図5 アルキルおよびハロゲン化ピリジン類の鋼板に対する腐食 (10^{-3} mol/l のピリジン同族体を含む 1N 硫酸中) におよぼす影響とピリジン同族体に対するハメット則 σ 定数との関係

果はさきの Donahue ら¹⁰⁾の推察と一致している。しかし彼らの推察ではメタ位とパラ位にハロゲン原子をもつピリジン同族体に対しても (5) 式の関係を満足させるはずであるが、本実験の結果からみると *p*-クロルピリジンも *p*-ブロムピリジンも (5) 式の予想よりはるかに強い防食作用をもっている。また *o*-クロルピリジンに対しては Donahue ら¹⁰⁾の推論では立体障害が現われ防食作用は弱くなるはずであるが、本報の結果では逆に (5) 式の予想より高い防食効果を示している。このような結果からハロゲン化ピリジンについては (3) 式に示したカチオンの窒素原子のところで吸着のほか、ピリジン同族体中のハロゲン原子もこの化合物の金属上への吸着に何らかの役割を果していることが推察できる。少なくともアルキルピリジン類とハロゲン化ピリジン類の酸性浴中の鋼板上への吸着の機構には差があることは明らかである。

(1968 年 4 月, 日本化学会第 21 年会講演)

本研究を行なうにつき、試料鋼板につき種々ご配慮下さいました日新製鋼株式会社高津正祐氏ならびに高村久雄氏に感謝の意を表します。

ラセミ体の構成と分別結晶法による光学分割の能否との関係^{*1,*2}

(昭和 43 年 9 月 20 日 受理)

渡辺 テイ子・野依 源太郎^{*2}

ラセミ体の構成と分別結晶法による光学分割の能否との関係については従来十分に明らかではなかった。著者らがグルタミン酸類について先に得た結論、すなわちラセミ混合物を晶析する条件下では分割することができ、ラセミ化合物を晶析する条件下では分割し得ないということが、他のラセミ体の光学分割の場合にも適用し得るか否かを、従来ラセミ化合物にて分別分割可能であったとされたものについて追試し、その結果グルタミン酸類の場合と同様にラセミ混合物を晶析する条件下では分割し得ることを明らかにした。

1 緒 言

著者らはラセミ体の構成と分別結晶法による光学分割の能否との関係につき、ラセミ遊離グルタミン酸の結晶多形と分割の能否との関係を検討し報告した¹⁾。

その検討の結果、平衡時におけるラセミ体の構成とは無関係に準安定状態も考慮して、ラセミ混合物結晶を晶析する条件下では、ラセミ体を分別結晶法により光学分割することができ、ラセミ化合物結晶を晶析する条件下では分割し得ないことを明らかにした。

この結果が他のラセミ体にも適用し得るか否かを検討した。

その方法として従来、ラセミ化合物であるのに分割されたと報

告されているヒスチジン塩酸塩、アスパラギン酸について検討した。

最後に、分別結晶法によるラセミ体の光学分割のための必要条件について考察した。

2 実験と結果

2-1 アスパラギン酸の光学分割

アスパラギン酸のラセミ体の構成については未だ十分明らかにされていないが、その結晶の赤外吸収スペクトルは DL-体と L-体とがかなり異なっており、DL-体の結晶はラセミ化合物であろうとされている²⁾。また一方、アスパラギン酸の光学分割がギ酸アンモニウム水溶液中で良好に行なわれることが報告されている³⁾。著者らは分別結晶法により分割し得るためにはラセミ混合物が晶析することが必要であると考え、従来報告されているラセミ体結晶と該光学分割条件下で晶析するラセミ体結晶とは結晶多

*1 この報文を「ラセミグルタミン酸の光学分割に関する研究 (第 6 報)」とする。

*2 前報 (第 5 報), 渡辺 テイ子, 野依 源太郎, 工化, 71, 676 (1968)。

*3 Teiko WATANABE, Gentaro NOYORI 財団法人野口研究所: 東京都板橋区加賀。

1) 渡辺 テイ子, 野依 源太郎, 工化, 71, 676 (1968)。

2) 島内武彦, 益子洋一郎, 中西 香爾編, “赤外吸収スペクトル・理論と応用, 第 7 集”, 南江堂 (1963) p. 61。

3) Kaoru Harada, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 38, 1552 (1965)。

