“Zip” 環拡大反応

酒井 浄*・謝 卓峰**

“Zip” Ring Expansion

Kiyoshi SAKAI* and Zhuo-Feng Xie**

Ring expansion reaction is one of the excellent methods for construction of medium- and large sized cyclic compounds. In present review, the so-called “zip” ring expansion has been focussed to synthesize carbocyclic or heterocyclic compounds. The reaction proceeds under a basic media (or radical process) *via* one-pot two-steps sequence from α , α -disubstituted cyclic ketones with a nucleophilic side chain; i) addition of intramolecular nucleophile (or radical) to carbonyl function to construct a bicyclo [m,n,0] skeletal intermediate; ii) cleavage of bridged bond to afford [m+n]-membered products.

Key words : Zip reaction ; Ring expansion ; Carbocyclic compound ; Medium-sized ring ; Large-sized ring.

1. はじめに

1920年代後半における、ムスコ¹⁾を始めとする炭素大員環化合物の発見は有機化学における新領域、すなわち高度希釈法等を含む閉環反応の開発²⁾とそれらを駆使した合成研究への展開をもたらした。しかし、中・大員環化合物の直接的な閉環反応による合成は、エントロピー的に不利なため必ずしも容易ではなかった。その中で、とくに中員環合成法の確立を目的として、環拡大反応の利用がさかんに研究されるようになり³⁾、その結果、本法の応用範囲がきわめて広く実用的であることが分かってきた。

環拡大反応には、図1に示すように、関与する原子数によって多くのパターンがある。その中でも、一炭素環拡大反応は通常もっとも良く見られる反応であり、Wagner-Meerwein 転位⁴⁾、Tiffeneau-Demjanov 転位⁵⁾が例として挙げられる。反応に関与する原子が“窒素”の場合には Schmidt 反応⁶⁾、Beckmann 転位⁷⁾、“酸素”の場合

には Baeyer-Villiger 転位⁸⁾等が代表例として挙げられる。二および三炭素環拡大反応の場合には、一般的に4および5員環化合物を経由することになる。

また、反応形式から分類すると、環拡大反応は基本的に二種の型に分けられる(図2)。第一は、ビシクロ環を基質または中間体とし、その架橋結合を開裂することにより進行する型である。大多数の環拡大反応はこの型に属することになる。一般にビシクロ環は構築が容易であり、環上の化学変換等についてもよく知られていることから、自由度の高い多様な応用性を有することになる。架橋結合の開裂には、Grob フラグメンテーション⁹⁾、Wharton フラグメンテーション¹⁰⁾、Eschenmoser フラグ

One atom ring expansion

Two atom ring expansion from four-membered ring

Three atom ring expansion from five-membered ring

Fig. 1

* 九州大学薬学部 ()

** 武田薬品工業(株)創薬研究所 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University ()

** Pharmaceutical Laboratory, Takeda Chemical Industries, Ltd. ()

Fig. 2

Fig. 3 Ring expansion by fragmentation.

Fig. 4 Ring expansion by Mayo retro-aldol reaction.

Fig. 5 Oxidative cleavage of ene-bridge in bicycles.

メンテーション¹¹⁾等が利用され環拡大されたケト-オレフィンを与える(図3)。例えば, de Mayo レトロアルドール反応¹²⁾は Grob 反応の一例とみなすことができる(図4)。本反応では[2+2]光環化反応によって得られる3環性ケトンからのレトロアルドール反応が進行し, ビシクロジケトンを与えるものである¹³⁾。また, ビシクロ環における架橋二重結合の酸化的開裂によっても望ましい環拡大成績体を与える(図5)¹⁴⁾。後に示す第二の型の逆反応になるが, 環状ジエンからトリエンへの光環開裂反応を利用することもできる。図6の反応は Corey による dihydrocostunolide 合成の鍵段階になっている¹⁵⁾。第二の型は図2, type 2 に示される様式で進行する反応であり, 一般にペリ環状反応¹⁶⁾によって達成される。例としては, Cope 転位を利用した6員環から10員環への環拡大などが挙げられる(図7)¹⁷⁾。

