不 斉 接 触 還 元 反 応

泉 美 治*

Hydrogenation with Asymmetric Catalysts.

Yoshiharu IZUMI*

I. ま え が き

不斉還元触媒は過去幾多の研究者が興味をもち、試みながら失敗に帰していた研究課題の一つであろうかと筆者は考えている。筆者も過去12年間この研究を続けている間に何回となく「もう止めようか」と思ったほど、おもしろいが「不安」の多い研究課題であることは確かである。われわれが絹-パラジウム触媒¹⁾を発見するまでに発見された不斉還元触媒はなく、その後磯田ら²⁾がアミノ酸で処理したラネーニッケル触媒による不斉還元を二報出している以外不斉反応触媒の研究は還元触媒に限らず如何なる不均一系触媒においても見出されない。均一系触媒には数種の不斉反応触媒が見出されているが系統的な体系だった研究はまだなく、散発的に報告されているにすぎないのが不斉反応触媒研究一般の現状である。本誌総説³⁾に筆者が書いた絹-パラジウム不斉還元触媒の不斉還元機構からここに述べようとする不斉被毒ラネーニッケル触媒へのわれわれの思考過程は今回省略して筆をすすめることにする。

不斉還元触媒は上記のような現状からよく推察されるように全く未開拓の研究分野で、私達自身の研究成果以外に引用し参考にする報告も全くなき、不斉還元触媒に関する限りわれわれの研究⁴⁾がすべてである。われわれの研究は目下アセト酢酸エステルの不斉還元における不斉触媒と不斉還元反応の現象的な相関関係を定性的よりやや定量的に明らかにできたところで、何一つ決定的な結論を下す段階に入っていない。強いていうなれば「不斉還元触媒は絶対にできる」ということを実証し、「系統立った研究の緒口」を見つけたというのが現状における最大の成果である。したがってこの稿を読まれる読者諸

氏はこの稿に書かれた事実は確かであるが、考察はあくまで「今日現在における考察」であって、すべてが「明白の真実」であると考えられては困るのである。

II. 不斉触媒反応の定義

前章を読み終わられた読者のかなりの人々が、不斉還元触媒は泉らの触媒だけかという疑問をもたれたにちがいない。なぜなら過去にも現存においても無数の「何々の不斉還元」(Asymmetric reduction of so and so)という標題の論文が出ているし、教科書にも Kuhn⁵⁾ の円偏光による不斉反応とか Schwab⁶⁾ の水晶粉を用いた不斉脱水反応触媒という言葉が出ているからである。

不斉反応という言葉の中には全く異質な二つの反応が含まれている。それらは

- 1) 基質(被反応系)以外に不斉要因がある反応と
- 2) 基質に不斉要因がある反応

の二つの系統に大別される。上記の不斉反応の分類を不斉接触反応にあてはめてみるとさらに次のように細分される。このおのおのについてさらに詳述すると

1. 絶対不斉反応 基質以外に不斉要因のある不斉反応で不斉接触反応とは触媒自体が不斉要因をもつ接触反応である。この稿において述べようとする不斉被毒ラネーニッケルのいとなむ反応はこの分類の中に含まれる反応で、不均一系触媒ではわれわれの触媒が発見されたもののほとんどすべてである。また生体内合成にあづかっている酵素のほとんどはこの触媒の中に含まれる。その他 Davis⁷⁾ の円偏光による不斉反応や Bredig⁸⁾ の均一系触媒反応がある。

2. 不斉誘導反応 Asymmetric hydrogenation of so and so 等という標題の下に報告されている反応のほとんどすべてはこの中に含まれる。たとえば次式の赤堀ら⁹⁾ の反応で基質分子中に既にある不斉中心①の影響によってこの基質分子が触媒面に吸着する姿勢は最も立体

* 大阪大学蛋白質研究所(大阪市北区常安町36)

* Institute for Protein Research, Osaka University
(36, Joanchō, Kita-ku, Osaka, Japan)

いては活性点の本質を動的な条件下で知ることが可能である。この研究法は酵素の活性中心に関する研究法の活性阻害および拮抗阻害実験法の衍用で触媒面の動的条件下における研究法としては新しい手段であるといえる。

宇宙化学における生命の起源において現在数多い仮説が提出されているが、いずれの説も全く不斉分子発生に関する説明はなされていない。不斉分子の発生研究は生命の宇宙における発生を解くための最大問題点であり、その考慮のない生命起源論は非常にわずかな可能性をもっているにすぎない。不斉反応触媒の反応機構そのものがただちに不斉分子の発生につながるとは考えないが、少なくとも不斉分子の発生機構を考える思考法の一助となることは確かであろう。

以上4つの重要な意義を不斉被毒ラネーニッケル研究はもっている。

さらに現在までに得られた結果から未知の絶対構造をもっている α -オキシ酸で被毒した触媒のもつ不斉還元力からその絶対構造を決定する手段として有効な方法であることがわかっている。またこの方法は少量の不斉構造を無限大に増幅して検知できる方法としても新らしいものである。

IV. 不斉被毒ラネーニッケル触媒の調製と不斉還元活性の測定

Ni:Al がどのような比率のラネーニッケル合金をどのような方法で展開して得られたラネーニッケル触媒でも、不斉被毒触媒をつくることができる。しかしわれわれの研究では一応 Ni:Al が 40:60 の合金を一定して用いている。後に詳述するように基質に対する触媒量の比率が変化すると見かけ上の触媒の不斉還元力が変わるので、17g のアセト酢酸メチルエステルに対して1.5g のラネーニッケル合金から製せられた触媒を常に用いている(図1参照)。

