β-ホルミルプロピオニトリルのシアンヒドリンを炭酸アンモニウムと加熱するピロリドンカルボン酸の合成^{*1,2}

(昭和 44 年 3 月 22 日 受理)

野依 源太郎・黒川 秀基・渡辺 テイ子^{*3}

アクリロニトリルのオキシ反応生成物、β-ホルミルプロピオニトリルよりグルタミン酸を合成するさいに、β-ホルミルプロピオニトリルのシアン化附加物である α-オキシグルタロニトリルを水および炭酸アンモニウムと加熱するのみで 90% 以上の収率でピロリドンカルボン酸アンモニウム塩を生成することを確かめた。

この反応温度は 200°C で最も収率が良いがこの温度条件ではヒダントイン環の分解する条件であることを確かめ、反応中間体としてヒダントインを経由してもヒダントイン環の加水分解と加水分解生成物の脱水環化とが同時に起こっていることを明らかにした。反応時間および温度、炭酸アンモニウムの量の収率に及ぼす影響を検討した。

1 緒 言

β-ホルミルプロピオニトリル (以下 β-FPN と略記する) にシアン化水素を 1 分子付加して得られる β-FPN のシアンヒドリンすなわち、α-オキシグルタロニトリル (以下 α-OGN と略記する) と炭酸アンモニウムと水と 200°C に加熱すると 90% 程度の収率でピロリドンカルボン酸アンモニウム塩が得られることがわかった。

従来、β-FPN と炭酸アンモニウム、アンモニア水、およびシアン化水素と反応させる等の方法で^{1,2,3)} 5-シアノエチルヒダントインが生成することが報告されている。この場合反応温度が高すぎるとヒダントイン環の分解する危険があるため 140°C 程度までの加熱が行なわれていた。このヒダントイン環を加水分解して α-アミノ酸を得るためには水酸化ナトリウム、水酸化バリウムまたは金属化合物を当量以上使用して 100~120°C に加熱する方法が採られている^{4,5)}。

β-FPN からグルタミン酸の合成において、従来法と著者らの行なった方法とは次のように異なる。

従来法ではヒダントインの生成、ヒダントイン環の加水分解の 2 工程で行なわれていたのに対し、著者らの方法では反応温度が高いゆえ反応途中でヒダントイン環がいったん生成するが、加水分解され加水分解物が再び脱水環化してピロリドンカルボン酸に変化するとともにアンモニアと炭酸ガスとを副生する反応が起こっていると考えられる。

従来法

本 法

ここに発生する炭酸ガス 1 mol とアンモニア 1 mol とが反応中に有効に働くゆえ、従来の反応よりも少ない炭酸アンモニウムの量で高い収率が期待される。またこの炭酸ガスとアンモニアとは反応生成物から回収し得る。

反応中間体として 5-シアノエチルヒダントインを分離確認するとともに、これを水とともに 200°C に加熱するのみでピロリドンカルボン酸の生成することを確かめた。

2 実験および結果

2.1 実験試料

β-FPN および α-OGN は前報¹⁾と同じ方法で調製した。

炭酸アンモニウム ((NH₄)HCO₃) は市販の試薬一級品を使用した。炭酸アンモニウムのアンモニウム含有率はケールダール法で分析して純度を確かめて使用した。

2.2 実験方法

α-OGN と炭酸アンモニウムおよび水との加熱は内容 20 ml, 50 ml および 100 ml の耐圧 200 kg/cm² のステンレス製マイクロポンプを使用して行なった。

α-OGN の水溶液および炭酸アンモニウム水溶液の所定量をマイクロポンプ中で混合し、所定の温度に加熱された油浴中に所定時間入れて加熱を行なった後、ただちに水冷した。この溶液をいったん減圧下に濃縮乾固した後、濃塩酸を加え 110°C, 2 時間加熱してピロリドンカルボン酸を加水分解してグルタミン酸とし、ついで過剰の塩酸を減圧下に濃縮乾固して除去した。反応生成物中

*1 この報文を「アクリロニトリルより DL-グルタミン酸の合成に関する研究 (第 8 報)」とする。

*2 前報、野依、黒川、渡辺、工化、73、362 (1970)。

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

1) 小町谷吉興、鈴木清次、桜井節二、日特公、昭 39-19805。

2) 小町谷吉興、鈴木清次、桜井節二、山田雄彦、宮屋敷日出志、日化、86、856 (1965)。

3) J.E.Livak, S.C.Clemson, E.C.Britton, U.S.P., 2527366 (1950)。

4) H.C.White. U.S.P., 2642459 (1953)。

5) 下村国夫、岩沢 泉、吾郷 誠、日特公、昭 40-10211。

に共存するアンモニウムは分析の妨害となるので、水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、減圧下に濃縮し遊離アンモニアとして水とともに留出除去し、留出液中のアンモニアの有無をネスラー試薬により確かめた。この反応液を一定容とした後その一部を採り生成グルタミン酸量を加銅法で分析した。

