

学位論文内容の要旨	
学位論文題目	脂肪族ニトロ化合物を用いた酸化的シクロプロパン化反応 (Development of oxidative cyclopropanation using aliphatic nitro compounds)
氏名	森山 隆明
<p>シクロプロパンは大きな環ひずみを持つことからユニークな反応性を持つと同時に、生理活性化合物にも含まれるために有機化学において重要な環状化合物である。中でもシクロプロパンとその他の環状化合物とが縮環したビスクロ [n. 1. 0] アルカンは抗腫瘍活性を持つ yatakemycin などの生理活性化合物にも含まれる構造であり、その効率的な合成法にも興味をもたれている。我々は最近、脂肪族ニトロ化合物に対して塩基と酸化銀及びヨウ素を同時に作用させることで、ビスクロ [n. 1. 0] アルカン骨格 (n = 3 or 4) をワンステップで構築できる反応を見出した。この反応はラジカル環化と引き続く分子内 SN2 反応によって進行していると推定される。このシクロプロパン化反応のジアステレオ選択性は高く、これまでに様々なヘテロ環化合物が高立体選択的に合成されてきた。そこでこの博士論文ではこのシクロプロパン化反応を有用なものとするために、炭素環構築への適用と反応のグリーン化を試みた。この博士論文は 6 章からなる。総括的な序論に続く第 2 章から第 6 章では、シクロプロパン化反応の結果について述べている。</p> <p>第 2 章では、アリルマロン酸エステルから合成した環化前駆体に対して塩基と酸化銀及びヨウ素を作用させてシクロプロパン化反応を行った。目的のビスクロ [3. 1. 0] ヘキサンが約 70% の収率で得られた。またこのとき副生成物としてイソオキサゾリン-N-オキシドが約 20% の収率で得られた。これらの生成物はいずれも単一の立体異性体としてえられた。ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサンとイソオキサゾリン-N-オキシドの化学選択性は前駆体の側鎖に依存し、側鎖に第一級アルキル基を持つ場合は、ビスクロ [3. 1. 0] ヘキサンが、第二級アルキルをもつ場合はイソオキサゾリン-N-オキシドが、それぞれ主生成物として得られることも分かった。イソオキサゾリン-N-オキシドはアルケンやアルキンと 1, 3-双極子反応を経由して多環式化合物を与えた。</p> <p>不斉合成した環化前駆体に対して我々のシクロプロパン化反応を行えば、光学活性なビスクロ [n. 1. 0] アルカンが得られる。引き続き章では不斉有機触媒を用いたニトロアルケンへの不斉付加体を前駆体として用いたシクロプロパン化を検討した。これらの反応では、予想通り光学活性なビスクロ [n. 1. 0] ヘキサン (n = 3, 4) とイソオキサゾリン-N-オキシドが得られることが分かった。n = 3 の場合では、ジアステレオ選択性は約 2:1 と低く、反応は側鎖の TBS 基の影響を受けていることもわかった。一方 n = 4 の場合は、シクロプロパン化反応はスムーズに進行し、目的のビスクロ [4. 1. 0] ヘプタン誘導体が約 70% で得られることが分かった。得られたビスクロ [4. 1. 0] ヘプタンは 99% ee であり、シクロプロパン化の立体選択性は極めて高いことがわかった。この方法では 2 つのエナンチオマーのそれぞれを、最初の不斉付加に用いる不斉有機触媒の立体化学を選ぶことで選択的に合成できる。ビスクロ [4. 1. 0] ヘプタンから誘導した 7 員環ラクトンに対してトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルと塩基を作用させたところ、シクロプロパン環の開裂と引き続く環拡大反応のちに生じたニトロナートアニオンが、分子内のエステルカルボニル炭素に求核付加したと考えられる、オキサビスクロ [3. 3. 0] オクタン骨格が得られることが分かった。このオキサビスクロ [3. 3. 0] オクタンは単一の異性体として得られた。</p> <p>第 5 章では得られたビスクロ [3. 1. 0] ヘキサンのニトロ基をアミノ基へ還元するために、酸性条件下で金属亜鉛を作用させた。驚いたことにシクロプロパン環を構築する 3 つの炭素-炭素単結合のうち 2 つが開裂し、鎖状のニトリルへと変換されることが分かった。この反応は亜鉛からの一電子移動還元によるシクロプロピルメチルラジカルの窒素類縁体によるシクロプロパンの開裂により進行していると推定された。</p> <p>我々のシクロプロパン化反応では高価な酸化銀を過剰に用いる。最後の章では近年重要視されているグリーンな反応を目指すために、酸化銀に代わる安価で低毒性の酸化剤の検討を行った。その結果、四酸化三鉄を酸化銀の代わりとして用いることができた。</p>	