1. 調製法 1.5g のラネーニッケル合金(Ni 40%)を20% カセイソーダ溶液 20ml に約5分間を要して加え、80°C に45分間保った後50ml の水で数回洗滌する。この触媒に一定温度、一定 pH に厳密に調製された被毒液をできるだけすみやかにそそぎ同温度にしばしばふりまぜながら1.5時間保つ。被毒が完了するとすみやかに被毒液^{注1)}を傾斜して除き、後50ml の水で1回、

さらに約50ml のメタノールで2回洗滌すると不斉被毒ラネーニッケルが得られる。

2. 不斉還元および不斉還元活性の測定 アセト酢酸メチルエステル 17g, および上記の不斉被毒触媒を内容100ml のオートクレープにいれ直ちに^{注2)}水素を充てんし80~100気圧60°C で還元を行なう。反応終了後触媒をろ過して除き61~62°C/12mm の留分を集めて旋光度を測定する。3-オキシ酪酸メチルエステルの比重はほぼ1.0であるので10cm の観測管で測定したときの観測値は比旋光度に等しいのでこの値を比旋光度として用いる。

3-オキシ酪酸メチルの比旋光度は $D -20.9^\circ$, $L +20.9^\circ$ である。

不斉収率を表わす方法に通常次の3つの方法があるが、われわれは生成物が常に一定した化合物であるので多くの場合単に比旋光度をもって表わしている。図1は不斉触媒の製法と不斉還元法を図示したものである。

i 生成物の比旋光度

$$\text{ii 不斉収率} = \frac{\text{生成物の } [\alpha]_D}{\text{光学的に純粋な化合物の } [\alpha]_D} \times 100$$

iii 対掌体の生成比(DとLの比率)

$$D \text{ or } L \text{ の含量} = 50 + \frac{\text{不斉収率}}{2}$$

$$L \text{ or } D \text{ の含量} = 50 - \frac{\text{不斉収率}}{2}$$

図 1

V. 基質の選定

不斉還元のみならず不斉反応全てについて最も留意しなければならないのは、生成物の旋光度が正確に測定できるかどうかということである。たとえば、光学的に純粋な化合物の $[\alpha]_D$ が +2 である化合物を生成する不

注1) 被毒液が触媒から除かれる瞬間までは温度が変化してはならない。たとえば、たとえ恒温槽中で一定の温度で被毒しても、被毒終了後被毒液を除くまでの間室温に保たれると、被毒の温度条件は室温の影響を鋭敏にうける。しかしメタノール洗浄後はほとんどその影響はない。

注2) 触媒を基質と混合して放置すると触媒の不斉還元活性が失われる。特にオートクレープの温度が高くなりがちな夏季においてはいちじるしい。しかし水素加圧下においては温度には全く不斉還元活性は影響されない。

斉還元において、実験の結果得られた生成物を5%の濃度で観測して旋光度が $\alpha_D + 0.02$ ($C=5$) であったとするとその生成物の $[\alpha]_D + 0.4$ となり見かけ上は不斉収率20%という結果が出る。しかし私共の経験では結晶を溶解した溶液の旋光度測定で絶対に確信のもてる最低値は $\pm 0.02^\circ$ である注1)ので、この値の信頼度はきわめて低いものである。この例からわかるように、不斉反応の結果は常に $[\alpha]_D$ でなく α に換算してから評価判断しなければならない。

このために基質の選定がこの種研究の一つのキーポイントになる。基質は次の諸条件を満足しなければならない、アセト酢酸メチルエステルはこの条件を満足するものの一つである。

1. 生成物が蒸留できるため不斉反応に用いられた被毒物質と完全に分離することができる。
2. 生成物が蒸留できるため精製度でD型、L型の組織が変わることがない。
3. ガスクロマトグラフによって化学純度を正確に知ることができる。
4. 生成物の比旋光度が比較的大きい ($\pm 20.9^\circ$)。液体で比重が1に近く、生成物を直接(希釈することなく)10 cmの測定管で旋光度を測定することができ、その値が比旋光度と考えることができ、正確な旋光度が得られる。
5. 市販品として入手し得る。

VI. ラネーニッケル触媒の被毒現象

ラネーニッケル触媒をアミノ酸やEDTAのようなニッケルイオンとキレート形成するような化合物で被毒すると、表1の結果のようにメチルエチルケトンのカルボニル ($C=O$) をアルコール ($>CH-OH$) に還元する活性が $60^\circ C$ 以下の還元温度では消失する。そして $60^\circ C$ 以上においてわずかに復活することが表1および図2でみられる。にもかかわらずアリルアルコールの $C=C$ 二重結合を還元する触媒の活性は触媒の被毒とは無関係に失われない。

この現象は被毒剤も基質も共にカルボニル基を含む化合物で、被毒剤は基質よりもニッケルに強い親和力をもっているカルボン酸を含むキレート剤であるが故に、基質より強くニッケル面に吸着し、基質との間に反発力が働いて触媒の活性阻害が起るものと考えられる。還元温度の上昇と共に基質の触媒に対する衝突エネルギーが増

加し基質が触媒により近接し触媒の活性も増加することによって $60^\circ C$ 以上で不完全な還元活性が再び現われるものと思われる。したがって $60^\circ C$ 以上における還元では基質は被毒剤の空間的な障害を強く受けることが期待され、被毒剤が不斉化合物であるときは当然不斉構造の

