総 合 論 文

多重官能性炭素化合物の合成と反応

竹 内 義 雄*

Synthesis and Reactivity of Multifunctional Carbon Compounds

Yoshio TAKEUCHI*

The chemistry of compounds that contain a carbon atom substituted with three or four different reactive functional groups has received relatively little attention, despite the considerable theoretical and practical significance these compounds should have for synthetic organic chemistry. Among such compounds containing this multistructural motif, multifunctional carbons, those containing both the carbonyl group and halogens, along with other heteroatom functionalities, would seem to have particular value in synthetic chemistry. However, because of the inherent chemical instability of these structures as well as a paucity of synthetic approaches, the potential of this class of compound has not been realized. On the basis of these considerations, we have focused attention on the synthesis of a new class of compounds (the structure in Figure 1) incorporating into their structures a carbon atom on which an ester carbonyl, halogen (Br or F), and other non-carbon atom (N, O, and/or S) are substituted. Advantages of using fluorine as the halogen include the stability of the C—F bond, as well as the fundamental chemical and biological interest in fluorine-containing compounds. The synthesis, reactions, spectral data, optical resolutions, and determinations of absolute configurations of examples of these multifunctional compounds are described.

Key words: Multifunctional carbon compound, Perchloryl fluoride, Chiral recognition, Electronic effect, Steric effect, Absolute configuration determination.

1. はじめに

α -アミノ酸, α -ヒドロキシアルデヒド, さらには α -ハロケトン類などは, 合成化学的には極めて有用な化合物である。その理由は, これらの化合物は2つの異なる官能基を持っているため, それぞれの官能基を活用することにより様々な化学構造へと変換できるからである。さらに, これらの化合物には不斉中心が存在するため, この不斉を活かした反応や合成への利用が可能となる。ここで, 上記の不斉中心にもう1つの別の官能基が埋め込まれた構造, すなわち, 三官能性の不斉炭素構造を想定すると, 合成化学における利用価値は一層高められることが, 容易に想像できよう。今日の合成化学においてそ

の利用頻度が高い活性官能基は, 何と言ってもカルボニル基とハロゲンである。ところが, この機能性の高い2つの官能基を同時に持ち併せ, その他は窒素, 酸素, あるいは硫黄等のヘテロ原子由来の官能基が同一炭素に結合した構造の四官能性炭素化合物(図1)は, 自然界に見い出されていないことはもちろんのこと, 合成物質としても過去に報告例がなかったばかりか, この種の化合物の合成が試みられた形跡すら皆無であったのが実情である。

X: Halogens (Br, F)

Nf: NO₂, N₃, NR''₂, etc.

Y: O, OCO, S, SO, SO₂

Fig. 1

* 富山医科薬科大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical & Pharmaceutical University ()

しかし、もしこのように多重に官能基化された炭素を含む化合物を得ることができれば、それらの有機化学分野における利用価値は非常に高い。第一に考えられることは、合成反応を行うに際して活用できる官能基の種類が多いことである。たとえば α -アミノ酸の場合でも、アミノ基、カルボキシル基、もしくはその両官能基を巧みに変換して天然物¹⁾へ、あるいは不斉反応における不斉源の基質²⁾へと導かれており、官能基の種類が多くなれば利用できる反応の種類、さらには官能基の組み合わせの数も急増することになる。その第二は、このような環境下での個々の官能基は、それらが単独で存在した場合とでは、その化学的性質も異なってくるだろうことである。すなわち、或る1つの官能基は、電気的にも立体的にも隣接する幾つかの官能基の複合的な影響を受ける運命にあり、従来知られているそれとは異なる物理的・化学的性質を示すことが考えられる。このことは新反応の開発にもつながる可能性をも秘めている。第三に、4つの官能基の種類がすべて異なる場合には当然のことながら、その中心炭素は過去に類を見ない実にユニークな形の不斉中心を形成することとなり(図1)、その光学活性体は光学活性化合物の合成原料として、また不斉反応に供する不斉源として高い利用価値を持つであろう。この他にも、この種の化合物は物性的には全く未知であることから新素材の開発につながる可能性があり、それぞれの官能基や原子に関するスペクトルの面でも新発見が得られよう。さらに、生物活性的には果たしてどのような挙動を示すのか等、このように異常な化学構造を形成している“多重官能性炭素化合物”^{3,4)}には興味尽きないものがある。

ここでは図1に示した構造において、カルボニル基としては具体的にエステルを選択した。エステルカルボニルであれば、他のカルボニル構造(カルボン酸、アミド、ケトン等)への変換も容易であろう。またハロゲンとしては、代表的な臭素の他にフッ素にも注目した。その第一の理由は、このような多重官能性の異常構造の安定化にある。合成反応で利用されている官能基と呼ばれるものの多くは炭素よりも電気陰性度の大きなヘテロ原子由来の官能基であるため、これらが同一炭素に直結する構造をとった場合には、その化学的な安定性が大きな問題となってくる。とりわけハロゲン族は脱離能が大きいため、その存在は最大の不安定化要因となろう。そこで、その結合エネルギーが非常に大きなC-F結合を分子内に導入すれば、多重官能性炭素構造の安定化を図ることができると考えた。もう1つの理由は、含フッ素有機化合物は合成化学および分析化学の分野において広範囲の

