

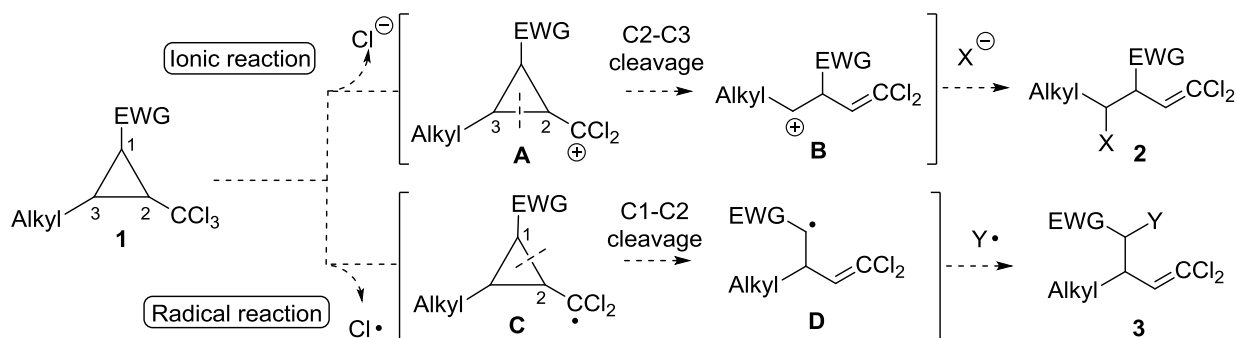
氏名(本籍)	土井 信佳 (兵庫県)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博第 39 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 9 日
学位授与の条件	学位規程第 3 条第 1 項該当者
学位論文の題名	シクロプロパン誘導体の特性を利用した新規合成反応の 開発と創薬への応用
論文審査委員	主 査 教 授 和田 昭盛 副 査 教 授 北河 修治 副 査 教 授 小林 典裕 副 査 准教授 上田 昌史

論文内容の要旨

シクロプロパン類やシクロプロペン類は、医薬品をはじめとする生物活性化合物の合成において有用な合成素子として利用されている化合物群である。^{1,2)} その理由として、2つの特異な性質が考えられる。1つは異常な結合角に起因する高い反応性をもつため、通常困難な炭素-炭素結合の開裂が進行しやすい点である。³⁾ もう1つは、シクロプロパン類が二重結合性、シクロプロペン類が三重結合性を帯びている点であり、実際にこれらの化合物はアルケンおよびアルキンと類似の反応性をそれぞれ示すことが知られている。³⁻⁵⁾ これらの特異な性質を利用すれば、これまで合成が困難であった化合物の合成を可能とすることが期待できるため、シクロプロパン類やシクロプロペン類を用いた様々な反応の開発が盛んに行われている。^{1,2)} しかし、シクロプロパン環の炭素-炭素結合の開裂位置を反応条件によって制御すること^{6,7)} や、シクロプロペン類とラジカル種との反応⁸⁻¹⁰⁾ などは、十分に研究がなされていない分野であり、それらの分野の新しい手法や反応の開発は、シクロプロパン類およびシクロプロペン類の有用性をさらに拡大できると考えられる。

このような背景から、著者は反応条件によって異なる位置選択性で進行するシクロプロパンの開環反応の開発及びシクロプロペン類の新規ラジカル付加反応の開発研究を行った。

まず、反応条件によって異なる位置選択性で進行するシクロプロパン環の開環反応の開発を目的として、トリクロロメチル基をもつシクロプロパン類に着目した。トリクロロメチル基は、種々の金属塩との反応により、塩化物イオンの脱離または塩素ラジカルの脱離による様々な反応が進行することが知られているため、トリクロロメチルシクロプロパン類を種々の金属塩で処理すれば、反応条件によって異なる位置選択性で進行する開環反応が開発できると期待した。すなわち、アルキル基と電子求引基をもつトリクロロメチルシクロプロパン **1** から塩化物イオンを脱離させると C2-C3 結合の開裂が進行し、カルボカチオン **B** が生成した後、求核剤が付加することで開環体 **2** が得られる。一方、塩素原子を一電子還元すると塩素ラジカルの脱離と C1-C2 結合の開裂が進行し、ラジカル **D** が生成する。このラジカルを捕捉することで開環体 **3** を得ることに成功した。

