

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] tetradecane-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 molecuolor 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.

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 C₅-C₈-C₅ 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 molecular 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, C₅-C₈-C₅ fused ring, Conformation, Heat of formation, MOPAC/AM1, Steric energy, MM2.

序

C₅-C₈-C₅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 C_5-C_8 縮合環化合物の合成を行い、²⁾ またオフィオポリン G の骨格環に相当する $C_5-C_8-C_5$ 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 $C_5-C_8-C_5$ 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-ビスクロ[4.3.0]ノナン-1,3-ジオンとシクロペンテンとをメタノール中で高圧水銀灯により照射し、光化学付加反応を行うと、3種の $C_5-C_8-C_5$ 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。 C_5-C_8 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⁷⁾ により決定すると共に、分子力場法 (MM2)⁸⁾ 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 (S_4) 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 C_5-C_8 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 (CH_3MgI) 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 (MM2) 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/AM1)¹¹⁾ によって構造最適化を行い生成熱を求めた。

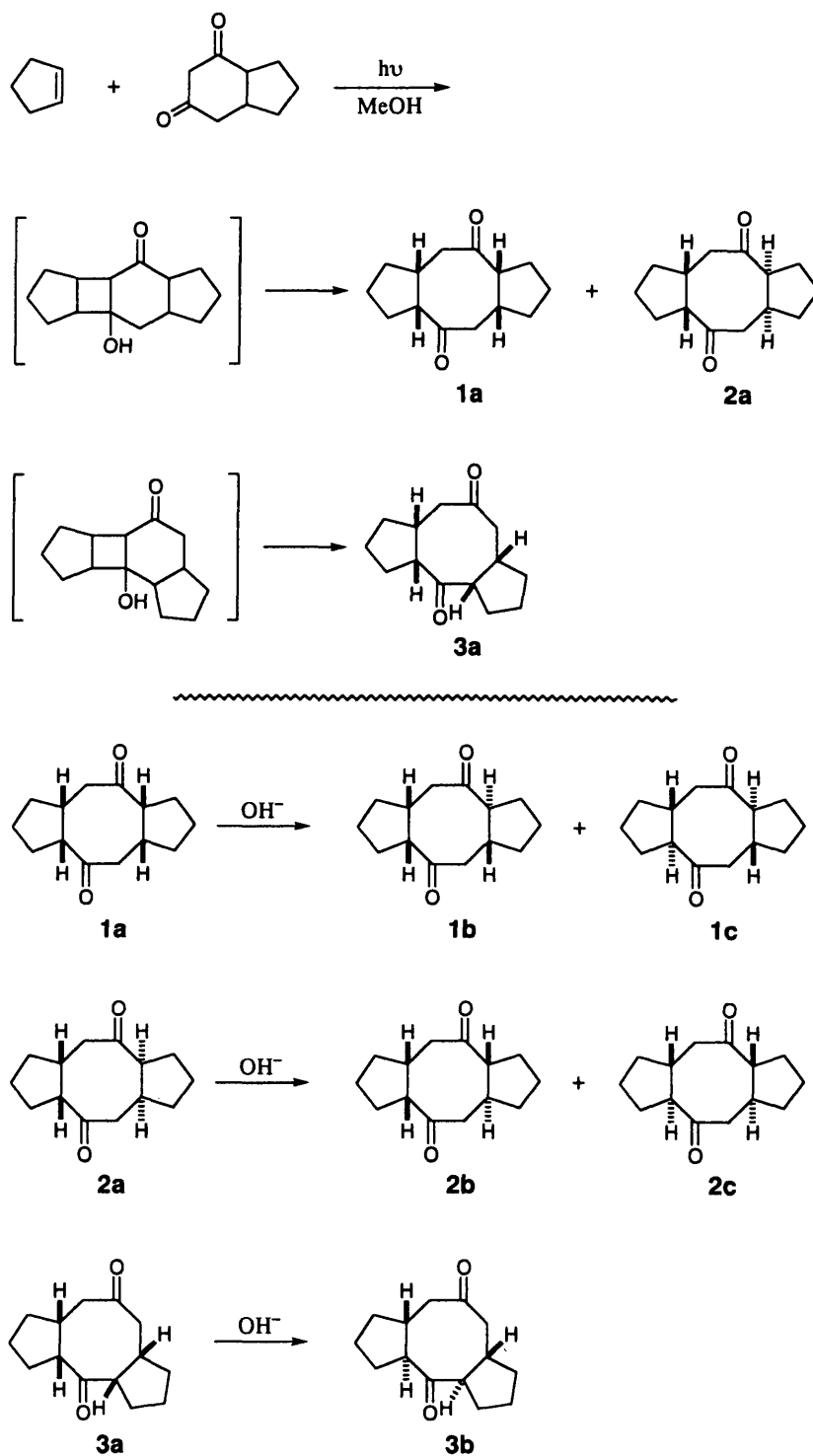


図1 光付加反応と光付加物の異性化

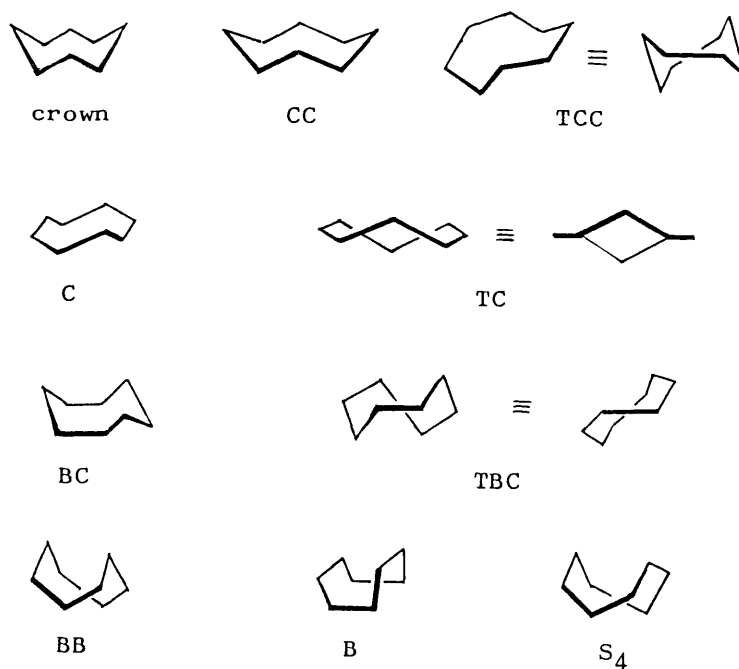


図2 8員環の立体配座

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

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
1a	cis-cisoid-cis	twist-boat (S_4)	2.87	2.87
1b	cis-cisoid-trans	twist-boat-chair (TBC)	3.43	3.27
1c	trans-transoid-trans	chair-chair (CC)*	—	3.25
2a	cis-transoid-cis	chair (C)	3.16	3.16
2b	cis-ttransoid-trans	chair (C)	2.98	3.12
2c	trans-cisoid-traos	boat-chair (BC)	3.81	3.79
3a	cis-cisoidl-cis	boat-chair (BC)	2.92	2.88
3b	trans-cisoid-trans	chair-chair (CC)	3.12	3.26

