（ 続紙 １ ）

京都大学	博士（薬科学）	氏名	藤井　晋太郎
論文題目	イミンへのラジカル付加反応と中間体窒素ラジカルを用いた連続反応への展開		

（論文内容の要旨）

【背景】

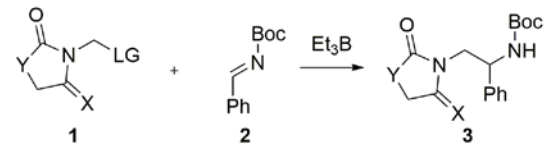
イミンに対する炭素アニオンの付加反応は炭素炭素結合を形成する強力な手法であり、古くから幅広く研究されてきた。一方、イミンに対する炭素ラジカルの付加反応の歴史は浅く発展途上の分野である。所属研究室ではこれまで酸素官能基化された炭素ラジカルのイミンへの付加反応を開発してきた。本研究では窒素官能基化された炭素ラジカルのイミンへの付加反応の開発及び、イミンへの付加によって生じる窒素ラジカルが活性化学種であることに着目して連続反応への展開を行った。

【本論】

第２章　イミンへのアミノメチルラジカルの付加反応による1,2-ジアミン合成法の開発

イミンへのアミノメチルアニオン等価体の付加は、生物活性物質に広くみられる1,2-ジアミンを炭素–炭素結合を形成しつつ合成できる魅力的な手法である。従来法であるStrecker法やニトロ-Mannich法では、それぞれ生じるシアノならびにニトロ化合物を還元して第一級アミンが得られる。一方でラジカル付加では、あらかじめ所望の置換基を有する第一級～第三級アミノメチル基の直接的導入が可能であると期待した。アミノメチルラジカル前駆体としてヨードメチルイミド**1a**を用いたところ、中程度の収率ながら付加体**3a**が得られた（**Table 1**）。次にヨードメチルアミド**1b**を合成したが、不安定で精製・保存が困難な上に、反応に用いても付加体**3b**は低収率でしか得られなかった。そこで脱離能の低下によって安定性が向上すると期待してキサンテート**1c**を前駆体として用いることにした。**1c**は期待通り安定に取り扱え、反応中も分解していくことなく良好な収率で付加体**3b**を与えた。更に電子豊富な窒素原子を有する前駆体**1d**の反応は、より円滑に進行し、付加体**3d**を高い収率で与えた。

Table1



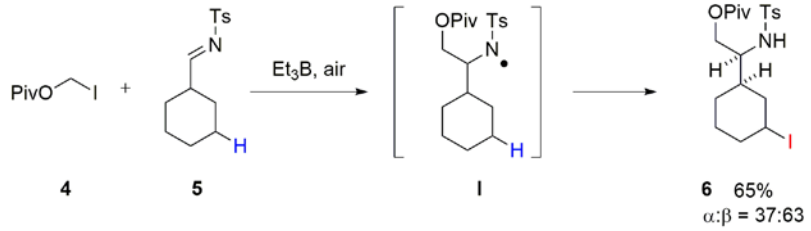
1	X	Y	LG	3	yield
1a	O	CH_2	I	**3a**	59%
1b	H_2	CH_2	I	**3b**	11%
1c	H_2	CH_2	SCSOEt	**3b**	75%
1d	H_2	O	SCSOEt	**3d**	86%

第３章　イミンへのラジカル付加に続く連続的不活性C(sp_3)-H活性化

第２章でのラジカル付加で生じるアミニルラジカルは、トリエチルホウ素と反応しエチルラジカルが再発生するとともにアニオン種に変換されラジカル反応が停止する。私はアミニルラジカルをさらなる化学変換に利用することを目的に、不活性C(sp_3)–H活性化反応を開発した。すなわち、アミニルラジカル**I**が分子内の水素を引

き抜き炭素ラジカルが生じれば、ひき続いてラジカル前駆体**4**のヨウ素原子を引きぬきが起こり遠隔位のC–Hヨウ素化が実現できると期待した。条件検討の結果、窒素上の保護基に強い電子求引性基であるTs基を持つシクロヘキサンカルボアルデヒドから誘導したイミン**5**とヨウ化物として優れたヨウ素供与能を持つヨードメチルエステル**4**を反応させるとヨウ素化体**6**が得られた（**Scheme 2**）。

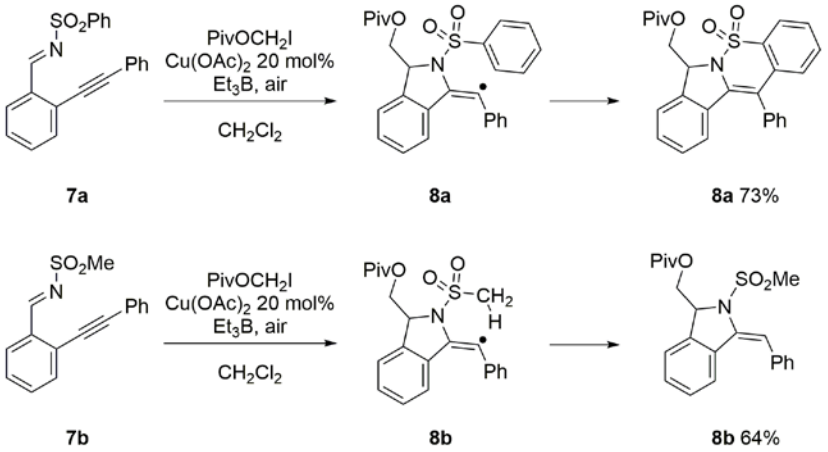
Scheme 2



第４章　連続的ラジカル付加反応を用いた複素環構築反応

次に、生じる窒素ラジカルの分子内の炭素–炭素三重結合への付加反応を計画した。この反応では二段階目のラジカル付加により生じる高活性なビニルラジカル**8**を如何に捕捉するかが重要である。検討の結果、窒素上の保護基にベンゼンスルホニル基を持つイミン**7a**やメタンスルホニル基を持つ**7b**を用いると、分子内の芳香環や水素原子により捕捉できることを見出した（Scheme 3）。さらに、銅塩の添加により大幅に収率を向上させることに成功した。

Scheme 3



【結論】

申請者はイミンをラジカル受容体とする新規ラジカル反応の開発を行った。適切な基質設計を行う事で高活性な化学種であるラジカルの反応制御が可能であることを明らかにした。また、中間体窒素ラジカルが活性化学種であることに着目し連続反応への展開にも成功した。

（続紙　２　）

（論文審査の結果の要旨）

本学位論文は、α-ヘテロ置換炭素ラジカルのイミンへの付加を基点とする独自性の高い反応開発とその展開研究についてまとめている。第２章ではα-窒素置換炭素ラジカルのイミン付加を検討し、薬学的に有用なジアミンの新たな合成法を明らかにするとともに、ラジカルの反応性の解析を行っている。第３章では、ラジカルヒドリド転位を利用した合成について報告している。基質適用範囲は課題が残るものの、今後の展開が期待できる成果である。第４章ではラジカル付加を基点とした連続反応への展開であり、アルキンへの分子内付加による複素環構築法を開発している。本研究は、基礎的なラジカル化学への波及効果だけでなく、医薬品合成としても潜在的有用性のある成果だと評価される。

論文は申請者が実施した実験結果をもとにまとめてあり、博士論文として十分に認められる形として出来上がっている。よって、本論文は博士（薬科学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成２８年２月２３日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日：　　年　　月　　日以降