シクロプロパン環開裂が関与する有機合成

常 本 大 英*・近 藤 聖*

Cleavage of Cyclopropane Ring and Its Application to Organic Synthesis

Daiei TUNEMOTO* and Kiyosi KONDO*

The use of cyclopropane derivatives as C₃ synthetic unit is now attracting much attention. The ring-opening reactions of cyclopropylmethanol derivatives, cyclopropanols, and cyclopropanes activated by electron withdrawing substituents were reviewed with emphasis on their application to the synthesis of natural products.

はじめに

シクロプロパン環の開裂を伴う化学反応は、その反応機構解明に興味の中心として、ぼう大な研究蓄積がなされてきた。

近年、カルベンないしカルベノイド化学の飛躍的な発展に伴ない種々のシクロプロパン誘導体が容易に入手可能になったこともあって、シクロプロパン環の関与する反応は、反応機構の研究対象としてのみでなく、有機合成における一つの手段としても重要視されるに至っている。シクロプロパン環の開環または環拡大反応を利用することによって、炭素数3個ないしはそれ以上の炭素鎖をいつ気導入することが可能となる。シクロプロパン環を分子中に都合よく配置させた場合は、より複雑な分子の合成も比較的短い経路で可能となるであろう。シクロプロパン誘導体の内でもシクロプロパン環自身が置換基を持つ化合物、たとえばシクロプロパノン^{1a)}やシクロパノール^{1b)}の化学についてはすでに総説があり、またシクロプロピル化合物の反応全体の最近の動向についてもすでに総説がある²⁾。ところが、シクロプロピルカルビノールやシクロプロピルケトンのように官能基を置換基として持つシクロプロパン誘導体の化学に重点を置いた総合的解説が今だ見当たらないように思う。

そこで本稿ではこのような官能基を持つシクロプロパン誘導体の開裂反応とそれに伴う炭素骨格変換を中心

に、特に合成への利用という観点から最近の進歩をまとめてみた。シクロプロピル基を有するアルコール類の反応、次いで最近注目を集めつつある電子吸引性置換基によって活性化されたシクロプロパン誘導体の反応について、解説する。

1. シクロプロピル基を有するアルコール類の環開裂反応

1.1. シクロプロピルメタノール類が関与する反応

加溶媒分解反応においてシクロプロピルないしシクロプロピルカルビニルカチオンが、シクロプロパン環の開裂を伴い最終的にアリルないしホモアリル型生成物を与えることは以前から知られていた。Julia ら³⁾はこの反応形式に注目し、たとえば、二級シクロプロピルカルビノール (1) に臭化水素酸を作用させると 90~95% の立体選択性をもってトランス-ジ置換オレフィン (3) が生成することを見出した。立体障害の少ない遷移状態 (2) によって反応の選択性が説明されている。すなわち、この反応によって (1) のシクロプロパン環の3個の炭素を

* 相模中央化学研究所 ()

* Sagami Chemical Research Center ()

ホモアリル臭化物 (3) の骨格に立体選択性を持って組み込み得ることになる。しかし、この反応を三級シクロプロピルカルビノール (4) に適用した場合はトリ置換オレ

フィン (5), (6) の混合物が得られた。Johnson ら⁴⁾はこの方法を再検討し、二級メチルシクロプロピルカルビノール (7) をいったん臭化物 (8) に変え、次いで臭化亜鉛で処理することによってトランス (E)-トリ置換オレフィン (9) を立体選択的に合成する方法を開発した。この手法は、*cecropia* juvenile hormone⁵⁾ や steroid 合成⁶⁾ に巧みに生かされている。

その後、山本、野崎ら⁷⁾はさらにシクロプロピルエポキシド (10), (12) からそれぞれ (E)-トリ置換オレフィン (11), (13) を立体選択的に合成する方法へと発展せしめた。この場合の高選択性も (14) のような遷移状態により説明されている。(11), (13) はポリプレニルアルコ

ールの合成素材として有用である⁸⁾。このホモアリル型ハロゲン化物の合成法に関してはその後も活発な展開が試みられているので、そのいくつかを紹介する。

McCormick ら⁹⁾は、シクロプロピルカルビノール (15) をエーテル中マグネシウム塩化物で処理しても (16) が得られることを示した。

反応は穏和で、均一反応であること、収率が高いことが特徴というが、三級、二級、一級アルコールの順に反

応性が落ち、かつトリ置換オレフィン生成の場合は立体選択性が下がる。

Descoins ら¹⁰⁾は、アセチレン置換シクロプロピルカ

ルビノール (17) の酸触媒開環反応を検討している。ジコバルト-オクタカルボニル共存下では、立体選択的にトランス-エンイン (E)-(19) が得られ、この触媒がない場合は、(Z)-(19) が主生成物となる。(E)-(19) への立体選択性は錯体 (18) の介在によって説明されている。得られた (E)-エンイン化合物は、たとえば bombykol (20)¹¹⁾ や *Lobesia botrana* の sex pheromone (21)^{10,12)} などの合成中間体として重要であり、(E)-エンイン化合

物を得るための他の合成法, たとえば有機ホウ素 ate-錯体を用いた方法^{11,12)}や, ハロアセチレンと有機銅試薬を用いる方法¹³⁾などと共に注目される方法である。

