

論文審査の要旨および学識確認結果

報告番号	甲／乙第 号	氏 名	栗原 悠熙
論文審査担当者：	主査	慶應義塾大学准教授	博士(理学) 佐藤 隆章
	副査	慶應義塾大学教授	博士(工学) 高尾 賢一
	副査	慶應義塾大学准教授	Ph. D. 河内 卓彌
	副査	慶應義塾大学准教授	博士(工学) 高橋 大介
(論文審査の要旨) 学士(工学)、修士(理学) 栗原悠熙君提出の学位請求論文は、「動的結晶化による Keramaphidin 類の全合成と Manadomanzamine 類の大員環骨格構築法の開発」と題し、緒論、本論二章、総括および実験編より構成されている。 Manzamine 類は、抗マラリア活性、抗結核菌活性、ヒト免疫不全ウイルスに対する抗ウイルス活性など、様々な生物活性を示し、医薬品のリード化合物として注目されている天然物群である。しかし、天然からの供給量が限られているため、創薬研究は停滞しており、多様な manzamine 類の化学合成による供給が急務である。Manzamine 類に共通して見られる構造的特徴として、中心の多環性縮環骨格と、Z 体オレフィンを含む 2 つの大環状アミン構造が挙げられる。Manzamine 類の実用的合成には、この 2 つの構造的課題をいかに解決するかが重要である。本論文では、動的結晶化を用いた Diels-Alder 反応とダブル大環状アルキル化を利用した keramaphidin 類の全合成と、マクロラクタム化を基盤とした manadomanzamine 類の大員環骨格構築法の開発について述べている。 緒論では、manzamine 類の単離・構造決定、生物活性や生合成仮説について述べ、keramaphidin 類と manadomanzamine 類のこれまでの合成例についてまとめている。また、keramaphidin 類の三環性骨格構築の鍵となる動的結晶化による選択性制御法と、manzamine 類の大員環骨格の構築例について先行研究を記載している。 本論第一章では、keramaphidin 類の全合成について述べている。初めに、Diels-Alder 反応による三環性中心骨格の構築法を開発している。本反応では、望む生成物に加えて、位置異性体が生成するが、均一溶液中における速度論支配や熱力学支配に基づいた一般的な反応条件では、望みの位置選択性は発現しない。これに対し、LiCl を用いた平衡反応と生成物の高い結晶性に着目し、望みの生成物を単一異性体の結晶として単離可能な動的結晶化に成功している。次に、2 つの大環状アミン構造が同様な炭素鎖を有している点を利用し、ダブル大環状アルキル化を開発している。アミド基とブロモ基を 2 つずつ有する基質に対し、Cs₂CO₃ を加えて加熱し、望む位置選択性で 2 つの大環状アミン構造を一挙に構築している。こうして、これまでの合成例で最も工程数の少ない 12 工程にて keramaphidin B を、13 工程にて ingenamine の全合成を達成している。 本論第二章では、manadomanzamine 類の大員環骨格の構築法について述べている。Manzamine 類の中で最も複雑な構造を有する manadomanzamine 類は、中心骨格に関する合成研究は報告されているが、Z 体オレフィンを含む 2 つの大員環骨格構築に関する研究は一例も報告されていない。大員環構築法として一般的に利用される閉環メタセシス反応は、Z 体オレフィンの立体制御が困難なため利用できない。これに対し、不安定イリドの Wittig 反応で高立体選択的に Z 体オレフィンを形成した後、マクロラクタム化を用いる 10 員環構築法を開発している。最後に、アミド基に対する Ir 触媒を用いた還元的 Strecker 反応により、manadomanzamine 類の G 環部を合成している。また、同様の方法により、11 員環マクロラクタムを形成し、H 環部の合成に成功している。 総括では、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等が記述されている。 以上、著者は本研究において、manzamine 類に共通する多環性縮環骨格と、Z 体オレフィンを含む 2 つの大環状アミン構造の構築法を確立している。特に、動的結晶化を用いた選択性制御は、manzamine 類以外の様々な生物活性天然物の全合成へ応用可能であり、本手法が創薬シーズの合成における有用な合成法であることを実証している。著者のこれらの研究成果は、有機合成化学・創薬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。		