総 合 論 文

スクアリン酸を合成素子とする多官能型炭素および複素環化合物の高選択的合成

大 野 正 富*・山 本 芳 彦*・江 口 昇 次*

Squaric Acid as Synthon for Highly Selective Synthesis of Polyfunctionalized Carbo- and Heterocycles

Masatomi OHNO*, Yoshihiko YAMAMOTO* and Shoji EGUCHI*

New method for derivatization of squaric acid was developed by means of Lewis acid-catalyzed reaction of the acid family with unsaturated organosilanes to give 4-substituted 4-hydroxy (or, 4-ethoxy)-2-cyclobutenones. Thermal electrocyclic ring opening of 4-allylated and 4-acylmethylated products was followed by intramolecular [2+2]cycloaddition and cyclization of minor stereoisomer of enol ketene to give bicyclo[3.2.0]heptenones and tetronates, respectively. Further, new synthetic potential as a C₄-synthon was found in ring transformation of 4-hydroxycyclobutenones involving radical- and cation-mediated ring opening and reclosure processes, which afforded highly substituted 2-(5*H*) furanones and 4-cyclopentene-1,3-diones. These reactions included interesting mechanistic features such as 5-*endo* cyclization of acyl radical, ionic rearrangement of hypiodite and 1,2-silylmigration of alkynylsilane. In particular, *ab initio* calculation for 5-*endo* cyclization of 5-oxa-2,4-pentadienoyl radical suggested unusual non-radical cyclization mechanism. The synthetic utility of the above ring transformation strategies was demonstrated in natural product synthesis of (*E*)-basidalin and (*Z*)-multicolanate and construction of a triquinane skeleton.

Key words: Squaric acid, Unsaturated organosilane, 4-Hydroxycyclobutenone, Ring transformation, 2-(5*H*) Furanone, 4-Cyclopentene-1,3-dione, Electrocyclic reaction, Radical cyclization, 1,2-Silyl shift, *Ab Initio* calculation.

スクアリン酸(squaric acid)1 は非常に小さな分子でありながら多様な特性を有する4員環系化合物である。まず2π系擬芳香族性であり、オキソカーボンとしてその構造特異性が注目される¹⁾。実際酸性度は有機酸としてはp*K*_{a1}=0.52, p*K*_{a2}=3.48と極めて高く、この性質は擬芳香族性に由来する。置換形態としては分子内にヒドロキシル基とカルボニル基それに共役する二重結合を含み、その多官能性は反応位置を制御することにより魅力的な合成素子として働く²⁾。さらに本質的に4員環を内

在しているので、歪み解放を反応の駆動力として利用することができる。このような分子特性は機能材料や生理活性物質の開発に利用されている。たとえば電子供与性芳香族化合物と結合させることにより構築されるDonor-Acceptor-Donor型のスクアリン酸骨格を中心とする共役系は、squaraine 2と総称され電子材料として有望な構造を与える³⁾。生理活性としては、天然物と

Fig.1 Squaric acid, squaraine and moliniformin.

* 名古屋大学大学院工学研究科 ( )

* Graduate School of Engineering, Nagoya University ( )

して moliniformin **3** が単離されセミスクアリン酸であることが決定されたが、植物に対する著しい成長阻害活性が認められた⁴⁾。その他各種エンジオン骨格をもつ誘導体に生理活性が見いだされているが、生理的にカルボン酸とは等価官能性を有するとの見地から探索が続けられているのは興味もたれる⁵⁾。

一方上述のような置換形態に着目して、本化合物を基にした多様な環変換反応が行われている。この変換にあたっては、新たな置換基のカルボニル基への付加による 4-ヒドロキシシクロブテノン **4** の生成が主要な糸口となる。続く 4 電子系の電子環状閉環反応は最も多用されており、ヒドロキシル基が選択的に外旋し (torquoselectivity⁶⁾)、導入した置換基がビニル基の場合生ずる ケテン **5** が 6 電子系の電子環状閉環することによりフェノール誘導体 **6** へ変換される (図 2)^{2,7)}。これ以外にも他の 4 員環閉環様式を鍵反応とする変換がなされているが⁸⁾、いずれにせよスクアリン酸骨格上に導入される置換基を様々に変えることにより、これを合成素子として用いる位置選択的な多置換型環式化合物の合成が可能と

Fig.2 Established ring transformation of squaric acid.

