ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミドの不整接触還元*

(昭和 39 年 3 月 30 日 受 理)

三 井 生 喜 雄・金 井 孜 夫†

ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミド(I)およびL(-)- α -フェネチルエステル(II)を常温常圧で接触還元し、還元生成物を加水分解して光学活性なマンデル酸を得た。Iは触媒の種類、酸、塩基の添加に関係なくつねにD(-)-マンデル酸を優位に生成した。これに対してIIは微量の塩基を含む触媒を用いたときはL(+), 中性および微量の酸を含む触媒ではD(-)-マンデル酸を優位に生成し、すでに報告した(-)-メンチルエステル¹⁾および(+)-ボルニルエステル²⁾の場合と同様に触媒の種類によって逆配置の方向に不整合合成されることがわかった。水素化ホウ素ナトリウム還元およびグリニャール反応においても、生成物の絶対配置はIとIIで逆であった。

このことからIとIIの立体配座には差違があり、Iは主として α -ケト基とアミドカルボニル基が同一側になった*cis*型に固定されて反応すると考えた。IIについては前報³⁾と同様である。

1 緒 言

著者らは接触還元反応の機構の解明の一環として α -および β -ケト酸の光学活性アルコールエステルの不整接触還元を行なっている。すでに報告したようにベンゾイルギ酸(-)-メンチルエステルを種々の触媒を用いて接触還元し、その生成物を加水分解して得られたマンデル酸は微量の塩基を含む触媒では(-)の旋光度をもつものが優位に生成し、微量の酸を含む触媒のときは(+)のものが優位に生成したり。さらに(+)-ボルニルエステルの接触還元においても触媒が塩基性か酸性かによって異なる方向に不整合合成されることを確かめ、その反応機構について考察したり。

ベンゾイルギ酸光学活性アルコールエステルの接触還元では触媒に含まれる酸、塩基によって不整合合成の方向が逆転することが明らかになったが、光学活性アミンとのアミドではどのようになるかを検討し、不整接触還元の機構を明らかにする目的で、L(-)- α -フェネチルアミンを用いてベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミド(I)を合成し種々の触媒で接触還元した。同時にベンゾイルギ酸とL(-)- α -フェネチルアミンとの塩を接触還元し、イオン結合とアミド結合の違いを調べた。

ついで、L(-)- α -フェネチルアミンと同じ置換基および絶対配置をもつL(-)- α -フェネチルアルコールのベンゾイルギ酸エステル(II)を同様に接触還元してIの場合と比較した。またIおよ

びIIの水素化ホウ素ナトリウムによる化学還元およびヨウ化メチルマグネシウムによるグリニャール反応も行ない、接触還元の場合と比較検討した。

2 実験方法および結果

ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミド(I)の接触還元はI 0.005 mol を無水エタノール 60 cc に溶かし、常温常圧、水素気流中でふりまぜて行なった。触媒はパラジウム-線、パラジウム-炭-A³⁾、パラジウム-炭-B³⁾、ラネーニッケル、酸化白金を用い、添加物としては塩酸または水酸化ナトリウムを用いた。還元終了後触媒をろ別し、エタノールを留去して得たマンデル酸-L(-)- α -フェネチルアミド(III)を希硫酸で加水分解してマンデル酸(IV)を得、その旋光度を測定した。その結果を不整合合成率とともに表1に示した。

表 1 ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミド(I)の接触還元^{a)}

番号	触媒の種類	量(g)	添 加 物	還元時間 (hr)	マンデル酸(IV)の旋光度 ^{b)}			不 整 合成率の (%)
					$[\alpha]_D^{15}$	c	温度 (°C)	
1	Ni(R)	0.7(wet)	な し	6	-42.0	6.10	14	(-)25.0
2	Ni(R)	2.0(wet)	NaOH 0.0075 mol ^{d)}	0.5	-30.7	5.14	19	(-)19.5
3	Ni(R)	1.0(wet)	NaOH 0.01 mol ^{e)}	0.5	-32.1	5.24	12	(-)20.3
4	PtO ₂	0.005	な し	10	-26.0	5.59	9	(-)16.4
5	5% Pd-C-A	0.2	〃	1.3	- 8.9	5.06	10	(-) 5.6
6	5% Pd-C-A	0.2	HCl 0.005 mol ^{e)}	0.3	-22.6	5.22	12	(-)14.3
7	5% Pd-C-B	0.2	な し	7	-13.0	5.38	9	(-) 8.2
8	Pd-線	3.0	〃	3	-17.0	5.60	19	(-)10.8

