

2023年 2月 27日

豊橋技術科学大学長 殿

応用化学・生命工学 専攻

学位審査委員会

委員長 水嶋 生智



論文審査及び最終試験の結果報告

このことについて、博士学位論文審査を実施し、下記の結果を得ましたので報告いたします。

学位申請者	河西 遼大		学籍番号	第141816号
申請学位	博士 (工学)	専攻名	大学院工学研究科博士後期課程 応用化学・生命工学 専攻	
博士学位論文名	カルボキシ基の脱炭酸反応を利用したハロゲン系官能基の導入反応 (Introduction of halogen-containing functional groups by decarboxylation reaction of carboxylic acids)			
論文審査の期間	2023年 1月 12日 ~		2023年 2月 24日	
公開審査会の日	2023年 2月 17日		最終試験の実施日	2023年 2月 17日
論文審査の結果※	合格		最終試験の結果※	合格
審査委員会(学位規程第6条)				
学位申請者にかかる博士学位論文について、論文審査、公開審査会及び最終試験を行い、別紙論文内容の要旨及び審査結果の要旨のとおり確認したので、学位審査委員会に報告します。				
委員長	松本 明彦			
委員	原口 直樹			柴富 一孝
			印	印
			印	印

※論文審査の結果及び最終試験の結果は「合格」又は「不合格」の評語で記入すること。

論文内容の要旨

本論文はカルボキシ基を持つ有機化合物（カルボン酸類）の脱炭酸を伴う官能基変換反応の開発をまとめている。カルボン酸類は自然界に豊富に存在することから、カルボキシ基の脱炭酸反応は有用な有機化合物の製造手法となる。本論文では、創薬利用が期待される化合物群に焦点を当てて、それらの合成手法の開発がまとめられている。論文は以下の7章からなっている。

第1章では、本研究の背景として、カルボン酸類の脱炭酸反応の開発の歴史および反応メカニズムをまとめている。さらに、本論文内で主な合成標的としているフッ素系有機化合物の創薬化学における重要性についても紹介している。第2章ではピリジル酢酸類の無触媒条件下での脱炭酸的フッ素化反応について述べており、第3章では同様のピリジル酢酸類のトリフルオロメチルチオ化反応について述べている。第4章では β -ケトカルボン酸類の脱炭酸的アルドール反応の開発について述べている。第三級カルボン酸を反応基質とした不斉脱炭酸的アルドール反応に初めて成功した成果について記載されている。第5章では、 β -ケトアリルエステル類の脱炭酸を伴うフッ素化反応について、第6章では β -ケトカルボン酸類の脱炭酸的塩素化反応を用いた多環式化合物の不斉合成についてそれぞれ述べられており、第7章で研究の総括を行なっている。

審査結果の要旨

本論文はカルボキシ基を他の官能基に変換する新たな手法をまとめており、有機化学の分野において先駆的な成果を含んでいる。カルボン酸の脱炭酸反応は有用な分子変換反応であるが、遷移金属触媒の利用や高温条件下での反応の実施が必要であることが課題であった。また、 β -ケトカルボン酸は例外的に温和な条件下で脱炭酸を起こすことが知られており、官能基変換反応への応用例も幾つか知られているが、反応の適用範囲は第一級、第二級のカルボン酸に限られており、第三級カルボン酸の利用は反応機構的な観点から困難とされていた。本研究はこれらのカルボン酸の脱炭酸反応における幾つかの課題を解決するものである。

今回の研究では、ピリジル酢酸類の脱炭酸を伴うフッ素系官能基の導入反応が無触媒下、温和な条件で進行することが初めて明らかとなった。本反応はピリジル酢酸類の脱炭酸後に生じるカルバニオンが隣接するピリジン環により安定化される機構を利用したものである。本成果を利用することで、温和な条件下でピリジン環に多様な官能基を導入できる可能性がある。また、ピリジン環構造、およびフッ素系官能基はいずれも医薬品の部分構造として汎用されることから、創薬分野での活用が期待される。さらに、第三級 β -ケトカルボン酸の脱炭酸を伴うエナンチオ選択的なアルドール反応に成功している。上述したように β -ケトカルボン酸の脱炭酸的な官能基変換反応はこれまでに幾つか報告例があるが、第一級および第二級のカルボン酸を用いた反応に限られていた。今回、高い求電子性を持つトリフルオロピルビン酸エステルを受容体として用いることで、第三級カルボン酸の脱炭酸的な不斉アルドール反応を初めて実現した。本成果は同反応の反応機構の議論に一石を投じることとなった。また、トリフルオロメチル基は医薬品の部分構造として汎用されるフッ素系置換基であることから、医薬原料の合成への応用が期待できる。さらに、以前に柴富らにより開発された β -ケトカルボン酸類の脱炭酸的な不斉塩素化反応によって得られる α -クロロケトン類をスピロ型多環式化合物へ誘導化することに成功している。近年注目されている創薬技術であるフラグメント創薬において、三次元性の高いスピロ化合物への期待は大きい。本論文で合成された化合物群は既知の手法で合成することができないため、新たな医薬リードの開発に貢献すると期待できる。

以上、研究成果の有機化学分野における新規性と創薬利用への可能性から、本論文は博士（工学）の学位論文に相当するものと判定した。