本総説では第一の型, その中でも, “Zip”環拡大反応に焦点を当て, いくつかのトピックスを含めながら, われわれの研究を中心に記述する。

Fig. 6

Fig. 7

○ = carbanion, carbon radical, nitrogen, oxygen, oxygen radical

Fig. 8

Fig. 9

2. 反応形式

本総説で言及する反応は図8に要約される。すなわち, 基質はすべて2,2-ジ置換環状ケトンである。置換基の一つは環上ケトンをも分子内攻撃し得る末端アニオン(またはラジカル)種を持つ側鎖である。その結果, ビシクロ中間体を与える。もう一つの置換基は種々の電子吸引性基(COOR, COR, SO₂R, NO₂, CN)である。これらの寄与により, Grob 型の架橋結合開裂が生じ, 結果として, 環拡大が進行することになる。“Zip”反応(ビシクロ中間体形成を含む段階環拡大反応)の起源は, 1977年 Schmid により報告された transamidation によるポリアミノラクタム合成まで遡る(図9)¹⁸⁾。その反応機構と衣服に使われるジッパー(zipper)の形との類似により命名された。

3. 環拡大反応による環状ケトン類の形成

3.1. 2-(4-Oxopentyl)-2-alkoxycarbonylcycloalkano- ne の環拡大反応

われわれは、化合物 1 に DMSO 中、室温で *t*-BuOK を作用させると三炭素環拡大成績体 2 (78%) を得ることを見出した(図 10)¹⁹⁾。本反応においてアルドール脱水体を与えず、環拡大反応が優先したことから、中間体 A における立体化学および立体電子的要因に興味を持たれた。幸運にも、1 を THF 中、 -78°C で *t*-BuOK と反応させることにより中間体 3 (64%) を単離することができた。化合物 3 の立体化学は図 10 に示す化学変換により明らかになった。すなわち、3 の Baeyer-Villiger 反応により得られた 4 を K_2CO_3 -MeOH で処理することにより、5 員環ラクトン 5 を得、さらに、5 を *p*-TsOH/2,2-ジメトキシプロパンと反応させアセトニド 6 を得た。これらの結果より、3 においてメチルケトンと核間エステル、水酸基が *cis*, *cis* の立体配置を有すると結論された。また、化合物 3 は興味深い化学的挙動を示した。例えば、 -78°C で L-Selectride と反応させると、ケトンの還元成績体は得られず、bicyclo[4.4.1]undecanone 誘導体 7 (80%) が得られた。また、3 および 7 を各々 DMSO 中、室温で *t*-BuOK を作用させると、いずれからでも、環拡大成績体 2 が得られた(図 11)。これらの知見は、三炭素環拡大反応が 3 からの脱水過程よりも熱力学的に有利であることを示唆している。

上記の反応は 5 員環および 6 員環を母核とする基質 8, 10 においても同様に進行し 8 および 9 員環成績体 9 (62%), 11 (54%) を各々与えた(図 12)。一方、Hesse は α -ニトロ環状ケトン(5, 6 員環)と methyl 3-oxo-4-pentenoate の反応では i) 1,4-付加 ii) アルドール反応 iii) 脱水の工程が進行し、環拡大は生起しないことを報告し

Fig. 11

Fig. 12

Fig. 13

ている(図 13)²⁰⁾。また、Trost は図 14 に示すタイプの三炭素環拡大反応が 5 員環の場合のみ進行し、6, 7 員環 ($n=1, 2$) の場合には環拡大は生起しない理由として、5 員環の場合の環拡大反応では発熱反応 (-3 Kcal/mole) であるのに対し、6 員環 ($+6 \text{ Kcal/mole}$), 7 員環 ($+1$