注 a) 試料: 0.005 mol, 溶媒: 無水エタノール 60 cc. b) 溶媒: 水.

c) $[\alpha]_D^{15}$ 158°(水)に対する値. 符号は不整合合成の起った方向を示す.

d) 添加物を加えた直ちに還元した. e) 添加物を加え 24 時間放置したのちに還元した.

*1 この報文を“不斉合成(第4報)”とする.

† Sekio MITSUI, Atsuo KANAI 東北大学工学部応用理学教室, 仙台市片平丁

1) 三井, 釜石, 今泉, 高村, 日化 83, 1115(1962).

2) 前報(第3報), 釜石, 三井, 日化 86, 623(1965).

3) 三井, 斎藤, 日化 82, 390(1961).

(I)

(III)

(IV)

(II)

(V)

(IV)

表1から明らかなようにいずれの触媒を用いても D(-)-IV が優位に生成し、ベンゾイルギ酸-(+)-メンチルエステル²⁾および (+)-ボルニルエステル²⁾を接触還元したときのような旋光性の逆転は見られなかった。酸、塩基の影響を調べるために塩酸または水酸化ナトリウムを試料に対して 1~2 当量加え、ただちにまたは 24 時間放置したのちに触媒を加えて還元したが、不整合率が変化しただけで IV の旋光方向は変わらなかった。不整合率はラネーニッケル、酸化白金を用いたときによかったが、これはエステルの場合にも認められたことである。

ベンゾイルギ酸-L(-)-α-フェネチルアミン塩の接触還元はベンゾイルギ酸と L(-)-α-フェネチルアミンの等モル無水エタノール溶液に触媒を加え常圧で行なった。生成したマンデル酸-L(-)-α-フェネチルアミン塩に希塩酸を加えマンデル酸(IV)を遊離した。表2にその結果を示すがいずれの触媒を用いても生成した IV はすべてラセミ体で不整合は起らなかった。

表2 ベンゾイルギ酸-L(-)-α-フェネチルアミン塩の接触還元^{a)}

番号	触媒の種類	量(g)	還元時間(hr)	マンデル酸(IV)の旋光度 ^{b)}			不整合率 ^{c)} (%)
				[α] _D ²⁵	c	温度(°C)	
1	Ni(R)	3.0(wet)	20	0.0	5.34	9	0
2	PtO ₂	0.01	12	0.0	5.25	19	0
3	5% Pd-C-A	0.3	10	0.0	4.94	10	0
4	5% Pd-C-B	0.5	7	0.0	5.24	12	0

注 a) 試料: ベンゾイルギ酸 0.01 mol, L(-)-α-フェネチルアミン 0.01 mol, 溶媒: 無水エタノール 50 cc.

b) 溶媒: 水.

つぎに I と比較するため L(-)-α-フェネチルアミンと同じ立体構造をもつ L(-)-α-フェネチルアルコールを用いてベンゾイルギ酸 L(-)-α-フェネチルエステル(II)を合成し、I と同様の方法で接触還元した。生成したマンデル酸-L(-)-α-フェネチルエステル(V)を加水分解して、表3に示すマンデル酸(IV)を得た。

