

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 後藤 智見

後藤智見は、「オメガ 3 脂肪酸由来の抗炎症性脂質メディエーターの全合成」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

脂質メディエーターは、生体内において多様な生理活性を発現する脂質分子である。近年、魚油に多く含まれる ω -3 脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)に由来する抗炎症性脂質メディエーターが多く発見され、注目されている。最近有田らは、マウス急性腹膜炎モデルにおける炎症収束期腹腔内滲出液のリピドミクスにより、DHA と EPA 由来の新規代謝物を見出し、14,20-ジヒドロキシ-4*Z*,7*Z*,10*Z*,12*E*,16*Z*,18*E*-ドコサヘキサエン酸(14,20-diHDHA, **1**)と 12-ヒドロキシ-5*Z*,8*Z*,10*E*,14*Z*-17,18-エポキシエイコサテトラエン酸(12-hydroxy-17,18-EpETE, **2**)が、強力な抗炎症活性を示すことを明らかにした。**1** と **2** の平面構造と二重結合の立体化学は、MS/MS 解析と UV スペクトルからそれぞれ推定された。しかし、単離された代謝物は極微量であったため、これらの化合物が有するヒドロキシ基やエポキシドの立体化学は未決定であった。

そこで後藤は、完全構造決定と構造活性相関研究、生物学的研究への量的供給を目的とし、新規脂質メディエーター**1** と **2** のヒドロキシ基とエポキシドに関する 4 種立体異性体すべての全合成を行うこととした。具体的には、**1** の C14,20 位における 4 種立体異性体(14*S*,20*R*-), (14*S*,20*S*-), (14*R*,20*R*-), (14*R*,20*S*-)-diHDHAs (**1aa**, **1ab**, **1ba**, **1bb**)、**2** の C12 ヒドロキシ基と C17,18 エポキシドに関する 4 種立体異性体 (12*S*)-hydroxy-(17*R*,18*S*-), (12*S*)-hydroxy-(17*S*,18*R*-), (12*R*)-hydroxy-(17*R*,18*S*-), (12*R*)-hydroxy-(17*S*,18*R*-)-EpETEs (**2aa**, **2ab**, **2ba**, **2bb**)の合成を計画した。

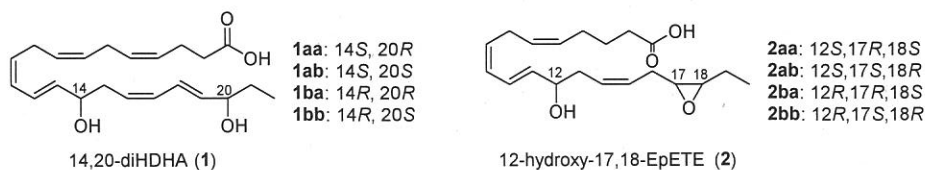


Figure 1. Structures of 14,20-diHDHA and 12-hydroxy-17,18-EpETE

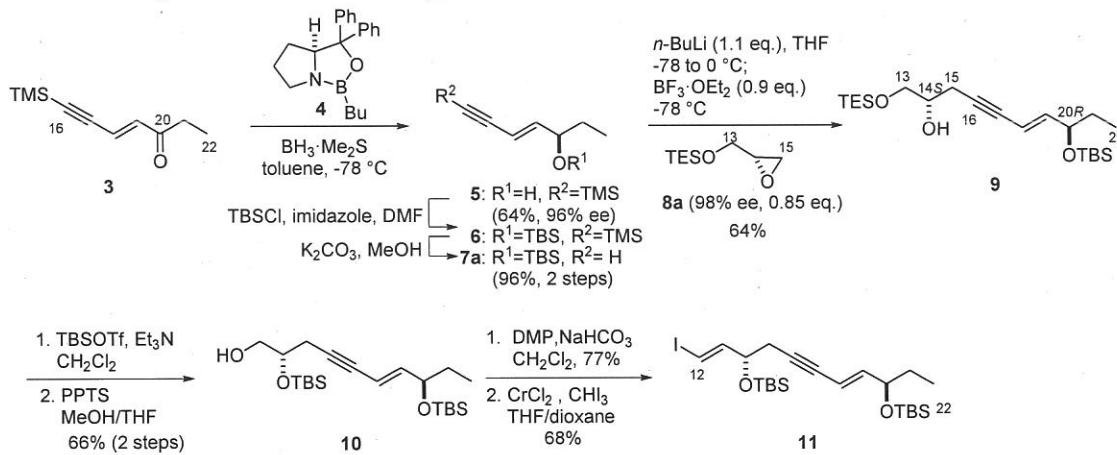
まず後藤は、**1** の 4 種立体異性体のうち、(14*S*,20*R*)-diHDHA (**1aa**)の合成経路を確立した。二つのヒドロキシ基を含む C12-22 フラグメント **11** の合成を Scheme 1 に示した。ケトン **3** に対し、(*S*)-Bu-CBS オキサザボロリジン(**4**)を用いた不斉還元を適用し、*R* 配置の C20 ヒドロキシ基をエナンチオ選択的に構築した(96% ee)。その後、C20 ヒドロキシ基の TBS エーテル化と TMS 基の除去を経て、C16-22 フラグメント **7a** を合成した。**7a** から調製したりチウムアルキニドを BF₃·OEt₂ 存在下、光学活性グリシドール **8a** (98% ee)との S_N2 アルキニル化に付し、**9** を得た。新たに生じた **9** の C14 ヒドロキシ基を TBS 基で保護した後、TES 基の除去を行いアルコール **10** へと変換した。**10** の Dess-Martin 酸化と、続く THF/ジオキサン混合溶媒中での高井オレフィン化により、*E* 体のヨウ化ビニルを有する C12-22 フラグメント **11** を単一の生成物として得た。

