高対称キラルなかご状化合物の合成と立体化学

中 崎 昌 雄*・苗 村 浩 一 郎*

Syntheses and Stereochemistry of High Symmetry Cage-Shaped Compounds

Masao NAKAZAKI* and Koichiro NAEMURA*

Beginning with a historical survey of the first synthesis (1968) of (+)-twistane reported from our laboratory, developments in the chemistry of high-symmetry chiral cage-shaped compounds are reviewed until our recent successful synthesis (1977) of (+)-D₃-trishomocubane with its absolute configuration determination. Elucidation of their absolute configurations as well as their CD spectra are described, in which emphasis is placed on their structural correlation based on the inherent symmetries.

1. はじめに

アダマンタン、キュバン等で代表されるかご状多環式化合物は、物性、反応性、新規な合成法等いろいろな角度から研究されているが、この化合物群の特徴の一つである、立体配座が固定されており、かつ対称のよい形をした化合物が数多いという点に着目した立体化学の研究も少なくない。われわれもかご状多環式化合物、とくに高対称キラル¹⁾ (gyrochiral)²⁾ な化合物の立体化学に興味をもち、絶対配置の明らかな光学活性体を合成し chiroptical な性質を検討してきている。本稿では、これら高対称キラルなかご状化合物の光学活性体が、どのようにして合成され、絶対配置が決められたか、またその構造と旋光性、円二色性との関係などについて、われわれの研究結果は主にして紹介させて頂くことにした。

2. かご状三環式炭化水素

かご状化合物³⁾ の中で最も多くの光学活性体が合成されているのは三環式化合物である。三環式炭化水素(C_nH_{2n-4})の最小の化合物はテトラヘドラン(C₄H₄) (1) である。この化合物の6つの炭素炭素結合は等価であり、

この結合に換えて炭素間をすべてメチレンでつなぐとアダマンタン(C₁₀H₁₆)になる。これと同じようにテトラヘドラン(1)から出発して、順次メチレンを一つずつ挿入してゆくと図1のように種々の三環式炭化水素ができてゆく。

Fig. 1 Cage-shaped tricyclic hydrocarbons.

この図で C₅H₆, C₆H₈, C₇H₁₀ に対しては可能な炭化水素のすべてを描いたが、C₈H₁₂ 以上になるとばう大な数になるので、ここでは本稿で紹介する化合物にとどめた。構造式に付した慣用名は一般に用いられているもの

* 大阪大学基礎工学部合成化学学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Engineering Science, Osaka University ()

で、本文ではすべてこの慣用名を使うことにする。この中からキラルなものを拾い出してみる。Td 点群に属するテトラヘドラン(1)の対称をくずし、キラルにするには少なくとも3つのメチレンを挿入しなくてはならない。それ故にキラルな最小の三環式炭化水素は C₇H₁₀ であり、その5つの異性体のうち図1で上の2つの化合物がキラルである。C₈H₁₂ より大きな炭化水素になるとキラルなものも多くなり、ここに描いたものの中ではノルブレキサン (C₁ 点群), C₂-ビスモホキュバン, (C₂) プレキサン (C₂), ツイストブレندان (C₂), ツイスタン (D₂), プロトアダマンタン (C₁) がキラルである。これらのうち現在までに光学活性な炭化水素が合成されたのはプレキサン, ツイストブレندان, ツイスタン, プロトアダマンタンである。これ以外に炭化水素自身はアキラルであるが、置換によりキラルになった誘導体、たとえば D_{2d}-ビスノルアダマンタノン, 2-ブレندانノンなどいくつかの化合物の光学活性体も合成されている。

3. *endo*-5-ビシクロ [2.2.1] ヘプテン-2-カルボン酸と *endo*-5-ビシクロ [2.2.2] オクテン-2-カルボン酸の絶対配置

これまでに合成されたかご状三環式化合物の絶対配置は、すべて何らかのかたちで *endo*-5-ビシクロ [2.2.1] ヘプテン-2-カルボン酸 (2) か *endo*-5-ビシクロ [2.2.2] オクテン-2-カルボン酸 (3) の絶対配置に関係づけられている。順序としてまずこの両カルボン酸の絶対配置がどのようにして決められたかを見ておこう。ビシクロ [2.2.1] ヘプタン誘導体とビシクロ [2.2.2] オクタン誘導体の絶対配置の相関関係をまとめたものには Klyne⁹⁾ の成書があるが、ここで一度整理しておしてみよう。

Scheme 1

(+)-*endo*-5-ビシクロ [2.2.2] オクテン-2-カルボン酸の絶対配置を構造式 (3) と報告したのは Tichy⁹⁾ である。彼は (+)-(3) を接触還元して (-)-(4) に導いた。(-)-(4) と (-)-(5) との相関関係は Berson⁷⁾ が明らかにしている。このアルコール (5) の絶対配置に関して

は Mislow⁸⁾, Walborski⁹⁾, Berson¹⁰⁾ の報告がある。Mislow は不飽和ケトン (+)-(6) と (+)-(18) が旋光分散 (ORD) で同じ傾向を示すことを確かめ (+)-(7) を中間物として (-)-(5) と (+)-(6) とを関係づけた。また (+)-(18) を (+)-ノルカンファー (19) に導いているから、結局 (-)-(5) の絶対配置を ORD で (+)-(19) と比較したことになる。Walborski も ORD をもとにして絶対配置を決定している。(-)-(5) を化学的にノルカンファー系化合物に結びつけたのは Berson¹⁰⁾ である。その仕事をつぎに紹介する。