表3 ベンゾイルギ酸-L(-)-α-フェネチルエステル(II)の接触還元^{a)}

番号	触媒の性質	触媒の種類	量(g)	添加物	還元時間(hr)	マンデル酸(IV)の旋光度 ^{b)}			不整合率 ^{c)} (%)
						[α] _D ²⁵	c	温度(°C)	
1	塩基性	Ni(R)	2.0(wet)	なし	8	+5.8	7.45	22	(+)3.6
2	"	PtO ₂	0.05	"	1.5	+3.5	2.57	16	(+)2.2
3	"	5% Pd-C-B	1.0	"	50	+1.7	5.83	24	(+)1.1
4	"	5% Pd-C-A	1.0	NaOH 0.001 mol	17	+2.1	8.58	20	(+)1.3
5	中性	Pd-線	3.0	なし	1.0	-3.8	8.21	8	(-)2.4
6	酸性	5% Pd-C-A	0.4	なし	40	-2.0	4.00	26	(-)1.3
7	"	5% Pd-C-B	0.5	HCl 0.0005 mol	20	-2.0	8.91	20	(-)1.3

注 a) 試料: 0.005 mol, 溶媒: 無水エタノール 60 cc. b) 溶媒: エタノール. c) [α]_D 159.7°(エタノール) に対する値.

微量の塩基を含む触媒を用いたときは L(+)-IV が、中性および微量の酸を含む触媒を用いたときは I の場合と同じ D(-)-IV が優位に生成した。また酸性を帯びた触媒パラジウム-炭-A に塩基を、塩基性を帯びた触媒パラジウム-炭-B に酸を加えることによって IV の旋光性は逆転した。このように触媒の酸性、塩基性によって不整合率が逆になることはすでに報告された(-)-メンチルエステル¹⁾および(+)-ボルニルエステル²⁾の場合にも認められたものである。不整合率は I に比べて小さかった。

接触還元と化学還元を比較するために水素化ホウ素ナトリウムによる還元を行なった。表4はその結果であって I からは接触還元の場合と同じ D(-)-IV が、II からは I とは逆の L(+)-IV が優位に生成した。

表4 水素化ホウ素ナトリウムによる還元

試料 ^{a)}	マンデル酸(IV)の旋光度 ^{b)}			不整合率 ^{c)} (%)
	[α] _D ²⁵	c	温度(°C)	
I	-8.1	6.48	10	(-)5.1
II	+12.0	6.40	25	(+)7.5

注 a) 試料: 0.008 mol, 溶媒: エタノール 200 cc-水 40 cc.

b) 溶媒: エタノール.

c) [α]_D 159.7°(エタノール) に対する値.

グリニャール反応は I または II のエーテル溶液にヨウ化メチルマグネシウム-エーテル溶液を滴下して行なった。生成物を加水分解してアトロラクチン酸(VI)を得、その旋光度を測定して表5

表5 ヨウ化メチルマグネシウムによるグリニャール反応

試料 ^{a)}	アトロラクチン酸(VI)の旋光度 ^{b)}			不整合率 ^{c)} (%)
	[α] _D ²⁵	c	温度(°C)	
I	-26.5	2.11	21	(-)34.8
II	+5.7	2.11	22	(+)6.8

注 a) 試料: 0.005 mol, ヨウ化メチルマグネシウム: 0.006 mol. b) 溶媒: アセトン.

c) [α]_D 83.8°(c=2.2, アセトン) に対する値.

の結果を得た。I からは D(-)-IV が、II からは L(+)-IV がそれぞれ不整合率 34.8, 6.8% で生成し、グリニャール反応においても I と II からの生成物の絶対配置が逆であることがわかった。

3 考 察

ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルエステル(II)の接触還元では(-)-メンチルエステル¹⁾および(+)-ボルニルエステル²⁾の場合と同様に、触媒の性質によって逆転したマンデル酸(IV)が優位に生成した。塩基性を帯びた触媒を用いたときは L(+)-IV が、酸性を帯びた触媒を用いたときは D(-)-IV が優位に生成したが、これは(+)-ボルニルエステルの場合とまったく同じである。L(-)- α -フェネチルアルコールと(+)-ボルニオールとは水酸基のついた不整合炭素の絶対配置が同一であるので、反応機構は(+)-ボルニルエステルの場合²⁾と同様に、塩基性を帯びた触媒を用いたときは主として *trans* 型立体配座(前報²⁾図2)で、中性および酸性を帯びた触媒を用いたときは *cis* 型立体配座(前報²⁾図3)で反応したと考えられる。