応用が期待できる点にある。含フッ素多重官能性炭素化合物はそのままの状態でも合成ブロック⁵⁾としての役目を果たすため、種々の有機フッ素化合物を合成する絶好の原料となろう。近年、フッ素を含んだ有機分子が、生理活性物質⁶⁾および新素材⁷⁾の両面から急速に注目されるようになった。しかしながら、直接フッ素化反応は一般的には特殊な試薬や反応装置を必要とし、さらに選択的フッ素化反応ともなれば、その方法は非常に限られたものとなる。このような現状から、含フッ素合成ブロックの利用はフッ素化合物合成のための新たな、そして強力な手段となろう。他方、フッ素原子が不斉中心に直結した化合物の光学活性体の報告例は少ないものの、核磁気共鳴(NMR)スペクトルが利用できる点でフッ素原子の存在は実に好都合である。すなわちフッ素NMRは、今日の有機化学分野で濫用されているプロトンNMRの場合に比して、出現(化学シフト)領域が100倍も広範囲であるため、フッ素核の検出を基本とする化学的ならびに生物学的分野での検定、確認および試験手段を提供することとなる。このように考えると、含フッ素多重官能性炭素化合物が持つ意義には実に大きなものがある。

多重官能性炭素構造を利用した応用研究としては、複数官能基の組み合わせの利用による機能性含フッ素合成素子の開発^{8~11)}、 α -フルオロ α -アミノ酸誘導体の合成研究^{12~15)}、MTPA¹⁶⁾の性能を凌ぐキラル誘導化試薬の設計と開発^{17~23)}など、これまでに幾つかの研究を展開してきたが、今回は誌面の都合から、このような新規化学構造物の初合成と一般的な合成法、幾つかの異常反応、光学分割、さらにはこれらの研究過程で観察された物理・化学的ならびにスペクトルの特徴²⁴⁾などに絞って概説してみたい。

2. 多重官能性炭素化合物の合成

同一炭素に対して複数の異なる官能基を同時に導入することは不可能に近く、また合成法としても一般性に欠けるため、必然的に、入手容易な二官能性化合物に対して幾つかの官能基を段階的に植え込む手法が検討の対象となる。導入すべき官能基の種類や導入順序も大きな問題であるが、とりあえず、官能基導入の方法を反応様式別に検討した。

2.1. 求電子的方法による官能基化^{4,25,26)}

まず、ニトロ酢酸エチル(1)から容易に得られるプロモニトロ酢酸エチル(2)にPhSNaを作用させることで三官能性炭素化合物4の合成を試みた。この反応によって確かに4が得られたので、通常の求核置換反応が起こったものと初めは単純に考えていたが、4の収率はせ

いぜい 20~30%程度と低く、さらにはこの反応系において化合物 3 や 5 のみならず、不思議なことに脱臭素化した 1 までもが常に副生することから、反応機構を詳しく検討した。その結果、ニトロ酢酸エステル類の場合には上述の求核反応は起きずに、求核剤が塩基として働くことによって図示した求電子様式の反応経路を辿って様々な化合物を与えることがわかった。しかも、当初は全く予期しなかったためにその単離と同定をおろそかにしていたが、実は四官能性炭素化合物 6 がこの反応系においてすでに生成していたことが、後になってわかった(スキーム 1)。

そこで、ニトロ酢酸エステル類のこのような化学的性質を逆用することで、ニトロ基を含む多重官能性炭素化

合物の一般的合成法を次のようにして確立した。入手容易なニトロ酢酸エチル(1)²⁷⁾に塩基を作用させて塩とした後²⁸⁾、求電子的に臭素またはフッ化過クロリル(FCIO_3)を作用させると、三官能性化合物 2 および 7 が得られる。2 および 7 を KF により再び塩としてからスルフェニル化を施すと、ここに初めてニトロ、エステル、ハロゲン、およびスルフェニル基を持つ四官能性化合物 6 および 8 を合成することができた^{4, 25)}。スルフェニル化を先に施して 4 とした後にハロゲン化を行っても、目的とする 6 および 8 を得ることができる。また化合物 7 は、*N*-ブロモコハク酸イミド(NBS)を用いる臭素化により 9 を与えることもわかった(スキーム 2)。

ここに登場した、KF²⁹⁾によるニトロ化合物の塩の形

Scheme 1

Scheme 2

成と FClO_3 を用いる直接的フッ素化反応は、我々が開発した簡便かつ穏和な実験室的フッ素化法である⁴⁾。すなわち、従来から知られている求電子的様式のフッ素化法としては CF_3OF や F_2 等を用いる方法が知られているものの、いずれも試薬が危険もしくはその入手が困難であり、これらに代わる実験室的フッ素化法の開発が望まれていた。今回の反応に用いた FClO_3 は、フルオロスルホン酸と過塩素酸カリとの処理³⁰⁾により容易かつ安全に発生させることができるほか、通常のガラス容器を用いて必要量のみを反応直前に仕込むことができる等、本法は幾つかの利点を有している。

2.2. 求核的方法による官能基化^{25,26)}

2.2.1. 三官能性炭素化合物の合成

エステル基やフッ素原子を後から求核的に導入することの難しさと、後の段階で施すことになる官能基導入様式の多様性を考慮すると、臭素化合物が官能基変換には好都合である。そこで、出発原料としてブロモフルオロ酢酸エチル(10, $\text{R}=\text{H}$)を選んだ。この化合物は、 α -アミノエステル 11 のジアゾ化で得られる α -ジアゾエステル³¹⁾に HF/Pyr および NBS を作用させる方法³²⁾により、またはフロム 12 にエトキシドを作用³³⁾させた後これを酸分解する方法³⁴⁾により、容易に得られる。窒素性官能基としては種々の酸化レベルのものが考えられるが、アミノ基の直接的導入は通常の条件下では困難であるため、後の段階でアミノ基へと変換^{13,14)}し得る構造のアジド基およびイミド基について、それらの導入法を検

