

氏 名 坂 田 優 希
 学 位 の 種 類 博士(工学)
 学 位 記 番 号 博甲第155号
 学位授与の要件 学位規則 第4条 第1項
 学位授与年月日 平成31年3月31日
 学 位 論 文 題 目 新規カチオン性カスケード環化反応の開発および立体化学的考察
 論文審査委員 主査 南 雲 紳 史
 副査 今 村 保 忠
 小 林 元 康
 及 川 雅 人(横浜市立大学)

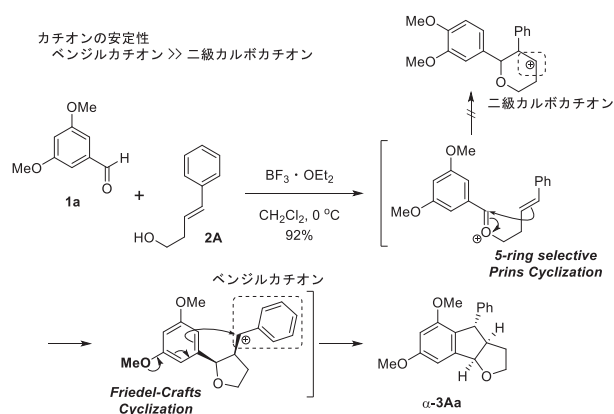
論文要旨

天然から得られる生理活性物質において合成化学・医薬化学的な観点で魅力のある化合物の中にはいくつもの環が連なった複雑な構造を有しているものも多い。このような複雑化合物の全合成に挑戦する過程でいくつもの画期的な新規反応・方法論などが開発されてきた。近年、合成研究はいかに効率良く化合物を合成するだけでなく環境への負荷に配慮することが要求されている。合成研究において効率・環境面で優れた手法の一つとしてカスケード反応が知られている。カスケード反応は一つの反応操作で複数の素反応が連続的に起こる反応形式の総称であり、これを天然物合成へと適用すると合成経路の短工程化に寄与し、それに伴って生産コスト・廃棄物の削減にも繋がる。カスケード反応は、主にラジカル性・アニオン性・カチオン性のものに分類することができる。このうち、カチオン性カスケード反応はバイオミメティックなステロイド・環状テルペン類の合成に利用されており、連続した炭素6員環骨格を構築するのに極めて有用であることが知られている。しかしながら、天然化合物がもつ構造の複雑さを考えれば検討の余地がある。例えば、5員環の連続した骨格あるいは中員環を含む骨格、加えて酸素・窒素環を含む多環性骨格を合成出来ればカスケード反応は合成戦略において、より強力な手段となる。このような背景のもと著者はカチオン性カスケード反応の開発に着手した。

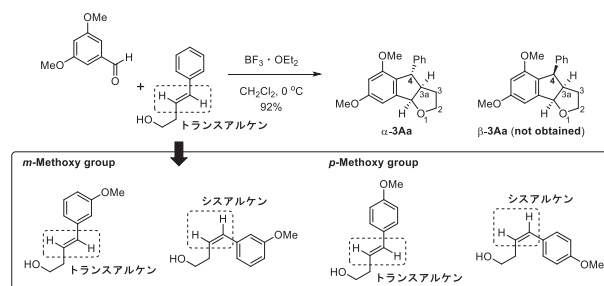
一章 5員環選択的Prins反応を伴ったカスケード反応

当研究室では芳香環と共役したホモアリルアルコール2Aとベンズアルデヒド1aをルイス酸で処理すると5員環選択的Prins反応とFriedel-Crafts反応が連続的に進行しインデノフラン3Aaを高収率で与えることを見出している。一般的にPrins反応は6員環形成が優先して

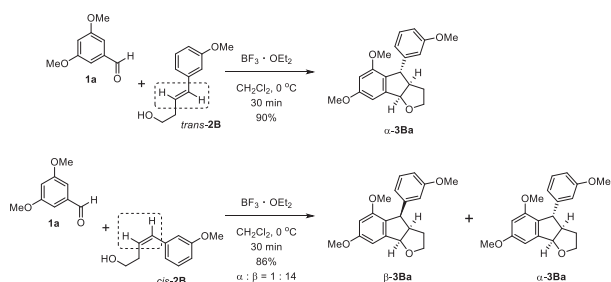
起こるが、本反応では5員環選択的にPrins反応が進行する。これは6員環形成が進行した場合に生じる二級カルボカチオンよりも5員環形成後に生成するベンジルカチオンが安定なことを利用している。



