薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (5) 473-488 (1980)

ひずみを有するカゴ型化合物の合成と反応

平尾健一

北海道大学薬学部, 〒060 札幌市北区北 12 条西 6 丁目

Syntheses and Reactions of Strained Polycyclic Molecules

KEN-ICHI HIRAO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Kita-12,
Nishi-6, Kita-ku, Sapporo, 060, Japan

Strain in a molecule sometime plays an important role on the reactivity of the molecule. We present stereospecific reactions of strained polycyclic cage compounds, unusual reactivity of constrained cage ketones and their applications for the syntheses of some novel ring systems.

Keywords—strained molecule; hydrogenolysis; acid-catalyzed reaction; Baeyer-Villiger reaction; diazomethane; reaction mechanism; twistane; adamantane; triaxane; twistbrendane

は じ め に

光によって励起された electron rich な芳香核から放出される電子はクロロアセトアミドの炭素-塩素結合を切断することが, 1966 年米光等によって見出された (Eq.).¹⁾ 以来, この形式の分子間および分子内反応が詳しく検討され, 光化学的に興味深いこの反応の機構が解明されると共に, 合成化学的に有用な各種ヘテロ環の合成例が数多く見出された. この研究はスルホンアミド結合の光還元開裂反応や β -ケトスルホキシドの酸触媒閉環反

応へと展開し, さらにそれぞれペプチド化学への応用やインドールアルカロイドの合成研究へと現在も強力に推し進められている.²⁾ (Eq.) の反応は色々なタイプの基質が検討されたが, その中で N-クロロアセチルタリミン (1) の場合には 2 が 40% の収率で得られることが見出された.³⁾ その後 2 は Chart 1 に示す様に分子内光アルキル化反応, 暗反応である Diels-Alder 二量化反応, 分子内光閉環反応を経て生成することが証明された. 1 の基本骨格を抜き出すと五環式のいわゆるカゴ型化合物 (3) であることが分かる. 3 の特徴は C_2 点群に属する chiral な分子であり, また分子には比較的大きなひずみが掛っており, しかもその大部分は 3 の太線で示したビシクロ [2.2.0] ヘキサン環部分に集中している点にある. 3, 4 および関連炭化水素の分子力場法によって計算された生成熱とひずみエネルギーを参考のため Table に示した. 3 を母格とする特別な誘導体はすでに一例バスケテンからの誘導の例が報告されていたが,⁶⁾ 後で述べる様に各種フェノールを出発原料として種々の任意な 3 誘導体がある程度自由にしかも収率良く合成する簡便法を開拓した. この事は実は極めて重要な点である. なぜならば, 豊富なしかも安定した基質の供給は基礎研究あるいは応用研究を問わず, いずれの場合においても大きな比重を占めるからである. カゴ型化合物の特有な物性, 反応性, 合成あるいは生理作用等の面から多種多様な環系を素材とした基礎および応用研究が近年特に膨大なものになっている. しかしながら, 例外中の例外であるアダマンタンに関する広汎な研究を除けば, 特定の環系の系統的な研究は極めて少いように思われる. 一つには基質の供給に問題があるためであろう. 我々は環系 (3) のもつ大きなひずみエネルギーおよび対称性に着目し,

* 本総説は, 昭和 54 年度日本薬学会奨励賞受賞業績を中心に記述したものである.

Chart 1

TABLE. Calculated Heats of Formation and Strain Energies of Hydrocarbons (kcal/mol)⁴⁾

	ΔH_f	Strain
Cyclobutane	6.8	26.3
Cyclopentane	-18.4	7.3
Cyclohexane	-29.5	1.4
Cubane (22)	148.6	165.9
Adamantane	-32.5	6.9
Twistane	-13.3	26.1
Norbornane	-13.0	17.0
Bicyclo[2.2.0]hexane	25.8	50.7
3	31.7	69.5 ⁵⁾
4	48.3	75.9 ⁵⁾

また容易に各種誘導体が得られる利点を活用して、応用研究という側面はしばらくおくとして、先ずひずみと反応性との関係につき基礎的データの集積を開始することにした。⁷⁾ 環系 (3) のビスノル体といえる 1,3-ビスホモキュバン (4) 誘導体は安価に多量入手可能なジシクロペンタジエンから容易に得られることから、併せて利用することとした。⁸⁾ 今回ここに総説を著す機会が与えられたので、この数年間に行なった我々の仕事をまとめてみたいと思う。⁹⁾

I. Diels-Alder 付加体の光反応

3 誘導体の合成は、1 の光反応で 2 が生成する機構 (Chart 1) に従うのが最も能率良い一般合成法に結びつくものと考えられる。中間体 2,4-シクロヘキサジエノン (5) は、phenol 類の NaIO_4 または $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 等による酸化あるいはフェノレートに対するアルキル化による合成法がある程度確立されているので、主としてこれ等の方法を利用して得た。¹⁰⁾ 5 位の置換基または 6 位のかさ高い置換基がない 5 の多くは室温で二量化し 6 として存在する。6 の光環化付加反応は特別なことがない限りすべて略定量的に進行する。¹¹⁾ この光閉環反応は極めてキレイな反応である。当然、ジエノフィル側のエノンの光反応であり、三重項からの反応であるが、増感剤を色々検討した結果、一重項からも進行することが分かった。¹³⁾ 一般に光反応、取り分け光環化付加反応はカゴ型化合物の合成に利用される場合が多く、三・四員環をもつひずみのかかった化合物の合成には特に頻用される。¹⁴⁾ 以上の様に、我々の場合にもいたって常識的な Diels-Alder 反応——光閉環反応という組み合わせによって、目的とする母格の各種誘導体を好収率で得る途を開いたことになる。

この 2,4-シクロヘキサジエノン二量体 (6) の光閉環反応と関連し、二・三の類似化合物の光反応についても検討した。6 と全く同一骨格であるがカルボニル基のない *endo*-ジシクロペンタジエン (8) は、どのような増感剤