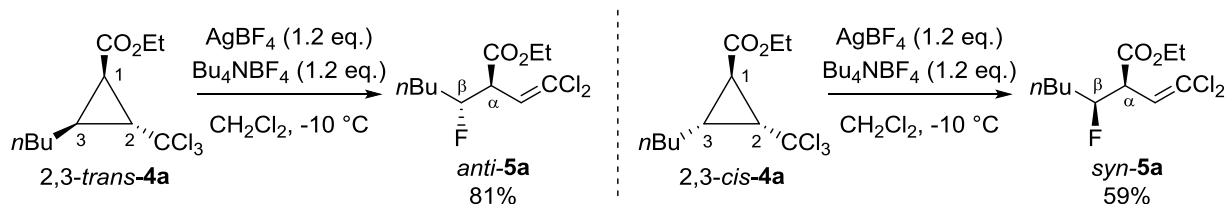


Scheme 1. Strategy for the regiodivergent ring-opening reaction of trichloromethylcyclopropanes.

1. トリクロロメチルシクロプロパン類の位置選択的開環反応¹¹⁾

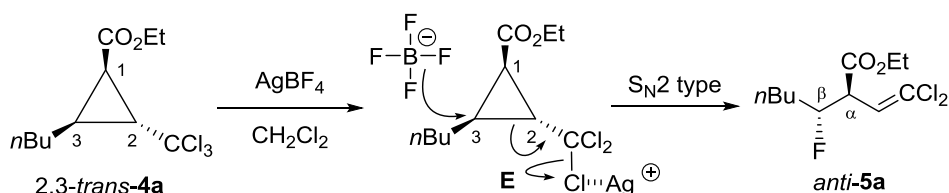
(i) テトラフルオロホウ酸銀を用いるフッ素化を伴う開環反応

はじめにトリクロロメチルシクロプロパン類のテトラフルオロホウ酸銀を用いたフッ素化を伴う開環反応について検討した (Scheme 2)。まず、*n*-ブチル基とエチルエステルを有するトリクロロメチルシクロプロパン **4a** の 2,3-*trans* 体 (以下、2,3-*trans*-**4a**) を基質として用いて、テトラフルオロホウ酸テトラブチルアンモニウム存在下、テトラフルオロホウ酸銀との反応を $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ で検討した。その結果、期待通り塩化物イオンの脱離、C2-C3 結合の開裂、フッ素原子の導入が進行し、 β 位にフッ素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル *anti*-**5a** が 81%の収率で立体選択的に得られた。次に、3位の立体配置が異なる 2,3-*cis*-**4a** を用いて同条件下で反応を行った結果、*syn*-**5a** が 59%の収率で得られた。したがって、本反応は立体特異的に進行していると考えられる。



Scheme 2. Ring-opening fluorination of trichloromethylcyclopropanes.

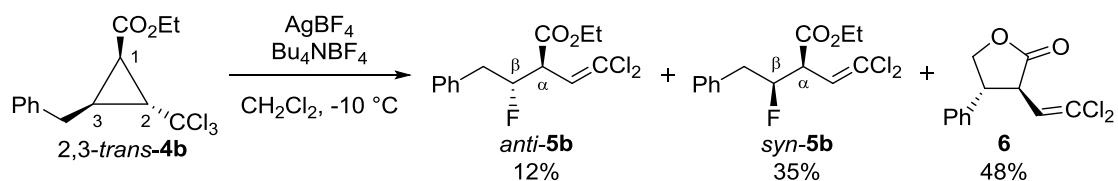
本開環反応の反応経路について考察した (Scheme 3)。まず、テトラフルオロホウ酸銀から発生した銀イオンが 2,3-*trans*-**4a** のトリクロロメチル基の塩素原子に配位した後、3位炭素へのフッ化物イオンの求核攻撃、C2-C3 結合の開裂および塩素原子の脱離が連続して進行し *anti*-**5a** が生成したと考えられる。なお、本反応は立体特異的に進行したことから、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 型で進行していると考えられる。



Scheme 3. Possible reaction pathway of ring-opening fluorination.

