

Title	不均一系ニッケル触媒によるエナンチオ面区別水素化反応機構の研究
Author(s)	尾崎, 宏
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/2325
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

不均一系ニッケル触媒による
エナンチオ面区別水素化反応
機構の研究

尾崎 宏

目 次

- 1 章 序 論
- 2 章 修飾 R-Ni 触媒によるエナンチオ面区別水素化反応の再現性について
- 3 章 修飾 R-Ni 触媒によるアセト酢酸エステルの水素化反応に関する一般的考察
- 4 章 修飾剤の反応速度およびエナンチオ面区別性に対する役割
- 5 章 基質エステル残基の反応速度およびエナンチオ面区別性に対する役割
- 6 章 生成物の光学収率と反応温度の関係
- 7 章 反応条件と T_0 の関係
- 8 章 水素化反応過程における立体区別段階の考察

結 論

実 験 の 部

謝 辞

1章 序論

修飾ラネーニッケル触媒 (以下、修飾 R-Ni 触媒と記す) は、1956 年泉らによって見出されたエナンチオ面区別性をもつ触媒である。¹⁾ この触媒が共軛カルボニルのエナンチオ面区別水素化においてすぐれた区別能力を示すことがすでに知られており、²⁾ この原理を用い、最近 Onita らによって 95% の光学収率を与える触媒が開発されている。³⁾ また、この触媒は、最も容易に調製し得る立体区別性をもつ触媒であり、さらに最も系統的かつ統一的な条件で多くの研究者によって研究されていることにおいても他に類をみない。

アセト酢酸メチルのエナンチオ面区別水素化においては、光学活性アミノ酸あるいはオキシ酸で修飾した触媒がすぐれた区別性を示すことが知られており、修飾剤の構造中に、カルボキシル基とアミノ基 または オキシ基 のあることが、より高いエ

ナンチオ面区別性を触媒にもたらすために必要⁴⁾
 である。そして、修飾剤の構造と得られる修飾R-Ni
 触媒の示すエナンチオ面区別性の間に多くの経験
 則が見出され、すでに報告されている⁵⁾。例えば、
 $(R-\underset{\text{X}}{\text{CH}}-\text{COOH})$ 型の修飾剤では、生成する α -オキシ
 酸エステル⁶⁾の旋光方向は α -炭素の立体配置、
 および X の種類 (アミ) 基⁷⁾であるか オキシ基⁸⁾であ
 るか等) によって決定され、その値の大きさは、
 置換基 R の構造に依存すること等である。

一方、基質あるいは修飾剤の触媒上での吸着
 状態に関する研究では、ニ宮⁶⁾は種々の α -アミ酸⁹⁾
 あるいはオキシ酸水溶液で前処理したニッケル
 蒸着膜上に吸着したアセト酢酸エステル、アセチル
 アセトンの UV スペクトルから、これらの基質がニッケ
 ル蒸着膜上でキレートに近い状態で吸着すると論
 じており、原田⁷⁾は、修飾 PH による α -オキシ酸の吸着
 量の変化とエナンチオ面区別性の間の関係を研究
 し、修飾 PH によるラネーニッケル上に吸着した α -

オキシ酸の吸着状態が変化すると推論している。
また、他のグループによる研究では、植田ら⁸⁾はLEEDを用いて、ニッケル単結晶薄膜上への α -アミノ酸、 α -オキシ酸の配向吸着を研究し、末高ら⁹⁾はニッケル板上に水溶液から吸着させた α -アミノ酸、 α -オキシ酸の状態について多重反射IRを用いて研究し、Sachtlerら¹⁰⁾は、硝酸ニッケルとシリカゲルを水素気流中で還元したディスク上に真空中で蒸着したアミノ酸の吸着状態について、IR吸収スペクトルを用いて研究している。また、動力学研究では、安盛ら¹¹⁾はD-酒石酸で修飾した分解ニッケル触媒によるアセト酢酸メチルの気相エタンチオ面区別水素化において、反応が表面反応律速で進行すると報告している。

以上のように、修飾R-Ni触媒に関する研究は、ようやく、区別反応過程そのものの本性を解明するに足る基本的知見をもつに致っている。一方、われわれは、かねてから従来不斉反応として考えられてきた反応を論理的に整理するために、「区別」とい

う新しい概念を提唱してきた。著者は上記の背景のもとに本論文において、「区別反応の本質」についてその知見を述べようとするものである。立体区別反応の本質を知ることは、光学活性化合物合成に実用化されつつある立体区別反応触媒一般の区別性向上のためにも、新触媒あるいは新反応設計のためにも現段階においては重要なものである。従来、立体区別反応の特徴は Prelog 則等に代表されるような立体化学的モデルを用いるか、あるいは速度論を用いて説明されている。しかし、前者は範囲性のあるものではなく、区別反応の「過程」における本質を説明するものではない。また後者では、多くの場合、立体区別の特徴を反応の活性化エネルギー差におきかえて評価しようとする試みにとどまっている。著者は本論文において、一般に立体区別性を表現するパラメータとして光学収率の用いられる意義とその価値について考察し、次いで、区別と反応の独立性について実験結果を基礎に考察する。

2章 修飾R-Ni触媒によるエナンチオ面

区別水素化反応の再現性について

反応速度とエナンチオ面区別性の比較研究では、触媒が両者にすぐれた再現性を示すことが必要である。従来用いられてきた調製法^{1,2)}による修飾R-Ni触媒は、表-(2-1)にみられるように、一般にエナンチオ面区別性に対してすぐれた再現性を示すが、反応速度に対する再現性に乏しいものである。そこで著者は、ラネーニッケル触媒の調製過程の各段階の操作と得られた触媒の反応に対する再現性を調べ、アルカリ溶液に、ラネーニッケル合金を投入する過程が触媒の水素化活性の再現性に最も強く影響を及ぼす過程であることを見出した。著者はアルカリ溶液の温度およびラネーニッケル合金の投入に要する時間を一定に保つことにより、この目的を達成することができた。すなわち、表-(2-2)

Table 2 - 1. Reproducibility of Rate and Optical Yield of Hydrogenation with former Catalyst. *

Lot. No	Modifying Reagent	Rate **	Optical Yield (%)
1	D-Tartaric Acid	13.3	57.3
2		11.7	58.6
3		10.5	56.4

* Hydrogenation of methyl acetoacetate (0.15 mol) was carried out at 70°C under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6 g of catalyst.

** Reaction rate is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (m mol / hr)

8

Table 2 - 2. Reproducibility of Rate and Optical Yield of Hydrogenation with new Catalyst. *

Lot. No	Modifying Reagent	Rate **	Optical Yield (%)
1	D-Tartaric Acid	13.3	24.9
2		13.0	25.3
3		13.1	26.2
4		13.2	27.0

* Hydrogenation of methyl acetoacetate (0.15 mol) was carried out at 70°C under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6 g of catalyst.

** Reaction rate is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (m mol / hr)

に示されているように、この調製法による触媒で、反応速度とエナンチオ面区別性において、すぐれた再現性を得ることができた。著者はさらに、実験の精度を向上するために、上記調製法によって得たラネーニッケル触媒から、必要量の触媒を精秤する方法について検討した。この方法で得た触媒の同一ロット内および各ロット間での再現性をしらべた結果が表-(2-3)に示されている。表-(2-3)から明らかなるように、この調製法による触媒が、反応速度とエナンチオ面区別性の比較研究をすすめるために、十分な再現性を有していることがわかる。

また、最近 Rys¹²⁾らは、D-酒石酸修飾 R-Ni 触媒によるアセト酢酸メチルのエナンチオ面区別水素化で、触媒の示すエナンチオ面区別性が、ラネーニッケル触媒の調製条件によって異なること、および、それらの触媒によって得られる生成物の光学収率が水素化の進行とともに変化することい

Table 2 - 3 Reproducibility of Reaction Rate and Enantioface
Differentiating Ability with new MRNi. *

Lot. No	Modifying Reagent	Reaction Rate**	Optical Yield (%)
1	L-Valin	10.8	11.7
2		10.9	11.8
3		10.6	12.1
4		10.8	12.2
5		10.7	13.2
6		10.7	11.6
6		10.4	11.6
6		10.7	11.7
7		10.3	11.7
7		10.6	11.8
7		10.7	11.3

* Hydrogenation of methyl acetoacetate (0.15 mol) was carried out at 70°C under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6 g of catalyst.

** Reaction rate is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (m mol / hr)

う結果を得ている。上述の本研究での調製法による各種修飾 R-Ni 触媒を用いて、アセト酢酸メチルの割合とエナンチオ面区別性の関係をしらべた結果(表-(2-4))から、変化率 40% 未満では、触媒のエナンチオ面区別性は変化率によらず一定であり、この性質は修飾剤の種類によらないことがみとめられる。従って、上述の調製法に従って得た触媒を用い、変化率 40% 未満において求めた反応速度とエナンチオ面区別性は本研究の目的にとって充分なものであることがわかる。以下、この方法によって調製した触媒を用いた。

Table 2 – 4 Effect of Initial Concentration of Methyl-Acetoacetate on Optical Yield.

Modifying Reagent	Initial Concentration of Methyl-Acetoacetate (mol/L)	Optical Yield (%)
D-Tartaric Acid	9.29	26.5
	5.58	26.7
	1.86	15.6
L-Valin	9.29	13.2
	5.58	13.8
	1.86	7.9
L-Glutamic Acid	9.29	8.9
	5.58	9.1
	1.86	3.9

* Hydrogenation was carried out at 70 °C under atmospheric pressure over 0.6g of catalyst.

3章 修飾 R-Ni 触媒によるアセト酢酸

エステルの水素化反応に関する一般的考察

アセト酢酸エステルの接触水素化反応の機構に関する詳しい研究は少い。分解ニッケル触媒を用いたアセト酢酸メチルに対する気相での速度論的考察が最近安盛らによっておこなわれ¹¹⁾、反応は表面反応律速であると報告されている。しかし、修飾 R-Ni 触媒による液相での反応についての速度論的な研究は全くおこなわれていない。著者は、従来進められてきた液相でのエナンチオ面区別水素化反応の特徴を理解する上で、液相での水素化反応の機構の概略を知ることが不可欠であると考え、前章で述べた改良修飾 R-Ni 触媒を用いて、常圧下での水素化反応の特性を検討した。

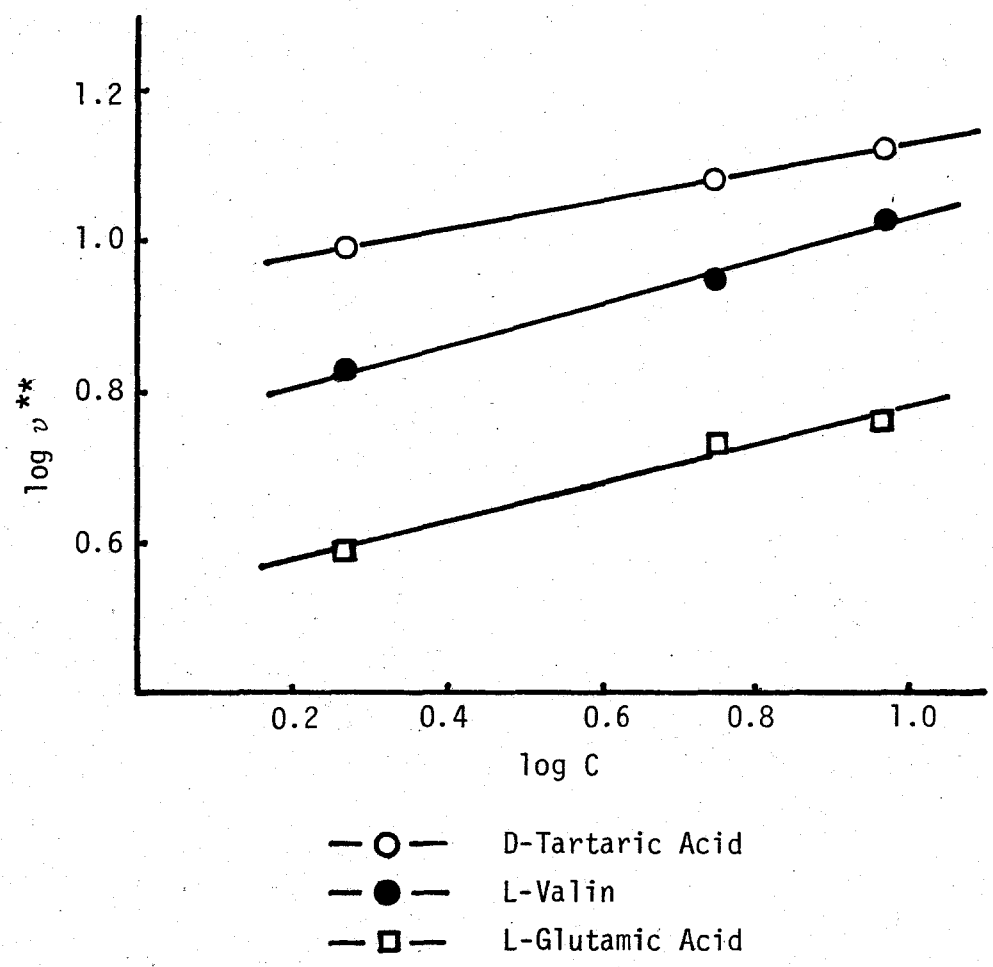
各種修飾 R-Ni 触媒を用いて、アセト酢酸メチルの初濃度と各濃度に対する初期速度との間の関