以上はシクロプロパン骨格が直鎖状分子の構成素材として生かされた例であるが, 環状化合物に組み込まれた場合, より複雑な化合物を合成することが可能となる。

もともと, シクロプロピルカルビニルカチオンを経由する加溶媒分解に関しては, Schleyer ら¹⁴⁾や Wiberg ら¹⁵⁾の基礎的研究があったが, Just¹⁶⁾や Upjohn 社の研究陣¹⁷⁾はこの反応がプロスタグランジン (PG) 類の合成に適用できることを示した。たとえば, メタンスルホン酸エステル (22) を加水分解すると, PGE₁ メチルエステル (23) が得られる¹⁷⁾。同様の手法は PGF_{1α} の合成にも適用可能であるが¹⁶⁾, 一般に目的化合物の収率が低く, 選択性にも難点があった。その後, エポキシ体 (24) を用いることによってこれらの点が改善されている¹⁸⁾。(22) と (24) では, 反応に関与する部分は当然のことながら合成的に等価な構造体であり, 共にシクロプロピルカルビニルカチオンを経由して最終生成物に至る。

その他, 同様の手法で α -メチレンラクトン (28)¹⁹⁾や, ビシクロ型 γ -ブチロラクトン (30)²⁰⁾を合成する方法も報告されている。なお, これらの反応はいずれも立

体特異的に進行するのが特徴といわれている。

今までの例は, シクロプロピルカルビニルカチオンの開環により, ホモアリル型反応生成物が得られる反応である。ところが, この系でシクロプロパン環に, ヒドロキシ, アルコキシ, シリロキシ, ハロゲン, アルキルチオ, アリールチオなどの置換基が導入された場合, これらの酸触媒転位の反応様式は一変する。

Wenkert ら²¹⁾は, 天然物合成の研究過程で, α -メトキシシクロプロピルメタノール誘導体 (31) およびその異性体である β -メトキシ体 (33) を酸で処理した場合, 前者からは環拡大反応が起りシクロブタノン誘導体 (32) が, また後者からは, シクロプロパン環の開環した β, γ -不飽和カルボニル化合物 (34) が得られることを見出した。前者の形式で代表されるシクロブタノン形成反応は, その後も各種の α -置換シクロプロピルカルビノール誘導体に適用されている。

たとえば Conia ら²²⁾は, 各種のシリルエノルエーテルに Simmons-Smith 反応を行なって得られるシリロキシシクロプロパン誘導体 (35), (36) の反応性について研究し, 次式に示されるように, シクロブタノン誘導体

(37) およびシクロペンタノン誘導体 (38) が得られる反応を見出した。

一方, Trost ら²³⁾はスルホニウムイリド (39) またはシクロプロピル陰イオン (40) を出発原料とすることによって, Conia らと等価もしくは近縁の化合物 (41), (42), (43), (44) を合成し, これらが酸処理した場合は Wagner-Meerwein 型転位によってシクロブタノン誘導体 (45) に, また, 熱処理した場合は, ビニルシクロプロパン転位によってシクロペンタノン誘導体 (46) に変換し得ることを示した。

方法が, また, ビニルシクロプロパンの熱転位に関しては, Monti ら²⁴⁾のシリロキシビニル基を持つシクロプロパンを出発原料とする方法が報告されているので参照されたい。

一方, 先に紹介した Wenkert らの開環を伴う反応型式は, Corey ら²⁵⁾によって巧みに生かされている。すなわち, メトキシシクロプロピルリチウム化合物 (47) と, カルボニル化合物から得られる付加体 (48) をメシラートとした後, 加溶媒分解反応によって, トランス-β, γ-不飽和アルデヒド (49) を得る方法として一般化した。

この種のシクロプロピルカルビニルカチオンを経由するシクロブタノン合成法としては, Seebach ら²⁴⁾, 桧山, 野崎²⁵⁾によるジハロシクロプロパンを出発原料とする

(47) は今まで報告のない Wittig 試剤 $\text{R}_3\text{P}=\text{CHCH}_2\text{CHO}$ の合成等価体と見ることができる。

最後に今までの例とはやや様式の異なる反応が, 桧

山, 野崎ら²⁸⁾によって報告されているので紹介する。アリルアルコール (50) とジハロカルベンから容易に合成できるジハロシクロプロピルメタノール (51) を臭化水素酸で処理すると, シクロペンテノン誘導体 (52) が得

られる。中間に, シクロプロピルカルビニルカチオンからプロトンの脱離が起り, 1,4-ペンタジエンを経て開環し, 最終生成物に至ると考えられている。

1.2. シクロプロパノール誘導体が関与する反応

シクロプロパノールに親電子試剤, 特に強酸を反応させた場合, シクロプロパン環の開裂が起り, 最終的にはカルボニル化合物が得られることはすでに古くから知られている^{1b)}。反応型式はメチルエーテル (53) を α -メチル置換カルボニル化合物 (54) に変換する反応によって代表されるが, Wenkert らはすでに 1967 年この反応を天然物合成に利用している²⁹⁾。最近ではシリロキシシクロプロパン (55) やアミン類 (57)³⁰⁾ を出発原料として, α -置換カルボニル化合物に導びく方法が開発されている。なお, Conia ら^{32b)} は, シリロキシ体 (55) を塩基で処理し, 高収率で (54) を与えると報告している。一方, 村井, 園田ら³¹⁾は, (55) に臭素を作用させた場合, 定量的収率で α -ブロモメチルケトン (56) が得られることを見出した。これらの方法は β -位に置換基を導入したカルボニル化合物を選択的に合成したい場合, 有用な手法となろう。

