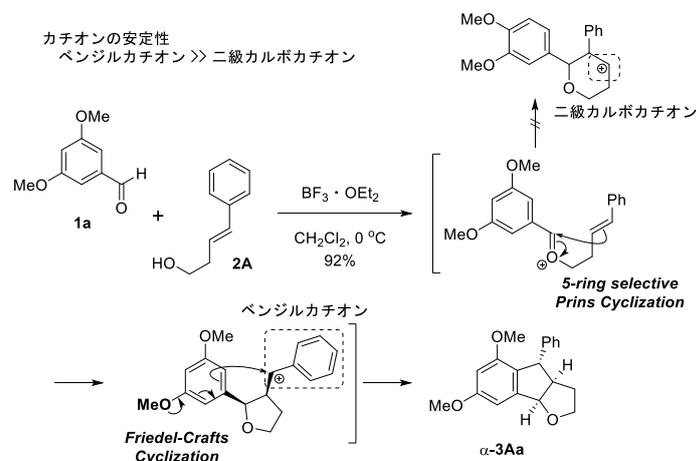


要旨

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。

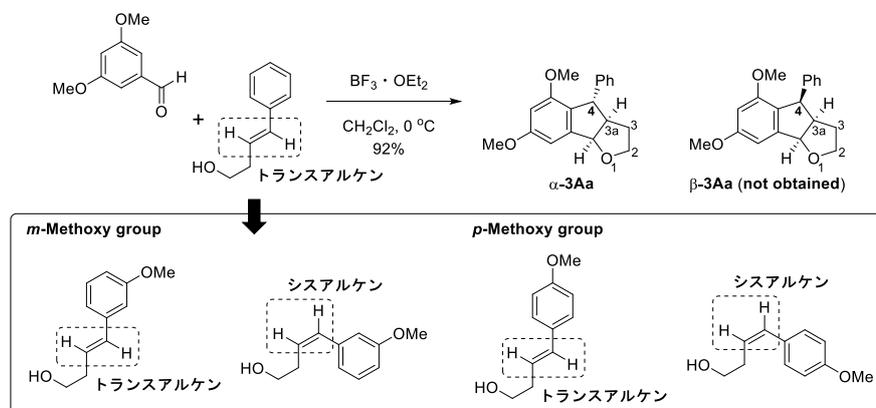
一章 5員環選択的 Prins 反応を伴ったカスケード反応

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。

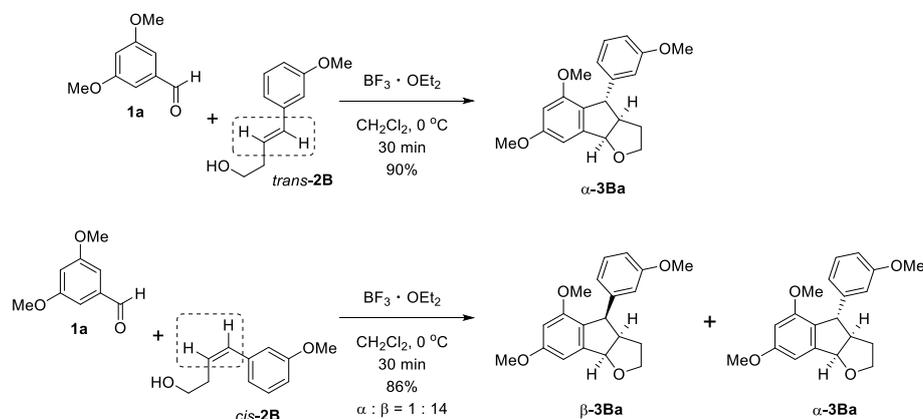


本反応は Prins 環化の位置選択性の高さもさることながら、生成物の立体選択性においても優れており、C4 位が α 配置の環化体のみを与える。著者は、この立体

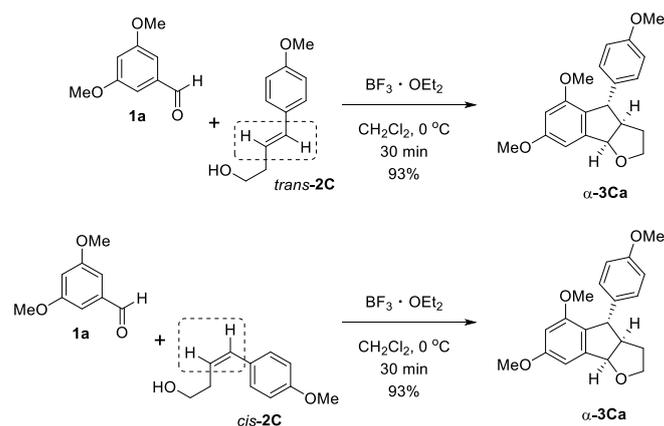
選択性がアルケンの幾何配置に由来のするものではないかと考えた。そこで、以下に示した基質を用いてホモシンナミルアルコールの幾何配置および芳香環上置換基の効果に関して精査した。



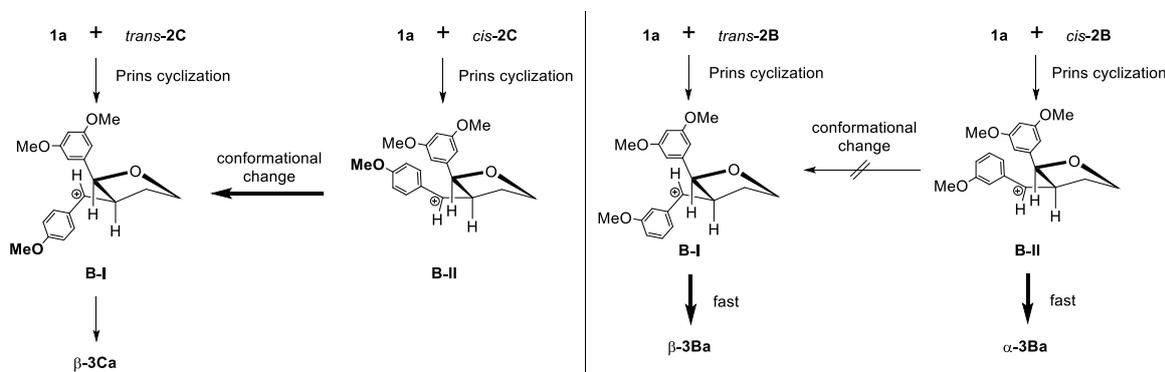