係を調べた結果が図-(3-1)に示されている。図-(3-1)より、反応速度 v とアセト酢酸メチルの濃度 $[c]$ の間には、 $v \propto [c]^{0.2 \sim 0.3}$ の関係が得られる。アセト酢酸メチルの濃度が反応速度に大きく影響を与えない事実は、触媒表面へのアセト酢酸メチルの吸着速度は大きく、かつ、反応条件下での平衡吸着濃度は充分大きいことを示している。

D-酒石酸修飾 R-Ni 触媒を用いて、触媒量(重量)と反応速度の関係を調べた結果が図-(3-2)に示されている。図-(3-2)より、反応速度が触媒量との間に比例関係にあることがわかる。この結果は、触媒表面への水素の供給が充分であることを示しており、本研究における反応条件下では、水素化反応は、触媒上で水素が飽和した状態で進行していると予想される。

各種修飾 R-Ni 触媒によるアセト酢酸メチルの反応速度の反応温度依存性を調べた結果(図-(3-3))から、いづれの修飾 R-Ni 触媒についてもアレニウスフ

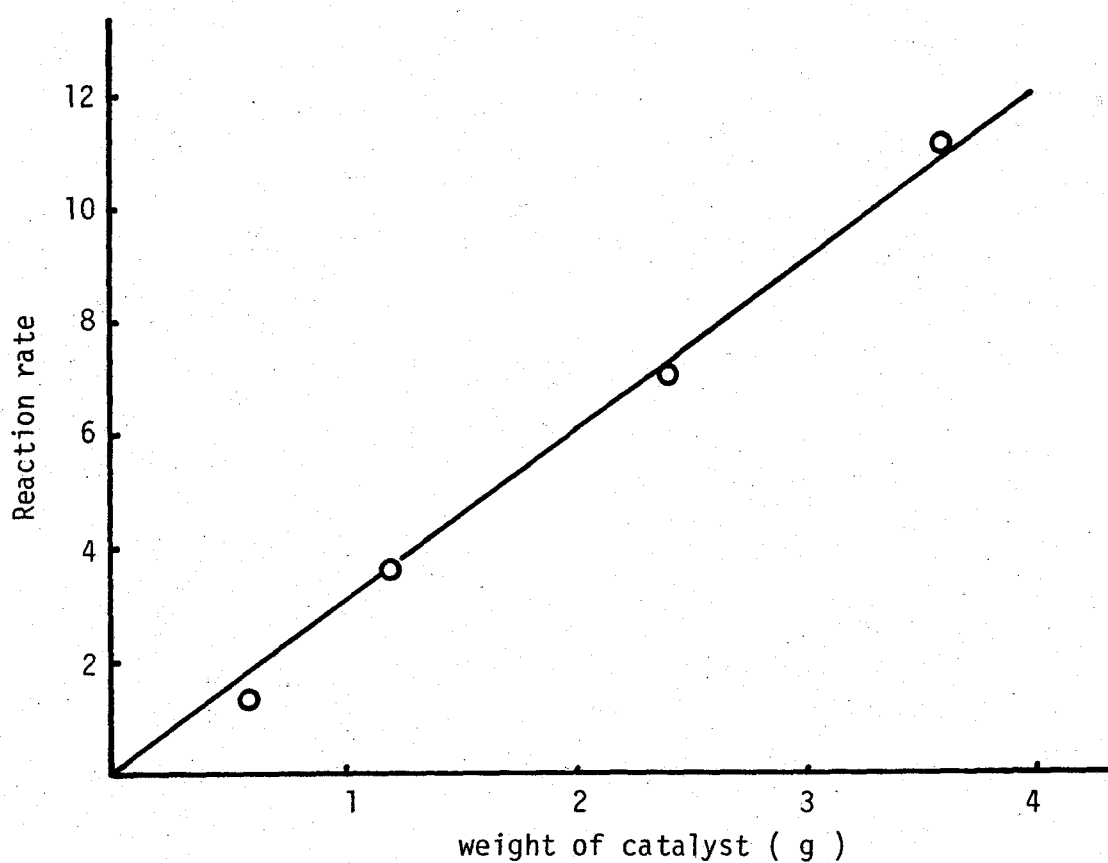
Fig. 3 - I. Relationship between Reaction Rate and Initial Concentration of Substrate.*



* Hydrogenation was carried out at 70 °C under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6g of catalyst.

** Reaction rate v is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (m mol / hr)

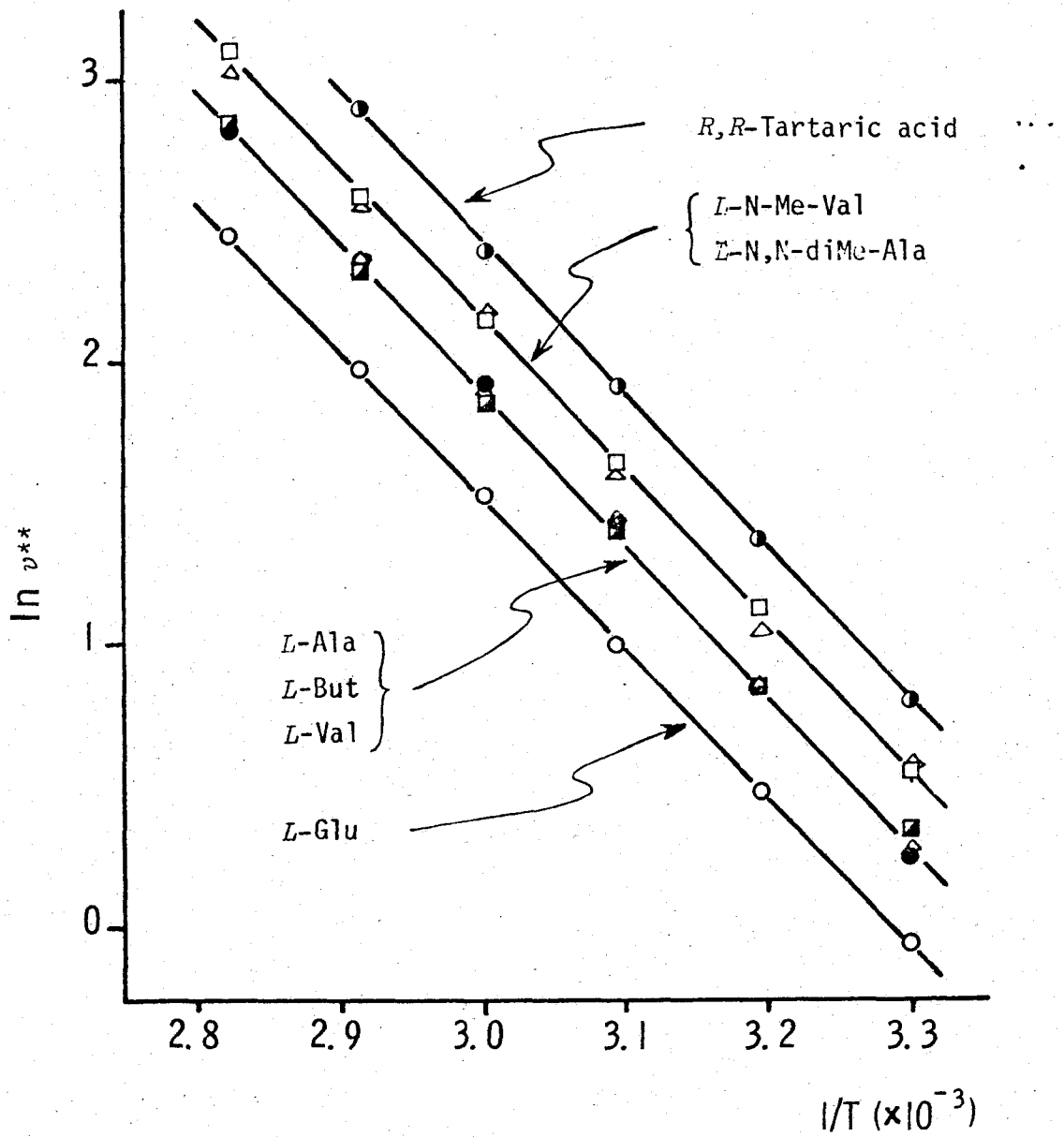
Fig. 3-2. Effect of Catalyst Weight on Reaction Rate.*



* Hydrogenation of methyl acetoacetate (5 ml) in 30 ml of methanol was carried out at 40°C under atmospheric pressure of hydrogen.

** Reaction rate is expressed hydrogen uptake in initial 10 min.

Fig. 3 - 3 Effect of Temperature in Hydrogenation on Reaction Rate of MRNi.



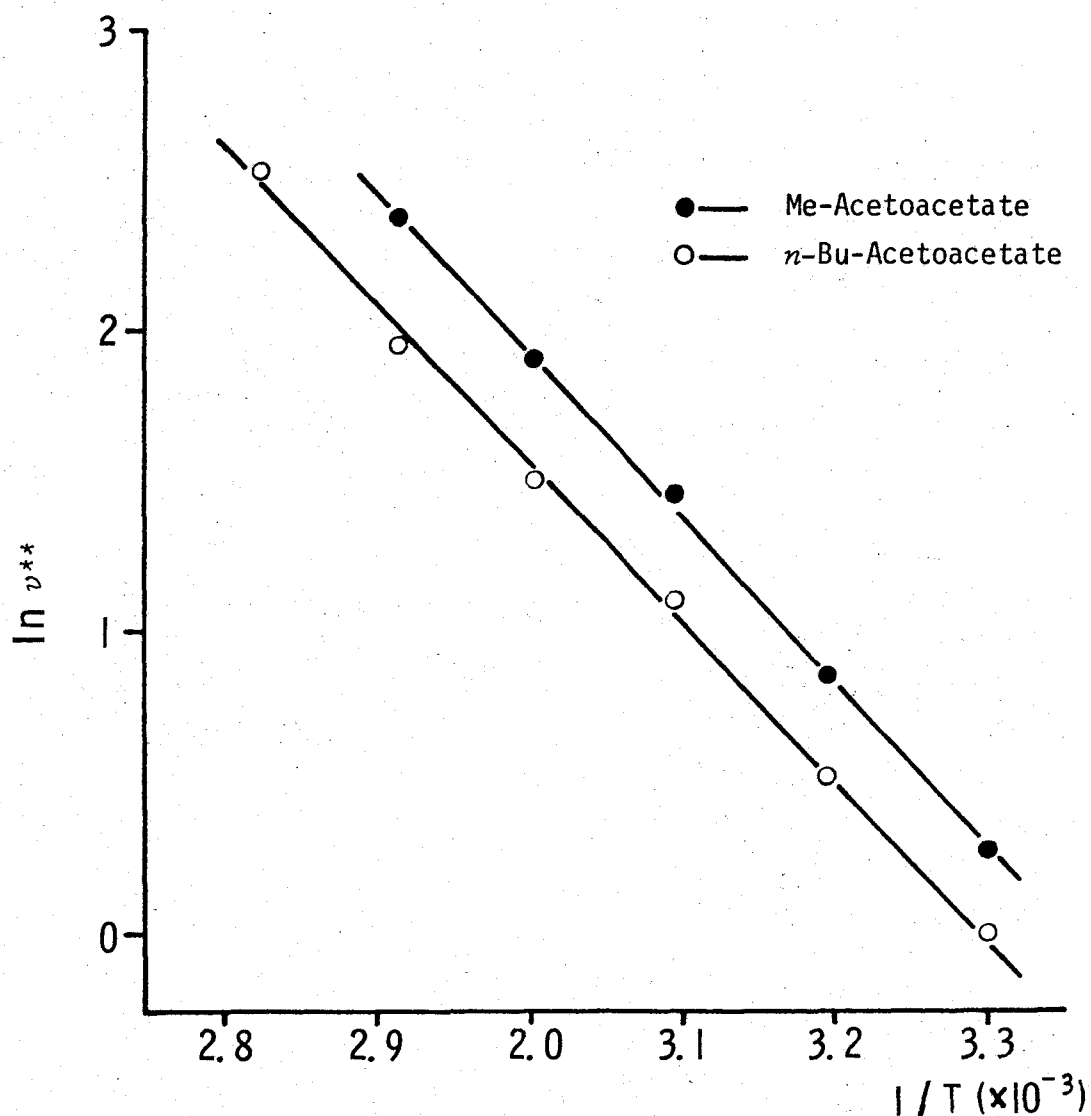
* Hydrogenation of methyl acetoacetate (0.15 mol) was carried out under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6g of catalyst.

