耐移行性は荷重 100 g/cm², 70°C, 24 時間行ない、耐熱性は 180°C, 1 時間行なった。その結果を表 4 に示す。表中 A は不変、B はわずかに変色または着色、C はかなりの変色または着色を示す。

3 結果の考察

3.1 カップリングおよびレーキ化反応

3-トリフルオルメチルアニリン-6-スルホン酸のジアゾニウム化合物は水に対する溶解度が小さいため、ジアゾ化後微細結晶として析出する。このため分散剤（花王石鹼製レベノール C 100）を加えて十分分散させることが必要である。このジアゾ化合物は室温で安定であり、カップリング反応の速度もあまり大きくないため、pH 7.5~9 の条件下で 4~6 時間で完結する。またレーキ化は既報¹⁾の場合と異なり容易に行なわれ、ほぼ完全にレーキ化することができる。

3.2 色相

合成した顔料は表 3 に示したように、黄色系の色相を示し、主波長は 568~574 mμ にあってカップリング成分の置換基による影響は比較的小さい。置換基の種類による主波長の移行も一般の場合と同様の傾向があるが、3-位の F, Cl, NO₂, CF₃ 基の影響を比較すると CF₃ 基が NO₂ 基の場合より長波長側に移行しているのが注目される。すなわちハメット則の σ_m は NO₂ > CF₃ > Cl > F の順であるが、主波長は CF₃ > NO₂ > Cl > F の順に短波

長側に移行し、この原因はよくわからない。

3.3 耐光性

顔料の印刷紙、塩化ビニルシートにおける耐光性は表 4 に示したようである。印刷紙についての結果をみると、一般的にカップリング成分に置換基のない顔料 (I), CH₃ (II, III), OCH₃ (V, VI) 基のような電子供給基の存在するものは耐光性が良好になり 50 時間以上の露光に耐えるが、これに対し NO₂, CF₃ 基のような電子吸引基が置換した顔料は耐光性が悪くなり 20 時間以内に退色する。しかし OCH₃ 基が 2 個置換した顔料 (XIII) は Cl, OCH₃ 基の置換したもの (XII) よりかえって耐光性は悪くなるようである。すなわち、CF₃ 基が 1 個置換したジアゾ成分を使用した本顔料ではカップリング成分に電子供給基が存在すると耐光性は良好となるが、この置換基が 2 個以上置換すると顔料分子全体の電子密度分布のバランスがくずれて耐光性は悪くなり、この結果は既報¹⁾の場合と同じ傾向にある。またレーキ金属の種類では Ca が Ba の場合より耐光性は良好となるようである。塩化ビニルシートでは耐光性は一般的に良好ではなく、置換基の影響と印刷紙の場合とは異なるが、これは顔料の分散、媒質との相互作用などのためと考えられる。

(昭和 40 年 4 月、日本化学会第 18 年会講演)

塩化ビニルシートの作成、耐熱、耐移行性試験を行なっていた三菱モンサント化成名古屋工場のかたがたに感謝します。

金属イオン共存下におけるサリチルアルデヒド誘導体の触媒作用による 光学活性グルタミン酸のラセミ化反応

(昭和 41 年 6 月 29 日受理)

吉川貞雄^{*1}・久我和彦^{*2}・上田陽一郎^{*3}・後藤正文^{*1}・杉山広和^{*4}

効率のよい α -アミノ酸のラセミ化触媒をうることを目的として、種々のサリチルアルデヒド誘導体を合成し、金属イオンの共存下におけるラセミ化能力を測定するとともにラセミ化に必要な構造上の特長を検討した。

サリチルアルデヒド誘導体とグルタミン酸によって生成したシップ塩基の金属キレート化によるラセミ化反応には、芳香族上の置換基の影響が強くあらわれ、pH 10.0, 80°C, Cu²⁺ イオン存在下では、4-ニトロ > 6-ニトロ > 3,5-ジニトロ > 5-ニトロ > 3-ニトロ > 4-スルホ > 5-スルホ > 置換基なし > 3-エトキシ > 4-ヒドロキシの順序となる。このうちニトロ基を有するものは、4 位、6 位、3,5 位のものは pH 10 で時間の経過とともに活性が低下し、3 位および 5 位のものは pH 11 で低下が認められるのに対し、スルホン酸誘導体には活性の低下が認められなかった。