Scheme 2

Berson は (-)-(12) の転位を伴った脱アミノ反応でビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格をビシクロ [2.2.2] オクタン骨格に換えている。出発物となる (-)-(12) と (-)-*endo*-5-ビシクロ [2.2.1] ヘプテン-2-カルボン酸 (2) との相関関係は Scheme 2 に示すとおり Berson^{11, 12)} によって明確にされているが、厄介なのは (-)-(12) を (+)-(5) に換える反応である。(-)-(12) を酢酸中、亜硝酸で処理し、つづいて水素化リチウムアルミニウムで酢酸エステルをアルコールに換えると、40% 程度のラセミ化を伴うが、(+)-(5) が生成する。以上で (-)-(2) と (+)-(3) の関係がわかったが、それでは (-)-(2) の絶対配置はなにを基準にして確立されているのかを次に見よう。

Scheme 3

(-)-(2) は **Scheme 3** に示すようにして *exo*-ノルボルネオール (16) を介して (+)-ノルカンファー (19) に関係づけられている。Mislow⁸² は (-)-(16) と (+)-(19) の関係を明らかにし、Berson^{12,13} は (-)-(2) から (+)-アミン (14) を導き、これを酢酸中、亜硝酸ナトリウムで処理して光学純度が 25% 程度保持された (-)-*exo*-アセタート (15) に換え、さらに (+)-*exo*-ノルボルネオール (16) に導いている。このように *endo*-5-ビシクロ [2.2.2] オクテン-2-カルボン酸 (3) と *endo*-5-ビシクロ [2.2.1] ヘプテン-2-カルボン酸 (2) とは (+)-ノルカンファー (19) と化学的な手法で相関関係がつけられている。われわれも明確な方法でカルボン酸 (2) と (3) の絶対配置の相関関係を明らかにした。その詳細はツイストブレンダンのところで述べる。なおこれらカルボン酸の絶対旋光度 (absolute rotation) について、Berson¹² は (2) は $[\alpha]_D \pm 144^\circ$ (95% エタノール中)、(10) は $[\alpha]_D \pm 17.1^\circ$ (95% エタノール中) と報告している。Tichy⁶² は (3) は $[\alpha]_D \pm 50.9^\circ$ (メタノール中) と報告している。

4. かご状三環式化合物の合成と絶対配置

4.1. ツイスタン ツイスタン ($C_{10}H_{16}$) (22) は骨格を作っているシクロヘキサン環が全て同じ helicity をもった、ねじれ舟型の立体配座に固定された特異な構造をもつキラルな炭化水素であり、かご状三環式化合物として光学活性体が最初に合成され¹⁴、対称性のよい骨格 (D_2 対称) であるがため、旋光度が理論的に計算された唯一のかご状化合物でもある¹⁵。われわれは 1968 年にケトカルボン酸 (20) を光学分割し Whitlock, Jr.¹⁵ のラセミ体の合成法に従って (+)-2-ツイスタノン (21) を経て (+)-ツイスタン (22) を合成した。

Scheme 4

その翌年、Tichy¹⁷ は (-)-ジカルボン酸 (23) から (+)-ツイステン (24) を経て (+)-(22) と (+)-4-ツイスタノン (25) を合成した。

この合成を行なった当時、われわれは (21) の中央のねじれたシクロヘキサン環 (構造式 (21) に斜線をいれた) のコットン効果への寄与を最重視し、これに Dje-

Scheme 5

rassi, Klyne¹⁸ の考え方をあてはめ、円二色性 (CD) をもとにしてツイスタンの絶対配置を推定した。Tichy も (25) について同じように考えわれわれと同じ結論を得ていた。その後 Tichy⁶ は前の章で述べたようにしてカルボン酸 (3) の絶対配置を決め、これをもとにして、先きに推定した絶対配置が逆であったことに気づき、一連の化合物の絶対配置を **Scheme 4, 5, 6** に示すとおりに改めた。

Scheme 6

あとで説明するが、われわれもツイストブレンダンの合成¹⁹の時にツイスタンの絶対配置を再検討し、この Tichy の結果が正しいことを確認した。Brewster¹⁵ の Helical Conductor Model²⁰ による (+)-ツイスタンの旋光度の計算もこの結果に一致している。ツイスタンの絶対旋光度を明確にした報告はないが、報告されている最大の値は $[\alpha]_D +434^\circ$ ¹⁷ である。

4.2. ツイストブレンダン ツイストブレンダン (C_8H_{14}) はツイスタンの低級同族体の中でツイスタンに最もよく似た炭素骨格をもっている。われわれは (-)-

Scheme 7

endo-5-ビシクロ [2.2.1] ヘプテン-2-カルボン酸 (2) から (−)-2-ツイストブレンダノン (27) を経て (−)-ツイストブレンダン (28) を合成した²¹⁾。

(−)-カルボン酸 (2) の絶対配置は明確になっているから、この合成で (−)-ツイストブレンダンが (28) の絶対配置をもつことは明らかである。さらに、合成の途中、光学純度が変わるような精製法は使用していないのでツイストブレンダンの絶対旋光度は $[\alpha]_D \pm 284^\circ$ と考えられる。われわれはツイストブレンダンがビシクロ [2.2.2] オクタン骨格とビシクロ [2.2.1] ヘプタン骨格を合わせた形であることに着目し、このものを介したカルボン酸 (2) と (3) の絶対配置の関係づけを企てた。そして (+)-カルボン酸 (3) からオキセタン (30)²²⁾ さらに (+)-9-ツイストブレンダノン (32) を経て (+)- (28) を合成した¹⁹⁾。

Scheme 8

これとさきの結果とを合わせると (−)-(2) と (+)-(3) の絶対配置の相関関係は 図 2 のように明らかになる。

Fig. 2 Configurational correlation between (−)-*endo*-5-bicyclo[2.2.1]heptene-2-carboxylic acid (2) and (+)-5-bicyclo[2.2.2]octene-2-carboxylic acid (3).