なる。

スクアリン酸は最近効率的な製造法が我が国で開発され⁹⁾、その合成素子としての応用に一層の期待がもたれる。この目的のためには、新たな骨格修飾手法と環変換様式の開発が望まれる。しかるに、スクアリン酸骨格への置換基導入はもっぱら求核条件が採用され、これと相補的な親電子条件下での反応は Friedel-Crafts 型反応などに限られている¹⁰⁾。そこで本研究では、親電子反応としてルイス酸を触媒とする不飽和シランを用いたシクロブテンジオン環上での新規付加置換反応を検討し、構造と反応性の相関を明らかにした。さらに環変換反応によって誘起される環拡大反応を新たに開発した。特にラジカル反応については詳しい反応機構の理論的解析を行い、特異な閉環工程が介在することを見いだした。以下に得られた結果を報告する。

1. スクアリン酸同族体と不飽和シランの親電子反応

これまでシクロブテンジオン上での炭素-炭素結合形成には求核剤として RLi や RMgX などの有機金属試薬がもっぱら与ってきた (図 2)¹¹⁾。最近では遷移金属とのクロスカップリングも利用されるようになった¹²⁾。これに対し不飽和シランとの親電子反応は未だ検討されていない。有機ケイ素化学が今日多用される目的や化学的選択性ではより適当である場合があることは明白である¹³⁾。そこでスクアリン酸から誘導される各種同族体ジクロリド **7**・エステルクロリド **8**・アミドクロリド **9**・ジエステル **10** について、アリルシラン・シリルエノールエーテル・シリルケテンアセタール **11** との付加反応性を検討した。可能な反応経路として図 3 に示すように 1,2-付加と 1,4-付加がある。典型的な例として、**7** は当量の TiCl₄ を触媒とし -78 °C で 10 分以内にアリルトリメチルシラン **11a** と反応し、1,2-付加体である 4-ヒドロキシシクロブテノン **12a** を与えた¹⁴⁾。このような反応条件で他の同族体と種々不飽和シランとの反応性を調べた結果を表 1 に示す¹⁵⁾。クロリドの反応性は 7>8>9 の順であり、これは反応温度に反映されている。また **8** と **9** では、付加方向は 2 つのカルボニル基の内塩素を置換とするエノン側で選択的に起こっている。1,2-付加と 1,4-付加の差は基質と不飽和シランの構造や触媒により影響を受ける。クロリド **7**~**9** ではアリルシランやシリルエノールエーテルの反応位置 (ケイ素に対し γ 位) が混み合ってくると 1,4-付加が優先するようになる (entries 2, 4, 10, 12, 17)。シリルケテンアセタールとクロリドとの反応は置換様式に関係なく 1,2-付加が起こる (entries 5, 7, 13, 14, 18)。ただし触媒を ZnCl₂ とすると逆

Fig.3 Electrophilic reaction of squaric acid family with unsaturated organosilanes.

Table 1 Products via 1,2- vs 1,4-addition.

Entry	Acid family	Silane	time (min)	temp. (°C)	catalyst	Product (% yield) via 1,2-Addn.	Product (% yield) via 1,4-Addn.
1	7	11a	10	-78	TiCl ₄	12a (66)	
2	7	11b	5	-78	TiCl ₄	12b (8)	13b (68)
3	7	11c	10	-78	TiCl ₄	12c (74)	
4	7	11d	1	-78	TiCl ₄	12d (7)	13d (82)
5	7	11e	10	-78	TiCl ₄	12e (86)	
6	7	11e	60	r.t.	ZnCl ₂		13f (36)
7	7	11f	10	-78	TiCl ₄	12f (46)	
8	7	11f	60	r.t.	ZnCl ₂		13f (50)
9	8	11a	10	-15	TiCl ₄	14a (82)	
10	8	11b	10	-15	TiCl ₄		15b (62)
11	8	11c	10	-15	TiCl ₄	14c (80)	
12	8	11d	10	-15	TiCl ₄		15d (77)
13	8	11e	10	-15	TiCl ₄	14e (83)	
14	8	11f	10	-15	TiCl ₄	14f (76)	
15	9	11a	10	0	TiCl ₄	16a (83)	
16	9	11c	10	0	TiCl ₄	16c (83)	
17	9	11d	10	0	TiCl ₄		17d (14)
18	9	11f	10	0	TiCl ₄	16f (61)	
19	10	11c	10	-15	TiCl ₄		18c (63)
20	10	11f	10	-15	TiCl ₄		18f (83)

