慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	トリシクロ[9.3.0.0 4,8]テトラデカン-2,9-ジオン類およびトリシクロ[9.3.0.0 3,7]テトラデカン-2,9-ジオンのグリニヤ反応によるメチル化
Sub Title	The methylation of Tricyclo [9.3.0.0 4,8] tetradecance-2,9-diones and Tricyclo [9.3.0.0 3,7] tetradecane-2,9-dione by grignard reaction
Author	梅原, 美佐緒(Umehara,Misao) 大場, 茂(Ohba, Shigeru) 山崎, 貴弘(Yamazaki, Takahiro)
Publisher	慶應義塾大学日吉紀要刊行委員会
Publication year	2000
Jtitle	慶應義塾大学日吉紀要. 自然科学 No.28 (2000. 9) ,p.21- 38
JaLC DOI	
Abstract	Several isomers of CS-CB-CS fused ring compounds, tricyclo[9.3.0.0]tetradecane-2, 9-diones and tricyclo[9.3.0.0]tetradecane-2, 9-dione weremethylated by Grignard reagent. In these cis/trans isomers of ring junctions, thereaction products were differed respectively, resulting from transannular effectand difference in conformations of the eight-membered rings. Heat of formationsand steric energies of these reaction products were evaluated by semi- empiricalquantum mechanics(MOPAC/AM1)and moleculor mechanics(MM2), whichare consistent with the experimental results. The molecular structures of twomono-methylated compounds were determined by X-ray crystallography.
Notes	
Genre	Departmental Bulletin Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN10079809-20000930- 0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって 保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Hiyoshi Review of Natural Science Keio University No. 28, 21-38 (2000)

トリシクロ[9.3.0.0^{4,8}]テトラデカン-2,9-ジオン類および トリシクロ[9.3.0.0^{3,7}]テトラデカン-2,9-ジオンのグリニヤ反応によるメチル化

梅原美佐緒* • 大場茂** • 山崎貴弘*

The Methylation of Tricyclo[9. 3. 0. 0^{4,8}]tetradecane-2, 9-diones and Tricyclo[9. 3. 0. 0^{3,7}]tetradecane-2, 9-dione by Grignard Reaction

Misao UMEHARA*, Shigeru OHBA**, and Takahiro YAMAZAKI*

Summary——Several isomers of $C_5-C_8-C_5$ fused ring compounds, tricyclo[9. 3. 0. $0^{4,8}$]tetradecane-2, 9-diones and tricyclo[9. 3. 0. $0^{3,7}$]tetradecane-2, 9-dione were methylated by Grignard reagent. In these cis/trans isomers of ring junctions, the reaction products were differed respectively, resulting from transannular effect and difference in conformations of the eight-membered rings. Heat of formations and steric energies of these reaction products were evaluated by semi-empirical quantum mechanics (MOPAC/AM1) and moleculor mechanics (MM2), which are consistent with the experimental results. The molecular structures of two mono-methylated compounds were determined by X-ray crystallography. Key words : Grignard reaction, $C_5-C_8-C_5$ fused ring, Conformation, Heat of formation, MOPAC/AM1, Steric energy, MM2.

序

 C_5 - C_5 の縮合環を有する化合物は種類は少ないが天然物にも見出だされており、¹⁾ 天然物 の中でもきわめて特異な骨格である。しかし、通常の閉環反応による8員環の合成は困難であ り、また、8員環では種々の立体配座が存在するため、8員環化合物の反応性は立体的な要因 が関与して複雑であることなどから、8員環を含む縮合環の研究は6員環および7員環を含む

^{*}慶應義塾大学化学教室(〒223-8521 横浜市港北区日吉4-1-1): Department of Chemistry, Keio University, Hiyoshi 4-1-1, Kohoku-ku, Yokohama 223-8521, Japan. **慶應義塾大学理工学部化 学科(〒223-8522 横浜市港北区日吉3-14-1): Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University, Hiyoshi 3-14-1, Kohoku-ku, Yokohama 223-8522, Japan. [Received Mar. 24, 2000]

縮合環化合物に比べて極めて少なく、立体化学および反応性に関する知見も不十分である。

著者等はこれまで光化学付加反応を利用して C₅-C₈縮合環化合物の合成を行い,²⁾ またオ フィオボリンG の骨格環に相当する C₅-C₈-C₅縮合環化合物も合成し報告した。³⁾ さらにこれ とは別に,標題化合物である C₅-C₈-C₅の縮合環化合物を光化学付加反応によって合成した。 シス-ビシクロ [4.3.0] ノナン-1, 3-ジオンとシクロベンテンとをメタノール中で高圧水銀灯に より光照射し,光化学付加反応を行うと,3種の C₅-C₈-C₅縮合環化合物,*cis-cisoid-cis*-ト リシクロ [9.3.0.0^{4,8}] テトラデカン-2, 9-ジオン (1a), *cis-transoid-cis*-トリシクロ [9.3.0. 0^{4,8}] テトラデカン-2, 9-ジオン (2a),および *cis-cisoid-cis*-トリシクロ [9.3.0.0^{3,7}] テトラデ カン-2, 9-ジオン (3a) が一段階で直接得られる。^{4,5)} (図1)。これらの化合物は8員環と5 員環の環結合はすべてシスである。C₅-C₈縮合環では、シスよりトランスの方が安定であるた め、これらの化合物はアルカリ溶液中室温で環結合がシスからトランスへ異性化し、種々の異 性体 (1b, 1c, 2b, 2c,および 3b) を生成する。^{5,6)} (図1)。それらの分子構造をX 線結晶構造解析⁷¹により決定すると共に、分子力場法 (MM 2)⁸⁰を用いて分子の最安定配座を 求め、X 線解析の結果と比較し報告した。⁶⁾

