

|      |    |         |
|------|----|---------|
| 報告番号 | ※甲 | 第 3407号 |
|------|----|---------|

## 主 論 文 の 要 旨

HIGHLY SELECTIVE SYNTHESIS OF POLYFUNCTIONALIZED CARBO- AND HETEROCYCLIC COMPOUNDS FROM SQUARIC ACID

論文題目 (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)

氏 名 山 本 芳 彦

## 論 文 内 容 の 要 旨

スクアリン酸は分子式 $C_4H_2O_4$ の小分子ながら、1) 歪を内包した四員環骨格、2)  $\alpha, \beta$ -不飽和- $\alpha$ -ジケトンに起因する多官能性、3)  $2\pi$ 非ベンゼン芳香族性等の様々な特性を有し、色素に代表される機能性分子や医・農薬等に応用されてきた。本研究では、このスクアリン酸の合成素子としての活用を目指し、四員環骨格上での新規炭素-炭素結合形成法と高選択的環変換法の開発を行った。

### 1. 不飽和シランの親電子反応を利用したスクアリン酸の位置選択的誘導法の開発

スクアリン酸骨格上での炭素-炭素結合生成反応としては、有機リチウム及びグリニャール試薬のスクアリン酸エステルへの1,2-付加反応、スクアリン酸ジクロリドへの有機銅・亜鉛試薬の1,4-付加/脱クロリド反応が報告されている。一方、これらの求核反応が詳しく研究されてきたのに対し、親電子反応を用いた例としてはスクアリン酸クロリドと芳香族化合物とのFriedel-Crafts反応が報告されているのみである。そこで筆者は、新たな位置選択的誘導法を開拓する目的で、以下の如く不飽和シランと各種スクアリン酸誘導体との親電子反応を検討した。

スクアリン酸はカルボン酸に類似した反応性を有しており、不飽和シランとの親電子反応を試みるには、二つのエノール水酸基をクロロ基、アルコキシ基等に置換する必要がある。本研究では酸クロリド誘導体としてスクアリン酸ジクロリド、メチルエステルクロリド及びジエチルアミドクロリドを、エステル誘導体としてスクアリン酸ジエチルエステルを合成し用いた。ジクロリドとアリルシラン及びシリルエノールエーテルはルイス酸として四塩化チタン( $TiCl_4$ )を用いたところ、 $-78^\circ C$ で速やかに反応しモノ付加物を良い収率で与えた。この際、反応位置選択性は不飽和シランの置換様式によって制御され、シリル基の $\gamma$ 位が非置換或いは一置換の場合カルボニル基に直接付加の起こった1,2-付加物が、一方、二置換の場合 $\beta$ -クロロエノン系に1,4-付加/脱シリルクロリドした生成物が選択的に

得られた。又、シリルエノールエーテルとの反応では-95℃で $\gamma$ 位が非置換或いは一置換であっても1,4-付加物が選択的に得られ、アダマンタン等の非常に嵩高い置換基を有するシリルエノールエーテルとの反応でもかなりの割合で1,4-付加物が得られた。これらの結果に対し、シリルケテンアセタールの場合にはその置換様式とは無関係にTiCl<sub>4</sub>を用い1,2-付加物のみを得ることができた。一方、1,4-付加物はルイス酸をZnCl<sub>2</sub>とし反応を行うことにより選択的に得られた。ジクロリドよりも反応性の低いエステルクロリド及びアミドクロリドはTiCl<sub>4</sub>存在下不飽和シランとそれぞれ-15℃及び0℃で反応し、その際アリルシラン及びシリルエノールエーテルの反応位置はジクロリドの場合と同様に不飽和シランの置換様式によって制御され、シリルケテンアセタールの場合には1,2-付加物のみが得られた。ジエステルはTiCl<sub>4</sub>存在下シリルエノールエーテル及びシリルケテンアセタールと-15℃で反応しシクロブテンジオンを与えた。

シクロブテノン加熱或いは光照射によりトルク選択的に開環して不飽和ケテン中間体を生じ、その再環化により多様な環状化合物への変換が可能である。そこで、上記の手法で得られた1,2-付加物の環変換を検討した。アリルシランとジクロリド及びエステルクロリドの反応で得られた4-アリルシクロブテノンは、4位水酸基をアセチル化した後、トルエン或いはキシレン中で加熱還流しピシクロ[3.2.0]ヘプテノンへ高収率で変換することができた。一方、シリルエノールエーテルとジクロリドの反応生成物である4-アシルメチルシクロブテノンの熱分解反応では、期待された分子内[2+2]環化付加物である $\beta$ -ラク톤は得られず、代わりに $\gamma$ -アシルメチレンテトロン酸クロリドが低収率ながら得られた。エステルクロリドから得られた付加物では、ピリジン存在下キシレン中還流することにより対応するテトロン酸エステルが60%程度の収率で得られた。この反応は更に種々の置換様式を有する前駆体に対し詳細に検討され、熱反応にも関わらず水酸基がケテンの側に回転して環化が起こる特殊な例であることが判明した。最終的には、本手法は生理活性天然物であるbasidalinの合成に応用された。