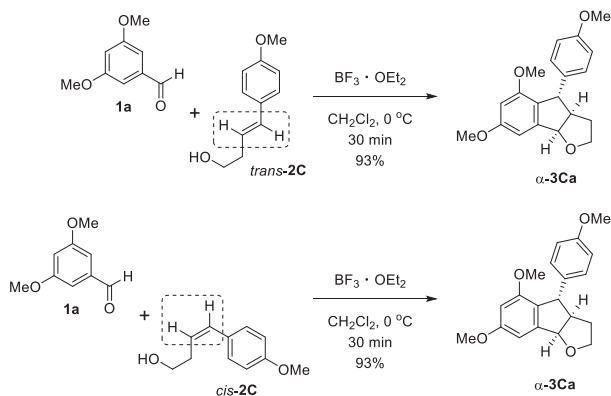
本反応はPrins環化の位置選択性の高さもさることながら、生成物の立体選択性においても優れており、C4位がα配置の環化体のみを与える。著者は、この立体選択性がアルケンの幾何配置に由来のするものではないかと考えた。そこで、以下に示した基質を用いてホモシナミルアルコールの幾何配置および芳香環上置換基の効果に関して精査した。



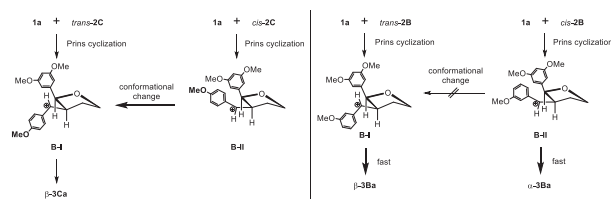
まず、メタメトキシ基を有する2Bでカスケード反応を検討した。 *trans*-2Bとアルデヒド1aをジクロロメタンに溶解し、氷冷下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を滴下したところ、 α -3Baが生成した。同様の検討を *cis*-2Bを用いて行くと生成物の立体選択性は逆転し、 β -3Baを優先して与えた。この結果から、本反応における生成物の立体配置は基質の幾何配置に由来していることが示唆された。



続いて、パラメトキシ基を有する2Cの検討結果を示す。同様にアルデヒド1aと *trans*-2Cおよび *cis*-2Cをそれぞれ反応させたところ、興味あることに幾何配置による立体選択性の逆転は起こらず、いずれも β -3Caを与えた。

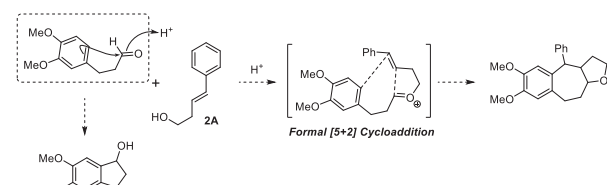


以上の結果から、ホモシナミルアルコールの幾何配置および芳香環上置換基の効果と生成物の立体配置の関係を次のように考えた。すなわち、ホモシナミルアルコールの幾何配置の違いにより、ベンジルカチオンB-IあるいはB-IIが生成する。2Cを基質とした場合はパラメトキシ基の電子供与によって、ベンジルカチオンの寿命が長くなっているため、より安定な方へと配座変換が起こる。一方、2Bの場合にはベンジルカチオンの安定性が2Cの時に比べ低いため、配座変換が起こる前にFriedel-Crafts環化が進行するというものである。

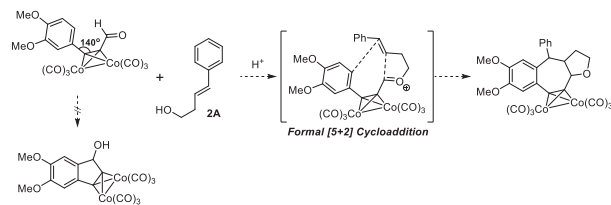


第二章 7員環形成を伴ったカスケード反応

一般に7, 8員環などの中員環形成は環ひずみやエントロピー的な要因により, 5, 6員環形成に比べ, はるかに困難である。そのため, 効率的な中員環構築法の開発は有機合成化学の分野において関心を持たれている。著者は一章で述べたカスケード反応を中員環合成法へと展開できないかと考えた。すなわち, ベンズアルデヒドから増炭したフェニルプロパナールを用いれば形式的な[5+2]型の分子内付加環化反応によって7員環を含む三環性化合物が生成するという計画である。しかしながら, このような[5+2]型の付加環化反応では, しばしば5炭素ユニットの分子内反応が問題となる。