まず、メタメトキシ基を有する **2B** でカスケード反応を検討した。*trans*-**2B** とアルデヒド **1a** をジクロロメタンに溶解し、氷冷下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を滴下したところ、 α -**3Ba** が生成した。同様の検討を *cis*-**2B** を用いて行くと生成物の立体選択性は逆転し、 β -**3Ba** を優先して与えた。この結果から、本反応における生成物の立体配置は基質の幾何配置に由来していることが示唆された。



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。

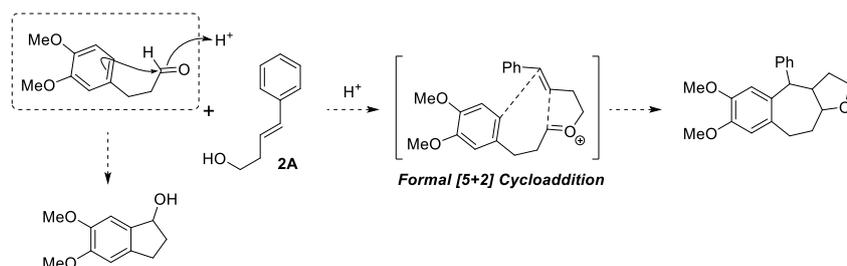


以上の結果から、ホモシンナミルアルコールの幾何配置および芳香環上置換基の効果と生成物の立体配置の関係を次のように考えた。すなわち、ホモシンナミルアルコールの幾何配置の違いにより、ベンジルカチオン **B-I** あるいは **B-II** が生成する。**2C** を基質とした場合はパラメトキシ基の電子供与によって、ベンジルカチオンの寿命が長くなっているため、より安定な方へと配座変換が起こる。一方、**2B** の場合にはベンジルカチオンの安定性が **2C** の時に比べ低いため、配座変換が起こる前に Friedel-Crafts 環化が進行するというものである。