このように、不飽和シランの親電子反応はスクアリン酸の位置選択的誘導法として有用であることが示された。そこで、筆者らは更にトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート(Et<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>)をプロモーターとして用いた新規反応を検討した。スクアリン酸ジエチルエステルを3当量のEt<sub>3</sub>OBF<sub>4</sub>と室温下5時間攪拌した後、0℃でシリルシアニドと反応させたところカルボニル基がエチルシアノ化した生成物をほぼ定量的に得ることができた。本反応はスクアリン酸エステルに特有の反応であるが、更にシリルエノールエーテル及びシリルケテンアセタールからも同様にしてエチルアシルメチル化生成物が得られた。ところが、アリルシランの場合には二当量の付加した生成物のみが得られた。

この手法は更に多置換ピシクロ[3.2.0]ヘプテノンの位置選択的合成法に発展した。即ち、シクロブテンジオンモノアセタールをBF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>Oで処理して発生させたオキソニウムイオン種とアリルシランを反応させ、2位に種々の置換基を有する4-アリルシクロブテンジオンを位置選択的に合成した。得られた付加体は4位水酸基が既にエーテルの形で保護されているため、直接ピシクロ[3.2.0]ヘプテノンへ高収率で変換することができた。同様にして、シリルアセチレンとの反応を検討した結果非常に興味深い知見が得られた。トリメ

チルシリルフェニルアセチレンからは予想されたアルキニル化生成物を高収率で得ることができたが、ピストリメチルシリルアセチレンからは同様の生成物ではなく1,2-シリル移動を伴う環拡大生成物であるメチレンシクロペンテンジオンが得られた。一方、トリメチルシリルヘキシンの場合には上記の二種のシリルアセチレンの中間の反応性が明らかとなり、アルキニル化生成物と環拡大生成物の両方が得られた。更に、この環拡大反応を半経験的分子軌道計算により解析したところ、シリル基の1,2-移動によって生じたビニルカチオン中間体が開環し、その結果生成するペンタジエニルカチオンがNazarov環化する機構の可能性が示唆された。

## 2. ラジカル環変換反応による多置換環状化合物の新規合成法の開発

スクアリン酸の環変換反応はこれまで、シクロブテノンの開環により生じる不飽和ケテンの再環化反応を中心に開発されてきた。これに対し、遷移金属触媒を巧みに用いた高選択的変換法も数例報告されている。本研究では、これまで例の無いラジカル反応を利用した変換法を創出した。

スクアリン酸ジエチルエステルに有機リチウム或いはGrignard試薬を付加させて得られる4-ヒドロキシシクロブテノンを四酢酸鉛 ( $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ) で処理することによりオキシラジカルを発生させた。その結果、オキシラジカルの $\beta$ 開裂により生じたアシルラジカルが5-endo環化した生成物である種々のブテノリドが選択的に得られた。この5-endo環化は一般的に非常に不利であると考えられているが、4位に不飽和置換基を導入した前駆体に於いても5-exo環化は進行せず、5-endo環化生成物のみが得られた。同様の転移反応はハイポヨードライドの熱分解条件でも進行し、このことから5-endo環化はフリーラジカル機構でも矛盾無く説明できることが示された。この酸化的転移反応は更に、天然物であるmalticolanateの誘導体合成へと応用された。

次に、スクアリン酸ジエチルエステルにカルボン酸ジリチウムエノラートを付加させて得られたヒドロキシ酢酸誘導体をN-ヒドロキシチオピリドンと縮合させてBartonエステルとした後、光照射して炭素ラジカルを発生させた。その結果、オキシラジカルの場合と同様に $\beta$ 開裂によりアシルラジカルが生成した後、その5-endo環化生成物であるシクロペンテンジオンが選択的に得られた。これらの変換法の鍵段階であるアシルラジカルの5-endo環化反応を半経験的分子軌道計算により解析したところ、この反応がNazarov環化に類似した環状電子反応であることが判明した。

一方、4-アルキニル-4-ヒドロキシシクロブテノンから発生させたハイポヨードライドからのラジカル転移反応を検討したところ、予想された5-endo環化生成物のブテノリドは得られず、代わりにメチレンシクロペンテンジオンが得られた。その後の詳細な検討によりこの反応は、遮光下且つ室温以下で速やかに進行することがわかった。一般的には、ハイポヨードライドのホモリシスには加熱或いは光照射が必要であるうえ、得られた生成物が理論計算で予想された5-endo環化生成物ではなかったことから本反応はラジカル機構ではなく、イオン機構で進行すると考えた。