II の水素化ホウ素ナトリウムによる化学還元においては L(+)-IV が優位に生成した。これは、接触還元の場合と同様に触媒使用のときと同様な反応機構で説明できる。Bakshi らは、ベンゾイルギ酸(-)-メンチルエステルおよびコレステリルエステルを水素化ホウ素ナトリウムで還元し生成物をさらに水素化アルミニウムで還元するときは、それぞれ $[\alpha]_D^{25} -18.4^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +1.79^\circ$ のフェニルエタジオール-1,2(VII)が生成すると報告した⁴⁾。VII の絶対配置はマンデル酸と同じであるので光学活性アルコールの水酸基の箇所の不整合炭素の絶対配置を考慮に入れると、上記の L-(I)- α -フェネチルエステル(II)の場合と同様に *trans* 型立体配座をとって反応したと考えられる。

Sheehan らは、 α -アシルアミノ- α , β -不飽和酸-L(-)- α -フェネチルアミド(VIII)をラネーニッケル触媒で接触還元しその生成物を加水分解して得たアミノ酸の絶対配置が D であることから、VIII は図1のような立体配座をとって立体障害の少ないフェネチル基の水素側で触媒に吸着すると考察した⁵⁾。

図 1

ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミド(I)の接触還元において生成したマンデル酸(IV)は、触媒の種類に関係なくつねに D(-)であった。また酸、塩基を添加しても IV の絶対配置は逆転せず、エステル(II)などのように酸、塩基の影響を受けなかった。

しかも I からの不整合率が II にくらべてかなりよいということ、I の立体配座が II に比較して安定であるためと推定される。

I の N- α -フェネチルアミド基は図1と同じ立体配座をとると思われるので、反応は図2に示すように、 α -ケト基とアミドカルボニル基が *cis* 型になって進行したと考えられる。I の水素化ホウ素ナトリウムによる還元でも D(-)-IV が優位に生成したが、これは II から生成した L(+)-IV とは逆の絶対配置のものである。

I の反応時の立体配座は、接触還元の場合と同様に *cis* 型であると思われる。

図 2

イオン結合をもった光学活性体を接触還元するとき、不整合が起こったという報告はいくつかあるが⁶⁾、本報のベンゾイルギ酸と L(-)- α -フェネチルアミンの塩では、いずれの触媒を用いても不整合は起らなかった。これはイオン結合のため、アミド(I)において見られるような立体配座の固定がなくなり、したがって特定方向の吸着が優先しなくなったためと思われる。

同じ立体配置の不整合炭素をもったアミド(I)とエステル(II)から、同じ反応において逆の絶対配置をもった生成物を生じることが、グリニャール反応の場合にも認められた。ヨウ化メチルマグネシウムの反応により生成したアトロラクチン酸(VI)は、I では D(-)、II では L(+)であった。II から生じた L(+)-VI は、Prelog の提出した α -ケト酸光学活性アルコールエステルの不整合反応の機構⁷⁾から類推されるものと同一であるが、I から生じた D(-)-VI はそれとは逆の絶対配置である。この違いは反応時の立体配座の違いに帰せられる。すなわち、I では図2に示した *cis* 型、II では前報²⁾の図2に示した *trans* 型をとって反応したと考えれば、生成物の絶対配置を理解することができる。また I の不整合率の方が II よりもずっと大きいということは、グリニャール反応においても I の立体配座が II にくらべて安定であるためと思われる。

I と II の構造を比較してみると、I は II の O が NH に変わっただけで他はまったく等しい。それにもかかわらず、接触還元、水素化ホウ素ナトリウム還元およびグリニャール反応における生成物の絶対配置ならびに不整合率に差違がでてくるということは、注目すべき事実である。このことは O と NH の差に帰せられよう。 α -ケト酸エステルが *cis* 型を優位立体配座としてとることがあることは、中性および酸性を帯びた触媒による接触還元の場合に認められたが、一般には *trans* 型が安定であると考えられている。上述のように α -ケト酸アミドである I は酸、塩基などの影響を受けず、つねに *cis* 型を優位立体配座としてと

4) S. P. Bakshi, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.* 1961, 168.

5) J. C. Sheehan, R. E. Chandler, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4795 (1961).