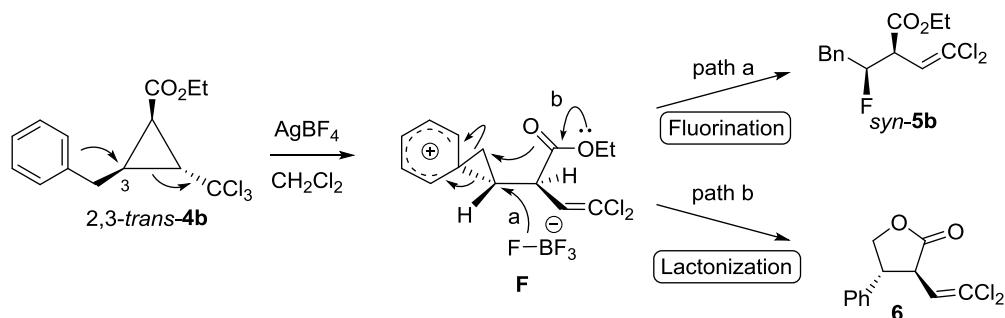
シクロプロパン環の3位の置換基効果について検討した (Scheme 4)。その結果、ベンジル基を有する 2,3-*trans*-**4b** を用いた場合には、上述の反応の立体選択性とは異なり *syn*-**5b** が優先して得られた。また興味深いことに、主生成物としてフェニル基の転位が進行したと考えられるラクトン **6** が

単一の立体異性体として 48% の収率で生成することが明らかとなった。



Scheme 4. Substituent effects of ring-opening fluorination.

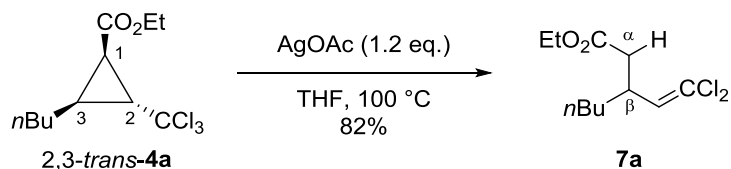
syn-5b およびラクトン **6** は、フェノニウムイオン中間体 **F** を経由して反応が進行することで生成したと考えられる (Scheme 5)。



Scheme 5. Possible reaction pathway via the phenonium ion intermediate.

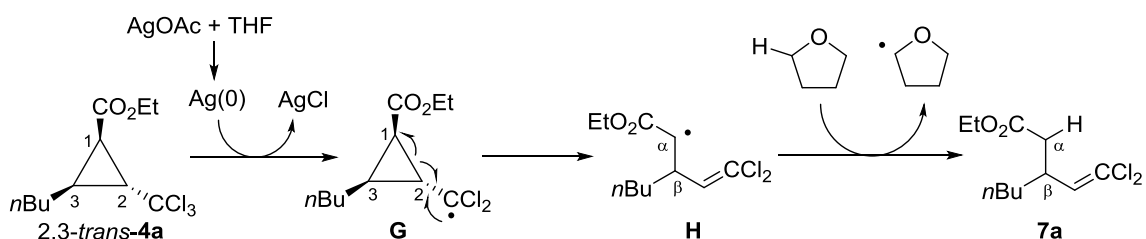
(ii) 酢酸銀を用いる還元的ラジカル開環反応

2,3-*trans-4a* を THF 溶液中、酢酸銀との反応を封管中、100 °C で検討した (Scheme 6)。その結果、興味深いことに、テトラフルオロホウ酸銀を用いた場合とは対照的に、シクロプロパン環の C1-C2 結合が開裂し、さらにエステル基の α 位に水素原子が導入されたと考えられる β 位に、*gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル **7a** が、82% の収率で得られることが明らかとなった。



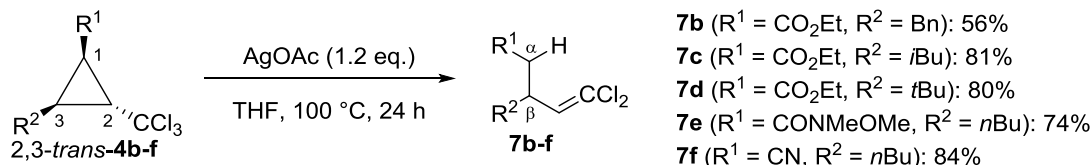
Scheme 6. Reductive ring-opening reaction of trichloromethylcyclopropane.

