不 斉 接 触 還 元

三 井 生 喜 雄*

Asymmetric Hydrogenation.

Sekio MITSUI

不斉合成とは対称構造をもつ化合物から中間で光学活性物質を使用するが、分割を行なうことなしに光学活性な化合物を合成することと定義されている。たとえば不飽和酸 (1) は紙面に対称構造をもっているから、これを接触還元するとき、紙面の上下側からの水素添加に差はないので (4) と (4') とを等量生成し不斉還元は起らない。しかしこれを光学活性なアルコールとエステル (2) にすると非対称構造となり上下いずれ側からの水素化が多く起り、(3) または (3') のいずれかが過剰に生成し、したがってこれを加水分解して得られた酸は (4) か (4') が過剰であって光学活性である。

もしもこのとき (4) が 80%, (4') が 20% 生成したとすると、そのときの不斉合成率 (光学収率, 光学純度, p%) は 60% であって, (4) または (4') の純粋なもの施光度が知られていれば, 生成物の施光度を測定することにより百分率でただちに求められ (4), (4') をおのおの定量しなくてもよい。(3) を加水分解したことは不斉還元が起ったかどうか, さらに不斉合成率がいくらかであるかを知るために必要であるだけであって不斉合成には直接関係はなく, 不斉合成は (2) が水素化されるさいに起っているのであるから (3) および (3') が定量できれば不必要なことである。また光学活性体の (5) を接触還元して (6) が 60%, (7) が 40% 得られたならば P は 20% であるが, これらの定量を行なわなくとも, ク

ロム酸で酸化して (8), (8') にすれば最初に存在していた不斉炭素は消滅し新に生成した不斉炭素による光学活性体となるので, これの施光度から前と同様にしてその不斉合成率が求められる。もしもこのさいラセミ体を用いたならば (5) の対称体の (5') が当量存在するから, これから (6') が 60% (7') が 40% 生成することになり, 酸化しても光学活性体は得られないが, トランス (6, 6') が 60%, シス (7, 7') が 40% であって, これも不斉合成であり P は 20% である。したがって不斉合成とは不斉中心が生成するときの立体特異性反応であるということであって, 光学活性体の合成反応のみに限定しなくてもよい。

筆者はすでに本誌に光学活性体の生成する狭い意味での不斉接触還元¹⁾につきのべ, さらに不斉合成²⁾についても書いた。そこで今回は広い意味での不斉接触還元についてのべる。ところですでに不斉炭素をもっている化合物を水素化し, 新に不斉中心が生成するときはシスカトランス, あるいはエリトロカトレオかが過剰に生成することが普通であって不斉接触還元がほとんど³⁾の場合起る。筆者はこのことについても「接触還元の立体化学」として他誌にのべたので³⁾ 代表的なものや新しいものを例としてあげ, 不斉接触還元の起る理由, あるいは不斉接触還元に対する種々の因子などについて考察することとする。

I. 立体障害

接触還元の根本に立体障害がある。回転障害を起すビフェニル誘導体は白金を触媒として強力な条件の下でも

* 東北大学工学部 (宮城県仙台市片平丁)

ベンゼン環が水素化されない⁹⁾。これは2つのベンゼン環が回転障害により同一平面にならないために触媒面に十分接近できないためと考えられ⁹⁾、(図1)接触還元されるためには分子が触媒に十分に接近して吸着されることが必要である。Linsteadらは⁹⁾フェナンスレン誘導体などの縮合多環芳香族化合物を酢酸中白金を触媒として水素化し全シス化合物が得られることを明らかにし、多環芳香族化合物は触媒の適当な場所に平行に吸着し触媒面から水素が添加するものと考えた。(図2)

図 1

図 2

さらにオクタヒドロフェナンスレン誘導体の水素化でも *cis-syn-cis* 化合物が得られることから、反応分子(基質)と触媒との間の立体障害を考え、これを Catalyst hindrance と名づけ、分子はなるべくこの Catalyst hindrance のないように触媒に吸着して反応するものと考えた。すなわち図3ではA環と触媒との間に立体障害はないが図4では立体障害がある。したがって図3のような吸着をして、触媒から水素が添加するため *cis-syn-cis* 化合物が得られる。

図 3

図 4

この基質が触媒に吸着するときの立体障害は、接触還元反応の根本であって、立体障害が非常に大きければ、このような吸着状態では反応しない。しかし立体障害の小さいような他の一つの吸着状態をとれるならば、この吸着状態で反応するから、このような場合には触媒によらず立体特異性がきわめてよい。二つの吸着状態での立体障害が、ともにそれ程大きくないときには、いずれの吸着状態でも反応することになり、この場合には吸着状態の頻度が大きな影響をおよぼす。これについてはあとでべることとし立体障害による数例をあげ説明する。 4^5 -, 4^9 -, 4^{14} -コレステンの水素化では主に 5α , 9α , 14α -ジヒドロ体が得られるが、これは α 側の方が β 側よりも触媒に吸着するさい立体障害が少ないため、主に α 側で吸

着して反応するためと考えられる。また 4^5 -ステリン誘導体であるコレステロールおよびその酢酸エステル、メチルエーテルなど 3β -置換体⁹⁾はすべて主としてコレスタン (5α 体) 誘導体 (10) を生成し⁹⁾, 3β 位置の equatorial の置換基は立体的吸着状態に余り影響がない。ところがエピコレステロールやその他 3α に置換基をもつ 4^5 -コレステン (11) は水素化が困難であるが酸の存在で水素化され、 5α -と 5β -ジヒドロ体の混合物を生成し 5β ヒドロ体 (12) の生成量は 3 -位置の置換基の大きいほど多い。これは 3α -置換基は axial であり、酸性条件ではこれが大きいほど α 側での吸着の立体障害が大となるため β 側での吸着の方がその立体障害が比較的小さくなるためと考察されている⁷⁾。