表1 $C=O$ 還元活性の被毒阻害

Modifying reagent	Concentration (%)	pH	Hydrogenation activity		
			MEK↑		↑↑ AA
			Hydrogenation temp.	10°C	60°C
L-Glu	1.0	4	0	1.5	36
L-MSG	1.2	7	0	2	30
L-Asp	1.0	4	0	2	35
L-Leu	1.0	7	0	3.5	34
Gly	1.0	7	0	3	35
DL-Thr	1.0	7	0	3	35
L-Hydro	1.0	7	0	3	38
L-Phe	1.0	7	0	1~0.5	36
L-Arg	1.0	11	0	3.5	22
Gly-Gly	1.0	5	0	2	45
Gelatin*	0.5	6	0.5	1.5	38
EDTA·2Na	1.85	4	0.5	4	37
Succinic acid	1.3	3	0	3~3.5	25
Sodium acetate	0.5	5	2	6	—
Dimethylglyoxime**	0.8	—	0.5	5.5	(50)
Ethylenediamine hydrochloride	1.0	7	0	3	(52)

* Stopped at hydrogen uptake of nearly half of theoretical.

** In methanol.

† MEK.....Methylethylketone

†† AA.....Allyl alcohol

図2 グルタミン酸被毒 R-Ni の還元活性

影響をこうむることが期待できる。

注1) 液の澄明度、機械的な誤差など、肉眼、電気的測定共に自信の持ち得る値である。理由は省略する。ただ測定機械本体よりもむしろ観測管の良否には特別の注意が必要である。

VII. 不斉還元反応の成立するための条件, 吸着姿勢の制御

還元反応において基質が媒触面に特定の姿勢で吸着し特定の方向から基質に水素が付加すれば不斉還元が行われる。たとえば図3の基質 $A=C\begin{smallmatrix} B \\ D \end{smallmatrix}$ に触媒面で水素

図3 表還元, 裏還元

の *cis* 付加が行なわれると, 図のように基質分子のなす平面に対して裏から水素の攻撃があるか表から, あるかによってどちらかの対掌体が生成する。したがって何らかの方法で触媒面に基質が吸着される姿勢を制御して, 表吸着か裏吸着かいずれか一方の吸着を行わしめれば不斉還元が行われる。この要因を不斉誘導反応では基質分子自身に, 絶対不斉反応では触媒に要因をもたせるのである。

さきに述べたように, 不斉還元反応を触媒面上で行なうためには平面構造をもっている不飽和化合物を表面吸着か裏面吸着かいずれかに制御することが必要である。分子の表と裏ということを識別するために, 私達は直観的に分子すべての姿を俯瞰するようにしなければわからないように考えがちである。しかしこれをもっと解析的に考えると, 上下軸と左右軸を識別すれば十分識別できることがわかる。図4において, 立っている子供は頭が

図4

上に足が下になっているので, すでに上下の別がきまっ

ている。したがって子供が見ているわれわれとむかい合っているか, 背をむけているかは, 子供の右手がわれわれの左にきているか右にきているかによっても知ることができるので, 身体中すべての点について識別する必要はないのである。

VIII. 不斉被毒触媒研究における前提条件

不斉被毒触媒の研究をすすめるために, われわれは現在今から述べようとするような還元触媒表面の活性化および触媒の被毒現象を大胆に想定し, この想定の下にすべての作業計画が樹てられている。この想定を下した理論的根拠等は紙数の関係上ここには述べない。この想定には当然多くの異論もあり, またわれわれが理論化学者でないので理論的に妥当かどうかは断言できない。しかし現在に至るまで, われわれは従来の活性中心説から出発して徐々に修正しここに述べる想定を得るに至ったので, 目下のところ一番実験事実にあてはまるようである。

1. 還元触媒の活性中心 還元触媒の活性中心は触媒金属が初めて水素を吸着して活性化する瞬間まで存在する。ひとたび水素が活性化され, 触媒金属の表面および内部に吸蔵された以後においては初めの活性中心は消失し「特定な位置に活性中心は固定して存在しない」そして触媒面上の「基質が吸着された任意の位置に活性化された水素がやってきて活性中心が誘起される」。還元によって水素が触媒面から脱離すると再びこの位置あるいはその付近において水素分子は活性化し触媒に吸蔵され则认为。すなわち私達は従来考えられている活性中心をラジカル反応におけるラジカルのイニシエーターと同じような役割をはたすものと考えている。

2. 被毒現象 「被毒現象とは触媒面に被毒剤が吸着して, 基質が触媒面で還元されることを阻害する現象」

図5 触媒の被毒現象

である。やういふことに限定して考えるならば、被毒剤の吸着位置がどのような因子で決定され、被毒剤の基質への影響がどのような因子で起るかを考えなければならぬ。われわれはこれらの因子として被毒剤相互、被毒剤と基質間などにはたらく反撥力と、被毒剤および基質と触媒金属の間にはたらく親和力を考えてみたいのである(図5)。

i. 触媒面における被毒剤の分散度 被毒剤の触媒面における相互の位置は、被毒剤相互の反撥力(あらゆる反撥力に起因する)と被毒剤の触媒金属に対する親和力によって定まる。いいかえるならば触媒と親和力が強い、あるいはお互いの反撥力が弱い被毒剤は密に、触媒に親和力が弱い、あるいはお互いに反撥力の強い被毒剤は粗に分散吸着する。

ii. 被毒現象 触媒-被毒剤の親和力が、触媒-基質のそれより強く、かつ触媒面に近接してくる基質と被毒剤間に反撥力が働くに十分な間隔で被毒剤が分散しているときに起る。

iii. 還元反応が触媒面上に起らぬ場合 触媒自体がもと還元力をもたない場合と、生成物と触媒の親和力が基質と触媒のそれよりも大きく、しかも生成物-生成物の距離が触媒面上いずれの点においても、基質に反撥力を及ぼすに十分な状態にあるとき還元生成物が被毒剤として二次的に働き還元反応が停止する。