に1,4-付加が起こる(entries 6, 8)。エステル10はアリルシランとは反応性を示さず、反応する場合は1,4-付加体を与える(entries 19, 20)。

エステル10とシアノトリメチルシランとの反応では(図4), ZnI₂を触媒として用い好収率でシアノヒドリン19が得られた¹⁶⁾。ただし付加体は-15°Cでも徐々に出発物質に戻ってしまう。本質的な不安定性のために保護化はできなかったため、保護化とシアノ化を同時に行えるMeerwein試薬の適用を考えた。現在までのところ、この試薬をカルボニル基の活性化に用いた不飽和シランとの反応は知られていないが、スクアリン酸エステルに限っては適用できることがわかった。すなわち10をEt₃OBF₄と最初混合し、次いでシアノトリメチルシランと反応させることにより、ほぼ定量的にO-エチルシアノヒドリン20が得られた。この形式の反応はシリルエ

Fig. 4 Et₃OBF₄-mediated addition reaction of unsaturated organosilanes to squaric acid esters.

ノールエーテルにも適用され直接エチル保護された1,2-付加体21が得られた¹⁷⁾。TiCl₄による活性化の場合置換体18cが生成する(表1 entry 19)のとは対照的である。アリルシランとの反応では、一次付加体からさらに反応が進行しビス付加体22が得られた。これは次に述べるアセタールのビニルログが反応性中間体として絡んだ結果であり、シクロブテンジオンモノアセタールを親電子剤として用いる反応に進展した。

アセタール基はカルボニル基の合成等価体として働きかつ上述のような反応性も認められたので、次にシクロブテンジオンのモノアセタール23およびそのビニル類縁体24と各種アリルシランの反応を検討した(図5)。その結果、BF₃を触媒とし両者とも共通のエトキシカルボニウムイオン中間体25を経て位置特異的に4-アリル置換体26を与えた¹⁷⁾。生成物の4位ヒドロキシル基はエチル基で保護されており、かつアリルシランがγ位特異置換反応性であることから、続く熱的転位(26→27→28: 電子環状開環とケテンの分子内[2+2]環化付加^{11c)})は効率的で位置特異的なビスクロ[3.2.0]ヘプテノンの形成に繋がる。その応用として23(R¹=Me, R²=OEt)に対して、末端にヒドロキシル基をもつアリルシラン29を用いればトリシクロ化合物30が得られ、シクロペンテンを含むアリルシラン31を用いればさらなるジアゾエステルとの環拡大反応を経てトリキナン骨格32が構築される¹⁸⁾。

Fig. 5 Electrophilic reaction of cyclobutene-1,2-dione monoacetal and its vinyllog with allylsilanes and subsequent [2+2] cycloaddition.

2. 5 員環への環変換反応

冒頭で述べたように(図2), スクアリン酸から誘導される4-ヒドロキシシクロブテノンは一連の開環-閉環工

程により環拡大生成物へ変換され²⁾、この手法としてこれまで電子環状反応が多用されている⁷⁾。本研究ではこれとともに、ラジカルやカチオン中間体により誘起される開環反応を利用して5員環化合物フラノンおよびシクロペンテンジオンへの環変換を行った。

前節では、シリルエノールエーテルとのルイス酸触媒反応から4位にアシルメチル基を導入した4-ヒドロキシシクロブテノンが得られることを述べた¹⁵⁾。この付加体の熱転位からは、27→28に相当するアシル基の分子内[2+2]環化が伴えばβ-ラク톤の生成が予測される。実際には、エステルクロリド8から誘導される付加体14eを1時間キシレン中加熱還流したところ、HClが脱離したγ-アシルメチレンテトラ酸エステル35が生成した¹⁹⁾。理論的には不利なヒドロキシル基の内旋⁸⁾が平衡条件ではわずかながら起こり、ヒドロキシル基のケテンへの分子内付加(33→34)により安定な5員環が生成したものと説明される(図6)。この際側鎖の立体化学は選択的にZ-配置となった。光反応では逆に内旋が優先するので予測通りラクトン化が起こり²⁰⁾、1,3-Hシフトが続き塩素を含む2(5H)-フラノン36が得られた。

Fig. 6 Thermal and photochemical ring transformation of ester chloride-silyl ketene acetal adduct.

