

論文要旨

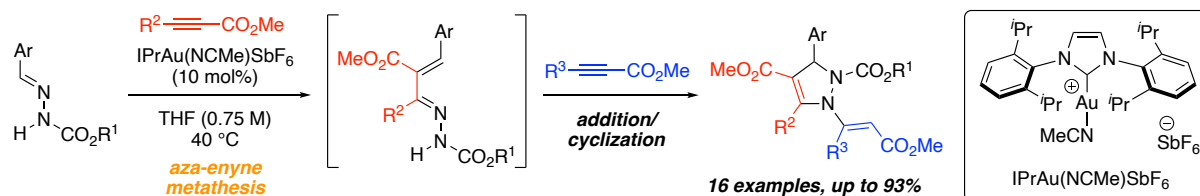
序論

酸素や窒素、硫黄などのヘテロ原子を環内に有する複素環は、その環骨格やヘテロ原子の特性に基づいた多様な機能が発現されるため、低分子医薬の母核として広く利用されている。特に、含窒素複素環は WHO により国際一般名 (INN: International Nonproprietary Name) が定められた低分子医薬の約 6 割に含まれている重要な化合物群である¹⁾。したがって、含窒素複素環合成法の開発は創薬化学分野および有機合成化学分野において重要な研究課題の一つである。著者は、ソフトなルイス酸である金触媒を用いた連続反応を基盤とした含窒素複素環構築法の開発を目指し、研究に着手した。

本論

第一章 ワンポット多置換ピラゾリン骨格構築法の開発²⁾

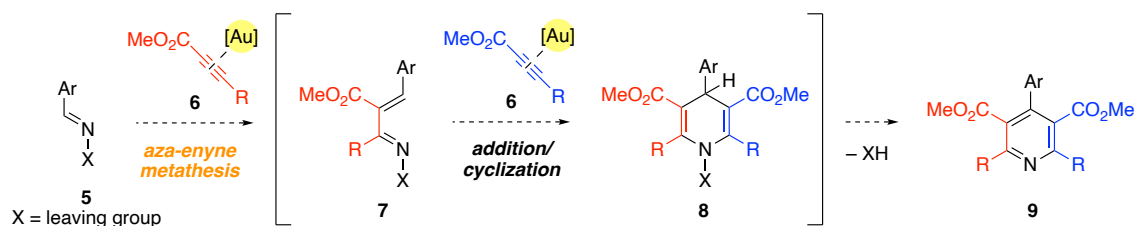
まずは当研究室で偶然見出されたピラゾリン骨格構築法を検討した。反応条件を精査した結果、幅広い基質に適用でき、多様なピラゾリン誘導体を高収率で与えるワンポット条件を見出した。さらに、反応に用いるアルキンの当量を制御することで異種三成分連結反応へ展開することに成功した (Scheme 2)。また、本反応における一段階目のアザエニンメタセシスおよび二段階目の付加/環化反応の進行には、いずれも金触媒が必須であることを確認した。したがって、本反応は一つの金錯体が異なる二種の反応サイクルを触媒するオートタンデム触媒反応³⁾に分類される。



