

氏名(本籍)	CHEN Xin (中国)		
学位の種類	博士(工学)		
学位記番号	甲第246号		
学位授与年月日	平成25年9月30日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項		
研究科・専攻名	工学研究科・基盤工学専攻		
学位論文題目	Molecular Design and Synthesis of Quinolones Activated by Steric Effect 立体効果に基づく活性なキノロン骨格の創成		
論文審査	(主査)	高知工科大学 教授	西脇 永敏
		高知工科大学 教授	西郷 和彦
		高知工科大学 教授	小廣 和哉
		高知工科大学 教授	杉本 隆一
		高知工科大学 教授	榎本 恵一

審査結果の要旨

1. 論文の評価

本研究では、主に2つの成果を挙げている。

1) 1-メチル-2-キノロン骨格の位置選択的シアノ化法の開発

1-メチル-2-キノロン骨格は天然物中にしばしば見られる骨格であり、幅広い生理活性を示すことが知られている。従って、多様な非天然型の誘導体入手することができれば、化合物ライブラリを構築することができ、医薬品探索の際に非常に有用である。しかしながら、1-メチル-2-キノロン骨格が芳香族性を有するために、反応性が低く修飾が容易ではないことから、より簡便な官能基導入法の開発が望まれている。

その中であって、トリニトロキノロンが高い反応性を有していることに着目し、シアノ化物イオンを作用させることにより、4位を位置選択的にシアノ化する方法を確立した。本反応は既存の方法とは異なり、穏和な条件下で、しかも1段階で進行することから有用である。また本系では、少量の2量体が生成していたが、求核試薬としてシアニ化シリルを用いることにより、その問題も解決できることを明らかにした。

2) 置換基間の立体反発を利用した官能基化

トリニトロキノロンが特異的に高い反応性を示すことに着目し、その原因の解明を行なった。その結果、8位の置換基が、反応性に大きな影響を及ぼしていることを明らかにした。しかし、反応部位である4位から遠く離れているため、電子的な影響であるとは考えにくい。そこで、立体的な影響によって活性化されているという仮説の下、理論的、実験的なアプローチを行なった。

その結果、8位の置換基と1位のメチル基間の立体反発のためにキノロン環が歪み、共平面を取ることができないことを見出した。その結果、ピリドン部位の芳香族性が失われ、ニトロアルケンの性質を強く帯びたために高い反応性が発現することを明らかにした。実際に、電子求引基であるニトロ基の代わりに電子供与基であるメチル基に置換したキノロンも、同程度の高い反応性を示すことを明らかにした。

独創的な点と学術的な重要性

本研究では、反応点から遠く離れた2つの置換基間の立体反発によって、分子全体を活性化していることを明らかにした点で、大変興味深い。このような概念に基づく活性化は他ではあまり見られず、独創性が高い研究であると言える。また、この概念を利用すれば、他の骨格も同様に活性化できる可能性を示したという点で、学術的にも重要な研究であると言える。こうして得られた化合物群は、医薬・農薬の探索に有用であり、当該分野への貢献度も第であると言える。

2. 審査の経過と結果

- (1) 平成25年7月10日 博士後期課程委員会で学位論文の受理を決定し、5名がその審査委員として指名された。
- (2) 平成25年8月22日 公開論文審査発表会及び最終試験を実施した。
- (3) 平成25年9月4日 博士後期課程委員会で学位授与を可とし、教育研究審議会で承認された。