2-オキシ $4^{1(9)}$ オクタリン (13) の水素化は主にシス体が得られる^{8,9)}。(13) の 10 -メチル置換体 (14) でも主にシス体であり^{8,10)}, メチロール基でもシスであった¹¹⁾。ところが 10 -位置置換基が立体的に大きいエトキシカルボニル化合物 (15) では主にトランス体が得られている^{8,12,13)}。これらのことも 10 -位の置換基の立体的の大きさに説明される。

同様なことは (16) と (17) とにおいても報告され¹⁴⁾, 置換基の 6 員環と 5 員環との立体構造上の差にもとづくものと考えられ興味深い。

α -または β -ピネン (18, 19) を水素化するときには主に *cis*-ピナン (20) が得られることは以前から知られていたが、最近ガスクロマトグラフィーによる定量の結果が報告されている。 α -ピネンをエーテル中 ラネーニッケルで水素化し、ほとんど *cis*-ピナンのみであった¹⁵⁾。また β -ピネンを白金炭で水素化し *cis* が 80%, *trans* が 20% であり¹⁶⁾、これらも全く触媒に吸着するときの立体障害の差によるものである。

フラバノン (21) をアルコール中ラネーニッケル¹⁷⁾、酸化白金¹⁸⁾、を用い接触還元するときにはフラバン-4 β -オール (22) を生成し、他の方法で得られる異性体の α -オールの生成は認められず、ほとんど 100% の立体的選択性である。この (22) の立体構造に対し筆者らはトランス体であろうとした¹⁹⁾。すなわち (21) は 図 5 のような立体構造をもっているから、これが触媒に吸着するとき下側では立体障害がほとんどないが、上側では 2-位置のメチン基が立体障害となり、下側で吸着して水素化されるものと考え、トランス体が生成したものとした¹⁹⁾。Bognár らもこれを支持し¹⁸⁾、Rowx も²⁰⁾同じ意見であった。ところが Wheeler ら²¹⁾、および Clak-Lewis らは²²⁾ β -オールの誘導体の核磁気共鳴吸収から、シス化合物であろうとしている。しかし筆者らはクロマン環の立体配座はシクロヘキセンやテトラリンと異なり、トランス体の水酸基が *quasi equatorial* になるのではないかと考えている。これについてはさらに研究中である。

イソフラバノン (3-フェニルクロマノン) をエタノール中ラネーニッケルまたは酢酸中酸化白金を触媒として水素化するときも、ただ 1 つの異性体のみを生成し立体特異性が極めてよい²³⁾。ここに得られたイソフラバン-4-オールの立体配置はフラバノンの場合と同様に 2-位のメチレン基の立体障害より考察し、シスであろうとされ²³⁾、このことは化学的にも NMR から証明されている^{24, 25)}。

II. 立体配座 Conformation

β -メチルケイ皮酸の光学活性アルコールエステルを接触還元し、ついで加水分解するときには光学活性の β -フェニルラク酸 (23) を生成し不斉還元が行なわれる²⁶⁾。このとき用いた光学活性アルコール (24) の立体配置と (23) の立体配置の間に一義的な関連があるかどうかにつき検討されている²⁷⁾。すなわち絶対配置の明らかなアルコール 6 種とエステルを作り PtO_2 , Pd-炭, ラネーニッケルで水素化後加水分解して得られた (23) の立体配置は (24) 型アルコールからは必ず R(-)- β -フェニルラク酸が得られ、(24') 型アルコールのときは S-(+) 酸が生成した。(P 4.4~27%) これは β -メチルケイ皮酸の安定な立体配座は C=C と C=O とがトランス型であり、さらに L が C=O とはなれて存在し、立体障害の小さい S 側で吸着して反応するものが多いためと考えられている²⁷⁾。

同様なことは α -アシルアミド $\beta\beta$ -ジメチルアクリル酸の L(-) α -フェネチルアミンのアミドなどでも起る^{28, 29)}。このように環を結んでいない鎖状化合物でも、その立体配座が安定しているときはそのままの形で立体障害の小さい方で吸着して水素化が行なわれるので、用いた光学活性体と一義的な関係にある水素化生成物が過剰に得られる。しかし鎖状化合物の立体配座は固定されていないから安定な立体配座は種々の因子で変化するので予想外の立体配置をもったものが過剰に得られることがある。たとえばベンジイルギ酸メンチルエステル (25)

をエタノール溶液中水素化を行ない、加水分解して得られたマンデル酸の立体配置は触媒として PtO_2 、ラネーニッケル、漆原ニッケル-B、Pd-炭-B など微量のアルカリを含む触媒を用いるときは-R(-) マンデル酸が過剰に生成し、アルミニウムアマルガムや NaBH_4 などによる還元の場合と同一であり、その立体配座は Prelog の考えのように³⁰⁾カルボニル基とエステル基のカルボニルがトランス型になっているとすれば予想されるものであった³¹⁾。ところが Pd-炭-A のように微量の酸を含む触媒、あるいは Pd-炭-B などに微量の酸を添加した触媒またはパラジウム線で行なうときは-S(+)-マンデル酸を過剰に生成し異常性を示し³¹⁾、さらに (+) ボルニルエステル³²⁾、(-) フェネチルアルコールエステル³³⁾でも同様なことが起った。ベンゾイルギ酸メンチルエステルの安定な立体配座は (25) であり³⁰⁾、このものがこの立体配座のまま水素化されるときは S 側から水素が入り R(-) マンデル酸が過剰に得られ、これが正常である。ところが (25) はエタノール中で変換光を起すことが知られており、これは半アセタールを生成するためと考えられている³⁴⁾。半アセタールが生成するとこの水酸基とエステルカルボニルとの間に水素結合を起し (26) の立体配座を安定化する。このようになってから触媒に吸着しシス型 (27) で水素化されれば S(+)-マンデル酸が過剰に得られることになる。微量のアルカリは水素結合の形成を妨害し (25) の立体配座で水素化が行なわれるので正常なものが過剰に生成するが、アルカリが存在しないと (26) を形成し、酸の存在は半アセタール化を促進するために異常の方向に不斉合成率が大きくなるものと筆者らは考察した^{32, 33)}。