形の関係にあり、前者はラセミ化合物結晶、後者はラセミ混合物結晶であろうと考え、これを確かめるべく次の実験を行なった。

まずギ酸アンモニウムの共存する効果が果してラセミ混合物結晶を晶析せしめるのか否かを、水溶液から晶析せしめた結晶について調べ、次いでその分割条件に相当する濃度のギ酸アンモニウム水溶液から、該分割条件と同じ晶析条件で得た結晶と比較した。

DL-アスパラギン酸の 80°C の飽和水溶液 30 ml を 23°C に冷却 15 分後に析出結晶をろ別し、少量の冷水、次いでメタノールで洗浄し、40°C で乾燥した。L-アスパラギン酸の 80°C の飽和水溶液 30 ml を DL-体と同様に処理した。

DL-アスパラギン酸 14 g を 25 g のギ酸アンモニウムを 30 ml の水に溶解した水溶液に 80°C にて溶解し、23°C に冷却し 15 分後に析出結晶をろ別し少量の冷水、次いでメタノールにて洗浄し 40°C で乾燥した。次に DL-アスパラギン酸のわりに L-アスパラギン酸 6 g を同量のギ酸アンモニウムを含む水溶液に溶解し、23°C に冷却し結晶を晶析させて DL-体と同様に処理した。

これら 4 種の結晶の赤外吸収スペクトルをとり図 1a, 図 1b に示した。図 1a では DL-体と L-体とのスペクトルは異なり、ラセミ体はラセミ化合物結晶であることがわかる。それに対し図 1b では DL-体と L-体とのスペクトルはまったく一致し、ラセミ混合物結晶を晶析していることがわかる。

(a) ギ酸アンモニウム共存しない場合

(b) ギ酸アンモニウム共存する場合

図 1 アスパラギン酸の赤外吸収スペクトル図形

—: L, —: DL

この実験よりアスパラギン酸には結晶多形として 2 種の結晶形が存在し、一つはラセミ化合物結晶、一つはラセミ混合物結晶であり、ギ酸アンモニウムはラセミ混合物の晶析に効果のあることがわかる。また分別結晶により分割し得ている場合はラセミ混合物結晶を晶析しており、原料がラセミ化合物結晶であろうとそのことは無関係である。

2.2 ヒスチジン塩酸塩の分割

ヒスチジン塩酸塩は分別結晶法によって分割できることが報告⁴⁾されているが、これはラセミ化合物であるのに分割された重要なデータであるとされてきた¹⁾。

ヒスチジンの塩酸塩には一塩酸塩と二塩酸塩とが存在するが、一塩酸塩については次のことが明らかにされてきている⁵⁾。

DL-ヒスチジン一塩酸塩には結晶水 1 分子有するものと、2 分子有するものが存在し、50°C の水溶液から晶析する結晶は 2 分子の水を有し、100°C で 1 分子の水が離脱し、1 水和物に転移する。活性体では 2 水和物は存在せず、1 水和物のみ存在する。これらの結晶の赤外吸収スペクトル、X線回折から DL-ヒスチジン一塩酸塩 2 水和物はラセミ化合物であり、DL-ヒスチジン一塩酸塩水和物はラセミ混合物である。

さて上記分割条件をみるとラセミ体と活性体と 2:1 とからなる 65°C の水溶液を冷却し、溶存活性体と同型の種晶を接種し、さらに 20°C まで冷却しろ別した。結晶化時間は 15 分。あらかじめ活性体と溶存せしめておくことが分割を良好に行なわせるのに重要な点であるとしている。

著者らは上記の結果をラセミ化合物が分割されたのではなく、晶析時間 15 分、あらかじめ活性体を溶存せしめること、種晶を添加すること等のいずれかの分割条件、あるいはそれらが相互的に作用し合って、準安定状態としてラセミ混合物を晶析する条件となっていたため分割できたものと考えた。これを確かめるべく以下の実験をした。

