

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	シクロバクチオール類及びエポキシイソプロスタナンE2ホスホコリンの合成研究ならびにジアリールメタンを用いた求核置換反応の開発
Title(English)	
著者(和文)	川島英久
Author(English)	Hidehisa Kawashima
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9814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9814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： Department of	生体分子機能工学	専攻	申請学位 (専攻分野)： 博士 (工学)
学生氏名： Student's Name	川島英久		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 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters )

本論文は「シクロバクチオール類及びエポキシイソプロスタン E2 ホスホコリンの合成研究ならびにジアリールメタンを用いた求核置換反応の開発」と題し、創薬研究のリード化合物となりうる天然物シクロバクチオール類の合成、起炎症性活性を有するエポキシイソプロスタン E2 ホスホコリン (PEIPC) の合成研究、ならびにジアリールメチルアニオンを求核剤とする新規求核置換反応の開発に関して述べたものであり、5 章で構成されている。

第 1 章「序論」では、科学体系の中における本論文の意義について述べている。その中で、天然化合物であるシクロバクチオール類および PEIPC の合成に関連する有機化学反応の研究ならびに最近の動向について概説している。さらにジアリールメタンを求核剤とする求核置換反応を開発した経緯について、関連する最近の研究の動向を含めて述べている。

第 2 章「配座制御を利用したシクロバクチオール類の全合成研究」では、6 員環の配座制御による 2 種類の立体選択的な 4 級炭素構築法を基軸とするシクロバクチオール類の全合成研究について述べている。まずピコリン酸アリルエステルを脱離基として用いた配座制御型のアリル化反応を行ない、立体・位置選択的に 6 員環上に不斉 4 級炭素を構築している。そしてこの中間体からシクロバクチオール A および C の全合成を達成している。さらに、この反応のコンセプトを活用し、エノラートアニオンのフェニルビニルスルホキシドへのマイケル付加反応を行うことで、ピコリン酸アリルエステルを用いたアリル化反応とは逆の立体化学を有する不斉 4 級炭素を、高立体選択的に構築できることを見出し、シクロバクチオール B についても全合成を達成している。

第 3 章「五員環プロモヒドリンを経由するエポキシイソプロスタン E2 ホスホコリンの合成研究」では、起炎症性活性など様々な生理活性を有する PEIPC の高立体選択的な合成について述べている。PEIPC の過去の合成例では、この化合物を高立体選択的に合成できていなかった。本章ではクライゼン転位反応を行うことで、C12 不斉炭素の高立体選択的な構築に成功している。さらに、それに続く 5 員環オレフィンの位置選択的なプロモヒドリン化反応を、再結晶体の NBS とピリジンを用いることで達成している。そしてこのプロモヒドリンから誘導された  $\alpha$ -プロモケトンに対し、 $ZnI_2$  存在下  $t$ -BuLi を作用させるとエノラートアニオンが円滑に調製でき、これを用いるアルドール反応を行うことで、高位置・立体選択的に PEIPC の形式的全合成を達成している。

第 4 章「ジアリールメタンを用いた新規求核置換反応の開発」では、リン酸エステルを脱離基として有する非対称アリル化合物に対して、ジアリールメチルアニオンを求核剤として反応させると、通常 2 級炭素上では進行しにくい求核置換反応が、迅速かつ良好に進行することを見出している。この新規求核置換反応は様々な化合物に適応可能であり、アリルアルコール誘導体のみならずベンジルアルコール誘導体など活性の高い炭素上において非常に高い反応性を示している。さらに直鎖状分子のみならず、5 員環化合物に対しても良好な反応性を示すことを見出している。

第 5 章「総括」では、6 員環の配座制御を利用したシクロバクチオール類の全合成法の確立、5 員環プロモヒドリンを経由するエポキシイソプロスタン E2 ホスホコリンの新規合成手法の開発、ならびにリン酸エステルを脱離基とするジアリールメタンを求核剤として用いた新規求核置換反応の開発に成功したことをまとめ、これらの将来についての展望を述べている。

これを要するに、本論文はこれまで天然から微量にしか供給することのできなかった天然化合物であるシクロバクチオール A, B, C ならびに PEIPC の高位置・立体選択的な合成法を開発し、さらにジアリールメチルアニオンを求核剤として用いる求核置換反応が進行することを明らかにしたことを述べたものである。

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 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).

(博士課程)  
Doctoral Program

## 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 Doctor of	(工学)
学生氏名 : Student's Name	川島英久		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)

Scientific development is supported to exploitation of various new fields. In my doctor thesis, I focused on development of the new synthesis method of natural compound and the new organic reaction. The author investigated the total synthesis of cyclobakuchiols A, B, and C (Chapter 2), the formal total synthesis of 1-palmitoyl-2-(5,6)-epoxyisoprostane E2-*sn*-glycero-3-phosphocholine (PEIPC) (Chapter 3), and the development of the new protocol for  $S_N2$  reaction of organophosphate with diarylmethyl anion (Chapter 4) as shown below.

Cyclobakuchiols A, B, and C, isolated from *Psoralea glandulosa* L. and *Psoralea corylifolia*, show an anti-inflammatory and an antipyretic effect. These compounds have three asymmetric centers on cyclohexane ring. The author constructed the three asymmetric centers of cyclobakuchiols A and C regio- and stereoselectively using conformation-controlled allylic substitution with MeMgBr-based copper reagent. Furthermore, the author has inspired by the conformation-controlled allylic substitution shown above that Michael addition of enolate generated from the derivative of methyl cyclohexanecarboxylate to  $CH_2=CHSOPh$  should proceed stereoselectively to afford the adduct, which have three asymmetric centers on cyclohexane ring. This idea was indeed realized with high stereoselectivity to afford cyclobakuchiol B in good yield.

PEIPC plays an important role in endothelial activation in atherosclerosis. The first total synthesis of this compound was reported by M. E. Jung in 2005. Recently, E. M. Carreira published another synthesis of PEIPC. However, the constructions of the several chiral carbon centers suffers from low to moderate stereoselectivities. The author reports herein a formal total synthesis of PEIPC using Claisen rearrangement, bromohydrination, and aldol reaction of the  $\alpha$ -bromoketone derived from the bromohydrin. By using the Claisen rearrangement, the stereoselectivity at C12 was secured. Furthermore, new protocols for regioselective bromohydrination and aldol reaction were established for the synthesis of the key-intermediate of PEIPC.

The reaction of the secondary allylic phosphates with anions derived from diarylmethanes was found to proceed easily with high chirality transfer and regioselectivity. A wide range of the phosphates and diarylmethanes were participated in the reaction. The reactivity and the stereochemical outcome for the cyclopentenyl phosphates is presented as well.

As a conclusion, The author attained the total synthesis of cyclobakuchiols, the formal synthesis of PEIPC, and the development of the new protocol for  $S_N2$  reaction.

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).