酢酸銀を用いた開環反応の反応経路について考察した (Scheme 7)。まず、銀イオンが溶媒の THF に還元され、0 価の銀が生成する。次に生成した 0 価の銀が 2,3-*trans-4a* のトリクロロメチル基の塩素原子を一電子還元し、塩化銀とジクロロメチルラジカル **G** が生成した後、シクロプロパン環の C1-C2 結合が開裂し、 α -カルボニルラジカル **H** が生成する。最後に、**H** が THF から水素原子を引き抜くことで *gem*-ジクロロビニル化合物 **7a** が得られたと考えられる。



Scheme 7. Possible reaction pathway of reductive ring-opening reaction.

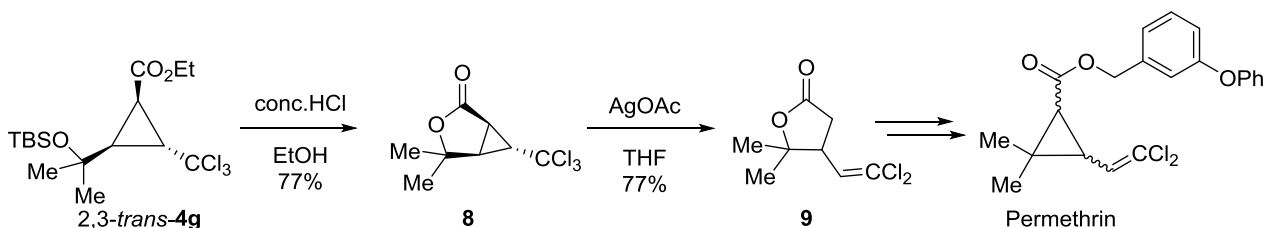
さらに、還元的ラジカル開環反応における置換基効果について検討した (Scheme 8)。まず、3位の置換基効果について検討した結果、分岐鎖をもつ **4c** や **4d** においても効率よく反応は進行した。一方、芳香環を有する **4b** を用いた場合には、開環体は中程度の収率で得られた。次に、1位の置換基効果について検討した結果、Weinreb アミドを有する **4e** やニトリルを有する **4f** を用いた場合でも効率よく反応が進行することが明らかとなった。



Scheme 8. Substituent effects of reductive ring-opening reaction.

(iii) Permethrin の形式全合成

還元的ラジカル反応を用いて疥癬治療薬である Permethrin¹²⁾ の合成に着手した (Scheme 9)。トリクロロメチルシクロプロパン **2,3-trans-4g** を濃塩酸で処理すると、シリル基の脱保護と環化反応が進行し、ビスクロラクトン **8** が 77% の収率で得られた。次に **8** の THF 溶液を酢酸銀存在下、封管中、100 °C で加熱すると還元的ラジカル開環反応が進行し、*gem*-ジクロロビニル基を有するラクトン **9** が 77% の収率で得られた。**9** は文献¹³⁾ の方法に従って Permethrin へと誘導できることから、Permethrin の形式全合成を達成した。



Scheme 9. Formal total synthesis of Permethrin.

以上のように、反応条件によって異なる位置選択性で進行するシクロプロパンの開環反応の開発を目指し、銀塩を用いたトリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子の脱離を伴う開環反応を検討した。その結果、トリクロロメチルシクロプロパンをテトラフルオロホウ酸銀で処理すると、塩化物イオンの脱離、C2-C3 結合の開裂およびフッ素化が進行し、 β 位にフッ素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られる。一方、THF 溶液中、酢酸銀で処理すると、塩素ラジカルの脱離、C1-C2 結合の開裂および還元が進行し、 β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られることを見出した。

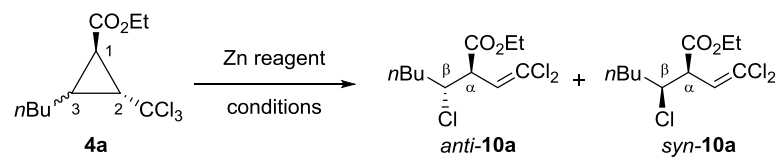
2. トリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子の導入を伴う開環反応