DL-ヒスチジン塩酸塩 2 水和物 5 g を 10 ml の水に溶解した。この溶液 3 ml を 65°C にあたため、20°C まで 15 分間に冷却して結晶晶析せしめた。得られた結晶はラセミ混合物ではなく、原料と同じ 2 水和物であるラセミ化合物結晶であった。次に種晶の添加の効果を見るため、上記ヒスチジン塩酸塩水溶液 30 ml に対し、約 100 mg の微細な L-ヒスチジン一塩酸 1 水和物の結晶を添加し、65°C → 20°C、15 分の条件で結晶を晶析せしめたが、得られた結晶はラセミ化合物結晶たる 2 水和物の結晶であった。原料とこの二つの実験で得られた結晶の赤外吸収スペクトル図形を

図 2 ヒスチジン塩酸塩の赤外吸収スペクトル図形

I: 種 10 mg 添加: DL-ヒスチジン一塩酸塩 2 水加物, II: 種添加なし: DL-ヒスチジン一塩酸塩 2 水加物, III: DL-ヒスチジン一塩酸塩・2 水加物, IV: DL-ヒスチジン塩酸塩 1 水加物 (L-ヒスチジン塩酸塩 1 水加物と同じ), V: 種 0.5 g 添加して得られた結晶 (あらかじめ溶存せしめた場合と同じ)

4) R. Duschinsky, *Chem. Ind. (London)*, 1934, 10.

5) 林 弘一, 水嶋伸也, 日野哲雄, *農化*, 38, 77 (1964).

図 2a に示した。次にあらかじめ 2:1 の割合に L-体を溶存せしめた場合および、種晶として溶液 30 ml に対して DL-ヒスチジン 1 水和物の結晶 0.5 g 添加した場合につき結晶を晶析し、結晶の赤外吸収スペクトルをとった。図 2b に示した。

この実験から DL-ヒスチジン-塩酸塩の水溶液からラセミ化合物結晶である水和物が晶析するが、ラセミ混合物である DL-ヒスチジン 1 水和物の種晶を大量に使用すると、あるいはあらかじめ大量の活性体の溶存というような特定な晶析条件下ではラセミ混合物結晶として晶析する可能性を有しているものと考えられる。このような場合には分別結晶法による分割が可能になるものと考えられる。

3 考 察

3.1 分別結晶法による分割の能否とラセミ体の構成の判定

先にグルタミン酸について、また今回ラセミ化合物であるのに分割されたとされてきたものについて再検討した結果をまとめて考察する。

① 従来、分別結晶法によるラセミ体の光学分割の能否とラセミ体の構成との関係が十分明らかでなかったのは次のような理由があると考えられる。

分割原料とするラセミ体結晶が、ラセミ混合物結晶であってもこれを溶解した場合には溶媒の種類、温度、pH、共存物質等により両活性体間に相互作用が生じ得る。また溶解状態からの晶析について考えてみると、両活性体間に若干の相互作用があっても、晶析条件によりラセミ混合物結晶として晶析する場合も起こり得る。

分別結晶法による光学分割とは溶解状態から、結晶状態にある一定時間内に移り変わるその間の現象であるから、それに即してラセミ体の構成を判定しなければならない。

したがって分別結晶法による分割の能否を知る目的のためには、原料結晶ではなく、分割せんとする条件下でラセミ体の晶析を行ない、その結晶のラセミ体の構成を判定しなければならない。

原料結晶がラセミ混合物を形成している場合には分割し得ている例が多いが、以上見てきたように、原料結晶のラセミ体の構成と分割の能否との間には直接的な関係はない。

いかなる原料を使ってもラセミ化合物結晶を晶析する条件では分割できず、ラセミ混合物結晶を晶析する条件では分割し得る。

すなわち「ラセミ混合物結晶を晶析する」ことは分割の必要条件である。

② ラセミ混合物結晶を晶析することがなぜ分割の必要条件であるかについて考察する。

分別結晶法による分割操作とはラセミ体の溶液から一方の活性体のみを結晶として液相から分離する操作であるから、分割しようとする条件下では両活性体はラセミ化合物結晶としてではなく、別々の結晶として、すなわちラセミ混合物結晶として晶析するものでなければ、液相から別等的手段により目的の活性体結晶を取得し得ないことは明らかである。