上記の諸現象の中で不斉還元を起る被毒状態は、iiの特別の場合に起ると考えられ、触媒-被毒剤の親和力が触媒-基質、触媒-生成物の親和力より強く、被毒剤-被毒剤の距離が、被毒剤-基質の反撥力が弱く作用する距離にあるときに起ると考えられる。不斉 R-Ni においては還元温度 60°C 以下で基質は常に被毒剤に反撥されるが、還元温度 60°C 以上では基質の触媒面に衝突するエネルギーが増大し、被毒剤-基質の反撥力に打ち勝って被毒剤の間に基質が割り込み、被毒剤の影響下に還元されて不斉還元が行われると考えられる。

IX. 不斉被毒剤として具備すべき条件

わずかな不斉還元力を触媒にもたらすような不斉中心は別として、不斉中心がある程度の不斉還元力を触媒にもたらすためには次に述べるような条件が不斉被毒剤に必要である。

1. 不斉構造をもつ化合物でもし分子内に二つ以上の不斉中心がある場合は、互いに打ち消すような不斉還元力をもたらす不斉中心が混在してはならない。

図6に *meso* 酒石酸と D および L 酒石酸で被毒された不斉触媒の不斉還元活性が例としてあげられている。こ

図6 分子内にある二つの不斉中心の影響

の図から明らかなように *meso* 酒石酸ではたとえ一方の不斉中心が強い不斉還元力を触媒にもたらしても、他の不斉中心がこれを打ち消すために全く不斉還元力は発現しない。したがって強い不斉還元力を得るためには同方向の不斉還元力をもつ不斉中心が同一分子内に存在することが必要で、この条件が充たされないときは不斉還元力は消失するか低下する。

2. 光学的に分割された不斉化合物でなければならない。表2に被毒液中の L-グルタミン酸と D-グルタミン酸の混合比によって被毒触媒の不斉還元力の変化する例があげられている。この結果が示すように L-グルタミン酸と D-グルタミン酸でできた触媒面上の不斉中心は統計的に被毒液中の L-グルタミン酸と D-グルタミン酸の混合比に等しくできていることを示している。きわめて常識的な条件ではあるが、この結果から明かなようにたとえ被毒剤は分子内に不斉構造があっても光学分

表2 被毒剤の光学純度の影響

Mixing ratio		Mod. pH	Mod temp.	[α] _D ²⁰ of M3HB
L-Glu	D-Glu			
10	0	5.0	0°C	-2.86
9	1	5.0	0°C	-1.90
6	4	5.0	0°C	-0.45
0	10	5.0	0°C	+2.95

割された化合物でなければ不斉還元力をあたえない注)。

3. 被毒剤の不斉中心には1個のカルボキシル基と1個のアミノ基または水酸基が結合していることが望ましい。表3にアスパラギン酸、リンゴ酸、メチルコハク酸で被毒された触媒の不斉還元力が比較してある。こ

表 3 α -置換基の影響

Mod. reagent	X	Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
L-Aspartic acid	-NH ₂	4.65	0°C	-1.10
L-Malic acid	-OH	5.22	0°C	+2.20
L-Methyl succinic acid	-CH ₃	5.0	0°C	+0.20

れらの触媒の不斉還元力の中でメチルコハク酸がはなはだしく劣ることからアミノ基や水酸基が重要な役割を不斉還元発現のためにはたしていることがわかるであろう。さらに表4および5にグルタミン酸のアミノ基にCyanoethyl基, メチル基, アセチル基, ベンゾイル基を導入したときおよび酒石酸の水酸基をアシル化したと

表 4 α -置換基の影響

Mod. reagent	R	R'	Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
L-Glu	H	H	5.10	0°C	-3.51
Cyanoethyl-L-Glu	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	4.7	0°C	-0.10
N-Benzoyl-L-Glu	-COC ₆ H ₅	H	5.55	0°C	-0.67
N,N-Dimethyl-L-Glu	-CH ₃	-CH ₃	5.01	0°C	-0.75

表 5 α -置換基の影響

Mod. reagent	Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
Diacetyl-D-tartaric acid	5.1	0°C	-0.66
	5.1	50°C	-0.41
	5.1	100°C	-0.18
Monobenzoyl-D-tartaric acid	5.2	0°C	-2.15
	5.1	50°C	-2.64
	5.2	100°C	-2.29
D-Tartaric acid	5.1	0°C	-5.30
	5.2	40°C	-5.25
	5.2	70°C	-7.23
	5.2	100°C	-8.37

注) この表で D-グルタミン酸の方が L-グルタミン酸より不斉還元力が強いように一見見られるがこれは L-グルタミン酸は天然から、D-グルタミン酸は光学分割によって得られているために D-グルタミン酸の化学的純度が L のそれより高いためと考えられる。

きに, これら, 試薬を被毒剤として用いた触媒のもつ不斉還元力が示されている。この表の示すようにいずれの場合においても如何なる置換基もアミノ基や水酸基に導入されることは不斉被毒剤として望ましくない。