討した。臭素化体 10 と NaN_3 との反応では、二層系の条件を用いることでアジドフルオロ酢酸エチル(13)が容易に得られ、また 10 とフルアルイミドカリおよびその類似体との反応では、 DMF を溶媒として加熱する方法により 14~16 が得られた。次に酸素性官能基の導入を試みた。10 と EtONa または PhONa とを処理したところ、 α -フルオロエーテル誘導体 17 および 18 が高収率で得られ、10 とカルボン酸カリウム塩との反応は、 α -フルオロアシルオキシ誘導体 19 および 20 を与えた。同様の求核置換反応によって硫黄官能基の導入をも試みた。10 に対して EtSNa または PhSNa を作用させたところ、いずれの場合もほぼ定量的にスルフィド体 21 および 22 が得られた(スキーム 3)。

このようにして合成することができた、 α 位に種々のヘテロ原子含有の官能基を有する α -フルオロ酢酸エステル類 13~22 は、そのほとんどが文献上未知であった。二、三の類似化合物の報告例はあったものの³⁵⁾、それらはいずれも偶発的に得られたものであり、含フッ素三官能性炭素化合物の一般的合成法を確立したのは我々の例が初めてである。

2.2.2. 四官能性炭素化合物の合成

上述した三官能性炭素化合物の中心炭素に対してもう 1 つの異なる官能基を導入するには更なる工夫を要す。なぜならば、フッ素の α 位にカルバニオンを発生させることは p - π 反発のために困難であるため³⁶⁾、求電子的方法には無理がある。他方、求核的方法による第 4 の官能

Scheme 3

Scheme 4

基の導入は、フッ素もしくはすでに導入されているヘテロ原子官能基の脱離を伴うことが予想される。そこで、とりあえず得られた三官能性炭素化合物の臭素化を試みた。

化合物 13~16 に対する臭素化反応を種々の条件下で行ったが、いずれも分解物を得るにとどまった。スルフィド体 21 および 22 に対して NBS を作用させたところ、かなり不安定な臭素化体 23 および 24 が得られた。これらを単離した後直ちに二相系条件下で NaN_3 と反応させることにより、アジド体 25 および 26 を得ることに成功した。また、化合物 18 に対しては臭素を用いることにより、これも非常に不安定ではあるが臭素化体 27 を単離することができた。ここに合成した臭素もしくはアジド基を含む四官能性炭素化合物の収率はそれほど高くはないが、いずれもかなり不安定かつ揮発性であるため、単離精製の段階で分解もしくは気化して損失したと思われる。

この他、入手が容易なジブromo酢酸誘導体を用いて四官能性炭素化合物の合成を試みた。二相系反応条件下、ジブromoフルオロ酢酸エチル(28)およびジブromonitro酢酸エチル(30)に NaN_3 を作用させると、1つの臭素のみがアジドで置換された構造の四官能性炭素化合物 29 および 31 を、低収率ながら得ることができた。上記 28 および 30 に対して、アジド基よりも求核能が低い反応

種による求核置換をも試みたが、いずれも反応条件が過酷になるうえに、原料および生成物の双方が不安定であることから、分解物を得るにとどまった(スキーム 4)。

3. 多重官能性炭素化合物の反応性

多重官能性炭素化合物には複数の異なる活性官能基が隣接して存在していることから、予期しない反応も起こり得る。フッ素含有の多重官能性化合物の場合、強固とされている C-F 結合でさえもしばしば切断されるため、これまでに以下に述べる異常反応が観察されている。

四官能性化合物であるブromoフルオロニトロ酢酸エチル(9)に MeLi を作用させると、臭素が求核攻撃を受けて結果的には還元された形のフルオロニトロ酢酸エチル(7)を与える。また NaN_3 を作用させると、中心炭素が求核攻撃を受けた生成物 32 が得られる。ニトロ酢酸エステル類は通常このような反応を起こさないが、9 の場合には酸性プロトンが存在しないためにはや *aci*-ニトロ型をとることができず、中心の炭素が求核攻撃を受けたものと思われる。同じ求核剤でもフタルイミドカリを用いると、隣接のカルボニル部位に反応した化合物 33 が得られる(スキーム 5)²⁶⁾。このように、試薬の種類の違いによって、連続して結合している3つの原子のいずれかが求核攻撃を受ける反応は、今回の例が初めてのもの

Scheme 5

である³⁷⁾。

さらに、ジブロモフルオロ酢酸エチル(28)に EtONa, PhCH₂ONa, EtSNa および PhSNa 等の求核剤を作用させたところ、主生成物として得られたものはいずれも還元された構造の 17, 34, 35 および 22 であった(スキーム

Scheme 6

6)²⁶⁾。化合物 34 および 35 の生成機構に関しては不明であるが、初期の段階でフッ素が求核置換を受けたものと考えられる。また、合成した含フッ素三官能性炭素化合物 17 および 21 を精製する目的で減圧蒸留に付したところ、得られたものは熱分解によると思われるグリオキシル酸のアセタール体 36 および 37 のみであった。これらの反応も機制的には不明であるが、収率が 30% 程度と低く、しかも残渣はすべて分解物であったことから、分子間で不均化反応を起こしたものと想像できる。