最近, 伊藤, 三枝ら^{32a)}は 1-シリロキシビシクロアル

カン類 (59) に三塩化鉄を作用させると, 3-クロロシクロアルカノン (60) が得られることを見出した。この場合, 橋かけ炭素-炭素結合が選択的に切断しているわけで, (55) から α -置換カルボニル誘導体 (54), (56) が得られる反応と異なる。アルコキシラジカル経由の反応であろうと説明されている。なお, この反応をビスシリロキシ体 (62) に適用し, 環状 1,3-ジケトン (63) を得, さらに *d,l*-muscone に誘導する反応も同著者らによ

て報告されている^{32b)}。ところが, シクロプロパノール誘導体を酸化的雰囲気下で処理しても, β -位を官能基化したカルボニル化合物に導くことができる。Corey ら³³⁾は, この反応を利用しプロスタグランジン合成中間体

(64) を選択的に得る方法を開発した。

オレフィン類へのジハロカルベン付加体を、熱処理または酸処理することによって、シクロプロパン環を切断し炭素鎖をのばす反応は、もともと環拡大反応に利用され^{34,35)}、数多くの成果を上げてきた。最近、Conia ら³⁶⁾はこの反応が鎖状の系においても効率よく進行することを示した。

ところが、構造類似のジハロカルベン付加体 (67) にメチルリチウムを作用させた場合は、全く異なった反応が進行する。野崎ら³⁷⁾によれば、中間にシクロプロペンが生成し、メチル付加によりシクロプロベニリデンカルベンを経て開環し、最終的には β -メチルエノン体 (68) が高収率で得られると報告されている。

以上の反応の外に、シクロプロパノンにアミノ基を導入してアミナールとした後、アミノ基上の置換基を良い脱離基に変換した場合、環拡大が起り、 β -ラクタム誘導体 (71) が得られる反応が報告されている。Wasserman ら³⁸⁾の最近の研究によれば、脱離基をトシロキシ基とした場合、高収率で β -ラクタムに変換できるとのこと

ある。また β -位にカルボニル基があるシクロプロパノール誘導体 (72) においては、塩基性条件下開環が進行し 1,4-ジケトンを経て、シクロペンテンオン誘導体 (73) にまで進め得ることが Wenkert^{21a)}, McMurray³⁹⁾ らによってほぼ同時に報告されている。

2. 電子吸引性置換基によって活性化されたシクロプロパン誘導体の環開裂反応

2.1. 活性化基一個を有するシクロプロパンの反応

2.1.1. 求核試剤の攻撃による開環 一個の電子吸引性置換基を有するシクロプロパン誘導体に求核試剤が攻撃し、シクロプロパン環が開裂する最初の例は、Truce ら⁴⁰⁾によって報告されている。すなわち、メチルシクロプロピルケトン (74) にナトリウムフェノキシドを作用させると開環生成物 (75) が得られるが、収率はそれ程高くない。その後、Meinwald ら⁴¹⁾は三環性エステル

(76) にナトリウムメトキシドを作用させた場合、(77)、(78)の混合物が得られること、また、Cristol ら⁴²⁾は塩基性条件下、スルホン誘導体 (79) へのアルコール、メルカプタン付加を検討し、この反応が反転を伴って進行

することを明らかにした。これらの反応では、電子吸引性基による活性化と同時に、立体的な歪みが解除されることが反応を促進する要因と考えられている。

その他、歪みを持つ化合物の開環例をいくつか紹介すると次のようである。nortricyclanone (81) とモルホリン⁴³⁾, quadricyclene (83) とアルコール^{42,44)}, quadricyclene (85) とヨウ化ナトリウム⁴⁵⁾の反応などが報告されている。いずれの反応においても反転を伴う S_N2 型生成物 (82), (84), (86) が、単一物として得られる。従ってこれらの開環付加反応は、Cram⁴⁶⁾が提案したようなシクロプロパン環の炭素-炭素結合が部分開裂して生じる zwitterion を中間体とするのではなく、むしろ、求核試剤による単純な S_N2 攻撃と解釈する方が理解し易い。^{45a)}

高歪み化合物が反応中間体として介在すると考えられる例として、最近、ビシクロヘプタノン誘導体 (87) と求核試剤との反応が報告されている。いずれも中間に一旦トリシクロヘプタノン誘導体 (88) が生成し、歪みを解

消する形で開環が進行してエトキシ誘導体 (89a)⁴⁷⁾ もしくはシアノ誘導体 (89b)⁴⁸⁾ が得られるものと考えられる。なお、(89b) はプロスタノイド合成中間体として必要な官能基および立体構造を有している。

ところで、単純なシクロプロピルケトン誘導体 (90) や (91) にリチウムジアルキルプラートを作用させても、付加開環は進行しないと報ぜられているが⁴⁹⁾、最近に至りトリメチルアルミニウムを使用した場合、開環生成物 (92) が得られることが見出された⁵⁰⁾。

一方、ビニル基をもつシクロプロピルケトン (93) においては、すべての不飽和結合が共役系となり活性化されているためか、トリアルキルホウ素、リチウムジアルキルプラート^{51a)}, トリアルキルホウ素 ate-錯体^{51b)} の作用で開環せしめることが可能である。しかもこの場合、アルキル基はビニル基末端に位置選択的に導入される。