1 緒言

α -アミノ酸の光学異性体のうち需要が多いのは天然に産する L 体に限られている。一方、工業的合成法による α -アミノ酸はラセミ体であり、光学異性体に分割する必要がある。このさい、

非天然型の光学異性体はさらに別の用途が有利に展開されないときには、ラセミ化反応を行ない、さらに光学分割すれば天然型の α -アミノ酸がえられる。一方、ビタミン B₆ の一つとして知られているピリドキサル (I) が Cu²⁺ イオンの共存下でトランスアミノ化反応やラセミ化の接触作用¹⁾を行なうことが知られており、その作用機構についても研究がなされている²⁾。この場合、2 位のメチル基、

*1 Sadao YOSHIKAWA, Masafumi GOTŌ 東京大学工学部：東京都文京区本郷。

*2 Kazuhiko KUGA 旭硝子研究所：横浜市神奈川区羽沢町松原。

*3 Yōichirō UEDA ダイセル研究所：埼玉県入間郡大井村大字鶴ヶ岡。

*4 Hirokazu SUGIYAMA 日本板硝子舞鶴工場：舞鶴市大波下小字浜田。

1) E. E. Snell, J. Olivard, D. E. Metzler; *J. Biol. Chem.*, 199, 669 (1952).

2) E. E. Snell, D. E. Metzler, M. Ikawa; *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 648 (1954).

および 5 位のオキシメチル基は触媒作用とは一応無関係であることが明らかにされているので、作用物質の本質的な構造は (II) のようになる。さらにピリジン環の窒素の電子吸引作用をフェニル基のパラ位に置換したニトロ基におきかえた 4-ニトロサリチルアルデヒドでもこの触媒作用を有することが認められ、さらにサリチルアルデヒド、*o*-アミノベンズアルデヒド、*o*-ホルミル安息香酸などの化合物が金属イオンの共存下でアミノ酸のラセミ化反応を促進することが認められた⁹⁾。

(II)

本研究では、より効率の高いラセミ化触媒をうることを目的として種々のサリチルアルデヒド誘導体を合成し、そのラセミ化能力を検討するとともに、これらの化合物から官能基を欠いたものを検討し、その活性の有無から、ラセミ化に必須の構造を検討した。

Snell⁴⁾によれば、アルデヒドのパラ (またはオルト) 位に電子吸引基があることが必要であるが、Pullman⁵⁾によれば、置換基の位置が変わってもかなりの活性が期待できるので、サリチルアルデヒドの種々の位置にスルホン基、ニトロ基、スルホンアミド基を置換した化合物を合成して活性の比較を行ない、Snell と Pullman の説についても比較検討した。

ラセミ化反応はピリドキサールの例¹⁾にならぬ、反応はアルカリ性で行ない、

- 1) 各種金属イオンの反応促進効果
- 2) pH の影響
- 3) 置換基の位置、種類の相違による反応性の比較
- 4) アルデヒドのオルト位に水酸基を有しない場合のラセミ化能力

を検討した。ラセミ化の度合は旋光度変化から求めたが、実際にこの反応がラセミ化であることはアミノ酸の回収によって確かめた。

2 実 験

2.1 溶液の調整

アミノ酸溶液：L-グルタミン酸モノナトリウム 0.2 mol と金属イオン 0.004 mol を水に溶かし、pH 計で 2N-水酸化ナトリウムにより 20°C で所定の pH に合わせ、全量がメスフラスコで 200 ml になるようにする。

触媒溶液：20°C で所定の pH に調整した 0.05 mol Borate Buffer 溶液⁶⁾に触媒となるサリチルアルデヒド誘導体 0.001 mol を溶解し全量をメスフラスコで 50 ml とする。

2.2 ラセミ化反応

- (1) アミノ酸溶液 5 ml と触媒溶液 5 ml を封管中にいれる。
- (2) 一定時間、一定温度で反応させる。反応は精度 $\pm 0.03^\circ\text{C}$ の恒温槽中で行なった。
- (3) 反応終了後、冷却し 5N 塩酸 10 ml を加え反応を停止させる。