学 位 論 文 内 容 の 要 旨	
学位論文題目	Development of oxidative cyclopropanation using aliphatic nitro compounds
氏 名	TAKAAKI MORIYAMA
<p>Cyclopropane is important class of compound in organic chemistry. Cyclopropanes are prepared by special reactions because they consist relatively large ring strain. The cyclopropanes are contained among many bioactive compounds. Among of many types of cyclopropanes, bicyclo[n.1.0]alkanes, fused cyclopropane structure, have been of interest because such compounds are frequently observed among natural products such as yatakemycin, which shows important bioactivity. Thus, development of an efficient synthesis of these structures has attracted many organic chemists. We have recently developed a new cyclopropanation to prepare bicyclo[n.1.0]alkanes (n = 3 or 4) from aliphatic nitro compounds. This reaction progressed under oxidative conditions that use silver oxide, base and iodine. We believe that this reaction progresses through radical cyclization of α-nitro radical followed by intramolecular cyclopropanation. We have so far successfully prepared many heteroatom-containing bicyclo[n.1.0]alkanes (n = 3 or 4) in a highly stereoselective manner. In this thesis, We attempt open wide applicability of the reaction for the synthesis of carbocyclic bicyclo[n.1.0]alkanes in optically active form. We also examined the same reaction using less toxic reagents than silver oxide. This thesis contains six chapters. The first chapter describes general introduction. Following chapters two to six shows the results of the work in detail.</p> <p>In Chapter 2, we examined cyclopropanation of carbocyclic precursors. Treatment of the precursors, which were prepared from allyl dialkyl malonates, with silver oxide and iodine under basic condition resulted in the formation of desired bicyclo[3.1.0]hexanes in about 70% yields accompanying with the formation of isoxazoline-N-oxides in about 20% yields. These products were obtained as single diastereoisomers. Thus, we concluded that this cyclopropanation proceeded in a highly stereoselective manner. On the other hand, chemoselectivity of the formation between bicyclo[3.1.0]hexanes and isoxazoline-N-oxides depended on the bulkiness of the side chain in the precursors. For example, when a primary alkyl group is located in the side chain, bicyclo[3.1.0]hexanes were obtained as major products, while isoxazoline-N-oxides were obtained as major products when the side chain contained a bulky secondary alkyl group. The latter product, isoxazoline-N-oxides, was regarded as a good dipolarophile, and examined for cycloaddition reaction with alkenes and alkynes to prepare tricyclo-heterocyclic compounds.</p> <p>It is expected to obtain optically active bicyclo[n.1.0]alkanes from precursors which is prepared by using asymmetric reaction. In the following chapters, we examined the formation of optically active bicyclo[n.1.0]alkanes (n = 3 or 4) and/or isoxazoline-N-oxides from the chiral precursors, which were prepared by asymmetric conjugate addition of nitroalkenes using organocatalyst. In case of n = 3, the diastereoselectivity in the cyclopropane formation was not good (about 2:1) due to influence of neighboring TBSO group in the precursor. In case of n = 4, cyclopropanation proceeded smoothly and afforded the desired bicyclo[4.1.0]heptanes in about 70% yields. The enantiomeric excesses of the products were found to be 99%ee, which were determined by high-performance liquid chromatography analyses. The other enantiomer of bicyclo[4.1.0]heptanes were able to be produced using its antipode precursor. The products were readily converted to 7-membered lactones derivative through the Baeyer-Villiger reaction, and following their treatment with trimethylsilyl trifluoromethanesulfonate resulted in the formation of oxabicyclo[3.3.0]octanes as a single isomer. The reaction was regarded progress through the ring cleavage of cyclopropane generating nitronate anion and following its nucleophilic attack to the ester carbonyl carbon.</p> <p>In chapter 5, we attempted reductive treatment of bicyclo[3.1.0]hexanes with zinc powder. To our surprise, two carbon-carbon bonds in the cyclopropanes unit were cleaved and acyclic nitriles were isolated in good yields. The reaction was assumed to progress through a ring cleavage reaction of nitrogen analogue of cyclopropyl methyl radical.</p> <p>In the final chapter, we examined to use less toxic oxidant for the reaction. This is to aim at improving our reaction to be much greener. We found that triiron tetraoxide offered a good results instead of silver oxide.</p>	