またベンゾイルギ酸 L(-)- α -フェネチルアミド (28) を上記の種々の触媒を用い水素化後加水分解して得られたマンデル酸は常に R(-) であり、酸を添加しても逆転することはなかった。なお (28) を NaBH_4 などで還

元しても同様でありさらに CH_3MgI を作用して得られたアトロラクチン酸も R(-) であった。これらのことは (28) の立体配座はケトカルボニル基とエステルカルボニル基がシス型で安定化していることを示し、これはカルボニルとアミド N との反撥が大きいためと考えられる³³⁾。

Arcus らは³⁵⁻³⁸⁾ 種々のアリルアルコール誘導体をラネーニッケルで水素化し、生成した 2 種の異性体をガスクロマトグラフィーで分析し、P% を求めている。たとえば (29) からは 76% の不斉合成率で (30) か (31) が得られている。これに対し (29) が触媒に吸着するには π 電子と不対電子対で行なわれるから、この分子が最も触媒に接近するには 図 6 のようなただ一つの立体配座をとり下側から水素がシスに付加し (30) が生成したものと考察した。これに対し筆者は前報で¹⁾ このような不斉合成率で水素化されるためには触媒に吸着される前に (29) の立体配座が固定されている必要があり、それにはおそらく水酸基と二重結合が π -水素結合をしているものと考え、図 7 の吸着状態で水素化され (31) を生成したものと考察し、生成物の立体配置を明らかにすべきであることを指摘した。

図 6

図 7

その後 Arcus はこの生成物の立体配置の決定は行っていないが、新に 3-メチレンペンタン-2-オール (32) をラネーニッケルで水素化し 2 種の 3-メチルペンタノールを得、これらをガスクロマトグラフィーで分析し (33) が (34) よりわずかに過剰であったことを報告している (p: 5~8%)⁴⁸⁾ このことは (32) は π -水素結合をした立体配座をもつものが多く、この形で触媒に立体障害の

少ないように吸着して水素化されるものが多いことを示している。しかし不斉合成率のよくないのは立体配座の固定化が少いか、あるいは固定化されていても吸着するときの吸着状態が種々あるためであろう。

しかし3-メチル-4-フェニルブタ-3-エン-2-オール(35)の水素化では(36)を過剰に生成したとしているから、この場合は π -水素結合をしていない立体配座が考えられる³⁸⁾。

(一) 1-フェニル-2-ケトプロパノールをメチルアミンの存在の下に Pd で水素化するときはいよ収率で(一)エフェドリンが合成される³⁷⁾。これは中間に生成したイミノ化合物が水素化される時、ほとんど erythro 体のみを生成することを示し極めてよい不斉合成率である。同様なことは α -オキシイミノケトン(37)を Pd 触媒で水素化するときにも認められ erythro 体が選択的に得られる^{40,41)}。また α -アミノケトン(38)^{42,43)} α -ヒドロキシケトン(39)⁴⁴⁾においても erythro 体が選択的に得られる。

しかしアミノ基にアシル基を導入するか^{41,45)}、塩酸塩で行なうときは⁴¹⁾ threo も相当に生成してくる。このことからアミノ基などの錯化合物形成能力がエリトロ体の生成に関係するものとし、中間にパラジウム金属との錯体ができ、これが水素化されるものと考察されている⁴¹⁾。

しかし筆者はヒドロキシまたはアミノ基が隣のカルボニル基と水素結合して五員環となりこれら分子の立体配座を固定し、立体障害の小さい水素側で触媒に吸着し、こちら側から水素が添加されるために非常によい不斉合成率でエリトロ体を生成するものと考えている¹⁾。

このように鎖状化合物でもなにかの理由により立体配座が固定し、この状態で触媒に吸着するときの立体障害の差が大きければ不斉還元率がよいものと考えられる。

環を結んでいる化合物は鎖状のものほど立体配座は変化しないが椅子型 $\rightleftharpoons$ 舟型になるような変化は起る。そのために酸アルカリの存在や溶媒などの影響があることがしばしばある。たとえば3-ケト $4^{4,5}$ -ステロイドを Pd-炭で水素化するさいの5 β /5 α に対する溶剤などの影響をしらべた結果を表1に示す⁴⁶⁾。

表 1

溶 剤	コレステノン	テストステロン
メタノール-KOH(1%)	10	3.7
メタノール	8	1.7
酢 酸	5.7	1.2
ギ 酸	5	—
メタノール-H ₂ SO ₄ (1%)	3.8	1.8
ジオキサン	2.9	1.0
アセトン	2.6	—
ヘキサン	2.4	0.7

Mc Quillin はこの結果から極性の大きい溶媒、特に OH を有するものはオキシ基に溶媒和し比較的この分子の本来のままの立体配座で水素化されるので立体障害の少ない β 側から水素化されたものが多いが、酸の存在により、あるいは非極性媒溶のときは吸着による $\text{>C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ のき電子効果による共鳴が助長され、トランスデカルン型の構造に近くなるため5 α 化合物を生成し易いと説明している。