(4) この溶液の旋光度を測定する。旋光計は精度 $\pm 0.005^\circ\text{C}$ の自動旋光計を用い、10 cm の角形セルを用い、波長は 589 m μ を使用した。

ラセミ化率 (全量に対するラセミ体の割合) は次式により算定した。

$$\text{ラセミ化率} = \frac{(\text{未反応溶液の旋光度}) - (\text{反応後の旋光度})}{\text{未反応溶液の旋光度}} \times 100 = \frac{\alpha_0 - \alpha}{\alpha_0} \times 100$$

2.3 アミノ酸の回収⁷⁾

イオン交換樹脂アンバーライト IR 120 (カチオン交換体) と IRA 410 (アニオン交換体) をそれぞれ径 20 mm のカラムに入れ十分前処理調整^{2,8)}を行なう。

ラセミ化反応後塩酸を加えた溶液 50 ml を水で約 800 ml にうすめ、ゆっくりカチオン交換樹脂カラムを通す。ついで樹脂を水約 1 l で十分洗い、2N アンモニア水 1 l で展開する。展開液は減圧濃縮して完全にアンモニアを除き、これを約 800 ml にしてアニオン交換樹脂カラムを通す。水洗後 1N 塩酸 1 l で展開する。この展開液を濃縮乾固するとグルタミン酸が塩酸塩の形でえられた。

2.4 触媒として用いたサリチルアルデヒド誘導体の合成

(a) サリチルアルデヒド-4-スルホン酸ナトリウム *m*-フェノールスルホン酸ナトリウム 88.2 g (0.45 mol) を 1.2 l の水にとかし 42% 水酸化ナトリウム水溶液 300 ml (180 g の NaOH を含む) とクロロホルム 72.3 ml (0.9 mol) を加えて 2 l の三つ口フラスコ中で激しくかきまぜながら 4 時間反応させる。その後、温度を 80°C に上げてさらに 2 時間かきまぜを続ける。

反応混合物を冷却後、濃塩酸で中和し (約 150 ml 必要) 濃縮する。析出する食塩を除きながら濃縮を続け、液量を 1/5~1/10 にし、ロ液にアニリン 80 g と濃塩酸約 77 ml (アニリン塩酸塩に相当) を加え冷却する。黄色の固体であるサリチルアルデヒド-4-スルホン酸アニリン塩とアニリンのシッフ塩基をロ別し、水洗乾燥する。収量 8.0 g, 収率 4.8%。

上でえられた粗シッフ塩基 5 g を 1 l の水に加熱溶解する。熱時、活性炭処理を行ない、黄色ロ液を室温に放置すると、徐々に、光沢のある薄片状の結晶が析出してくる。十分冷却したのちロ別水洗する。得られた結晶は薄片状で黄色である。再結晶収率 57%。C₁₉H₁₈O₄N₂S として、

Calc. C: 61.77, H: 5.12, N: 7.50, S: 8.66

Obs. C: 61.60, H: 4.90, N: 7.56, S: 8.66

つぎにシッフ塩基の加水分解を行なった。

すなわちシッフ塩基を水に懸濁し、ほぼ等モルの炭酸ナトリウムを加え、水蒸気蒸留によりアニリンを分離する。完全にアニリンを分離したのち液を希塩酸で中和、濃縮してサリチルアルデヒド-4-スルホン酸ナトリウム塩を得る。これを熱時活性炭で処理し、ロ液にエタノールを加えると粉末として得られる。収率 44%, 水で再結晶すると柱状晶が得られる。収率 80%。C₇H₆O₆SN_a として、

Calc. C: 37.50, H: 2.25, S: 14.30

Obs. C: 37.69, H: 2.41, S: 14.30

7) 実験化学講座, 23, 232: 蛋白質化学, I, p. 47.

8) 化学実験操作法, 続編, I, p. 73.

3) 大野 光, 佐々治一郎, 原 稔, 日特 295, 110.

4) E. E. Snell, D. E. Metzler, M. Ikawa; *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 648 (1954).

5) B. Pullman, A.-M. Perault, C. Vademoro; *Biochim. Biophys. Acta.*, 46, 555 (1961).