Scheme 2. Optimal Conditions of Pyrazoline Synthesis

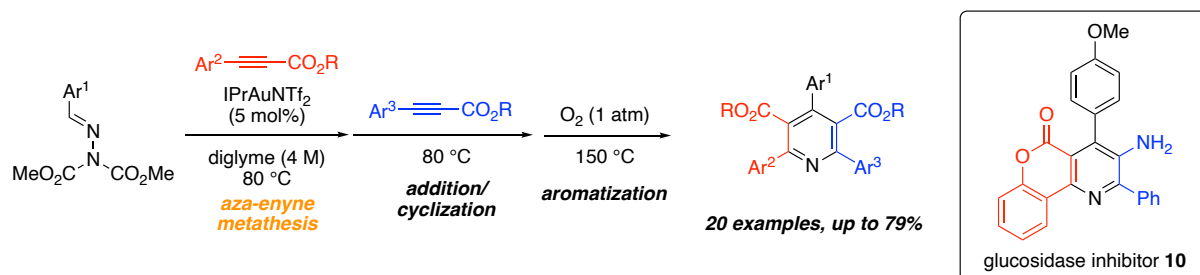
第二章 ワンポット多置換ピリジン骨格構築法の開発⁴⁾

金触媒によるアザエニンメタセシスを利用した含窒素複素環構築法開発のさらなる展開として、多置換ピリジン骨格のワンポット構築を計画した。すなわち、窒素上に脱離基を配置したイミン誘導体 **5** に対し、金触媒共存下アルキン **6** を作用させることで、アザエニンメタセシスによる 1-アザジエン **7** の生成および付加/環化反応によるジヒドロピリジン **8** の形成後、窒素上の置換基の脱離に伴う芳香環化が進行し、多置換ピリジン **9** を一挙に構築できると考えた (Scheme 3)。



Scheme 3. Working Hypothesis for Pyridine Formation

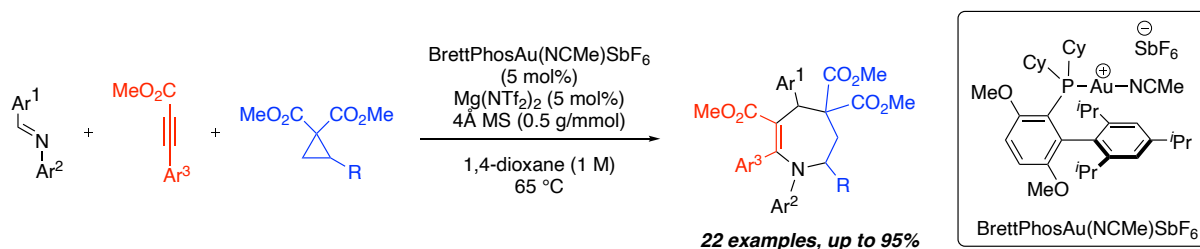
反応基質の脱離基や反応条件を精査した結果、多置換ピリジンをワンポット合成する最適条件を見出した。本反応の基質適用範囲は広く、反応に用いるアルキンの当量を調整することで、異なる二種のアルキンを組み込んだ非対称ピリジンの合成にも成功した (**Scheme 4**)。さらに、独自のワンポット多置換ピリジン構築を鍵反応とした α -グルコシダーゼ阻害活性化合物 **10**⁵⁾の短工程合成を達成し、本反応の有用性を実証した。



Scheme 4. Optimal Conditions for Pyridine Synthesis

第三章 ワンポット多置換アゼピン骨格構築法の開発⁶⁾

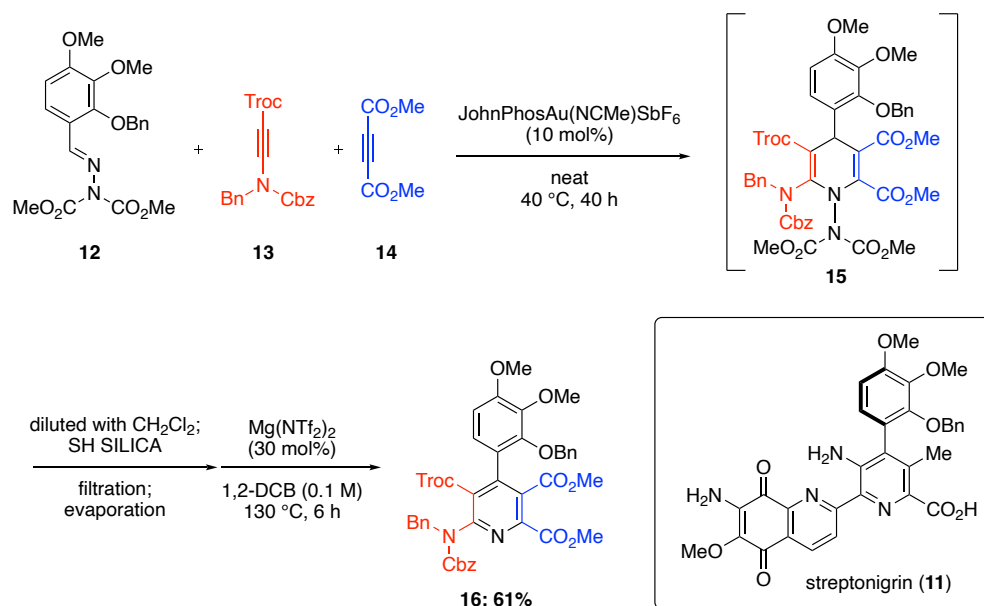
次に、アザエニンメタセシスにより生じる 1-アザジエンに対して、シクロプロパン誘導体を作用させれば、歪んだ三員環の開裂を伴う [4+3]環化付加が進行してアゼピン骨格を構築できると考えた。種々検討の結果、金錯体とマグネシウム錯体によるオルソゴナルリレー触媒反応⁷⁾により、アゼピン骨格をワンポット構築できる条件を見出した (**Scheme 5**)。なお、本反応は 1-アザジエンとシクロプロパンとの [4+3]付加環化によるアゼピン合成の世界初の例である。