** Reaction rate v is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (mmol / hr)

ロットは、よい直線性を示し、かつみかけの活性化エネルギーは 10.5 Kcal/Mol と算定された。この値をラネーニッケル触媒に対する水素のみかけの吸着熱¹³⁾ $2.6 \sim 2.9 \text{ Kcal/Mol}$ と比較すると、本反応の律速段階が水素の吸着過程であると考えるのは明らかに妥当でない。一方、表面反応律速が明らかにされているアセトンのラネーニッケル触媒による水素化の活性化エネルギーが $8 \sim 10 \text{ Kcal/Mol}$ ¹⁴⁾ であることを考慮すると、修飾 R-Ni 触媒によるアセト酢酸メチルの水素化における律速段階は基質および水素の触媒表面への拡散または吸着過程ではなく、表面反応であると結論される。さらに、上述の基質の反応次数、触媒量と反応速度との関係からも同じ結論が導かれる。

また、L-バリン修飾 R-Ni 触媒を用いて、アセト酢酸メチルとアセト酢酸 n-ブチルに対する反応速度の反応温度依存性を調べた結果(図-(3-4))から、いづれの基質に対してもアレニウスプロットはよい直線

Fig. 3 - 4 Effect of Temperature in Hydrogenation on Reaction Rate of Ester Moiety of Acetoacetate with MRNi.



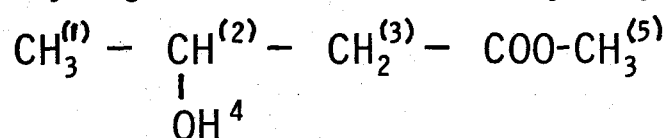
* Hydrogenation of acetoacetate (0.15 mol.) was carried out under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6g of catalyst modified with *L*-Valine

** Reaction rate v is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (m mol / hr)

性を示し、かつみかけの活性化エネルギーは 10.5 Kcal/Mol であった。この結果から、反応の律速段階は基質のエステル残基の相違によって変化しないことが考えられる。

また、修飾 $R-Ni$ 触媒が単純ケトンに比して、 β -ケトエステルおよび β -ジケトン類に対して高いエナンチオ面選別性を示すことが知られている。²⁾ ケトン類では一般に、ケト-エールの互変異性体が存在するが、 β -ケトエステルおよび β -ジケトン類の特徴は、単純ケトンに比して高い平衡濃度でエー型が存在することである。したがって、この特徴が修飾 $R-Ni$ 触媒を用いるエナンチオ面選別反応過程において、何らかの役割を果たしているかどうかを検討する必要がある。この目的のために、各種ニッケル触媒を用いて、アセト酢酸メチルの重水素化をおこなった。得られた生成物 3-オキシ酪酸メチルの水素分布を 100 MHz NMR により調べた結果を表-(3-1)に示す。表-(3-1)において、3-オキシ酪酸メチル

Table 3 - 1 Hydrogen Distribution in Methyl-3hydroxy-Butyrate.



No.	H ⁽¹⁾	H ⁽²⁾	H ⁽³⁾	H ⁽⁴⁾	H ⁽⁵⁾
1	100.0 (103.8)	96.6 (100.2)	100.7 (104.5)	110.8 (115.0)	96.4 (100.0)
2	100.0 (96.8)	12.0 (11.6)	10.8 (10.5)	29.3 (28.3)	103.4 (100.0)
3	100.0 (94.1)	39.8 (37.4)	82.6 (77.6)	103.8 (97.6)	106.4 (100.0)
4	100.0 (98.4)	60.1 (59.2)	62.0 (60.7)	95.4 (93.8)	101.6 (100.0)
5	100.0 (99.3)	100.2 (99.6)	105.9 (105.1)	91.1 (90.5)	100.7 (100.0)
6	100.0 (99.6)	93.9 (93.5)	96.7 (96.3)	113.6 (113.1)	100.5 (100.0)

- 1) Standard Sample of methyl-3hydroxy-butyrate.
- 2) Methyl-3hydroxy-butyrate produced by hydrogenation of acetoacetate under the following conditions:
L-Val MRNi; Prepared by the use of heavy water and methanol-d₁
Solvent; Methanol-d₁, Reaction temperature; 40°C
- 3) Methyl-3hydroxy-butyrate produced by hydrogenation of acetoacetate under the following conditions:
Catalyst; Decomposed nickel, Solvent; Dioxane,
Reaction temperature; 40°C
- 4) Methyl-3hydroxy-butyrate produced by hydrogenation of acetoacetate under the following conditions:
Catalyst; Decomposed nickel modified with D-Tartaric acid in dioxane,
Solvent; Dioxane, Reaction temperature; 40°C
- 5) Standard sample 1) was shaken with Raney nickel under atmospheric pressure of deuterium at 50°C for 24hr. No change of optical purity of 1) was observed.
- 6) Standard sample 1) was shaken with decomposed nickel under atmospheric pressure of deuterium at 50°C for 24hr. No change of optical purity of 1) was observed.

の各炭素上の軽水素含有率(%)は、 γ -炭素 および エステル位のメチル残基の炭素上の軽水素含有率を100(%)として算出されている。表-(3-1)にみられるように、重水中において展開し、かつ重水溶液、重メタノールを用いて調製したバリニ修飾 R-Ni 触媒を用い、メタノール- d_1 (CH_3OD) 中でアセト酢酸メチルの重水素化をおこなった場合、得られた生成物の α -、および β -炭素上の水素はいづれも、約11%の軽水素を含んでいることがわかる。

この事実から、アセト酢酸メチルの α -位の水素が触媒であるメタノールおよび修飾剤の活性水素をもつ官能基の存在下に、ケト-エーテルの互変異性に基く H-D 交換をうけた後、水素化が進行すると考えられる。このような活性水素をもつ官能基の存在しない条件として、ギ酸ニッケルを真空下に加熱して得られる分解ニッケル触媒を用いて、ジオキサン中で、アセト酢酸メチルを重水素化した場合、生成物の α -、および β -炭素上の軽水素含有率は、

それぞれ約80%と約40%であった。しかし、同じ反応条件下に、活性水素をもつ官能基が修飾剤にのみ存在すると考えられる酒石酸修飾分解ニッケル触媒を用いて、重水素化をおこなった場合には、生成物の α 、および β -炭素上の軽水素含有率は、共に等しく、約60%であった。これらの結果は、触媒表面を酒石酸で修飾することにより、ケトエールの互変異性に基く、基質の α -位の水素のH-D交換が水素化過程以前に平衡に達していることを示している。この現象から、水素化以前に何らかの基質-修飾剤間の相互作用が存在していることが予想されるが、これらの結果のみで確実な結論を導くには致っていない。

一方、光学純度既知の3-オキシ酪酸メチルを重水素の存在下にラネーニッケル触媒あるいは、分解ニッケル触媒と接触させた場合、3-オキシ酪酸メチルの α 、および β -炭素上でのH-D交換は、みとめられず、3-オキシ酪酸メチルの光学純度も

変化しなかった。この結果は、反応が表面反応律速で進行するという上述の結論を支持している。

4章 修飾剤の反応速度およびエナンチオ

面区別性に対する役割

アセト酢酸メチルのエナンチオ面区別水素化において、修飾 R-Ni 触媒の示すエナンチオ面区別性が、修飾剤の構造によって、大きくかつ複雑に変化することはすでに知られている。⁵⁾ この変化と反応速度との間の関係を明らかにすることは、修飾 R-Ni 触媒を用いるエナンチオ面区別水素化における修飾剤の役割を知る上に重要なことである。

各種修飾 R-Ni 触媒を用いて、反応速度と生成物の光学収率を測定した結果が表-(4-1)に示されている。表-(4-1)の結果から明らかのように、修飾 R-Ni 触媒の反応速度によって、修飾剤をいくつかの集団に類別することができ、反応速度は次の様な順序で低下していることがわかる。

オキシ酸 > モノアミノカルボン酸 > モノアミノ

ジカルボン酸 > ジアミノカルボン酸

Table 4 - I Effect of Structure of Modifying Reagent of MRNi on Reaction Rate and Enantioface Differentiating Ability*

Modifying Reagent	Reaction Rate**	Optical Yield (%)
D-Tart	18.1	25.6
L-Lactic Acid	13.9	- 0.9
L-2hydroxy-3methyl- -Butyric Acid	14.0	- 0.7
L-Ala	10.6	1.1
L-But	10.3	4.1
L-Val	10.7	13.2
L-Leu	10.3	4.2
L-Ileu	9.7	7.9
D-allo Ileu	9.9	9.1
L-N, N diMe-Ala	13.2	0.1
L-N Me-Val	13.2	3.8
L-Asp	10.5	1.3
L-Glu	7.2	8.9
L-Orn	3.9	6.7
L-Lys	3.5	7.3
L-Asp-NH ₂	6.2	0.2
L-Asp-3 Me ester	9.3	2.0
L-Glu-NH ₂	4.7	5.1
L-Glu- γ -Me ester	8.9	2.7
L-Lys- ω -N Ac	6.4	2.5
L-Lys- ω -N, N diMe	10.5	9.7

* Hydrogenation of methyl acetoacetate (0.15 mol) was carried out at 70°C under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6 g of catalyst.

** Reaction rate is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (m mol / hr)

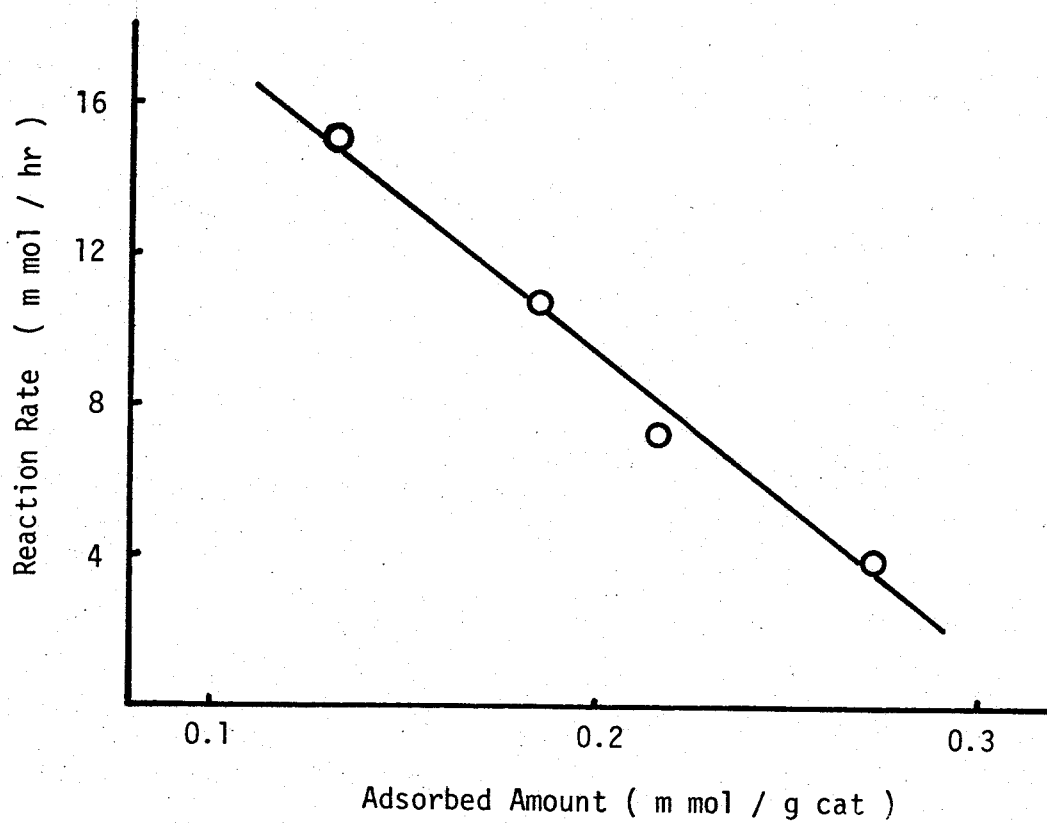
もし2. 同一集団の修飾剤で修飾した触媒は、いづれの場合も、アルキル置換基、アルキル鎖長の相違にかかわらず、ほぼ同じ反応速度を示している。このことは、反応速度が修飾剤の官能基の種類およびその数によって強く影響されるが、他の部分の構造には、ほとんど影響されないことを示している。

触媒表面における修飾剤の吸着状態に関する研究から、修飾剤は触媒表面において、キレートとして吸着していることが明らかに⁷⁻¹⁰⁾されている。この事実を基礎に考えると、上述の各集団にみられる修飾触媒の性質の相違は、修飾剤の触媒表面への吸着に関する官能基とニッケル間で予想される錯体の安定性に関連している。修飾剤のもつ官能基の性質の相違は、表-(4-2)にみられるように、単位触媒量当りの修飾剤の吸着量に直接関係しており、反応速度と単位触媒量当りの修飾剤の吸着量の間には、図-(4-1)のよう

Table 4 - 2 Adsorbed Amount of Modifying Reagent on the Catalyst.