6) Sørensen; *Ergeb. Physiol.*, 12, 393 (1912).

(b) サリチルアルデヒド-5-スルホン酸ナトリウム (1) 出発物質を *p*-フェノールスルホン酸ナトリウムに代えるのみでサリチルアルデヒド-4-スルホン酸ナトリウムとまったく同じ方法をとるか、(2) サリチルアルデヒド-アニリンシッフ塩基をスルホン化すること⁹⁾ でつくられている。ここでは (1) の方法により、収率 12%。C₇H₅O₅SNa·H₂O として

Calc. C: 34.71, H: 2.91, S: 13.24

Obs. C: 35.83, H: 2.86, S: 13.41

(c) 6-ニトロサリチルアルデヒド *m*-ニトロフェノールのライマーティーマン反応によった¹⁰⁾。収率 4%, mp 53.5~54°C (文献値: 51°C)。

(d) 5-ニトロサリチルアルデヒド サリチルアルデヒドを水溶液中で希硝酸によってニトロ化して得た¹¹⁾。mp 126°C。

(e) 3,5-ジニトロサリチルアルデヒド 5-ニトロサリチルアルデヒドを濃硝酸・濃硫酸でニトロ化する¹²⁾。収率 84.5%, mp 59~59.5°C (文献値: 58~60°C)。

(f) 3-ニトロサリチルアルデヒド *o*-クレゾールを、ニトロ化¹³⁾して得た 2-オキシ-3-ニトロトルエンをクロム酸酸化¹⁴⁾して得た。mp 109~111°C (文献値: 109~110°C, 107°C, 105~107°C), N: found 8.18%, Calc. 8.38%。

(g) 4-ニトロサリチルアルデヒド 2-オキシ-4-ニトロトルエンをクロム酸酸化¹⁵⁾した粗製品を 50% エタノールより再結晶した。mp 133~134°C (文献値: 133~134°C)。

(h) 5-スルホンアミドサリチルアルデヒド *o*-クレゾールを濃硫酸でスルホン化¹⁶⁾したのちアニリン塩として分離して¹⁷⁾, *o*-クレゾール-4-スルホン酸ナトリウムを得る。

(i) 3-メチル-4-アセトキシベンゼンスルホン酸ナトリウム 乾燥し粉碎した *o*-クレゾール-4-スルホン酸を 3.5 倍モルの無水酢酸に加え数滴のピリジンを加えて 4 時間還流しつつかきまぜたのち室温に放置し、沈殿をろ過し口液を濃縮乾固して得た結晶と合わせ、水より再結晶する。

(j) 3-メチル-4-アセトキシベンゼンスルホクロリド 乾燥、粉碎した 3-メチル-4-アセトキシベンゼンスルホン酸ナトリウムと五塩化リンとをまぜ、120~140°C でときどきかきまぜ反応を開始させる。同温度で 3 時間反応させた後、水-水にあげて、白色結晶をろ過しクロロホルムより再結晶する。mp 82~82.5°C。

(k) 3-メチル-4-アセトキシベンゼンスルホンアミド アンモニアを通じたクロロホルムに 3-メチル-4-アセトキシベンゼンスルホクロリド 15 g のクロロホルム溶液を、ふりまぜつつ冷却しながら加え、生成する塩化アンモニウムをろ過したのち、口液を濃縮して得る。mp 114.0~115.0°C。N: found 6.19%, Calc.

6.11%。

(1) サリチルアルデヒド-5-スルホンアミドトリアセテート 氷酢酸 53.4 g と無水酢酸 31.0 g に 3-メチル-4-アセトキシベンゼンスルホンアミド 10.0 g を溶解させ、濃硫酸 17.2 g を加え、水浴で冷却した後 10±2°C に保ちつつ無水クロム酸 13.1 g を加える。無水クロム酸を加えた後、5 分で碎水中にかきまぜつつあげ、冷蔵庫に一夜放置すると白色結晶を得る。これを口過水洗し、メタノール-エタノールで再結晶する。mp 136~145°C。

(m) サリチルアルデヒド-5-スルホンアミド サリチルアルデヒド 10 g に 1:1 メタノール・エタノール 300 ml と 1 N 塩酸 100 ml を加え、4~5 時間還流させる。再結晶はメタノールで 3 回、水で 1 回行った。mp 141.0~150.0°C。