以上述べてきた幾つかの異常反応は、いずれも複数の活性官能基が隣接して存在する多重官能性構造に由来すると考えられる。

4. スペクトルの考察

4.1. 赤外線吸収(IR)スペクトル

多重官能性炭素化合物の個々の官能基(カルボニル, ニトロ, アジド等)の赤外線吸収は、いずれも通常の場合に比べて高波数に観測される。これは、多くの官能基が電子求引性基であることから、当然のことであろう。

4.2. マススペクトル

この種の化合物は分子イオンピーク(M⁺)を与える場合もまれにはあるが、通常は中心炭素との結合の中で最も弱いと思われる結合が切断された M⁺-X(X=F, N₃, NO₂, etc.)が観察される。しかしそれに続く第二の開裂は、その次に弱い結合が切断されると言った単純なものではなく、従来の開裂様式からは容易に説明できないパターンを示す²⁶⁾。このような化合物が過去に存在しなかっただけに大変に興味ある結果であるが、非常に厳密な条件下でのスペクトル測定、さらにはそれぞれの結合エネルギーの計算をも行ったうえでの再検討が必要となろう。

4.3. ¹³C-核磁気共鳴(NMR)スペクトル

中心炭素および隣接カルボニル炭素の ¹³C-NMR を測定したところ、前者については通常値よりも低磁場に、後者は高磁場に出現する。とりわけ 8 の中心炭素の場合は δ=119.3 と、この種の四級炭素としては未報告の低い値を呈す一方で、そのエステルカルボニルの δ 値は 159.2 と、逆に通常値よりも高い値を示した²⁶⁾。このような結果は、中心炭素を取り巻く官能基群の複合的效果に起因するものと考えられる。

4.4. ¹⁹F-NMR スペクトル

¹⁹F-NMR に関しては、従来は様々な化学構造を有する脂肪族フッ化物の入手が不可能に近かったため、化学構造と化学シフトに関する系統的な研究はほとんど行われていなかった。今回、フッ素原子の α 位に複数の官能基を有する幾つかの化合物を合成することができたので、それらの関連性について検討を加えた¹⁷⁾。一般的に言えることは、フッ素原子の α 位に 1 種, 2 種, さらに 3 種と、直結する官能基の数および種類が増えるにつれて、フッ素 NMR の化学シフト値 δ(CFCl₃) もそれぞれ -200>, -160~-140, -100< と、低磁場へと移行する。個々の官能基のフッ素原子に及ぼす電子的・磁気的效果に関しては、得られたデータの統計的処理を待たなければならないが、かなり興味深い加成性が成り立つ

ものと思われる³⁸⁾。

5. 光学活性多重官能性炭素化合物

5.1. 多重官能性炭素化合物の光学分割^{3,25)}

四官能性炭素化合物は同一炭素に4種の異なる官能基が結合していることから、中心の炭素は必然的に不斉炭素となる。従って理論的には、これらの化合物には光学異性体の存在が可能である³⁹⁾。もし光学分割を達成することができれば、多重官能性炭素化合物の光学活性体は不斉合成における新しいタイプのキラル補助剤として、光学活性天然物合成における合成ブロックとして、官能基変換における立体化学的反応の機構的考察や立体構造と旋光性との関係を知るための絶好のモデルとして、さらには光学活性モノフルオロ合成ブロック開発のための基質として、実にユニークな応用研究が展開されよう。しかしながら、多くの官能基が不斉炭素に隣接して存在していること、しかもこの種の化合物についてはすでに幾つかの不均化反応²⁶⁾が観察されていることから、ラジカルあるいはイオンの機構によるエピマー化のために、光学活性体としての単離ができないことも考えられる。もし光学活性体として存在することが困難となれば、不斉炭素を有しながら光学活性の状態では単離できない、すなわち、そのラセミ体はDL体と言うよりはむしろ、通常の状態では絶えずエピマー化を繰り返している物質と言うことになり、物理化学的な見地からも誠に興味深い研究を提供する。このように考えると、多重官

能性炭素化合物の光学分割を試みることは非常に大きな意味がある。

四官能性のエステル体8を対応するカルボン酸へ導く方法は成功しなかった。すなわち、8をけん化的もしくは非けん化的⁴⁰⁾な加水分解反応に付しても、ニトロ酢酸構造となるため容易に脱炭酸を起こしてしまう²⁷⁾。そこで(±)-8を、Ti(OPr)₄触媒を用いる(+)-α-フェネチルアルコールとの直接的エステル交換反応⁴¹⁾により、光学活性フェネチルエステルのジアステレオマー体38a,bへと変換した。通常のカラムクロマトグラフィーまたはMPLCを用いて2種のジアステレオマーを分離し、得られた両異性体38aおよび38bをTi(OPr)₄触媒存在下、EtOHを用いて再度エチルエステル体へ戻すと、(+)-8および(-)-8がそれぞれ高収率で得られた(スキーム7)。同様の手法により、三官能性炭素化合物(±)-39および(±)-14の光学分割にも成功した^{3,25)}。この一連の反応においてラセミ化⁴²⁾が起きなかったことは、得られたエステルおよび回収されたフェネチルアルコールのキラルカラム(Chiralcel OB)^{43~45)}による分析結果から、さらには同一条件下で長時間にわたって反応を行った結果から、明らかである。