8員環はぐにゃぐにゃしているために、図2に示したように種々の立体配座、すなわち、 crown、chair-chair (CC)、twist-chair-chair (TCC)、chair (C)、twist-chair (TC)、 boat-chair (BC)、twist-boat-chair (TBC)、boat-boat (BB)、boat (B)、twist-boat (S₄) などが存在し、立体的要因が反応性にも大きく影響するものと予測される。これらの配 座で最も安定な配座は BC 形であり、シクロオクタンおよびその単純な誘導体、⁹⁾シクロオクタ ン-1、5-ジオン¹⁰⁾では BC 形で存在し、著者らが合成した C₅-C₈縮合環化合物でも BC 形で存 在することが多かった。しかし、8員環に5員環が2つ結合したこれらの化合物(図1の化合 物)では、X 線解析の結果はこれまでの予測に反して BC 形以外の種々の配座も見出だされ、 分子計算の結果もそれを支持していた。⁶⁾

これらの異性体のうち、1a, 1b, 1c は表1に示したように環結合および8員環の立体 配座が異なっており、それによる反応性の差異が存在するものと考えられるので、これらの化 合物にグリニヤ試薬(CH₃MgI)を作用させてメチル化を行った。1aのグリニヤ反応では、 通常の生成物とは異なってヘミアセタール形の生成物が生じたことから、原料ジケトンの立体 的要因の比較のために、1aとは5員環の結合位置の異なる3aについても、同様のグリニヤ 反応を行い、1aおよび3aからの生成物の分子構造をX線結晶構造解析により決定した。

グリニヤ反応の生成物の差異,定性的な反応速度の差異などの実験結果を説明するために, 反応生成物およびそれに相当する他の異性体からの生成可能な分子について,分子力場法 (MM 2)を用いて分子の最安定配座および立体ひずみエネルギーを求め,半経験的分子軌道 法(MOPAC/AM 1)¹¹によって構造最適化を行い生成熱を求めた。

Н



















OH-



図1 光付加反応と光付加物の異性化



図2 8員環の立体配座

化合物	環結合	立体配座(X 線)	原子間距離(Å) O=C C=O		
			X 線	MM 2	
1 a	cis-cisoid-cis	twist-boat (S ₄)	2.87	2.87	
1 b	cis-cisoid-trans	twist-boat-chair (TBC)	3.43	3.27	
1 c	trans-transoid-trans	chair-chair (CC)*	—	3.25	
2 a	cis-transoid-cis	chair (C)	3.16	3.16	
2 b	cis-ttransoid-trans	chair (C)	2.98	3.12	
2 C	trans-cisoid-traos	boat-chair (BC)	3.81	3.79	
3 a	cis-cisoidl-cis	boat-chair (BC)	2.92	2.88	
3 b	trans-cisoid-trans	chair-chair (CC)	3.12	3.26	

表1 環結合 (cis/trans), 8員環の立体配座およびカルボニル炭素原子間の距離

* 1 C の立体配座は MM 2 による。

実験

IR スペクトルは日本分光 IR-G 形赤外分光光度計および堀場 FT-200形フーリエ変換赤外 分光光度計を使用した。¹H および¹³C-NMR スペクトルはバリアン XL-400形(400-MHz) トリシクロ[9.3.0.04.8]テトラデカン-2,9-ジオン類

を使用して,重クロロホルム(CDCl₂)中テトラメチルシランを内部標準として測定した。マ ススペクトルは日立 M-80B 形質量分析計により測定し,ガスクロマトグラフィーは日立 263-50形を使用した。カラムクロマトグラフィーはシリカゲル(ワコーゲル C-300)を充塡 剤とし,溶離液はヘキサン/エーテルの混合溶媒を用いて行った。

1aのメチル化(4の生成)

0.2g(1 mM)の1aを10 mlの無水エーテルに溶解し、等モル(1 mM)のグリニヤ試薬 (CH₃MgI, 1 M/lのエーテル溶液) 1 mlを加えて、マグネチックスタラーで室温でかきま ぜる。30分後には反応が完結し、4のみが生成した。シリカゲルの薄層クロマトグラフィーで も単一のスポットであった。反応液に塩化アンモニウム飽和溶液 3 mlを加えて分解した後、 エーテル抽出した。エーテル層は炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、続いて水洗後無水硫酸ナ トリウムで乾燥し、溶媒を減圧で溜去すると cis-cisoid-cis-2,9-エポキシ-9-メチルトリシク $P[9.3.0.0^{4,8}]$ テトラデカン-2-オール(4)が得られた。(0.18g, 85%)。

また, 1a (1 mM) に対し, 大過剰のグリニヤ試薬(4 mM)を用いて同様の反応を 行った場合も, ジメチル化物は全く生成せず, 4 のみが得られた。

4 :mp128~129°C;IR(Nujol)3300cm⁻¹(OH);¹H-NMR および¹³C-NMR(表 2); MS(表 3)

1bのメチル化(5および6の生成)