(i) ジメチル亜鉛を用いた開環反応

トリクロロメチルシクロプロパン類の塩素原子の導入を伴う開環反応を開発するために、ジメチル亜鉛との反応を検討した (Table 1)。トリクロロメチルシクロプロパン **2,3-trans-4a** をトルエン中、還流条件でジメチル亜鉛で処理したところ、シクロプロパン環の C2-C3 結合の開裂が進行し、 β 位に塩素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル *anti-10a* が 41% の収率で立体選択的に得られた (entry 1)。溶媒や試薬には塩素原子が含まれていないことから、開環体 *anti-10a* の

エステルβ位の塩素原子は、基質のトリクロロメチル基由来であると考えられる。次に、溶媒としてクロロホルムを用いて検討した結果、反応は室温でも進行し、93%の収率で *anti*-**10a** が得られた (entry 2)。また、3位の立体配置が異なる 2,3-*cis*-**4a** を用いて還流条件で反応を行った結果、目的の開環体 *syn*-**10a** が単一の立体異性体として76%の収率で得られた (entry 3)。このことから、本反応は立体特異的に進行していることが明らかとなった。

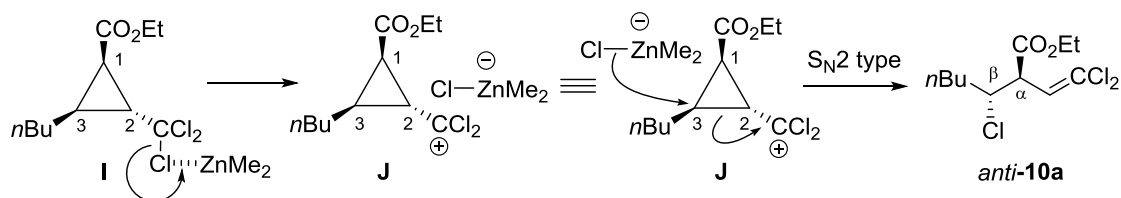
Table 1. ZnMe₂-mediated ring-opening reaction.



entry	substrate	Zn reagent (eq.)	solvent	temp.	yield (%) ^{a)}	ratio
						<i>anti</i> : <i>syn</i>
1	2,3- <i>trans</i> - 4a	ZnMe ₂ (2)	toluene	reflux	41 (21)	>10:1
2	2,3- <i>trans</i> - 4a	ZnMe ₂ (2)	CHCl ₃	rt	93	>10:1
3	2,3- <i>cis</i> - 4a	ZnMe ₂ (4)	CHCl ₃	reflux	76	1:10

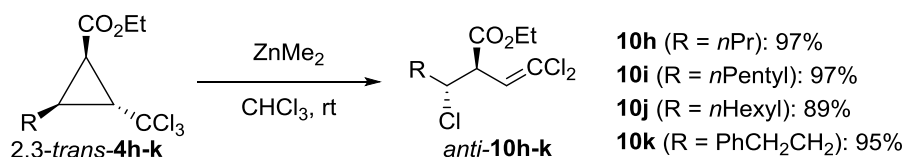
a) Yield in parentheses is for recovered starting material.

本開環反応の反応経路を推定した (Scheme 10)。まず、ジメチル亜鉛がトリクロロメチル基の塩素原子に配位した後、塩化物イオンを引き抜き、ジクロロメチルカチオン **J** が生成する。次に、塩化物イオンのシクロプロパン環3位への求核攻撃と C2-C3 結合の開裂が進行し、*anti*-**10a** が得られたと考えている。また、本反応は立体特異的に進行したことから、S_N2型で進行していると考えられる。



Scheme 10. Possible reaction pathway of ZnMe₂-mediated ring-opening reaction.

置換基効果について検討した結果、直鎖状のアルキル基やフェネチル基を有する基質を用いた場合でも反応は進行し、高収率かつ高立体選択的に *anti*-**10h-k** を得た (Scheme 11)。

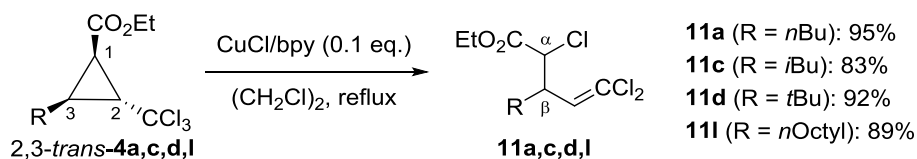


Scheme 11. Substituent effects of ZnMe₂-mediated ring-opening reaction.