が共存しても光反応せず原料の回収に終ることが古くから知られ,¹⁵⁾ その不活性さは主として分子のコンホメーションあるいは増感作用の能率に由来していると説明されてきた。¹²⁾ しかしながら **8** のビスノル体といえる *endo*-ジシクロペンタジエン (**9**) は収率良く閉環体 (**4**) を与えること,¹⁶⁾ またあまり収率は良くないが **8** のノル体といえる **10** も光閉環体 (**11**) を与えること等から、この説明には疑問がある。そこでベンゼン中酢酸存在下 **8** に光照射したところ酢酸付加体 (**12**) および (**13**) が得られた。したがって **8** は光反応に対して見掛け上不活性であるが、ジェノフィル側の二重結合が光異性化し *trans* 型 (**14**) となっていることで事実上消光していることが明らかとなった。¹⁷⁾

2,4-シクロヘキサジエノン (**5**) 誘導体とシクロペンタジエンの付加体 (**15**) について光反応性を調べたが、三重項増感反応では全く閉環体を与えずオキサ-ジ- π -メタン反応生成物 (**16**) のみを与えた。¹⁸⁾ この反応で興味あることは、**15** は三重項増感剤中芳香族ケトンと特別な励起複合体を形成すると考えられることである。¹⁹⁾ 一方、(**15**) の直接光反応では一重項経路で 1,3-アシル転位のみが起こり **17** を与えた。²⁰⁾

話が少し本筋からそれてしまったが、2,4-シクロヘキサジエノンを中心とした二・三の Diels-Alder 付加体の光反応の結果、環の大きさ、カルボニル基、二重結合等に関して構造上わずかな変化を与えることによって反応形式が全く異なってくることがわかってきた。したがってこの系は有機光化学上最も重要なカルボニル基および二重結合の反応性をほりさげて研究するのに好都合なモデルとして、さらに詳しく調べてみる必要があると考えている。

II. ビシクロ [2. 2. 0] ヘキサン環のもつひずみと反応

環系 (**3**) には比較的大きなひずみが掛っていて、しかもそのひずみが主にビシクロ [2. 2. 0] ヘキサン環部分に濃縮されていることが一つの特徴となっている。その様なひずみエネルギーの解放と反応性との関係について、接触還元分解反応および酸触媒反応を利用して検討した。

II-1. 接触還元分解反応 シクロプロパン環の接触還元的開裂反応は容易に起こり、古くから有機合成化学

においては一つの手段として利用されてきた．それに対し，シクロブタン環の開裂には普通苛酷な条件が必要であり，²¹⁾ 合成化学的な価値は極めて低い．しかし，Masamune 等がバスケテンのシクロブタンは還元開裂を受けることを見出し，²²⁾ しかもその開裂位置に選択性のあることが明らかにされて以来，²³⁾ 幾つかのひずみをもったシクロブタン環の開裂反応（主としてカゴ型化合物に組み込まれた）が報告された．²⁴⁾

我々はこれ等の研究とは全く独自に，**2** の化学的な構造証明を検討している最中，接触還元によって **2** は 1 分子の水素を吸収し，炭素—炭素結合が切断されることを経験していた．その後 **2** の構造が確定した時点で，Dewar ベンゼンが接触還元でシクロヘキサンを与えるという例をまつまでもなく，²⁵⁾ この分子の中で最もひずみの掛っていると考えられるビシクロ [2. 2. 0] ヘキサン環の central 結合 (3 の C₂-C₃ 結合) が恐らく切断され **18** が生成しているものと予想したが，Masamune 等のように誤った例もあるのでキチンと証明することとした．²⁶⁾

18 の NMR スペクトルは複雑で構造決定の決め手にはならないので，2,4-ジメチルフェノールから容易に得られるモデル化合物 (**19**) を利用した．**19** を 10% Pd-C 存在下 MeOH 中水素圧 3 kg/cm² 下，24 時間反応する

と好収率でジヒドロ体 (20) が得られた. 29 は NaOMe 存在下 MeOD と処理しても水酸基のプロトン以外は重水素交換が起きない. また, $^1\text{H-NMR}$ ではメチル基は 2 本のシグナルとして現われ, $^{13}\text{C-NMR}$ では 8 本のシグナルのみが見られることから 20 は原料 19 と同じ C_2 対称軸を有しているという結論になり, したがってビシクロ [2.2.0] ヘキサン環の central 結合 ($\text{C}_2\text{-C}_3$) の還元の開裂が証明されたことになる.

この例の様に, 切断箇所がほとんど間違いなく予測出来る場合は良い. しかし, バスケタン (21) やキューバン (22) 等のように還元可能な結合が複数存在する例もある. これ等の反応は段階的にしかもそれぞれのステップが選択的に進んでいるが, 事前に一義的に還元箇所を予測する事は比較的困難である. このことに対して, ひずんだシクロブタン結合の中で最も長い結合が最も切れやすいという提案もあるが,²³⁾ 原系と生成系との間のひずみエネルギーの差の最も大きくなる方向に還元が進行するという説明もある.²⁷⁾ いずれも実験事実と良く一致している様である. また, 一方では立体因子も大きなきき方をするという実験結果も得られた. すなわち, 2, 19 の還元と同じ条件で 23, 24, 25, 26, 27 および 28 の反応を試みたが, 完全に原料を回収しジヒドロ体は得られない. 還元されるべき結合上の炭素に直接置換基のある 24, 27 は別としても, 19 と 26 を比較した場合にビシクロ [2.2.0] ヘキサン環上の両者のメチル基は全く等価であり,

Chart 2

反応性のこの大きな違いは一見妙である。しかし、環系全体にかかるひねりのために **19** および **26** のメチル基は C_2-C_3 結合に対し、それぞれ平行および垂直に配置されるためであろうと考えている。²⁸⁾