III. 異 性 化

芳香族化合物は平面構造であって、表も裏もないか

ら、いずれ側で吸着して水素化されても、もし一度の吸着で環が飽和されるならば全シス化合物が得られるはずであり、事実前述のフェナンスレン誘導体などの多環芳香族化合物、およびフタル酸エステルでは^{47, 48)}シス化合物のみを生成している。しかしキシロールやアルキルフェノールなどのベンゼン誘導体ではトランス体を多量に生成し、シス、トランスの割合は条件により異なり複雑である。このことについて Auwer-Skita の法則がある⁴⁹⁾。すなわち「芳香族化合物またはシクロヘキサノン誘導体を白金を触媒として酸性溶液で水素化するときには速かに水素を吸収しシス化合物を生成するが、中性またはアルカリ性で行うときはトランス体が多い。また Ni を触媒として気相で行なうときもトランス体を生成する」この一般則はシクロヘキサノン誘導体ではシス化合物の方がトランス体よりも密度、屈折率が大であるという Auwer の法則⁵⁰⁾を基にしているから 1, 3-置換体にはあてはまらず、また多くの例外がある。環状ケトンの水素化について、この Skita の法則を適用し、さらに Catalyst hindrance の考えを取り入れ立体配座で表現したのが Barton の法則⁵¹⁾である。「環状ケトンの水素化を酸性で行なうときは速かに進行し、axial alcohol を生成するが、中性で行なうときは一般に遅く、立体障害のないカルボニル化合物は equatorial の水酸基を、立体障害のあるカルボニル化合物は axial 水酸基を生成する」としている。さらにこれはオキシムの水素化でアミンを生成するときにも適用される。しかしこの Barton の表現も余りに簡略にすぎ適用されないことがしばしばある³⁾。しかしこのような経験則があるということは確にこのようになることが多いことであり、また生成物は条件により異なることをしめしているものであって立体障害のみではないことをあらわしている。

o-, *m*-, *p*-キシロールを酸化白金を触媒として水素化するときにはシスとトランスの混合物を生成し、温度が高いほどトランスが多くなり、高圧の方がシスの生成に有利である^{48, 52)}。もしも一回の吸着で環が飽和されればシス化合物が得られるはずであり、吸着力の強いフタル酸エステルでは 100% シスであることを考えると、キシロールなどでは中間にシクロヘキサノン誘導体を生成し、これが脱着し、吸着しなして水素化されるためトランス体を混ざるものと考えられる^{48, 52)}。そこでシクロオレフィン誘導体の水素化が研究された^{52~57)}。各種のジメチルシクロヘキセンを酢酸中白金を触媒として水素化したが、いずれの化合物からもシスとトランスの混合物が得られている⁵⁶⁾。特に興味あることは 1, 2-ジメチルシクロヘキセン (40) であって、これは対称構造をもって

いるから、どちら側から水素が添加されてもシス化合物のみを生成するはずであるのに 23% もトラン体が含まれている。このことは (40) がアリル転位して (41), (42) などに異性化してから水素化されるためと考えられ、このことはガスクロマトグラフィーにより証明されている。これらの化合物は互に異性化するので水素化生成物の立体配置は複雑となり反応条件や、触媒によっても異なってくる。

(41) の立体配座は 図 8 の 2, 3-にメチル基を有するものであって上下に立体障害の差が余りないから、いずれ側でも吸着し反応してシス体とトランス体を混じてくる。

図 8

パラジウムを触媒とするときは熱力学的に安定な異性体が多い^{53, 57)}。これはこの触媒が異性化を起し易いためと考えられている。

フェノール類の水素化はシクロヘキサノンを経て進むことが知られているから⁵⁸⁾シクロヘキサノン誘導体についてのべる。たとえば (43) は白金を触媒として中性で水素化するときには (44) を生成するが、酸性で行なうときは (45) を生成する。しかし立体障害のある (46) では中性でも酸性でも (47) を生成し⁵⁹⁾ Barton のいう通りである。

(46) が中性でも酸性でも同一の (47) を生成するのは axial メチル基の Catalyst hindrance により、これのない下側で吸着して反応するものが多いからである。ところが立体障害のない (43) が中性と酸性で異なった生成物を与えることについては、まだはっきりしたことは報告されていないが、筆者は前にのべたベンゾイルギ酸の

光学活性アルコールエステルの結果から考え、酸性では速かに半アセタールまたは *gem*-ジオールを生成し、Axial の OR が立体障害となり下側で吸着して水素化されるからであろうと考えている³²⁾。

このようにシクロヘキサノン誘導体の水素化では Barton の法則にあてはまる例は多いが、あてはまらない場合も数多くあり、異性体の割合は分子の化学構造、立体構造によるばかりではなく触媒の種類、反応条件により異なり全く複雑である。この複雑な原因の第一は生成した二級アルコールの異性化であって、これは反応温度の高い程速かに起り、触媒と接触している時間の永い程起り易く、またアルカリはこれを促進し、Adams 触媒も酸でよく洗うと異性化を起しにくくなる⁶⁰⁾。

この異性化により熱力学的に安定な異性体が多くなる。さらに水素化前に酸やアルカリによるケト-エノル互変異性の割合の変化⁶⁰⁾、酸の存在による共役酸の生成⁶¹⁾およびアセタール化³²⁾などが考えられる。

IV. 化学吸着基

触媒に強く吸着する基が存在するときは、この基のある側での立体障害がたとえ大であっても、この基のある方で吸着して水素化されることがしばしばある。すなわちこのような場合は反応の難易 (反応速度) によるのではなく、吸着状態の頻度に支配されることになる。

すでに前の総説¹⁾でものべたが赤堀らは⁶²⁾グリシル-L-イリパリン無水物 (48) ($R=C_6H_5$) にベンツアルデヒドを縮合して得られたデヒドロフェニルアラニル-L-イソパリン無水物 (49) を PdO を触媒として酢酸中で水素化し (50) を得、これを加水分解し L-フェニルアラニンを得、不斉合成率 15% であった。つぎに D(+) α -アミノ- α -フェニルプロピオン酸グリシル無水物 (48, $R=C_6H_5$) をつくり、これに *p*-メトキシベンツアルデヒドを縮合し、水素化後加水分解して L-チロシンが 35% の不斉合成率で得られた⁶³⁾。

