

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	中山 泰彰
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）中山泰彰君提出の学位請求論文は、「連続的 Overman/Claisen 転位の開発とステモナルカロイド類の合成」と題し、緒論二章、本論三章、総括および実験編より成っている。</p> <p>生物活性を示す天然有機化合物を効率よく化学合成する手法の開発は、有機合成化学ならびに創薬化学の重要な課題である。著者は本論文において、不斉転写を伴う連続的 Overman/Claisen 転位反応の開発と、同反応を利用したステモナルカロイド類の合成研究について述べている。</p> <p>緒論第一章には、Overman 転位などのシグマトロピー転位反応の一般的特徴、これまで報告されているアリルアルコールへの適用例、アリル 1,2-ジオールへの応用例などが述べられている。緒論第二章では、本研究の標的化合物としたステモナルカロイドについて、特にネオステニンとその類縁体であるステニンの構造、生物活性、これまでに報告された合成研究例などが記されている。</p> <p>本論第一章では、アリル-1,2-ジオールに対する Overman/Claisen 転位の開発について述べている。酒石酸などより合成したアリル-1,2-ジオールを小過剰のトリクロロアセトニトリルと処理すると、良好な収率で環状オルトアミドが生成した。これを触媒量のブチルヒドロキシトルエン存在下、封管中 180 °C に加熱すると、平衡反応によりアリルイミデートが生成し、Overman 転位が 1 回のみ進行したアリルアルコールを与えた。これを同一フラスコ内にて 2-ニトロフェノール存在下、オルト酢酸トリメチルと加熱すると Johnson–Claisen 転位が進行し、対応する転位体が単一の立体異性体として得られた。以上のように、環状オルトアミドの平衡反応を利用して、保護基の着脱を経由せずワンポットにて 2 種類の異なる転位反応が進行することを見出した。ここで開発された連続的 Overman/Claisen 転位反応は、ジオール部の保護・脱保護の工程を必要とせず、かつ転位は完全な不斉転写を伴って進行するので、有用化合物の効率的な新規合成法となる。</p> <p>本論第二章には第一章で開発した連続的 Overman/Claisen 転位反応を用いた、ステモナルカロイドの一つである (-)-ステモアミドの全合成の詳細が記載されている。高立体選択的に得られた転位体に対し、プロラクトン化、分子内環化反応などを施すことにより、(-)-ステモアミドの簡便な合成法を確立した。</p> <p>本論第三章では、より複雑な構造を有するステモナルカロイド、(+)-ネオステニンの全合成に関して述べている。D-リボース誘導体より合成したアリルアルコールに対し、Johnson–Claisen 転位を施し 2 連続不斉中心を導入した。官能基変換により導いた環状オルトアミドに対し、連続的 Overman/Claisen 転位を適用し、対応する転位体を単一の異性体として得た。連続した 3 回のシグマトロピー転位により、天然物に対応する含窒素 4 連続不斉中心を効率的に構築した。次に、導入した窒素原子を利用して、AB 環を合成した。AB 環化合物をアルデヒドを有する不飽和エステルへ誘導した後、ヨウ化サマリウムを作用させると、分子内環化反応ならびにラクトン化が高立体選択的に進行し、ネオステニン骨格が得られた。最後にラクトン共存下、イリジウム錯体を用いたラクタムカルボニル選択的な還元により、(+)-ネオステニンの初の不斉全合成を達成した。</p> <p>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。</p> <p>以上、著者は本研究において、アリル-1,2-ジオールにおける連続的 Overman/Claisen 転位反応を開発した。また、本反応を利用して、(-)-ステモアミドならびに (+)-ネオステニンの全合成を達成した。この研究で示された、保護基の使用を最小限とし、かつ不斉転写を伴う立体選択的な官能基の導入法は、生物活性化合物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、理學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。		