Scheme 5. Optimal Conditions of Azepine Synthesis

第四章 Streptonigrin の合成研究

Streptonigrin (**11**)は、放線菌 *Streptomyces flocculus* より単離⁸⁾された抗生物質であり、強力な抗腫瘍活性を示す。これまで 5 つの研究グループにより全合成が報告された⁹⁾が、いずれも完全置換ピリジン骨格構築に多段階を要するという課題が残されていた。そこで、第二章で確立した多置換ピリジン構築法を利用すれば、完全置換ピリジン骨格を迅速に構築できると考えた。種々条件検討の結果、金触媒共存下 **12** とイナミド **13**、DMAD (**14**)を作用させることで、完全置換ピリジン核 **15** の合成に成功した (**Scheme 6**)。このような中間体の単離・精製を行わずに複数の反応を連続的に行う手法はテレスコープ合成に分類される。



Scheme 6. Synthetic Study for Streptonigrin

結論

本博士研究では、金触媒によるイミン誘導体とアルキンとのアザエニンメタセシスを基盤とした多置換含窒素複素環のワンポット構築法を開発した。本反応によって、入手容易な原料から複数の官能基を有した含窒素複素環の迅速な供給が可能になり、低分子医薬の合成に活用されることが期待される。

References

- 1) E. Vitaku, D. T. Smith, and J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.
- 2) K. Sugimoto, S. Kosuge, T. Sugita, Y. Miura, K. Tsuge, Y. Matsuya, *Org. Lett.* **2021**, 23, 3981.
- 3) D. E. Fogg, and E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365.
- 4) S. Kosuge, Y. Araki, K. Tsuge, K. Sugimoto, Y. Matsuya, *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 6973.
- 5) M. Adib, F. Peytam, M. Rahmanian-Jazi, M. Mohammadi-Khanaposhtani, S. Mahernia, H. R. Bijanzadeh, M. Jahani, S. Imanparast, M. A. Faramarzi, M. Mahdavi, B. Larijani, *New J. Chem.* **2018**, 42, 17268.
- 6) S. Kosuge, Y. Kiraku, K. Tsuge, K. Sugimoto, Y. Matsuya, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 4674.
- 7) N. T. Patil, V. S. Shinde, and B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 211.
- 8) K. V. Rao, and W. P. Cullen, *Antibiot. Annu.* **1959–1960**, 950.
- 9) a) F. Z. Basha, S. Hibino, D. Kim, W. E. Pye, T.-T. Wu, S. M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3962. b) A. S. Kende, D. P. Lorah, R. J. Boatman, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 1271. c) D. L. Boger, and J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 5745. d) T. J. Donohoe, C. R. Jones, and L. C. A. Barbosa, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16418. e) L. F. V. Pérez, S. P. J. T. Bachollet, N. V. Orlov, K. P. M. Kopf, J. P. A. Harrity, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202213692.