* 1c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 ^{13}C -NMR スペクトルはバリアン XL-400形 (400-MHz)

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) を充填剤とし、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-メチルトリシクロ[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)。

元素分析：分析値 C 76.18%, H 11.21%; $C_{16}H_{28}O_2$ 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 CH_3MgI (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、一晚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 : mp 64~65.5°C (エーテル); IR (Nujol) 3450 cm^{-1} (OH), 1682 cm^{-1} (C=O); ¹H-NMR および ¹³C-NMR (表 2); MS (表 3)。

8 : mp 135~136°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%; $C_{16}H_{28}O_2$ 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 CH_3MgI (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、一晚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 : mp 120~122°C; IR (Nujol) 3496 cm^{-1} (OH), 1678 cm^{-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)。

表 2 H-NMR および ¹³C-NMR (δ/ppm, CDCl₃)

化合物 C の位置	4		5		6		7		8		9		10	
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H
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	(1 H)
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	1.61 2.01	32.97	(2 H)
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	(2 H)
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	(1 H)
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 (1 H)
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	(2 H)
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 (6) 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 (15) と同一		—	—	26.24	1.11 (s)

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。

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 (%)

化合物 m/z	相対強度 (%)			
	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)	—	—	—
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
計算値 (C ₁₅ H ₂₄ O ₂)	M=236.1777			