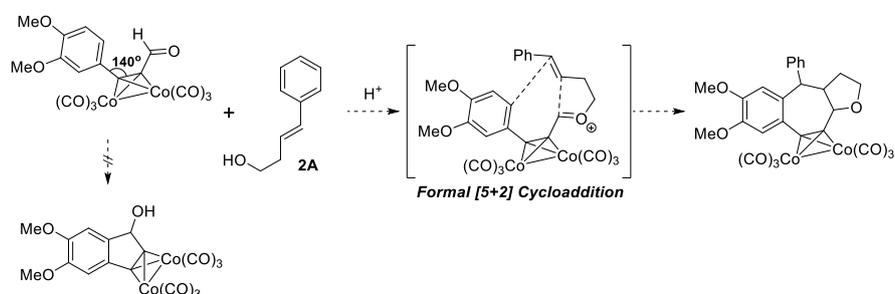


二章 7員環形成を伴ったカスケード反応

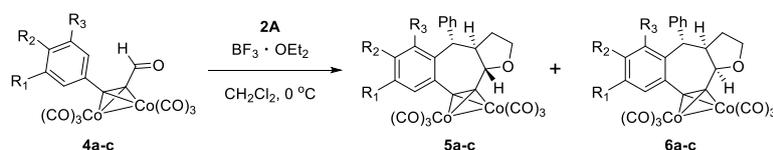
一般に 7,8 員環などの中員環形成は環ひずみやエントロピー的な要因により、5,6 員環形成に比べ、はるかに困難である。そのため、効率的な中員環構築法の開発は有機合成化学の分野において関心を持たれている。著者は一章で述べたカスケード反応を中員環合成法へと展開できないかと考えた。すなわち、ベンズアルデヒドから増炭したフェニルプロパナールを用いれば形式的な [5+2] 型の分子内付加環化反応によって 7 員環を含む三環性化合物が生成するという計画である。しかしながら、このような [5+2] 型の付加環化反応では、しばしば 5 炭素ユニットの分子内反応が問題となる。



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。



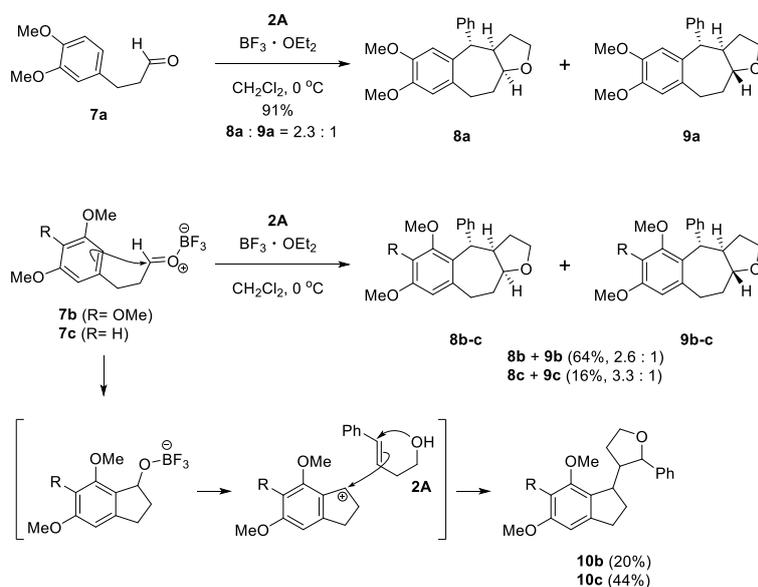
アセチレンコバルト錯体を有する基質 **4a** とホモシンナミルアルコール **2A** をジクロロメタンに溶解し、氷冷下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を滴下したところ、縮環部がトランス配置の環化体 **5a** とシス配置の **6a** を収率 92%、生成比 3 : 1 の混合物として与えた。また、基質 **4b-c** でも同様にカスケード反応が進行し、いずれもトランス配置の環化体 **5b-c** を主生成物として与えた。