II-2. ジツイスタンの合成 前節の還元的開裂によって得られた化合物は、実はツイスタン (**29**) の同族体であるジツイスタン (**30**) である。²⁹⁾ ツイスタンはアダマンタンの異性体で、すべての環がツイスト舟型のコンホメーションで固定されたシクロヘキサンから成り立っている特異な環系である。この特徴を生かした研究もいくつか見られるが、³⁰⁾ アダマンタンの研究例から見ればその数は大変に少ない。一つにはアダマンタンは有名な Schelyer の一段合成の発見によって供給が容易となったが、³¹⁾ ツイスタンは Whitlock の合成以降数々の改良法が報告されているにもかかわらず、³²⁾ 誘導体をも含めてその合成には比較的多段階を要し、収率もあまり良くないところに問題があると思われる。³³⁾ ジツイスタン (**30**) およびビスノルジツイスタン (**32**)³⁴⁾ は C_2 点群に属するキラルな化合物であり、分子不斉の研究上の興味から種々合成が検討されていた。今回各種誘導体をも含めて簡便かつ高収率合成法が確立されたことになり、実際にこの方法を利用した光学活性な **32** の合成も報告されている。²⁴⁾ Chart 2 にサリチルアルコールを出発原料としたジツイスタン (**30**) そのものの合成を示した。比較的步骤は多くなったが、いずれも好収率である。また、ビスノルジツイスタン (**32**) も同様にして 1,3-ビスホモキュバノン (**31**)³⁵⁾ および **4** から簡便に合成出来る。³⁶⁾

II-3. トリツイスタンの合成 ツイスタン、ジツイスタンをそれぞれ構造式 (**29c**)、(**30c**) としてみても、(**30c**) のビシクロ [2. 2. 2] オクタン環上に残された二個のメチレン橋に三番目のエタノ橋を掛けた構造 **37** に至る。**37** はすべてツイスト舟型のシクロヘキサンからのみ成り立ったツイスタンの同族体で、さらに対称性の高いトリツイスタンである。トリツイスタンはキラルな分子の中では最も対称性の高い D_3 点群に属する化合物で、この点群に属し現実に合成されているものは少ない。³⁷⁾ そこでツイスタン系化合物の合成法をさらに開発するという意味でも、またトボケミカルにも興味をもたれるトリツイスタンの合成を検討した。³⁸⁾ 1,3-シクロヘキサジエンと *p*-キノンから略定量的に得られるジケトン为原料とし、³⁹⁾ シクロブタン環のひずみを利用した酸触媒転位反応 (**33**→**34**)、野崎等の開発した環拡大法 (**35**→**36**) 等を経由し、⁴⁰⁾ 比較的行程はながいが、1,3-シクロヘキサジエンから通算収率 35% で能率良く **37** を合成した。⁴¹⁾

II-4. 酸触媒反応 (1) 有機化学において最も重要な化学種であるカルボニウムイオンに関する最近の研究の中で、橋頭カルボニウムイオン、非古典的カルボニウムイオン、縮退カルボニウムイオン、ハイドライド転位等に関連する貴重なデータは主としてカゴ型化合物を素材とする研究から生まれたといっても過言ではない。⁴²⁾ また、最近の分子力場計算の精度の向上によって、^{4,43)} 環の熱力学的安定性と反応の選択性に関する実験事実と計算結果との間の良い一致が見られるようになり、一般に複雑な様々なカルボニウムイオン中間体を経る多環式化合物の反応 (例えばアダマンタン転位) 等への応用も盛んに試みられている。⁴⁴⁾ 我々は環系 **3** のひずみエネルギーの解消と反応性の研究の一例としてカルボニウムイオンを中間体とする酸触媒反応を取りあげた。反応にはまず第一に **6** (または **11**) 位カルボニル基のプロトネーションから開始すること、第二に適当な置換基の配置によって反応の方向に選択性をもたせることという二つの条件を与え、本来複雑な反応から構成されているであろう環系 **3** の酸触媒反応を単純化し、反応形式の整理を試みた。

Chart 3

1 および 4 位が四級炭素である 2, 23, 24, 27, 28 (一般式, 38) 等を CF_3COOH またはベンゼン中 TsOH で処理すれば, すべて例外なく好収率で開環しそれぞれ対応する 39 誘導体を与える (cycloreversion).¹¹⁾ この反応はカルボニル基に対するプロトネーションの後 4 (または 1) 位が四級炭素であるために $\text{C}_4\text{-C}_5$ 結合が切れ易く安定なカチオン (40) を中間体とした機構 (Chart 3) に従ったものと考えれば最も良く説明出来る。⁴⁵⁾ ここに示した光反応およびその逆反応のセットは光 (太陽) エネルギーを化学エネルギーとして蓄積するという視点からみれば, 一つの有意義なモデルの提示という意味がある. 近い将来に人類がどうしても克服しなければならない課題であるエネルギー開発に太陽エネルギーは欠かせないが, その有効利用については色々な角度からの研究が盛んに行なわれている. 光エネルギーを分子のひずみエネルギーとして貯蔵しようとする試みはすでにクワドリサイクロン (41),⁴⁶⁾ パスケタン (42),⁴⁷⁾ ビスホモキュバノン (31)⁴⁸⁾ 等を始めとしてカゴ型化合物を対象とした研究も候補にあがっているが, これ等のモデルでは貯えたエネルギーを放出する際の反応 (光反応の逆反応) がまだ確立されておらず不満足 (高温が必要, 触媒が不安定など) であるという共通した大きな欠点をかかえている. Chart 3 に示したこの系の場合には, 逆反応の緩和な条件 (室温下プロトン酸と処理) で定量的に進む点が従来のモデルに比べ数段すぐれている. まだ残された問題も色々あると思われるが, エネルギー蓄積への実用化が大いに期待される.

