

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 折原 賢祐

論文題目 Haliclونin A の合成研究

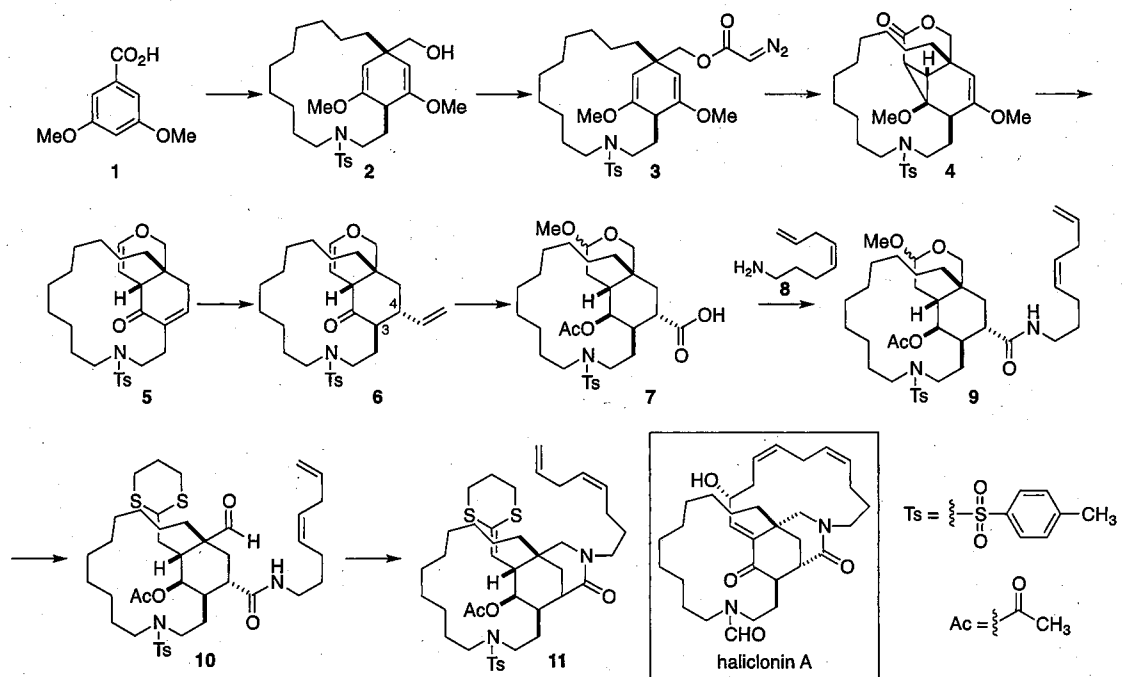
論文審査担当者

主査	名古屋大学教授	横島	聡
委員	名古屋大学教授	山本	芳彦
委員	名古屋大学准教授	兒玉	哲也
委員	名古屋大学助教	藤間	達哉

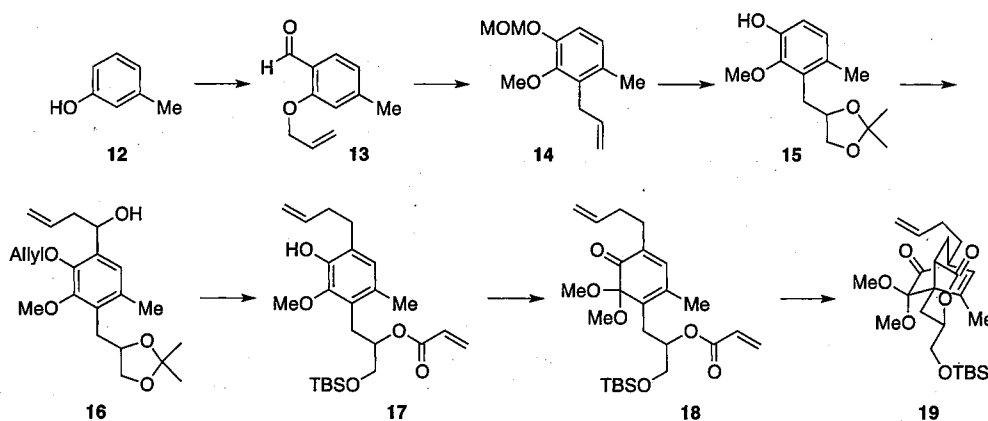
論文審査の結果の要旨

折原賢祐君は、本学大学院博士課程において、韓国近海に棲息する海綿から単離、構造決定された海洋性アルカロイドである haliclونin A の合成研究を行い、Haliclونin A の特徴的な骨格すなわち、二つの大員環が縮環した 3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の構築に関して、以下に記す知見を得た。

3,5-ジメトキシ安息香酸を原料として用い、Birch 還元によりカルボン酸の α 位に、また塩基性条件でのアルキル化によりカルボン酸の δ 位に立体選択的にアルキル側鎖の導入を行った。それらの側鎖を閉環メタセシス反応により連結し、接触水素化により二重結合を還元し、化合物 **2** を得た。**2** のヒドロキシ基にジアゾエステル部位を導入し、銅触媒を用いて分子内シクロプロパン化を行うことで **4** を得た。エノールエーテル部位の加水分解およびシクロプロパン環の開裂を含む数工程にてエノン **5** へと導いた。エノンに対するビニル銅試薬の共役付加反応および生じる銅エノラートのプロトン化は、大員環の架橋鎖を避ける側から進行し、C-3 位および C-4 位の立体化学を制御し、**6** を得た。ケトンの還元および生じた第二級アルコールの保護、エノールエーテルの環状アセタールへの変換、ビニル基のカルボン酸への酸化を行った。カルボン酸 **7** は第一級アミン **8** と縮合し、アミド **9** を得た。環状アセタール部位をジチオアセタールとして開環し、生じた第一級アルコールを酸化することでアルデヒド **10** を得た。