



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Stereoselective Synthesis of Bioactive Nitrogen-Containing Heterocyclic Compounds [an abstract of entire text]
Author(s)	只野, 元太
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/59031
Type	doctoral thesis
File Information	Genta_Tadano_summary.pdf



博士論文の要約

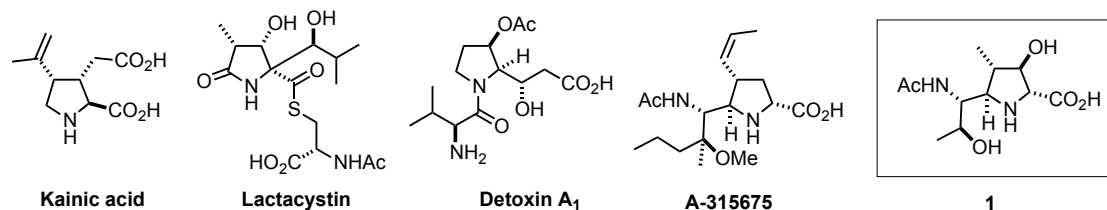
提出者：只野 元太

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)

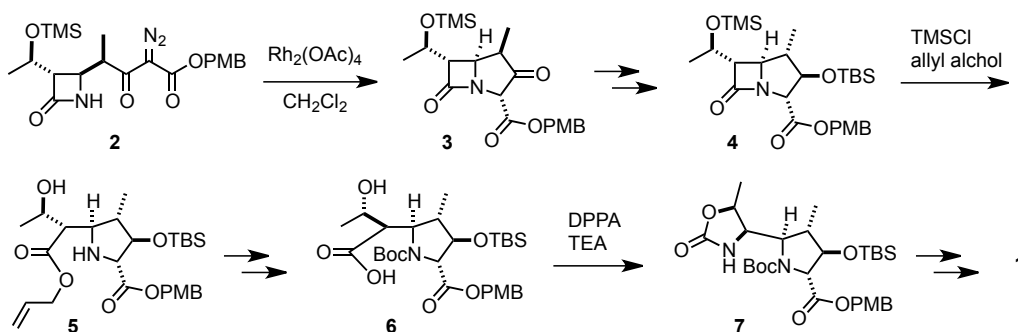
含窒素複素環は多くの生物活性アルカロイドの分子構造に含まれるほか、低分子医薬品のモチーフとして重要な位置を占めている。このため、含窒素複素環化合物の立体選択的合成法の開発は、学術と応用の両面から高い関心を集めてきた。本学位論文は、医薬品のリード化合物およびアルカロイドを合成標的分子とする、含窒素複素環構築法の開発について述べたものである。本研究の背景を述べた序論に続き、第1章では、抗インフルエンザ薬の創製を指向した多置換ピロリジン誘導体の合成を記述している。また、第2章では生物活性アルカロイドであるアルテミシジンの全合成を述べている。以下にその概要を記す。

Chapter 1. Synthesis of tetrasubstituted pyrrolidine derivatives employing β -lactam as a chiral building block

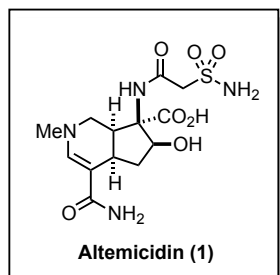
多置換ピロリジン骨格は、カイニン酸やラクタシスチンなど多数の天然物、および非天然の生物活性化合物に広く含まれる。申請者は、抗インフルエンザ薬として用いられるノイラミニダーゼ阻害剤の分子設計を行い、活性化合物として知られる A-315675 の構造をモチーフとする新規化合物 **1** の立体選択的合成を検討した。



抗生物質の原料として入手可能なジアゾ化合物 **2** を環化させてカルバペネム誘導体 **3** とし、 β -ラクタム **4** の開環反応により **5** を得た。カルボン酸 **6** の Curtius 転位によりアミノアルコール側鎖を構築後、カルバマート **7** の開環反応を経て目的化合物 **1** の合成に成功した。

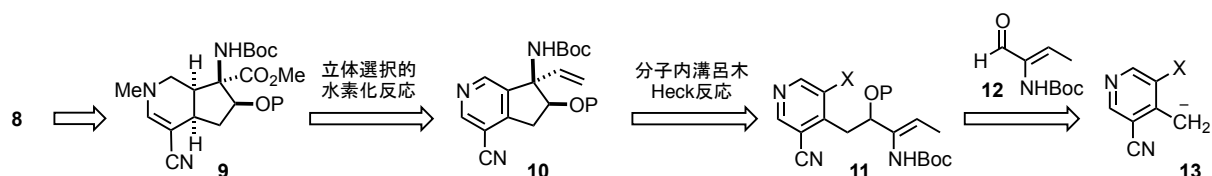


Chapter 2. Total synthesis of (±)-Altemicidin



アルテミシジン (**8**) は放線菌 *Streptomyces sioyaensis* SA-1758 から単離された抗腫瘍活性を示すアルカロイドである。**8** 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 **8** の短段階全合成を目指し、入手容易なピリジン誘導体から出発する合成戦略を立案した。以下の逆合成解析に示す通り、鍵工程としてピリジン誘導体 **10** の部分還元を設定し、

分子内溝呂木-Heck 反応により 5 員環を形成することとした。また、環化前駆体 **11** は、ピリジン誘導体から調製したアニオン **13** とアルデヒド **12** の付加反応により合成する計画である。



シアノピリジン誘導体 **14** からアニオンを調製し、アルデヒド **12** との付加反応により側鎖を伸長した。水酸基をシリル基で保護した後、tri(2-furyl)phosphine を配位子として **15** の分子内溝呂木-Heck 反応を行い、含窒素四置換炭素を含む 5 員環を構築した。**16** 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 **8** と逆であったが、申請者は以下の効率的立体反転法を見出している。すなわち、**16** のビニル基を酸化切断してエステル **17** に変換後、TBAF を作用させて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 **18** が得られた。次に、鍵反応となるピリジンの立体選択的部分還元を検討した。まず、ピリジン誘導体 **18** に MeOTf を作用させて得た N-メチルピリジニウム塩を NaBH₄ でジヒドロピリジン **19** に部分還元した。2 級水酸基を嵩高いシリル基で保護し、得られた **20** を Pd/C 触媒存在下で 1 気圧の水素と反応させたところ、望みの相対配置を有する **21** が選択的に生成した。さらに 4 工程で官能基変換とアミド側鎖の導入を行い、**8** の短工程全合成を達成した。