Modifying Reagent	Adsorbed Amount (m mol / g cat)
L-2hydroxy-3methyl -butyric acid	0.133
L-Val	0.185
L-Glu	0.216
L-Lys	0.273

Fig. 4 - 1. Relationship between Reaction Rate and Adsorbed Amount of Modifying Reagent on the Catalyst.



な直線関係がみられる。

前章において述べたように、みかけの活性化エネルギーは、用いた修飾剤の種類によらず、実験誤差内で一定となる。すなわち、反応の律速段階は、修飾剤を変えることによつて変化せず、反応速度は、個々の修飾剤の単位触媒量当りの吸着量によつて支配されている。これらの事実を総合すると、修飾 R-Ni 触媒の見かけの活性は単位触媒表面当りの活性領域の大きさに比例するという結論が導びき出される。

一方、表-(4-1)にみられるように、生成物の光学収率も反応速度と同様、修飾剤の種類によつて変化するが、光学収率と反応速度の間には、直接的な相関関係はみられない。たとえば、モノアミンモノカルボン酸類に注目すると、いづれの修飾 R-Ni 触媒も、実験誤差内で同じ反応速度を示しているにもかかわらず、光学収率は、個々の修飾剤によつて異なっている。しかし、表-(4-3)にみら

31

Table 4 - 3 Effect of Modifying Reagent on Optical Yield and Adsorbed Amount on the Catalyst.

Modifying Reagent	Adsorbed Amount (m mol / g cat)	Optical Yield (%)
L-2hydroxy-3methyl-butyrac acid	0.133	- 0.7
L-Val	0.185	13.2
L-Glu	0.216	8.9
L-Lys	0.273	7.3

れるように、光学収率と修飾剤の単位触媒量当りの吸着量との間に、反応速度についてみられたような一次の関係はみられな。これらの結果は、光学収率が修飾剤の吸着量でなく、個々の構造に支配されていることを示している。

以上の結果から、修飾 R-N₂触媒によるアセト酢酸メチルのエナンチオ面区別水素化で、修飾剤は、二つの互いに独立した役割を果たしていることが明らかである。すなわち、一つは活性領域の広さを規定することで反応速度を制御し、他は、触媒表面にキラルな環境を提供し、基質のエナンチオ面を区別する機能を果たしていることである。

さらに、修飾剤の働きとしてみのがせない事は、無修飾 R-N₂触媒では、触媒活性劣化のため、常圧では、水素化が進行しなくなるが、修飾剤の存在により、この現象をくいとめることである。したがって、修飾剤は、単に活性領域の広さを支配するのみでなく、基質の吸着状態、自身にも大きな効

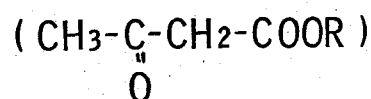
果を示すものであると考えられよ。

5章 基質エステル残基の反応速度および

エナンチオ面区別性に対する役割

反応の光学収率が用いたアセト酢酸エステルのエステル残基の種類によって影響をうけることは、すでに報告されている。²⁾ 基質エステル残基の相違に基づく、光学収率の変化と反応速度の変化との関係をしらべるために、L-バリン修飾 R-N₂触媒を用いて、各種アセト酢酸エステルのエナンチオ面区別水素化をおこなひ、測定された反応速度と生成物の光学収率の関係が表-(5-1)に示されている。表-(5-1)の結果から、反応速度は、エステル残基の鎖長および枝分れの増加に伴い低下することがわかる。次にアセト酢酸 n-ブチルを基質として、同一集団に属する修飾剤で修飾した触媒で水素化をおこなうと、表-(5-2)に示されているように、アセト酢酸 n-ブチルに対する反応速度は、実験誤差内で一定であった。この現象は、すでに

Table 5 - I Effect of Structure of Ester Moiety of Acetoacetate on Reaction Rate and Enantioface Differentiating Ability of MRNi.



R	Reaction Rate**	Optical Yield (%)
Me	10.7	11.7
Et	9.7	16.4
<i>n</i> -Pr	8.7	14.9
<i>n</i> -Bu	8.4	11.1
<i>i</i> -Pr	6.2	14.3
<i>t</i> -Bu	3.8	—

* Hydrogenation of acetoacetate (0.15 mol.) was carried out at 70°C under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6g of catalyst modified with *L*-Valine.

** Reaction rate is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (m mol / hr)

Table 5 - 2 Effect of Structure of Modifying Reagent of MRNi on Reaction Rate in Hydrogenation of n-Butylacetoacetate.*

Modifying Reagent	Reaction Rate **
L-Ala	8.4
L-But	8.5
L-Val	8.5

* Hydrogenation of n-Butyl acetoacetate was carried out at 70 °C under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6g of catalyst.

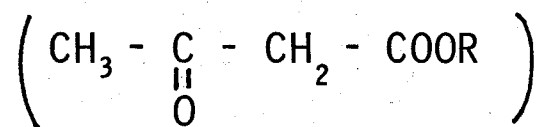
** Reaction rate is expressed by hydrogen uptake in one hour after the initial 10 min. (m mol / hr)

述べたアセト酢酸メチルの場合と同じである。これらの結果は明らかに、エステル残基による反応速度への影響が修飾剤の構造とは関係なく、触媒表面に対する基質自身の本性に基づいたものであることを示唆している。

各アセト酢酸エステルの比重は表-(5-3)に示されるように、エステル残基の炭素数の増加に伴って減少している。このことから、エステル残基が反応速度に影響をおよぼす要因として、分子容の相違が考えられる。

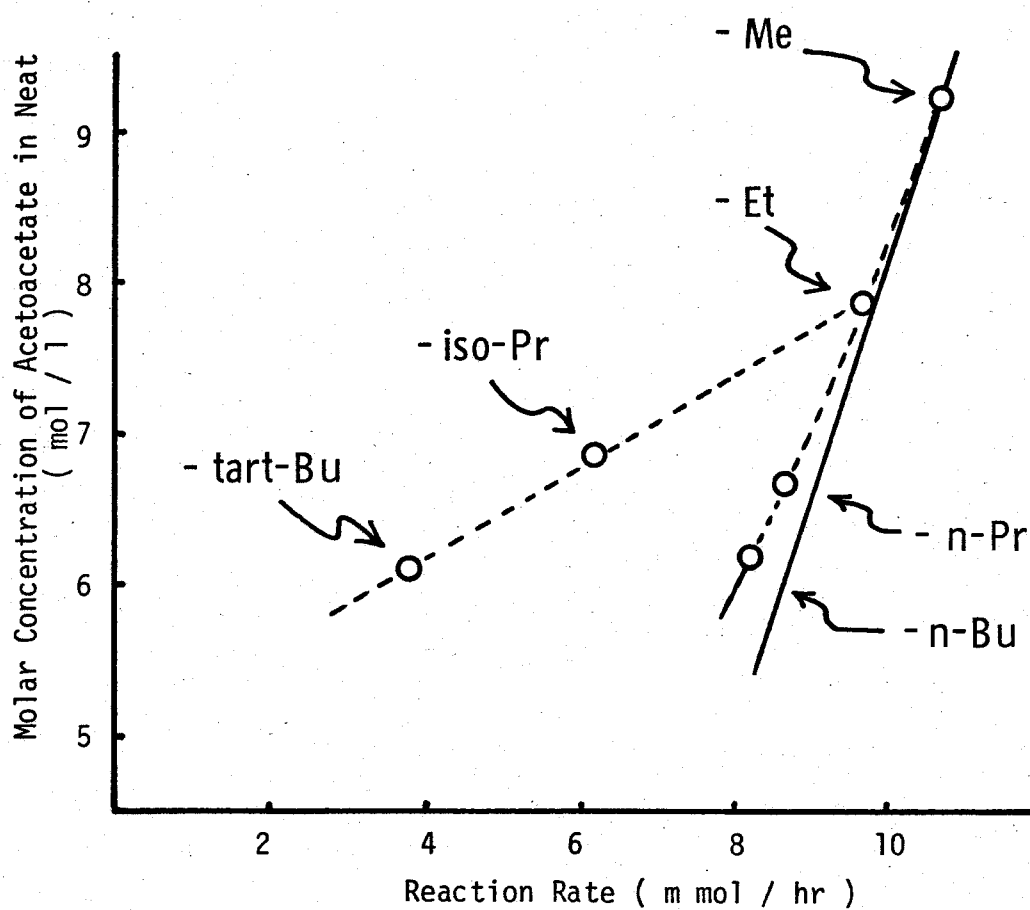
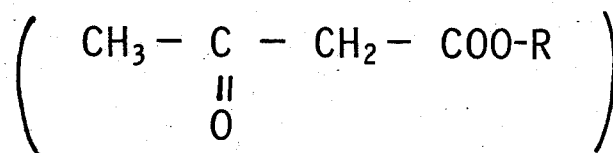
いかえれば、エステル残基の大きさは、アセト酢酸エステルの無稀釈でのモル濃度に影響し、これが反応速度に影響を与えていると考えられる。各エステルの無稀釈でのモル濃度と反応速度との間の関係を示すと、図-(5-1)のようになる。図-(5-1)に示した結果をすでに述べたアセト酢酸メチルについて、初濃度と反応速度との間にみられた関係(図において実線で示す)と比較すると、実線からのずれは、アルキル直鎖の場合、その鎖長の増加によりゆるやかであるが、

Table 5 - 3 Specific Gravity of Acetoacetate.



R	Specific Gravity (g/cm ³)
Me	1.0712
Et	1.0234
n-Pr	0.9968
n-Bu	0.9775
iso-Pr	0.9859
tart-Bu	0.9658

Fig. 5 - I Relationship between Reaction Rate and Molar Concentration of Substrate in Neat.



側鎖をもつ場合、その枝分れの増加により実験からのずれが顕著であることがわかる。これらの結果は、3章で述べたみかけの活性化エネルギーが基質のエステル残基の種類によらず一定であることを考慮すると、エステル残基の種類による反応速度の差が各エステルの無稀釈でのモル濃度の差によるものだけでなく、各エステルの触媒上へ吸着する際の、一分子当りの活性領域に対する占有率の差に基づくことを示唆している。すなわち、基質エステル残基の相違に基づく単位触媒表面当りの吸着分子数の差が反応速度に影響を及ぼし、その傾向はアルキル直鎖では弱く、枝分れの場合には、顕著であることが考えられる。

一方、反応の光学収率に関しては、基質の構造と反応速度の間にみられるような明確な関係がみられず、基質のエステル残基の光学収率に対する役割が反応速度に対して果している役割とは独立したものであることがこの場合にも認められる。

6章 生成物の光学収率と反応温度の関係

6-1 光学収率の温度依存性に関する一般的考察

エナンチオ区別反応において、生成する鏡像体比 (C_R/C_S) の反応温度依存性は、一般に次式に基づいて議論されている。

$$\ln \frac{C_R}{C_S} = \frac{(\Delta G_S^\ddagger - \Delta G_R^\ddagger)}{RT} = \frac{\Delta \Delta G^\ddagger}{RT} \quad (1)$$

C_R, C_S : R-, および S-鏡像体の各生成量

$\Delta G_R^\ddagger, \Delta G_S^\ddagger$: R-, および S-鏡像体に対する遷移状態での活性化自由エネルギー

この式は、定圧下において、活性化自由エネルギー差 ($\Delta \Delta G^\ddagger$) が温度変化に対し一定であれば、 $\ln(C_R/C_S)$ が $1/T$ に対して、直線関係にあることを示している。しかし、均一系エナンチオ区別反応において、たとえば、Bogdanović¹⁵⁾ は π -アリルニッケル錯体を用いる C-C 結合生成反応で、鏡像体生成比の対数値ではなく、光学収率が反応温度 ($^{\circ}\text{C}$) に対して直線関係にあるという結果を得

