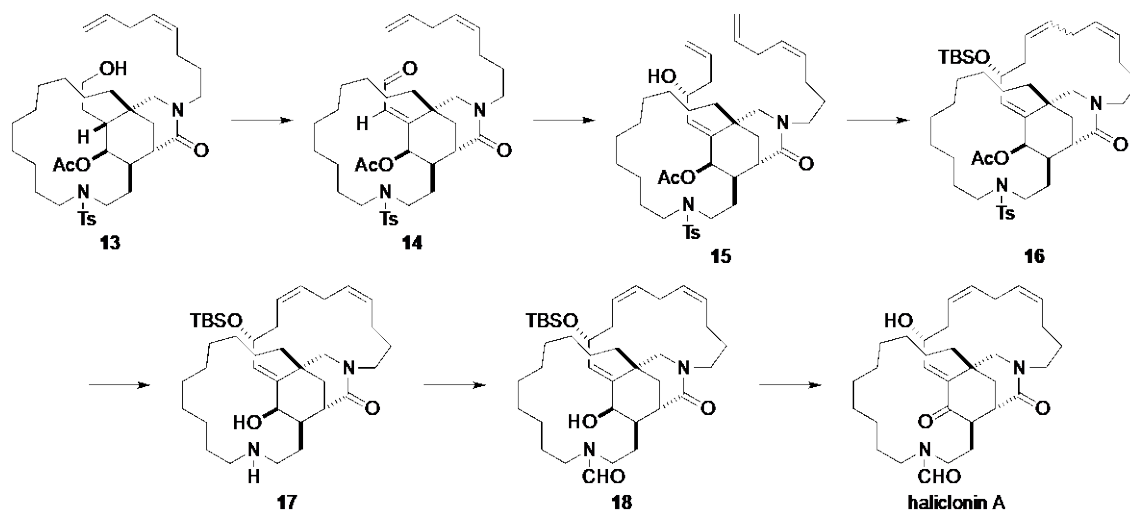
所属研究室により確立された方法により、化合物 **8** を調製した。3,5-ジメトキシ安息香酸 (**1**) の Birch 還元続くアルキル化、さらに強塩基を用いた立体選択的なアルキル化を含む 3 工程を経て **2** を得た。閉環メタセシスに続く接触還元により 17 員環を構築し (**2**→**3**)、ジアゾ酢酸エステル **4** へと導いた。銅錯体を用いた分子内シクロプロパン化により C1-C10 間の結合を形成した (**4**→**5**)。ラク톤を塩基性条件下加水分解した後、酸で処理することによりエノールエーテルの加水分解およびシクロプロパン環の開裂を順次行い、選択的に **6** を得た。**5** から **6** への変換は、反応条件は確立されていたものの、その詳細な反応機構は不明であった。金君は NMR を用いて反応を追跡することで、本反応の反応機構を明らかとした。その後、**6** から 2 工程を経てエノン **7** を合成し、有機銅試薬を用いた 1,4-付加反応によりビニル基を立体選択的に導入し、3 グラム以上の化合物 **8** を合成した。



続いて 5 工程を経て環状エノールエーテル部位を開環したジオール保護体 **9** を得た。ビニル基のオゾン分解に続く酸化により得られるカルボン酸に対してアミンユニットを導入することで、アミド **10** を得た。TBS 基を除去して得られるジオールの 2 つのヒドロキシ基を同時に酸化してジアールとした後 (**10**→**11**)、弱酸存在下、加温することでヘミアミナルおよびヘミアセタールが順次形成された化合物 **12** を得た。本化合物をクロロトリメチルシラン存在下、シアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、3-アザビシクロノナン骨格を構築するに至った。



得られた化合物 **13** の第一級アルコール部位を酸化しアルデヒド **14** とした後、エナミンを経由してセレニドを立体選択的に合成し、さらに過酸化水素を用いたセレノキシドへの酸化と、それに続く立体特異的な脱離反応を経て、不飽和アルデヒド **14** を得た。このアルデヒドに対してアリルボロン酸ピナコールエステルを作用させることで、立体選択的にアリル基の導入を行い、化合物 **15** を得た。ヒドロキシ基の保護の後、閉環メタセシスの条件に付すことで、15員環の構築を行った (**15**→**16**)。アセチル基 (Ac) およびトシル基 (Ts) を段階的に除去した後、窒素原子選択的にホルミル基を導入し (**17**→**18**)、第二級アルコール部位の酸化に続いて TBS 基の除去を行うことで、haliclونin A へと導いた。



Haliclونin A は韓国近海より採取された海綿 *Haliclona sp.*より単離された化合物であるが、K562 ヒト白血病細胞に対する細胞毒性、グラム陽性および陰性細菌に対する抗菌活性が認められている。Haliclونin A をはじめとする多環構造をもつ天然物は創薬資源として有用であり、その物質供給基盤を確立したこれらの成果は、創薬科学研究に寄与するところ大であると考えられる。従って、博士（創薬科学）の学位を授与するに値するものと認めた。