逆にいえばラセミ化合物結晶は分割できないのであり、ラセミ化合物であるのに分割されるということは起こらない。

③ ②において「ラセミ混合物を晶析することが必要条件である」としたが、十分条件であるか否かについて考察する。

ラセミ混合物結晶としては Pasteur が行なった場合のように

各結晶粒の一つ、一つが L または D のみから成っているのであろうか？

双晶またはモザイク状、玉ねぎ状の構成をなしていないか？という疑問について考察する。

ラセミ体の溶液より目的の活性体の結晶のみを成長させて分取する分割の目的からは上記第 2 の場合には、目的を達せず、しかもそのラセミ体の構成としてはいかなる判定法を用いてもラセミ混合物となっている。ラセミ混合物を晶析しても分割できない場合が第 2 の場合となる。この点に関しては従来 Pasteur が行なったように、一つ、一つの結晶の旋光度を測定する以外に方法はなかったのであるが、著者らはこの判定法として使用し得る現象を見出し先にこれを報告した⁹⁾。すなわち、ラセミ混合物の結晶を例えば L-体溶存溶液に添加混合すると、ラセミ体結晶中その対掌体成分 D-体成分のみが選択的に溶解し、L-体成分はそのまま残ることから、添加ラセミ体結晶の結晶粒度、結晶形はそのまま L-体に残っている事実を見出した。もし第 2 の場合であれば添加ラセミ体結晶と取得（残存する）L-体とでは結晶外形および粒度は異なり、単なる L-体結晶と D-体結晶との混合物（Pasteur 型ラセミ体と呼ぶこととする）ではないことがわかる。これによればグルタミン酸およびその塩類では、ラセミ混合物結晶として第 1 の場合であることがわかった。また他の分別結晶法により分割可能なアミノ酸およびそれらの誘導体においても第 1 の場合、Pasteur 型ラセミ体であることがわかった⁹⁾。一般にラセミ混合物として第 2 の場合の出現は理論的には可能であっても稀なことと考えている。

以上 ③ の場合の結論が十分ではないのであるが、①、②については本質的には前世紀にいわれたことと同一であるが、前世紀以来積み重ねられてきた実験結果を基にして、再び結論として得られた。また ① の点に関して分割の能否の予測の問題については、やはり実験してみなければ、準安定の出現するかどうかかわからず、この面でも前世紀の結論の域は出ていない。

3.2 従来の分別結晶法における問題点

分別結晶法による光学分割が原理的には興味ある方法であるが、分割率が低くて実用とはならないとされてきている理由につき考察する。3.1 においてラセミ化合物を晶析する条件では分割できないことを明らかにしたが、ラセミ混合物を晶析している場合でも分割が般好に行かない場合が起こる。一つは先述した Pasteur 型ラセミ体の晶析が行なわれるが、L-体、D-体ともに晶出するため、結果的には取得される活性体の光学純度の著しく低く、結果的に分割されなかったのと同じである場合。しかしこれは析出取得する結晶のとり出し方に問題があるだけのことで、Pasteur のように一つずつ拾うか、あるいは晶出後両活性体を分けられるようにあらかじめ用意しておくこと、すなわち種板を使用すること等が目的を達する手段であることがわかる。

他に分割がうまく行かない場合とされているなかに晶析率のコントロールされていない場合がある。晶析率 50% 以上となれば当然その分だけ取得される結晶の光学純度は低下し、結果的にはその分だけ分割されなかったのと同じ結果となる。この場合は晶析率の 50% を越えない点で固液分離すれば良いことがわかる。

しかし、これらのことがわかった上で従来採用されている分割

6) 渡辺ティ子, 野依源太郎, 工化, 70, 2164 (1967).

7) 渡辺ティ子, 野依源太郎, 特許出願中.