0.2g(1 mM)の1bを10mlの無水エーテルに溶解し、等モル(1 mM)のCH₃MgI(1 M/lのエーテル溶液)1 mlを加えて、マグネチックスタラーで1時間室温でかきまぜた後、室温に放置した。シリカゲルの薄層クロマトグラフィーでは、30分後の生成物は少ないが、1 時間後にはかなり反応は進行し、2時間後には反応が完結し、単一の生成物(5)を示した。反応液は上述のように、常法に従って処理し、*cis-cisoid-trans-9*-ヒドロキシ-9-メチルトリシクロ[9.3.0.0^{4,8}]テトラデカン-2-オン(5)が得られた。(0.17g, 80%)。

また、1b(1 mM)に対し、大過剰のグリニヤ試薬(4 mM)を用いて同様の反応を 行った場合も、5が主生成物であり、2日放置後のジメチル化物、cis-cisoid-trans-2,9-ジヒ ドロキシ-2,9-ジメチルトリシクロ[9.3.0.0^{4,8}]テトラデカン(6)の生成は極めてわずかであ り、5日放置後は5と6の他に6の脱水反応による生成物も生じた。(この脱水生成物は2種 の混合物であり単離できなかったが、IR、NMR、およびマススペクトルから一つの水酸基と 隣接の水素との間で脱水したものであり、後述の化合物10のような渡環したものではない。) ガスクロマトグラフィーによる生成比は5:6:6の脱水生成物=1.5:1:0.6であった。5 と6はカラムクロマトグラフィーを行って分離した。

5 : 非晶; IR (Nujol) 3420cm⁻¹ (OH), 1685cm⁻¹ (C=O); ¹H-NMR および¹³C-NMR (表 2); MS (表 3)。

6:非晶;IR (Nujol) 3430cm⁻¹ (OH);¹H-NMR および¹³C-NMR (表 2); MS (表 4)。

25

元素分析:分析値 C 76.18%, H 11.21%; C₁₆H₂₈O₂としての計算値C 76.14%, H 11.18%.

1cのメチル化(7および8の生成)

0.2g(1 mM)の1cを10mlの無水エーテルに溶解し、等モル(1 mM)のCH₃MgI(1 M/lのエーテル溶液)1 mlを加えて、マグネチックスタラーで1時間室温でかきまぜた後、 室温に放置した。シリカゲルの薄層クロマトグラフィーでは、一晩放置後でも生成物は少なく、 大部分は未反応であり、5日後は、モノメチル化物(7)と同時にジメチル化物(8)も生成 した。7:8:1c(原料)の生成比はほぼ1:0.2:0.5であった。反応液は上述のように、 常法に従って処理し、カラムクロマトグラフィーによって trans-transoid-trans-9-ヒドロキ シ-9-メチルトリシクロ[9.3.0.0^{4,8}]テトラデカン-2-オン(7)(0.107g、51%)を得ると共に、 原料1c(0.04g、20%)を回収した。

また、1c(1 mM)に対し、大過剰のグリニヤ試薬(4 mM)を用いて同様の反応を 行った場合は、2日放置後の生成物はジメチル化物、trans-transoid-trans-2,9-ジヒドロキ シ-2,9-ジメチルトリシクロ[9.3.0.0^{4,8}]テトラデカン(8)(0.18g, 79%)のみとなった。 薄層クロマトグラフィーでも8のみが検出された。

7 :mp64~65.5°C(エーテル);IR(Nujol)3450cm⁻¹(OH), 1682cm⁻¹(C=O);¹H-NMR および¹³C-NMR(表 2);MS(表 3)。

8 : mp135~136°C (エーテル); IR (Nujol) 3330 cm⁻¹ (OH); ¹H-NMR および¹³C-NMR (表 2); MS (表 4)。元素分析:分析値 C 76.15%, H 11.20%; C₁₆H₂₈O₂として の計算値 C 76.14%, H 11.18%.

3aのメチル化(9および10の生成)

0.2g(1 mM)の**3a**を10mlの無水エーテルに溶解し、等モル(1 mM)のCH₃MgI(1 M/lのエーテル溶液)1 mlを加えて、マグネチックスタラーで1時間室温でかきまぜた後、 室温に放置した。シリカゲルの薄層クロマトグラフィーでは、一晩放置後でも生成物は少なく、 大部分は未反応であり、3日後は、原料の**3a**とモノメチル化物(**9**)の生成比はほぼ1: 2.2となった。反応液を常法に従って処理し、カラムクロマトグラフィーによって分離し *trans-transoid-trans-*9-ヒドロキシ-9-メチルトリシクロ[9.3.0.0^{4.8}]テトラデカン-2-オン (**9**)(0.11g, 51%)を得た。

また, 3a (1 mM) に対し, 大過剰のグリニヤ試薬(4 mM)を用いて同様の反応を 行った場合は, 2 日放置後の生成物は9 (0.09g, 42%)の他に, ジメチル化物の脱水渡環生 成物 *trans-transoid-trans-2*,9-エポキシ-2,9-ジメチルトリシクロ[9.3.0.0^{4,8}]テトラデカン (10) (0.08g, 35%)が得られた。

9 :mp120~122°C;IR (Nujol) 3496cm⁻¹ (OH), 1678cm⁻¹ (C=O);¹H-NMR およ び¹³C-NMR (表 2);MS (表 3)。

