

主論文の要約

Total Synthesis of Haliclonein A (ハリクロニン A の全合成)

創薬科学研究科 基盤創薬学専攻 金源

Haliclonein A (**1**, Figure 1) は四環性骨格を有する海洋性アルカロイドであり、2009年に Oh, Shin らにより韓国近海に棲息する海綿の一種である *Haliclona* sp. より単離、構造決定された¹。本天然物の構造的特徴は 3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン骨格、およびそれらを介して二つの大員環がねじれるように縮環している点が挙げられる。さらに他のマンザミンアルカロイドとは異なりエノンおよび二つのアミドを有していることから **1** は有機合成化学的に非常に興味深い化合物である。また本天然物は K562 ヒト白血病細胞に対して細胞毒性 (IC₅₀ = 15.9 μg/ml) を示し、グラム陽性菌及び陰性菌を含む多くの細菌に対して抗菌活性を示す。しかしながらそれらの作用機序に関する報告は未だなされておらず、その生物活性発見メカニズムの解明が待たれるところである。Haliclonein A の特異な構造及び生物活性に興味を持ち、本天然物の効率的かつ独自性の高い合成経路を目指し研究に着手した。

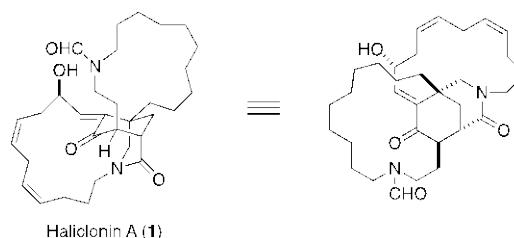
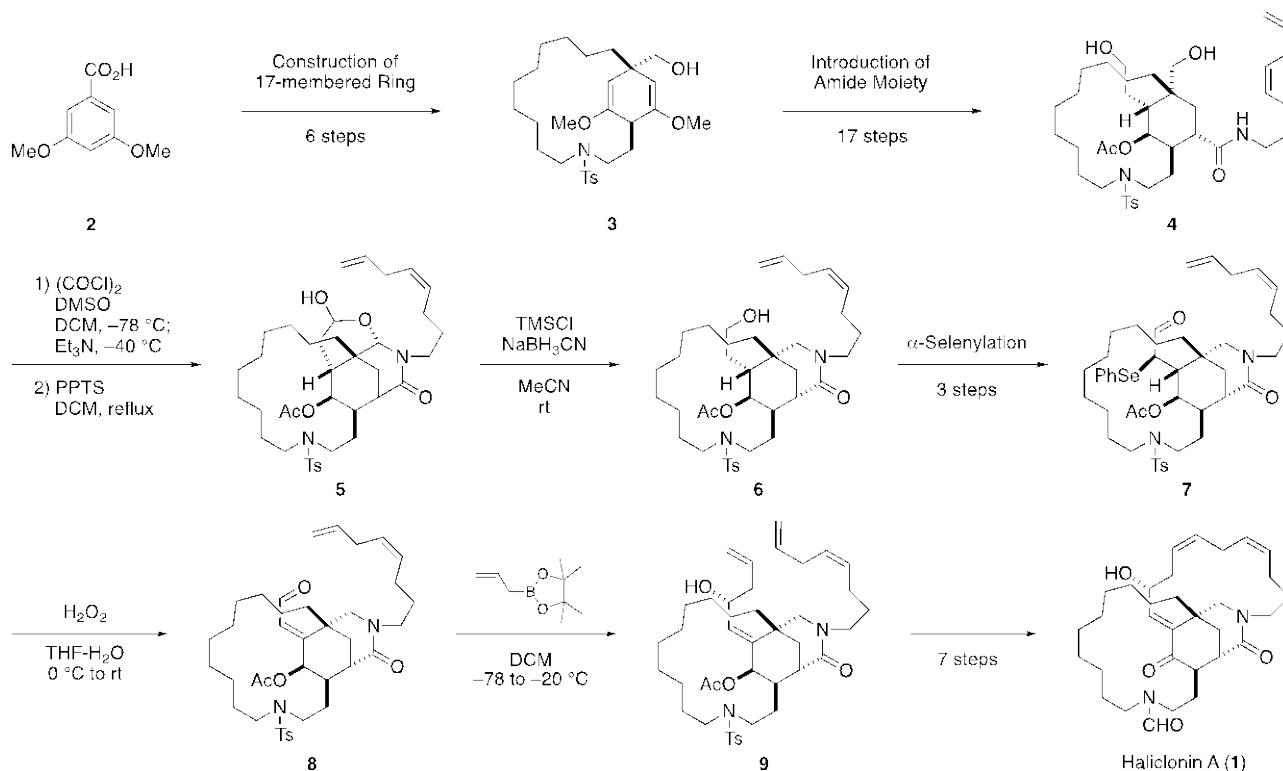


Figure 1. Haliclonein A

市販の 3,5-ジメトキシ安息香酸 **2** を原料とし、Birch 還元、閉環メタセシスを含む六工程で化合物 **3** を得た²。その後、分子内シクロプロパン化反応、アミド形成を含む十七工程で化合物 **4** へと変換した。化合物 **4** に対し、Swern 酸化にてジアルデヒドへと変換した後、PPTS 存在下加熱することで連続的な環化反応が進行し、化合物 **5** が得られた。**5** の N,O-アセタールを還元することで **6** へと変換し、3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の構築に成功した。続いて、化合物 **6** のアルコールを酸化した後、立体選択的に α-セレノカルボニル化合物 **7** へと変換した。化合物 **7** から酸化、脱離反応にて、(E)-不飽和アルデヒド **8** へと変換した。その後、化合物 **8** に対し、アリルボロン酸ピナコールエステルを作用させ、立体選択的にアリル基を導入した。化合物 **9** から、閉環メタセシス反応にて 15 員環を構築した。最後に、脱保護やホルミル化反応などを経て、Haliclonein A (**1**) の全合成を達成した。



引用文献

- 1 Jang, K. H.; Kang, G. W.; Jeon, J.; Lim, C.; Lee, H.-S.; Sim, C. J.; Oh, K.-B.; Shin, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1713.
- 2 Orihara, K.; Kawagishi, F.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Synlett* **2018**, *29*, 769.