Calc. C: 42.79, H: 3.65, N: 6.87, S: 16.14

Obs. C: 41.97, H: 3.51, N: 6.96, S: 15.93

3 結 果

3.1 金属イオンの効果 非酵素反応においては、ピリドキサル関連化合物の触媒作用は、金属イオンの共存により促進（または抑制）される^{18,19)}。本実験はサリチルアルデヒド誘導体によるラセミ化反応で種々の金属イオンがいかなる影響を及ぼすかを目的で行なった。触媒は主として 5-ニトロサリチルアルデヒドを用い、金属イオンは市販特級の塩をそのまま使用した。

表 1 金属イオンの効果

触 媒 金属塩	5-ニトロサリチル アルデヒド		な し		$\alpha_0^{b)}$
	$\alpha_{obs}^{a)}$	ラセミ化率	$\alpha_{obs}^{a)}$	ラセミ化率	
CuCl ₂	0.205	81.5%	1.09	1.8%	1.11
Fe ₂ (SO ₄) ₃	0.35	68.5	1.08	2.7	1.11
Al ₂ (SO ₄) ₃	0.545	51.1	1.08	3.3	1.115
FeSO ₄	0.34	69.4	—	—	1.11
な し	0.915	17.6	1.09	1.8	1.11
MgSO ₄	1.005	10.3	1.095	2.2	1.12
ZnSO ₄	1.005	10.3	1.09	2.7	1.12
MnSO ₄	1.015	9.4	1.075	4.0	1.12
CoCl ₂	1.020	8.9	1.07	4.5	1.12
NiSO ₄	1.030	8.0	1.095	2.2	1.12

反応条件: pH 10.0, 80°C, 180 min

a) 反応終了後の旋光度 b) 未反応溶液の旋光度

金属イオンに対するアニオンを金属イオンのつぎに示す。Cu (II) イオンとしては CuSO₄·5H₂O も使用したが CuCl₂·2H₂O との間にほとんど差は認められなかった。Fe (II) イオンについては反応中酸化されて Fe (III) イオンとなるので正しい値とはいえない。表 2 に触媒の種類を変えた場合の金属イオンの効果を

表 2 触 媒 の 影 響

金属イ オン	触 媒				
	5-ニトロ	4-スルホ	5-スルホ	サリチルアル デヒド	なし
Cu ²⁺	0.205	0.36	0.545	0.76	1.09
	81.5	67.6	50.9	33.3	1.8
Al ³⁺	0.545	0.55	0.655	0.865	1.08
	51.1	50.7	41.3	22.4	3.3
な し	0.915	1.01	1.03	1.055	1.09
	17.6	9.0	7.2	5.0	1.8

未反応溶液: $\alpha_{obs}=1.11$ (但し Al³⁺ のとき: $\alpha_{obs}=1.115$)

表の上段: α_{obs} 下段: ラセミ化率 (%)

反応条件: pH 10.0, 80°C, 180 min

18) E. E. Snell, J. B. Longenecker; *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 142 (1957).

19) S. Akabori, K. Toi; *Bull. Chem. Soc. Japan*, 36, 739 (1963).

- 9) Blau, *Monatsch. Chem.*, 18, 30 (1886).
- 10) D. R. Mehta, P. R. Anyar, *J. Univ. Bombay*, 8, pt. 3, 176~183 (1939) (*Chem. Abst.*, 34, 2814⁹ (1940)).
- 11) C. Täge, *Ber.*, 20, 2109 (1887).
- 12) B. E. Lovett, *J. Chem. Soc.*, 1928, 1978.
- 13) R. Hirsch, *Ber.*, 18, 1512 (1885).
- 14) H. Ichibagase, S. Terada, *J. Pharm. Soc. Japan*, 72, 878 (1952).
- 15) 妻木徳一, 太田 浩, 堤 達也, 日化, 74, 859 (1953); M. Barin, et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 2, 764.
- 16) Claus. Jackson; *J. Proc. Inst. Chem.*, (2), 38, 330.
- 17) F. Tatibouët, R. Setton et al., *Bull. Soc. Chim. France*, 1952, 382.