学位論文審査の結果及び最終試験の結果報告書

(博士後期課程博士用)

山口大学大学院医学系研究科

報告番号	医博甲 第 1467 号	氏名	森山 隆明
最終試験担当者	主査委員	上村 明男	村藤 俊宏
	審査委員	鬼村 謙二郎	上條 真
	審査委員	西形 孝司	川本 拓治
	審査委員		
<p>【論文題目】 脂肪族ニトロ化合物を用いた酸化的シクロプロパン化反応 (Development of oxidative cyclopropanation using aliphatic nitro compounds)</p>			
<p>【論文審査の結果及び最終試験の結果】 シクロプロパンは環歪みを持つ三員環であり、生理活性物質などにも多く見られることから有機合成化学において精力的にその合成法が検討されてきた化合物である。これまでに知られているシクロプロパンの合成法としては、カルベンを使った環化、有機金属試薬を使った反応、付加-置換型の反応など、があり、その立体選択的合成法や不斉合成手法も多数報告されている。申請者はこの論文で、あまり例のない縮環型の二環性のニトロシクロプロパンの合成が、脂肪族ニトロ化合物の酸化的な環化反応を用いると容易に進行することを見だし、その合成方法論の展開を行った。反応の立体選択性についての詳細な検討や、不斉合成した環化前駆体を用いた光学活性なニトロシクロプロパン合成への展開についても言及している。一般にニトロ基は還元によってアミノ基に変換できるので、本研究で得られる生成物は生理活性化合物中によく見られるアミノシクロプロパン前駆体として期待される。本論文は全体で八つの章から構成され、これまでのシクロプロパン合成と申請者自身の方法の背景を述べた第一章に続き、第二章ではマロン酸由来の環化前駆体を使ったシクロプロパン化の立体選択性および副生成物であるイソオキサゾリン-N-オキシドの生成について示した。第三章と第四章ではこの方法を用いた光学活性な環化前駆体を使ったキラル二環性シクロプロパンの合成について、第五章では生じた二環性シクロプロパンの還元的な開裂反応について述べ、第六章では銀塩の代わりに鉄塩を酸化剤として用いることでグリーンな変換反応への展開を模索した。第七章は実験の部で第八章は参考文献である。 第二章ではマロン酸由来の環化前駆体に対して、銀塩、塩基およびヨウ素を同時に作用させる条件で二環性シクロプロパンの効果的な合成について述べている。シクロプロパン化反応はスムーズに進行し、高い立体選択性を発揮するので、多くの実施例で生成物の二環性シクロプロパンが単一の異性体として得られている。一方、本反応ではイソオキサゾリン-N-オキシドが副生成物で得られてくるが、この化学選択性は環化前駆体の側鎖の立体的なサイズに依存した。イソオキサゾリン-N-オキシドはニトロンでもあるので、アルキンやアルケンと容易に1,3-双極子付加環化反応して、多環性複素環化合物を立体選択的に高効率で得ることに展開した。 第三章と第四章では、有機触媒を用いたニトロアルケンへの不斉付加反応によって得られた環化前駆体を使った、光学活性なニトロシクロプロパンの合成へと展開した。環化の立体選択性は、テザーの炭素鎖の長さに大きく依存し、ビシクロ[3.1.0]ヘキサン骨格を合成する場合は、複数の立体異性体を生じてしまうものの、ビシクロ[4.1.0]ヘプタンを作る場合は、環化は高い立体選択性で進行し光学活性なニトロシクロプロパンが単一の異性体として得られることがわかった。興味深いことに、得られた二環性シクロプロパンを Bayer-Villiger 酸化して導ける二環性ラクトンに TMSOTf を作用させると、ケテンアセタール生成に続いてシクロプロパン環が開裂し、次いで生じるニトロナートアニオンのエステルカルボニル基への分子内求核付加が一気に進行して、オキサビシクロ[3.3.0]オクタン骨格が立体選択的に得られることを示した。この予想に反するビシクロ環化合物の生成は、酸素を有する複素環化合物の立体選択的合成に役立つと期待される反応であり、今後の展開に興味をも</p>			

たれる。

第五章ではニトロシクロプロパンの還元を目的として還元反応を検討したが、いずれもニトロ基の還元前にシクロプロパン環が開裂する結果となった。特に酸性条件下で亜鉛末を用いて還元したときに、シクロプロパンの2つの炭素-炭素結合が一気に切断されて、アルケニルニトリルになることを明らかにしている。第六章では、銀塩を酸化剤として用いるこの反応のグリーンな変換反応としての改良法を目指して、比較的低毒性の鉄塩を使った酸化によるシクロプロパン化を検討した。効率はやや落ちるものの、鉄(III)塩でも目的の酸化的シクロプロパン化反応は進行し、グリーンな方法論への展開の糸口をつかんでいる。第七章は実験の部であり、この論文に関わるすべての実験に対する詳細な方法の記載がなされ化合物の構造決定についての十分な情報も示されている。第八章で参考文献が示されている。