II-5. 酸触媒反応 (2)⁴⁹⁾ 上に見たように, 4 および 1 位が四級炭素であれば例外なく能率の良い cycloreversion (形式上) が起こる訳であるが, 5 および 12 位が四級炭素であれば転位反応によって分子のひずみエネルギーを解消することが期待される. 25 を CF_3COOH またはベンゼン中 TsOH と還流すれば定量的に構造異性体 (45) が得られる. Chart 4 に示す反応機構からすれば 45 は 45a, 45b, 45c の三通りの可能性がある. カルボニル基の α 位がひずみをもったビシクロ [2. 2. 0] ヘキサン環を構成している四級炭素であることから a または b 結合が転位後 (43a, 43b),⁵⁰⁾ さらにもう一度 Wagner-Meerwein 転位しそれぞれ 44a, 44b を与える. 25 には C_2 の対称要素があるため a' および b' 結合はそれぞれ a および b 結合と等価である. したがって 44a, 44b 上の a' および b' 結合が a および b 結合と全く同じ Wagner-Meerwein 転位を繰り返したとすれば生成物の可能な構造として 45a (a, a' 転位), 45b (b, b' 転位), 45c (a, b' 転位または b, a' 転位) の三種が最終的に得られる. NMR によれば分子に対称性があることが分かり 45c の可能性は除外出来る. 双極子モーメントの実測値が 4.2 D (45a は約 4 D, 45b は 0 D と予想される) であることから 45a と 45b の区別がつけられた. 45a は稀なビスノルジアンタン骨格を有しており, 従来この骨格はセドロンに見られるのみである.⁵¹⁾ 分子模型から考察すれば 25 の a (a') および b (b') 結合はカルボニル基に対し立体的に略等価であると考えられるが, 反応は 100% 立体特異的に a (a') 結合の転位が起こっている. この特異性は恐らく中間体 43a および 43b の太線で示したシクロヘキシルカチオンの安定性 (それぞれ椅子型およびツイスト型) の差に基づくものと考えられる.⁵²⁾

Chart 4

以上の議論からすれば **43a**→**44a** の Wagner-Meerwein 転位の段階はエネルギー的に不利であると考えられる. 7 (および 10) 位に水酸基を有する **46** および **47** を CF_3COOH 中で加熱還流すればそれぞれ 70% で **52**, 定量的に **53** を与える. これ等の場合にも明らかに先ず特異的に a 結合が転位し **43a** 型のカチオン中間体 (**48**) および (**49**) を与えるが, **43a** の場合とは異なり Wagner-Meerwein 転位反応ではなく, Grob 型の開裂反応によってそれぞれ **50** および **51** となる. **50** はさらに 逆-Michael 反応, **51** は Cl の誘起効果による分子内アルドール縮合によってそれぞれ **52** および **53** を与える. また, **53** はベンゼン中過剰の TsOH と処理すれば, 残る a' 結合に関しても全く同じ過程を経てジプロトアダマンタン (**54**) を定量的に与える.

II-6. 酸触媒反応 (3)⁵³⁾ これまで見てきた例に較べて, カルボカチオン中間体を安定化する様な置換基を特に有しない **55** の反応性は極度に低下する. しかし, より強い条件 (TsOH, benzene, 150°) で反応すれば II-4, II-5 で見てきた開裂と転位反応が同時に起こり, さらにそれ等に付随した副反応 (**56**→**57**+**58**,⁵⁴⁾ **59**→**60**+**61**) によって複雑になる. 反応生成物 **57**, **58**, **59**, **60**, **61** および **62** とその生成機構を Chart 5 に示す.

II-7. ジトリアキサン合成⁵⁵⁾ 一連の酸触媒反応を利用して幾つかの新規環系の一段合成が出来たが, この反応を利用してトポケミカルに興味ある⁵⁶⁾ ジトリアキサン骨格 (**65**) の合成を行なった (Chart 6). この骨格変換に利用した **63** の酸触媒反応では, II-5 で見られた立体特異性が失われ a (a') および b (b') 結合が共に転位した **45C** に相当する **64** が主生成物となった. したがって **63** には 7, 10 位にメシレート基が存在し, 触媒としてプロトン酸ではなくルイス酸を使用している等の違いはあるが, この反応のコースは単に II-5 で述べた中間体カチオン (**43a**, **43b**) の安定性の差によってのみ支配されるのではなく, カルボニル面への酸の攻撃の方向も場合によっては利いてくことを示している.

II-6 の結果からもある程度明らかであるように, 環系 3 のカルボカチオンを経由したひずみエネルギーの解放形式は本来複雑なものであると考えられるが, II-4 で述べた二つの条件を与えることによって反応を単純化し, 反応の方向を任意に支配し, それを実験の結果に反映させることが出来た.

Chart 5

i) $\text{BF}_3 \cdot \text{ether}$; ii) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH, O_3 ; iii) TsNHNH_2 , BuLi

Chart 6

III. ひずんだカルボニル基の反応

前章では主として骨格にかかるひずみと骨格変換についてみてきた。しかし、ある特定の官能基にひずみが掛った場合の影響に関する知見も、ひずみと反応性にかかわる研究の重要な課題であると考えられる。この章では“ひずんだカルボニル基”をとりあげる。

カルボニル炭素に対する親核試薬の反応は有機化学反応の根幹をなすものの一つである。そこでビスホモキュバノン⁵⁶⁾を主な素材とし、ジアゾメタンおよび有機過酸との反応について述べる。ここでいう“ひずんだカルボニル基”とは **66** に示した θ を小さくする方向に力を受けたカルボニル基を指す。このようなカルボニル炭素は sp^3 混成軌道をとろうとする。言い換えると、親電子性の強い炭素といえる。事実、ホモキュバノンを始めとしてこのようなカルボニル基は水和しやすい傾向にある。⁵⁷⁾