(+)-(3) の絶対旋光度を (−)-(2) を基準にして推定すると (+)-(28), $[\alpha]_D +177^\circ$ の光学純度は 62.3% であるから (+)-(3) の絶対旋光度は $[\alpha]_D +50.1^\circ$ (メタノール中) となり, Tichy²³⁾ の報告している値とよく一致している。ほかに、われわれは Scheme 9 に示すとおり複数個の置換基をもつツイストブレンダン誘導体を合成し絶対配置をあきらかにした¹⁹⁾。

Scheme 9

4.3. プレキサノ この化合物はツイスタンの低級同族体であり、ツイストブレンダンほどではないがツイスタンの特徴が残っている。Nickon²³⁾ はカルボン酸 (2) を Beckmann²⁴⁾ の方法に従って 75% 硫酸をもちいて転位させラクトン (39) をつくり、これからケトエステル (40) を合成した。そしてこの (40) から (±)-プレキサノ (44) を合成している。われわれは光学活性なカルボン酸 (2) をもちいて、この Wagner-Meerwein 転位を行なったところ、光学純度は変わらずに (+)-(2) から (+)-(39) をへて (+)-(40) が得られた^{2,25)}。この結果 (+)-(40) の絶対配置があきらかになったので、

Scheme 10

あらためてケトンカルボン酸(41)の段階で光学分割し **Scheme 10** のようにして(−)-2-ブレキサノン(43)を経て(−)-ブレキサン(44)を合成し絶対配置をあきらかにした。なおこの絶対配置は(−)-(43)のCDからも確認されているが、その詳細は後の章で述べる。

ブレキサンおよび一連の化合物の光学純度はキラルなシフト剤[Eu(facam)₃]を添加したNMRスペクトルの結果より決定された。すなわち(−)-(43)を還元して(−)-2-ブレキサノール(45)にし、このもののアセタート(46)にシフト剤を添加してNMRスペクトルを測定したところ、アセチル基のシグナルに differential shift²⁶⁾ $\Delta\delta=0.125$ ppm が観察された。このスペクトルより(−)-(46)の光学純度を71%と決めた。これをもとにして一連の化合物の光学純度をきめ、(−)-ブレキサン(44)の絶対旋光度を $[\alpha]_D-133^\circ$ と決めた²⁷⁾。ツイスタン $[\alpha]_D+434^\circ$ に比べると、類似した炭素骨格をもっているものの、ツイストブレンダン $[\alpha]_{\pm 284^\circ}$ (絶対旋光度)、ブレキサン $[\alpha]_D\pm 133^\circ$ (絶対旋光度)の値は小さい、しかしこれらの化合物の種々の置換体を見ると、置換基の種類や位置が変わっても骨格のねじれ方向が変らぬ限り旋光度の符号は変わらないことがわかる。

4.4. ブレンダン誘導体 ブレンダン(C₉H₁₄)(47)はC_s点群に属するアキラルな炭化水素である。イソブレンダン(48)、ノルブレンダン(49)さらにトリシクロ[2.2.2.0^{3,5}]オクタン(50)も同じ対称をもつ類似の化合物なので、ここでまとめて紹介する。これらの化合物は、いずれも炭化水素自身はアキラルであるが、カルボニル基を2の位置に入れたケトン、キラルである。わ

れわれは光学活性な(52),(54),(55),(58)を合成し絶対配置を明らかにした²⁸⁾。

なお、この合成では途中、光学純度は変化していないと考えてよいから、最終生成物の絶対旋光度は(52) $[\alpha]_D+46.7^\circ$ 、(54) $[\alpha]_D-210^\circ$ 、(55) $[\alpha]_D+123^\circ$ と考

Scheme 11

Scheme 12

えられる。シクロプロパン環を含む三環式かご状化合物(58)は(−)-(3)をベンゼン中、四酢酸鉛とピリジンで処理しアセタート(56)と(57)を得、このうち(56)から、加水分解、つづいて酸化して得られた。一方(57)からは(−)-5-ビスシクロ[2.2.2]オクテン-2-オン(6)が得られた、この結果は(−)-(3)と(−)-(6)の絶対配置のもっとも簡潔な関係づけであろう。

Scheme 13

ここで、これまでに紹介した主な化合物の絶対配置をカルボン酸(3)を基準にした相関関係の図に整理してみる。

Fig. 3 Configurational correlation between (-)-endo-5-bicyclo[2.2.2]octene-2-carboxylic acid and the cage-shaped compounds.

4.5. D_{2d} ビスノルアダマンタン誘導体 アダマン

タン (59) からメチレンを2個減らす場合を考えてみる。アダマンタンの6個のメチレンはすべて等価であるからメチレン1個を減らした炭化水素はノルアダマンタン (60) しかない。この化合物の5個のメチレンのうち4個 (黒丸で示した) は等価であるから, (60) からもう1個メチレンを減らす場合, さきのメチレンと同じ C_2 軸上のメチレン (白丸) を減らしたもの (61) とそれ以外のメチレン (黒丸) をとったもの (49) の二種類の異性体しか存在しない。

Fig. 4 Structural hierarchy between adamantane and D_{2d} -bisnoradamantane.