一方、多重官能性炭素化合物の或るものは、キラルカラムにより光学分割することができる。Chiralcel OB^{43~45)}の分取用カラムを用いて(±)-40の直接分割を試みたところ、首尾よく両エナンチオマー(+)-40および(-)-40へと分離することができた⁴⁶⁾。

Scheme 7

5.2. 光学活性体の絶対構造の決定^{47,48)}

このようにして得た光学活性多重官能性化合物は、絶対構造が決められて初めてその利用が可能となる。絶対構造を決定する方法としては、化学的変換によって既知物質へ誘導する方法の他に円二色性(CD)等の経験則を用いる方法があるが、多重官能性化合物に関する類似例の報告が皆無であるため、これらの手段による絶対構造決定法はいずれも不確定要素を含むことになる。そこで最も信頼できる方法としてX線解析を試みた。これらの化合物は官能基が多く存在するため、副反応を押さえての結晶性誘導体化は困難を極めたが、最終的にはエチルエステル部分を他のエステルもしくはアミドに変換して結晶性化合物とし、そのX線解析の結果から、これらの絶対構造はスキーム7に示す構造で表されることがわかった^{47,48)}。ここに得られたフルオロニトロ酢酸エステル類8, 39および40について言えば、絶対配置と旋光性の符号とが奇妙に一致しており、原子不斉の観点からは実に興味深い結果である。

このようにして、Klyneらが行った理論的に可能なキラル化合物の構造的分類(第0群~第4群)⁴⁹⁾の中で、唯一その存在が未知であった“第1群”に属する光学活性化合物が実在し得ることを、初めて証明することができた。

5.3. キラル充填剤による鏡像異性体識別機構⁵⁰⁾

上述したように多重官能性炭素化合物の幾つかは、(+)- α -フェネチルエステルへと変換後両ジアステレオマーを分離する方法で、光学的に分割し得ることがわかった。しかしながら、この方法は長時間を費やすばかりでなく、これらの化合物が反応性に富んでいることやその極性が予想外に小さいこと^{47,50)}等の理由から、合成したすべての多重官能性化合物の光学分割には適用できない。そこで、種々のキラルカラムを用いる両エナンチオマーの直接的な分離方法を検討した。同時に、個々の官能基のみならず多数の官能基群がキ

ラルカラムの分離識別能に与える複合的効果についての情報を得ることも念頭に置いた。目的に適した三官能性化合物14, 20, 22ならびに四官能性化合物6, 8, α -エチルチオ- α -フルオロ- α -ニトロ酢酸エチル(41)を選び、それらを幾つかの光学異性体分離カラムに付して分離状況を調べた(表1)。なお、化合物41は8(スキーム2)の場合と同様に合成した。用いた充填カラムはChiralcel OA^{43~45)}, OB^{43~45)}, OC^{43, 44, 51)}およびOK^{44, 45)}の4種類である。

表1の結果を要約すると次のようになる。i)用いた4種類のカラムのうち、Chiralcel OBのみがこの系の化合物に対して良好な分離能を示した。その他のカラムは、

Table 1 Optical resolution of multifunctional carbon compounds on cellulose-based adsorbents.

Run	Compound	Column ^{a)}	Eluent ^{b)}	Flow rate ml/min	k'_1 ^{c)}	α ^{d)}	R_s ^{e)}
1	6	OA	A	0.5	0.41	1.00	ca.0.5
2		OB	B	1.0	6.86	1.09	
3		OB	A	1.0	1.33	1.00	
4		OC	A	0.5	0.56	1.00	
5		OC	B	1.0	2.07	1.00	
6		OK	A	1.0	3.46	1.00	
7	8	OA	A	0.5	0.61	1.00	
8		OB	B	1.0	6.32	1.00	
9		OC	A	0.5	0.41	1.00	
10	41	OA	B	1.0	2.20	1.00	ca.0.5
11		OB	B	1.0	4.15	1.09	
12		OC	B	1.0	4.09	1.00	
13		OK	B	1.0	3.24	1.00	
14		OA	A	1.0	7.26	1.00	
15		OB	B	1.0	41.91	1.31	1.25
16	14	OB	A	1.0	9.58	1.19	1.07
17		OC	A	1.0	9.83	1.00	
18		OK	A	1.0	19.14	1.00	
19	20	OA	A	1.0	1.12	1.18	0.91
20		OB	B	1.0	13.91	1.27	2.06
21		OB	A	1.0	1.84	1.00	
22		OC	A	1.0	1.06	1.00	
23		OK	A	1.0	2.39	1.00	
24		OA	A	1.0	0.87	1.12	0.59
25	22	OB	B	1.0	11.48	1.21	1.32
26		OB	A	1.0	1.89	1.15	0.62
27		OC	A	1.0	0.85	1.0(sh)	
28		OK	A	1.0	2.24	1.45	2.78

a) OA, OB, OC, and OK represent Chiralcel OA, OB, OC, and OK, respectively (25 X 0.46 (i.d.) cm). b) A: hexane/2-propanol = 9/1, B: hexane. c) k'_1 (capacity factor for less retained enantiomer) = (retention volume-dead volume)/dead volume. d) α (separation factor) = k'_2 (capacity factor for enantiomer)/ k'_1 . e) R_s (resolution factor) = $2X$ (distance of the two peak positions)/(sum of band widths of two peaks).

