



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Stereoselective Synthesis of Bioactive Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	只野, 元太
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11919号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59030
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Genta_Tadano_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 只野 元太

	主査	教授	及川 英秋
	副査	教授	谷野 圭持
審査担当者	副査	教授	鈴木 孝紀
	副査	教授	澤村 正也
	副査	教授	伊藤 肇

学 位 論 文 題 名

Stereoselective Synthesis of Bioactive Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds
(生物活性を示す含窒素複素環化合物の立体選択的合成)

含窒素複素環は多くの生物活性アルカロイドの分子構造に含まれるほか、低分子医薬品のモチーフとして重要な位置を占めている。このため、含窒素複素環化合物の立体選択的合成法の開発は、学術と応用の両面から高い関心を集めてきた。こうした背景のもと著者は、医薬品のリード化合物およびアルカロイドを合成標的分子とする、含窒素複素環構築法の開発研究を展開した。本論文は、この成果を以下の3章にわたって述べたものである。

まず序章では、近年の売り上げ上位を占める低分子医薬品の化学構造を概観し、それらにおいて窒素原子が重要な役割を果たしている点を紹介している。さらに、主に平面性の高い sp^2 炭素で構成された既存の低分子医薬品の限界を指摘し、 sp^3 炭素に富む化合物の合成を指向した本研究の意義を説明している。

第1章では、多数の天然物および非天然の生物活性化合物に広く含まれる多置換ピロリジン骨格の構築を述べている。抗インフルエンザ薬として用いられるノイラミニダーゼ阻害剤の分子設計を行い、具体的には、活性化合物として知られるピロリジン誘導体 A-315675 の構造をモチーフとする新規化合物の立体選択的合成を検討している。まず、抗生物質の原料として入手可能なジアゾ化合物を環化させてカルバペネム誘導体とした後、 β -ラクタム部の開環反応によりピロリジン誘導体を得た。さらに、側鎖上のカルボン酸の Curtius 転位によりアミノ基を導入後、カルバマートの開環反応を経て目的化合物の合成に成功している。

第2章では、放線菌から単離された抗腫瘍活性を示す天然物アルテミシジンの全合成研究を展開している。アルテミシジンはヘキサヒドロ-6-アザインデン骨格上に β -ヒドロキシ- α , α -二置換アミノ酸およびスルホンアミド側鎖を含むユニークな構造を有し、多くの合成化学者の関心を集めてきた。申請者は、その短工程全合成を目指し、鍵工程としてピリジン誘導体の部分還元を設定すると共に、分子内溝呂木-Heck 反応により5員環を形成する計画を立案している。最初に、ピリジン誘導体から調製したアニオンとエナミド部位を有するアルデヒドの付加反応によりプロモピリジン誘導体を合成し、その分子内溝呂木-Heck 反応を経て、含窒素四置換炭素を含む5員環の構築に成功している。その5員環上で互いに隣接する窒素原子と酸素原子の相対配置は天然物と逆であったものの、ビニル基をエステルに変換後、シリル基を除去すると自発的な異性化反応が進行し、望みの立体化学を有する化合物が得られることを見出している。次に、鍵反応となるピリジンの立体選択的部分還元は、N-メチルピリジニウム塩の水素化ホウ素ナトリウム還元と Pd/C 触媒存在下での接触水素化で達成さ

れ、望みの相対配置を有するビスクロ化合物を得ている。最後に 4 工程で官能基変換とアミド側鎖の導入を行い、17 工程と効率的なアルテミシジンの全合成を達成している。

これを要するに著者は、興味深い生物活性を示す含窒素複素環化合物を対象に、それらの合成に必要な骨格構築法を開発した。すなわち、カルバペネム誘導体の多置換ピロリジン誘導体への変換法を開発し、ノイラミニダーゼ阻害剤候補化合物を合成した。また、ピリジンの立体選択的部分還元を鍵とする天然物アルテミシジンの全合成を達成している。これらの成果は、様々な生物活性アルカロイドの効率的合成につながる最先端の成果として高く評価されると共に、含窒素複素環骨格を有する医薬品候補化合物の合成に新たな方法論を提供するものであり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士 (理学) の学位を授与される資格あるものと認める。