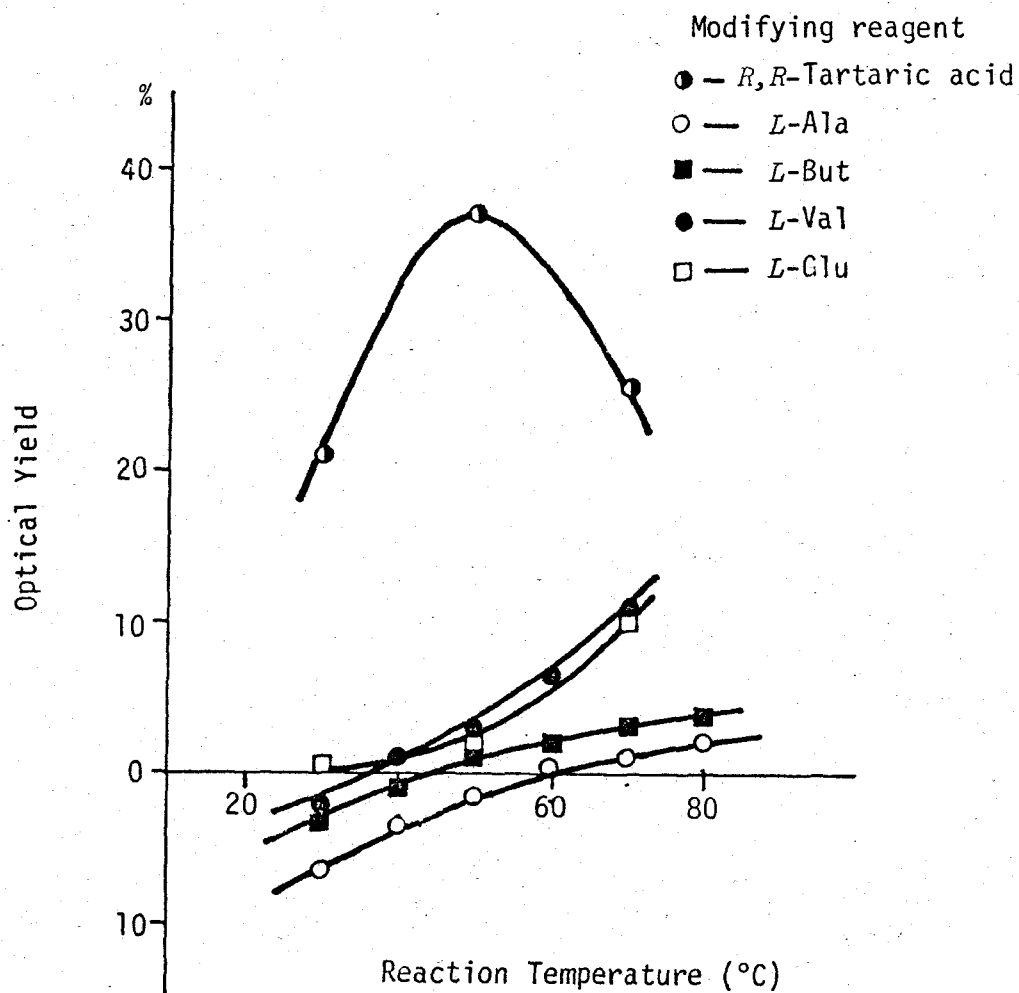
ており、Tanakaら¹⁶⁾は、オレフィンのヒドロホルミル化で、光学収率が反応温度と共に複雑に変化し、100℃から低温側に増加し、70℃で極大となり、それ以下の温度では、徐々に減少し、50℃では、零となり、そして20℃では区別方向が逆転すると報告している。また、K. Harada¹⁷⁾はC=N結合をもつ基質のジアステレオ区別水素化をPd-Cを用いておこなう、区別性と反応温度の間にTanakaらと類似の関係を得ており、エナンチオ区別反応のみならず、遷移状態でのキラル要因の明確なジアステレオ区別反応においても、区別性と反応温度の間に複雑な関係があることがうかがわれる。この様に、多くの場合、光学収率の温度変化は複雑で、 $\ln(CR/C_S)$ と $1/T$ の間に直線関係が得られる場合はむしろまれである。すなわち、これらの例は、 $\Delta\Delta G^\ddagger$ が反応温度によって複雑に変化することを示している。したがって、光学収率と反応温度の関係をより系統的に検

討すること、エナンチオ面区別反応の機構を解明する大きな手がかりになる可能性がある。

各種修飾 R-Ni 触媒を用いたアセト酢酸メチルの区別水素化反応における、光学収率と反応温度の間の関係をしらべた結果が図-(6-1)に示されている。図-(6-1)より、光学収率は、反応温度によって影響を受け、その温度依存性は用いた修飾剤の種類によって異なることがわかる。

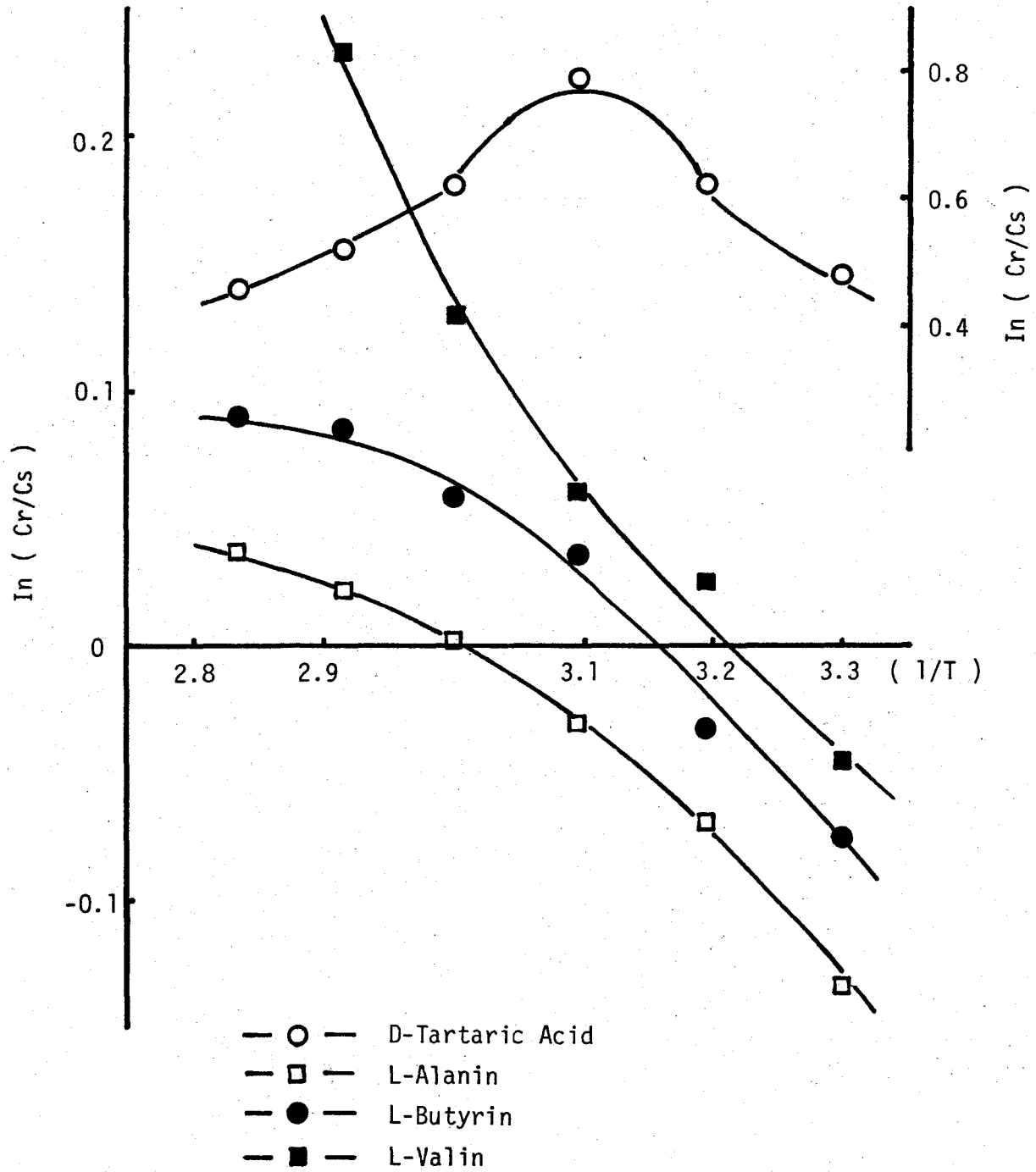
D-酒石酸修飾触媒以外の修飾触媒では、いづれも、光学収率は、反応温度に対し、光学収率零をよぎる単調な変化をする。いかえると、区別方向は、光学収率が零となる温度の前後で逆である。そして、光学収率零となる温度は修飾剤の種類によって異なる。このような結果を、Prelog 則や Cram 則に代表される立体化学的モデルで説明することはできない。一方、図-(6-1)に示した結果について、 $\ln (C_R/C_S)$ と $1/T$ の間には、図-(6-2)にみられるように、完全な直線関係は得られない。この事

Fig. 6 - 1 Effect of Temperature in Hydrogenation on Enantioface Differentiating Ability of MRNi.



* Hydrogenation of methyl acetoacetate (0.15 mol.) was carried out under atmospheric pressure of hydrogen over 0.6g of catalyst.

Fig. 6 - 2 Relationship between $\ln(Cr/Cs)$ and $1/T$.



実と区別方向が逆転することは、(1)式における、 $\Delta\Delta G^\ddagger$ すなわち、エテンチオ面区別に関与する要因が少くとも二種以上存在し、しかもそれらは互いに逆方向の区別をする性質のものであることを示唆している。

以上の事實は、従来からよくおこなわれている温度変化を考慮せずに得られた光学収率を直接反応過程の立体モデルと対応させて区別性を論じることが、あまり意味のないものであることを示している。よして、試薬や触媒の区別性は、少くともある程度広範囲にわたる反応温度における区別反応の総合的結果をもとに考察されなければならぬことを示唆している。

従って、区別反応の特性を知る上に、光学収率零に存する温度 (T_0) およびその周辺での区別方向の変化が重要な指標になると考えられる。

6-2 区別性に関する立体効果

同族体を修飾剤として用いた修飾 R-Ni 触媒の区別性の反応温度依存性をしらべ、 T_0 および区別方向の変化を指標として置換基の変化が触媒の区別性に及ぼす影響について考察を試みた。同族体として、最も単純な外部への影響力をもつアルキル基を置換基としてもつモノアミノモノカルボン酸類に注目すると、図-(6-1)にみられるように、L-バリン、L-ブチリン、L-アラニン修飾 R-Ni 触媒による反応で、 T_0 はそれぞれ $30 \sim 40^\circ\text{C}$ 、 $40 \sim 50^\circ\text{C}$ 、 $50 \sim 60^\circ\text{C}$ の間にあり、アルキル置換基についてみれば、メチル、エチル、イソプロピルの順に T_0 は低温側へ移動している。よして、区別方向の変化と反応温度の関係は、いずれの場合も同じである。一方、図-(6-3)にみられるように、アセト酢酸メチルとアセト酢酸 n-ブチルについて、L-バリン修飾 R-Ni 触媒による水素化で得られる生成物の光学収率と反応温度の関