10:mp68~69°C;IR(OH およびC=Oの 吸 収 なし);¹H-NMR および¹³C-NMR(表 2); MS(表4)。

化合物		4		5		6		7		8		9		10
Cの位置	¹³ C	ιΗ	¹³ C	ιΗ	¹³ C	'Η	¹³ C	١H	¹³ C	ιH	¹³ C	'Η	¹³ C	١H
C 1	47.04	1.99	51.49	3.12	50.68	2.31	58.86	2.53	56.73	1.69	55.97	3.00	48.63	(1H)
C 2	96.60		214.65		75.92	—	214.86		72.79	—	214.39	—	72.77	
C 3	40.13	1.28 1.72	53.93	2.07 2.58	50.94	1.57 1.74	51.23	2.71 2.38	54.26	1.77 1.82	C(1)と同じ	C(1)と同じ
C 4	35.92	2.63	33.30	2.74	34.56	2.50	35.19	2.61	32.13	2.45	25.25	$\begin{array}{c} 1.61 \\ 2.01 \end{array}$	32.97	(2H)
C 5	23.91	1.55~ 1.68	35.12	1.34 1.80	36.89	1.19 1.71	31.64	1.58 1.92	39.97	1.30 1.80	23.26	1.45~ 1.6	21.00	(2H)
C 6	32.52	1.28 1.64	24.92	1.46 1.53	22.65	1.48 1.53	23.98	1.42 1.56	25.15	1.40~ 1.48	37.94	1.33 1.89	25.78	(1H)
C 7	33.09	1.3 1.62	30.89	1.50 1.78	27.26	1.55 1.65	37.20	1.43 1.78	30.59	1.59 1.78	56.72	2.91	35.31	2.66 (1H)
C 8	46.53	1.60	54.35	1.37	49.67	1.83	53.60	1.94	C(1)と同一	45.46	1.27 1.46	39.15	(2H)
C 9	76.42		71.77	—	72.91	-	72.69	—	C(2	!)と同一	71.22		70.78	—
C 10	40.30	1.20 1.42	47.37	1.40 1.48	46.78	1.23 2.60	51.88	1.70 1.90	C(3	:)と同一	C(8)と同一	C (8)と同一
C 11	36.19	2.66	37.51	2.83	35.30	2.67	39.36	2.41	C (4)と同一	C(7)と同一	C(7)と同一
C 12	20.75	1.6	38.26	1.17 1.88	39.63	1.28 1.83	37.10	1.23 1.90	C(5)と同一	C (6)と同一	C(6)と同一
C 13	20.61	1.38	25.67	1.33 1.65	24.87	1.45~ 1.35	24.51	1.65	C(e)と同一	C(5)と同一	C (5)と同一
C 14	25.82	1.5 1.68	28.72	1.60 1.94	30.85	1.58 1.76	29.82	1.69 1.96	C(7	')と同一	C (4)と同一	C(4)と同一
C 15	28.88	1.05 (s)	31.05	1.14 (s)	31.48	1.16 (s)	31.13	1.21 (s)	72.79	1.14 (s)	35.13	1.14 (s)	32.09	1.09 (s)
C 16	—	—	—	—	34.75	1.17 (s)		—	C (1	5)と同一		—	26.24	1.11 (s)

表2 H-NMR および¹³C-NMR(δ /ppm, CDCl₃)

¹H-NMR および¹³C-NMR の帰属

生成物は400MHzの超電導 FT-NMR を測定(溶媒 CDCl₃) すると共に, H-H COSY (correlation spectroscopy) スペクトルおよび C-H COSY スペクトル, DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) スペクトル等の測定を行い, 各々の水素および 炭素のスペクトルの帰属を決定し表2に示した。また、環結合部の水素の立体配置およびメチ ル基の立体配置を知るために NOE(核オーバーハウザー効果)も測定した。

化合物	相対強度(%)						
m/z	4	5	7	9			
236 (M ⁺)	10	7	4	15			
221 (M-15)		2.5	3	11			
218 (M-18)	—	2	2	3			
203 (M-15-18)	_	3.5	1.5	18			
179			—	68			
168 (M-68)	48	10	10	23			
154	30	—					
153	—	8	3	100(基準)			
135	10	8	4	14			
126		8	5	—			
125	18	_	_	—			
123	—			63			
111	—	100(基準)	100(基準)	65			
109	100(基準)	ĺ —	—				
96		_	—	42			
95	19	6	10				
83	—	10	—	54			
81	34	10	13	_			
67	63	28	34	53			
57	_		—	15			
55	30	13	15	_			
HRMS (m/z)							
実測値	236.1778	236.1801	236.1786	236.1806			
計算值(C ₁₅ H ₂₄ O ₂) M=236.1777							

表3 モノメチル化物のマススペクトル フラグメントピーク (m/z) と相対強度(%)

マススペクトル

モノメチル化物およびジメチル化物のフラグメントピーク(m/z)とその相対強度(基準 ピークに対する%)をそれぞれ表3および表4に示した。

3級アルコールでは4級の α -炭素における開裂が著しくなり、分子イオンピーク(M⁺) は認められなくなるため、3級アルコールであるジメチル化物6および8では分子イオンピー クは検出されない。水の脱離による M-18(m/z 234)のピークが弱いながらも検出された。 また、6と8、および正常なモノメチル化物5と7はそれぞれ炭素骨格は同じで、環結合のシ ス/トランス異性体であるため、マススペクトルのフラグメントピークはほとんど同じであり、 相対強度にわずかに差があるだけである。分子イオンピークが検出された4、5、7、9、お よび10について高分解能マススペクトル(HRMS)も測定し分子量を決定した。