公聴会では約30名の参加があった。発表に対して、シクロプロパン化反応の開発としてなぜラジカル反応に着目したのか。ラジカル反応のメリットは何があるのか。縮環したシクロプロパンの合成にはほかにはどんな反応があるのか。今回のラジカル反応を使った特徴としてはどのようなものがあるかと考えるか。ラジカル反応における立体化学の影響はどのように現れてきていると考えるのか。副生成物が多く生じるときには何が理由と考えられるのか。ニトロ基の還元について他の金属を使った場合に何が起こると考えるのか。ニトロ基の還元で他の報告と結果が違ってくる主な理由は何であるかと考えるのか。この場合には環ひずみの影響はないのか。脱離型のシクロプロパン環開裂が進行する積極的な理由はあるのか。中間体ラジカルを分子間トラップすれば何が得られると考えるのか。ヨウ素以外のトラップ剤を使って試みたならばどのような結果になると予想されるのか。理論計算による生成物の安定性はどうなっているのか。酸化剤の量論が2当量必要なのか。低環境負荷への改善としての鉄イオンを用いたことをどのように考えるのか、などの質問がなされた。いずれの質問に対しても発表者よりの確かな回答がなされた。

以上より本研究は、独創性、信頼性、有効性、実用性ともに優れ、博士(生命科学)の論文に十分値するものと判断した。

論文内容および審査会、公聴会での質問への応答などから、最終試験は合格とした。

主要な関係論文の発表状況は以下のとおりである(関連論文 計5編、参考論文 3編)

1. A. Kamimura,* R. Takeuchi, K. Ikeda, T. Moriyama, M. Sumimoto, Stereoselective Synthesis of 1-Nitrobicyclo[3.1.0]hexanes and Fused Isoxazoline-N-oxides from Primary Nitro Compounds, *J. Org. Chem.* 77, 2236 – 2245, **2012**. (full article, 第二章)
2. A. Kamimura,* K. Ikeda, T. Moriyama, H. Uno, Unexpected reductive double carbon-carbon bonds cleavage of bicyclic nitrocyclopropanes, *Tetrahedron Lett.* 54, 1842 – 1844, **2013**. (communication, 第五章)
3. T. Moriyama, Y. Ito, Y. Koyama, T. Kawamoto, A. Kamimura*, An oxidative cyclopropanation reaction of primary nitro compounds using Fe₂O₃, *Tetrahedron Lett.* 57, 3127-3128, **2016**. (communication, 第六章)
4. T. Moriyama, T. Kawamoto, H. Uno, A. Kamimura*, Oxidative synthesis of isoxazoline-N-oxide from optically active nitro alcohols, *Heterocycles* 92, 1479 – 1489, **2016**. (short paper, 第三章)
5. A. Kamimura,* T. Moriyama, Y. Ito, T. Kawamoto, H. Uno, Asymmetric Synthesis of Bicyclic Nitrocyclopropanes from Primary Nitro Compounds and Stereoselective Formation of Tetrahydro-2H-cyclopenta[b]furans via Ring Expansion/Cyclization Reaction, *J. Org. Chem.* 81, 4664 – 4681, **2016**. (full article, 第四章)

参考論文

1. A. Kamimura,* S. Ishikawa, F. Noguchi, T. Moriyama, M. So, T. Murafuji, H. Uno, Unexpected formation of stannolanes and trigonal bipyramidal tin complexes by radical cyclization reaction, *Chem. Commun.* 42, 6592 - 6594, **2012**.
2. A. Kamimura,* H. Komatsu, T. Moriyama, Y. Nozaki, Sub-stoichiometric oxidation of benzylic alcohols with commercially available activated MnO₂ under oxygen atmosphere; a green modification of the benzylic oxidation, *Tetrahedron* 69, 5968 – 5962, **2013**.
3. M. C. D. Fürst, C. S. Sauer, T. Moriyama, A. Kamimura, M. R. Heinrich*, Synthesis of 6-Arylpyridin-3-ols by Oxidative Rearrangement of (5-Arylfurfuryl)amines, *Eur. J. Org. Chem.* 3051-3055, **2016**.