Entry	Substrate	5 + 6 (%)	5 : 6
1	4a ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{OMe}$, $\text{R}_3=\text{H}$)	92	3 : 1
2	4b ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{OMe}$)	97	7 : 1
3	4c ($\text{R}_1=\text{R}_3=\text{OMe}$, $\text{R}_2=\text{H}$)	97	4 : 1

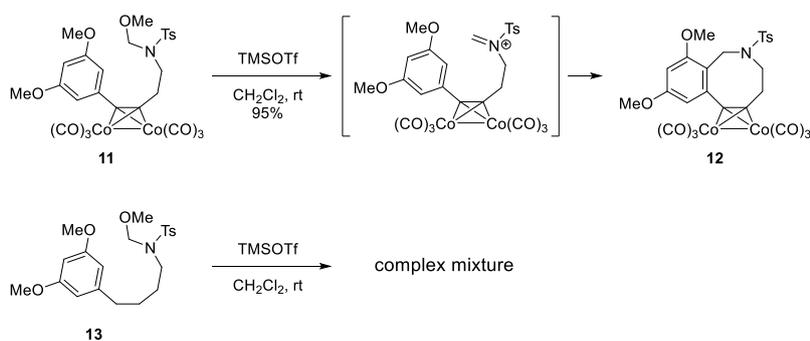
一方、対応するフェニルプロパナール **7a-c** のカスケード反応を検討したところ、**7a** からは高収率で 7 員環を含む三環性化合物 **8a** (*cis*-fused), **9a** (*trans*-fused) が生成したものの、**7b-c** のように芳香環の反応性が比較的高いものからは分子内反応が進行した化合物 **10b-c** も生成した。また、7 員環成環体における縮環部の立体配置に着目すると、いずれもシス配置の環化体を主生成物として与えており、基質 **4** を

用いた場合とは生成物の立体選択性が逆転していた。

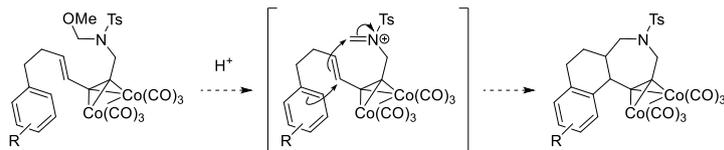


三章 7員環アミン形成を伴ったカスケード反応

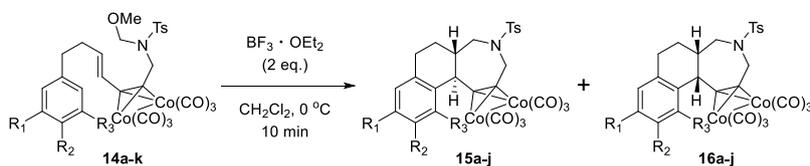
環状アミン化合物を合成する方法の一つとして Pictet-Spengler 反応が古くから知られている。当研究室ではアセチレンジコバルト錯体を利用した効率的な中員環アミン合成法を開発している。すなわち、基質 **11** をルイス酸で処理すると Pictet-Spengler 型の環化反応が進行し 8員環アミン **12** が高収率で生成する。これに対して基質 **13** を用いた場合には、複雑な混合物を与えている。