この環変換手法はBasidalin合成に応用された(図7)。まずアセトアルデヒドと合成等価の3,3-ジメチル-4-ペンテン-2-オンのシリルエノールエーテルとジクロリド7から前出法で付加体37を得た。次いで塩素の1つを選択的にNH₃で置換し、上記のごとく加熱転位させてテトラ酸アミド39とした。その後側鎖をNaBH₄/CeCl₃で還元しPb(OAc)₄で酸化的解裂させホルミル基に変換し(E)-Basidalin 40が合成された²¹⁾。側鎖の立体化学において先の結果とは対照的にE-体が生成しているが、これは転位過程でアミノ基とカルボニル基の分子内水素結合が優先し、それが生成する二重結合の立体に反映されたためと考えられる。天然の-5-アルキリデン

Fig. 7 Synthesis of basidalin.

フラノンの生合成ルートが共有結合による立体規制で(E)-体を生成すること²²⁾と比較して興味ある結果である。

このような熱的転位だけでなく、反応性中間体から誘発される開環はスクアリン酸に基づく環変換手法の価値を高める。そこで上記付加体中のヒドロキシル基からオキシラジカルを発生させこれからの環拡大反応を検討した。

シクロアルコキシラジカルは容易にβ-開裂を引き起こし、末端にカルボニル基をもつ開環したアルキルラジカルを与えることが知られている²³⁾。従って、歪みを有する4-ヒドロキシシクロブテノンからオキシラジカルを発生させれば開環が必然的に起こり、さらに閉環過程が付随して最終的にはより安定な環系への変換が達成されると予想される。そこでこの反応様式として、エステル10から誘導される41にPb(OAc)₄を作用させどのような転位生成物が得られるかを調べた。実際反応はトルエン中室温1時間で完結し、生成物としてアセトキシ置換2-(5H)-フラノン47を与えた(図8)。置換基Rにα-水素が存在する場合は脱離生成物48を伴った²⁴⁾。反応機構としてはPb(OAc)₄がアルコールに作用することにより生じるオキシラジカル43が開環を促し、新たなアシルラジカル44がカルボニル末端酸素を攻撃しラクトン環化した後、アセトキシ基の付加または酢酸の脱離を伴って生成物に至ると説明される。閉環の際アシルラジカルが酸化されたアシルカチオンの関与が考えられるが²⁵⁾、純粋のラジカル中間体で進行するとされているHgO/I₂の作用²⁶⁾によってもフラノンが生成することから、ラジカル機構による閉環過程が実証された(図8下式)。この環変換手法は(Z)-multicolanateの合成に応用された(図9)。エステル10からアルキル側鎖をC₆H₁₁MgBrで導入し、次いでLiCH₂COOCH₂Phを付加させて必要な4-ヒドロキシシクロブテノン50を用意し、これにPb(OAc)₄を作用させ51と52のフラノン混合物を得た。前者のアセート体はDBUを作用させ、

Fig. 8 Oxy-radical-triggered ring transformation of 4-hydroxycyclobutenone to 2(5H)-furanone.

Fig. 9 Synthesis of (Z)-multicolanate.

すべての目的の(Z)-multicolanate 52へ変換された²⁷⁾。

次に上記オキシラジカルによる開環-閉環反応様式を炭素ラジカルに置き換えた場合の反応挙動を考えた。機構的に全く同様の過程を辿ればシクロペンテンジオンに導かれるはずであり、一方合成的にはエノール-ケト互変異性が環化より早ければ同一の生成物を与えるはずである。炭素ラジカルの発生法はBarton エステルの光分解によることとし²⁸⁾、実際 53 を 500 W サンランプで光照射した。その結果、オキシラジカルと同様な環化様式に従いシクロペンテンジオンを生成した(図 10)²⁷⁾。発生した炭素ラジカル 54 が 4 員環の開環を引き起こし、続くアシルラジカルがエノール末端炭素を攻撃閉環し、最終的にチオピリドンの脱離によりシクロペンテンジオンが生成すると説明される。結果として、アシルラジカルはいずれの場合も効率的に 5-endo 環化し得ることが判明した。

別に 5-exo 環化が競争する可能性のある 41 (R=CH=CH₂, C≡CPh) の環拡大反応においても、5-endo 環化に由来する化合物のみが得られ、PM 3 計算はこれを支

Fig. 10 Carbon-centered radical-triggered ring enlargement.