表6に被毒剤として用いるアミノ酸のカルボキシル基をメトオキシル基に, 酒石酸のカルボキシル基をエステルにしたときに不斉還元力がどう変化するかが示されて

表 6 α -置換基の影響

Mod. reagent	R	Y	Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
L-Valine	$\text{CH}_3 \diagup \text{CH}-$ $\text{CH}_3 \diagdown$	-COOH	6.0	0°C	-2.31
L-Valinol	"	-CH ₂ -OH	11.5	0°C	-0.10
L-Phenylalanine	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-COOH	7.2	0°C	-1.63
L-Phenylalaninol	"	-CH ₂ -OH	11.0	0°C	-0.01

Mod. reagent	R	Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
D-Tartaric acid	H	5.0	80°C	-7.5
DiEt D-Tartrate	C ₂ H ₅ -	—	80°C	0.55

いる。いずれの場合も極度に不斉還元力が低下していてカルボキシル基の必要性が物語られている。

4. 被毒剤の不斉中心には1個の水素が必要である。

表 7 α -置換基の影響

Mod. reagent	R _β	R _α	Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
L-Glutamic acid	HOOC-CH ₂ -CH ₂ -	H-	5.1	0°C	-3.51
(+)-C-Methyl glu.	"	CH ₃ -	6.1	0°C	-1.92
D-(+)-C-Benzyl glu.	"	-CH ₂ -C ₆ H ₅	7.0	0°C	+0.5
L-Aspartic acid	HOOC-CH ₂ -	H-	4.65	0°C	-1.10
D-(-)-C-Methyl asp.	"	CH ₃ -	7.2	0°C	+0.87
L-Valine	$\text{CH}_3 \diagup \text{CH}-$ $\text{CH}_3 \diagdown$	H-	6.0	0°C	-2.31
L-Isovaline	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -	6.0	0°C	-0.66
L-Alanine	CH ₃ -	H-	7.2	0°C	+1.08
L-Phenylalanine	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	H-	7.05	0°C	-1.63

グルタミン酸やアスパラギン酸, アミノ酪酸の α -炭素についている水素をアルキル基で置きかえた誘導体で被毒した触媒の不斉還元力が表 7 にあげられている。この表からどのような置換基も不斉還元力を低下させ水素が最も望ましいことがうかがえる。この理由は XI-1-iii に詳しく述べることにする。

X. 不斉ラネーニッケル触媒の被毒条件と不斉還元力の関係

不斉ラネーニッケル触媒の性質は完全にわかっていない。特にアミノ酸で被毒された触媒のもつ性質は複雑で未だに知ることができない部分が多くオキシ酸のそれといちじるしく性質を異にする。被毒触媒の性質で特に重要なのはいずれの触媒も被毒温度, 被毒 pH によって不斉還元力がいちじるしく影響されることである。それ故これらの二つの条件については, アミノ酸とオキシ酸を分けて記すことにした。

1. 被毒時間と不斉還元力 0°C において pH 5.0 の 2% L-グルタミン酸溶液でラネーニッケル触媒を被毒したときの被毒時間と不斉還元力の関係を表 8 に示している。この表からわかるように不斉被毒は2分間で大部分完了し, 10分で飽和に達する。通常私達は被毒を1時間半行なうことを基準にしている。

表 8 被毒時間の影響 (グルタミン酸)

Immersion time	Med. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
2 min.	5.0	0°C	-2.56
10	5.0	0°C	-3.51
1.5 hr.	5.0	0°C	-3.46
19	5.0	0°C	-3.30
37	5.0	0°C	-2.98

2. 被毒液の濃度と不斉還元力の関係 被毒液の濃度と不斉還元力の関係は図 7 に示されている。この図 7 から非常に薄い濃度で十分被毒がかかることがわかる。しかし希薄な被毒液を用いる場合触媒に保有されている

図 7 被毒剤溶液の濃度の影響

わずかのアルカリによって局部的に pH がアルカリ側によるため, 触媒と混合した瞬間とその後に度々かくはんする必要がある。われわれの研究では通常 1~2% の溶液をできるだけ十分 (通常 100 ml) 用いて触媒の保有アルカリの影響を防いでいる。

3. 不斉被毒触媒に重ねて前と異なった不斉被毒剤で被毒した触媒の不斉還元力 一度 L または D グルタミン酸で不斉被毒した触媒を重ねて D または L のグルタミン酸で不斉被毒して得られる触媒がどのような不斉還元力, いいかえれば後に用いた不斉被毒剤がどのように触媒の不斉活性に影響するかが表 9 に示されている。この表より明らかなように, 後に用いた被毒に触媒の不斉還元力は支配される。

表 9 二重被毒の影響

Exp. No.	Modifying reagent		Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
	1 st	2 nd			
1	L-Glu	L-Glu	5.0	0°C	-3.14
2	L-Glu	D-Glu	5.0	0°C	+4.84
3	D-Glu	L-Glu	5.0	0°C	-3.58
4	D-Glu	D-Glu	5.0	0°C	+4.89

4. 被毒剤の光学純度と触媒の不斉還元力の関係

この関係は IX-2 にすでに示されているように被毒剤の光学純度に触媒の不斉還元活性は支配される。

5. 触媒面に吸着されている不斉被毒剤の量と触媒の不斉還元力の関係 図 8 はグルタミン酸で被毒した触媒の不斉還元力と吸着されたグルタミン酸の量の関係を示したものである。100°C 被毒触媒に吸着されたグルタミン酸は水洗によって脱着し易い部分が多く定量値の信頼度は少ないが, いずれにしろ触媒の不斉還元力と被毒剤の吸着量とは無関係のようである。