化合物	相対強度(%)					
m/z	6	8	11			
252 (M ⁺)	_					
237 (M-15)	1					
234 (M-18)	1.5	3	(M ⁺) 45			
219 (M-15-18)	15	9	—			
216	4	—	(M-18) 7			
201 (M-15-18-18)	7	5	2			
176	12	11	7			
166	20	10	33			
153	—	_	70			
151	10	13	_			
148	20	16	37			
133	12	14	50			
124	37	28				
123		—	98			
111	85	65	100(基準)			
108	100(基準)	100(基準)	92			
96		—	80			
95	—	30	—			
93	30	30	—			
91	45	24	—			
67	75	38	42			
55	37	19	12			
	HRMS (m	/z) 実測値	234.1988			
	$(C_{15}H_{24}G_{15})$	O₂) 計算値	M = 234.1985			

表4 ジメチル化物のマススペクトル

分子計算

分子モデルの構築および分子力場法,半経験的分子軌道法による計算は,CAChe(キャッシュ,Computor Aided Chemistry)ワークシステム(CAChe Scientific 社,ソニー・テクト ロニクス)を使用し,マッキントッシュ・インターフェイスで行った。分子力場法は拡張 MM 2を用い,分子の最安定配座を求めるために配座探索プログラム,CONFLEX¹²(ver.4.1) を用いた。半経験的分子軌道法は MOPAC(ver.94)を用い,AM1法により計算を行った。 生成熱の計算では,まず MM2による分子構造の最適化を行った後,MOPACのAM1法に より分子構造を最適化し,生成熱を求めて表5に示した。1bからの渡環へミアセタール形生 成物および脱水・渡環ジメチル化物の分子構築では,1bの2つのカルボニル炭素が離れてい るため,最適化が不可能であった。

結果および考察

1. 1a, 1b, 1cのメチル化

1a, 1b, 1cについてメチルマグネシュウムイオジド (CH₃MgI)によるグリニヤ反応 を行った(図3)。1aは容易に反応し,モノメチル化と同時に渡環反応が起こり,ヘミアセ タール形の化合物,2,9-エポキシ-9-メチルトリシクロ[9.3.0.0^{4,8}]テトラデカン-2-オール (4)のみを生成した。4はほぼ定量的に生成するためジメチル化は起こらない。4の分子構 造はX線結晶構造解析により決定した。¹³⁾4のORTEP図¹⁴⁾を側面図と共に図4に示した。 また,4の8員環の二面角を表7に示した。この二面角の値から4はboat-boat(BB)形¹⁵⁾ に相当することがわかる。表中の Δ BBはBB形としての対称性のずれを表す値であり,4で

















図3 グリニヤ反応



図5 1aから4の生成

はこれが極めて小さい値(X 線で1.5°, MM 2 で1.6°) であり、4 はヘミアセタール結合の左 右で極めて対称な形をとっている。図 5 に示すように原料ジケトン 1 a の分子構造は X 線結 晶解析によれば 8 員環の立体配座は twist-boat (S₄)形であり、⁷⁾ S₄形は 4 の 8 員環の立体配 座である BB 形ときわめて近縁の配座である(図 2)。従って 1 a から 4 の生成は分子の立体 構造からも容易に起こり得るものと考えられる。

ヘミアセタール型の生成物を与えるのは1aのみであるが、表1に示したように、1aでは 2つのカルボニル炭素間の距離が他の異性体(1b、1c)と比較して接近しており、このた め中員環特有の渡環反応が容易に起こるものと考えられる。

1bではモノメチル化物(5)の生成は容易に起こるが、ジメチル化物(6)は生成しにく い。大過剰のグリニヤ試薬では少量のジメチル化物も生じるが、同時に生成物の脱水反応も起 こり、正常なジメチル化物はあまり得られない。一方、1cはグリニヤ反応が起こりにくく、 反応速度は遅いが、等モルのグリニヤ試薬でもモノメチル化物(7)およびジメチル化物 (8)を同時に生成し、大過剰のグリニヤ試薬では8のみを与えた。

このように1a, 1b, 1cは各々グリニヤ反応の生成物に差があることから, 原料ジケト ンの立体構造および生成物の立体ひずみエネルギーまたは生成物の生成熱などとの関連につい て検討した。これらの生成物, 5, 6, 7, 8 はいずれも X 線解析に適した結晶が得られず, X 線による分子構造の決定はできなかったが, ¹H-および¹³C-NMR, 赤外線吸収スペクトル (IR), マススペクトル等により分子構造を決定し, また, 分子計算 (MM 2, CONFLEX お よび MOPAC/AM 1) により最安定配座を求めた。

5 では¹H-NMR でメチル基のプロトンと C(10) のプロトンの間に NOE が観測されたこと から、2 つのカルボニル基のうち C(9) でグリニヤ反応が起こったことがわかる。分子計算 の結果も C(2) のカルボニル基で反応したものより、C(9) のカルボニル基で反応した 5 の 方が安定であった。5 は TBC 形で存在するものと推定される。また 6 でも C(9) のメチル 基のプロトン (δ 1.17) と C(8) のプロトン (δ 1.83) の間、および C(2) のメチル基のプ ロトン (δ 1.16) と C(1) のプロトン (δ 2.34) の間には NOE が観測され、それぞれメチル 基と隣接の環結合部の水素は同じ方向である。6 も TBC 形で存在するものと推定される。一 方、7 の場合は原料ジケトン (1c) が 2 つのカルボニル基を結ぶ面で対称であるため、グリ ニヤ反応が C(2) および C(9) のいずれで起こっても同一の生成物となる。8 は CC 形で存 在するものと推定され、対称な分子と考えられるが、¹³C-NMR スペクトルでも骨格環を構成 する炭素14個のうち半数の7本のシグナルしか観測されなかった。(表 2)。