持した²⁷⁾。モデルとして 4-ヒドロキシ-4-エチニルシクロブテノンから派生するラジカル中間体および遷移状態のエネルギーを計算したところ、5-endo 環化は 5-exo 環化より 5.2 kcal/mol だけ有利であり、最終生成ラジカルも 5-endo 環化体が 5-exo 環化体より 4.4 kcal/mol だけ安定であると推定された。

このようなラジカル環化の挙動をより詳細に *ab-Initio* 計算(UHF/6-31 G*)によって追求したところ、意外な環化過程が浮き彫りにされた。Baldwin 則によれば、5-endo 環化は不利とされている²⁹⁾。しかし実際には例外も見受けられ、4-ペンテニルラジカル(5-オキサペンテニルラジカル)や 2-ホルミルベンゾイルラジカル(5-endo 環化などが報告されている(図 11)^{30,31)}。後者の場合速度論的解析がなされ、5-ヘキセニルラジカル(5-exo 環化よりむしろ 400 倍も速いことが示された。合成的にも多々活用されており³²⁾、先の反応もこの範疇にある。そこでモデル系を用いて、5-オキサ-2,4-ペンタジエニルラジカル 59 と関連する飽和系を含む類縁体 60~65 に対して系統的な 5-endo 環化の反応座標解析を行った³³⁾。結果を表 2 に示す。59 やそのベンゾ類縁体 60 は他と比較して活性化エネルギーが小さく環化が容易であり、熱力学的にも環化ラジカルがより安定で有利であることがわかった。この出発ラジカルの最適化構造は平面性でむしろケテン置換の α -カルボニルラジカルと見なすことができる(図 12 syn-59)。IRC 分析³⁴⁾によると、環化が進むにつれて平面性を保ちながら、O(5)の孤立電子対がケテン C(1)の平面内にある空の p-軌道と相互作用して新しい σ -結合を形成する(図 12 A)。本来この結合形成に関与すべきラジカルは非局在化したままで平面性を保つのに寄与するのみで遷移状態ではあたかもシクロペンタジエニルラジカルのように振る舞う(図 12 B)。結局正味の環化は双極性の π -ラジカル安定化遷移状態を経て進行すると説明される(図 12 中の式)。この機構

Fig. 11 Some examples of 5-*endo* radical cyclization.

Table 2 Calculated activation energies (E_a) and relative energies (ΔE) for some 5-*endo* radical cyclizations.

Starting radical	Cyclized radical	E_a (kcal/mol)	ΔE^* (kcal/mol)
		9.6	-20.9
		12.4	-27.3
		21.7	-26.7
		33.1	-12.6
		19.1	-18.1
		49.5	8.7
		38.6	-10.7

* $\Delta E = \Delta H_{f, \text{cyclized radical}} - \Delta H_{f, \text{starting radical}}$

はスピン密度の非局在性からも支持され、遷移状態の構造(図 12 C)で $\angle C(1)-O(5)-C(4)-H(9) = 180.0^\circ$ (平面性)や $\angle C(2)-C(1)-O(6) = 154.5^\circ$ (ケテンの直線部分構造の残存性)の値と符号する。これに対し、その他の環化(61 $\rightarrow$ 68 から 65 $\rightarrow$ 72)を同様に分析したところ、通常のアシル(アルキル)ラジカルのオレフィンまたはカルボニル不飽和結合末端への付加で説明されることが判明した(詳細の図は文献 33 を参照)。かくして計算から解析された反応は、5-オキサ-2,4-ペンタジエノイルラジカルの場合特異な相互作用(非ラジカル環化機構)で進行する

Fig. 12 Transition structure for cyclization of 5-oxa-2,4-pentadienyl radical.

