

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	白 兼 研 史
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	工学博士 戸嶋 一敦
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>学士（工学）、修士（理学）白兼研史君提出の学位請求論文は、「アミド基選択的な求核付加反応の開発とゲフィロトキシンの全合成」と題し、緒論、本論2章、総括および実験編より成っている。</p> <p>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を効率よく化学合成する手法の開発は、有機化学分野のみならず、現代科学の重要な課題である。著者は本論文において、これまでその化学的安定性から困難とされていた、アミド基選択的な求核付加反応の開発と、同反応を利用したゲフィロトキシンの全合成研究について述べている。</p> <p>緒論には、アミド基に対する求核付加反応のこれまでの研究例が述べられている。また本研究の標的化合物としたゲフィロトキシンの生物活性、過去の合成研究などが記されている。</p> <p>本論第1章では、著者により展開された、アミド基選択的な求核付加反応についての詳細が述べられている。すなわち、アミド基の窒素原子にメトキシ基を導入した <i>N</i>-メトキシアミドを水素化ジイソブチルアルミニウムと処理し、ついでルイス酸存在下アリルスズ試薬を反応させると、オキシイミニウムイオンを経由した還元的アリル化反応が進行するという新規反応の開発に成功した。ついで水素化ジイソブチルアルミニウムに代わり、シュワルツ試薬 (Cp_2ZrHCl) をヒドリド源として用いると、同様の還元的アリル化が進行し、かつ本反応はエステル基、カルバメート基、ニトロ基など、通常のアミド基よりも反応性の高い官能基が存在しても、アミド基選択的に求核付加反応が進行することを見出した。また、炭素求核剤としてアレニルスズ、シアノ基、シリルエノールエーテル、<i>N</i>-メチルインドールなども使用できる条件を開発し、<i>N</i>-メトキシアミドを基質として用いる本反応が、種々のタイプの含窒素化合物の官能基選択的な合成に有用であることを示した。</p> <p>本論第2章には第1章で開発したアミド基選択的な求核付加反応を用いたゲフィロトキシンの全合成の詳細が記載されている。ゲフィロトキシンはコロンビア産の矢毒カエルから単離されたムスカリン拮抗作用を示す三環性化合物であり、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4-ペンテン酸からアリルシラン部位を有する <i>N</i>-メトキシアミドを合成し、これをアルデヒドと酸触媒存在下反応させると、分子内アリル化が進行し立体選択的に <i>cis</i>-ピリドン誘導体が得られた。通常のアミドでは本反応は進行しないことを確認し、<i>N</i>-メトキシ基がアミド窒素原子の反応性を制御する素子として有用であることを示した。このピリドン誘導体のラジカル環化反応によりエステル基を有する二環性ラクタムを合成した。ラクタムに対し、第1章で開発したアミド基選択的なアリル化を行ったところ、エステル基を損なうことなくアリル基を導入することに成功した。得られた化合物を増炭し、<i>N</i>-メトキシ基の還元的除去とアザマイケル反応を同時に進行させ、三環性化合物を合成した。最後にエンイン側鎖を構築し、ゲフィロトキシンの全合成を達成した。官能基選択的な反応を用いることにより、本合成（14工程、総収率9.4%）はこれまで報告されている中で、工程数が最も短く、総収率も最も高い、効率的なものである。</p> <p>総括では、本合成研究の成果がまとめられている。</p> <p>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。</p> <p>以上、著者は本研究において、<i>N</i>-メトキシアミドを活用したアミド基選択的な求核付加反応の開発に成功した。また、本反応を利用して、ゲフィロトキシンの効率的な全合成を達成した。この研究で示されたアミド基選択的な求核付加反応は、含窒素生物活性化合物の合成の新規方法論として、今後広く用いられることが期待される。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。</p> <p>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。</p>			
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。		