III-1. ジアゾメタンとの反応⁵⁸⁾ ケトン類を過剰のジアゾメタンと共に放置すれば主としてホモケトン体

(67) またはエポキシ体 (68) が生成する (反応時間は通常ながい). この方法は古くから詳しく研究され環拡大反応として合成化学的に広く利用されてきた.⁵⁹⁾ 1,4-ビスホモキュバノン (69) をエーテル中過剰のジアゾメタンと共に氷室中放置すれば, 一晚で原料が消失し 37% の収率でホモケトン (70) が得られる. 同時に 69 と 70 との間で形式上アルドール縮合した二量体 (71) が 32% 得られる. 71 は 69 と 70 とから二次的に生成したものではない. また, 形式上副生成物として予想されるエポキシド (72) やさらに環拡大した例えば 73 等は全く得られない. 基質の構造と二量体生成との相関関係を調べるために二・三の反応を行なってみたが, 69 以外に 31, 74, 75 等は略同様な反応条件下でそれぞれの二量体を与える. 一方 31 の還元体 (76) やカルボニル基の α 位に小員環をもった 77, 78 および 79, さらに小員環ケトン例えば 80 等は全く二量体を与えない.⁶⁰⁾

69 を基質として検討した結果, 次の様な結果が得られた. すなわち 69 はジアゾメタンと直ちに反応し, 10 分後には約 95% がベタイン型付加体 81 となっており, しかも 69 と 81 との間には平衡が成立している. プロトン源 (例えばメタノール等) が存在すれば, 二量体 (71) の収率が低下しホモケトン (70) の収率は増大する. Na で出来るだけ乾燥したジアゾメタンを使用すれば, 逆に二量体 (71) が主生成物になる. したがってカゴ型化合物に含まれるひずんだカルボニル基とジアゾメタンとの反応は Chart 7 のごとくに要約出来る. すなわち通常のケトンに較べるとひずんだケトン (a) は求電子性が強く, 反応の初期段階においてベタイン (b) 側に大きく片寄った平衡に達する. プロトン源の存在しない限り b のホモケトン (c) への転位は遅く, プロトトロピーによってジアゾ体 (d) を生成し, 系内に存在する a と反応し二量化する. 小員環ケトン (cf. 80) も同様にジアゾメタンとの反応性は高いと予想されるが, 環のひずみが大きいためにベタイン (b) は不安定でホモケトン (c) へ直接転位し, したがって二量体 (e) を与えないものと考えられる.

尚, Chart 7 で示した二量化の機構が正しいとすれば, カルボニル基にかかるひずみはこの二量化反応にとって絶対に必要な条件ではない. 要は安定なベタイン (b) を生成することができ, かつ二量化の際に立体障害のない基質であれば一般に二量化が起こるものと解釈を拡大してゆくことが出来る. 実際にヘミアセタール構造をとって安定なベタイン (83) を与え得るジケトン (82) もまたジアゾメタンとの反応によって二量体を生成することを見出した.⁶¹⁾

Chart 7

Chart 8

Chart 9

III-2. 有機過酸との反応⁶²⁾ 1,3-ビスホモキュバノン (31) をクロロホルム中 *m*-クロロ過安息香酸 (MCPBA) と室温で 1 時間処理すれば、いわゆる Baeyer-Villiger 反応生成物としては正常な六員環ラクトン (84) および (85) がそれぞれ 50 および 1%, 骨格に転位の起こった五員環ラクトン (86) が 13% 得られる. Baeyer-Villiger 反応の機構は Chart 8 に示すように、先ずカルボニル基に対する過酸の付加体が生成し、転位と同時にカルボキシレートが協奏的に脱離してゆくものと考えられている.⁶³⁾ 1,3-ビスホモキュバノン (31) の場合にもこの機構で反応が進んでいるとすると、ラクトン (84) と (85) の生成比 (50:1) が大きすぎることに、また転位ラクトン (86) はこの反応における一次生成物であって 84 から二次的に生成したものではないこと (84 は酢酸中還流という条件で定量的に 86 へ転位するが、本反応の条件下では転位しない) を説明することができない. しかし、付加体 (87) において結合 a がヘテロリティックに開裂しカチオン (88) が先ず生成し、さらにシクロブチル-シクロプロピルカルビニル転位によって 89 となり、84 および 86 を与えるというカルボニウムイオン中間体を経由する転位機構 (Chart 9) を考えるとうまく説明出来ると思われる. これを直接支持する次の様な実験結果を得た. すなわち、溶媒によって酸化生成物の比 86/84 は異なり、極性が高くなるにつれて転位ラクトン (86) が多くなる. また、基質の 5 位 (88 型中間体を安定化) ならびに 4 位 (89 型中間体を安定化) にメチル基を置換した場合のラクトンの生成比 (86 型ラクトン/84 型ラクトン) はそれぞれ 0.15 および 0.45 (クロロホルム中) である. Chart 9 のカルボカチオン転位機構をさらに間接的に支持する実験結果として、31 の四酢酸鉛酸化がある. この酸化では転位ラクトン (86) のみを与え、84 および 85 は全く得られない. 恐らくこの場合にも四酢酸鉛がカルボニル基に付加した後、88 に相当するカルボカチオン中間体 (90) が生成すると思われる. しかし、88 におけるカルボキシル基に比べ 90 における酸無水物の求核性が弱く、そのために転位ラクトン (86) のみを与えたとみることができる. さらに、反応速度を調べてみると 31 ならびにビシクロ [2.2.0] ヘキサン環部分をアルキル化した各種誘導体は、いずれの場合においても基質と MCPBA に関して一次であり、しかもその値はほとんど差がなく、かつ大変速い反応 ($k_{\text{obs}} \sim 1.00 \times 10^{-2} \text{ M}^{-1} \text{ sec}^{-1}$) である. したがってこの反応では付加体 (87) そのものの生成が律速段階であり、この点でも付加体の転位段階が律速である従来の協奏的転位機構 (Chart 8) とは異なっている. 一方、76 を同条件下で酸化した場合 91 および 92 がそれぞれ 67 および 21% で得られ、反応完結には 9 時間を要することからこの場合には協奏的転位機構である. したがってカルボカチオン機構にはビシクロ [2.2.0] ヘキシル基が関与していることになる.