なお、シクロプロピルケトンを還元条件に付し、一方の炭素-炭素結合を切断する反応は古くから研究されており、総説⁵²⁾もあるが、どの結合が優先的に還元切断さ

れるかは複雑な系において重要な問題となる。White らの最近の研究によると、三環性シクロプロピルケトン (95)⁵³⁾ や (98)⁵⁴⁾ のリチウム-アンモニア系による還元では、カルボニル基の π とよく overlap する external 炭素-炭素結合で選択的に開裂が起こり⁵⁵⁾, (96), (99) のみが得られる。この反応は、(-)-acorenone の立体選択的合成に利用されている⁵⁶⁾。

2.1.2. 酸触媒存在下での開環 酸触媒の存在により誘起されるシクロプロピルケトンの開環はやや複雑である。Georgian ら⁵⁷⁾ の古い報告によると、シクロプロピルケトン構造をもつステロイド (100) を酢酸中臭化水素酸で処理すると 18-プロモ体 (101) が得られる。

本来ならば、シクロプロパン環へのプロトン付加、もしくはカルボニル基へプロトン付加により、13-位にカルボニウムイオンが生起してよいはずであるが、結果はシクロプロピルケトンへの共役付加の形となっている。同様のパターンは最近の例でも報告されており、White らの三環性ケトン (98) は塩酸との反応で (102) を与える。ところが、メタノール中 α -トルエンシルホン酸で処理した場合は環拡大が進行し、(103) のみが得られ

る⁵⁴⁾。この場合は明らかにカルボニウムイオンが安定化される方向に開裂が起こり、その位置に求核剤が導入されている。塩酸や臭化水素酸を用いた場合のように、求核性の高い陰イオンが反応に関与する時は、カルボニル π 系と overlap の大きい炭素-炭素結合が切れる型での共役付加が進行し、求核性の低いメタノールなどが関与する時は、よりカルボニウムイオン性が拡大した位置に遷移状態があると解釈するのが妥当であろう。反応系に求

核剤となり得るものがない場合は当然のことながらプロトン脱離を起し、オレフィンが生成する。代表例を交差共役ジエンの光異性化で得られるトリシクロ体 (105) について示すと以下のようなものである。従来、スピロ体 (106)

を高収率で得る良い方法がなかったが (105) $\rightarrow$ (106) の反応開発によってスピロ型セスキテルペン、 β -vetivone 類への合成ルートが拓かれた⁵⁸⁾。

ところが、単純なシクロプロピルケトン (107)、およびそのオキシム誘導体 (109) などは塩酸と処理しても全く開環しない。この場合は乾燥ピリジン中、ピリジン

塩酸塩と加熱処理してはじめて、塩化水素の付加した(108), (110) が得られるとのことである⁵⁹⁾。

しかしながら、強力な酸触媒および強力な求核反応剤を用いた場合やはり開環反応は進行する。たとえば、四塩化チタン存在下シクロプロピルケトンに、二級アミンと処理した場合、 α 位に水素があるとエナミン (112) を与えるが、エノール化し得る水素がないと、以下の経路で γ -アミノケトン (114) が得られる⁶⁰⁾。なお、同様の開環反応は *p*-トルエンスルホン酸を触媒とした場合にも進行する⁶¹⁾。

濃硫酸中に、シクロプロピルケトンを溶解した場合は環開裂した後、oxolan-2-ylum イオンに変わるが、それを加水分解すると γ -ヒドロキシケトンが得られる⁶²⁾。中井らはこの反応を再検討し、1,4-ジケトンの前駆体となる γ -ヒドロキシケトン (116) の合成法として一般化

した⁶³⁾。この反応を双環性シクロプロピルケトンに適用すると、アズレン骨格の合成などにも応用できる⁶⁴⁾。

2.2. 同一炭素上に活性化基2個を有するシクロプロパンの反応

2.2.1. 求核試剤による開環 マロン酸エステルと臭化エチレンの縮合反応で、(117) の他にテトラエステル (118) が副生することは、すでに1895年、Bone, Perkin らによって報告されている⁶⁵⁾。(118) はいったん生成したシクロプロパン誘導体 (117) に、さらにマロン酸エ

テルが攻撃し生成したものである。その後、60年近く、この型式の反応はかえり見られることがなかったが、1952年に至り Kierstead ら⁶⁶⁾は、(119) にマロン酸エステルを反応せしめた場合、開環付加のあと、Dieckmann 開環反応が進行し、最終生成物として (120) が得られることを見出した。その後、Stewart ら⁶⁷⁾は、中性ないし塩基性条件下、アミン、メルカプタン、フェノールなどの求核試剤による開環付加反応を組織的に検討し、それ程効率はよくないが一般性のある反応であることを世に示した。さらに、Corey ら⁶⁸⁾は、(121)(X=CN, Y=CO₂Et) にクプラートを付加せしめた場合、効率より開環付加が進行することを明らかにした。先に述べた活性化基一個を有する場合に比べ、より容易に開環が進行する訳で、合成法としての利用の途が拓かれたことになる。

Heathcock ら⁶⁹⁾は、三環性のラクトン (124) にリチウムジメチルkupラートを反応させると、効率よくスピロ型化合物 (125) へ変換し得ることを報告している。

シクロプロパン環につく一方の活性化基がホスホニウム塩である場合、中間に生成するリンイリド (127) がさらに分子内 Wittig 反応を起し、最終的にはシクロペンテン誘導体 (128) を与える⁶⁹⁾。この形式の反応はスピロ化合物の合成や⁷⁰⁾、ジヒドロフラン類の合成にも利用されている⁷¹⁾。

