論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲　第　　号	氏　名	柳田　悠太

論文審査担当者：				
	主査	慶應義塾大学教授	理学博士	千田　憲孝
	副査	慶應義塾大学教授	工学博士	中田　雅也
		慶應義塾大学准教授	博士（工学）	高尾　賢一
		慶應義塾大学教授	博士（理学）	末永　聖武

(論文審査の要旨)

学士（工学），修士（理学）柳田悠太君提出の学位請求論文は，「*N*-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法の開発およびマダンガミン類の合成研究」と題し，緒論二章，本論二章，総括および実験編より成っている。

薬理作用など有用な生物活性を示す天然有機化合物の多くは窒素原子を含んでいる。これら含窒素化合物，特に含窒素四置換炭素を含む化合物を効率よく化学合成する手法の開発は，現代有機化学分野の重要な課題となっている。著者は本論文において，*N*-アルコキシアミド基に対し，異なる炭素求核剤を２回求核付加させるという新規手法による含窒素四置換炭素構築法の開発，ならびに多環性アルカロイドであるマダンガミン類の合成研究について述べている。

緒論第一章では，これまでに報告されているアミド基に対する求核付加反応に関する研究例が述べられている。また緒論第二章には，本研究の標的化合物としたマダンガミン類の構造，生物活性，過去の合成研究例が記されている。

本論第一章では，著者により展開された，*N*-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法についての詳細が述べられている。*N*-アルコキシラクタムと有機リチウム試薬との反応は，求核付加によりアミナールを与えた。生じたアミナールを酸と処理すると *N*-オキシイミニウムイオンが形成され，これは２個目の炭素求核剤と容易に反応し，含窒素四置換炭素が立体選択的に構築された。１つめの試薬にはメチル，ブチル，フェニル，フェニルエチニルリチウムなどを用いることができ，２つめの求核剤としてはアリルスズやトリメチルシリルシアニドが使用可能であった。本反応は利用できる求核剤の種類が豊富で，一般性が高く，新規かつ簡便な含窒素四置換炭素構築法であることが示された。

本論第二章にはマダンガミン類の合成研究の詳細が記載されている。マダンガミン類は海洋生物由来の五環性化合物であり，大環状アミン構造を有するなど，複雑な構造と興味ある生物活性を有しているが，天然からの供給量が少ないため，効率的な化学合成法の開発が望まれている。入手容易なグリシンから Claisen 転位により四級炭素を構築した後，閉環メタセシス反応により A 環を合成した。これより誘導したエンイン化合物に対し，パラジウム触媒を用いる環化異性化反応を適用したところ，シス縮環した AB 環化合物が得られた。C 環の構築は，エナミンに対する分子内アリル化またはアレニル化にて構築した。すなわち，アリルシランまたはプロパルギルシランを有するエナミンに酸を添加したところ，生じたアシルイミニウムイオンに対する分子内環化が進行し，良好な収率でマダンガミン類の三環性骨格，ABC 環を構築することに成功した。分子内アレニル化により生じたアレンをオゾン分解して生じるケトンに対し，Wittig 反応を行い増炭した後，マクロラクタム化にて E 環を構築し，四環性骨格 ABCE 環の構築に成功した。ここで合成された ABCE 環はマダンガミン類の共通骨格であり，マダンガミン類合成における重要中間体である。この化合物の有用性は，鈴木・宮浦カップリングによる増炭とマクロラクタム化，ついでアミド基の還元により，マダンガミン C の初の全合成を達成したことにより実証された。

総括には，本合成研究の成果がまとめられており，実験編には，本論文における実験操作および反応生成物のスペクトルデータの解析等が詳細に記述されている。

以上，著者は本研究において，*N*-アルコキシアミド基を用いた含窒素四置換炭素構築法開発に成功した。また，マダンガミン類の共通中間体の効率的な合成とマダンガミン C の全合成を達成した。この研究で示された新規反応と複雑な構造を有するアルカロイド合成は，含窒素生物活性化合物合成における重要かつ有用な方法論を提示している。著者のこれらの研究成果は，有機合成化学の進展に貢献し，理学上寄与するところが少なくない。

よって，本論文の著者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。

学識確認結果	学位請求論文を中心にして関連学術について上記審査会委員で試問を行い，当該学術に関し広く深い学識を有することを確認した。 また，語学（英語）についても十分な学力を有することを確認した。