例外的な 14 を除いて、ほとんど有効な結果を与えなかった。ii) 三官能性化合物(14, 20, 22)の場合は、四官能性化合物(6, 8, 41)よりもはるかに良い分離状況を示す。iii) 不斉炭素上に水素を持つ化合物(三官能性炭素化合物)の場合、Chiralcel OB による分離では、プロトン性溶媒(hexane/2-propanol)中よりも非プロトン性溶媒(hexane)中の方がはるかに分離状況が良好であった。

これらの結果を、単に不斉中心を取り巻く官能基の立体的要因のみで説明することは以下の理由により困難である。立体的な高さの点ではフッ素は水素とほぼ同等であることから⁵²⁾、不斉中心にフッ素と水素の両置換基を持ち併せた三官能性化合物(14, 20, 22)の分子の形は、四官能性化合物に比べてより対称形に近いと考えられる。つまり、立体的には両エナンチオマー間に大差がないこととなり、分離能の低下が予想される。ところが実際には、三官能性化合物の場合の方がより良い分離結果を与える。従って、このように多くの極性官能基を有する化合物の場合には、立体的因子よりも電子的因子を考慮する必要があると思われる。

Chiralcel OB に関しては、カルボニル基やニトロ基等の極性官能基を有する化合物に対して高い不斉識別能を示すことがわかっており⁴⁵⁾、その機構については、永久双極子モーメントを有する cellulose tribenzoate のエステルカルボニル部分とラセミ体の極性官能基部との間の強い相互作用で説明されている⁵³⁾。もし、多重官能性化合物の場合も同様の機構で鏡像異性体の分離がなされるとすれば、ここに登場してくる官能基の中ではその双極子モーメントがとりわけ大きなニトロ基との間で強い相互作用を呈すると考えてよい。ところが、ニトロ基を持つ四官能性化合物に対するよりもニトロ基を持たない三官能性化合物の場合に、より良い分離結果が得られた。つまり、従来から提出されている識別機構では、今回の分析結果を説明できないことになる。

我々のラセミ体の場合には多くの異なる官能基が存在しているため、これらの中の1つの官能基のみを取り出して機構を論じることにはどだい無理があろう。多重官能性化合物の分子全体の双極子モーメントを測定しないと明確なことは言えないが、ニトロ基を有する四官能性化合物の方がニトロ基を持たない三官能性化合物よりも極性が低いことは、各種シリカゲルクロマトグラフィーにおける挙動等から明らかである。分子内の官能基はいずれも電子求引性基であることから、おそらく、ニトロ基を含む四官能性化合物の場合にはニトロ基の存在が分子全体としての双極子モーメントを減ずる方向に働いて、ニトロ基を持たない三官能性化合物の方がより大き

な双極子モーメントを有しているためと考えられる。要するに、Chiralcel OB の電子的要因による不斉識別機構は多重官能性炭素化合物にも適用できるが、多くの官能基が近接して存在する化合物の場合にはそれら官能基群全体としての双極子モーメントの大きさを考慮する必要がある。このように、キラル充填剤がラセミ体分子の中の特定の官能基ではなく、分子全体の電氣的な差異を認識することによって両エナンチオマーを識別したとする機構を提唱したのは、今回の研究が最初の例である。

他方、溶媒効果に関しては、三官能性化合物の場合には明らかに水素結合作用^{53,54)}が介在していると考えられる。不斉識別能は、プロトン性溶媒とラセミ体もしくは充填剤との間に水素結合が形成されることによって大きく影響を受けることが知られており⁵⁵⁾、今回の三官能性化合物の場合も、プロトン性溶媒の使用によって分解能の向上が見られた。なお、14, 20 および 22 の不斉炭素上の水素が、クロロホルムの水素の場合⁵⁰⁾と同様に水素結合し得るほどの高い酸性を示すことは、NMR スペクトルにおけるそれら水素の化学シフト値(δ 6.1~6.7)からも示唆される。

これまでは多重官能性化合物のようなモデルが存在しなかったため、複数の官能基が近接して存在する構造のキラル分子について不斉識別機構が研究された例はない。ここに得られた幾つかの知見は、複雑な官能基構造を有する天然類似化合物の分割に、さらにはキラルカラム用の新しい充填剤開発のための分子設計に役立つものと思われる。

6. おわりに

“多官能性化合物”とか“多官能基化合物”とかの語句は幾度か目にすることがある。これらはいずれも、分子内のあちこちに幾つかの官能基が存在している化合物を便宜的に呼んでいたようだ(従って、比較的大きな分子が対象となる)。ところが今回の場合は、同一の炭素が三重にそして四重に官能基化された構造の化合物を対象としているため、上記化合物とは本質的に異なった化学構造を有する。多重官能性炭素構造の考えは、当初は周囲の化学者にやや奇異な印象を与えたこともあったので、この概念を幾人かの英米の有機化学者に説明して内容を理解していただいたうえで、最も適切な英語による表現として“Multifunctional Carbon”の造語を提案していただいた³⁾。これを筆者なりに和訳して“多重官能性炭素”の総称名を使用しているので、ご了解いただきたい。幸いにして、多重官能性炭素化合物の用語も概念もようやく浸透しつつある。なお、これまでに合成するこ