赤外吸収スペクトルは日本分光 402-G によりとった。また必要に応じて元素分析を行なった。

2.3 生成物の確認

α -OGN 0.04 mol を含む水溶液 20 ml に炭酸アンモニウム 4.6 g を含む水溶液 40 ml を混合し、200°C、1 時間加熱した後、反応液を濃縮乾固し、乾固物を水 5 ml に溶解し、無水アルコール 45 ml を加えて一夜冷却し、析出した結晶を別別、乾燥して 4.2 g の結晶を得た。この結晶の赤外吸収スペクトルは DL-ピロリドンカルボン酸アンモニウム塩の標品と一致した。

上記と同じ条件で α -OGN を反応させた後、塩酸で加水分解し、生成グルタミン酸量を定量した。 α -OGN からグルタミン酸の収率は 92.7% であった。

2.4 反応中間体の確認およびその水との加熱

α -OGN を炭酸アンモニウムと水とともに加熱する時、温度の点からいえばヒダントイン環の開裂する条件ではあるが一時的に 5-シアノエチルヒダントインが生成し、これがピロリドンカルボン酸に変化するものと考えられる。

α -OGN と炭酸アンモニウムと水とをやや緩やかな温度条件 150°C に加熱した反応生成物から次のような方法により 5-シアノエチルヒダントインを分離確認した。ついで得られた 5-シアノエチルヒダントインを水とともに 200°C に加熱し、ピロリドンカルボン酸とする実験を行なった。

α -OGN 0.04 mol を含有する水溶液 20 ml と α -OGN に対し 1.44 mol の炭酸アンモニウムを含む水溶液 40 ml とを混合し、150°C、15 分間加熱した後、冷却、脱色、減圧濃縮乾固を行ない 5.9 g の結晶を得た。これを 6 ml の水に溶解し 90°C で濃塩酸を滴下して pH 1 以上とし 50 分この温度に保った後 5 日、冷蔵庫で冷却し、析出した結晶を別別乾燥した。

結晶量は 3.3 g、収率 54%。この結晶を少量の水から再結晶して 1.5 g の結晶を得た。

元素分析値	C	H	N
$C_6H_7O_2N_3$ として計算値	47.05	4.61	27.44
分析値	47.22	4.62	27.38

計算値と分析値とはほぼ一致した。

最初に得た 5-シアノエチルヒダントイン 3.3 g の結晶の融点は 88~93°C であった。その赤外吸収スペクトルを図 1 に点線で示した。またこれを少量の水から再結晶して得た 1.5 g の結晶の融点は 60°C であった。再結晶により融点が文献値^{1,2)} のように 110°C まであがると予想したが、予想に反し融点が 60°C となり再結晶前よりも低くなった。融点 60°C の結晶の赤外吸収スペクトルを図 1 に実線で示した。

この結晶の融点は 60°C で 2) および 3) に報告された 5-シアノエチルヒダントインの融点 110°C とは異なるので、再結晶をくり返すとともに再度元素分析および赤外吸収スペクトル分析を行なったが前と同じであった。なお 1), 2) の記載の方法で著者らの得たヒダントインのもやはり融点 60°C であった。110°C の

図 1 5-シアノエチルヒダントイン
— : mp 60°C --- : mp 88~93

ものと結晶形が異なるためかとも考えられる。

上記のようにして得られた 5-シアノエチルヒダントイン (融点 60°C) 1.53 g を水 15 ml に溶解し 200°C、1 時間加熱した後、前述の処理を行なって生成グルタミン酸量を定量した。5-シアノエチルヒダントインからグルタミン酸の収率は 89.2% であった。

この結果は本報における反応条件 200°C、1 時間の加熱ではヒダントイン環の開裂することを示している。

2.5 加熱温度および時間の影響

前報¹⁾と同様の方法で調製した α -OGN 水溶液 (濃度 2 mol/l) 5 ml と炭酸アンモニウム 1.44 mol/l の水溶液 10 ml とを内容

図 2 加熱温度と加熱時間の収率に及ぼす影響
—▲— : 300°C --△-- : 250°C ○— : 200°C,
—●— : 150°C —×— : 100°C

図 3 炭酸アンモニウムの添加量とグルタミン酸生成率との関係

20 ml のマイクロポンプ中で混合し、所定温度の油浴中で加熱し、一定時間経過後ただちに水冷し、塩酸加水分解後、前述と同じように処理して生成グルタミン酸量を定量した。