別途合成した C1-11 フラグメント **12** と **11** を菌頭カップリングにより連結した(Scheme 2)。これにより、**1aa** の全ての炭素骨格を有するテトライン **13** を合成した。次いで 4 つのアルキンを *Z*-アルケンへと変換するため、**13** の Lindlar 還元を試みた。しかし、室温下では、目的としていたヘキサエン **14** は生成するものの、アルケンの過剰還元が競合した。一方、0 度で Lindlar 還元を行うと、4 つのアルキンのうち 3 つが還元された **15** が収率よく得られた。これは、嵩高い TBS エーテルによって立体的に遮蔽されているため、C16-17 アルキンの部分還元が遅いことが原因であると推察された。そこで後藤は、水素添加とは異なる反応機構で進行するアルキンの部分還元法として、磯部らによって報告されたアルキン-コバルト錯体の還元的脱コバルト化反応を試みた。**15** に対し Co₂(CO)₈ を作用させたところ、速やかに錯体 **16** が生成した。次いで、磯部らの条件 (*n*-Bu₃SnH, ト

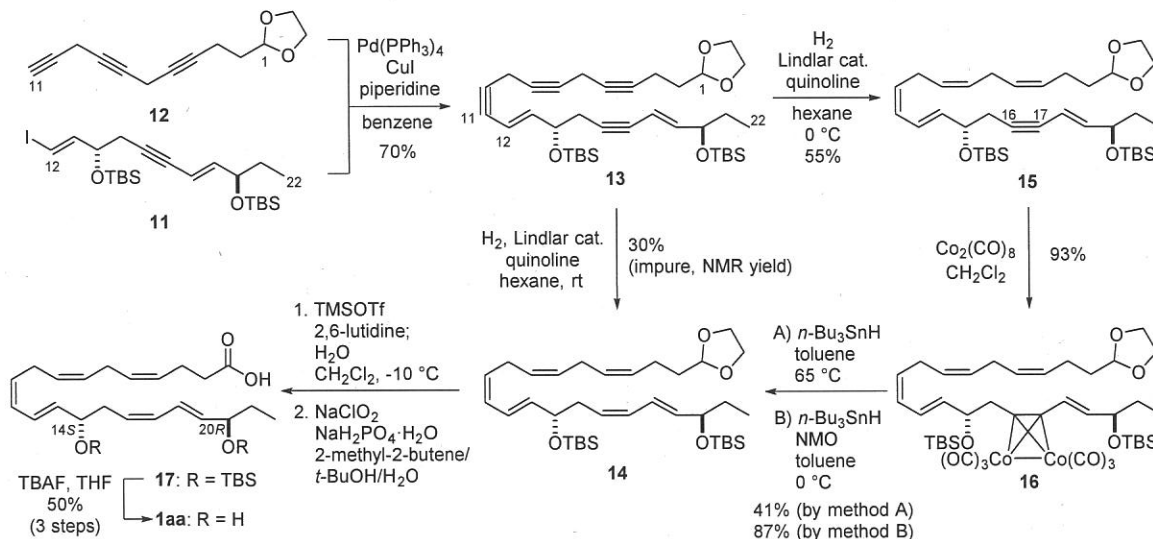
ルエン, 65 度)に従い **16** の還元的脱コバルト化を試みたところ、ヘキサエン **14** が 41%ながら生成することがわかった。また、本条件下においても基質の分解が競合した。これは、反応温度が高いことが原因であると考え、還元的脱コバルト化を促進する添加剤を探索した。その結果、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド(NMO)の添加により、還元的脱コバルト化反応は 0 度で円滑に進行し、望むヘキサエン **14** を 87%で与えることを見出した。この際、分離困難な過還元体の生成は確認されなかった。最後に **14** から、**1aa** を導いた。**14** のアセタールを TBS 基存在下、藤岡らの条件によって選択的に除去した。次いで生じたアルデヒドの酸化と、2つの TBS 基の除去を経て(14*S*,20*R*)-diHDHA (**1aa**)を全合成した。