(61) はかご状化合物の中でも珍しい D_{2d} 対称をもっている。部分構造を見るとツイスタン同様ねじれ舟形のシクロヘキサン環から成り立っている ((61) 式で斜線と斑点で区別してある)。しかしツイスタンと違って, この化合物にある2つのシクロヘキサン環は互いに鏡像体の関係にあるため, この分子には対称面が生じ, アキラルになる。(61) は Vogt²⁹⁾ 以来ビスノルアダマンタンと呼ばれてきたが, ここでは D_{2d} -ビスノルアダマンタンと呼ぶことにする。一方 (49) はさきに紹介したノルブレンダンである。さて D_{2d} -ビスノルアダマンタン自身はアキラルであるが, (64) や (67) のように一方の環に置換基を入れると C_2 対称のキラルな化合物になる。この骨格は Sauers³⁰⁾ の方法でカルボン酸 (2) から合成

することができるが, そのいずれもが, アキラルな中間体 (63), (66) を経るため, このままでは光学活性な (2) から直接 (64), (67) の光学活性体を合成することはできない。

Scheme 14

そこで, われわれは (64) に導ける可能性のある二置換体 (71), (73) の光学活性体を (-)-(2) から合成した³¹⁾。

Scheme 15

しかし (71), (73) を (64) に変える試みは成功しなかった。最後にわれわれは (67) を光学分割して, **Scheme 16** の経路でオレフィン (76) を経て (-)- D_{2d} -ビスノルアダマンタン (64) を合成した³²⁾。

Scheme 16

(64) の絶対配置は (–)-(64) の CD を (+)-(74) や、その他類似のかご状ケトン の CD と比較して推定した。(–)-(67) のメチルエステルに $\text{Eu}(\text{facam})_3$ を添加した NMR スペクトルにおいて、メチルエステルのシグナルに $\Delta\delta=0.090$ ppm の差が観察された。このスペクトルより (67) $[\alpha]_D-22.5^\circ$ の光学純度は 71% とわかった。従って (64) の絶対旋光度は $[\alpha]_D\pm 78.7^\circ$ と考えられる。ところで、 D_{2d} -ビスノルアダマンタン系化合物の旋光度をツイスタン、ツイストブレندان、ブレキサン系のそれと比べてみると、置換基の種類によって旋光度の符号が変わり、旋光度の値そのものも、かなり小さいことがわかる。これは D_{2d} -ビスノルアダマンタン自身の骨格がアキラルであるためだろう。さらにわれわれは (64) と同じ組成のノルブレキサン-2-オン (78) の光学活性体を (–)-(40) から合成し、その絶対配置を明らかにした²⁾。

Scheme 17

4.6. プロトアダマンタン プロトアダマンタン

(80) は対称性が低く、 C_1 点群に属する。われわれは Vogt³³⁾ の方法によりこの化合物の光学活性体を合成し、ツイストブレندان (28) に関係づけて絶対配置を明らかにした³⁴⁾。

Fig. 5 Configurational correlation between (–)-protoadamantane and (+)-twist-brendane.

図 5 でホモアダマンタン (79) の白丸で示した 2 個のメチレンと黒丸で示した 2 個のメチレンに注目してみると、白、白；黒、黒、同士の間で homotopic であり白と黒とは enantiotopic である。(79) の白または黒で示したメチレンの 1 個をとり去るとプロトアダマンタン (80) になり、もう 1 つ同じ色で示すメチレンを除くとツイ

ストブレندان (28) になる。われわれは光学分割した (–)-ジケトジカルボン酸 (81) を Hunsdiecker 反応で (+)-ジブロミド (82) にかえ、2重 Favorskii 転位で (+)-ツイストブレندانジカルボン酸 (83) に導いた。そして (+)-(83) から (+)-ツイストブレندان (28) を得た。ツイストブレندانの絶対配置は明らかであるから (–)-(81) の絶対配置がここに示すように決められた。

Scheme 18

こうして絶対配置のあきらかになった (+)-(81) から、Vogt³³⁾ の方法で 1 回だけの Favorskii 転位を経て (–)-プロトアダマンタン (80) を合成し、絶対配置をきめた³⁴⁾。しかし、このものの絶対旋光度はわかっていない。

Scheme 19

さらに、われわれはラセミ体の 4-プロトアダマンタノン (84) を微生物をもちいて還元したところ、比較的還元されにくいケトン は正の旋光度を示した。これを Wolff-Kishner 還元したところ、(–)-(80) が得られたので (+)-プロトアダマンタノンの絶対配置は (84) で表わされることがわかった³⁵⁾。この結果は微生物還元 の立体区別性ケドラント則³⁶⁾からの推論に一致する。

4.7. ホモアダマンタン ホモアダマンタンは分子模型で見るかぎりでは、その立体配座は固定されておらず、(85) (86) 2つのコンホマーが存在するように思われる。そして、(85) と (86) はたがいに鏡像体の関係にある。

しかし Schleyer³⁷⁾ は NMR スペクトルの温度変化の研究から、ホモアダマンタンはこのような C_2 対称のコンホマーの平衡混合物ではなく、(87) のように C_{2v} 対称の立体配座であると考えるのが適切だと主張し、分子力学的計算もこれを支持している。われわれはこの問題を (+)-2-ホモアダマンタノン (91) の CD の温度変化より検討した。(−)-(36) $[\alpha]_D -35.7^\circ$ を脱炭酸して得た (+)-ジケトン (88) から **Scheme 20** に示すようにして絶対配置の明らかな (+)-2-ホモアダマンタノン (91) を合成した³⁴⁾。

Scheme 20

もし、ホモアダマンタンの骨格が C_2 対称であれば、モノケトンは (92) と (93) のジアステレオマーの混合物として存在するであろう。(+)-(91) は CD において 250 nm から 345 nm にかけて正のコットン効果を示すが、この CD は $+25^\circ\text{C}$ と -68°C でほとんど差がなかった。従ってモノケトン (91) はジアステレオマーの混合物ではなくて、やはり骨格自身は C_{2v} 対称の構造(94)であると考えるのが妥当と思われる。

また、(+)-ジケトン (88) の CD も $+25^\circ\text{C}$ と -68°C 、 -190°C でほとんど差は見られなかった。

4.7. アダマンタン誘導体 アダマンタン (59) は骨格のシクロヘキサン環がいす形に固定され T_d 点群に属する対称のよいアキラルな化合物である。この分子をキラルにするには、少なくとも二つの置換基を入れなくてはならない。しかしアダマンタン誘導体の光学活性体は、いろいろ合成されており、そのうち最も単純な形の光学活性体はわれわれが 2,6-アダマンタンジオン (95) を微生物を用いて還元して得た (−)-2,6-アダマンタンジオール (96)³⁸⁾、Snatzke³⁹⁾ が合成した 2-メチルアダマンタン-4-オン (97) であろう。