ジケトピペラジン環は平面構造をもっており、これが触媒に吸着するとき (49, $R=C_6H_5$) ではメチル基の方がエチル基より小さいのでメチル基側 (下側) で吸着した方が立体障害が小さく、このような吸着状態で水素化されるものが多く L-フェニルアラニンが過剰に得られた。これに対しエチル基をフェニル基にかえた (49, $R=C_6H_5$) では逆にフェニルのある方、すなわち上側で吸着して水素化されたと考えられる L(-) チロシンが過剰に得られ不斉合成率もよかった。このことはフェニル基は立体的にはメチル基より大きく、この方が立体障害は大きいにもかかわらず、フェニル基の触媒に対する吸着能によるためと考えられる⁶³⁾。

Henbert は種々のシクロヘキセン-オールのエタノール中酸化白金による水素化を試みたがトランス-およびシス-ピペリトール (50), (51) からはともに水酸基のある側から水素添加された (52), (53) が 80% 以上の収率で得られることを認め、おそらく *quasi axial* の水酸基が水酸基側からの水素添加を助長するものと考察している⁶⁴⁾。

さらにコレスト-4-エン (54) をエタノール中亜硝酸ソーダを添加した酸化白金を用い水素化するときは 5 β 化合物 (コプロスタン) が 55%, 5 α 化合物 (コレスタン) が 45% であるのに対し、コレスト-4-エン-3 β -オール (55) では 5 β 化合物が 67% になり 3 β 水酸基の存在が β 側からの水素化物の生成量を増加することを認めている⁶⁴⁾。さらに 6 β 位にも水酸基をもつコレスト-4-エン-3 β , 6 β -ジオール (56) では 5 β 化合物のみである⁶⁵⁾。西村らは⁶⁶⁾ これらの化合物を Ph : Pt (7 : 3) 酸化物を触媒としてエタノール中または酢酸中で水素化した結果を示している (表 2)

表 2

	Rh : Pt-酸化物				Pt-酸化物	
	アルコール中		酢酸中		アルコール中	
	5 β	5 α	5 β	5 α	5 β	5 α
Cholest-4-ene	73	27	54	46	55	45 ⁶⁴⁾
Cholest-4-ene β -onl	52	48	16	84	67	33 ⁶⁴⁾
Cholest-4-ene-3 β , 6 β -diol	~100	~0	54	46	~100	0

エタノール中では β -attack が多く特に 6 β の axial の水酸基が大きい影響をおよぼし、ほとんど 100% β 側で吸着して反応している。これに対し酢酸中では (56) で

も α attack が行なわれており、さらに少量の塩酸を加えたエタノール中で、 PtO_2 で水素化したときは水素化分解が起るが生成物は 5α -コレスタン 60%, 5α -コレスタン- 3β -オール 20% であって⁶⁷⁾ほとんど α -attack であった。これらのことから酢酸は水酸基の触媒への吸着力を弱めるために立体障害が現われてきたものと考察している⁶⁸⁾。鉍酸はおそらく水酸基に結合し共役酸となるため水酸基は吸着力を失い立体障害の少ない α -attack が起ったものと考えられる。

(54) $R = R' = H$

(55) $R = OH, R' = H$

(56) $R = R' = OH$

このように同一触媒を用いても溶媒により、あるいは酸の存在により水酸基の吸着能力が異なってくるので、生成物の立体配置は異なってくる。

Howard は⁶⁹⁾ α -シクロペンチリデンシクロペンタノール (57) をラネーニッケルを用い常温 110 atm の水素圧の下に水素化し少くとも 96% の収率でトランスシクロペンチルシクロペンタノールが生成したことを認め水酸基のラネーニッケルに対する吸着力が決定的であることを示した。

筆者らは⁶⁹⁾これを追試しガスクロマトグラフィーで分析したが氏のいう程選択的ではないにしろ、ラネーニッケル、酸化白金では確かにトランスが多く約 80% であることを知り Ni や Pt に対し水酸基は吸着力を有し、この吸着力が立体障害に打ち勝つことを確めた。ただ Pd, Rh ではトランスとシスとはほぼ等量生成し触媒により異なっている。(これについては後にのべる。)

(58) を Pd-炭を触媒としてエタノール中水素化するときは生成物の水酸基は COOCH_3 基とトランスであった。(58) の立体構造 (図 9) から考えると立体障害は上側が小さいからシス体が多く得られるはずであるのに

図 9

トランス体を生成したことは COOR 基が触媒に優先的に吸着するためと考えられている⁷⁰⁾。

またアザビシクロケトン (59) とその四級アモニウム塩 (60) とを PtO_2 で水素化するときは遊離塩基 (59) では α -体 (61) を生成するが (60) からは β -異性体 (62) が得られている⁷¹⁾。

このことは遊離塩基 (59) では窒素の対電子対の触媒に対する強い吸着力により図 10 のような吸着状態をとり水素化されるためであり、第四級アモニウム塩はこのような吸着力がないので立体障害の小さい左側の面で吸着して反応するためと考えられている⁷²⁾。

図 10

図 12

(59) と (60) との差は水素化のみならず水素化ホウ素ナトリウムによる還元やグリニャー反応においても認められ⁷¹⁾、遊離塩基ではホウ素やマグネシウムと錯体を形成するためと考えられる⁷²⁾。

3,4-ジメチル-1,3-ペンタジエンと無水マレイン酸の縮合生成物 (63) は PtO_2 で水素化するときはエタノール中でも酢酸中でも mp. 190~191° のもののみを与え異性体の生成は認められない。このことも COOH の吸着力により、この基のある側で優先的に吸着するためと考えられる⁷³⁾。

このように吸着力の強い基が存在するときには立体障害から考えたのと逆に不斉合成されることがある。(64) を Pd-炭触媒でエタノール中または酢酸中で水素化するときはほとんど定量的にトランス化合物 (65) が得られるが (64) の酢酸エステルからはシス化合物 (66) が得られている⁷⁴⁾。これは (64) では 9-メチルの立体障害が作