表5に示したように、1a、1b、1cについて可能な生成物の立体ひずみエネルギーを分 子力場法(MM2)により計算すると、モノメチル化物の1モル当たりのエネルギー値は、原 料ジケトンで示すと1a(40.17kcal)>1c(39.70kcal)>1b(39.14kcal)の順で1aか らの生成物が最も大きいことからも、1aの正常なモノメチル化物が生成しにくいと推定され る。1bと1cでは1bの方が立体エネルギーが0.56kcal程小さく、生成が有利である。また、 半経験的分子軌道法である MOPAC/AM1法を用いて分子構造の最適化を行い、生成熱を求 めて表5に示した。生成熱は分子の安定性を示す値(絶対値が大きい方が安定)であるが、こ の結果もMM2の結果と同様に1b>1c>1aの順に絶対値が小さくなっており、1aのモノ メチル化物は生成しにくい。また、1bの方が1cよりモノメチル化物の生成熱は1.9kcal程 大きく、安定であることから1bは1cより最初のメチル化が起きやすいと推定され、実験結

生成物) 渡環ヘミアセタール		- μ mono-CH ₃		di-	-CH ₃	脱水渡環 di-CH ₃		
原料 化合物	OH		С,	V ^{OH}	он он				
	MM 2	MOPAC/AM 1	MM 2	MOPAC/AM1	MM 2	MOPAC/AM1	MM 2	MOPAC/AM 1	
12	BB		S4		S4		BB		
Ιŭ	(4)35.44	-134.15	40.17	-122.11	50.13	-140.28	42.25	-86.69	
16			Т	BC	Т	`BC			
10			(5)39.14	-129.28	(6)47.38	-143.33			
1.0	С	С	CC		CC		CC		
10	43.72	-126.32	(7)39.70	-127.37	(8) 46.53	-146.86	50.53	-78.83	
	В	В							
3 a	35.01	-133.88	В	С	В	С	В	В	
	В	С	(9)41.60	-127.78	50.18	-141.56	(10)42.57	-86.24	
	38.77	-131.80							

表5 立体エネルギー(MM2)および生成熱(MOPAC/AM1)(kcal/mol)*

* 1 kcl/mol=4.184kJ/mol

注)分子構造中の点線の5員環は、3aからの生成物の場合。

果を支持している。

一方,ジメチル化物では逆になり,MM2の結果は原料ジケトンをもとに1c(46.53 kcal) <1b(47.38kcal) <1a(50.13kcal)の順で1cからの生成物の立体エネルギーが最も小さく,1cのジメチル化物が生成しやすいことを示しており,MOPAC/AM1法の結果もこれと同様に1c>1b>1aの順で1cからの生成物の生成熱の絶対値が最も大きくなっており,1cの方が1bよりジメチル化物の安定性は3.5kcal 程有利であり,生成しやすいと推定された。このように分子計算の結果は実験結果を支持している。

上述のように、1a、1b、1cの異性体のグリニャ反応では1bおよび1cが正常な反応生成物を与えるのに対し、1aのみが正常な反応生成物を生じず、8員環の渡環効果によるヘミアセタール形の4が単一の生成物として得られた。これは表1に示したように、1aでは2つのカルボニル炭素間の距離が他のものと比較して異常に接近しており(0=C...C=0, 2.87Å)、このため中員環特有の渡環反応が容易に起こるものと考えられる。

その他の異性体(2a, 2b, 2c, 3a および3b)についても2つのカルボニル炭素間の 距離を求めて表1に示した。これらの化合物のうち, 1aと同程度に2つのカルボニル基の炭 素が近接しているのは, *cis-cisoid-cis*-トリシクロ[9.3.0.0^{3,7}]テトラデカン-2,9-ジオン(3



図6 9のORTEP図と側面図(C11からC7へ投影)

a)のみであり,他はいずれも3Å以上離れている。そこで,3aについてもグリニャ反応を 行い,渡環反応によるヘミアセタールの生成の可否を検討した。

2. 3aのメチル化

3aの CH₃MgI によるグリニヤ反応では、期待したヘミアセタール型の生成物は得られず、 反応速度は遅いが主生成物として正常なモノメチル化物(9)が得られ(図3)、X 線結晶構 造解析により分子構造を決定した。¹⁶⁾9の ORTEP 図および側面図を図6に示した。9の8員 環の立体配座はX線解析の結果ではひずみの大きいboat-chair(BC)形であった。カルボニ ル基の C(2) とO、およびメチル基の付いている C(9)と水酸基のOを通る面で分子は近 似的に対称であり、¹³C-NMR スペクトルでは骨格環を構成する炭素14個のうち、C(2) とC