Johnson⁴⁰⁾ も微生物を用いるヒドロキシル化で光学活性なアダマンタン誘導体 (99), (100) をつくっている。その一部を紹介しておく。

Scheme 21

Snatzke³⁹⁾ は CD の研究のために (101) を光学分割し、このものから様々なアダマンタン誘導体を合成して CD をもとにして絶対配置を決めている。**Scheme 22** にその一端を紹介する。

Scheme 22

Applequist⁴¹⁾ はカルボン酸 (102) を光学分割し橋頭位に3種の置換基をもった化合物 (103) の光学活性体を合成した。

Scheme 23

このものは α -プロモプロピオニトリル (104) と旋光性を比較するのに意味のある化合物である。

5. かご状五環式化合物の合成と絶対配置

かご状三環式炭化水素がテトラヘドランから順次メチレンを加えて大きくして導いたように、五環式炭化水素 (C_nH_{2n-8}) はキュバン (O_h 点群) (105) から同じようにして導ける。

Fig. 6 Isomers of bishomocubane.

キュバン (105) の 8 つの結合はすべて等価であるからその 1 つをメチレンで置き換えたホモキュバン (106) は一種類しかない。さらにもう 1 個メチレンを加えてできる一般名ビスホモキュバン ($C_{10}H_{12}$) には 4 種の異性体が存在し、そのうち (107) のみが C_2 対称のキラルな化合物である。ここでは (107) を他と区別するため C_2 -ビスホモキュバンと呼ぶ。つぎにもう 1 つメチレン基で置き換えたトリホモキュバン ($C_{11}H_{14}$) には 9 種の異性体が可能である。これを分子の対称性から分類すると D_3 対称 (1 個), C_2 (1), C_1 (2), C_{2v} (1), C_{2v} (1), C_s (3) となる。このうちキラルな 4 種の構造だけを示しておく。

Fig. 7 Chiral isomers of trishomocubane.

D_3 -トリホモキュバン (108) は有機化合物では数少ない D_3 対称の分子で、その中では安定に存在する最も小さい化合物である。ここで紹介している gyrochiral な炭化水素の中で最も対称の美しい化合物である。

5.1. C_2 -ビスホモキュバン われわれはアルコール (109) の段階で光学分割を行ない。Scheme 24 に示す経路で (−)- C_2 -ビスホモキュバン (107) を合成した⁴²⁾。

絶対配置はつぎのようにして決めた⁴³⁾。(+)-(111) から (−)-ラクトン (114) を経て (+)-(115) を導き、一方 (−)-(2) から絶対配置既知の (+)-(115) をつくり、両方を比較して出発物 (+)-(111) の絶対配置を決め、さらには (−)- C_2 -ビスホモキュバン (107) の絶対配置を明らかにした。なお、(+)-(109) から導いた (−)-(111) の CD もこの絶対配置を支持している。

5.2. D_3 -トリホモキュバン D_3 -トリホモキュバン (108) は 1970 年以來、ラセミ体の合成が相ついで報告されている⁴⁴⁾。そして、光学活性体も Helmchen とわれわれがほぼ同時期に合成を完了している。Helmchen⁴⁵⁾ は、(116) と (−)-カンファン酸とのエステルを高速液体クロマトグラフィーを使ってそのジアステレオマーを分離し、光学純度はほぼ 100% の (−)-(116) を得た。このものから Scheme 25 のようにして (−)- D_3 -トリホモキュバン (108) を合成した。絶対配置は (−)-(116) と (+)-S-2-フェニル酪酸とのエステルの NMR スペクトルで決めているが、別に X 線解析も行なって確認している。

われわれはアルコール (117) とフタル酸とのエステル

をアミン用いて塩にして光学分割し(+)-(117)を得た。その後は Scheme 26 のようにして(+)-(108)を合成した⁴⁵⁾。

(+)-(117) のアセタートに Eu(facam)₃ を添加した NMR スペクトルでアセチル基のシグナルに $\Delta\delta = 0.068$ ppm の差が観察された。このスペクトルより(+)-(117) $[\alpha]_D +143^\circ$ の光学純度は 95% であることがわかり、(+)-(108) の絶対旋光度は $[\alpha]_D +165^\circ$ となる。絶対配置は(+)-(118) の CD より、この式に示すとおりであると決めた。

6. かご状四環式化合物の合成と絶対配置

典型的なキラルなかご状三環式化合物であるツイスタン、ツイストブレンドン、ねじれたビシクロ [2.2.2] オクタン (119) に橋を架けて、そのねじれを固定したものと見ることができる。次にこの (28), (22) にそれぞれもう 1 つななめ方向に橋を架けると対称のよいねじれた骨格を持つキラルな四環式炭化水素 (120) と (121) ができる。

Fig. 8 Tricyclic and tetracyclic hydrocarbons with twisted bicyclo[2.2.2]octane framework.

(121) はこの図でもわかるとおり、2 つのツイスタン骨格が縮合した構造をしているので Schleyer⁴⁷⁾ の例にならってジツイスタンと呼ばれラセミ体が合成されている⁴⁸⁾。一方 (120) はビスノルジツイスタン⁴⁸⁾とも呼ばれているが、ここではジツイストブレンドンと呼ぶことに

する。

6.1. ジツイストブレンドン (-)-ジツイストブレンドン (120) は Scheme 27 のようにして C₂-ビスホモキュパン (107), またはその誘導体 (112) の加水素分解的開環反応によって、われわれの研究室で合成された⁴⁵⁾。

絶対配置はさきに述べたとおり *endo*-5-ビシクロ [2.2.1] ヘプテン-2-カルボン酸 (2) に関係づけて明らかになっている。ここで、*endo*-5-ビシクロ [2.2.1] ヘプテン-2-カルボン酸 (2) を基準にして絶対配置が決められた化合物の相関関係を図 9 と図 10 に整理しておく。

7. ヘテロかご状多環式化合物の合成と絶対配置

かご状多環式炭化水素のメチレン基を酸素原子で置き換えても骨格の幾何学的な形はほとんど変わらない。これ

Fig. 9 Configurational correlation between (-)-*endo*-5-bi-cyclo[2.2.1]heptene-2-carboxylic acid and cage-shaped compounds.