確立した収束的合成経路により、**1aa** の 3つの立体異性体 **1ab**、**1ba**、**1bb** を光学活性なフラグメント **7** および **8** の組み合わせを変えることにより全合成した。合成した 14,20-diHDHA の 4種立体異性体は、共同研究者によって HPLC 分析に付された。天然物および合成品の HPLC 保持時間の比較から、天然物は 14*S*,20*R* の立体配置を有すると結論された。また、4種立体異性体の抗炎症性が、マウス急性腹膜炎モデルにおける好中球浸潤抑制活性として評価され、天然物と同一の立体配置をもつ **1aa** が最も強い活性を示すことが明らかにされた。

Scheme 1. Synthesis of C12-22 fragment **11**



Scheme 2. Total synthesis of (14*S*,20*R*)-diHDHA (**1aa**)

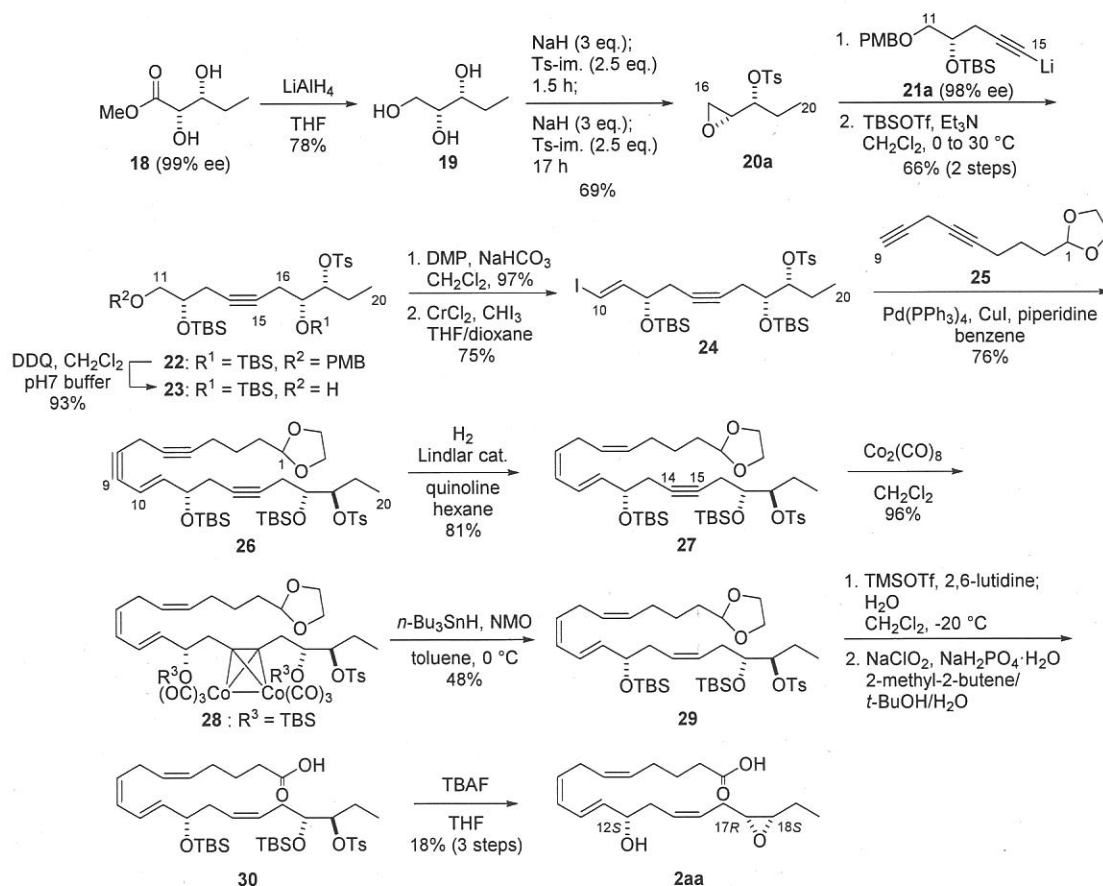


続いて後藤は、14,20-DiHDHA の全合成を基にして、12-hydroxy-17,18-EpETE (**2**)の 4種立体異性体の合成を行った。ここでは、(12*S*)-hydroxy-(17*R*,18*S*)-EpETE (**2aa**)の合成経路を示す(Scheme 3)。まず C16-20 フラグメント **20a** を合成した。光学活性ジオール **18** (99% ee)を LiAlH₄により還元し、トリオール **19** を得た。**19** に対して、水素化ナトリウム存在下、低温でトシリミダゾールを作用

させ、第一級ヒドロキシ基を選択的にトシル化し、エポキシ化を進行させた。その後、残る第二級ヒドロキシ基を室温下にてトシル化し、**20a** を合成した。**19** から **20a** への変換はワンポットで行うことで、効率的に **20a** を得ることに成功した。C11-15 フラグメントのリチウムアルキニド **21a** (98% ee) の **20a** に対する S_N2 アルキニル化を進行させ、**22** を得た。その後、C17 ヒドロキシ基の保護、PMB 基の除去を経て **23** とした後、C11 ヒドロキシ基の酸化と続く高井オレフィン化により、単一の生成物として C10-20 フラグメント **24** を得た。**24** と別途合成した C1-9 フラグメント **25** を菌頭カップリングにより連結し、標的化合物の全ての炭素骨格をもつトリエン **26** を合成した。続いて **26** を Lindlar 還元が付すと、3つのアルキンのうち2つが還元されたトリエン **27** が得られるものの、反応時間を延長してもテトラエン **28** は全く得られなかった。