1,3-ビスホモキュバンはひずみの掛った固定した系であるから非古典的なカチオン中間体 (93) による安定化がどの程度期待出来るかについてははっきりした見積りはできないが、ひずみのために p 性が高まり求核性のある C₃-C₄ 結合が 87 の a 結合のヘテロリティックな開裂に少くとも寄与するため、この様なメカニズムになったものと考えている.⁶⁴⁾ 全体の反応スキームにおける協奏的転位機構の寄与はラクトン (85) の生成 (<1%) がそれを反映しているものと思われる.

文献上 Baeyer-Villiger 反応の例は枚挙にいとまがないが、94, 95, 96 の場合にも各々カッコに示したカルボカチオン中間体経由の機構が働いているものと思われる. また、オキシム (97) の Beckmann 転位反応においても 31 の Baeyer-Villiger 反応と同様な機構に従い、C₅-C₆ 結合が切断し、カチオン中間体 (98) を経由して 99 を

生成するが、ニトリル基の弱い求核性のために開裂がさらに進み プレンダン骨格 (100) が主生成体として得られるという結果も得ている。⁶⁸⁾

以上みてきたように、分子の中のひずみが反応の中間に生成する化学種の反応性に変化を与える場合や、見掛け上通常の生成物を与えているにもかかわらずその生成機構を全く違ったものにしてしまう場合等があるという貴重な知見を得た。

お わ り に

我々の研究を中心とした総説ということで書き始めてきたのではあるが、他の研究室が得た結果にはほとんど触れることなしに、与えられたスペースをすでに越えてしまった。しかし、最近になって 3 を母格とした天然物 (イソアサトン等) が植物界 (*Asarum taitonense* HAYATA) から単離されたこと,⁶⁹⁾ II-2 で述べたジツイスタン (30) の含窒素誘導体に強い鎮痛作用が認められること等を付記しておきたい。⁷⁰⁾

カゴ型化合物に関する研究は薬学にはあまりなじまない領域とされている様である。有機化学を専門としない人々から、反応性の検討あるいは新規化合物の合成等の薬学における意義についてしばしばストレートな疑問を投げかけられるが、これは現状では止むを得ないことかも知れない。“ヘテロ(窒素)原子を含む化合物は大なり小なり必ず生理作用を有する”とは至言であるが、1964年 Davies 等によるアミノアダマンタンに関する報告以来,⁷¹⁾ アダマンタンを始めとした各種含ヘテロカゴ型化合物の医薬品開発を目指した合成研究は極めて多くなってきている。しかし、一方において窒素を含まない化合物にも特異な生理作用が認められる一群(ステロイド、テルペノイド、プロスタグランジン等)がある。実際に窒素を含まないカゴ型化合物の生理活性についても注目すべき結果も出てきている。⁷²⁾ また、既知の医薬品とカゴ型化合物との組み合わせによって、その活性が増大する傾向にあることも知られている。このような点から、医薬品としてのカゴ型化合物はその開発が確かに遅れてはいるものの、大きな可能性を秘めた素材であると考えている。他方、有機化学を専門とする立場から、ある意味では異常な化合物の合成あるいは異常な場での反応に関する研究に対して時には疑義もある。しかし、このような仕事を通して、いわゆる既知の物性や反応性についての我々の理解をさらに深めることができるものと期待している。

謝辞 終始熱心な御指導ならびに御便宜を戴きました 米光 幸教授に深謝致します。本研究は多くの人々の御協力によって支えられてきたことを覚え感謝致します。すなわち、教室員 浜田辰夫、奥野洋明、及川裕二、沼尾長徳博士には色々な面からの援助を戴きました。この研究は多くの優秀な大学院生、研究生、学部学生諸氏、特に仲井英雄、岩隈建男、谷口幹雄、三浦偉俊博士および海野重規、阿部悦子、梶川善充、大内 裕修士のたゆまない努力によって行なわれました。B. Witkop 博士、大沢映二教授には有益な御助言を戴きました。伴 義雄、金岡祐一教授、故田原 昭、大石 武主任研究員(理研)には終始暖かい御激励を戴きました。

引用文献および注

- 1) O. Yonemitsu, P. Cerutti, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 3941 (1966); 米光 幸, “化学の領域増刊 92 号, ヘテロ環の化学第 2 集,” 南江堂, 東京, 1970, p. 237.
- 2) T. Hamada, A. Nishida, O. Yonemitsu, *Heterocycles*, **12**, 647 (1979); Y. Oikawa, T. Yoshioka, K. Mohri, O. Yonemitsu, *ibid.*, **12**, 1457 (1979).
- 3) T. Iwakuma, H. Nakai, O. Yonemitsu, D.S. Jones, I.L. Karle, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 5136 (1972).
- 4) E.M. Engler, J.D. Andose, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8005 (1973).
- 5) E. Ōsawa, K. Aigami, Y. Inamoto, *J. Org. Chem.*, **42**, 2621 (1977).
- 6) E. LeGoffe, S. Oka, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5665 (1969).
- 7) 奏 美輝, “高ひずみ化合物の化学,” 化学同人, 東京, 1972; J.F. Liebman, A. Greenberg, *Chem. Rev.*, **76**, 311 (1976); K.C. Bishop, *ibid.*, **76**, 311 (1976); A. Greenberg, J.F. Liebman, “Strained Organic Molecules,” Academic Press, Inc., New York, 1978; 辻 孝, 西田進也, 現代化学, **1979**, No. 97, 33. Cf. H. Forster, F. Vogtle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 429 (1977); T.T. Tidwell, *Tetrahedron*, **34**, 1855 (1978).
- 8) G.O. Shenk, R. Steinmetz, *Chem. Ber.*, **96**, 520 (1963); Cf. R.B. Woodward, J.J. Katz, *Tetrahedron*, **5**, 70 (1959); N.B. Chapman, J.M. Ley, K.J. Toyne, *J. Org. Chem.*, **35**, 3860 (1970).
- 9) Cf. 平尾健一, 谷口幹雄, 三浦偉俊, 米光 幸, 第 2 回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨, 大阪, 1975 年 11 月, p. 77; 平尾健一, 米光 幸, *ファルマシア*, **12**, 595 (1976); 平尾健一, 日本薬学会第 99 年会講演要旨, 札幌, 1979 年 8 月, p. 33.
- 10) Cf. D.Y. Curtin, A.R. Stein, *J. Org. Chem.*, **46**, 115 (1966); E. Adler, F. H. Hock, H. Lessenrich, *Chem. Ber.*, **90**, 1709 (1957); E. Adler, J. Dahlenm, G. Westein, *Acta Chem. Scand.*, **14**, 1580 (1960); E. Adler, L. Junyhahn, U. Linderg, B. Berggern, G. Westin, *ibid.*, **14**, 1261 (1960); H. Hart, R.M. Range, *J. Org. Chem.*, **31**, 3776 (1966).
- 11) T. Iwakuma, O. Yonemitsu, N. Kanamaru, K. Kimura, B. Witkop, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **12**, 72 (1973); T. Iwakuma, K. Hirao, O. Yonemitsu, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 2570 (1974). ほとんど同時に Becker 等によってこの閉環反応が報告された。¹³⁾
- 12) H.-D. Becker, A. Konar, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5177; H.-D. Becker, *Ann.*, **1973**, 1675.
- 13) 平尾健一, 岩隈建男, 米光 幸, 日本薬学会第 93 年会講演要旨, 第 II 分冊, 東京, 1973 年 4 月, p. 44.
- 14) Cf. R.C. Cookson, E. Crundwell, R.R. Hill, J. Hudec, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3062; W.L. Dilling, *Chem. Rev.*, **66**, 373 (1966); *idem*, *ibid.*, **69**, 845 (1969).