Fig. 10 Configurational correlation between (+)-endo-5-bicyclo[2.2.1]heptene-2-carboxylic acid and cage-shaped compounds.

までに紹介してきた炭化水素に相当するオキサ化合物の光学活性体がいくつか合成され絶対配置も決まっているので紹介してみよう。Ganter⁴⁹⁾ は (-)-2,7-ジオキサツイスタン (124) を合成し、いくつかの中継物質を介してリンゴ酸に関係づけて絶対配置を決めている。

Scheme 28

われわれの研究室では (-)-4-オキサツイストブレナン (128)⁵¹⁾, (-)-4-オキサブレナン (129)⁵¹⁾, (-)-4-オキサツイスタン (130)⁵⁰⁾, (-)-4-オキサブレキサン (131)²⁾ をそれぞれ合成し、絶対配置を決めた。

いずれも, gyrochiral な炭化水素のオキサ誘導体の方が大きな旋光度を示している。これまでの本文ではすべ

Scheme 29

Scheme 30

て慣用名を用いてきたので 表 1 に主だった炭化水素の名称と絶対配置の RS 表示とをまとめておく。

8. かご状化合物の円二色性

ツイスタンの光学活性体を合成した当時われわれは, 2-ツイスタン (21) の中央のシクロヘキサノン環のコットン効果への寄与を重視して, カルボニル基を Djerrassi, Klyne¹⁸⁾ のいう “point of the twist” において投影図を描く時, 中央の環 (斜線で示す) が “右ねじ” に

Table 1 The IUPAC nomenclature and R/S specification in cage-shaped hydrocarbons.

Trivial name	R/S Specification
(+)-twistane	(+)-(1R, 3R, 6R, 8R)-tricyclo[4.4.0.0 ^{3,6}]decane
(-)-protoadamantane	(-)-(1R, 3S, 6R, 8R)-tricyclo[4.3.1.0 ^{3,6}]decane
(+)-2-homoadamantane	(+)-(1S, 3S, 6S, 8S)-tricyclo[4.3.1.1 ^{3,6}]undecan-2-one
(-)-twist-brendane	(-)-(1R, 3S, 6S, 8R)-tricyclo[4.3.0.0 ^{3,6}]nonane
(-)-brexane	(-)-(1S, 3S, 6R, 7R)-tricyclo[4.3.0.0 ^{3,7}]nonane
(+)-2-brendanone	(+)-(1R, 3S, 6S, 7R)-tricyclo[4.2.1.0 ^{3,7}]nonan-2-one
(-)-2-D _{2d} -bisoradamantanone	(-)-(1R, 3R, 5R, 7R)-tricyclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-2-one
(-)-ditwist-brendane	(-)-(1R, 2R, 4R, 6R, 7R, 8R)-tetracyclo[5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{4,8}]decane
(-)-C ₂ -bishomocubane	(-)-(1S, 2S, 3S, 4S, 5R, 7S, 8S, 9R)-pentacyclo[5.3.0.0 ^{2,5} .0 ^{3,9} .0 ^{4,8}]decane
(+)-D ₈ -trishomocubane	(+)-(1R, 3R, 5R, 6R, 8R, 10R)-pentacyclo[6.3.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,10} .0 ^{5,9}]undecane

なった形, すなわち (132) で表わされる絶対配置のものが正のコットン効果を示す (+)-2-ツイスタノンであると考えた。

しかし, ツイスタンの絶対配置が化学的手法で改められた後, Snatzke⁵⁰⁾ は, この 2-ツイスタノンの投影図を次のように解釈した。この投影図の場合, コットン効果への寄与は中央の環よりも外周の環の寄与を重視すべきである。従って (132) の絶対配置を持つのは負のコットン効果を示す (-)-2-ツイスタノン (21) である。この考え方が, かご状ケトンに関してどの程度一般性があるのか, われわれの研究室で合成され絶対配置が化学的相関関係で確かめられているケトンについて考察してみよ

Table 2 CD spectra of cage-shaped tricyclic compounds.

Compound	nm	$[\theta]$
(+)-2-twistanone (21)	291	$+3.48 \times 10^4$
(-)-2-twist-brendanone (27)	289	-1.50×10^4
(+)-9-twist-brendanone (32)	285	-2.02×10^3
(-)-9-methylene-twist-brendan-2-one (36)	195	$+1.10 \times 10^5$
	294 sh	-1.47×10^4
	302.5	-1.90×10^4
	311 sh	-1.51×10^4
(-)-2-brexaone (43)	294	-7.24×10^3
	300	-7.36×10^3
	311.5 sh	-4.56×10^3
(-)-D _{2d} -bisoradamantan-2-one (64)	281.6 sh	-9.71×10^3
	286.3	-1.05×10^4
	290.4 sh	-9.91×10^3
	296.2 sh	-7.77×10^3
(-)-4-methylene-D _{2d} -bisnoradamantan-2-one (71)	199.5	$+9.80 \times 10^4$
	301	-1.79×10^4
	307 sh	-1.65×10^4
(+) -4-isopropylidene-D _{2d} -bisnoradamantan-2-one (73)	214	$+3.26 \times 10^4$
	298.5	-1.37×10^4
	304 sh	-1.34×10^4
(+) -4-isopropyl-D _{2d} -bisnoradamantan-2-one (74)	299.5	-2.48×10^3
	304 sh	-2.43×10^3
2-norbrexaone (78)	287 sh	$+3.73 \times 10^3$
	293	$+3.98 \times 10^3$
	296	$+4.00 \times 10^3$
	306 sh	$+2.46 \times 10^3$

