

## 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	須貝 智也
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	博士（工学） 垣内 史敏
		慶應義塾大学教授	博士（工学） 高尾 賢一
		慶應義塾大学准教授	博士（理学） 犀川 陽子
		慶應義塾大学准教授	博士（理学） 佐藤 隆章
<b>(論文審査の要旨)</b>			
<p>学士（工学）、修士（理学）須貝智也君提出の学位請求論文は、「<math>\beta</math>-ヒドロキシ-<math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造の新規構築法の開発と (-)-カイトセファリン合成への応用」と題し、緒論、本論二章、総括および実験編より成っている。</p> <p>有用な生物活性を示す天然有機化合物の効率的合成法の開発は、有機合成化学領域の重要な課題である。<math>\beta</math>-ヒドロキシ-<math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造を有する天然物には顕著な生物活性を示すものが多い。しかしその効率的かつ立体選択的な合成法はいまだ確立されていない。著者は本論文において、入手容易な化合物を原料とした <math>\beta</math>-ヒドロキシ-<math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造の効率的な新規構築法の開発と、<math>\beta</math>-ヒドロキシ-<math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造を有し、顕著なグルタミン酸受容体アンタゴニスト活性を示す海産天然物、(-)-カイトセファリンの本構築法を利用した合成研究について述べている。</p> <p>緒論には、本研究の意義と目的、現在までに報告されている <math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸の合成法、本研究で用いられる Overman 転位に関するこれまでの知見、ならびに標的化合物である (-)-カイトセファリンの単離・構造および生物活性などが述べられている。また現在までに報告されているカイトセファリンの合成例が記されている。</p> <p>本論第一章、第一～第二節には、<math>\alpha,\beta</math>-不飽和エステル の Overman 転位を用いた <math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸の実用的かつ直接的な合成法の開発が述べられている。これまで <math>\alpha,\beta</math>-不飽和エステル の Overman 転位は競争するアザ-Michael 反応によって進行しないと報告されていたが、反応温度および置換基効果などについて詳細に検討し、高温条件下、三置換オレフィン を有する不飽和エステルを基質とすれば、Overman 転位が高収率で進行することを見出し、入手容易な原料から <math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造を短工程で合成する効率的な手法を開発した。反応機構に関する議論も詳細に記されている。</p> <p>第三節では、<math>\beta</math>-ヒドロキシ-<math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造の新規合成法の開発について述べている。前節で開発した反応は、水酸基の保護を必要としないオルトアミド型 Overman 転位にも適用できることを示し、アリル-1,2-ジオールからアリルアルコール構造を有する <math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸化合物を合成した。これに分子内 <math>S_N2'</math> 反応を行ったところ、トリフルオロメタンスルホン酸エステルを経由する場合は <i>anti</i> 型、また光延反応を用いた場合は <i>syn</i> 型のオキサゾリンがそれぞれ高選択的に生成することを見出した。これにより、<math>\beta</math>-ヒドロキシ-<math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造を立体選択的に作り分ける手法を確立した。</p> <p>第二章では、第一章で開発した反応を利用したカイトセファリンの形式合成について述べている。L-アラビノースから誘導した不飽和エステル の Overman 転位、続く立体選択的分子内 <math>S_N2'</math> 反応にて、<math>\beta</math>-ヒドロキシ-<math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造を立体選択的に構築した。その後、<math>\gamma</math>-ラクタム の形成とラクタムカルボニルのイリジウム触媒による選択的還元、ニトロンを経由するアラニン部位の付加などにより基本骨格を形成した。市川転位による窒素官能基の導入、脱保護反応により既知の中間体へ誘導し、(-)-カイトセファリンの合成を達成した。本合成は全工程を通してジアステレオマーの分離をほとんど必要としない、きわめて立体選択的なものである。</p> <p>総括には本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、これまで進行しないとされていた <math>\alpha,\beta</math>-不飽和エステル の Overman 転位が、適切な反応条件、基質を用いれば高収率で進行することを見出し、また引き続き分子内 <math>S_N2'</math> 反応により <math>\beta</math>-ヒドロキシ-<math>\alpha,\alpha</math>-二置換アミノ酸構造を高立体選択的に作り分ける手法を確立した。さらに (-)-カイトセファリンの立体選択的な合成を達成し、本手法の有用性を実証した。この研究で開発された新規反応と複雑な構造を有する天然物の合成は、生物活性天然物の合成における新規かつ有用な新規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	<p>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。</p> <p>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。</p>		