

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)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： 生体分子機能工学	専攻	申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学)
Department of		Academic Degree Requested Doctor of
学生氏名： 東條敏史		指導教員 (主)： 小林雄一 教授
Student's Name		Academic Advisor(main)
		指導教員 (副)： 占部弘和 教授
		Academic Advisor(sub)

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

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効率的な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。

第 1 章の「序論」では本論文でターゲットとしている抗炎症作用を持つ生理活性物質の概略、及び光学活性な基質を用いた不斉四級炭素構築法、遷移金属を用いた炭素-炭素結合形成反応の現状について述べている。それらを踏まえて本論文の背景、及び意義について言及している。

第 2 章では「12-HHT およびアナログの合成」について述べている。頭痛薬であるアスピリンが原因となって誘導される潰瘍を抑制する 12-HHT、およびそのアナログの合成法の開発を行った。具体的には、12(S)-HHT、12(R)-HHT、および 12-keto-HHT は速度論分割により高い光学純度で合成したアルコールを共通中間体として、これに残りのフラグメントを鈴木-宮浦カップリング、Wittig 反応を用いて連結して合成した。構造異性体である 8(Z)-HHT、および(12R,8Z)-HHT は Wittig 反応を行って高選択的に得られた。さらに、合成した 12(S)-HHT およびアナログのヒト BLT2 受容体に対する EC_{50} を算出し、12-HHT の水酸基、および共役ジエン構造が活性に影響を与えていることを明らかにした。

第 3 章では「Maresin 1 の合成」について述べている。 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 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。従来の合成法では、菌頭カップリングの後のトランス・エンインを水素化してトランス、シス・ジエンに変換する水素化が効率的に進行しない。それに対して、著者は Maresin 1 の水酸基を含むビニルボラン中間体とビニルヨウ素中間体をシャープレス不斉エポキシ化反応及び野依不斉水素化を用いて高立体選択的に合成した。続いて、これらの中間体を鈴木-宮浦カップリングを用いて連結すると同時に共役トリエンを構築し、高立体選択的な Maresin 1 の合成を達成した。

第 4 章では「Sporochinol A の合成」について述べている。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アリールグリニヤール試薬 ($ArMgBr$) と $Cu(acac)_2$ から調製した $ArCu(acac)MgBr$ 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。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 の不斉炭素中心を高位置選択的、及び立体選択的に合成した。Sporochinol A を合成する際、ピコリン酸エステル中間体をシャープレス不斉エポキシ化反応と野依不斉水素化を用いる 2 つの方法で合成した。前者は短工程かつ高い光学純度で構築できる手法であり、後者は総収率に優れ簡便にアナログ体を合成できる特長がある。

第 5 章では「 sp^3 炭素上でのカップリング反応の開発」を述べている。従来の手法では困難であった第 2 級 sp^3 炭素上におけるアリールアニオンとのカップリング反応を開発するため、脱離基として 2-ピリジルスルホニル基を用いて検討を行った。この脱離基は、元々反応性の高いスルホニル基がピコリン酸と同様にピリジン環による電子求引性と金属カチオンに対するキレーションに起因する活性化を受け、脱離能が極めて高くなっていると考えられる。実際、2-ピリジルスルホネートに $LiCl$ 存在下、 sp^2 炭素銅試薬を反応させるとカップリング反応が進行した。さらに、光学活性な基質を用いて、本論文におけるカップリング反応が S_N2 型で進行することを明らかにした。

第 6 章「総括」では、12-HHT とそのアナログの合成法を開発し、構造活性相関研究が可能になったこと、Maresin 1 を高立体選択的に合成したこと、 S_N2' 反応を用いて Sporochinol A の合成法を開発したこと、及び 2-ピリジルスルホニル基を脱離基とする第 2 級炭素上における sp^3 カップリング反応を開発したことをまとめ、その結果から考えられる今後の展開について言及している。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2 R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻 : Department of	生体分子機能工学	専攻	申請学位 (専攻分野) : Academic Degree Requested	博士 (工学) Doctor of (Engineering)
学生氏名 : Student's Name	東條敏史		指導教員 (主) : Academic Advisor(main)	小林雄一 教授
			指導教員 (副) : Academic Advisor(sub)	占部弘和 教授

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

There are many bioactive compounds whose roles in vivo are useful for us. However, because of difficulty to obtain these compounds from nature, we have trouble for the elucidation of mechanism and the development of drugs. Consequently, the synthesis of bioactive compounds using organic chemistry is required. The author studied syntheses of 12-HHT, Maresin 1, and Sporochinol A and Cu-catalyzed sp^3 coupling reaction with 2-pyridylsulfonyl group.

First, the author described about the background of objective substances in chapter 1.

In Chapter 2, the author mentioned syntheses of 12(S)-HHT and its analogues. 12-HHT has bioactivity against the side effects of aspirin. Natural 12(S)-HHT and its analogues were synthesized for structure-activity relationship study. The Suzuki-Miyaura coupling was used for construction of the diene moiety of 12(S)-HHT and analogues of (12R)- and 12-keto-types, whereas Wittig reaction was used for the synthesis of (8Z)- and (12R,8Z)-isomers. The result of structure-activity relationship study revealed that regio- and stereoselectivity of hydroxyl group and olefin are important.

Synthesis of Maresin 1 is mentioned in Chapter 3. Maresin 1 is a potent mediator that inhibits infiltration. The previous synthesis of Maresin 1 suffers from the low stereoselectivity of constructing the conjugated triene. The author synthesized the conjugated triene system of Maresin 1 by Pd-catalyzed coupling of the dienyborane with the vinyl iodide. The stereogenic centers were created by Ru-catalyzed asymmetric reduction of ketone and asymmetric epoxidation of the racemic alcohol, respectively.

In Chapter 4, the author explained the synthesis of Sporochinol A. The allylic substitution of secondary allylic picolinate and copper reagents for the construction of a quaternary carbon was applied to synthesis of sporochinol. The enantiomerically enriched allylic picolinate was synthesized through the asymmetric hydrogen transfer of the acetylene ketone. The key allylic substitution of the allylic picolinate proceeded with 95% chirality transfer with 98% regioselectivity to afford anti S_N2' product in 89% yield.

Cu-catalyzed sp^3 coupling reaction with 2-pyridylsulfonyl group was mentioned in Chapter 5. In our laboratory, Cu-catalyzed coupling reaction of alkyl bromides with aryl anions were found to proceed. However, this method is not applicable to secondary substrates. In this Chapter, coupling reaction of secondary alcohol derivatives with aryl anions was investigated to find the 2-pyridylsulfonyl group as a reactive leaving group. The reaction proceeded with inversion of the stereochemistry.

Finally, the author summarized the thesis and future prospects. The author accomplished syntheses of 12-HHT, Maresin 1 and Sporochinol A, and development of Cu-catalyzed sp^3 coupling reaction with 2-pyridylsulfonyl group.

備考 : 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意 : 論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).