Fig. 10

Fig. 14

Fig. 15

Kcal/mol)の場合は吸熱反応であることを基に説明している²¹⁾。図 10, 12 において、円滑に三炭素環拡大反応が進行したことは、電子吸引性置換基(EWG)の二つの寄与を考慮することにより説明される(図 15)。一つはアルドール中間体IIにおけるエステル、アルコキシド、EWG の *cis-cis* interaction が架橋結合開裂の driving force と考えられること、もう一つは EWG によってもたらされる環拡大中間体IIIからIVへの速やかなアニオン交換である。最終的に安定なアニオン中間体IVが生成することが本環拡大反応において重要な意味を持つことになる。

3.2. 2-Ethoxycarbonylpropyl (or Cyanopropyl)-2-alkoxycarbonylcycloalkanone の環拡大反応

上記の三炭素環拡大反応をさらに展開する目的で、2位側鎖末端にエステルまたはニトリルを有する基質(12-14, 18, 19, 22)について反応を試みた²²⁾。これらのうち、22を除く基質では期待された反応が進行し、環拡大β-ケトエステルまたはβ-ケトニトリルを得た(図 16)。本反応のメリットは、成績体に対するさらなる種々の変換、例えば、アルキル化、エステル(ニトリル)の除去、連続的環拡大反応等が可能なる点にある。また、本反応は Dieckmann 反応(または Thorpe-Ziegler 反応)と相補的とする見方もできる。基質 22 では環拡大より

Fig. 16

Thorpe-Ziegler 反応が優先しスピロ化合物 23(52%)を与えた。

連続的三炭素環拡大反応は次のようにして達成された。基質 13(6員環)からの反応により生じる 16のアニオンを ethyl 4-bromobutyrate で捕捉し、一旦、24(9員環, 67%)を単離した後、再度、塩基処理することにより 25(12員環, 51%)へと導くことができた(図 17)。以上の結果より、本手法が比較的困難とされる中員環化合物の合成法として実用的であることが判明した。

本反応を利用した(-)-muscone の合成を計画した。その予備実験として 12員環から 15員環への変換も良好に進行することが確認された(図 18)。そこで、安価で市販されている 12員環ケトンより導いたβ-ケトエステル(31, 87%)を、酵素不斉加水分解を鍵工程として調製した(S)-4-bromo-3-methylbutanenitrile でアルキル化

Fig. 17

Fig. 18

し 32(71%)に導いた。化合物 32 の環拡大反応は 図 18 の場合と同様に進行し 33(70%)を与えた。化合物 33 の 2, 5 位, 34 の 5 位に関してはジアステレオマー混合物であるが, 以下の工程において 33 の 2, 5 位置換基を除去することにより光学的に純粋な目的物を得た(図 19)²³⁾。

3.3. 類似機構による一炭素環拡大反応

三炭素環拡大反応と類似の反応様式による一炭素環拡大反応について検討したところ, 図 20 に示すように 2-methoxycarbonylmethyl(または 2-cyanomethyl)誘導体 37-39 より目的とする環拡大成績体 40-42 を得ることができた²⁴⁾。本知見は中員環形成における環拡大反応の有

Fig. 20

用性をさらに増すものである。すなわち, 5, 6, 7 員環化合物を一炭素および三炭素環拡大反応を組み合わせることで, 任意の中員環形成が可能となるだけでなく, 成績体の置換様式をも考慮に入れた合成的応用が可能になることを示唆している。

一方, 二炭素環拡大反応の試みは望ましい結果を与えなかった。基質 43 を一炭素および三炭素環拡大反応と同様の条件で反応させたが, 目的とする 44 は得られず, 転位成績体 45(22%)および側鎖部の脱離した 46(20%)を得た(図 21)^{25a)}。5 員環基質 47, 48 においても同様の反応が進行し 49, 50 を与えたが(図 22), 6, 7 員環を母核とする基質では retro-Michael 反応による側鎖の脱離が生起するにとどまった。これらの結果は次のような立体電子の効果により説明できる。6, 7 員環基質では側鎖が axial 配置をとると Ca-Cb 結合とカルボニル基の軌道の overlap により Ca-Cb 結合の開裂が促進される。一方, 5 員環基質では側鎖が quasi-axial 配置をとるため, このような寄与の影響は少なく, 可逆的[3.3]シグマトロピー転位^{25b)}を経て 49 を与えたものと考えられる(図