- 15) D. Valentine, N.J. Turro, G.S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 5202 (1964).
- 16) R. Steinmetz, *Fortschr. Chem. Forsch.*, **7**, 445 (1967).
- 17) K. Hirao, S. Unno, O. Yonemitsu, *Chem. Commun.*, **1977**, 577; Cf. J.M. Marshall, *Accounts Chem. Res.* **2**, 33 (1969); J.D. Coyle, *Chem. Soc. Rev.*, **3**, 329 (1974); P.J. Kropp, *Mol. Photochem.*, **9**, 39 (1979).
- 18) S.S. Hixon, P.S. Mariano, H.E. Zimmerman, *Chem. Rev.*, **73**, 531 (1973); K.H. Houk, *ibid.*, **76**, 1 (1976); K. Schaffner, 有機合成化学, **37**, 803 (1979).
- 19) Cf. M.A. Schexnayder, P.S. Engel, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1153; P.S. Engel, M.A. Schexnayder, W.V. Phillips, H. Ziffer, J.I. Seeman, *ibid.*, **1975**, 1157.
- 20) K. Hirao, S. Unno, O. Yonemitsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 3354 (1977).
- 21) Cf. J. Newham, *Chem. Rev.*, **63**, 123 (1963).
- 22) S. Masamune, C. Cut, M.G. Hogben, *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1017.
- 23) Masamune 等の結論は誤っていたが, Musso 等によってその開裂個所の訂正がなされた. A. Sasaki, R. Zunker, H. Musso, *Chem. Ber.*, **106**, 2992 (1973).
- 24) a) E. Ōsawa, P. von R. Schleyer, L.W.L. Chang, V.V. Lane, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4187; b) H. Musso, *Chem. Ber.*, **108**, 337 (1975); c) K.J. Toyne, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1976**, 1346; d) R. Stober, H. Musso, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 415 (1977); e) D. Bisse, A. deMejere, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1155; f) M. Nakazaki, L. Naemura, N. Arashiba, *J. Org. Chem.*, **43**, 689 (1978); g) L.A. Paquette, G. Klein, C.W. Doecke, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1595 (1978).
- 25) E.E. van Tamelen, D. Carty, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 6102 (1971).
- 26) K. Hirao, T. Iwakuma, M. Taniguchi, E. Abe, O. Yonemitsu, T. Date, K. Kotera, *Chem. Commun.*, **1974**, 691.
- 27) B. Deppisch, H. Guth, H. Musso, E. Ōsawa, *Chem. Ber.*, **109**, 2956 (1976).
- 28) K. Hirao, T. Iwakuma, M. Taniguchi, O. Yonemitsu, T. Date, K. Kotera, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1980**, 163.
- 29) Schleyer 等の命名法に従えば **30** は [8] ジッススタンである. W.D. Graham, P. von R. Schleyer, E.W. Hagaman, E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5785 (1973).
- 30) Cf. M. Tichy, *Acta Phys. et Chem.*, **1975**, 157; R.R. Fraser, P.J. Champagne, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 657 (1978).
- 31) P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3292 (1957).
- 32) H.W. Whitlock Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3412 (1962); H.W. Whitlock Jr., M. W. Siefken, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 4929 (1968).
- 33) J. Poupart, P. Deslongchamps, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2127; K. Adachi, K. Naemura, M. Nakazaki, *ibid.*, **1968**, 5467; M. Tichy, J. Sicher, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 3106 (1972).
- 34) 中崎等は **29** をツイストブレンダンの同族体とみなし, ジツイストブレンダンと命名した.^{24f)}
- 35) R.R. Sauers, T.R. Henderson, *J. Org. Chem.*, **39**, 1850 (1974).
- 36) I. Rothberg, J.C. King, K. Kirsch, H. Skinanow, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 2570 (1970); *idem*, *J. Org. Chem.*, **39**, 870 (1974).
- 37) G.R. Underwood, B. Ramamoothy, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4129; R.K. Hill, D.W. Ladner, *ibid.*, **1975**, 989; F. Fogtle, G. Hohner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **14**, 497 (1975).
- 38) H.P. Schultz, *J. Org. Chem.*, **30**, 1361 (1965); M. Farina, C. Morandi, *Tetrahedron*, **38**, 1819 (1974).
- 39) R.C. Cookson, E. Crundwell, R.R. Hill, J. Hudec, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 3062.
- 40) H. Taguchi, H. Yamamoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 651 (1974).
- 41) 平尾健一, 米光 宰, 日本薬学会北海道支部例会, 札幌, 1978 年 11 月; *Chem. Commun.*, **1980**, in press.
- 42) "Carbonium Ions," Vol. I-V, ed. by G.A. Olah, P. von R. Schleyer, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1968—1976.
- 43) N.L. Allinger, M.T. Tribble, M.A. Miller, D.W. Wertz, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1637 (1971).
- 44) Cf. E. M. Engler, M. Farcasiu, A. Sevin, J.M. Cense, P. von R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5769 (1973); T.M. Gund, P. von R. Schleyer, P. H. Gund, W.T. Wipke, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 743 (1975); Cf. M.A. McKervery, *Chem. Soc. Rev.*, **3**, 479 (1974).
- 45) 軌道の対称性からみれば有利な反応ではないが, 福井, 稲垣等は触媒作用の説明に利用した三つの軌道の相互作用の概念(軌道触媒作用)を拡張し, 量子化学の立場からこれを説明している. K. Fukui, S. Inagaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4445 (1975); S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *ibid.*, **98**, 4693 (1976).
- 46) D.P. Schwendendiman, C. Kutal, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 5677 (1977).
- 47) T. Mukai, Y. Yamashita, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 357.
- 48) G. Jones, B.R. Ramachandran, *J. Org. Chem.*, **41**, 798 (1976).