用し, equatorial の水酸基の影響が現われていない。ところがこれが酢酸エステルになるとアセチル基の吸着力が強いために, この基による優先的吸着が起りこの基側で吸着するためにシス化合物を生成したものと考えられる。

同様なことは不斉合成ではないがノルボルナジエン誘導体 (67) の水素化でつぎのことが報告されている⁷⁵⁾。

置換基が OH では (68) 60% であるが, これより立体的には大きいアセテート, トシレートになる程 (68) の生成が増加している。これもこの順に吸着力が強いためこれらの基が優先的に吸着するためと考えられる。このように触媒に対する吸着基が存在するとその基の吸着が起るために, この基を含んだ立体的吸着状態をとる頻度が大となり, 立体障害はたとえ大であっても, この吸着基側から水素添加されるものが多くなる。吸着基は酸性かアルカリ性かにより, また溶媒により, あるいは触媒によってもその吸着能力が異なってくるから注意する必要がある。

V. 触 媒

赤堀らは⁷⁶⁾絹絲タンパク質に Pd イオンを吸着させた後, 水素で還元してつくった絹-パラジウム触媒⁷⁷⁾を用い種々の化合物を水素化するときには不斉還元が起ることを報告し, 磯田らは⁷⁸⁾ L-チロシンと PdCl₂ から造った錯塩を水素で適当な条件下で還元して活性化した触媒およびラネーニッケルに L-チロシン, L-ロイシンなどを吸着させた触媒も不斉還元が起ることを報告している。さらに赤堀らは⁷⁹⁾ラネーニッケルをグルタミン酸などの L-アミノ酸, またはリンゴ酸, 酒石酸など光学活性のオキシ酸で処理した触媒を用いアセト酢酸メチルエステルを水素化するときには不斉還元が行なわれ光学活性な β-オキシラク酸メチルが得られ, その時の不斉合

成率は処理時の PH および温度に影響されることを認め, さらに L-2-オキシ酸と L-2-アミノ酸とは反対方向に不斉還元が行なわれることを報告している。しかしまだ不斉還元の起る機構については報告されていないが, このような触媒で不斉接触還元が行なわれることは触媒に基質が吸着するとき, すでに吸着している光学活性のアミノ酸などとならかの結合 (または反撥) を起し, ある定まった吸着状態をとり易いためと考えられる。このことは次にのべるように触媒金属自身が立体的選択性をもっていることから支持される。

筆者らは光学活性 2-フェニル-2-ブタノール⁸⁰⁾およびそのメチルエーテル⁸¹⁾, 3-ヒドロキシ-3-フェニルラク酸⁸²⁾エステル, 2-フェニル-2-メチルテトラヒドロフラン⁸³⁾など多くのベンジルアルコール誘導体またはアルキルエーテルをラネーニッケルで水素化するときには必ず立体配置を保持した水素化分解生成物が得られることを明らかにした⁸⁴⁾。このことは筆者らの研究のほか他の人によっても証明されている⁸⁵⁾。ところがこれらの化合物を Pd-線, Pd-炭などで水素化するときには必ず立体配置を反転した生成物が得られることをみいだした⁸⁰⁻⁸⁶⁾。さらにラネー銅, 銅-クロム酸化物およびラネーコバルトはラネーニッケルと同様に立体配置を保持した生成物が得られた⁸⁷⁾。このことに対し自由回転するに立体障害がなく, どのような吸着状態も自由にとれるベンジルアルコール誘導体ではニッケル, コバルト銅などは水酸基または OR 基を必ず吸着して (図 12, 13) 水素化分解されるから立体配置を保持する。ところがパラジウムは OH, OR を吸着せずアルキル基などを吸着して触媒から水素が不斉炭素を攻撃し OH を追い出すために反転生成物が得られると考えた。(図 14)

図 12

図 13

図 14

同様なことが不斉炭素 2 個有するものでも行なわれた⁸⁷⁾。まずシス-およびトランス-α, α'-ジメチルスチルベンオキシド (70, 71) をラネーニッケルと Pd-炭とで水素化分解した。(70) を Ni で水素化分解するときにはエリスロ-2, 3-ジフェニルブタノール (72) が 90% でありトレオ (73) が 10% であった。これに対し Pd-炭ではトレオが 90% でエリスロが 10% であって不斉合成率はともに 80% である。次に (71) は Ni ではトレオが 70%, エリスロが 30% であったが Pd ではエリスロ 99% であってきわめて立体特異性が大きかった。

さらに (72) をラネーニッケルで水素化分解するとき
はエリトロ-2,3-ジフェニルブタン (74) が 100% であり
Pd ではトレオ (75) が 99% であり (73) からは Ni
で (75) が 95%, Pd では (74) が 93% であって、とも
に非常に選択性よく Ni では立体配置を保持し, Pd で
は反転生成物が得られることが確められた。

なおカービノール (72)(73) の場合にはアルカリの影響
は認められなかったが、エポキシ化合物 (70)(71) で
はカセイソーダを添加するとラネーニッケルでも反転生
成物が 85~95% 生成しパラジウムと同様になる。これは
アルカリの存在が Ni に対する立体的吸着状態を変化さ
せることを示すものであり、同様なことは光学活性 2- α -
アルキルスチロールオキシドなどでも認められた^{88,89)}。

このように基質が触媒に吸着するときの立体的吸着状
態は触媒により異なるばかりではなく、前にものべたよ
うに酸、アルカリの存在により、また溶媒によっても異
なってくる。

VI. おわりに

不斉接触還元が行なわれる理由およびこれに影響する
諸因子について考察してきたが、不斉接触還元すなわち
立体特異的水素化反応の根本は分子が触媒上にどのよ
うな立体的吸着状態 (配位状態, 触媒との錯体) をとっ
て反応するかということである。ある一定の吸着状態しか
とらぬか、あるいはいくつかの吸着状態をとるが一定の
吸着状態でのみでしか反応せず、しかも異性化がない場
合には 100% の不斉還元が行なわれる。しかしいくつか
の吸着状態をとり、どの吸着状態でも反応する場合には、