ところで、シクロプロパン環上にアルキル基ないしビニル基がある場合、求核試剤はどの位置に導入されるであろうか。Stewart や Danishefsky らはこの点を解明するべく、ジエステル (129) とピロリジンの反応を詳細に検討し、(129a) の場合は付加生成物の比が、(130a) : (131a) = 3 : 2 であり⁷²⁾、(129b) および (129c) からはそれぞれ (130b)^{73, 74)} および、(130c)⁷²⁾ のみが得られることを明らかにした。この現象は置換基の立体障害をのり

(131) a

越えて、より置換基の多い炭素上、つまりカルボニウムイオンをより安定化させる炭素上に優先的に求核剤が導入されることを意味している。従って、開環付加の遷移状態では開裂する炭素-炭素結合はかなりゆるみ分極していると考えざるを得ない。ところが、求核性が著しく低い求核剤を用いた場合は、置換基の少ない側で開裂が起ることもあり⁷⁵⁾、この点の完全な解明は今後の研究に

またねばならないであろう。

上の例は、分子間の反応であったが、この反応は分子内でも円滑に進行する。一般の反応がそうであるように、分子内反応では反応効率はより高い。開環付加の方向によって、次式に示すように、spiro 型生成物 (132) を与える場合と fused 型化合物 (133) が得られる場合の 2 種が考えられる。Danishefsky らの一連の研究で、分子内反応においても置換基のある側、すなわち spiro 型 (132) で反応が進行することが明らかにされた⁷⁶⁾。具

体例をいくつか列挙する。

シクロプロパン環上の置換基がビニル基である場合、求核試剤の攻撃位置は 2 箇所あることになる。つまり、二重結合が反応に関与しないホモ共役 (1,5-) 付加体 A と、二重結合が反応に関与する vinylogous ホモ共役 (1,7-) 付加体 B の二種の生成物が考えられる。ジエステル (129b) について、各種の求核試剤との反応結果を

文献と共に表に示した。一般に、求核性の高いアニオンが関与する反応ではA型の生成物が、また、ラジカル反応条件や求核性の低い求核剤を用いた場合はB型の生成物が優先するようである。

Table 1 The modes of nucleophilic addition to (129b)

Nucleophile	Products (ratio)	References
R ² NH, RNH ₂	A	73 74
NaCH(CO ₂ Et) ₂	A : B (5 : 1)	77
PhSH, EtONa	A (major)	73 77
PhSH (neutral)	B	73 77
R ₄ CuLi	B (major)	78 79
enamine	B	80

二重結合と、シクロプロパン環が逆の関係にある化合

物 (140) についても同様条件下での検討がなされている^{79,81,82}。この場合は一般に、シクロプロパン環の関与しない共役付加体 (141) が得られるようである。

ところで、今まで紹介した開環付加反応では、クプラートで進行する場合を除き、反応条件も厳しく、付加形式が一定しなかったり、収率も比較的低いのが実情であった。最近、Danishefsky ら⁸³は、(142) のような cyclic acetal を用いると、これらの反応が著しく容易に進行することを見出した。各種求核剤との反応を、以下にまとめて示す。ほとんどの反応が室温で進行し、収率が良い点、選択的にホモ共役付加体のみが得られること、などが特徴的である。

このような反応性の高いシクロプロパン誘導体の一つとして、筆者らは、ジアゾ体 (143) から容易に得られるビスシクロヘキサン誘導体 (144) を報告した⁸⁴。例えば、メルカプチド⁸⁴、シアン陰イオン⁸⁵との反応は室温以下で進行し、相当する 2,3-ジ置換シクロペンタノン誘導体 (145) のみが高い収率で得られる。

先に紹介した結果からすれば、より置換基の多い側、すなわち 1-5 結合の方がよりゆるんでおり、求核剤は 5 位に導入されてもよいはずであるが、結果は 6 位のみに優先的に導入されている。Danishefsky らの系とは異なり、このようなビスクロ系においては、切断される結合のゆるみよりも、環に組み込まれたカルボニル基と切断される炭素-炭素結合の overlap の方がより重要であり、反応は共役付加と類似の型式で進行するということになる。

2.2.2. 開環付加反応の立体化学 Danishefsky ら⁷⁴⁾は、ジエステル (146) の光学活性体とピロリジン (YH) の反応を検討し、得られた光学活性付加体 (147) をいったんアンモニウム塩とし、ついで塩基で処理すると、再びもとの (146) が得られることを示した。この結果から、最初の開環付加反応は、ラセミ化の可能性がある dipolar な中間体を経由するのではなく、反転を伴う $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反応 (path b) であると提案している。

一方、筆者ら⁸⁶⁾は、構造的に純粋なトランスおよびシス-ジアゾ体 (148 a, b) を出発原料とし、ビスクロヘキサノン誘導体 (149 a, b) を経て、カリウムチオフェノキシドで開環させた場合、それぞれ相当する開環付加生成物 (150 a, b) が立体特異的に得られること、さらに (150a) をスルホニウム塩とした後、塩基処理すると、再びもとの (149a) が立体特異的に得られることを明らかにした。カルベノイドのオレフィンへの付加が立体特

異であることは多くの先例がある。また、スルホニウム塩の置換反応が $\text{S}_{\text{N}}2$ で進行することも知られている。従って、(149) へのチオフェノキシドの攻撃は反転を伴う $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反応であると結論できる。