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。

表4 ジメチル化物のマススペクトル

m/z	化合物	相対強度 (%)		
		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 (C ₁₅ H ₂₄ O ₂) 計算値				234.1988 M=234.1985

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 (キャッシュュ, Computer 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 MM2 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 からの渡環ヘ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ウムイオジド (CH_3MgI) 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 ΔBB はBB形としての対称性のずれを表す値であり、4で

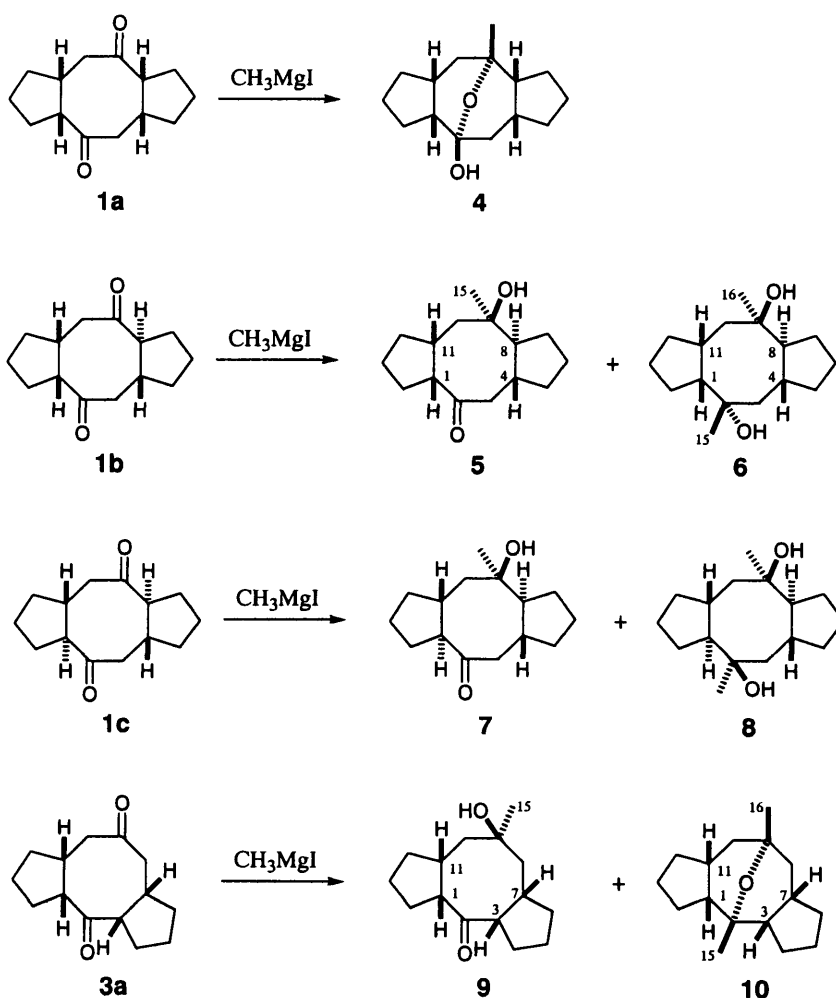


図3 グリニヤ反応

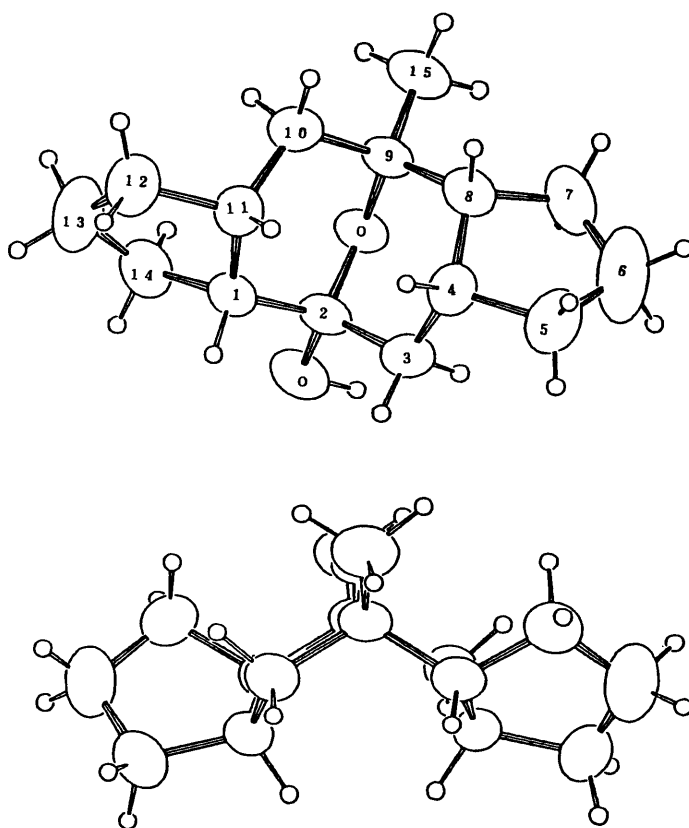


図4 4のORTEP図(下段は側面図)

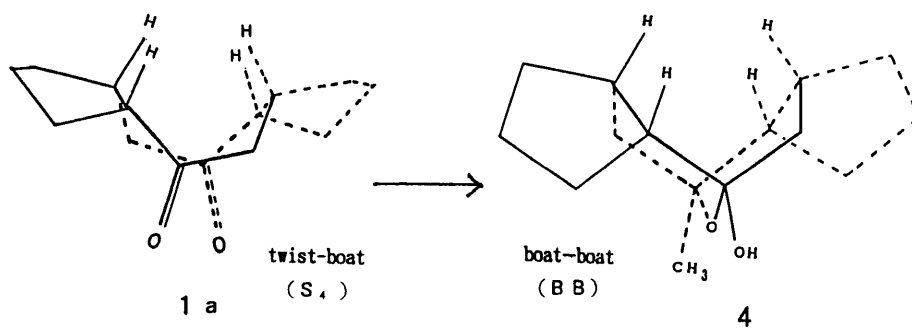


図5 1aから4の生成

はこれが極めて小さい値(X線で1.5°, MM2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1a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1a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(MM2, CONFLEXおよびMOPAC/AM1)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、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

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

生成物 原料 化合物	渡環へミアセタール		mono-CH ₃		di-CH ₃		脱水渡環 di-CH ₃	
	MM 2	MOPAC/AM1	MM 2	MOPAC/AM1	MM 2	MOPAC/AM1	MM 2	MOPAC/AM1
1 a	BB (4)35.44	-134.15	S ₄ 40.17	-122.11	S ₄ 50.13	-140.28	BB 42.25	-86.69
1 b	—	—	TBC (5)39.14	-129.28	TBC (6)47.38	-143.33	—	—
1 c	CC 43.72	-126.32	CC (7)39.70	-127.37	CC (8)46.53	-146.86	CC 50.53	-78.83
3 a	BB 35.01	-133.88	BC (9)41.60	-127.78	BC 50.18	-141.56	BB (10)42.57	-86.24
	BC 38.77	-131.80						

* 1 kcal/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, 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 の異性体のグリニヤ反応では 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へミアセタール形の 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

