

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	抗炎症作用を持つ12-HHTとMaresin 1の合成、SN2'反応を用いたSporochinolの合成、及びsp3炭素上でのカップリング反応の開発
Title(English)	
著者(和文)	東條敏史
Author(English)	Toshifumi Tojo
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9817号, 授与年月日:2015年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小林 雄一,占部 弘和,栗原 正明,森 俊明,秦 猛志,松田 知子
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9817号, Conferred date:2015/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

抗炎症作用を持つ 12-HHT と Maresin 1 の合成、 S_N2' 反応を用いた Sporochinol の合成、及び sp^3 炭素上でのカップリング反応の開発

東條 敏史

【緒言】

生体内で様々な作用を示す生理活性物質には、生体内での作用が有用であるため生化学の分野において注目を集めている物質が多数存在する。しかし、その大半は生体内から微量にしか得られないため、メカニズムの詳細な解明、及び新規薬剤の創製を視野に入れた構造活性相関研究に支障が生じている。したがって、有機合成というアプローチで大量にかつ高純度でターゲット化合物を供給する方法の確立が求められている。一方で、様々な生理活性物質の合成に展開可能な力量ある反応開発も必要不可欠である。これらの背景を踏まえ本論文では、抗炎症作用を持つ 12-HHT と Maresin 1 の合成、不斉四級炭素を持つ Sporochinol A の合成、及び第 2 級炭素上での sp^3 カップリング反応の開発を行った。各章にて詳細を述べる。

【論文の構成と要旨】

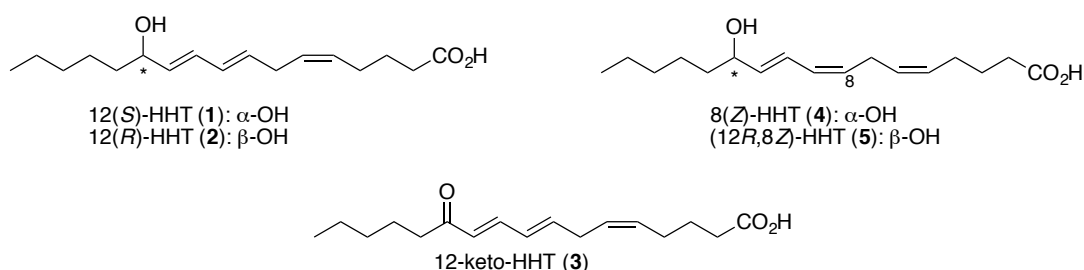
本論文は、以下の 6 章より構成されている。

第1章 序論

ターゲットとしている生理活性物質の概略、及び当研究室で確立している方法を踏まえ、本研究の背景と目的を言及している。

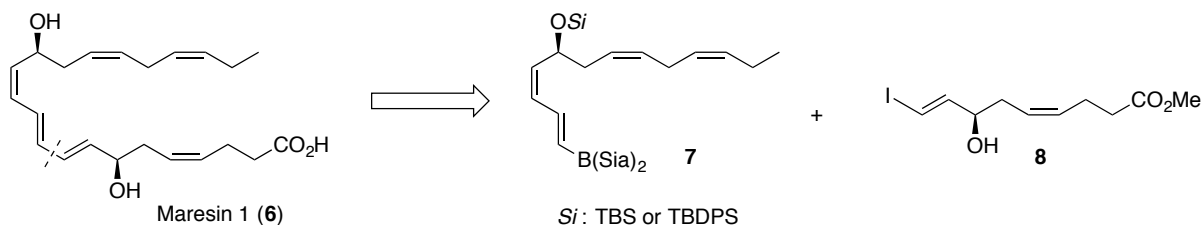
第2章 12-HHT およびアナログの合成

12-HHT はアラキドン酸由来の代謝物であり、アスピリンの副作用に起因すると考えられる皮膚潰瘍の新規治療薬開発の可能性を秘めている。しかし、天然からは微量にしか得られず構造活性相関研究は十分に行われていない。そこで、構造活性相関研究を視野に入れ、天然体である 12(*S*)-HHT (**1**)及びその立体異性体、構造異性体の合成法の開発を行った。



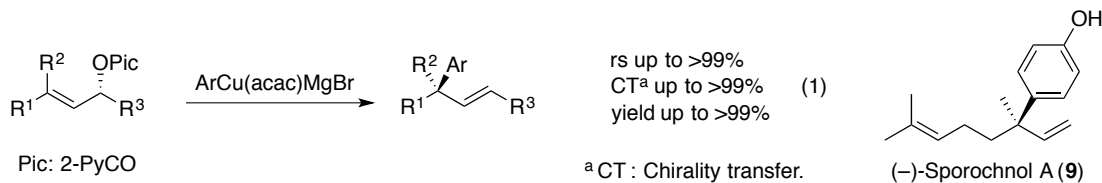
第3章 Maresin 1 の合成

ω -3 脂肪酸のひとつであるドコサヘキサエン酸 (DHA)から生合成される Maresin 1 (**6**)は炎症時に発現するマクロファージ由来の脂質メディエーターである。過去に合成例が報告されているが、いずれの方法も共役トリエン構造を高選択的に構築できていない。構造活性相関研究を行う際、純度の高いサンプルが要求される。以上の背景を踏まえ、Maresin 1 (**6**)の共役トリエン構造を高選択的、かつ高収率に構築できる合成法を確立した。



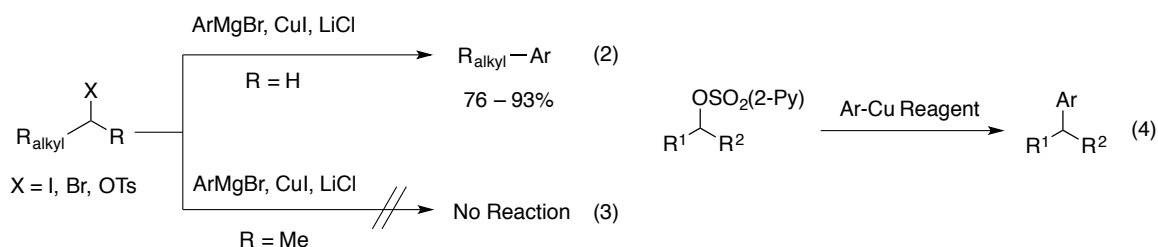
第4章 Sporochinol A の合成

当研究室ではピコリン酸基を持つアリルピコリン酸エステルに対して ArMgBr と $\text{Cu}(\text{acac})_2$ から調製した $\text{ArCu}(\text{acac})\text{MgBr}$ を反応させ、位置選択的かつ立体選択的に不斉四級炭素を構築する手法を開発している (式 1)。不斉四級炭素を持つ生理活性物質の合成への適用という観点から、この手法を用いて(-)-Sporochinol A (9)を合成した。



第5章 sp^3 炭素上でのカップリング反応の開発

当研究室では LiCl 存在下、有機銅試薬を用いて第1級ハロゲン化アルキルとアリールアニオンとの sp^3 カップリング反応に成功している (式 2)。しかし、第2級炭素上では反応が進行しない点が課題として挙げられる (式 3)。そこで、より脱離能の高い2-ピリジルスルホニル基を脱離基とする第2級 sp^3 炭素上でのカップリング反応を開発した (式 4)。



第6章 総括

本研究で得られた知見をまとめており、考えられる今後の展開を言及している。