う。

表 2 で (27), (36), (71), (73), (74) はいずれも (21) と同様, 中央にねじれたシクロヘキサノン環をもっている。明らかになっている絶対配置に従って, これらのケトンの投影図を描くと, すべて (133) で表わされる。これらのケトンはいずれもカルボニル基の $n \rightarrow \pi^*$ 遷移の領域で負のコットン効果を示して Snatzke の考え方に一致している。(+)-(32) は中央のカルボニル基をもつ環が 7 員環で, (-)-(43) は五員環であり, それぞれ投影図 (134) と (135) で表わされる。いずれも負のコットン効果を示し 2-ツイスタノンと同じ考え方で説明できる。(78) でも同様である。

次に, CD をもとにして絶対配置を決めた (-)-D_{2d}-ビスノルアダマンタン-2-オン (64) について述べる。このものは (21) と同様ねじれたシクロヘキサノン環をもっている。投影図 (136) の諸例, とくに (+)-(74) と比較すれば負のコットン効果を示す (-)-(64) は投影図 (136) で表わされる絶対配置であると推定できる。

(-) -ジツイストブレندان-5-オン (123), (+)-C₂-ビスホモキュパン-6-オン (113) は 9-ツイストブレندان (32) と共通した部分構造をもっており, 化学相関で決めた絶対配置に従ってこれらのケトンの投影図を描くと共通性がみられる。

(-)-(123), (+)-(113) の投影図は負のコットン効果を示す(+)-(32)とは逆のねじれをもっており, 正のコットン効果を示すと予想される。実測の結果(表 3)はこれと一致し, Snatzke の考え方は, このあたりまで拡張してもよさそうである。

Table 3 CD spectra of cage-shaped tetra and pentacyclic compounds.

Compound	nm	$[\theta]$
(-)-ditwist-brendan-5-one (123)	289 sh	$+6.67 \times 10^3$
	293	$+7.04 \times 10^3$
	296.5 sh	$+6.82 \times 10^3$
	302.5 sh	$+5.66 \times 10^3$
	307.5 sh	$+4.21 \times 10^3$
(+) -C ₂ -bishomocuban-6-one (113)	298 sh	$+1.22 \times 10^3$
	301.5	$+1.29 \times 10^3$
	304 sh	$+1.23 \times 10^3$
	312 sh	$+9.48 \times 10^3$
(+) -D ₃ -trishomocudan-4-one (118)	289.3 sh	-5.37×10^3
	292.5	-5.60×10^3
	296.8 sh	-5.27×10^3
	303 sh	-4.06×10^3
	307.5 sh	-2.85×10^3

D₃-トリスホモキュバンの絶対配置は D₃-トリスホモキュバン-4-オン (118) の CD をもとにして決めた。(118) も (32) と同じ部分構造をもち, 負のコットン効果を示す(+)-(118)は投影図(137)で表わされる絶対配置をもつと推定される。

この絶対配置は Helmchen の X-線解析の結果と一致している。以上のように, ねじれた骨格をもつなかご状化合物の CD に関しては共通した考え方で説明がつくようである。ブレンダノン (52) はシクロヘキサノン環がふね形に近い立体配座をしている。この形のケトンの CD を表 4 にまとめてみた。(+) -2-ブレンダノン (52), (-) -2-イソブレンダノン (54) のオクタント投影図はそれぞれ (138), (139) となる。オクタント則をあてはめると (138) では正, (139) では負のコットン効果を示すと予想できる。これは実測の結果に一致している。(+) -(55), (+)-(58) についても同じことがいえる。

Table 4 CD spectra of cage-shaped tricyclic compounds.

Compound	nm	$[\theta]$
(+) -2-brendanone (52)	296 sh	$+2.77 \times 10^3$
	306	$+3.52 \times 10^3$
	316 sh	$+2.67 \times 10^3$
(+) -2-isobrendanone (54)	292	-9.13×10^3
	298.5 sh	-8.54×10^3
	312 sh	-4.21×10^3
(+) -2-norbrendanone (55)	284 sh	$+2.61 \times 10^3$
	294	$+3.84 \times 10^3$
	303	$+4.15 \times 10^3$
	315 sh	$+2.61 \times 10^3$
(+) -tricyclo[2.2.2.0 ^{3,5}]-octan-2-one (58)	287	$+3.38 \times 10^3$
	291.5	$+3.48 \times 10^3$
	296	$+3.57 \times 10^3$
	306.5	$+1.90 \times 10^3$
(+) -2-homoadamantanone (91)	275 sh	+84.3
	282.5	+109
	291.3	+134
	301.2	+178
	312.2	+232
	324.5	+176

最後に (+)-2-ホモアダマンタノン (91) を見てみよう, この化合物は表 4 でもわかるとおり, 今回の他の化合物に比べると $[\theta]$ の値が小さく, しかも複雑な CD を示している。化学的手法で決めた絶対配置に従った投影図は (140) のようになるが, CD から絶対配置を決めるのはむづかしいように思える。

(昭和 52 年 6 月 13 日受理)

文 献

- 1) M. Farina, C. Morandi, *Tetrahedron*, **30**, 1819 (1974)
- 2) M. Nakazaki, K. Naemura, H. Kadowaki, *J. Org. Chem.*, **41** 3725 (1976)
- 3) 田伏岩夫, 有合化, **27**, 403 (1969)
- 4) 化合物の形と対称について, 詳しくはつぎの成書は参考にしていただきたい。
中崎昌雄 “分子のかたちと対称” 南江堂 (1969)
中崎昌雄 “分子の対称と群論” 東京化学同人 (1973)
中崎昌雄 “立体化学 I” 東京化学同人 (1975)
中崎昌雄 “化学と対称性” 南江堂 (1976)