6) D. Lipkin, T. D. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* 61, 3295(1939); 中村, 日化 61, 1051(1940); A. Pedrozzi, *Helv. Chim. Acta* 40, 80 (1957).

7) V. Prelog, *Helv. Chim. Acta* 36, 308(1953); V. Prelog, O. Ceder, M. Wilhelm, *ibid.* 38, 303(1955).

ていると推定される^{*2}。その不整合成率から考えてもⅠの *cis* 型立体配座はかなり安定であろう。Ⅱの *trans* 型立体配座は α -ケト基とエステルカルボニル基の反発によって安定化しているものと考えられるが、Ⅰの場合 α -ケト基はカルボニル基ではなく、むしろアミドの窒素に反発されて *cis* 型に固定されているものと思われる。これはカルボニル基と NH の立体的大きさや静電気的性質の差によるものであろう。Ⅱでは α -ケト基に対するカルボニル基とエステルの酸素との反発力にあまり差がなく、したがってわずかな外的条件により CO-CO 間に回転を起し、比較的容易に *cis* 型、*trans* 型とその立体配座を変化させ得るものと考えられる。

以上ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミド(Ⅰ)の不整合成反応機構を L(-)- α -フェネチルエステル(Ⅱ)と対比考察したが、 α -ケト酸のアミドとエステルで優位立体配座が異なるということは興味あることである。またベンゾイルギ酸光学活性アルコールエステルの不整合接触還元から、光学活性アルコールの絶対配置を決定できることは前報⁹⁾に述べたとおりであるが、同様にベンゾイルギ酸光学活性アミドの接触還元で生成したマンデル酸の旋光度を測定することにより、未知の光学活性アミンの絶対配置を決定できるものと思われる。

4 実験の部

4.1 試料の合成

4.1.1 ベンゾイルギ酸、塩化ベンゾイルホルミル：合成法は前報⁹⁾参照。

4.1.2 L(-)- α -フェネチルアミン：アセトフェノンと、ギ酸アンモニウムから合成した(±)- α -フェネチルアミン⁸⁾を文献の方法⁹⁾により酒石酸を用いて光学分割した。bp 186°~187°C, α_D^{25} -38.34°(無溶媒, $l=1$)。

4.1.3 L(-)- α -フェネチルアルコール：(±)- α -フェネチルアルコールはアセトフェノンをパラジウム-炭-B触媒を用いオートクレープ中で温度 60°C, 水素圧 90 kg/cm² で接触還元して合成した。これと無水フタル酸をピリジン中で加熱反応させてその酸性フタル酸エステルを合成し、文献の方法¹⁰⁾によりブルシンを用いて光学分割した。bp₁₆ 96.5°~97.5°C, α_D^{25} -43.22°(無溶媒, $l=1$)。

4.1.4 ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミド：L(-)- α -フェネチルアミン 14.6 g (0.12 mol) のベンゼン溶液に塩化ベンゾイルホルミル 10.1 g (0.06 mol) を冷時滴下し、しばらくかきまぜつづけたのち生成したアミン塩酸塩をろ別。ベンゼン層を 1 N 塩酸 50 cc で洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧でベンゼンを留去して得た結晶をエタノールから数回再結晶精製した。収量 3.0 g。mp 110°~111°C。[α]_D²⁵ -109.8°(c=1.97, 無水エタノール), [α]_D²⁵ -112.4°(c=5.03, ベンゼン)。

分析値 N 5.57%

C₁₆H₁₅O₃N₃ としての計算値 N 5.53%

*2 もし *trans* 型であれば CO...HN の水素結合が存在すると考えられるが赤外吸収スペクトルでは認められなかった。 ν_{NH} 3408 cm⁻¹ (四塩化炭素中), 0.02 および 0.002 (mol/l)。なお、CO の紫外吸収($n \rightarrow \pi^*$)は λ_{max} 357 m μ , ϵ 91 であった(ベンゾイルギ酸-L(-)-マンデルエステル; λ_{max} 340 m μ , ϵ 34)。