操作条件をみるといずれも経験的な域を出ていない。分割操作条件の合理的な選定の規準というようなものは未だない。

この点については次報に詳述する。

本研究の発表を許可された当野口研究所理事長宗像英二氏に感謝いたします。また種々御援助を賜った旭化成工業株式会社に深謝の意を表します。

分別結晶法による光学分割における合理的な分割操作条件の選定^{*1,*2}

(昭和 43 年 9 月 20 日 受理)

渡辺 テイ子・野依 源太郎^{*3}

光学対掌体同志の溶液内相互作用と分割過程の解析から、分別結晶法による光学分割の操作条件の合理的な選定の基準につき考察した。溶液内の両活性体の相互作用度 f をラセミ体と活性体との溶解度比を 2 で割った値で表わす。分別結晶法によって理想的に分割が進行している場合の分割母液組成は $f=1$ の線に沿って変化する。分割が良好に行なわれるか否かはその分割母液の安定性如何にかかっている。これらの考察の結果 $f \leq 1$ の場合にはラセミ体の過飽和溶液に一方の活性体の種晶を接種し、該結晶のみを生長せしめる分割法が可能である。 $f > 1$ の場合にはラセミ体の飽和溶液に両活性体の種晶を接種し、徐々に両活性体の成長速度に合わせて過飽和にする方法を採用するのが良い。

1 緒 言

分別結晶法による光学分割の能否については前報^{*2}に詳述した。ラセミ混合物を晶析する条件下での分割について、主として分割操作の選定についてみると、経験的なものでしかない。

ラセミ体の溶液内の相互作用と、分割過程の解析とから分割操作条件の合理的な選定の基準というものを導入し得るか否かについて検討した。次にこの基準からみた従来分割されてきたものについて検討するとともに、良好に分割し得なかったものが分割操作条件によっては良好な結果を得ることも併せて明らかにした。分別結晶法による光学分割法が原理的には興味ある方法ではあるが、実際的ではないとされてきたが、合理的な操作条件さえ選べば分割し得るものであることを明らかにした。

2 分別結晶法による分割過程の解析と両活性体の相互作用

2.1 ラセミ混合物を晶析する条件下における 両活性体の相互作用 f 値の導入

ラセミ体が溶解状態で 2 量体として挙動することはないことが明らかにされている。現在でもラセミ化合物であっても、ラセミ混合物であっても溶解状態では単なる混合物として挙動するとされている。

分子量、あるいは氷点降下等分子量の関与する物性値の測定結果からは 2 量体は存在しないことが明らかであってもなお、溶液内に相互作用はあると著者らは考えている。それを考察する手段として van't Hoff¹⁾ の無機塩類例えば NaCl-KCl 相互の溶解量を表わす図を利用する。L-体と D-体との相互溶解量を van't Hoff にしたがって図示すると図 1 のようになる。この図において軸

OA はラセミ体を表わすことになる。実際のラセミ体と活性体との共存する系の平衡測定の結果中典型的なものをプロットすると 1 および 3 のようである。1 は例えば α 型グルタミン酸、3 は例えばグルタミン酸塩酸塩の場合に相当する。2 は両活性体間になんとか相互作用のない場合、すなわち一方の活性体の溶存が他方の活性体の溶解に対してまったく影響のない場合に相当する。1 は正の相互作用、3 は負の相互作用のある場合である。さらに具体的には 1 の場合には両活性体には相互に溶解量を増大せしめる相互作用があり、3 の場合には減少せしめる相互作用があるわけである。1, 2, 3 の差異はラセミ体と活性体との溶解度比を α とすると $\alpha > 2$, $\alpha = 2$, $\alpha < 2$ の場合に相当する。ラセミ混合物結晶を晶析する場合について検討してみると 1, 2, 3 いずれの場合も存在することがわかる。図 1 は OA 軸に対して対称である。ラセミ体と活性体と溶媒とから成る三成分不均一系平衡の測定結果は、たて軸にラセミ体、横軸に活性体をプロットした図が多く用いられてきているので、以下 van't Hoff の図のかわりに OA 軸をたて軸とした図 2 を使用して以下の考察を進める。

さて先述した α 値は単なる溶解度比を示すにすぎないので、相互作用度 f を次のように定義する。相互作用のない場合の α 値を α_0 とし、実際の α 値との比で表わすことにする。すなわち $f =$

図 1 L-体と D-体との相互溶解量

*1 この報文を「ラセミグルタミン酸の光学分割に関する研究 (第 7 報)」とする。

*2 前報 (第 6 報), 渡辺 テイ子, 野依 源太郎, 工化, 72, 1080 (1969)。

*3 Teiko WATNABE, Gentaro NOYORI 財団法人野口研究所: 東京都板橋区加賀。

1) van't Hoff, Z. phys. Chem., 127, 455 (1927)。