ことが示唆された。また計算によってその他のラジカル環化でも次のような特徴が示された：1) アシル(アルキル)ラジカルは本質的に求核的であるため、カルボニル末端よりオレフィン末端の方がラジカル親和性は高い(62 vs 63, 64 vs 65)。2) 非共役系ラジカルはよりフレキシブルであるため環化しやすい(61 vs 63)。

ここでラジカル環化研究中で見いだした予期せぬ転位反応について触れる。先の 4-ヒドロキシシクロブテノンと HgO/I_2 との反応は、ハイポヨードイト 49 を形成し熱または光によりラジカル中間体を経てフラノンを与えるものである(図 8)。ところが 4-位置換基がアルキニル基の 73 の場合は室温でも反応が進行し、転位生成物もアルキリデンシクロペンテンジオン 75 であった(図 13)³⁵⁾。その他の $PhI(OAc)_2/I_2$ や NIS などのハイポヨードイトを形成する試薬との反応も同様の結果となり、前者では $-30^\circ C$ でも転位が認められた。従って、ラジカル的というよりイオンの機構、すなわちヨウ素イオンがアルキニル基に分子内的に作用し 4 員環の歪み解放を伴って 1,2-アシル転位したものと考えられる。生成物はヨウ素を手がかりに誘導化が可能であり有用な合成中間体となる(たとえば 75 $\rightarrow$ 76)。

Fig. 13 Ionic rearrangement of hypoiodite from 4-alkyny-4-hydroxycyclobutenone.

このようなカチオン転位による環変換は、アセタール 23 ($R^1 = Me$, $R^2 = OEt$) とアルキニルシランとの親電子置換反応においても見いだされた³⁶⁾。シリルアセチレンは図 5 のアリルシランのごとくルイス酸触媒下 $0^\circ C$ で反応を起こすが、置換基により反応挙動が異なった。すなわち Ph 置換の場合予想されるシクロブテノン 78 が生成したが、一方 $(CH_3)_3Si$ 置換の場合シクロペンテンジオン 83 が生成し、アルキル置換の場合には中間の反応性を示した(84 と 85 の両方が生成)(図 14)。転位生成物はシリル基がカチオンの 1,2-移動した結果生じるものであり、これは三重結合上で起こるシリル移動の最初の例である(これまでではアレン上での例等が知られている³⁷⁾)。反応機構は次のように説明できる。前節で示した

反応経路に従い最初アルキニルシランへの付加が起こるが、この後 Ph 置換の時にはビニルカチオンがベンジル共鳴で安定なのでそのまま脱シリル化して通常の置換生成物を与える (path a)。他方 $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ 置換の時には 1,2-シリル移動により、2つのシリル基により安定化された別種ビニルカチオン **80** が生成し (path b)、このカチオンに誘起される 4 員環の開環と続く閉環過程 (**80** $\rightarrow$ **81** $\rightarrow$ **82**) により最終生成物に至る。この際 1,2-シリル移動と 1,2-アシル移動が協奏的な経路 (**79** $\rightarrow$ **82**) も考えられるが、ブチル置換の時の実際の観測結果から、最初 (*E*) 体が優先的に生成し反応条件下で徐々に (*Z*) 体への異性化が確認されたのでこの可能性は否定される。開環過程を PM 3 計算により推測したところ、**80** $\rightarrow$ **81** はわずかに 2.6 kcal/mol で起こる容易な過程であることがわかった。閉環過程 (**81** $\rightarrow$ **82**) としては Nazarov 転位が連想されたのでさらに詳しく反応座標解析を行ったところ、典型的な Nazarov 転位は軌道の重なりが滑らかに変化していくが (すなわち conrotatory な電子環状閉環)、この系では反応の初期と後期に急激な変化が認められた (詳細の図は文献 36 を参照)。従って環形成はアシルカチオンの末端シリルアレン部への 5-exo-trig 型の分子内付加によってなされると推定される。

他にカルボカチオン種で誘起される反応は 4-位にジ

Fig. 14 Reaction of cyclobutenedione monoacetal with alkynylsilane involving cationic 1,2-silyl migrative ring opening.