図 8 グルタミン酸 0°C 被毒触媒の不斉還元力と触媒に吸着されたグルタミン酸量および被毒 pH の関係

6. 不斉触媒の繰り返し使用 D-酒石酸 pH 5.0, 100°C 被毒の触媒を繰り返して使用したときの不斉還元力の変化が表 10 に例示されている。表の示す通りほと

表 10 不斉触媒の繰り返し使用
(D-酒石酸 pH 5.0, 100°C 被毒触媒)

Catalyst	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
Original	9.14
After 1st recovery	10.79
" 2nd "	10.12
" 3rd "	10.28
" 4th "	7.98

んど変化のない安定した不斉還元力を連続して発揮している。

7. 被毒 pH と触媒の不斉還元力との関係 被毒 pH と触媒の不斉還元力との関係は被毒温度と密接な関連において定まるのである。即ち、不斉還元力を被毒 pH の関数とすると不斉還元力と被毒 pH の関係はまた被毒温度の関数であり、不斉還元力と被毒温度の関係は被毒 pH の関数にもなるのである。この項においては被毒温度を定数とし被毒 pH を変数とした関係を述べよう。

i. アミノ酸被毒触媒 アミノ酸被毒触媒にはⅫ章に詳述する「100° 型」と「0° 型」と私達が称する異なった性質の二種の不斉中心が常に混ざって生成しているようである。このためにアミノ酸被毒触媒のもつ性質は非常に複雑で、この二つの型の不斉中心の分離定量法の研究につとめているが未だ確実にその方法を知ることができない。したがってアミノ酸被毒触媒の性質はこの考慮の下に検討されねばならない。

アミノ酸は塩基性置換基のアミノ基 ($-\text{NH}_2$) と酸性置換基のカルボキシル基 ($-\text{COOH}$) が一つの分子の中に存在する。そしてそのおのおのの数によって二塩基性アミノ酸、中性アミノ酸、酸性アミノ酸に大別される。そしてそれぞれの遊離アミノ酸の水溶液は塩基性、中性、酸性を呈する。塩基性、中性アミノ酸を酸性 pH で被毒しようとするときは酸で中和することが必要であるが、いずれの酸のアニオンもラネーニッケルに強く吸着することはよく知られている。たとえば、酢酸を例にとると表 11 に示す通り不斉還元力に影響をあたえるので中性アミノ酸は主として等電点のみにおいて、塩基性ア

表 11 酢酸イオンの不斉還元力に及ぼす影響

Mod. Reagent		Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
2% Glu	5 M pH 5.0 Acetate buffer			
225 ml	0 ml	5.0	0°C	-3.51
25 ml	5 ml	5.0	0°C	-1.99
225 ml	5 ml	5.0	0°C	-2.50
225 ml	50 ml	5.0	0°C	-2.62

ミノ酸は参考に止めている。酸性アミノ酸は各 pH について実験されているのでこれらの各グループ別に被毒剤としての性質をあげてみよう。

a) 0°C および 100°C 被毒触媒の不斉還元力と pH との関係

イ) 塩基性アミノ酸被毒触媒

さきにも述べたように塩基性アミノ酸は pH を調節する適当なイオンが未だわからないので被毒 pH の影響を知ることができない。

ロ) 中性アミノ酸

中性アミノ酸も等電点における被毒が最大でアルカリによると急激に触媒の不斉収率は低下する。この傾向はハ) に述べる酸性アミノ酸の場合と全く同様である。中性アミノ酸による被毒は被毒温度によって非常に興味ある結果をあたえるがこれは次の 8) において述べることにする。

ハ) 酸性アミノ酸

酸性アミノ酸被毒は被毒 pH は最も強くかつ興味深い影響を触媒の不斉還元力に及ぼす。その影響され方はアミノ酸の化学構造によって異なり、グルタミン酸、アスパラギン酸等と 2-Methylglutamic acid や 2-Methylaspartic acid 等のようにアルキル置換基をもつものに大別される。被毒 pH の影響は被毒温度によっても異なりグルタミン酸と 2-Methylglutamic acid の 0°C および 100°C の被毒の場合を例として図 9, 10 に示してある。図にも明かなように酸性アミノ酸は図 11 に

図 9 被毒 pH の影響

図10 被毒 pH の影響

図11 グルタミン酸の滴定曲線

グルタミン酸の中和曲線が例示されているが、その酸性側跳躍点直前の pH すなわち ω -カルボキシル基が中和された付近に相当する点に最大の不斉還元力を触媒にもたらし、0°C における被毒 pH の影響は 100°C のそれよりも大きい。

グルタミン酸被毒の場合は他のアミノ酸の場合と異なり、100°C 被毒では被毒 pH によって触媒の不斉還元力向まで影響され、たとえば L-グルタミン酸は pH 5 以

下、11 以上の被毒では L-3-オキシ酪酸メチルエステルを、pH 5~11 の被毒では D-3-オキシ酪酸メチルエステルを生成するような触媒が得られる。pH 5 と pH 11 は ω のカルボキシル基の中和された pH と全てのカルボキシル基が中和された pH にそれぞれ相当する。

ii. α -オキシ酸被毒触媒 α -オキシ酸被毒における被毒 pH の触媒の不斉還元力に及ぼす影響はアミノ酸のそれに比してはるかに単純な様相を示し、0°C 被毒の場合も 100°C 被毒の場合も同じ傾向を示す。モノとジカルボン酸はやや異なった傾向を示すので二つのグループ別に被毒 pH の不斉還元力に及ぼす影響を記する。