Reaction conditions: a: LDA, EtOCCN, 87%; b: NC-CH₂-CH₂-Br, t-BuOK, DMSO, 71%; c: t-BuOK, DMSO, 70%; d: H⁺; e: LiAlH₄; f: PCC, 50% from 33; g: RhCl(PPh₃)₃, 40%

Fig. 19

Fig. 21

Fig. 22

Fig. 23

Fig. 24

23)。

以上がわれわれの研究の骨子である。以下の項目では本反応に関連する他の研究グループの成果について記述する。

3.4. その他の2位活性化基を用いた環拡大反応

Hesse はニトリル基またはニトロ基を2位に有する8員環基質の二および四炭素環拡大反応(図24)^{20,26)}を報告している。これらにおいても、環拡大反応と側鎖の脱離反応が競争的に生起している。3.3. 項の結果と比較してリングシステムの違いによる反応性の差異は興味深い。また前述の Trost の例(図14)はケイ素原子の特性を利用したものであり、この反応では2位活性化基として用いる benzenesulfonyl 基を脱離基としても活用し、2工程による環拡大エノン合成に成功している²¹⁾。

3.5. ラジカル反応による環拡大

3.2. 項で記した三炭素環拡大反応を Dowd²⁷⁾ はラジカル反応により達成している(図25)。これらの場合、環拡大反応とハライドの還元が競争的に進行し、二種の成績体を与える。その比率は、5, 6員環基質では環拡大反応が優先し、7員環基質では還元反応が若干ながら優位になる。側鎖末端のハロゲンは臭素よりもヨウ素の方が収率は良好である。また、vinyl bromide, aryl bromide を用いる例もある(図26)²⁸⁾。Baldwin は副反応と

Fig. 25

Fig. 26

Fig. 27

しての還元反応をゼレン，スズ化合物を用いることにより巧みに制御した効率的反応を開発している²⁹⁾。この反応では，基質の立体化学により成績体の二重結合の位置を制御できることも示されている(図 27)。

4. 環拡大による大員ラクトン，ラクタム形成

炭素環拡大反応と同様のコンセプトに基づく大員ラクトン，ラクタム形成も可能である³⁰⁾。例えば，図 28-(a)，(b)に示すように 16 員ラクトンはニトロ基，ニトリル基を活性化基として有する 12 員炭素環から導かれ

Fig. 28

Fig. 29

Fig. 30

る^{31),32)}。また，末端アリルアルコールの求核攻撃を利用した例(図 28-(c))³³⁾や 1,3-ジカルボニルのシステムを利用した例(図 28-(d))³⁴⁾も知られている。

大員ラクタム形成への環拡大反応の利用は，図 29 に示すように側鎖末端アルデヒドの還元的アミノ化により生成する二級アミンの求核攻撃によって達成される³⁵⁾。また，図 30 の例は， β -ケトニトリルアニオンとイソシアネートとの反応のより生じる 4 員環アルコキシド中間

体を経て、さらに環拡大によりジイミド成績体を与えるものである³⁶⁾。

5. おわりに

本総説では、中・大員炭素環、ラクトン、ラクタム等の合成に“zip”反応が有効に、かつ広範に利用できることを示した。これらの反応を利用するにあたっては、基質の ring size 設定をどのように行うかが重要であろう。本反応を利用した天然物合成についても種々報告されており、今後ますますの展開が期待できる領域であろう。

(平成4年7月20日受理)