示す。

銅(II)イオンがどの場合にも良好な結果を与えたので以下の実験には銅(II)イオンを用いた。

3.2 pH の影響 (I)

ラセミ化はアルカリ性で起こる反応で、ピリドキサールの場合、pH 9~10 に最高値が存在することが認められている²⁰⁾。本実験で 5-ニトロおよび 4-スルホサリチルアルデヒドの場合について pH 8~12 の範囲で検討した限りでは、これらに最高値が認められなかった。

表 3 pH の影響

pH	5-ニトロサリチルアルデヒド		4-スルホサリチルアルデヒド		な し	
	α_{obs}	ラセミ化率	α_{obs}	ラセミ化率	α_{obs}	ラセミ化率
8.0	1.015	8.6%	1.075	3.2%	1.105	0.5%
9.0	0.945	14.9	1.03	7.2	1.105	0.5
10.0	0.62	44.1	0.76	31.5	1.105	0.5
11.0	0.35	68.5	0.335	69.8	1.095	1.4
12.0	0.165	85.1	0.07	93.7	1.085	2.3

未反応溶液： $\alpha_{obs}=1.11$ ，反応条件：80℃，60 min， Cu^{2+} イオン存在下

3.3 サリチルアルデヒド誘導体のラセミ化促進能の比較

pH 10.0 において、銅(II)イオンの共存下で種々のサリチルアルデヒド誘導体によるラセミ化を行ない、その能力を比較検討した。

ラセミ化反応は、一方的に L 体を D 体に変えるのではなく、生成した D 体をも L 体に変えるので理論的にはラセミ化率と反応時間が一次の関係にあり式であらわすと、

$$kt = 2.30 \log \frac{100}{100 - x}$$

$$= 2.30 \log \frac{\text{未反応液の } \alpha_{obs}}{\text{反応時間 } t \text{ における } \alpha_{obs}}$$

k ：速度定数， t ：反応時間， x ：ラセミ化率

したがって、どの程度上記の関係を満足しているかが、触媒の能力の保持性を検討する目安となり、速度定数がえられれば定量的な比較を行なうことも可能となる。

pH 10.0，80℃， Cu^{2+} イオン共存下のラセミ化率の経時変化を図 1 に示す。

ピリドキサールは比較のため測定したもので塩酸塩のまま使用した。

触媒能力は反応時間 180 分のところで、

の順となる。6-，3,5-，4-の各ニトロ化合物は反応初期においては 5-ニトロより活性があり，4-ニトロ > 6-ニトロ > 3,5-ジニトロ > 5-ニトロの順となっている。以上の順序および他の置換基効果をアルデヒドを基準として考えた場合 Hammett の σ 値と平行の関係にある。この事実はサリチルアルデヒド誘導体のラセミ化促進能力が、置換基の電子吸引性に依存していることを示している。

図 2 および図 3 に pH の異なる場合の測定値を示す。

図 2~4 までの結果のうち一次式に適合するものの値をプロットしたものを、図 5~8 に示し、反応速度定数として表 4 にまと

図 1 ラセミ化促進能の比較 (pH 10.0, 80℃)

図 2 ラセミ化促進能の比較 (pH 10.0, 98℃)

図 3 ラセミ化促進能の比較 (pH 9.6, 98℃)

20) E. E. Snell, J. Olivard, D. E. Metzger, *J. Biol. Chem.*, 199, 669~674 (1952).

図 4 ラセミ化促進能の比較
(pH 10.0, 90°C)

図 8 ラセミ化促進能の比較
(pH 10.0, 90°C)

表 4 ラセミ化反応速度定数
 k ($\times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$)

ラセミ化条件	5-ニトロ	3-ニトロ	4-スルホ	5-スルホンアミド	5-スルホ	サリチルアルデヒド	3-エトキシ
pH 10.0, 80°C	9.4	7.4	6.2	6.1	4.2	2.3	2.0
pH 10.0, 90°C			8.5	9.3	5.8		
pH 10.0, 98°C	24		19.7		14.6	8.0	
pH 9.6, 98°C			7.9		5.4		
pH 10.0, 80°C (Cu $\times 1/2$)			3.1	3.5	2.3		