イ) モノカルボン酸

一塩基性オキシ酸被毒における pH の影響は滴定曲線の酸性側跳躍点すなわち pH 5 付近より酸性よりでは殆んど変化がない。この点をすぎてアルカリ側によった被毒 pH では生成する触媒の不斉還元力はしだいに低下することが図 12 に示されている。他の一塩基性オキシ酸の場合においても同様な傾向が認められる。

Modifications with L-hydroxy-monocarboxylic acids (Modified at 0°C)

- L-erythro-2,3-Dihydroxybutyric acid
- L-2-Hydroxyisovaleric acid
- L-2-Hydroxyisocaproic acid
- L-2-Hydroxy-3-phenylpropionic acid

図12 被毒 pH の影響

ロ) ジカルボン酸

図 13 に酒石酸の被毒における被毒 pH と触媒の不斉還元力の関係を示している。図 13 のように二塩基性酸は滴定曲線の酸性側跳躍点における被毒を最高にこの pH より低い pH でも高い pH でも徐々に低い不斉還元力を触媒にもたらし、100°C 被毒ではこの傾向がさらに極端にあられる。

(WITH TARTARIC ACID)

—○— Effect of modifying pH at 0°C
 —△— Effect of modifying pH at 100°C

図 13 被毒 pH の影響

8. 被毒温度と触媒の不斉還元力の関係 被毒温度と触媒の不斉還元力の関係は 7. において述べたようにまた被毒 pH の関数でもある。したがってこの項であげる関係は特定の被毒 pH における被毒温度の影響を示したものである。

i. アミノ酸

イ) 塩基性アミノ酸

塩基性アミノ酸は触媒の化学的な還元活性を強く阻害し、7-i に述べたのと同じ理由で塩基性を中和するために用いる陰イオンの影響が強く、被毒温度の影響を詳細にしらべることができていない。

ロ) 中性アミノ酸

L-アミノ酸で 0°C において等電点で被毒した触媒を用いてアセト酢酸メチルを不斉還元すると D-3-オキシ酪酸メチルエステルができるグループ (図 14, 15) と L-型ができるグループ (図 16) にわけることができる。(以後 D-オキシ酪酸メチルエステルを生成する還元を D 型還元, L-オキシ酪酸を生成する還元を L 型還元と呼ぶこととする)。さらに被毒温度の上昇にしたがって不斉還元力が減少し不斉還元力が反転する傾向をもつグループ (図 15, 16) と被毒温度に不斉還元力がほとんど影響されないグループ (図 15) に細分することができる。これらの傾向と被毒剤の構造の間には密接な関係が存在するが XI において総合的に詳述する。

図 14 被毒温度の影響

図 15 被毒温度の影響

図 16 被毒温度の影響

ハ) 酸性アミノ酸

L-酸性アミノ酸は pH 5, 0°C 被毒で D 型還元力をもつ触媒をあたえ温度の上昇と共に図 17 のように不斉還元力は低下し、グルタミン酸被毒の場合 80°C を境に不斉還元方向が逆転する。 α -炭素に置換基のあるアミノ酸はもはやそのような傾向は示さず図 17 のように図 15 のグループと同じような傾向を示す。

図 17 被毒温度の影響

ii. α -オキシ酪酸および酒石酸 α -オキシ酪酸や酒石酸誘導体はアミノ酸に比してはるかに単純な性質の不斉被毒触媒をあたえる。われわれの実験した範囲ではD-オキシ酸や酒石酸誘導体で0°C, pH 5付近で被毒した触媒はすべてD型不斉還元力をもっており, L-オキシ酸はL型不斉還元力を触媒にあたえる。図18のように被毒pHを一定にして被毒温度を上昇させると被毒温度と共に不斉還元力は一般に増加する。

図 18 酒石酸被毒における被毒温度の影響

XI. 被毒剤の構造と触媒の不斉還元力

前章においてすでにのべたように被毒触媒の不斉還元

力は被毒pHおよび被毒温度によって強い影響をうける。ここに被毒剤の構造と触媒の不斉還元力の関係を主として0°Cで, 酸性被毒剤ではpH 5付近, 中性アミノ酸ではその等電点において考察してみよう。

被毒触媒の不斉還元方向は被毒剤の α -炭素の置換基と絶対構造によって決定せられ不斉還元力は主として β -炭素に結合している置換基の種類と絶対構造によって決定せられる。したがって被毒剤の構造と触媒の不斉還元力との関係を論ずる前に被毒剤をプロピオン酸誘導体(次図参照)として考えその α -炭素および β -炭素の各々について置換基と触媒の不斉還元力について記したい。

またアミノ酸とオキシ酸ではそれぞれの置換基の触媒の不斉活性に及ぼす効果が異なるのでさらに各項毎にアミノ酸とオキシ酸に分けて記すことにする。

1. α -炭素

i. 絶対構造 α -炭素の不斉構造は触媒の不斉還元力の最も重要な要因をなしその絶対構造は触媒の不斉還元方向を決定する第一の要因である。

ii. 置換基X さきにIX章で述べたようにXはニッケル配位力をもち, カルボキシル基と共にキレート環を形成するような置換基が望ましい。実際にはこのような置換基でカルボキシル基を化学的に安定な状態に保つ置換基としてはアミノ基と水酸基以外には考えられない。

これらの置換基は触媒の不斉還元方向を決定する第二の要因である。原則として同じ絶対構造をもつアミノ酸の大部分とオキシ酸では不斉還元方向は逆になる。被毒剤の α -炭素の絶対構造と不斉還元方向の関係を表にすれば表12のような関係が得られる。