- 49) K. Hirao, M. Taniguchi, T. Iwakuma, O. Yonemitsu, J.L. Flippen, I.L. Karle, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3249 (1975).
- 50) シクロプロピルおよびシクロブチルケトンにおけるこの種の酸触媒転位反応は、一般に苛酷な条件が必要である。Cf. B.P. Mundy, R.D. Otzenberger, *J. Org. Chem.*, **38**, 2109 (1973); R.L. Cargill, T.E. Jackson, N.P. Peet, D.M. Pond, *Accounts Chem. Rec.* **7**, 106 (1974).
- 51) J.A. Beisler, J.V. Silverton, A. Penttila, D.H.S. Horn, H.M. Fales, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 4850 (1971).
- 52) 大沢等の計算によれば, **43a** は **43b** よりもエネルギー的に約 15 kcal/mol 有利である。E. Ōsawa, K. Aigami, Y. Inamoto, *J. Chem. Soc. Perkin II*, in press.
- 53) K. Hirao, M. Taniguchi, O. Yonemitsu, J.L. Flippen, B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 408 (1979).
- 54) Cf. C.E. Marvell, E. Maggon, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 2542 (1955); B. Miller, *ibid.*, **92**, 6252 (1970).
- 55) 平尾健一, 大内 裕, 米光 幸, 日本薬学会第 99 年会, 札幌, 1979 年 8 月.
- 56) P.T. Garratt, J.F. White, *J. Org. Chem.*, **42**, 1733 (1977).
- 57) Cf. W.G. Dauben, N.L. Reitman, *J. Org. Chem.*, **40**, 835 (1975).
- 58) K. Hirao, E. Abe, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4131; K. Hirao, Y. Kajikawa, O. Yonemitsu, *ibid.*, **1977**, 1791.
- 59) G.W. Cowell, A. Cedwith, *Quart. Rev.*, **24**, 119 (1970); M. Regitz, *Synthesis*, **1972**, 351; J.S. Pizey, "Synthetic Reagents," Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1974, p. 65.
- 60) Cf. Jaz, J.P. Davreux, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **74**, 370 (1965); N.J. Turro, R.B. Gagosian, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2036 (1970).
- 61) 無水クロラルの様に強い電子吸引基で活性化されたカルボニル基も, エポキシケトン体として二量体を与えるという報告がある。B. Eistert, H. Huraszyle, *Chem. Ber.*, **103**, 2070 (1970).
- 62) K. Hirao, H. Miura, H. Hoshino, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3895; H. Miura, K. Hirao, O. Yonemitsu, *Tetrahedron*, **34**, 1805 (1978).
- 63) C.H. Hassall, *Org. React.*, **9**, 73 (1957); H.O. House, "Modern Synthetic Reactions," W.A. Benjamin, Inc., Penlo Park, California, 1972, pp. 323—327; Y. Ogata, Y. Sawaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 4189 (1972); *Idem*, *J. Org. Chem.*, **37**, 2953 (1972); V.A. Stoute, M.A. Winnik, I.G. Csizmadia, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 6388 (1974).
- 64) Mehta 等も **31** の Baeyer-Villiger 反応を行なっているが結論に誤りがある。G. Metha, P.N. Pandey, T.-L. Ho, *J. Org. Chem.*, **41**, 953 (1976).
- 65) J. Meinwald, M.C. Seidel, B.C. Cadoff, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 6303 (1958).
- 66) G. Büchi, I.M. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 474 (1975).
- 67) B.C. Cadoff, S.A. Monti, C.K. Ward, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 697.
- 68) K. Hirao, H. Miura, O. Yonemitsu, *Heterocycles*, **7**, 857 (1977).
- 69) S. Yamamura, Y. Terada, Y.-P. Chen, M. Hong, H.-Y. Hsu, K. Sasaki, Y. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 1940 (1976).
- 70) M.H. Fisher, E.J.J. Grabowski, A.A. Patchett, J. tenBroeke, L.M. Flataker, V.J. Lotti, F.M. Robinson, *J. Med. Chem.*, **20**, 63 (1977).
- 71) W.L. Davies, R.R. Grunert, R.F. Haff, J. Paulshock, J.C. Walts, T.R. Word, E.C. Hermann, C.E. Hoffmann, *Science*, **144**, 862 (1964).
- 72) 稲本善昭, 相上紘二, 高石尚武, 藤倉芳明, 大杉元好, 池田 宏, 土橋 清, 高見 明, 田村学造, 昭和 54 年度有機合成化学特別総合研究発表講演会, 東京, 1979 年 6 月.