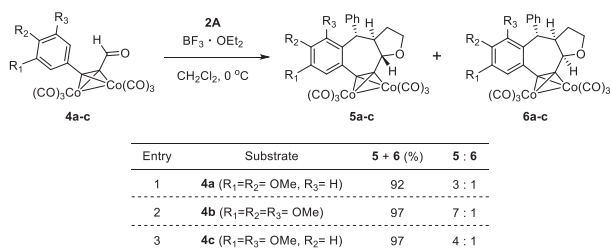


著者は, この問題に対する解決策としてアセチレンコバルト錯体の利用を考えた。アセチレンコバルト錯体はシスオレフィンと類似した折れ曲がり構造をとっており, 約140度と大きな結合角を持っている。すなわち, アセチレンコバルト錯体を有するアルデヒドを5炭素ユニットとして用いれば, その結合角の大きさから分子内反応による5員環形成が不利になるものと期待した。

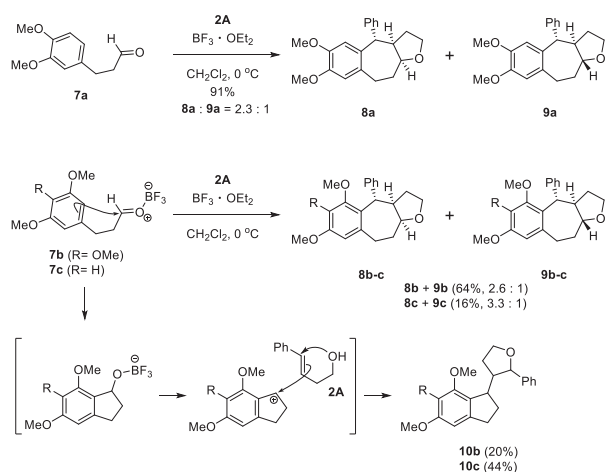


アセチレンコバルト錯体を有する基質4aとホモシナミルアルコール2Aをジクロロメタンに溶解し, 氷冷下, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を滴下したところ, 縮環部がトランス配置の環化体5aとシス配置の6aを収率92%, 生成比3:1の混合物として与えた。また, 基質4b-cでも同様にカスケード反応が進行し, いずれもトランス配置の環化体

5b-cを主生成物として与えた。

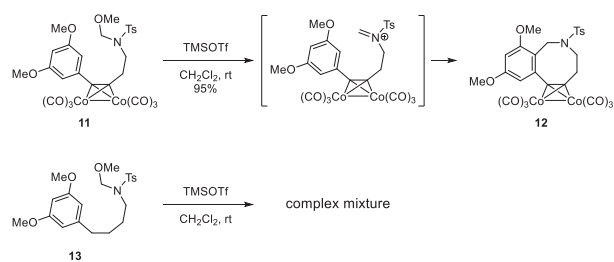


一方、対応するフェニルプロパナール7a-cのカスケード反応を検討したところ、7aからは高収率で7員環を含む三環性化合物8a (*cis*-fused), 9a (*trans*-fused) が生成したものの、7b-cのように芳香環の反応性が比較的高いものからは分子内反応が進行した化合物10b-cも生成した。また、7員環成環体における縮環部の立体配置に着目すると、いずれもシス配置の環化体を主生成物として与えており、基質4を用いた場合とは生成物の立体選択性が逆転していた。