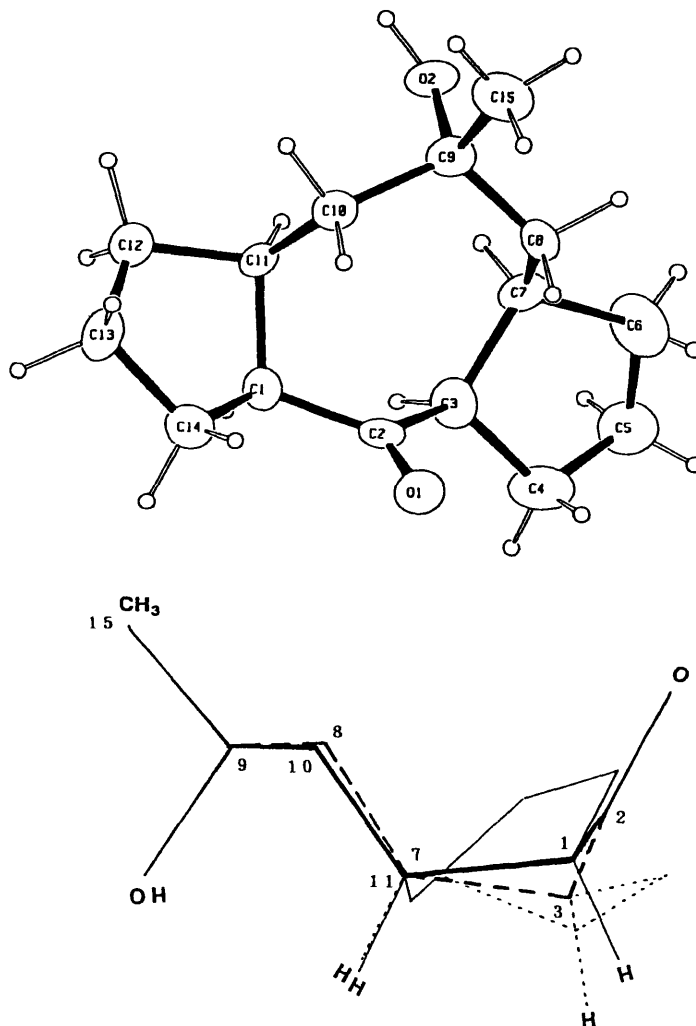


図6 9のORTEP図と側面図(C11からC7へ投影)

a)のみであり、他はいずれも3 Å以上離れている。そこで、3aについてもグリニヤ反応を行い、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 CH_3MgI 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

表 6 9 の 8 員環の二面角 (°)

位置		二面角	
		X線	MM2
C(1)-C(2)-C(3)-C(7)	ω_1	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_3	-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

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

(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 ΔBC 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に大過剰のグリニヤ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)

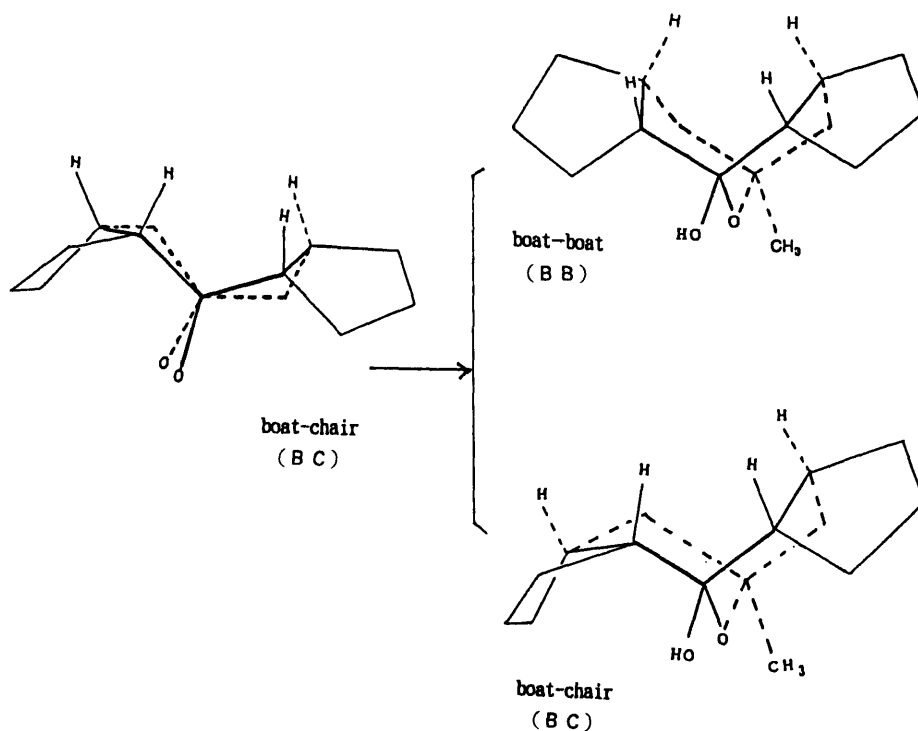


図7 1a からヘミアセタールへの渡環

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形へ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形へ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

表7 4 および10の8員環の二面角(°)

4				10	
位置	X-ray	MM2		MM2	位置
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	71.3	79.5	ω_1	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_4	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

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

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、 ΔBB 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ヤ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

- 1) 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.
- 2) M. Umehara, S. Hishida, K. Fujieda, and H. Sasaki, *Bull., Chem., Soc., Jpn.*, **50**, 1074 (1977).
- 3) M. Umehara, H. Honnami, S. Hishida, T. Kawata, S. Ohba, and S. Zen, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 562 (1993).
- 4) 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. Krane, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 5029.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 13) T. Kawata, M. Okuda, S. Ohba, M. Umehara, and H. Honnami, *Acta Cryst.*, **C49**, 410 (1993).
- 14) 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).