估要		二百	面角
		X線	MM 2
C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	ω	87.4	89.6
C(2)-C(3)-C(7)-C(8)	ω_2	15.8	13.6
C(3)-C(7)-C(8)-C(9)	ω	-89.8	-88.9
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	ω_4	72.8	72.8
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	ω_5	-68.4	-65.6
C(9)-C(10)-C(11)-C(1)	ω ₆	102.6	99.5
C(10)-C(11)-C(1)-C(2)	ω ₇	-50.4	-51.3
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	ω_8	-63.2	-62.6
ΔBC		19.0	20.6

表6 9の8員環の二面角(゜)

 $\Delta BC = (|\omega_1 + \omega_8| + |\omega_2 + \omega_7| + |\omega_3 + \omega_6| + |\omega_4 + \omega_5|\omega_5|) / 4$

(9)を除き,12個の半数の6本のシグナルしか観測されなかった。表6にX線解析および MM2による構造最適化の結果から8員環の二面角の値を示した。表6で Δ BCの値は BC形 としての対称性からのずれを表すものであり,これが9ではX線および MM2共にそれぞれ 19.0°および20.6°と大きな値であり,図6の側面図からもわかるように対称性がかなり崩れて いる。特にC(2)-C(3)-C(7)-C(8)の二面角はX線の結果(15.8°)も,MM2計算の結 果(13.6°)も異常に小さくなっている。正常な BC形(シクロオクタン)ではこの位置の二 面角は約45°であるから、9はひずみの大きい化合物である。結晶状態では9のカルボニル基 の酸素と水酸基の間には分子間水素結合が存在し、二つの酸素原子間の距離は3.018Åであっ た。

一方, 3aに大過剰のグリニャ試薬を作用させると9と共にジメチル化も起こるが,正常な ジメチル化物は得られず,その脱水による渡環反応が起こり10が生成した。MM2および MOPAC/AM1により,これらの生成物の構造最適化を行うと共に,立体エネルギーおよび 生成熱を求め比較した(表5)。

1aと3aを比較すると、1aでは正常なモノメチル化物の立体エネルギーは3aからの9よ り小さいものの、生成熱の絶対値は他のモノメチル化物と比較して最も小さく(122.11kcal)、 9より5.7kcalも小さくなっており不安定であると推定され、それ故に安定なヘミアセタール 形の4を生成するものと考えられる。これに対して3aから生成する9では、生成熱は正常な 値(127.78kcal)を示し安定である。また、1aから得られる4に相当するヘミアセタール形 の構造を3aから誘導し、その分子計算も行い表2に示した。この場合2種(BB形および BC形)の分子構造が可能である(図7)。すなわち、原料ジケトンの3aはX線解析で8員 環がBC形で存在しており、7)このBC形を保持したままヘミアセタール形へ渡環した構造が 前者(BC形)であり、4と同様に8員環がBB形をとって渡環している構造が後者(BB形)



図7 18からヘミアセタールへの渡環

である。両者を比較すると,生成熱では2.0kcal,立体エネルギーでも3.7kcal 程 BC 形の方 がBB 形より不利であり,また,BC 形のままでヘミアセタールに渡環することは4と比較し て立体エネルギーで3.3kcal,生成熱で2.3kcal 不利であることから,BC 形ヘミアセタールの 生成は起こり難い。しかし,BB 形は4と比較しても生成熱がわずかにに小さい(0.3kcal) が,立体エネルギーは逆に少し有利(0.4kcal)であり,両者はほぼ同程度に安定であると推 定され,3a から BB 形ヘミアセタールの生成が可能のようであるが,実際にはヘミアセター ルは全く生じなかった。これは3a から BB 形のヘミアセタールが生成するためには,8員環 の配座が BC 形から BB 形に変わる必要があり,この場合,8員環の一部が反転する(corner flap)ことになり,このためのエネルギー障壁が存在するものと推定される。1a と3a は共 に2つのカルボニル炭素が接近しているが,1a から4の生成は配座の変化をほとんど伴わず 容易に起こるのに対して,3a から BB 形のヘミアセタールの生成は配座変化を伴うために困 難であると説明できる。

3aの正常なジメチル化物の分子計算では、生成熱から見た分子の安定性は正常なジメチル 化物の方が有利であるが、立体ひずみエネルギーでは脱水・渡環した生成物(10)の方が 7.6kcal 程小さく、生成は有利となる。この場合、2つのメチル基および2つの水酸基の存在 が8員環に与える立体的ひずみが、反応に大きく関与する要因となり、10が生成するものと推

4				10	
位置	X-ray	MM 2		MM 2	位置
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	71.3	79.5	ω	75.0	C(11)-C(1)-C(2)-C(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-68.1	-70.0	ω_2	-69.2	C(1)-C(2)-C(3)-C(7)
C(2)-C(3)-C(4)-C(8)	-44.9	-43.7	ω_3	-43.9	C(2)-C(3)-C(7)-C(8)
C(3)-C(4)-C(8)-C(9)	40.4	37.5	ω	42.3	C(3)-C(7)-C(8)-C(9)
C(4)-C(8)-C(9)-C(10)	72.9	77.2	ω_5	73.1	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-69.3	-67.9	ω_6	-70.2	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)
C(9)-C(10)-C(11)-C(1)	-43.6	-42.5	ω_7	-41.6	C(9)-C(10)-C(11)-C(1)
C(10)-C(11)-C(1)-C(2)	42.2	38.3	ω ₈	38.3	C(10)-C(11)-C(1)-C(2)
ΔBB	1.5	1.6		2.3	ΔBB