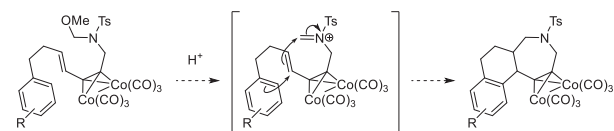


第三章 7員環アミン形成を伴ったカスケード反応

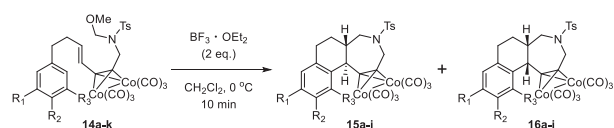
環状アミン化合物を合成する方法の一つとしてPictet-Spengler反応が古くから知られている。当研究室ではアセチレンジコバルト錯体を利用した効率的な中員環アミン合成法を開発している。すなわち、基質11をルイス酸で処理するとPictet-Spengler型の環化反応が進行し8員環アミン12が高収率で生成する。これに対して基質13を用いた場合には、複雑な混合物を与えている。



以上のような知見から著者は次のようなカスケード反応を計画した。すなわち、末端に芳香環、中央部にアセチレンジコバルト錯体と隣接したアルケンを組み込んだ基質を酸処理すればイミニウムカチオンの発生によってアルケンの7員環形成とFriedel-Crafts反応が連続的に進行するというものである。



スルホンアミド14a-hをそれぞれジクロロメタンに溶解し、氷冷下、BF₃ · OEt₂を滴下したところ、いずれも高収率で7員環アミンを含む三環性化合物を与えた。興味あることに生成物の縮環部における立体選択性は芳香環の置換様式によって逆転し、置換基によって芳香環が活性化されているほどシス環化が優先することがわかった。このようなアルケンの環化において、これほど劇的に生成物の立体選択性が変化する例は未だ報告されていない。この逆転現象がどのようなメカニズムで起きているのか解明すべく様々な検討を行った。

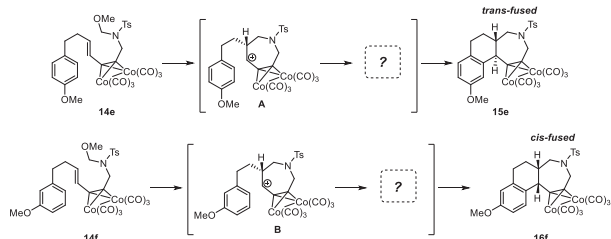


Entry	Substrate	R ₁	R ₂	R ₃	15 + 16 (%)	15 : 16
1	14a	H	H	H	92	>50 : 1
2	14b	H	Me	H	94	20 : 1
3	14c	Me	H	H	99	5 : 1
4	14d	Me	Me	H	90	2 : 1
5	14e	H	OMe	H	94	28 : 1
6	14f	OMe	H	H	70	1 : 4
7	14g	OMe	OMe	H	84	1 : 6
8*	14h	OMe	OMe	OMe	86	1 : 12

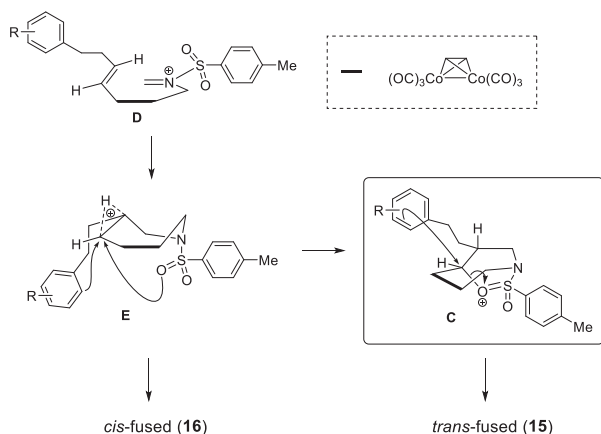
* This reaction was carried out by using 3.5 equiv. of BF₃ · OEt₂

本反応の反応経路に関して精査したところ、16のカスケード反応は生成物の立体選択性に関係なく、A · Bのような単環性のカチオン中間体を経由していることが分かった。これはトランス・シス環化体のいずれかが中間体A · Bから直接生成するのではなく、さらに別の反