がって、上記触媒では触媒の分解も起こらず、又ラセミ化反応以外の副反応も少ないと考えてよいであろう。以上の事実を確認するため、5-ニトロ、4-スルホのラセミ化反応後の溶液からイオン交換法により、実際にグルタミン酸の回収を試み、回収率は 88%, 94% であった。ピリドキサルは時間の経過に従い触媒活性が次第に低下してくるが、これは触媒自体の分解、トランスアミノ化等の副反応の生成によるものであろう。4-ニトロ、6-ニトロ、3,5-ジニトロ体も明らかに経時的に活性を減じ一次式を満足しないが、反応終了後の液は黒色均一だが塩酸を加えると褐色の沈殿を生ずる。この沈殿はグルタミン酸ナトリウムが存在しない溶液では銅(II)イオンがあっても生成せず、塩酸酸性にすると触媒が回収された。またグルタミン酸ナトリウムがあれば銅(II)イオンの有無にかかわらず同様な沈殿が生成し、グルタミン酸ナトリウムの代りにペンシルアミンを用いても同様の沈殿が生成した。したがってラセミ化反応を行なう途上ニトロサリチルアルデヒドがグルタミン酸のアミノ基と反応して沈殿を析出したものと考えられる。4-ニトロを用いた反応で沈殿が生ずる事実は Snell らも認めており²¹⁾、触媒のニトロ基が酸化剤として作用し、アミノ酸の酸化的脱アミノ反応がおこるためと考えている。著者らの行なった沈殿物の赤外吸収がアルデヒド基、アミノ基の存在を示すことと併せ考えると、沈殿はアミノサリチルアルデヒドのシッフ塩基型のポリマーであると考えてよいと思う。

3.4 pH の影響 (II)

図 5 の結果において、98°C, pH 10.0 においては、3-ニトロ、5-ニトロ誘導体の触媒作用が一次式を満足しているの、さらに高い pH におけるラセミ化反応を検討した。pH 11.0, pH 12.0 における測定値は図 9, 10 に示すとおりで 5-ニトロ体の活性は時間とともに低下しており、一次式にのらなくなる。これに対し 4-スルホ誘導体は pH 12.0 でも一次式を満足し、この触媒の安定性の有効なことを示している。

3.5 ベンズアルデヒド誘導体によるラセミ化

アルデヒドのオルト位の水酸基がなければ、上記ラセミ化反応が起こらないことを確かめるために以下のベンズアルデヒド誘導

21) E. E. Snell, M. Ikawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 653-655 (1954).

めた。

以上により、5-ニトロ、3-ニトロ、4-スルホ、5-スルホンアミド、5-スルホ、3-エトキシの各サリチルアルデヒド、および置換基のないサリチルアルデヒドが一次の関係を満足している。した

図 5 ラセミ化促進能の比較
(pH 10.0, 80°C)

図 6 ラセミ化促進能の比較
(pH 10.0, 98°C)

図 7 ラセミ化促進能の比較
(pH 9.6, 98°C)

図 9 ラセミ化促進能の比較
(pH 11.0, 12.0; 80°C)

図 10 4-スルホサリチルアルデヒド
(pH 11.0, 12.0, 80°C)

表 5 ベンズアルデヒド誘導体によるラセミ化

	触媒量	α_{obs}	ラセミ化率 (%)
<i>m</i> -オキシベンズアルデヒド	0.0122	1.09	1.8
<i>p</i> -	0.0122	1.09	1.8
<i>o</i> -ニトロベンズアルデヒド	0.0151	1.025	6.8
<i>m</i> -	0.0150	1.09	1.8
<i>p</i> -	0.0150	1.09	1.8
<i>o</i> -スルホベンズアルデヒド (Na)	0.0314	1.09	1.8
<i>m</i> -	0.0253	1.09	1.8
<i>p</i> -	0.0208	1.085	2.3
フタルアルデヒド酸	0.0150	1.09	1.8
なし	0	1.09	1.8
<i>o</i> -ニトロフェノール	0.0139	1.085	2.3
<i>o</i> -フェノールスルホン酸ナトリウム	0.0198	1.09	1.8