とができた新規三官能性ならびに四官能性炭素化合物はおよそ 30 種に及ぶ。

生体機能解明のためには是が非でも α -フルオロ- α -アミノ酸を合成したいと、学生時代から抱いていた夢がこの研究を開始するきっかけとなった。本研究に協力して下さった学生諸君とは共通の夢を分かち合うことができた、一人よがりに満足してきたが、彼らにはずいぶんと苦勞をかけてきたことも事実である。この場をお借りして共同研究者に深く感謝を申し上げたい。 α -フルオロ- α -アミノ酸には漸近線のごとくに近づくことができたものの¹²⁻¹⁴⁾、そのものの自体の合成となると未だに到達し得ない夢の段階である。未だ夢である限りはこの研究を続けたいと思う。

(平成 9 年 6 月 13 日受理)

文 献

- 1) (a) P.N. Confalone, E.M. Huie, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 7175 (1984); (b) C.G. Chavdarian, E.B. Sanders, R.L. Bassfield, *J. Org. Chem.*, **47**, 1069 (1982); (c) M. Otsuka, A. Kittaka, T. Iimori, H. Yamashita, S. Kobayashi, M. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 509 (1985); (d) F.J. Vinick, S. Jung, *J. Org. Chem.*, **48**, 392 (1983); (e) S. Tsugi, S. Kusumoto, T. Shiba, *Chem. Lett.*, **1975**, 1281; (f) L. Faber, W. Wiegerebe, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 2882 (1973); (g) R.B. Woodward, K. Heusler, J. Gosteli, P. Naegeli, W. Oppolzer, R. Ramage, S. Ranganathan, H. Vorbruggen, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 852 (1966)
- 2) (a) K. Drauz, A. Kleeman, J. Martens, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 584 (1982); (b) M. Larcheveque, V. Petit, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3705 (1984); (c) L. Broek, P. Porskamp, R. Haltiwanger, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.*, **49**, 1691 (1984); (d) D. Seebach, M. Boes, R. Naef, W.B. Schweizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 5390 (1983); (e) Y. Nagao, T. Ikeda, M. Yagi, E. Fujita, *ibid.*, **104**, 2079 (1982); (f) P.J. Maurer, H. Takahata, H. Rapoport, *ibid.*, **106**, 1095 (1984); (g) D.A. Evans, *Aldrichimica Acta*, **15**, 23 (1982)
- 3) Y. Takeuchi, M. Asahina, K. Nagata, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1987**, 2203
- 4) 竹内義雄, 村山敦浩, 萩 徹, 小泉 徹, 日化誌, **1985**, 2029
- 5) (a) 竹内義雄, 有合化, **46**, 145 (1988); (b) 田中潔, “フッ素化合物の合成と機能”, シーエムシー, 東京, **1987**, pp.209-250
- 6) (a) R. Filler, “*Biochemistry Involving Carbon-Fluorine Bonds*”, American Chemical Society, Washington DC, 1976; (b) R. Filler, Y. Kobayashi, “*Biomedical Aspects of Fluorine Chemistry*”, Kodansha Ltd., Tokyo, 1982; (c) 坂内清, 黒住精二, 有合化, **42**, 794 (1984); (d) 熊懷稜丸, 有合化, **42**, 786 (1984); (e) 吉岡宏輔, 高山千代蔵, 松尾憲忠, 有合化, **42**, 809 (1984)
- 7) (a) R.E. Banks, “*Preparation, Properties, and Industrial Applications of Organofluorine Compounds*”, Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1982; (b) 黒川孝臣, “機能性含フッ素高分子”, 日刊工業新聞社, 東京, 1982; (c) 石川延男, 有合化, **42**, 770 (1984); (d) 山辺正顕, 松尾 仁, 有合化, **45**, 526 (1987); (e) 小林 宏, 有合化, **45**, 561 (1987); (f) J.G. Riess, M.L. Blanc, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **17**, 621 (1978); (g) K. Yokoyama, K. Yamanochi, T. Suyama, *Life Chemistry Reports*, **2**, 35 (1983); (h) D.D. Dixon, D. G. Holland, *Fed. Proc.*, **34**, 1 (1975)
- 8) Y. Takeuchi, K. Nagata, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **54**, 5453 (1989)
- 9) Y. Takeuchi, H. Ogura, A. Kanada, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **57**, 2196 (1992)
- 10) Y. Takeuchi, A. Kanada, S. Kawahara, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **58**, 3483 (1993)
- 11) Y. Takeuchi, S. Kawahara, S. Suzuki, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **61**, 301 (1996)
- 12) Y. Takeuchi, M. Nabetani, K. Takagi, T. Hagi, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1991**, 49
- 13) Y. Takeuchi, K. Takagi, K. Nagata, T. Koizumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3120 (1991)
- 14) Y. Takeuchi, K. Takagi, T. Yamaba, M. Nabetani, T. Koizumi, *J. Fluorine Chem.*, **68**, 149 (1994)
- 15) Y. Takeuchi, A. Yamada, T. Suzuki, T. Koizumi, *Tetrahedron*, **52**, 225 (1995)
- 16) (a) J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **34**, 2543 (1969); (b) J.A. Dale, H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 512 (1973)
- 17) Y. Takeuchi, H. Ogura, Y. Ishii, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 1721
- 18) Y. Takeuchi, H. Ogura, Y. Ishii, T. Koizumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 2404 (1990)
- 19) Y. Takeuchi, N. Itoh, H. Note, T. Koizumi, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 6318 (1991)
- 20) Y. Takeuchi, N. Itoh, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1514
- 21) Y. Takeuchi, N. Itoh, S. Kawahara, T. Koizumi, K. Yamaguchi, *Tetrahedron*, **49**, 1861 (1993)