3-アザビシクロ[3.3.1]ノナン骨格を構築するべく、アミド部位とアルデヒドとの間での還元的な結合形成を試みたところ、生じるアシルイミニウム塩に対して、ジチオアセタール部位からヒドリドの転位が起こり、ケテンジチオアセタール **11** が生成物として得られた。



上記の合成研究に並行して、より効率的に必要な官能基を有するシクロヘキサン部位の構築に関して検討を行った。*m*-クレゾール (12) を出発原料としホルミル化と水酸基のアリル化を行うことで 13 とする。次にホルミル基の MOM エーテルへの変換と、アリルエーテル部位の Claisen 転位とそれにより生じた水酸基のメチル化を行うことで 14 へと導いた。末端オレフィンに四酸化オスミウムを用いることで 1,2-ジオールとし、さらに酸性条件下、アセトニドへの変換と MOM 基の除去を一挙に行うことで 15 を得た。続いて 3 工程の変換によりベンジルアルコール 16 とした。ベンジル位の水酸基の除去と 1,2-ジオール部位の変換、及びフェノール性水酸基の脱保護を行うことで 17 へと変換した。得られた 17 を $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ を用いた酸化的脱芳香環化によりオルトキノンモノケタール 18 へと導いた。18 をトルエン中、加熱したところ目的の Diels-Alder 反応は円滑に進行し環化付加成績体 19 を得ることに成功した。なお 19 は単一のジアステレオマーとして得られており、第 2 級水酸基の立体化学により環化付加の際の面選択制が制御されていることが明らかとなった。



以上のように折原君は、haliclونin A の合成に向けて、必要な官能基を備えた環構造の構築に関して有用な知見を得た。Haliclونin A は、生物活性として K562 白血病細胞に対する細胞毒性および多様な細菌に対する抗菌活性を有することが知られている化合物であり、その合成に関する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。