どのような吸着状態を最もとり易いかということが最も
大切である。この最もとり易い吸着状態が一番反応し易
いならば不斉還元率は勿論よい。しかしとり易い吸着状
態がたとえ他の吸着状態に比べ反応し難くとも、この状
態で水素化されるならば生成物の立体配置は主にこの吸
着状態で決定されてくることになる。したがってこのよ
うな場合には活性化エネルギーではなく活性化エントロ
ピーが支配することになる。どのような吸着状態をとり
易いかは分子の化学構造, 立体配置, 立体配座, 触媒の
種類によるばかりではなく溶媒など反応条件によっても
異なるが、置換基の触媒に対する吸着力および立体障害
が最も重要な因子となるであろう。

(昭和 39 年 8 月 27 日受理)

文 献

- 1) 三井, 有合化 **18** 395 (1960)
- 2) 三井, 有合化 **21** 182 (1963)
- 3) 三井, 化学の領域 **14** 447 (1960)
- 4) H. Adkins et al., *J. Am. Chem. Soc.* **55** 4234 (1933)
- 5) R.R. Linstead et al., *ibid.* **64** 1985 (1942)
- 6) E.B. Hersberg, E. Olivet et al., *ibid.* **73** 1144 (1951)
- 7) J.R. Lewis, C.M. Shoppee, *J. Chem. Soc.* **1955** 1365 3) 参照
- 8) E.C. de Feu, F.J. Mc Quillin, R. Robinson, *ibid.* **1937** 53
- 9) R.L. Augustin, *J. Org. Chem.* **23** 1853 (1953)
- 10) R.B. Woodward et al., *J. Am. Chem. Soc.* **74** 4223 (1952)
- 11) L.S. Minckler, A.S. Hussey, R.H. Baker, *ibid.* **78** 1009 (1956)
- 12) A.S. Hussey, H.P. Lino, R.H. Baker, *ibid.* **75** 4727 (1953)
- 13) W.G. Dauben, R.C. Twest, R.L. Mac Lean, *ibid.* **77** 168 (1955)
- 14) P. Wieland, K. Heusler, H. Ueberwasser, A. Willstein, *Helv. Chem. Acta.* **41** 74 (1958)
- 15) C.L. Arcus, L.A. Cort, T.J. Howard, Le Ber Loc, *J. Chem. Soc.* **1960** 1195
- 16) G. Zweifel, H.C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 393 (1964)
- 17) 三井, 井上, 笠原, 日化 **72** 339 (1951)
- 18) R. Bognár, M. Rakosi et al., *Tetrahedron* **18** 135 (1962)
- 19) 三井, 笠原, 日化 **79** 1382 (1958); **81** 1583 (1960)
- 20) D.G. Rowx, *Chem. & Ind.* **1962** 278
- 21) C.P. Lillya, D. Kehoe, E.M. Philbin, M.A. Vickars, T.S. Wheeler, *ibid.* **1963** 84
- 22) J.W. Clark-Lewis, T.M. Spotswood, L.R. Williams, *Proc. Chem. Soc.* **1963** 20
- 23) N. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Japan* **37** 601 (1964)