文 献

- 1) L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, **9**, 1008 (1926)
- 2) V. Prelog, *J. Chem. Soc.*, 1950, 420
- 3) C.D. Gutsche, D. Redmore, “Carbocyclic Ring Expansion”, Academic Press., New York, 1968; G.R. Krow, *Tetrahedron*, **43**, 3 (1987); H. Stach, M. Hesse, *ibid.*, **44**, 1573 (1988)
- 4) R.P. Kirchen, T.S. Sorensen, K.E. Wagstaff, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 5134 (1978)
- 5) G.R. Krow, *Tetrahedron*, **43**, 31 (1987)
- 6) G. Koldobskii, G.F. Teveschenko, E.S. Gerasimova, L.I. Bagal, *Russ. Chem. Rev.*, **40**, 835 (1971)
- 7) G.R. Krow, *Tetrahedron*, **37**, 1283 (1981)
- 8) G.R. Krow, *ibid.*, **37**, 2697 (1981)
- 9) C.A. Grob, W. Baumann, *Helv. Chim. Acta*, **38**, 594 (1955)
- 10) P.S. Warton, *J. Org. Chem.*, **26**, 4781 (1961)
- 11) P. Wieland, H. Kaufmann, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 2108 (1967)
- 12) P. De Mayo, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 41 (1971)
- 13) W. Oppolzer, *ibid.*, **15**, 135 (1982)
- 14) G. Ohloff, J. Becker, K.H. Schulte-Elte, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 705 (1967)
- 15) E.J. Corey, G.F. Hortmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 5736 (1965)
- 16) P.A. Wender, S.M. Sieburth, J.J. Petratis, S.K. Singh, *Tetrahedron*, **37**, 3967 (1981)
- 17) P.A. Grieco, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.*, **42**, 1717 (1977). 類似反応を利用したものとして P.A. Wander, S. McN. Sieburth, J.J. Petratis, S.K. Singh, *Tetrahedron*, **37**, 3967 (1981). Pd(II) 触媒による Cope 転移 L.E. Overmann, F.M. Knoll, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 865 (1980)
- 18) U. Kramer, A. Guggisberg, M. Hesse, H. Schmid, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 860 (1977)
- 19) Z.-F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 612
- 20) Y. Nakashita, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 845 (1983)
- 21) B.M. Trost, J.E. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5680 (1980)
- 22) Z.-F. Xie, K. Sakai, *J. Org. Chem.*, **55**, 820 (1990)
- 23) Z.-F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1638
- 24) Z.-F. Xie, H. Suemune, K. Sakai, *Synth. Commun.*, **19**, 987 (1989)
- 25a) Z.-F. Xie, I. Nakamura, H. Suemune, K. Sakai, *J. Chem. Soc., Perkin I.*, 1989, 2137
- b) E.J. Corey, J.E. Munroe, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6129 (1982); E.W. Garbisch, Jr. *ibid.*, **87**, 505 (1965)
- 26) M. Susse, J. Hajicek, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1986 (1985)
- 27) P. Dowd, S.-C. Choi, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 6548 (1987)
- 28) A.L.J. Beckwith, D.M. Q'Shea, S.W. Westwood, *ibid.*, **110**, 2656 (1988)
- 29) J.E. Baldwin, R.M. Adlington, J. Robertson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1404
- 30) P. Kocovsky, Ed., “Synthesis of Natural Products”, Vol. II, pp.78-83, CRC Press, Inc., Florida (1986)
- 31) S. Stanchev, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1052 (1989)
- 32) B. Milenkov, A. Guggisberg, M. Hesse, *ibid.*, **68**, 2115 (1985)
- 33) V. Bhat, R.C. Cookson, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1981, 1123
- 34) J.R. Mahajan, *Synthesis*, 1976, 110
- 35) R. Walchli, S. Bienz, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 484 (1985); R. Walchli, M. Hesse, *ibid.*, **65**, 2299 (1982); R. Walchli, A. Guggisberg, M. Hesse, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2205 (1984)
- 36) V.I. Ognyanov, M. Hesse, *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1522 (1989)