応中間体を経た生成物であることを示唆している。

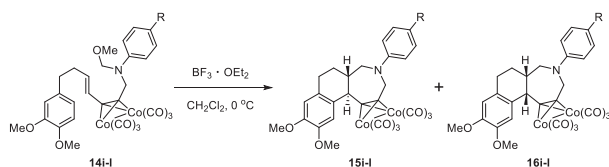


反応中間体を突き止めるために中間体A・Bから生成物に至る経路の遷移状態を探索したところ、いくつか得られた安定構造の中にトシル基が隣接基関与した反応中間体C（下図枠内）の存在を示唆するものがあった。中間体Cを経由した反応経路を考えると本反応の生成物における立体選択性の逆転を次のようなメカニズムで説明できる。すなわち、イミニウムカチオンDの環化が進行してできるカルボカチオンをEのような非古典的カルボカチオンで考える。これに対してトシル基の攻撃と芳香環の攻撃が競争になる。反応性の高い芳香環はEで直接環化するためシス優先となる。一方、反応性の低いものは中間体Cを経由した後、環化が進行するためにトランス優先になる。



上記の仮説を検証するため、隣接基関与できるような sp^2 性酸素原子を持たないフェニル置換体14iでカスケード反応を検討したところ、生成物の立体選択性は逆転し、トランス環化体15iを主生成物として与えた。また、窒素上に置換したフェニル基の電子密度を置換基によって変化させたところ、電子密度が低下するほどシス環化の

割合が増えることが分かった。これらの結果から、基質14のカスケード反応における生成物の立体選択性は窒素上置換基によって劇的に変化することが明らかとなった。このことはトシル基が隣接基関与した反応中間体Cの存在を強く支持している。



Entry	Substrate	R	15 + 16 (%)	15 : 16
1	14i	H	87	2 : 1
2	14j	Cl	83	1.3 : 1
3	14k	CH ₃ CO	92	1 : 1.7
4	14l	CH ₃ SO ₂	97	1 : 2

結論

一章では5員環選択的Prins反応を伴ったカスケード反応を検討した。基質の一つであるホモシンナミルアルコールに関して精査したところ、メタメトキシ体では生成物の立体配置がアルケンの幾何配置に依存することが示唆された。一方、パラメトキシ体では、この置換基の電子供与効果により、アルケンの幾何配置に関係なく β 配置の環化体を与えることを見出した。

二章では7員環形成を伴ったカスケード反応を検討した。アルデヒド7を基質とした場合には7員環成体他に、7の分子内反応が進行した5員環成体10が生成した。これに対してアルデヒド4ではアセチレンコバルト錯体の性質によって基質の分子内反応を抑えることに成功した。また、アセチレンコバルト錯体の有無により、生成物の縮環部における立体選択性が逆転することが明らかとなった。

三章ではアセチレンコバルト錯体を有する基質16のカスケード反応によって7員環アミンを含む三環性化合物の一段階合成に成功した。また、生成物の縮環部における立体選択性が芳香環の置換様式によって逆転することを見出した。種々の検討結果から、本反応は生成物の立体選択性に関係なく、A・Bのような単環性のカチオン中間体を経由して進行しており、トランス体17はトシル基が隣接基関与した反応中間体Cを通る経路で生成することが示唆された。

論文審査要旨

近年、有機合成化学はめざましく発展し、さまざまな天然物に見られる複雑な化学構造でさえも合成できるようになった。しかしながら、新しい医薬品や農薬などの開発現場において、機能評価に付す化合物の合成が未だに律速段階になっていることも事実である。その原因の一つは、合成の各段階後に行う精製作業である。多くの化学反応では余剰の試薬や溶媒が用いられる。また、100%目的物だけが生成する化学反応は少なく、通常は不要な共生生成物や副生成物が生じたり原料が回収されたりする。こうした反応直後に含まれる夾雑物は、次の反応を進める上で望ましくなく、抽出、再結晶、クロマトグラフィーといった方法で取り除かれる。これらの作業は反応そのものの以上に長い時間を必要とし作業者に大きな負担を与える。また、これらの操作では、溶媒、無機塩、シリカゲルといった大量の廃棄物が発生し、グリーンケミストリーの観点からも望ましいものではない。こうした問題の解決策として、一つの反応操作で複数の素反応が連続して進行するカスケード反応が注目されている。中でもカスケード環化反応は複数の環状構造を一度に構築することができ、多環式天然物の短段階合成にしばしば応用されている。本論文では、中員環形成および複素環形成を含むユニークな3種のカスケード環化反応について述べられている。注目すべきこととして、いずれの反応においても、立体化学の点でユニークな知見が得られている。