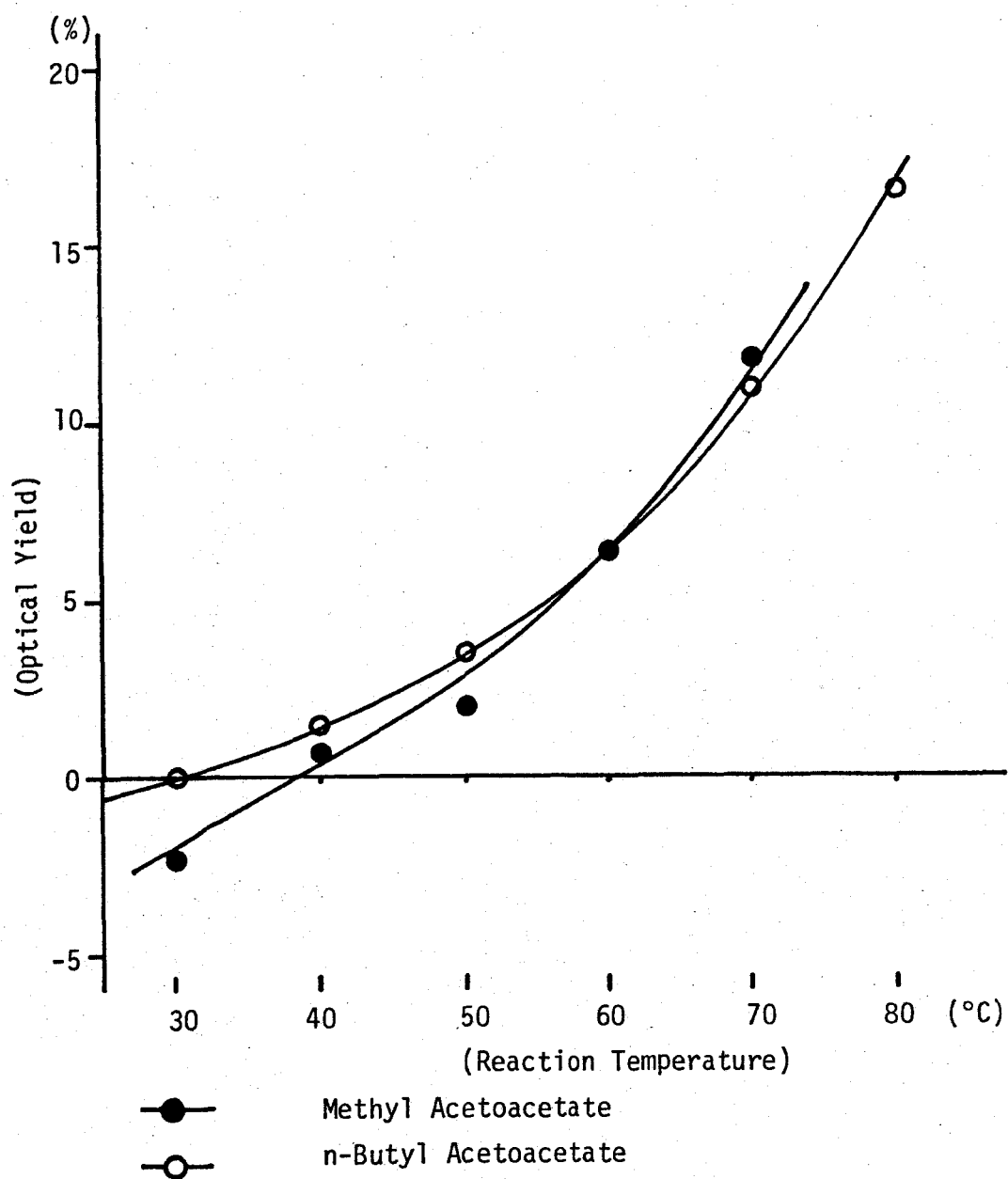


Fig. 6 - 3 Effect of Ester Moiety of Acetoacetate on Temperature Dependence of Optical Yield.

係においても、それぞれ T_0 が異っている。すなわち、基質のエステル残基がメチルから n -ブチルにかわることによっても、 T_0 は変化し、メチルエステルは n -ブチルエステルに比し高い T_0 を示している。

これらの事実は、修飾剤側のアルキル置換基も基質側のアルキル置換基も共に、これらの構造が T_0 に対して同様に影響していることを示している。したがって、これらアルキル置換基間の構造の相違は、これらの嵩高さの相異に帰せられるところが多いことから、修飾剤-基質間に作用する単純な立体障害効果が区別に関与する一因であることをこれらの事実は強く示唆している。

6-3 区別性に關与する極性効果

さきに、修飾剤のアルキル置換基によつてもたらされる立体障害効果について考察した。本節では、置換基として極性基をもつ酒石酸に注目し、これらの置換基が区別性におよぼす影響について考察する。

D-酒石酸修飾 R-Ni 触媒によるエナンチオ面区別水素化反応では、光学収率が反応温度 50~60°C 付近で顕著に変化していることが、図-(6-1) より明らかである。かつ区別性は、この反応温度付近で最大となり、この温度の前後では、区別性は低温、高温両方向で低下する。この事實は、モノアミノモノカルボン酸修飾 R-Ni 触媒の示す区別性の反応温度依存性と著しく異なる実である。また、酒石酸類は、最もよい区別性を示す修飾剤の一つであることが我々研究グループ⁴⁾によつて明らかにされている。酒石酸が修飾剤として、モノアミノモノカルボン酸といちじる

しく異なる性質を現わす要因として、構造的に挙げられる特殊性は、置換基がアルキル基ではなく、オキシ基とカルボキシ基を有していることである。さらに、これらの置換基が修飾剤-基質間の相互作用に寄与する形式として、次の二つが考えられる。すなわち、一つは静電的相互作用であり、他は水素結合様相互作用である。

この異なる相互作用を考慮において、図-(6-1)に示される結果を考察すると、50~60℃は通常水素結合の解離しはじめる温度に一致することがわかる。¹¹⁾

以上の考察から、D-酒石酸修飾R-Ni触媒の示す光学収率の凸型温度依存性は、立体障害効果と極性効果が互いに区別性に対し、逆方向に働くものであると仮定することにより解釈することができる。

6-4 α -置換基の区別性における役割

前節において、修飾剤 ($R-\underset{\times}{\text{CH}}-\text{COOH}$) の置換基 R と基質間に働く水素結合様相互作用について述べた。この事実から、 α -置換基 X と基質間にも当然水素結合様相互作用が存在することが予想されるので、より単純な構造をもつモノオキシモノカルボン酸およびその O -メチル誘導体を修飾剤とする修飾 $R-Ni$ 触媒を用いて、光学収率の反応温度依存性をしらべた結果が表-(6-1)に示されている。表-(6-1)にみられるように、 L -乳酸修飾 $R-Ni$ 触媒と L - O -メチル乳酸修飾 $R-Ni$ 触媒では、 T_0 が変化するだけでなく、 T_0 における区別方向の変化が逆転している。また、 L -2オキシ-3-メチル酪酸修飾 $R-Ni$ 触媒と L -2-オキシ-3-メチル酪酸修飾 $R-Ni$ 触媒では、 T_0 における区別方向の変化は同じであるが、 T_0 が変化している。これら L -オキシ酸修飾 $R-Ni$ 触媒と L - O -メチル誘導体修飾 $R-Ni$ 触媒の間にみられる区別性の温度依存性の差は、修飾

Table 6 - I Effect of Structure of Modifying Reagent on MRNi
on Temperature Dependence of Optical Yield.

Modifying Reagent	Reaction Temperature (°C)	Optical Yield (%)
L-Lactic Acid	30	0.00
	40	- 0.15
	50	- 0.97
	60	- 0.65
	70	- 0.86
	80	- 1.08
L-2methoxy -Propionic Acid	60	- 0.07
	80	0.33
L-2hydroxy-3methyl -Butyric Acid	30	- 3.88
	40	- 3.07
	50	- 1.89
	60	- 1.80
	70	- 0.74
	80	0.18
L-2methoxy-3methyl -Butyric Acid	40	0.00
	60	0.24
	80	1.06

剤が、基質との間に水素結合力をもちオキシ基を有するか否かということに帰することができる。また、L-0-メチル乳酸修飾 R-Ni 触媒と L-2-オキシ-3-メチル酪酸修飾 R-Ni 触媒について、これらの示す区別性の温度依存性を比較すると、T₀が置換基 R をメチル基からイソプロピル基に変えることにより、低温側に移動している。この現象は、モリブデン系触媒 R-Ni 触媒においてみられたと同様の置換基 R による立体障害効果が存在していることを示している。したがって、L-乳酸修飾 R-Ni 触媒の示す区別性の温度依存性が、L-乳酸の立体配置に対応する構造をもつ L-酒石酸による修飾 R-Ni 触媒の低温域における区別性の温度依存性と一致していることを考慮すると、L-乳酸系修飾 R-Ni 触媒と L-2-オキシ-3-メチル酪酸系修飾 R-Ni 触媒においてみられる区別性の温度依存性の相違は、アルキル置換基であるメチル基とイソプロピル基の差に帰することができる。すなわち、オキシ基による、

基質との水素結合様相互作用はアルキル置換基による立体障害効果と逆方向の区別性を触媒にもたらすが、イソプロピル基がメチル基に比し、はるかに大きな立体障害効果も区別性において発揮するため、L-乳酸系修飾R-Ni触媒では、区別性の温度依存性は逆転するが、L-2-オキシ-3-メチル酪酸系修飾R-Ni触媒では、 T_0 が変化するととどまっていると解釈することが出来る。

以上の考察から、 α -オキシ基による基質との水素結合様相互作用もアルキル置換基による立体障害効果と逆方向の区別性を触媒にもたらすと考えられる。

7章 反応条件と T_0 の関係

反応条件として、水素圧、および溶媒の変化が、 T_0 におよぼす影響をL-バリン修飾R-Ni触媒を用いてしらべた結果が表-(7-1)に示されている。

表-(7-1)より、 T_0 は水素圧により影響をうけていないが、溶媒によって変化することがわかる。この結果は、水素圧が基質のエナンチオ面区別性にほとんど関与していないこと、および用いる溶媒の種類によって、基質と修飾剤の間の相互作用が変化することを示している。すなわち、水素結合の状態を大きく変えることが予想される極性溶媒の存在が顕著に区別性に影響を及ぼしていることから、溶媒が水素結合に近い基質-修飾剤間の相互作用に影響をあたえていることが考えられる。

57

Table 7 - I Effect of Hydrogen Pressure and Solvent on Temperature Dependence of Enantioface Differentiating Ability of MRNi.

Hydrogen Pressure	Reaction Temperature (°C)	Solvent	Sign of Optical Yield
Atmospheric Pressure	30	—	—
	40		+
40 Kg/cm ²	30	—	—
	40		+
Atmospheric Pressure *	40	EtOH	—
	50	EtOH	+

* Hydrogenation of methyl acetoacetate (5 ml) in 30 ml of ethanol was carried out over 0.6g of catalyst.

8章 水素化反応過程における

立体区別段階の考察

前章までに得られた結果を総合して、反応の律速段階である水素化とエナンチオ面区別との間の関係について考察する。

修飾 R-Ni 触媒によるアセト酢酸エステルのエナンチオ面区別水素化において、3章で述べたように反応が表面反応律速で進行する事実 および光学純度既知の3-オキシ酪酸メチルをラネーニッケル触媒と水素の存在下で長時間振盪接触することによっても、その光学純度に変化がみとめられない事実から、エナンチオ面区別過程は、少くとも触媒表面における水素化過程以前であると考えられる。以上の前提から、エナンチオ面区別水素化において、基質とキラルな修飾剤の間に生じるジアステレオメリックな関係にある二つの吸着種 (I) および (II) が触媒表面において

存在し、これらの吸着種と吸着水素が Langmuir-Hinshelwood 型の機構に従い、触媒表面上で反応すると仮定すると、各鏡像体を生成する速度 v_R, v_S は次式のようになる。

$$\begin{cases} v_R = k_R \theta_R \theta_H \\ v_S = k_S \theta_S \theta_H \end{cases} \quad (2)$$

$$\text{ただし、} \quad v = -\frac{d[C]}{dt} = v_R + v_S \quad (3)$$

v_R, v_S : R-, および S-鏡像体の生成速度

k_R, k_S : 基質吸着種 (I) および (II) に対する表面反応の速度定数

$\theta_R, \theta_S, \theta_H$: 基質吸着種 (I) および (II) と水素の吸着率

(2) 式において、 θ_H は共通であると考えられる。

また、液相の反応では、気相での反応に比べて、単位体積当りの分子数は大きく、触媒表面は、各吸着種で飽和されていると考えられる。したがって、(2), (3) 式において、次の関係が満たされなければならない。

$$\theta_R + \theta_S + \theta_H (+ \theta_{\text{soln}}) = 1 \quad (4)$$

θ_{soln} : 溶媒の吸着率

一方、反応初期において、生成する鏡像体の比率は変化率に無関係であることが確かめられている(2章において述べた)ので、鏡像体生成比 (C_R/C_S) は、 v_R と v_S の比として表わすことができる。

$$\frac{C_R}{C_S} = \frac{v_R}{v_S} = \frac{k_R \theta_R}{k_S \theta_S} = \frac{k_R K_R}{k_S K_S} \quad (5)$$

$$k = k', \quad \theta_R = K_R [C], \quad \theta_S = K_S [C]$$

(5) 式から、次の関係が導びかれる。

$$\begin{aligned} - \ln \frac{C_R}{C_S} &= \frac{(\Delta G_R^\ddagger - \Delta G_S^\ddagger)}{RT} + \frac{(\Delta G_R - \Delta G_S)}{RT} \\ &= \frac{(\Delta \Delta G^\ddagger + \Delta \Delta G)}{RT} \quad (6) \end{aligned}$$

$\Delta G_R^\ddagger, \Delta G_S^\ddagger$: 基質吸着種 (I), (II) に対する

水素化の活性化自由エネルギー

$\Delta G_R, \Delta G_S$: 基質吸着種 (I), (II) に対する

吸着の自由エネルギー

(6)式は、6章における(1)式と等しく、各鏡像体の生成比が、 k_R と k_S の差に基づく水素化の活性化自由エネルギー差($\Delta\Delta G^\ddagger$)、および θ_R と θ_S の差に基づく吸着過程における自由エネルギー差($\Delta\Delta G$)によって支配されることを示している。