2.3. 天然物合成への応用 シクロプロパン環の開裂を利用した天然物合成の例を調べてみると、プロスタグランジン (PG) を目標化合物としている場合が比較的多い。まず、PG 合成のための著名な中間体である Corey intermediate (155) を得る新しい方法が発表されている。Sutherland ら⁸⁷⁾はノルボルナジエンとホルムアルデヒドとの Prins 反応、酸化によって得られる (151) に、また、高野ら⁸⁸⁾はクロラルとの Prins 反応、還元によって得られる (153) に臭化水素酸を作用させて、(152), (154) を得ている。それぞれは、数工程を経て

(155) に誘導されている。

Corey ら⁸⁹⁾は、クプラートのホモ共役付加反応を PG 合成に利用している。シス-2-シクロペンテン-1, 4-ジオールを出発原料としジアゾ体 (156) を経て、三環性ラク

トン (157) を得、これにリチウムジビニルプラートを用い、開環付加体 (158) を得る。(158) は脱炭酸の後、オゾン酸化して、PG 合成原料 (160) となる。

一方、酒井ら⁸⁹⁾は、酸性条件下での開環付加の例を報告している。トリシクロラクトン (162) を酢酸-硫酸 (40:1) で処理すると、(163) が単一生成物として得られる。(163) はラクトール (164) に変換した後、12-置換

プロスタノイド (165) の合成に利用できる。Kierstead らが見出したシクロプロパンジカルボン酸エステルへの炭素陰イオンの開環付加反応は、Abraham によって 11-デオキシ PGE₂ (169) の合成に生かされている^{90a)}。すなわち、(166) と (167) の反応では、開環の後 Dieckmann 閉環が進行し、(168) が得られる。Abraham^{90b)} は、その後、(166) の光学活性体を用いる合成についても報告している。

筆者らは、ビシクロ [3.1.0] ヘキサノン誘導体へのメルカプチド陰イオンの位置および立体特異の開環付加反応を利用し、11-デオキシ-PGE₁ を立体選択的に合成する方法の開発に成功した⁹¹⁾。すなわち、トランス-2,4-デカジエニル臭化物とアセト酢酸エステルを出発原料とし、ビシクロ体 (171) を経て、開環付加体 (172) を得た。(172) は酸化してスルホキシドとした後、亜リン酸トリメチルで処理すると (Evans 転位)⁹²⁾、プロスタノイド合成中間体 (173) を与える。(173) から PGA₂ への誘導法はすでに報告されている⁹³⁾。一方、(172) に α -鎖を導入した後、Evans 転位を行なうと、11-デオキシ-PGE₁ (175) が立体選択的に得られる。同様の反応工程で、マロン酸ジエステル (176) を出発原料とする 10-キオサ-11-デオキシ-PGE₁ (177) の合成⁹⁴⁾ や、天然型 PG 合成へのアプローチ⁹⁵⁾ が可能である。従来、PG 類の合成において、15-位のヒドロキシ基を α -型に固定するのは困難であったが、この方法はビシクロ環の開環付加における立体特異性を利用することによって、自動的に 15 α -体に導き得る点に特徴がある。なお、

応が、スピロ型式で進行すること、この際、分子内反応であるので反応がより円滑に進行すること、開環が反転を伴う立体特異的反応であることなどをうまく利用している。出発原料(188)のオレフィン部位がシス型である化合物を用いた場合は、(192)の異性体である *d, l*-trachelanthamidine(193)が立体選択的に合成できる⁹⁹⁾。

同様の反応型式を *o*-アミノベンゼン誘導体(194)に適用すると、効ガン剤 mitomycin の合成原料とすることが期待できる mitosane 関連化合物(196)を簡便に得ることができる。(196)から mitomycin へのルートは現在開発中とのことである¹⁰⁰⁾。

おわりに

シクロプロパンが関与するもう一つの大きな反応として、ビニルシクロプロパンの熱転位、およびジビニルシクロプロパンの Cope 転位がある。しかし、これらの反応はいずれも環拡大反応に属するので、他の総説で詳述いただけるはずである。従って、ここではシクロプロパン環の炭素-炭素結合が開裂し、何らかの官能基が開裂

末端に同時に発現するような系に興味をしばった。

シクロプロピルカルビニル系はアリル系の、また、シクロプロピルケトン類は α, β -不飽和カルボニル化合物のホモ同族体と見なすこともできる。アリル型化合物および α, β -不飽和化合物の化学とこれらを用いる合成反応が、古くから活発に展開されてきたのに対し、ホモ

同族体の方は最近になって、やっと注目を集めるに至った様である。この分野の化学に興味を持っておられる読者にとって、本小文が参考となれば幸いである。

(昭和52年9月19日受理)

文 献

- 1a) H.H. Wasserman, G.M. Clark, P.C. Turley, *Topics in Current Chemistry*, **47**, 73 (1974)
- b) D.H. Gibson, C.H. DePuy, *Chem. Rev.*, **74**, 605 (1974)
- 2) 辻孝, 西田進也, 化学の領域, **30**, 785 (1976)
- 3a) M. Julia, S. Julia, R. Guégan, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1960**, 1072
- b) M. Julia, S. Julia, S.Y. Tchen, *ibid.*, **1961**, 1849
- 4) S.F. Brady, M.A. Ilton, W.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2882 (1968)
- 5) W.S. Johnson, T.T. Li, D.J. Faulkner, S.F. Campbell, *ibid.*, **90**, 6225 (1968)
- 6) W.S. Johnson, M.F. Semmelhack, M.U.S. Sultanbawa, L.A. Dolak, *ibid.*, **90**, 2994 (1968)
- 7) H. Nakamura, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 111
- 8a) 佐藤菊正, 井上誠一, 有合成, **29**, 237 (1971)
- b) D.J. Faulkner, *Synthesis*, **1971**, 175
- c) J. Reucroft, P.G. Sammes, *Q. Rev., Chem. Soc.*, **25**, 135 (1972)
- 9) J.P. McCormick, D.L. Barton, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 303
- 10) C. Descoins, D. Samain, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 745
- 11) E. Negishi, G. Lew, T. Yoshida, *J. Chem.*

- Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 874
- 12) E. Negishi, A. Abramovitch, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 411
- 13) J.F. Normant, A. Commercon, J. Villieras, *ibid.*, **1975**, 1465.
- 14) P. von R. Schleyer, G.W. Van Dine, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2321 (1966)
- 15) K.B. Wiberg, A.J. Ashe, III, *ibid.*, **90**, 63 (1968)
- 16) G. Just, C. Simonovitch, F.H. Lincoln, W.P. Schneider, U. Axen, G.B. Spero, J.E. Pike, *ibid.*, **91**, 5364 (1969)
- 17) W.P. Schneider, U. Axen, F.H. Lincoln, J.E. Pike, J.L. Thompson, *ibid.*, **91**, 5372 (1969)
- 18) R.C. Kelly, V. VanRheenen, I. Schletter, M.D. Pillai, *ibid.*, **95**, 2746 (1973)
- 19) P.F. Hudrlik, L.R. Rudnick, S.H. Korzenowski, *ibid.*, **95**, 6848 (1973)
- 20) J.A. Marshall, R. H. Ellison, *J. Org. Chem.*, **40**, 2070 (1975)
- 21a) E. Wenkert, R.A. Mueller, E.J. Reardon, Jr., S.S. Sathe, D.J. Scharf, G. Tosi, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 7428 (1970); J.E. Baldwin, G.A. Höfle, O.W. Lever, Jr., *ibid.*, **96**, 7125 (1974)
- b) E. Wenkert, N.F. Golob, R.P. Hatch, D. Wenkert, R. Pellicciari, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1 (1977)
- 22a) J.P. Barnier, B. Garnier, C. Girard, J.M. Denis, J. Salaun, J.M. Conia, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1747
- b) J.M. Conia, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 317 (1975)
- 23a) B.M. Trost, M.J. Bogdanowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 289 (1973)
- b) B.M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 85 (1974); 広井邦雄, 有合成, **35**, 265 (1977)
- 24) M. Braun, R. Dammann, D. Seebach, *Chem. Ber.*, **108**, 2368 (1975)
- 25) T. Hiyama, S. Takehara, K. Kitatani, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3295
- 26) S.A. Monti, F.G. Cowherd, T.W. McAninch, *J. Org. Chem.*, **40**, 858 (1975)
- 27) E.J. Corey, P. Ulrich, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3685
- 28) T. Hiyama, M. Tsukanaka, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3713 (1974)
- 29) E. Wenkert, D.A. Berges, *ibid.*, **89**, 2507 (1967)
- 30) M.E. Kuehne, J.C. King, *J. Org. Chem.*, **38**, 304 (1973)
- 31) S. Murai, Y. Seki, N. Sonoda, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 1032
- 32a) Y. Ito, S. Fujii, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **41**, 2073 (1976)
- b) Y. Ito, T. Saegusa, *ibid.*, **42**, 2326 (1977)
- 33) E.J. Corey, Z. Arnold, J. Hutton, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 397
- 34) C.D. Gutsche, D. Redmore, "Carbocyclic Ring Expansion Reactions", Academic Press, New York, N.Y., 1968, p. 127
- 35) G. Stork, T.L. Macdonald, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1264 (1975)
- 36) P. Amice, L. Blanco, J.M. Conia, *Synthesis*, **1976**, 196
- 37) T. Hiyama, T. Mishima, K. Kitatani, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3297
- 38) H.H. Wasserman, E.A. Glazer, M.J. Hearn, *ibid.*, **1973**, 4855
- 39) J.E. Mc Murray, T.E. Glass, *ibid.*, **1971**, 2575
- 40) W.E. Truce, L.B. Lindy, *J. Org. Chem.*, **26**, 1463 (1961)
- 41) J. Meinwald, J.K. Crandall, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 1292 (1966)
- 42) S.J. Cristol, B.B. Jarvis, *ibid.*, **89**, 5885 (1967)
- 43) A.G. Cook, W.M. Kosman, T.A. Hecht, W. Koehn, *J. Org. Chem.*, **37**, 1565 (1972)
- 44) G.F. Koser, S.M. Yu, *ibid.*, **38**, 1755 (1973)
- 45a) S.F. Nelsen, J.C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8385 (1973)
- b) G.F. Koser, A.G. Relenyi, *J. Org. Chem.*, **41**, 1266 (1976)
- 46) A.B. Chmurny, D.J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 4237 (1973)
- 47) J.C. Gilbert, T. Luo, R.E. Davis, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2545
- 48) S.M. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 948
- 49) R.D. Clark, C.H. Heathcock, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 529
- 50) L. Bagnell, A. Meisters, T. Mole, *Aust. J. Chem.*, **28**, 821 (1975)
- 51a) N. Miyaura, M. Itoh, N. Sasaki, A. Suzuki, *Synthesis*, **1975**, 317
- b) N. Miyaura, M. Itoh, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 255
- 52) S.W. Staley, "Selective Organic Transformations," ed. B.S. Thyagarajan, Wiley-Interscience, New York, 1972, Vol. II, p. 309
- 53) J.D. White, S. Torii, J. Nogami, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2879
- 54) J.F. Ruppert, J.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 976
- 55) W.G. Dauben, R.E. Wolf, *J. Org. Chem.*, **35**, 2361 (1970)
- 56) J.F. Ruppert, M.A. Avery, J.D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 978
- 57) V. Georgian, J.F. Kerwin, M.E. Wolff, F.F. Owings, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3594 (1962)
- 58a) J.A. Marshall, P.C. Johnson, *J. Org. Chem.*, **35**, 192 (1970)