アゾ官能基を有する 4-ヒドロキシシクロブテノン **4** ($\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{OEt}$, $\text{R}^3 = \text{CN}_2\text{COO}^t\text{Bu}$) の分解反応でも実現でき、 BF_3 , CF_3COOH , $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ などを触媒としてフラノン **86** とシクロペンテンジオン **87** を得た³⁸⁾。ジアゾ基を有する単純なシクロブタン系での BF_3 触媒による環拡大は 1,2-転位で進行すると報告されているが³⁹⁾、本系では前出のような一連の開環-閉環過程が両者の生成を説明すると思われる。なお熱的反応では脱窒素は起こらず、タンデム型の 4 電子環状開環反応と 8 電子環状閉環反応によってジアゼピンジオン **88** が生成した。これはスクアリン酸の 4 炭素原子と新たに導入される 3 原子から 7 員環を形成する新規の環変換法であり、今後の発展が期待される。類型としてオキシカチオンで誘起される形式の反応では、4-ヒドロキシシクロブテノン **41** ($\text{R} = \text{Bu}$) と $\text{PHI}(\text{OAc})_2$ をメタノール中加熱還流することによりフラノン **89** が得られた。用いた試薬は酸化型であり、先述の $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ と生成物は類似することとなる。

Fig. 15 Products from cationic and thermal rearrangements.

3. おわりに

以上、スクアリン酸を合成素子とする環変換反応に関して、始めにその要件となるスクアリン酸骨格への置換基導入法として、従来研究例が欠如していた親電子条件下での反応、すなわちルイス酸触媒下不飽和シランを用いたシクロブテンジオン上での炭素-炭素結合生成反応が有効であることを述べた。次に環変換手法として、現在主流となっているシクロブテノンの電子環状開環反応以外に、ラジカル・カチオン中間体により誘起される開環-閉環反応を検討し、フラノンやシクロペンテンジオンへの拡大反応を開発した。反応機構の面では、5-オキサ-2,4-ペンタジエノイルラジカルが特異な非ラジカル的な環化をすることや、シリル基が三重結合上で 1,2-シリル移動すること等新しい知見が見いだされた。今後は電子環状反応と相まって、このような新様式の環変換反応がスクアリン酸の合成素子としての有用性を高めていくものと思われる。

謝 辞 本研究の遂行にあたっては、原料となるスクアリン酸を協和発酵工業株式会社から提供いただきました。厚くお礼申し上げます。また NMR・MS 測定をし

ていただいた近藤一元氏に深く感謝申し上げます。

(平成9年5月6日受理)

