

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Sporochnol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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名	東條 敏史		
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名
	主査	小林 雄一	教授	審査員	秦 猛志	准教授
	審査員	占部 弘和	教授		松田 知子	講師
		栗原 正明	教授			
		森 俊明	准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「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」と題し、新規抗炎症剤開発の可能性を秘め生化学の分野で大きな注目を集めている 12-HHT 及び Maresin 1 の有機合成法の開発、ピコリン酸を脱離基とする不斉四級炭素構築法を用いた Sporochinol A の合成研究、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 カップリング反応の開発に関して述べたものであり、全 6 章で構成されている。

第 1 章「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「12-HHT およびアナログの合成」では、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を開発したことについて述べている。具体的には、12(S)-HHT、12(R)-HHT、および 12-keto-HHT の合成で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ている。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合成できたと述べている。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ている。

第 3 章「Maresin 1 の合成」では、高い抗炎症作用を持つことから生化学の分野で注目を集めている Maresin 1 の合成法について述べている。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。それに対し本論文では、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、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 合成を達成している。

第 4 章「Sporochinol A の合成」では、 S_N2' 反応を用いた不斉四級炭素構築法を活用して Sporochinol A の合成研究を行っている。すなわち、ピコリン酸基を持つアリルピコリン酸エステル中間体に対してアリールグリニャール試薬($ArMgBr$)と $Cu(acac)_2$ から調製した $ArCu(acac)MgBr$ を反応させ、Sporochinol A の不斉炭素中心を高い位置選択性および立体選択性で構築している。ピコリン酸エステル中間体は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 つの方法で合成している。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「 sp^3 炭素上でのカップリング反応の開発」では、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研究している。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たことが述べられている。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てカップリング反応を実現している。さらに、光学活性な基質を用いた研究から、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ている。

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。

これを要するに、本論文は、構造活性相関研究にも使える生理活性物質の合成法の構築、及び様々な生理活性物質の合成に展開可能な効率的な反応の開発を達成しており、工學上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって本論文は、博士(工学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」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。