(ii) 塩化銅(I)を用いた開環反応

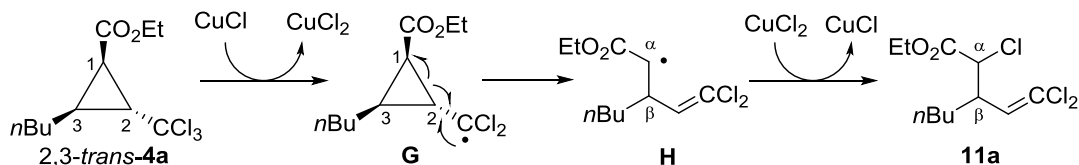
ラジカル機構による塩素原子の導入を伴う開環反応の開発を目指し、1価の塩化銅との反応を検討した (Scheme 12)。2,3-*trans*-**4a** の 1,2-ジクロロエタン溶液を 0.1 当量の塩化銅および 2,2'-ピペリ

ジル存在下、還流すると、期待通りシクロプロパン環の C1-C2 結合の開裂による開環反応が進行し、 α 位に塩素原子および β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステル **11a** が 1 : 1 のジアステレオマー混合物として 95% の収率で得られた。次に、3 位の置換基効果について検討した結果、いずれの場合も高収率で目的の開環体を得られた。



Scheme 12. CuCl-catalyzed atom-transfer ring-opening reaction.

本反応の反応経路について考察した (Scheme 13)。はじめに、1 価の塩化銅がトリクロロメチル基の塩素原子を一電子還元し、ジクロロメチルラジカル **G** と 2 価の塩化銅が生成する。次に、安定な α -カルボニルラジカル **H** が生成するようにシクロプロパン環の C1-C2 結合が位置選択的に開裂する。最後に 2 価の塩化銅から塩素ラジカルが供与され、**11a** が得られたと考えている。



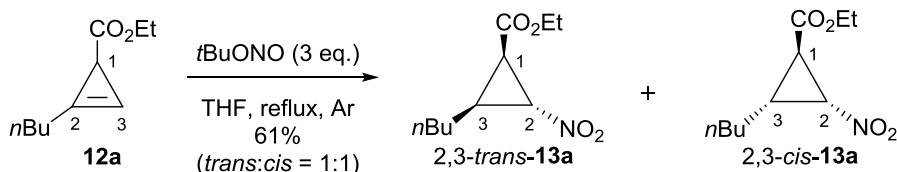
Scheme 13. Possible reaction pathway of CuCl-catalyzed atom-transfer ring-opening reaction.

以上のように、トリクロロメチルシクロプロパン類のジメチル亜鉛との反応では、イオン機構による塩素原子の導入を伴う開環反応が進行し、 β 位に塩素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られる。一方、1 価の塩化銅との反応ではラジカル機構による塩素原子の導入を伴う開環反応が進行し、 α 位に塩素原子および β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られることを見出した。

3. シクロプロペン類のニトロ化反応

(i) 最適条件の検討と反応経路の考察

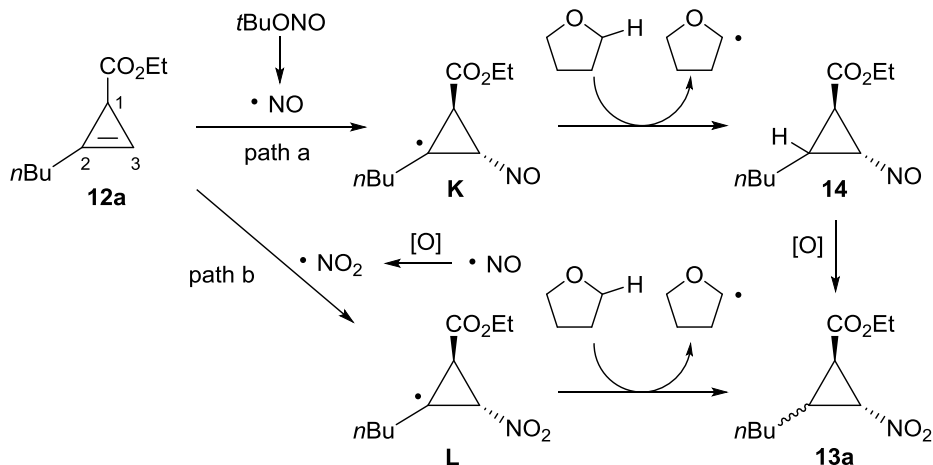
著者はシクロプロペン類の新規ラジカル付加反応の開発を目指し、亜硝酸エステル類とシクロプロペン類との反応を検討した (Scheme 14)。*n*-ブチル基とエチルエステルを有するシクロプロペン **12a** を THF 溶液中、還流条件下で 3 当量の亜硝酸 *t*-ブチルとの反応を検討した。その結果、ニトロ化反応が進行し、ニトロシクロプロパン **13a** が 1 : 1 のジアステレオマー混合物として得られた。