文 献

- 1) (a) R. West, "Oxocarbons", Academic Press, New York, 1980; (b) R. West, J. Niu, "Non-Benzenoid Aromatics", ed. by J.P. Snyder, 1969, p.311
- 2) (a) A.H. Schmidt, *Synthesis*, **1980**, 961; (b) L. S. Liebeskind, *Tetrahedron*, **45**, 3053 (1989); (c) H.W. Moore, B.R. Yersa, *Chemtracts: Org. Chem.*, **5**, 273 (1992)
- 3) (a) G.J. Ashwell, G. Jefferies, D.G. Hamilton, D.E. Lynch, M.P.S. Roberts, G.S. Bahra, C.R. Brown, *Nature*, **375**, 385 (1995); (b) K.-Y. Law, *Chem. Rev.*, **93**, 449 (1993); (c) ref. 1, p.185
- 4) ref. 1, p.101
- 5) E.F. Campbell, A.K. Park, W.A. Kinney, R. W. Fengel, L.S. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **60**, 1470 (1995)
- 6) S. Niwayama, E.A. Kallel, C. Sheu, K.N. Houk, *J. Org. Chem.*, **61**, 2517 (1996)
- 7) 最近の例: (a) C.S. Tomooka, H. Liu, H.W. Moore, *J. Org. Chem.*, **61**, 6009 (1996); (b) L. Sun, L.S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 12473 (1996) および引用文献
- 8) (a) L.A. Paquette, T.M. Morwick, J.T. Negri, *Tetrahedron*, **52**, 3075 (1996); (b) L.S. Liebeskind, A. Bombrum, *J. Org. Chem.*, **59**, 1149 (1994); (c) L.A. Paquette, C.F. Sturino, P. Doussot, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9456 (1996); (d) Y. Rubin, S.S. Lin, C.B. Knobler, J. Anthony, A.M. Boldi, F. Diederich, *ibid.*, **113**, 6943 (1991)
- 9) 清水幾夫, 有化, **53**, 330 (1995)
- 10) L.A. Wendling, S.K. Koster, J.E. Murray, R. West, *J. Org. Chem.*, **42**, 1126 (1977)
- 11) (a) E.V. Dehmlow, H.G. Schell, *Chem. Ber.*, **113**, 1 (1980); (b) J.L. Kraus, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1867 (1985); (c) S.L. Xu, H. Xia, H. W. Moore, *J. Org. Chem.*, **56**, 6094 (1991)
- 12) (a) L.S. Liebeskind, R.W. Fengl, *J. Org. Chem.*, **55**, 5359 (1990); (b) D.J. Krysan, A. Gurski, L.S. Liebeskind, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1412 (1992)
- 13) W.P. Weber, "Silicon Reagents for Organic Synthesis", Springer-Verlag, New York, 1983
- 14) M. Ohno, Y. Yamamoto, S. Eguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 2272
- 15) M. Ohno, Y. Yamamoto, Y. Shirasaki, S. Eguchi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 263
- 16) Y. Yamamoto, K. Nunokawa, M. Ohno, S. Eguchi, *Synlett*, **1993**, 781
- 17) Y. Yamamoto, K. Nunokawa, K. Okamoto, M. Ohno, S. Eguchi, *Synthesis*, **1995**, 571
- 18) Y. Yamamoto, M. Ohno, S. Eguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 1353 (1996)
- 19) M. Ohno, Y. Yamamoto, S. Eguchi, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 4807 (1993)
- 20) S.T. Perri, L.D. Foland, H.W. Moore, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3529 (1988)
- 21) Y. Yamamoto, M. Ohno, S. Eguchi, *Tetrahedron*, **50**, 7783 (1994)
- 22) J.S.E. Holker, E. O'Brien, R.N. Moore, J.C. Vederas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 192
- 23) P. Burn, B. Waegell, "Reactive Intermediate", vol.3, ed. by R.A. Abramovitch, Plenum Press, 1983, chapter 6
- 24) Y. Yamamoto, M. Ohno, S. Eguchi, *J. Org. Chem.*, **59**, 4707 (1994)
- 25) S. Tsunoi, I. Ryu, Y. Tamura, S. Yamasaki, N. Sonoda, *Synlett*, **1994**, 1009
- 26) M. Akhtar, S. Marsh, *J. Chem. Soc. (C)*, **1966**, 937
- 27) Y. Yamamoto, M. Ohno, S. Eguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 9653 (1995)
- 28) D.H.R. Barton, S.Z. Zard, *Pure Appl. Chem.*, **58**, 675 (1983)
- 29) J.E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734
- 30) M.A.M. Bradney, A.D. Forbes, J. Wood, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1655
- 31) G.D. Mendenhall, J.D. Protasiewicz, C.E. Brown, K.U. Ingold, J. Luszytk, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1718 (1994)
- 32) K. Kobayashi, M. Suzuki, H. Suginome, *J. Org. Chem.*, **57**, 599 (1992) および引用文献
- 33) Y. Yamamoto, M. Ohno, S. Eguchi, *J. Org. Chem.*, **61**, 9264 (1996)
- 34) K. Fukui, *Acc. Chem. Res.*, **14**, 363 (1981)
- 35) Y. Yamamoto, M. Ohno, S. Eguchi, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5539 (1995)
- 36) Y. Yamamoto, M. Noda, M. Ohno, S. Eguchi, *J. Org. Chem.*, **62**, 1292 (1997)
- 37) R.L. Danheiser, E.J. Stone, H. Koyama, D. S. Yamashita, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4407 (1988)
- 38) 野田将司, 山本芳彦, 大野正富, 江口昇次, 日本化学会第72春季年会, 東京, 1997, 1G145
- 39) R. Pellicciari, B. Natalini, B.M. Sadeghpour, M. Marinozzi, J.P. Snyder, B.L. Williamson, J.T. Kuethe, A. Padwa, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1 (1996)