- b) D. Caine, A.A. Boucugnani, W.R. Pennington, *ibid.*, **41**, 3632 (1976)
- 59) L. Pellacani, P.A. Tardella, M.A. Loreto, *ibid.*, **41**, 1282 (1976)
- 60) D. Pocar, R. Stradi, P. Trimarco, *Tetrahedron*, **31**, 2427 (1975)
- 61) J. Yovell, D. Hirsch, S. Sarel, *J. Org. Chem.*, **42**, 850 (1977)
- 62) C.U. Pittman, Jr., S.P. McManus, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5915 (1969)
- 63) T. Nakai, E. Wada, M. Okawara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1531
- 64) E. Wada, T. Nakai, M. Okawara, *Chemistry Lett.*, **1976**, 1025
- 65) W.A. Bone, W.H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **67**, 108 (1895)
- 66) R.W. Kierstead, R.P. Linstead, B.C.L. Weedon, *ibid.*, **1952**, 3616
- 67) J.M. Stewart, H.H. Westberg, *J. Org. Chem.*, **30**, 1951 (1965)
- 68) E.J. Corey, P.L. Fuchs, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4014 (1972)
- 69a) P.L. Fuchs, *ibid.*, **96**, 1607 (1974)
- b) J.P. Marino, P.C. Landick, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4531
- 70) W.G. Dauben, D.J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 1622 (1975)
- 71) W.G. Dauben, D.J. Hart, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4353
- 72) S. Danishefsky, G. Rovnyak, *J. Org. Chem.*, **40**, 114 (1975)
- 73) J.M. Stewart, G.K. Pagenkopf, *ibid.*, **34**, 7 (1969)
- 74) S. Danishefsky, G. Rovnyak, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 821
- 75) W.F. Berkowitz, S.C. Grenetz, *J. Org. Chem.*, **41**, 10 (1976)
- 76a) S. Danishefsky, S.J. Etheredge, J. Dynak, P. McCurry, *ibid.*, **39**, 2658 (1974)
- b) S. Danishefsky, J. Dynak, *ibid.*, **39**, 1979 (1974)
- c) S. Danishefsky, J. Dynak, E. Hatch, M. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1256 (1974)
- 77) S. Danishefsky, G. Rovnyak, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1971**, 820
- 78) G. Daviaud, Ph. Miginiac, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 997
- 79) P.A. Grieco, R. Finkelhor, *J. Org. Chem.*, **38**, 2100 (1973)
- 80) S. Danishefsky, G. Rovnyak, R. Cavanaugh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 636
- 81) J.M. Stewart, D.R. Olsen, *J. Org. Chem.*, **33**, 4534 (1968)
- 82) S. Danishefsky, G. Rovnyak, *ibid.*, **39**, 2924 (1974)
- 83a) S. Danishefsky, R.K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3239 (1975)
- b) S. Danishefsky, R.K. Singh, *J. Org. Chem.*, **40**, 3807 (1975)
- c) R.K. Singh, S. Danishefsky, *ibid.*, **41**, 1668 (1976)
- 84) K. Kondo, E. Hiro, D. Tunemoto, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4489
- 85) 常本大英, 梅本照雄, 高畑百合子, 近藤聖, 第20回天然物有機化合物討論会講演要旨集, p. 357 (1976) 仙台
- 86) D. Tunemoto, N. Araki, K. Kondo, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 109
- 87) R. Peel, J.K. Sutherland, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 151
- 88) S. Takano, N. Kubodera, K. Ogasawara, *J. Org. Chem.*, **42**, 786 (1977)
- 89) N. Nakamura, K. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2049
- 90a) N.A. Abraham, *ibid.*, **1973**, 451
- b) N.A. Abraham, *ibid.*, **1974**, 1393
- 91) K. Kondo, T. Umemoto, Y. Takahatake, D. Tunemoto, *ibid.*, **1977**, 113
- 92) D.A. Evans, G.C. Andrews, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 147 (1974)
- 93a) J. Martel, E. Toromanoff, J. Mathieu, G. Nomine, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1491
- b) G. Stork, S. Raucher, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1583 (1976)
- 94) 常本大英, 高畑百合子, 近藤聖, 日化第36春季年会講演要旨集II, p. 1100 (1977) 大阪
- 95) K. Kondo, T. Umemoto, D. Tunemoto, 26th IUPAC Congress Abstracts IV, p. 1142 (1977) Tokyo
- 96) D.F. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 3513 (1977)
- 97) B.M. Trost, D.F. Taber, J.B. Alper, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3857
- 98) M. Isobe, H. Iio, T. Kawai, T. Goto, 26th IUPAC Congress Abstracts IV, p. 1110 (1977) Tokyo
- 99) S. Danishefsky, R. McKee, R.K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4783 (1977)
- 100) S. Danishefsky, R. Doehner, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3029, 3031