

博士論文審査の結果の要旨および担当者

学位申請者 井元 勇希

論文担当者

主査 清水 忠



副査 塚本 効司



副査 岩岡 恵実子



博士論文名

鉄試薬を用いた活性メチレン誘導体のラジカル閉環反応の研究

Study on Radical Cyclization Reactions of Active Methylene Derivatives Using Iron Reagents

【論文審査の結果の要旨】

本論文は、有機化学における重要な合成反応である酸化的ラジカル反応に関する新規手法の開発を目指したものである。従来、この分野では高価な Ir 触媒や Ru 触媒などの遷移金属光触媒を用いた手法、あるいは毒性の高い Mn や Ce 化合物を化学量論量用いた手法が主流であったが、申請者はより毒性の低い塩化鉄に着目し、それを用いたラジカル酸化反応の開発に成功した。本手法は、毒性の高い重金属から鉄試薬への置き換えに成功しており、環境調和型の反応開発という観点から高く評価できる。さらに、単純な置き換えではなく、反応基質の構造を工夫することで、報告例の少ない反応様式で進行する Conia-ene 型ラジカル閉環反応を展開し、四級炭素を有する五員環やビシクロ体、シクロプロパンを有する二環性 γ -ラクタムなど、構築が比較的難しい構造を有する化合物の効率的な合成を実現している。従来の手法では合成困難な化合物の新規合成法の確立は、多種多様な化合物の合成を必要とする創薬研究において重要であり、薬学的にも意義深い。

第 1 章では、 α 位にメチル基を有する活性メチレン誘導体の Conia-ene 型ラジカル閉環反応について詳細な検討がなされている。申請者は、1,2-ジクロロエタン中、2 当量の塩化鉄(III)を用いた加熱還流条件下において、目的の γ -ラクタムを効率的に合成することに成功している。また、反応機構についても詳細な解析を行い、基質由来のアニオンが塩化鉄(III)により酸化されてラジカルを生成し、続く酸化的塩素化を経て γ -ラクタムが生成する経路を合理的に提案している。さらに、本手法をスピロ化合物やビシクロ化合物の合成へと応用展開し、N-クロロスクシンイミドを用いた触媒的反応への発展にも成功している。

第 2 章では、第 1 章で確立した手法を基盤として、ラジカリーイオン融合型シクロプロパン化反応の開発に成功している。塩化鉄(III)存在下における活性メチレン化合物の反応において、酸化的ラジカル反応とイオンのシクロプロパン化が連続的に進行することを、単離した酸化的ラジカル環化中間体を用いた検証実験により実証している。また、 α 位に塩素を有する活性メチレン誘導体を基質として用い、塩化鉄(II)と適切な配位子の組み合わせにより、触媒的シクロプロパン化反応の開発にも成功している。

本研究で得られた成果は、実験手法および解析が適切に実施されており、十分な実験データに基づいて反応機構が論理的に考察されている。また、上記の点から、今回得られた知見は、本研究は学術的価値が高いと評価でき、今後の発展が大いに期待される成果であると評価できる。

以上より、兵庫医科大学大学院薬学研究科の論文審査基準を満たしていると判断する。

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者

学 位 申 請 者 井 元 勇 希

論 文 担 当 者

主 査 清 水 忠



副 査 塚 本 効 司



副 査 岩 岡 恵 実 子



鉄試薬を用いた活性メチレン誘導体のラジカル閉環反応の研究

博 士 論 文 名 Study on Radical Cyclization Reactions of Active Methylene Derivatives Using Iron Reagents

【最終試験の結果の要旨】

最終試験では、博士論文に関する質疑応答を行い、本研究科のディプロマポリシー（DP1～6）を満たしているかを審査した。その結果を以下に示す。

DP1, 4: 本研究は適切な方法で実施されており、研究に必要な技能を有していることが確認された。今後は申請者の勤務する病院において、身につけた知識や技術を生かすだけでなく、大学院で得られた知見や研究の魅力を伝えたりしていきたい旨の説明があった。これらのことより、薬学的課題を解決するために必要な技能と強い意欲を有し、これからも薬学の発展に貢献することが期待できると確認できた。

DP2, 3: 本博士論文研究である酸化鉄を用いる酸化的ラジカル反応の有機化学上の位置づけ、および関連する先行研究について、必要かつ十分な説明があった。例えば、既存の手法では有毒な重金属酸化剤を用いる必要があること、それを踏まえた上で、自身の研究では環境調和を志向したラジカル反応を開発したこと、報告例の少ない反応様式で進行する Conia-ene 型ラジカル閉環反応より、比較的構築が難しい構造を有する化合物の効率的な合成を実現したことなど、新規性と有用性についての説明があった。このことから、自立した研究者として活動するために必要な専門的知識を有し、研究課題に関連する他者の先行研究調査と多角的な吟味を行った上で、自分の研究を立案・遂行できる能力を有していることが確認できた。

DP5: 博士論文発表会では論理的かつ分かりやすいプレゼンテーションを行っており、質疑応答における対応も適切に行っていた。そのことは最終試験における質疑応答でも改めて確認できたことから、研究者としてのコミュニケーション能力およびプレゼンテーション能力を十分に有していると判断できる。

DP6: 博士論文が作成されていること、およびその研究成果が著名な国際学術誌に掲載されていることから、成果を世界や社会に発信するための論文作成能力を有していることを確認した。

以上より、本学位申請者は、兵庫医科大学大学院薬学研究科のディプロマポリシーを達成しており、最終試験の合格レベルに達していると判断する。