Scheme 14. Nitration reaction of cyclopropene with *t*-butyl nitrite.

本反応の反応経路を考察した (Scheme 15)。本ニトロ化反応は 2 つの経路により進行していると考えられる。1 つは、まず亜硝酸エステルの熱分解によって生成した一酸化窒素がより安定な 3 級

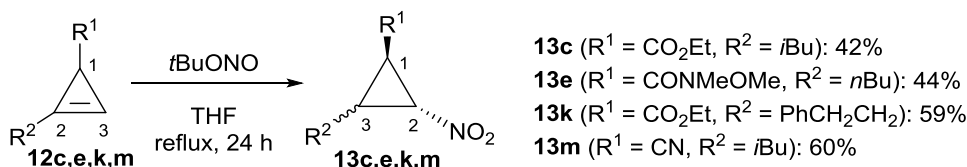
の炭素ラジカルを生成するように、シクロプロペンの3位に位置選択的に付加し、シクロプロピルラジカル **K** が生成する。次に、**K** が THF から水素ラジカルを引き抜き中間体 **14** が生成した後、**14** が酸化されることで **13a** が生成する経路が考えられる (path a)。もう1つの経路は、まず系内で発生した一酸化窒素が酸化され、二酸化窒素が生成する。次にこの二酸化窒素がシクロプロペンの3位に位置選択的に付加し、中間体 **L** を経由して **13a** が生成すると考えられる。



Scheme 15. Possible reaction pathway of nitration reaction.

(ii) 置換基効果の検討

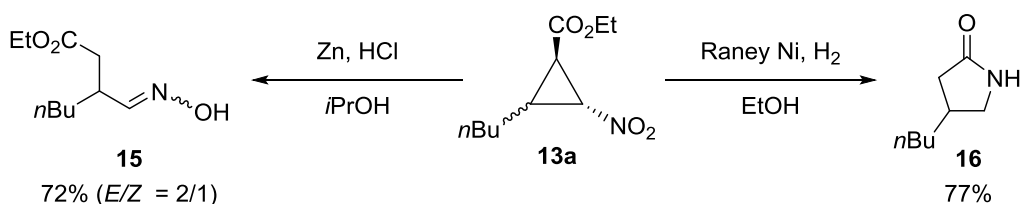
本ニトロ化反応の置換基効果について検討した (Scheme 16)。まず2位の置換基効果について検討した結果、*i*-ブチル基をもつ **12c** や側鎖にベンゼン環を有する **12k** を用いた場合でも、反応が進行することが分かった。1位の置換基効果について検討を行った結果、Weinreb アミドを有する **12e** およびニトリルを有する **12m** を用いた場合でも反応が進行することが明らかとなった。



Scheme 16. Substituent effects of nitration reaction.

(iii) ニトロシクロプロパン類の還元反応

得られたニトロシクロプロパン類の合成素子としての有用性を示すために、還元反応を行った (Scheme 17)。ニトロシクロプロパン **13a** を亜鉛粉末および塩酸で処理すると、オキシム **15** が *E/Z* = 2:1 の混合物として72%の収率で得られた。一方、**13a** を水素雰囲気下、Raney Ni で処理すると、 γ -ラクタム **16** が77%の収率で得られることが明らかとなった。



Scheme 17. Reduction of nitrocyclopropane.