8) "Org. Syntheses" Coll. Vol. 2, 503(1943)。

9) A. Campbell, A. H. J. Houston, J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* 1947, 94。

10) E. Downer, J. Kenyon, *ibid.* 1939, 1156。

4.1.5 ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルエステル(Ⅱ)：

L(-)- α -フェネチルアルコール 19.0 g (0.16 mol) とピリジン 32 g (0.6 mol) の溶液を氷冷しておき、これに塩化ベンゾイルホルミル 27.0 g (0.16 mol) をかきまぜながら滴下した。しばらくかきまぜつづけたのち、生成したピリジン塩酸塩を水を加えて溶かし有機物をエーテルで抽出。このエーテル層を 2N 塩酸、ついで炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗い、水洗後無水硫酸ナトリウムで脱水し精留した。収量 34.9 g。bp₁ 140°~149°C, α_D^{25} -45.56°(無溶媒, $l=1$)。セミカルバゾン mp 180°C。

分析値 C 65.99%, H 5.45%, N 13.71%

C₁₇H₁₇O₃N₃ (セミカルバゾン) としての

計算値 C 65.58%, H 5.5%, N 13.50%

4.2 接触還元

試料(Ⅰ)またはⅡ 0.005 mol を無水エタノール 60 cc に溶かし、触媒を加えて常温常圧で接触還元した。触媒については前報⁹⁾参照。還元終了後、触媒をろ別し、溶媒を留去して得たマンデル酸アミド(Ⅲ)またはエステル(Ⅴ)を単離せずにただちに 4N 硫酸 50 cc 中で 20 時間加熱還流して加水分解した。以下既報⁹⁾と同様の方法で処理して表 1, 3 に示すマンデル酸(Ⅳ)^{*3}を得た。

ベンゾイルギ酸-L(-)- α -フェネチルアミン塩の接触還元は、ベンゾイルギ酸 0.01 mol, L(-)- α -フェネチルアミン 0.01 mol を無水エタノール 50 cc に溶かし同様にを行った。還元により生成したマンデル酸-L(-)- α -フェネチルアミン塩に希塩酸を加え、エーテル抽出してマンデル酸(Ⅳ)^{*3}を得た。結果は表 2 に示した。

4.3 水素化ホウ素ナトリウム還元

試料(Ⅰ)またはⅡ 0.008 mol をエタノール 200 cc-水 40 cc 溶液に溶かし、氷冷かきまぜながら、冷水 40 cc に溶かした水素化ホウ素ナトリウム 3.0 g (0.08 mol) を分液漏斗より滴下し、その後室温で 2 時間かきまぜた。硫酸で微酸性にしたのちエタノールを留去し、さらに硫酸を加えて 4N とし 20 時間加熱還流して加水分解しマンデル酸(Ⅳ)^{*3}を得た。表 4 に結果を示した。

4.4 グリニャール反応

グリニャール試薬は金属マグネシウム 0.15 g (0.006 mol)-無水エーテル 20 cc に、ヨウ化メチル 0.85 g (0.006 mol)-無水エーテル 20 cc をかきまぜつづつ滴下し、その後 30 分間加熱還流して調整した。これを分液漏斗に移し、試料(Ⅰ)またはⅡ 0.005 mol の無水エーテル 50 cc 溶液に、寒剤で冷却しつつ滴下、その後室温で 2 時間かきまぜた。氷片および 4N 硫酸 10 cc を加えて分解したのちエーテル層を分離し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、水で順次洗い、エーテルを留去してアトロラクチン酸アミドまたはエステルを得た。これを単離せずエタノール 40 cc, 水 10 cc, 水酸化ナトリウム 1 g に溶かし 5 時間加熱還流して加水分解した。以下常法により処理してアトロラクチン酸(Ⅵ)^{*3}を得、その旋光度を測定して表 5 の結果を得た。

Ⅰ 終りにラネーニッケル合金の提供を受けた川上研究所に感謝する。

(1963 年 10 月, 日本化学会東北地方大会講演)

*3 これらの酸はすべて結晶したが、光学活性体とラセミ体との混合物であるため、一定の融点を示さないで、赤外吸収スペクトルにより同定した。