- 5) W. Klyne, J. Buckingham, "Atlas of Stereochemistry" Chapman and Hall, London, 1974, p. 50, 51
- 6) M. Tichy, J. Sicher, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **37**, 3106 (1972); M. Tichy, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2001
- 7) J.A. Berson, R.T. Luijbrand, N.G. Kundu, D.G. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3075 (1971)
- 8) K. Mislow, J.G. Berger, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1956 (1962)
- 9) H.M. Walborski, M.E. Baum, A.A. Yousseff, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 988 (1961)
- 10) J.A. Berson, D. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 675 (1962)
- 11) J.A. Berson, J.S. Walia, A. Remanick, S. Suzuki, P. Reynolds-Warnhoff, D. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3986 (1961)
- 12) J.A. Berson, D.A. Ben-Efraim, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4083 (1959)
- 13) J.A. Berson, D.A. Ben-Efraim, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4094 (1959)
- 14) K. Adachi, K. Naemura, M. Nakazaki, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5467
- 15) J.H. Brewster, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4355
- 16) H.W. Whitlock, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3412 (1962)
- 17) M. Tichy, J. Sicher, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4609
- 18) C. Djerassi, W. Klyne, *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **48**, 1093 (1962)
- 19) M. Nakazaki, K. Naemura, S. Harita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 1907 (1975)
- 20) J.H. Brewster, *Topics in Stereochemistry.*, **2**, 1 (1967)
- 21) K. Naemura, M. Nakazaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 888 (1973)
- 22) R.R. Sauers, J.A. Whittle, *J. Org. Chem.*, **34**, 3579 (1969)
- 23) A. Nickon, H. Kwasnik, T. Swartz, R.O. Williams, J.B. DiGiorgio, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1613 (1965)
- 24) S. Beckmann, H. Geiger, *Chem. Ber.*, **94**, 48 (1961)
- 25) 中崎昌雄, 苗村浩一郎, 門脇久治, 日本化学会第36春季年会, 講演予稿集II, p. 1098 (1977)
- 26) R.E. Sievers, "Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents," Academic Press, New York and London, 1973 p. 87
- 27) 中崎昌雄, 苗村浩一郎, 門脇久治, 未発表
- 28) 中崎昌雄, 苗村浩一郎, 近藤康正, 中原清一, 日本化学会第36春季年会, 講演予稿集II, p. 1097 (1977)
- 29) B.R. Vogt, S.R. Suter, J.R.E. Hoover, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1609
- 30) R.R. Sauers, W. Schinski, M.M. Mason, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 79; R.R. Sauers, K.W. Kelly, B.R. Sickles, *J. Org. Chem.*, **37**, 537 (1972); R.R. Sauers, K.W. Kelly, *J. Org. Chem.*, **35**, 3286 (1970)
- 31) M. Nakazaki, K. Naemura, Y. Kondo, *J. Org. Chem.*, **41**, 1229 (1976)
- 32) M. Nakazaki, K. Naemura, N. Arashiba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 678
- 33) B.R. Vogt, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1575; B.R. Vogt, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1579
- 34) M. Nakazaki, K. Naemura, *J. Org. Chem.*, in press
- 35) 近松啓明, 苗村浩一郎, 中崎昌雄, 未発表
- 36) 中崎昌雄, 近松啓明, 化学の領域, **31**, No. 9 (1977)
- 37) S.H. Liggero, P.V.R. Schleyer, K.C. Ramey, *Spectrosc. Lett.*, **2**, 197 (1969)
- 38) 近松啓明, 村上博, 中崎昌雄, 日本化学会第36春季年会, 講演予稿集II, p. 1216 (1977)
- 39) G. Santzke, G. Eckhardt, *Tetrahedron*, **24**, 4543 (1968); G. Santzke, G. Eckhardt, *Tetrahedron*, **26**, 1143 (1970); G. Santzke, H. Klein, *Chem. Ber.*, **105**, 244 (1972)
- 40) M.E. Herr, R.A. Johnson, W.C. Krueger, H.C. Murray, L.M. Pschigoda, *J. Org. Chem.*, **35**, 3607 (1970)
- 41) J. Applequist, P. Rivers, D.E. Applequist, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5705 (1969)
- 42) M. Nakazaki, K. Naemura, *J. Org. Chem.*, in press
- 43) 中崎昌雄, 苗村浩一郎, 中原清一, 未発表
- 44) G.R. Underwood, B. Ramamoorthy, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4125; S.A. Godleski, P.V.R. Schleyer, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 976; P.E. Eaton, R.A. Hudson, C. Giordano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 978; J. Blum, C. Zlotogorski, A. Zoram, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1117; E.C. Smith, J.C. Barborak, *J. Org. Chem.*, **41**, 1433 (1976)
- 45) G. Helmchen, G. Staiger, *Angew. Chem. internat. Edit.*, **16**, 117 (1977)
- 46) M. Nakazaki, K. Naemura, N. Arashiba, *J. Org. Chem.* 投稿中
- 47) W.D. Graham, P.V.R. Schleyer, E.W. Hageman, E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5785 (1973)
- 48) K. Hirao, T. Iwakuma, M. Taniguchi, E. Abe, O. Yomemitsu, T. Date, K. Kotera, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 691; K. Hirao, E. Abe, O. Yomemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4131; E. Osawa, P.V.R. Schleyer, L.W.K. Chang, V.V. Kane, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4189
- 49) P. Ackermann, H. Tobler, C. Ganter, *Chimia*, **26**, 658 (1972)
- 50) 中崎昌雄, 苗村浩一郎, 近藤康正, 未発表
- 51) G. Santzke, F.W. Zamojska, *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1665