このように、シクロプロペン類を THF 溶液中、亜硝酸 *t*-ブチルで加熱すると、ラジカル機構によるニトロ化反応が進行しニトロシクロプロパン類が得られることを見出した。

以上のように、著者はシクロプロパン類およびシクロプロペン類の特異な性質に着目し、反応条件によって異なる位置選択性で進行するシクロプロパン環の開環反応の開発及びシクロプロペン類の新規ラジカル付加反応の開発研究を行った。その結果、アルキル基と電子求引基をもつトリクロロメチルシクロプロパン類の開環反応では、用いる金属塩によって塩素原子の脱離様式が異なり、同一基質から開環位置の異なる 2 種類の化合物が得られることを見出し、ジクロロビニル化合物の新規合成法を開発した。また、シクロプロペン類への新規ラジカル付加反応の開発研究では、ラジカル機構による炭素-窒素結合形成反応の開発に成功し、ニトロシクロプロパンの新規合成法を開発した。

参考文献

- (1) (a) Jiao, L.; Yu, Z.-X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6842-6848. (b) Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804-818. (c) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504-5523.
- (2) (a) Zhu, Z.-B.; Wei, Y.; Shi, M.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5534-5563. (b) Ma, S. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 695-706. (c) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117-3179. (d) Marek, I.; Simaan, S.; Masarwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364-7376. (e) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2006**, 1221-1245. (f) Komatsu, K.; Kitagawa, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1371-1427.
- (3) (a) *The Chemistry of the Cyclopropyl Group; Vol. 1*; Rappoport, Z., Ed.; Jhon Wiley: New York, **1987**. (b) *The Chemistry of the Cyclopropyl Group; Vol. 2*; Rappoport, Z., Ed.; Jhon Wiley: New York, **1995**.
- (4) de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809-826.
- (5) Muller, D. S.; Marek, I. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4552-4566.
- (6) (a) Xu, W.; Ghiviriga, I.; Chen, Q.-Y.; Dolbier, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 958-963. (b) Yang, T.-P.; Li, Q.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1077-1079.
- (7) (a) Kulinkovich, O. G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2597-2632. (b) Nithiy, N.; Orellana, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5854-5857. (c) Bloom, S.; Bume, D. D.; Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8060-8063.
- (8) (a) Ferjančić, Z.; Čeković, Ž.; Saičić, R. N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2979-2982. (b) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9815-9818.
- (9) Ueda, M.; Doi, N.; Miyagawa, H.; Sugita, S.; Takeda, N.; Shinada, T.; Miyata, O. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4204-4207.
- (10) Dange, N. S.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6156-6159.
- (11) Doi, N.; Takeda, N.; Miyata, O.; Ueda, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7855-7861.
- (12) Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A.; Stevenson, J. H. *Nature* **1973**, *246*, 169-170. (b) Elliot, M. *Environ. Health Perspect.* **1976**, *14*, 3-13.
- (13) Heine, H.-G.; Hübner, A.; Hartmann, W. U.S. Patent 4288370, September 8, **1981**.

論文審査の結果の要旨

シクロプロパン類やシクロプロペン類は医薬品をはじめとする生物活性化合物の合成において有用な合成素子として利用されている化合物群である。本論文では、これらの化合物の特性を利用して、トリクロロメチルシクロプロパン類の開環反応によるジクロロビニル化合物の新規合成法および亜硝酸エステル類を用いたシクロプロペン類のニトロ化反応によるニトロシクロプロパン類の新規合成法の開発に成功している。

アルキル基と電子求引基をもつトリクロロメチルシクロプロパン類をテトラフルオロホウ酸銀で処理すると、塩化物イオンの脱離による開環反応が進行し、 β 位にフッ素原子および α 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られることを見出した。これに対して、THF 溶液中、酢酸銀で処理すると、塩素ラジカルの脱離による開環反応が進行し、 β 位に *gem*-ジクロロビニル基をもつ鎖状エステルが得られることを見出し、この反応を利用して医薬品の形式全合成も達成した。またこれらの開環反応を種々の変換反応に利用できる塩素原子導入反応へと展開することにも成功した。さらに、シクロプロペンを THF 溶液中、亜硝酸 *t*-ブチルと反応させると、ニトロ化反応が進行し、ニトロシクロプロパン類が得られることを見出した。

これらの反応は、*gem*-ジクロロビニル化合物およびニトロシクロプロパン類の新規合成法として有用な手法になることが期待される。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。