結果を図 2 および図 3 に示した。

反応温度は 200°C が最適であり、その場合の加熱時間は 30 分以上が必要であり、90% 以上の収率でグルタミン酸が得られる。

この事実は α -OGN を水とのみ加熱反応させる場合^{*2}に比してかなり低温度、短時間で反応が進んでいることがわかる。

250°C 以上に加熱する時は α -OGN の分解、あるいはその他の副反応を伴うため収率が悪く、長時間の加熱をするとさらに収率が低下する。

2・6 炭酸アンモニウム量の影響

前報¹と同様の方法で調製した α -OGN 水溶液 (濃度 1 mol/l)

5 ml に炭酸アンモニウムの濃度 11.4 g/100 ml のものを α -OGN に対し 0.5~2.0 モル倍加え 200°C, 1 時間加熱し常法にしたがって処理し、生成グルタミン酸を定量した。結果は図 3 にまとめ示した。この結果は 5-シアノエチルヒダントインの生成のためには 1.5 倍モル以上の炭酸アンモニウムを必要とする結果^{2,3}と比較すると、著者らの行なった 200°C の反応条件下では、緒言にも述べたようにヒダントイン環の開裂する条件で行なっているゆえ、開裂の結果生成するピロリドンカルボン酸アンモニウム塩と副生するアンモニアおよび炭酸ガスがこの反応に有効に利用されているものと推定される。

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の意を表わすとともに、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。

β -ホルミルプロピオニトリルのシアンヒドリンと水との加熱によるピロリドンカルボン酸の合成^{*1,2}

(昭和 44 年 3 月 22 日 受理)

野依 源太郎・黒川 秀基・渡辺 テイ子^{*3}

アクリロニトリルのオキシ反応生成物、 β -ホルミルプロピオニトリルよりグルタミン酸を合成するさいに、通常のストレッカー反応によらず、 β -ホルミルプロピオニトリルのシアン化水素附加物、すなわちシアンヒドリンたる α -オキシグルタロジニトリルを単に水と加熱するのみで 85~90% の収率でピロリドンカルボン酸アンモニウム塩の生成することを確認した。

この反応に及ぼすと考えられる諸因子、反応温度、時間、pH 等の影響をしらべた。

反応中間体を分離確認し反応機構について若干の考察を行なった。

1 緒 言

アクリロニトリル (以下 AN と略記する) のオキシ反応より得られる β -ホルミルプロピオニトリル (以下 β -FPN と略記する) よりグルタミン酸^{*4}を合成するには通常、これにシアン化水素とアンモニア、またはシアン化ナトリウムと塩化アンモニウム等を反応せしめる、いわゆる Strecker 反応により行なわれている¹⁻³。

この反応は次式で表わされる。

目的物グルタミン酸を得るには上記 α -アミノグルタロジニトリル (DL-体であるが以下 DL- の記号は省略する) を加水分解し

*1 この報文を「アクリロニトリルより DL-グルタミン酸の合成に関する研究 (第 7 報)」とする。

*2 前報 (第 6 報), 黒川秀基, 野依源太郎, 工化, 70, 1360 (1967)。

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

*4 ここで得られるグルタミン酸は DL-体であるが、以下単にグルタミン酸と呼ぶ。

1) A. Strecker, *Ann*, 75, 27 (1850)。

2) 加藤二郎, 岩永良治, 野田一郎, 田原和行, 日特公 37-4312。

3) 加藤二郎, 林 泉, 野田一郎, 岩永良治, 吉田統一, 工化, 65, 552 (1962)。

て得られる。

(2) 式におけるアンモニアは実際には加水分解を例えば塩酸で行なえば塩化アンモニウムの形で得られる。

(1), (2) の反応を見ると系外から 1 mol のアンモニアを添加し、結果として 2 mol のアンモニアの副生する反応であることがわかる。

著者らは先に⁴) β -FPN よりのグルタミン酸の合成に際し、 β -FPN に 1 分子のシアン化水素を付加することにより α -オキシグルタロジニトリル (以下 α -OGN と略記する。またこれは DL-体であるが DL- は省略する) が定量的に生成し β -FPN に比して安定であることを報告した。

α -OGN からグルタミン酸の合成を、 α -位の水酸基をアミノ化し、ついでニトリル基を加水分解する方法により行なう場合について考えると先に記した Strecker 反応における場合と同様である。

β -FPN の一分子シアン化水素の付加した α -OGN の単なる加水分解を考えると次のような過程をたどるであろうことが予想される。

4) 黒川秀基, 古賀友英, 本多 允, 野依源太郎, 工化, 70, 1355 (1967)。