- 22) Y. Takeuchi, N. Itoh, T. Satoh, T. Koizumi, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.*, **58**, 1812 (1993)
- 23) Y. Takeuchi, H. Iwashita, K. Yamada, M. Gotaishi, N. Kurose, T. Koizumi, K. Kabuto, T. Kometani, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 1668 (1995)
- 24) Y. Takeuchi, *Heteroatom Chem.*, **4**, 64 (1991)
- 25) Y. Takeuchi, M. Asahina, A. Murayama, K. Hori, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **51**, 955 (1986)
- 26) Y. Takeuchi, M. Asahina, K. Hori, T. Koizumi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1988**, 1149
- 27) M. T. Shipchandler, *Synthesis*, **1979**, 666
- 28) (a) A. Ostaszynski, J. Wielgat, T. Urbanski, *Tetrahedron*, **25**, 1929 (1969); (b) A. V. Fokin, V. S. Galakhov, V. P. Radchenko, *Zh. Obsh. Khim.*, **39**, 1345 (1969)
- 29) N. Ishikawa, T. Kitazume, T. Yamazaki, Y. Mochida, T. Tatsuno, *Chem. Lett.*, **1981**, 761
- 30) G. B. Wehrenalp, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **2**, 266 (1956)
- 31) N. E. Searle, "Org. Synth.", Col. Vol. 4, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1963, p. 424
- 32) G. A. Olah, J. Welch, *Synthesis*, **1974**, 896
- 33) B. Englund, "Org. Synth.", Col. Vol. 4, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1963, p. 184
- 34) B. Englund, "Org. Synth.", Col. Vol. 4, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1963, p. 423
- 35) (a) R. Sauvetre, J. Normant, J. Villieras, *Tetrahedron*, **31**, 897 (1975); (b) J. F. Normant, R. Sauvetre, J. Villieras, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **277**, 515 (1973); (c) A. V. Fokin, V. I. Zimin, Y. N. Studnev, A. I. Rapkin, *Zh. Org. Khim.*, **7**, 249 (1971); (d) V. V. Berrenblit, V. A. Nikitin, V. P. Sass, L. N. Senyushov, Y. K. Starobin, Y. V. Tsyganov, *ibid.*, **15**, 284 (1979); (e) P. R. Ortiz de Montellano, W. A. Vinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 2222 (1979)
- 36) R. D. Chambers, "Fluorine in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1973
- 37) 永田和弘, 竹田義雄, 小泉 徹, 日本薬学会北陸支部第 68 回例会講演要旨集, 金沢, 1986, p. 4
- 38) Y. Takeuchi, N. Itoh, T. Koizumi, C. Yamagami, Y. Takeuchi, *Magn. Reson. Chem.*, **30**, 58 (1992)
- 39) H. Hirschmann, K. R. Hanson, *Top. Stereochem.*, **14**, 183 (1983)
- 40) (a) S. G. Cohen, A. Schneider, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 3382 (1941); (b) T.-L. Ho, G. A. Olah, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **15**, 774 (1976)
- 41) (a) P. Schnurrenberger, M. F. Zuger, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **65**, 1197 (1982); (b) B. Weidmann, D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **22**, 31 (1983)
- 42) (a) D. Seebach, E. Hungerbuhler, R. Naef, *Synthesis*, **1982**, 138; (b) H. Rehwinkel, W. Steglich, *ibid.*, **1982**, 826
- 43) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Yamamoto, K. Hatada, *Chem. Lett.*, **1984**, 739
- 44) A. Ichida, T. Shibata, I. Okamoto, Y. Yuki, H. Namikoshi, Y. Toga, *Chromatographia*, **19**, 280 (1984)
- 45) T. Shibata, I. Okamoto, K. Ishii, *J. Liq. Chromatogr.*, **9**, 313 (1986)
- 46) Y. Takeuchi, K. Nagata, T. Koizumi, *J. Org. Chem.*, **52**, 5061 (1987)
- 47) Y. Takeuchi, M. Nojiri, T. Koizumi, Y. Iitaka, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4727 (1988)
- 48) 竹内義雄, 野手 宏, 野尻美智代, 小泉 徹, 飯高洋一, 第 13 回フッ素化学討論会講演予稿集, 仙台, 1988, p. 68
- 49) W. Klyne, J. Buckingham, "Atlas of Stereochemistry", Vol. 1, Chapman and Hall, London, 1974, p. 1
- 50) Y. Takeuchi, T. Hagi, A. Murayama, T. Koizumi, A. Ichida, *J. Liq. Chromatogr.*, **10**, 3279 (1987)
- 51) Y. Okamoto, M. Kawashima, K. Hatada, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 5377 (1984)
- 52) (a) J. C. Tatlow, *Chem. Ind. (London)*, **1978**, 522; (b) M. Schlosser, *Tetrahedron*, **34**, 3 (1978); (c) P. Goldman, *Science*, **164**, 1123 (1969); (d) T. Kitazume, T. Sato, T. Kobayashi, J. T. Lin, *J. Org. Chem.*, **51**, 1003 (1986)
- 53) L. R. Snyder, J. J. Kirkland, "Introduction to Modern Liquid Chromatography", Chapter VI, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1979
- 54) A. Allerhard, P. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1715 (1963)
- 55) I. W. Wainer, M. C. Alembik, *J. Chromatogr.*, **358**, 85 (1986)