学位論文は序論で研究の背景が紹介されたのち、三章から構成された本論に続いている。一章では、プリンス環化とそれに続くフリーデル・クラフツ反応からなるカスケード環化反応について述べられている。本反応は芳香族アルデヒドのカップリング・パートナーとしてホモシンナミルアルコールを選ぶことによりプリンス環化が5員環選択的に進行するように設計されている。それにより生じたベンジルカチオンは芳香環による攻撃を受けることでハイドロインデノフランを与える。この反応に関する以前の検討は限定的で、芳香族アルデヒドに関してはベンズアルデヒド誘導体しか用いられておらず、ホモシンナミルアルコールに関する置換基効果に関しては検討されていなかった。今回、学位申請者はこの反応に関し、新たに二つの検討を行った。一つは、ホモシンナミルアルコールのアルケン部がシスの場合、あるいはその芳香環上に置換基を有する場合、本反応がどのような立体選択制を示すかを明らかにすることであった。これらの結果、3-メトキシホモシンナ

ミルアルコールの場合、反応は立体特異的に進行するのに対し、4-メトキシホモシンナミルアルコールの場合、反応はアルケン部のトランス／シス異性に関係なく同一立体異性体を生成することがわかった。こうした立体化学の知見は本反応の反応機構に重要な情報を提供した。第二に、ベンズアルデヒド誘導体の代わりに、ピロールアルデヒドやインドールアルデヒドを用いて本反応を検討した。その結果、含窒素複素環とテトラヒドロフラン環を併せ持つ多様な多環式化合物を合成し、本反応の実用性を高めることに成功した。

二章では、一章で扱ったカスケード反応を、炭素7員環を含む多環式化合物の合成に展開した。当初、ベンズアルデヒドの代わりにフェニルプロピナール誘導体を用いホモシンナミルアルコールとのカスケード環化反応を試みた。その結果、7員環含有多環式ヒドロフランが高収率で得られる場合もあったが、フェニルプロピナールのベンゼン環が置換基により活性化された場合、分子内フリーデル・クラフツ反応が進行することによる副生成物が生成した。この問題を解決するために、アルデヒドとしてヘキサカルボニルジコバルトで錯体化されたフェニルプロピナールを用いたところ、副生成物の生成を抑えることができ目的とする7員環含有多環式ヒドロフランを高収率で得ることに成功した。興味深いことに、フェニルプロピナールを用いた場合に得られる生成物の縮環部の立体化学はシス選択的であったのに対し、ヘキサカルボニルジコバルトで錯体化されたフェニルプロピナールを用いた場合には対応する縮環部の立体化学はトランス選択的であった。この知見に関して合理的な説明が述べられている。二章の最後では、本反応をさらに応用することで3つの環が一度に形成される新規カスケード環化反応について述べられた。

三章では、イミニウムイオンから始まる新規カスケード環化反応について述べられている。本反応では、末端にメトキシアミノ基および芳香環を持ち、内部にアセチレンコバルト錯体と隣接した二置換アルケンが存在する鎖状化合物を基質としている。この基質をルイス酸で処理するだけで、芳香環、シクロヘキサン環、窒素含有7員環が縮環した化合物が高収率で生成することがわかった。非常に興味深いことに、シクロヘキサン環と窒素含有7員環の縮環部の相対配置は、基質の芳香環の活性化状態により大きく逆転することがわかった。すなわち、芳香環が活性化されてない場合には、ベンゼン環と離れた部位の立体化学がトランス配置のみだったのに対し、電子供与基の導入によりベンゼン環が活性化されると高選択的にシス体が生成することがわかった。このような

立体化学に対する芳香環置換基の遠隔制御は前例がない。学位申請者はこの自ら見出した現象の発現機構を明らかにするために様々な実験を行った。その結果、このカスケード環化反応は段階的機構で進み、窒素含有7員環の形成後にカルボカチオンが生成することを明らかにし、トランス環／シス環の選択性は窒素原子に結合したトシル基によるこのカルボカチオンへの隣接基関与に関

係することを推察した。

これらの成果は、有機合成化学に新たな合成手法を提供するだけでなく、立体化学に関する新しい現象を示しており、学術的に高く評価できる。以上のことから、本論文は博士（工学）の学位請求論文として十分に価値があり合格と判断する。