- 24) N. Inoue, *ibid.* **37** 606 (1964)
25) 井上, 山口, 石津, 日化第17年会講演 (1964)
26) G. Vavon, B. Jakukowig, *Bull. Soc. Chim. France* **53** 1111 (1933)
27) V. Prelog, H. Scherrer, *Helv. Chim. Acta.* **42** 2227 (1959)
28) J.C. Sheeharn, R.E. Chandler, *J. Am. Chem. Soc.* **83** 4795 (1961)
29) R.G. Hiskey, R.C. Northrop, *ibid.* **83** 4798 (1961)
30) U. Prelog, *Helv. Chim. Acta.* **36** 308 (1953)
31) 三井, 釜石, 今泉, 高村, 日化 **83** 1115 (1963)
32) 三井, 釜石, 第13回有機反応機構討論会 (1962) 日化投稿中
33) 三井, 金井, 日化第17年会講演 (1964) 日化投稿中
34) M.M. Jamison, E.E. Turner, *J. Chem. Soc.* **1941** 538; J. Glazer, E.E. Turner, *ibid.* **1949** 169
35) C.L. Arcus, D.G. Smith, *ibid.* **1955** 34
36) C.L. Arcus, L.A. Cort, T.J. Howard, *Le Ba Loc ibid.* **1960** 1115
37) C.L. Arcus, T.J. Howard, *ibid.* **1961** 670
38) C.L. Arcus, T.M.J. Page, J.A. Reid, *ibid.* **1963** 1213
39) C. Nenberg et al., *Bio. Chem. Zeit.* **115** 282 (1921); **128** 610 (1920)
40) V.T. Chang, W.H. Hartung, *J. Am. Chem. Soc.* **75** 89 (1953)
41) T. Matsumoto, K. Hata, *ibid.* **79** 5506 (1957)
42) T. Matsumoto, T. Nishida, H. Shiohara, *J. Org. Chem.* **27** 79 (1962)
43) 金尾, 篠崎, 薬学 **68** 258, 261 (1948)
44) 平尾, 工化 **56** 265 (1953)
45) L.M. Long, H.D. Troutman, *J. Am. Chem. Soc.* **71** 2469 (1949); C.F. Huebner, C.R. Scholz, *ibid.* **73** 2089 (1951); M.C. Rebsterock, E.L. Pfeiser, *ibid.* **74** 3207 (1952); 泉, 小西, 日化 **74** 957 (1953); 泉, 川崎, *ibid.* **78** 660 (1957)
46) F.J. Mc Quillin, W.O. Ord, P.L. Simpson, *J. Chem. Soc.* **1963** 5996
47) S. Siegel, G.S. McCaleb, *J. Am. Chem. Soc.* **81** 3655 (1959)
48) R.D. Schuetz, L.R. Caswell, *J. Org. Chem.* **27** 486 (1962)
49) A. Skita et al., *Ann* **431** 1 (1923); *Ber.* **53** 1792 (1920)
50) K. Von Auwers, *Ann* **420** 91 (1920)
51) D.H.R. Barton, *J. Chem. Soc.* **1953** 1027, cf. W. Klyne *Progress in Stereochemistry* I p. 74
52) S. Siegel, M. Dunkel, *Advances in Catalyses* **9** 15 (1957)
53) S. Siegel, G.V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 6082, 6087 (1960)
54) S. Siegel, B. Dmuckovsky, *ibid.* **84** 3132 (1962)
55) S. Siegel, G.V. Smiths, B. Dmuchovsky, *ibid.* **84** 3136 (1962)
56) J.F. Sauvage, R.H. Baker, A.S. Aussey, *ibid.* **82** 6090 (1960)
57) J.F. Sauvage, R.H. Baker, A.S. Aussey, *ibid.* **83** 3871 (1961)
58) M.G. Vavon, A.L. Berton, *Bull. Soc. Chim. Frans* **37** 296 (1925); V. Grignard, V. Mingason, *Copmt. rend* **185** 1552 (1927)
59) M. Balasubramanian, A. Dsouya, *Tetrahedron Letters* **1963** 189
60) R.J. Wicker, *J. Chem. Soc.* **1956** 2165
61) F.J. Mc Quilliu, W. O. Ord, *J. Chem. Soc.* **1959** 2900
62) 赤堀, 池中, 松本, 日化 **73** 112 (1952)
63) 前田, 日化 **77** 1011 (1956)
64) M.C. Dart, H.B. Henbest, *J. Chem. Soc.* **1960** 3563
65) V. Prelog, E. Tugmann, *Helv. Chim. Acta.* **27** 1880 (1944)
66) S. Nishimura, K. Mori, *Bull. Chem. Soc. Japan* **36** 318 (1963)
67) S. Nishimura, K. Mori, *ibid.* **32** 103 (1959)
68) T.J. Howard, *Chem. & Ind* **1963** 1899
69) 三井, 斎藤, 未発表
70) H.O. House, V. Paragamian, D.J. Wluka, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 2561 (1960)
71) E.L. May, H. Kugita et al., *J. Org. Chem.* **26** 128, 1621, 1954, 4536 (1961)
72) H.O. House, H.C. Müller, C.G. Pitt, P.P. Wichhon, *ibid.* **28** 2407 (1963)
73) 市来崎, 新井, 日化第17年会 (1964)
74) T.G. Halsall, W.J. Rodewold, D. Willis, *J. Chem. Soc.* **1959** 2798
75) C.H. De Puy, P.R. Stong, *J. Am. Chem. Soc.* **82** 627 (1960)
76) 赤堀, 泉, 藤井, 桜井, 日化 **77** 1374 (1956); *Nature* **178** 323 (1956), 赤堀, 泉, 藤井, 日化 **78** 886 (1959)
78) 磯田, 平川, 島本, 科研報 **34** 134, 143 (1958)
79) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chim. Soc. Japan* **36** 21, 155 (1963); S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda, Y. Izumi, S. Akabori, *ibid.* **37** 846 (1964)
80) 三井, 飯島, 増子, 日化 **84** 833 (1963)
81) 三井, 飯島, 日化 **85** 682 (1964)
82) 今野, 三井, 日化 **85** 497 (1964); 三井, 今泉, 日化, 投稿中
83) S. Mitsui, Y. Senda, K. Konno, *Chem. & Ind.* **1963** 1354
84) 今泉, 日化 **77** 1511 (1955); **81** 627 (1960); 三井, 今泉, 高村, 高村 *ibid.* **84** 838 (1963)
85) W.A. Bonner, J.A. Zderic, G.A. Casaletts, *J. Am. Chem. Soc.* **74** 5086 (1952); W.A. Bon-

ner, J.A. Zderic, *ibid.* **78** 3218 (1956); D.
Cram, J. Allinger, *ibid.* **74** 4516 (1954); D.Y.
Curtin, S.S. Schmukler, *ibid.* **77** 1105 (1955);
K.A. Bornes, B.R. Julians, *ibid.* **81** 6462 (1959);
E.W. Garbisch, *J. Org. Chem.* **27** 3363 (1962);
E.W. Garbisch, D.B. Patterson, *J. Am. Chem.*

Soc. **85** 3228 (1963)
86) 専田, 三井, 日化, 投稿中
87) 三井, 長久, 第15回有機反応機構討論会 (1964)
88) 三井, 今泉, 日戸, 日化第17会講演 (1964) 日
化, 投稿中
89) 三井, 今泉, 触媒 **3** 173 (1961)

会 員 各 位 殿

協 会 誌 定 価 改 訂 に つ い て

今般理事会において明年1月より既刊の協会誌の定価はすべて300円に改訂することに決定しましたのでこの段ご了承下さい。

昭和39年12月1日

社団法人 有機合成化学協会

有 機 合 成 化 学 協 会 誌 バ ッ ク ナ ン バ ー 在 庫 表

(昭和39年12月現在)

下記バックナンバーが在庫致しておりますから、ご入用の方は巻・号明記の上、代金・送料を添えてお申込み下さい。

なお第3巻～第17巻のバックナンバーも多少在庫致しておりますからご照会下さい。

Vol. 18 (" 35 '60) "				4	5	6	7		10	11	12
" 19 (" 36 '61) "					5	6			10	11	
" 20 (" 37 '62) "	2	3	4	5	6			9	10	11	12
" 21 (" 38 '63) "	2								10		12
" 22 (" 39 '64) "	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

頒価: 1冊 300円 送料 12円