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。



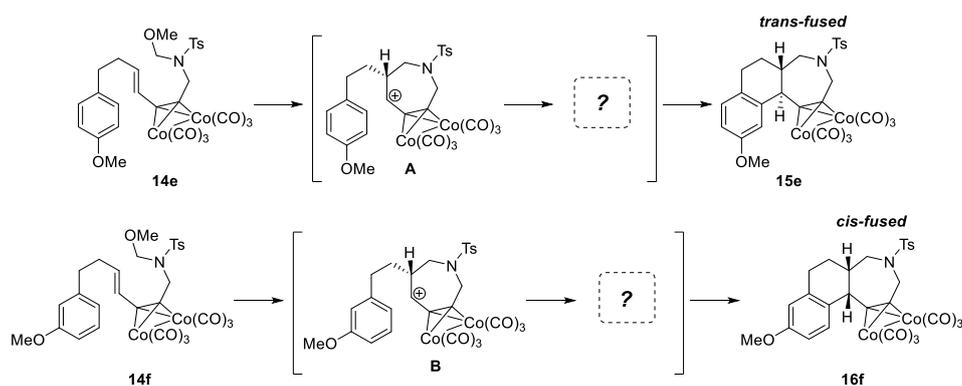
スルホンアミド **14a-h** をそれぞれジクロロメタンに溶解し、氷冷下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を滴下したところ、いずれも高収率で 7 員環アミンを含む三環性化合物を与えた。興味あることに生成物の縮環部における立体選択性は芳香環の置換様式によって逆転し、置換基によって芳香環が活性化されているほどシス環化が優先することがわかった。このようなアルケンの環化において、これほど劇的に生成物の立体選択性が変化する例は未だ報告されていない。この逆転現象がどのようなメカニズムで起きているのか解明すべく様々な検討を行った。



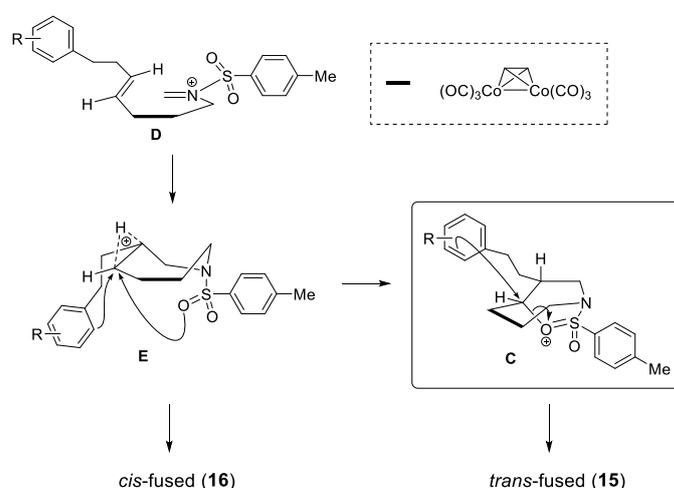
Entry	Substrate	R ₁	R ₂	R ₃	15 + 16 (%)	15 : 16
1	14a	H	H	H	92	>50 : 1
2	14b	H	Me	H	94	20 : 1
3	14c	Me	H	H	99	5 : 1
4	14d	Me	Me	H	90	2 : 1
5	14e	H	OMe	H	94	28 : 1
6	14f	OMe	H	H	70	1 : 4
7	14g	OMe	OMe	H	84	1 : 6
8*	14h	OMe	OMe	OMe	86	1 : 12

* This reaction was carried out by using 3.5 equiv. of $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

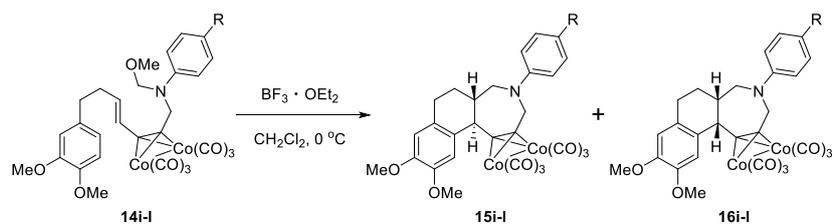
本反応の反応経路に関して精査したところ、**16** のカスケード反応は生成物の立体選択性に関係なく、**A · B** のような単環性のカチオン中間体を經由していることが分かった。これはトランス・シス環化体のいずれかが中間体 **A · B** から直接生成するのではなく、さらに別の反応中間体を経た生成物であることを示唆している。



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員環成績体の他に、**7** の分子内反応が進行した5員環成績体 **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經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。