エナンチオ面区別反応において、各鏡像体を生成する速度 v_R 、 v_S は互いに独立したものではなく、(3)式に示すように、 $v = v_R + v_S$ として制限されている。従って、上述の k_R と k_S を単独に評価することはできない。しかし、4章、5章で述べたように、修飾剤および基質のエステル残基が、反応速度と区別性に対して、互いに独立した役割を果たしており、かつ3章で述べたように反応のみかけの活性化エネルギーが修飾剤あるいは基質のエステル残基の種類によらず一定であること等は、水素化の活性化自由エネルギーに支配される k_R と k_S の値にほとんど差のないことを示唆している。そして、6章において述べた如く、区別性の反応温

度依存性が単純でないことも、区別が単純に k_R と k_S の相違に基づくものでないことを支持するものである。

触媒表面において、基質が修飾剤とジアステリックな関係にある二種の吸着状態になる時、これらの間には、当然吸着過程における自由エネルギー差が存在すると考えられる。したがって、4章での結果、すなわち、モノアミノモノカルボン酸修飾 $R-N_2$ 触媒においてみられたように反応速度が一定であり、みかけの速度論的パラメーターが同じであるにもかかわらず、用いる修飾剤の種類によって、区別性が異なっていることから、鏡像体生成比が k_R と k_S の差よりもむしろ、 $(\theta_R + \theta_S)$ を一定にする条件で、水素化と独立した修飾剤-基質間の相互作用に基づく触媒表面での二種の吸着種 (I) と (II) の濃度差によって支配されると考えるのが妥当であろう。

以上の考察から、水素化過程に先行する吸着

過程において、修飾剤-基質間の相互作用が、修飾剤とジアステレオメリックな関係にある二種の吸着種を $\theta_R + \theta_S + \theta_H = 1$ の条件下に異なる割合で与えることにより、基質のエナンチオ面区別がおこなわれているという結論が間接的ではあるが、導びかれる。

結 論

- [1] 修飾 R-Ni 触媒によるアセト酢酸エステルのエナンチオ面区別水素化において、反応は表面反応律速で進行し、水素化機構が修飾剤あるいは基質のエステル残基の種類によって変化しないことが明らかとなった。
- [2] 修飾剤が二つの互いに独立した役割を果たしていることが明らかとなった。すなわち、一つは触媒の活性領域の広さを規定することで反応速度を制御し、他は触媒表面にキラルな環境を提供し、基質のエナンチオ面を区別する機能を果たしていることである。
- [3] 基質エステル残基の反応速度に及ぼす影響が単位触媒表面当りの吸着分子数に関連していることが明らかとなった。
- [4] エナンチオ面区別性が反応温度に依存すること、および区別方向の逆転する温度 (T_0)

が一般に存在し、 T_0 および触媒の区別能力の反応温度依存性が立体区別反応の機構を解明する上に重要な指標となることを見出した。そして、 T_0 および区別性の反応温度依存性等の変化から、エナンチオ面区別に関与する要因として、立体障害効果と水素結合性相互作用が修飾剤-基質間に働いていることが結論された。

[5] 上記の結論を総合し、反応と区別が互いに独立したものであり、基質のエナンチオ面区別が反応の律速段階である水素化過程に先行する基質の吸着過程においておこなわれていると推論されるにいたった。

実験の部

・ 修飾 R-Ni 触媒の調製

19.5 g の R-Ni 合金 (Ni:Al = 42:58) を 20% 苛性ソーダ溶液 260 ml 中に攪拌しながら徐々に約 18 分間を要して投入する。この間、アルカリ溶液の温度を 20 ± 2 °C に保つ。投入完了後、この混合液を 77 ± 2 °C に 45 分間保った後、室温に 1.5 時間静置する。その後、1 回に 650 ml の脱イオン水を用い、4 回洗浄する。この様にして得られた R-Ni 触媒から必要量の触媒を水中で精秤し、これをすでに所定の PH に調整してある 1% 修飾剤水溶液* 100 ml 中に注ぎ、5 分毎に

* 修飾剤水溶液の PH の調整には、苛性ソーダを用いた。修飾剤水溶液の PH の値として、オキシ酸、モノアミノジカルボン酸 には 5.1, ジアミノモノカルボン酸 には 9.6, ヒステジン には 7.7 をそれぞれ用いた。他の修飾剤の場合、1% 水溶液をそのまま用いた。

攪拌しながら、0℃に15分間待つ。修飾完了後
ただちに修飾剤水溶液をデカンテーションにより除く。

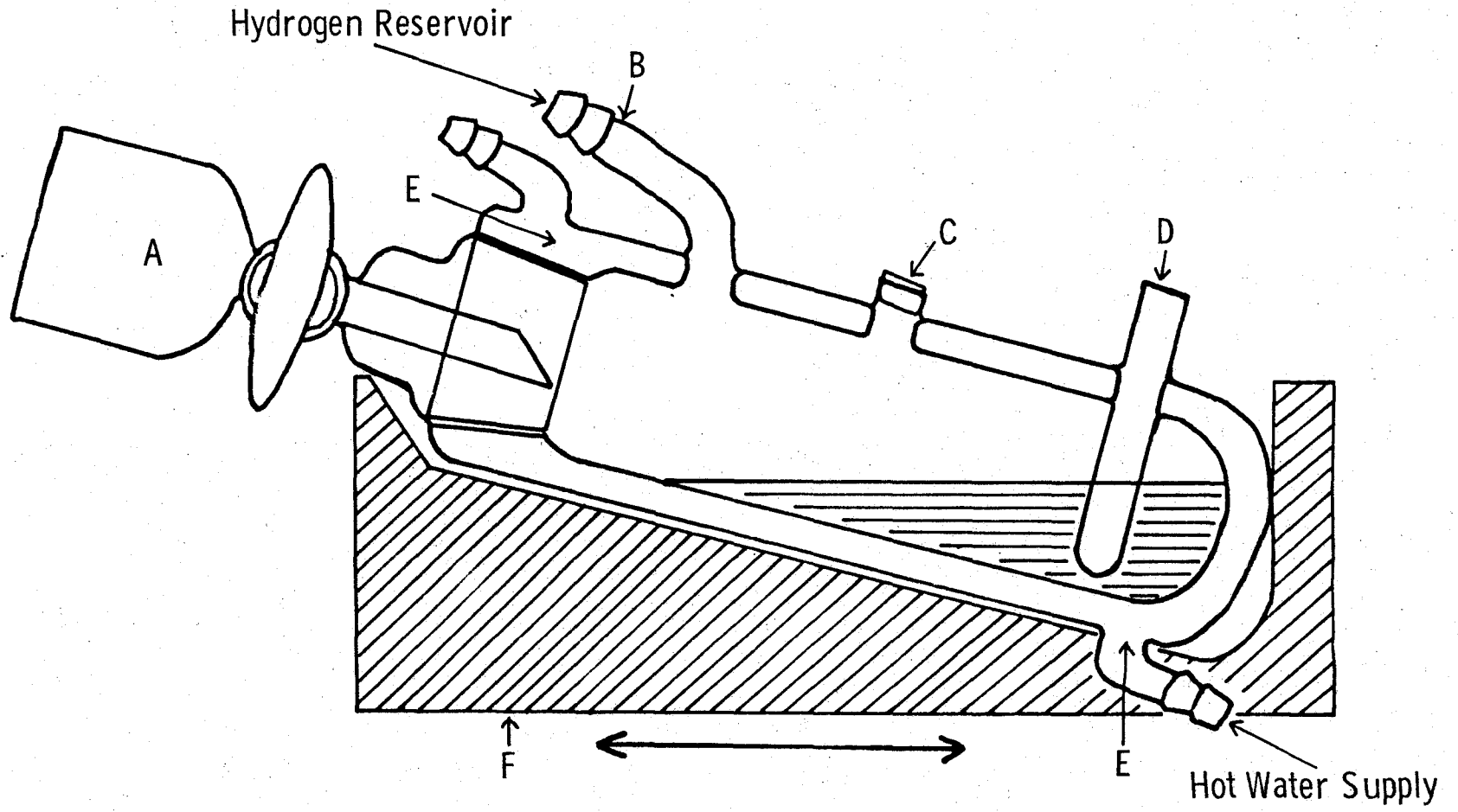
○ エタンチオ面区別水素化

上記の操作で得た修飾 R-Ni 触媒を触媒
量 0.6g に対して、10 ml の脱イオン水で 1 回、さらに
50 ml のメタノールで 3 回洗浄する。この触媒とア
セト酢酸エステル 0.15 モルをすでに水素で置換
してある内容積 100 ml の図-1 に示すような保
温ジャケット付の反応容器に入れ、すみやかに振
盪を開始し、所定の反応温度で水素化をおこな
う。溶媒を用いて反応をおこなう場合には、まず
触媒を所定量の溶媒の一部と共に反応容器に
入れた後、残りの溶媒に基質を加えた溶液を
入れ、上記の操作により水素化をおこなう。

○ 反応速度の測定

修飾 R-Ni 触媒によるアセト酢酸エステルの常
圧エタンチオ面区別水素化において、生成物が
3-オキシ酪酸エステルのみであることを加える

Fig. - 1



ロマトグラフにより確認したので、水素吸収速度をもって反応速度とした。本論文において記した反応速度は、振盪開始 10 分後の 1 時間における水素吸収量で示されている。

○ 光学収率の測定

変化率 40% 未満で反応を停止し、反応液を触媒と分別した後、減圧蒸留で沸點 60~63

°C/12 mm の留分を集めて、10 cm の観測管で旋光度を測定し、その値から次式により生成物の光学収率を決定した。

(生成物の光学収率) =

$$\frac{(\text{試料の旋光度}) \times 10^4}{(\text{光学活性な生成物の旋光度}) \times (\text{試料中の生成物の比率})}$$

この式は 3-オキシ酪酸メチルについて、光学純度と旋光度の関係 (四-2)、および光学純度の異なる 3-オキシ酪酸メチルのアセト酢酸メチルに対する比率とその混合液の旋光度との間の関係 (四-3) がそれぞれ原案を通る直線関係で

Fig. — 2 Relationship between Optical Purity and Optical Rotation.