表7 4 および10の8員環の二面角(°)

 $\Delta BB = (|\omega_1 - \omega_5| + |\omega_2 - \omega_6| + |\omega_3 - \omega_7| + |\omega_4 - \omega_8|) \neq 4$

定される。さらに、3aでは前述のように2つのカルボニル基が接近しており、渡環反応が起 きやすいことも10の生成の要因である。グリニヤ試薬の大過剰で正常なジメチル化物(8)の みが生成する1cの場合と比較すると、8では立体エネルギーで3.6kcal,生成熱で5.3kcal程, 3aのジメチル化物より有利であり、この点でも実験結果を支持している。1cの場合、8の 脱水・渡環反応は起こらないが、相当する分子を3aから生成する10と比較すると、10の方が 立体エネルギーで8.0kcal,生成熱で7.4kcal程が8の脱水・渡環生成物より有利であり、実験 結果を支持している。

10では X 線解析に適した結晶が得られなかったため、X 線による分子構造の決定はできな かったが、NMR、IR、マス等のスペクトルデータから分子構造を決定した。MM2 および CONFLEX により最安定配座を求めた結果、10はヘミアセタール形の4と同様の立体配座を 有し、8 員環は BB 形であると推定された。10の8 員環の二面角を求めて4の値と比較して表 7に示した。BB 形としての対称性からのずれを示す値、 Δ BB は2.3°(MM2)であり、4の 1.5°(X 線)および1.6°(MM2)とほぼ同程度であり、10も4と同様に対称性がよい。 NMR スペクトルでも10は8 および9と同様に骨格環を構成する炭素14個に対し、半数の7本 のシグナルしか観測されず、対称な分子である。

以上の実験および分子計算の結果から、これらの化合物の8員環ケトンのグリニャ反応によるメチル化では、立体的ひずみエネルギーが低く、生成熱の絶対値が大きくなるような化合物が生成することが明らかである。しかし8員環等の中員環に特有の渡環反応が起こるためには分子内で2つの炭素(この場合はカルボニル炭素)が接近していることが必要であるが、これに加えて原料と生成物の立体配座の差異が関与しており、単純に原子間の近接のみで渡環が起こるとは限らない。

引用文献

- S. Nozoe, M. Morisaki, K. Tsuda, Y. Iitaka, N. Takahashi, S. Tamura, K. Ishibashi, and M. Shirasaka, J. Am. Chem. Soc., 87, 4968 (1965); L. Canonica, A. Fiecchi, M. G. Kienle, and A. Scala, Tetrahedron Lett., 1966, 1211; S. Nozoe and M. Morisaki, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1969, 1319; Y. Iitaka, I. Watanabe, I. T. Harrison, and S. Harrison, J. Am. Chem. Soc., 90, 1092 (1968); T. Rios and L. Quijano, Tetrahedron Lett., 1969, 1317; F. Miyamoto, H. Naoki, Y. Naya, and K. Nakanishi, Tetrahedron, 36, 3481 (1980); A. Ballio, M. Brufani, C. G. Casinovi, S. Corrini, W. Fedeli, R. Pellicciari, B. Santurbano, and A. Vaciago, Experientia, 24, 631 (1968); K. D. Barrow, D. H. R. Barton, E. B. Chain, U. F. W. Ohnsorge, and R. Thomas, J. Chem. Soc., C, 1971, 1265.
- M. Umehara, S. Hishida, K. Fujieda, and H. Sasaki, Bull., Chem., Soc., Jpn., 50, 1074 (1977).
- M. Umehara, H. Honnami, S. Hishida, T. Kawata, S. Ohba, and S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 562 (1993).
- M. Umehara, S. Hishida, S. Okumoto, S. Ohba, M. Ito, and Y. Saito, Bull. Chem. Soc. Jpn., 60, 4474 (1987).
- 5) 梅原美佐緒・大場 茂・村松 泉,慶應義塾大学日吉紀要・自然科学,20号,50 (1996)
- 6) M. Umehara, S, Hisida, M. Okuda, S. Ohba, M. Ito, Y. Saito, and S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jpn., 63, 2002 (1990).
- 7) S. Okumoto, S. Ohba, Y. Saito, M. Umehara, and S. Hishida, Acta Cryst., C44, 1275 (1988).
- 8) N. L. Allinger, J. Amer. Soc., 99, 8127 (1977).
- 9) F. A. L. Anet and J. Kranne, Tetrahedron Lett., 1973, 5029.
- F. A. L. Anet, M. St. Jacques, P. M. Henrichs, A. K. Cheng, J. Krane, and L. Wong, Tetrahedron, 30, 1629 (1974); R. W. Miller and A. T. McPhail, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1979, 1527.
- MOPAC; J. J. P. Stewart, J. Comp. Chem., 10, 209 (1989).
 AM 1; M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, and J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc., 107, 3902 (1985).
- 12) H. Goto and E. Osawa, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1993, 187-198.
- T. Kawata, M. Okuda, S. Ohba, M. Umehara, and H. Honnami, Acta Cryst., C49, 410 (1993).
- C. K. Johnson, ORTEP, Report ORNL-3794, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, U. S. A. (1965).
- 15) J. B. Hendrickson, J. Am. Chem. Soc., 89, 7036 (1967).
- 16) T. Kawata, S. Ohba, M. Umehara, and H. Honnami, Acta Cryst., C49, 1854 (1993).