反応条件: pH 10.0, 80°C, 3 hr, Cu^{2+} イオン存在

体による実験を行なった。結果を表 5 に示す。

o-ニトロベンズアルデヒドを除き、*o*-位に水酸基がないとまったく活性は認められず、アルデヒド基を欠くときにはニトロ、スルホと OH が *o*-位にあっても活性が示されなかった。したがって、水酸基が金属イオンに配位した平面構造の保持はこの触媒作用には必須のものと考えられる。*o*-ニトロベンズアルデヒドに、やや活性の認められるのも、ニトロ基の平面配位能力を考えれば説明しうると考えられる。

4 考 察

サリチルアルデヒド誘導体によるグルタミン酸のラセミ化反応には、芳香核上の置換基の影響が強くあらわれ、pH 10.0, 80°C, Cu^{2+} イオン存在下では、4-ニトロ>6-ニトロ>3,5-ジニトロ>

5-ニトロ>3-ニトロ>4-スルホ>5-スルホンアミド>5-スルホ>置換基なし>3-エトキシ>4-ヒドロキシの順序で活性が低下している。その中ニトロ基を有するものは 4 位, 6 位, 3, 5 位のもは pH 10 で既に活性の低下がみられ、5 位および 3 位のもは pH 11 で反応時間の経過とともに活性が低下する。これは従来ピリドキサル代替物として知られているニトロサリチルアルデヒドの触媒として不適格な点であって、ピリドキサルにおいても、この点については同じである。これに反し、ここで新たに合成したスルホン酸誘導体は本実験で採用した条件においては活性の低下はみられなかった。

また、サリチルアルデヒド誘導体の金属キレート体のラセミ化触媒作用は、置換基の位置をアルデヒドを基準として考えたときの Hammett の σ 値と平行関係にある。従来 Snell によればアミノ酸を含む金属キレートにおいて芳香環をも含めた共鳴安定性が、この触媒作用の主要因であり、4 位または 6 位に電子吸引基の存在が必須のものと考えられ、3 位および 5 位における置換基は少なくともトランスアミノ化反応に無効であると考えられてきた。本実験の結果によれば確かに 4 位または 6 位の方が上位にあるが 3 位または 5 位の触媒としての活性は十分である。

Snell によれば「ピリドキサルとアミノ酸から生じた Schiff 塩基にはアミノ酸の α 炭素から環の窒素までの共役系が存在し、これを通して環の窒素原子が α 炭素の電子を吸引することが、反応の driving force である」とされていたが Pullman の指摘するように共役系はイミンの窒素原子までしか及んでおらず、 α -炭素が共役系に入るのは、遷移状態になってからあとである。一方、水酸基が分子の平面性を保つ役割を果たしているときのみしか、いかなる位置の置換基によっても活性のまったく認められない点から、つぎの遷移状態がイミン窒素によって起こるのが反応の推進力であり、芳香環からの Inductive effect がイミン窒素の電子吸引力を強めていると考えた方が妥当であろう。

一般にアルデヒドの 3 位または 5 位に電子吸引性基を導入することは、合成的に迂遠な経路を経由せざるをえず、殊にこの触媒を高分子反応によって合成するときには大きな難点の一つであった。併し、合成の容易な 3 位または 5 位に導入しても活性の低下はさほど顕著でないことは新しい生物活性ポリマーの合成を可能にする。また、ピリドキサルに存在する 6 位のメチロール基はペプチド鎖との連結基であることが知られているが、5-スルホンアミドの活性が相当顕著であることから電子吸引基を高分子基体との連結手段に用いることも可能にするものと考えられる。ピリドキサル銅キレートのラセミ化、トランスアミノ化反応は、金属キレートが生物化学的な接触反応を営む例として、著名な例ではあるが、工業触媒として使用するときはその高価なことや使用条件における触媒の不安定性の点で難点がある。合成の容易な安定な化合物でこれを代替することは、金属キレート触媒実用化のために克服されるべき研究目標の一つであろう。

(昭和 39 年 4 月 2 日, 昭和 40 年 4 月 3 日, 昭和 41 年 4 月 4 日, 日本化学会第 17, 18, 19 年会講演)

研究費の一部は文部省各個研究費によった。記して厚く謝意を表する。