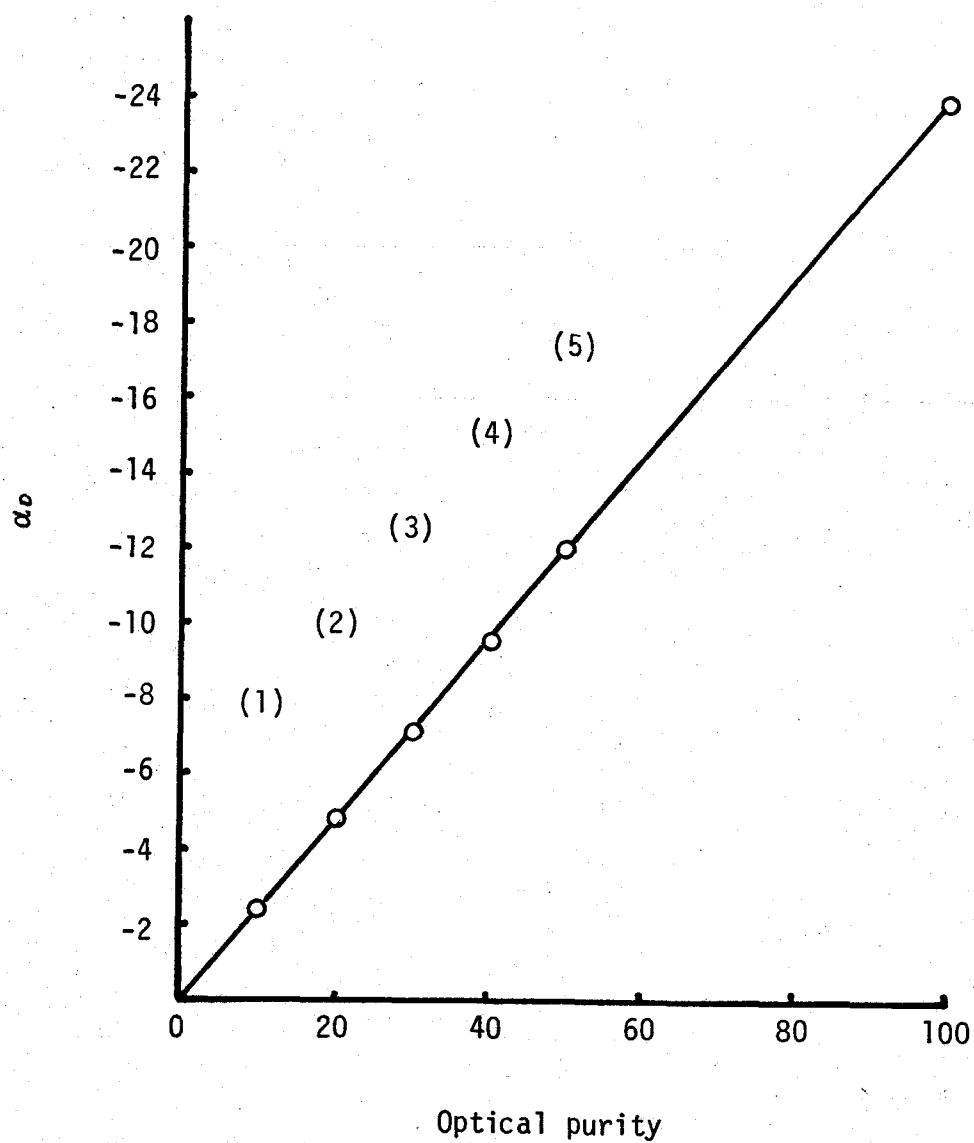
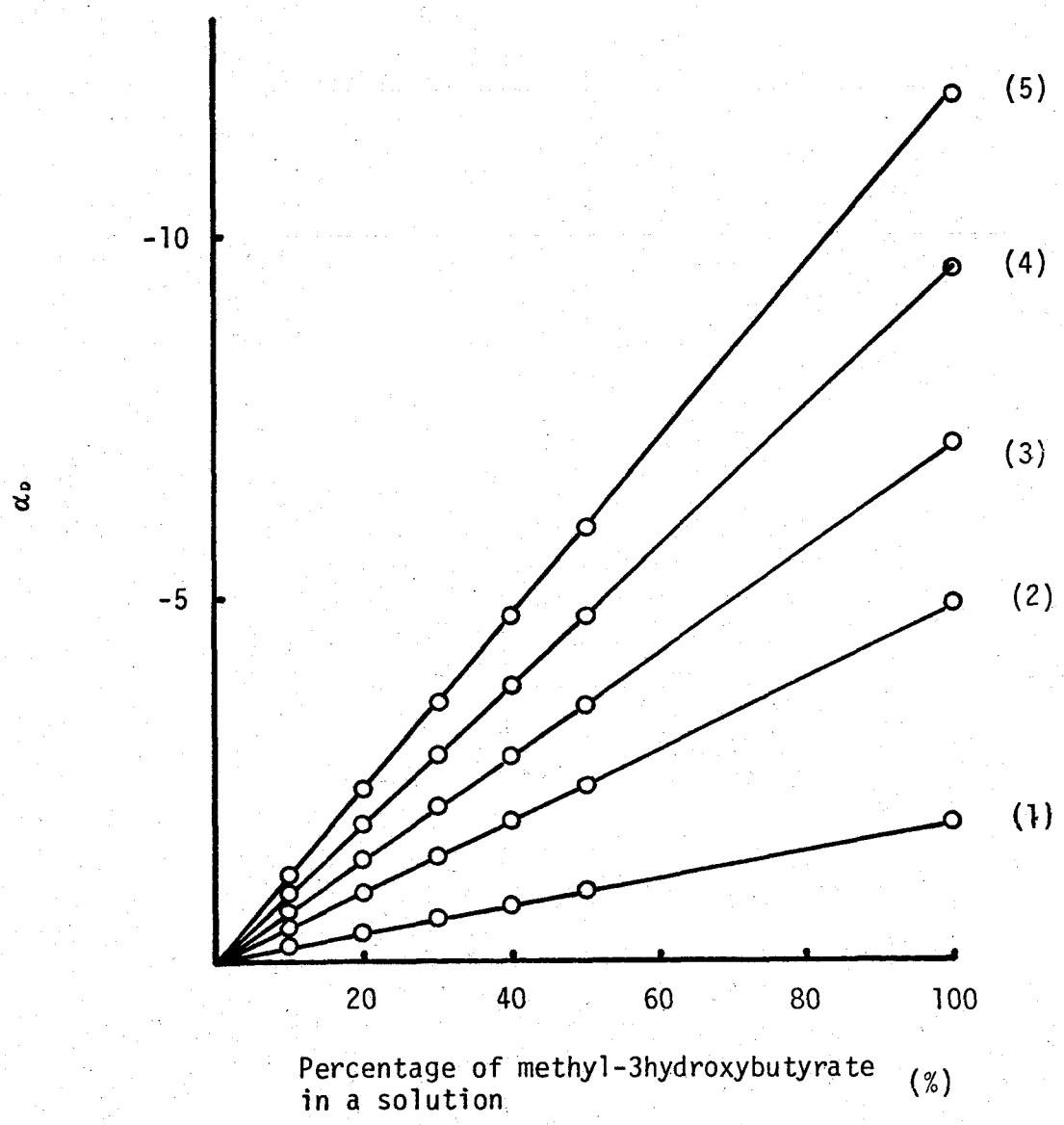


Fig. — 3 Relationship between Optical Rotation and Proportion of Methyl-3hydroxybutyrate in Methyl-Acetoacetate Solution.



あることに基づいて導びかれる。上述の留分中に含まれる生成物と基質の比率はガスクロマトグラフィーにより決定した。

◦ 触媒表面に吸着した修飾剤の定量

micro-Kjeldahl 法¹⁸⁾により、触媒表面に吸着したアミノ酸を定量した。

◦ アセト酢酸エステルの比重の測定

内容積 2.0539 ml のピピメーターを用い、25℃で各種アセト酢酸エステルの比重を測定した。

◦ アセト酢酸エステルの合成

ジケテンとアルコールから Lawesson らの方法¹⁹⁾で対応するアセト酢酸エステルを合成した。

アセト酢酸 n-ブチル b.p. 86 °C/17mm

アセト酢酸 iso-ブチル b.p. 82~84 °C/13mm

アセト酢酸 n-ブチル b.p. 92~94 °C/10mm

アセト酢酸 tart-ブチル b.p. 82~84 °C/13mm

メチルエステルとエチルエステルは市販品をそのまま用いた。

○ (R)-3オキシ酪酸 エステルの合成

DL-3オキシ酪酸からキニーネを用いる Levene の方法²⁰⁾で光学分割して得られた (R)-3オキシ酪酸をジアゾメタンでエステル化することにより (R)-3オキシ酪酸メチルを合成した。他の (R)-3オキシ酪酸エステルについては、(R)-3オキシ酪酸メチルからエステル交換によって合成した。

(R)-3オキシ酪酸メチル $\alpha_{578}^{25} = -23.83$

(R)-3オキシ酪酸エチル $\alpha_{578}^{25} = -15.90$

(R)-3オキシ酪酸 n-7°Dピロ $\alpha_{578}^{25} = -14.51$

(R)-3オキシ酪酸 iso-7°Dピロ $\alpha_{578}^{25} = -14.39$

(R)-3オキシ酪酸 n-7°4ル $\alpha_{578}^{25} = -14.30$

○ 修飾剤の合成

L-乳酸 および L-2オキシ-3メチル酪酸 はそれぞれ対応するアミノ酸 L-アラニン, L-バリン より Winitz ら²¹⁾の方法で合成し、L-2メトキシプロピオン酸 および L-2メトキシ-3メチル酪酸 はそれぞれ対応する L-オキシ酸 から E.M. Ullmer ら²²⁾の方法で合成した。また、L-N,

N-ジメチルアラニンと L-ω-N,N-ジメチルリジンとはそれぞれ L-アラニン, L-α-N-アセチルリジンから R. E. Bowman²³⁾の方法で合成し、L-N-メチルバリンは L-N-ベンジルバリンより P. Quitt²⁴⁾の方法で合成した。これらの修飾剤の比旋光度は表-1 に示されている。

表-1 修飾剤の比旋光度

修飾剤	比旋光度 $[\alpha]_D$	文献値
L-乳酸 (Zn 塩として)	$-7.9^\circ (c=2, H_2O)$	$-8.0^\circ (H_2O)$
L-2オキシ-3メチル酪氨酸	$-1.0^\circ (c=2.5, H_2O)$	$-1.0^\circ (H_2O)$
L-2オキシ-7-ピロニオン酸	$-69.12^\circ (meat)$	-75.47°
L-2オキシ-3メチル酪氨酸	$-77.60^\circ (meat)$	
L-N,N-ジメチル-アラニン	$+8.5^\circ (c=3, H_2O)$	$-8.7^\circ (H_2O)$ (但し、D-体)
L-N-メチル-バリン	$+33^\circ (c=1, 6NHCl)$	$+33.1^\circ (6NHCl)$
L-ω-N,N-ジメチル-リジン (モ) 塩酸塩として)	$+12^\circ (H_2O)$	

謝 辞

本研究にあたり、終始御指導を賜りました大阪大学蛋白質研究所泉美治教授、田井晰助教授、原田忠夫助手はじめ研究室の皆様へ深く感謝いたします。

また、有益なる御意見を賜りました東京工業大学安盛岩雄教授、大阪市立衛生研究所今井田雅示氏へ深謝の意を表します。

さらに、NMR測定をしていただいた大阪大学蛋白質研究所阿久津秀雄助手、大阪大学基礎工学部寺脇義男技官ならびに元素分析をしていただいた大阪大学蛋白質研究所の小畠愛子の諸氏へ感謝いたします。

- 1) (a) H. Fukawa, Y. Izumi, S. Komatsu, and S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 35, 1703 (1962)
(b) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, and S. Akabori, *ibid.*, 36, 21 (1963)
- 2) Y. Izumi, M. Imaida, T. Harada, T. Tanabe, S. Yajima, and T. Ninomiya, *ibid.*, 42, 241 (1969)
- 3) Y. Orito. et. al., private communication
- 4) (c) T. Ninomiya, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 45, 2524 (1972)
(d) T. Ninomiya, *ibid.*, 45, 2548 (1972)
(a) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, and S. Akabori, *ibid.*, 36, 155 (1963)
(b) Y. Izumi, T. Harada, T. Tanabe, and K. Okuda, *ibid.*, 44, 1418 (1971)
- 5) Y. Izumi, *Angew. Chem. internat. Edit.*, 10, 871 (1971)
- 6) T. Ninomiya, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 45, 2551 (1972)
- 7) T. Harada, *ibid.*, 48, 3236 (1975)
- 8) N. Ueda. et. al., unpublished
- 9) W. Suetaka. et. al., unpublished
- 10) J. A. Groenewegen and W. M. H. Sachtler, *J. Catalysis*, 33, 176 (1974)
- 11) I. Yasumori, Y. Inoue, K. Okabe, and Y. Izumi, *Japan and USSR Seminar on Catalyst (Alama, Ata, USSR)*, 1974, preprint
- 12) L. H. Gross and P. Rys, *J. Org. Chem.*, 39, 2429 (1974)
- 13) I. Iwamoto, T. Yoshida, T. Aonuma, and T. Keii, *ibid.*, 91, 1050 (1970)
- 14) (a) S. Kishida and S. Teranishi, *J. Catalysis*, 12, 90 (1968)
(b) Y. Orito and S. Imai, *Rept. Government Chem. Ind. Res. Inst., Tokyo*, 11, 453 (1960)
(c) T. Freud and M. H. Hulkurt, *J. Phys. Chem.*, 61, 909 (1957)
- 15) B. Bogdanović, *Angew. Chem. internat. Edit.*, 12, 954 (1973)

- 16) M. Tanaka, Y. Watanabe, T. Mitsudo, and Y. Takegami, Bull. Chem. Soc. Japan, 47, 1698 (1974)
- 17) K. Harada and T. Yoshida, Chem. Commun., 1071 (1970)
- 18) (a) J. A. Kuck, A. Kingsley, D. Kinsey, F. Sheehan, and G. f. Swigert, Anal. Chem., 22, 604 (1950)
(b) Miller and Houghton, J. Biol. Chem., 159, 373 (1945)
- 19) S. O. Lawesson, S. Gronwall, and R. Sandberg, Org. Syn., Coll. Vol. V., 155
- 20) P. A. Levene and H. L. Haller, J. Biol. Chem., 65, 49 (1925)
- 21) M. Winitz, L. Bloch-Frankenthal, N. Izumiya, S. M. Birnbaum, C. G. Baker, and J. P. Greenstein, J. Am. Chem. Soc., 78, 2423 (1956)
- 22) E. M. Üller, M. Bauer, and W. Runder, Z. Naturforfchung, 14, B, 209 (1959)
- 23) R. E. Bowman and H. H. Stroud, J. Chem. Soc., 1342 (1950)
- 24) P. Quitt, J. Hellerbach, and K. Vogler, Helv. Chem. Acta., 46, 327 (1963)