一方で、残った C14-15 アルキンに優先して分子内に複数存在するアルケンの還元が起こった。このことから、C14-15 アルキンは、C12,17 位の2つの TBS エーテルによって立体的に遮蔽されており、反応性が低いと判断した。そこで、**27** に対して先に述べた改良磯部還元を適用した。**27** をアルキン-コバルト錯体 **28** へ誘導した後、*n*-Bu₃SnH と、NMO を用いた還元的脱コバルト化に付した結果、テトラエン **29** を選択的に得ることに成功した(収率 52%)。最後に、アセタールの除去と生じたアルデヒドのカルボン酸への酸化、TBAF による TBS 基の除去と続く C17-18 エポキシドの構築により、(12*S*)-hydroxy-(17*R*,18*S*)-EpETE (**2aa**) の全合成を達成した。

光学活性なフラグメント **20** と **21** の組み合わせを変えることにより、**2aa** の3種立体異性体 **2ab**、**2ba**、**2bb** を再現性よく合成した。合成した4種立体異性体と天然物の HPLC 分析が共同研究者によって行われた結果、天然物は **2aa** および **2ab** と同一の構造を有する2つの混合物であると結論された。また **2aa** は、他方の天然物 **2ab** と比較して強力な抗炎症活性を示し、非天然物 **2ba** は天然物 **2ab** と非天然物 **2bb** よりも強い活性を示した。この結果から、強力な抗炎症活性の発現には、(17*R*,18*S*)-エポキシドの立体構造が重要である一方、C12 ヒドロキシ基の立体化学は活性に影響しないことが明らかとなった。

Scheme 3. Total synthesis of (12*S*)-hydroxy-(17*R*,18*S*)-EpETE (**2aa**)



以上のように後藤は、DHA と EPA 由来の新規脂質メディエーターである 14,20-diHDHA (1) と 12-hydroxy-17,18-EpETE (2) の 4 種立体異性体をそれぞれ全合成した。その際、Lindlar 還元と磯部還元を最適化することで、複数のアルキンを対応する Z-アルケンへと高化学選択的に変換したことは特筆に価する。本合成により、これまで不明であった天然物の構造を完全に決定し、構造活性相関研究から、ヒドロキシ基やエポキシドの立体化学の重要性を明らかにした。本研究は、脂質メディエーター1 および 2 の機能解明へとつながる点で重要性が高い。これらの成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬科学)の学位を授与するに値するものと認めた。