表 12 α -炭素の絶対構造と触媒の不斉還元方向

被 毒 剤			不斉還元方向	
名	称	絶対構造	0°被毒	100°被毒
アミノ酸	Ala, Cys, Ser (Thr), Pro	D L	D L	L D
	Arg, Ileu, Lys, Met, Val	D L	L D	L D
	α -アルキル置換アミノ酸	D L	L D	D L
オキシ酸	Asp, Leu, Phe, Tyr, Glu	D L	L D	D L
	モノオキシモノカルボン酸, 酒石酸誘導体	D L	D L	D L

iii. 置換基 R_α R_α は触媒の不斉還元力を低下させ, 触媒の不斉還元力の被毒温度による影響を低下させる。

このような事実は表 7 (前掲) および図 17 (前掲) をみると明らかである。R_α が不斉還元力を低下させる理由は次のように説明することができる。

α に二つのアルキル置換基をもつ被毒剤の構造が

きに L の絶対構造をもつ化合物であるとすれば、R_D-C-COOH を主鎖として考えると D の絶対構造をもつことによる、すなわち二つの置換基 R_L, R_D が触媒上で不斉中心として互いに打ち消し合うことになるためであると考えられる。

2. β-炭素 被毒剤の β-炭素の構造が触媒の不斉還元力をほとんど決定する。β-炭素に第二の不斉中心が存在するときは β-炭素の絶対構造が触媒の不斉還元力を支配する第一要因となり、一般に β-炭素に結合した置換基は触媒の不斉還元力を支配する第二要因となる。

i. 絶対構造 α-炭素と β-炭素の絶対構造の「不斉還元力に及ぼす効果」が一致しなければならない。図 6, 表 13 にその関係が例示されている。

表 13

Mod. reagent	Mod. pH	Mod. temp.	threo	erythro
L-Isoleucine	6.0	0°C	-1.73	
D-allo isoleucine	6.0	0°C		+2.98
L-Threonine	6.0	0°C	0	-0.06
L-2,3-Dihydroxybutyric acid	5.0	0°C	+9.95	
"	6.1	0°C		+1.23

ii. R_β²=H, R_β³=H, R_β¹=n- アルキルのときの R_β¹

図 19 にアミノ酸の R_β¹ の大きさと触媒の不斉還元力の関係が示されている。図から明らかなように α-炭素までが有効に触媒の不斉還元力に影響し、R_β¹=H は他の場合と逆方向の不斉還元力をあたえていることがわかる。オキシ酸は R_β¹=H すなわち一番小さい置換基をもつ乳酸が最も強く、逆に置換基が大きくなると触媒の不斉還元力が低下することが図 19 からうかがわれる。

iii. β-炭素に逐次メチル基を導入した場合 被毒剤の β-炭素にメチル基を導入するとアミノ酸では図 20 のようにメチル基の導入にともなっていちじるしく触媒の不斉還元力は増加し、逆にオキシ酸では減少する。

iv. β-炭素についたアルキル側鎖の触媒の性質に及ぼす影響 n-アルキルのついたアミノ酸で触媒を被毒すると被毒温度の上昇にともなって触媒の不斉還元力は低下し逆転する傾向がある (図 14, 16 参照)。しかし β-炭

図 19 β-置換基の影響

図 20 β-置換基の影響

素に側鎖を導入すると触媒の不斉還元力が被毒温度に影響されにくくなる (図 15 参照)。

v. アルキル基以外の置換基

イ) 芳香族性置換基

アミノ酸の β-炭素に導入されたフェニル-, インドール-, イミダゾール基等は触媒の不斉還元力を増強し被毒

温度に影響される傾向がある (図 14)。

□) -SH, OH, -COOH

表 14 にみられるようにアミノ酸の β -炭素に導入されたこれ等の置換基は触媒の不斉還元方向を逆転させる傾向がある。すなわちこれらの L-アミノ酸 (アスパラギン酸を除く) で 0°C で被毒した触媒は L-アミノ酸で同様に処理した触媒と反対の不斉還元方向をもっている (図 14, 16 参照)。しかしオキシ酸においては触媒の不斉還元力を増強する。これらの置換基の二つをもつ酒石酸誘導体が最も強い不斉還元力を触媒にもたらすことも容易に理解できる。

表 14
Y-CH₂-CH(X)-COOH

	X	Y	Mod. pH	Mod. temp.	$[\alpha]_D^{20}$ of M3HB
L-Amino-butyric acid	-NH ₂	-H	6.0	0°C	-1.46
L-Serine	-NH ₂	-OH	6.0	0°C	+0.20
L-Cysteine	-NH ₂	-SH	6.0	0°C	+0.05
L-Aspartic acid	-NH ₂	-COOH	4.65	0°C	-1.10
L-Hydroxy-butyric acid	-OH	-H	5.0	0°C	+0.95
L-Malic acid	-OH	-COOH	5.22	0°C	+2.20
D-Tartaric acid	-OH	-COOH	4.75	0°C	-5.33

3. γ -炭素に導入された置換基の影響

i, γ -炭素に導入されたメチル基の影響 図 21 にみられるように γ 位に導入されたメチル基はもはや触媒の不斉還元力に影響をあたえない。

図 21 γ -置換基の影響

ii. アルキル基以外の置換基 γ -炭素にこのような置換基をもつアミノ酸としてグルタミン酸ホモシステイン酸, メチオニンがあげられる。グルタミン酸はかなり強

図 22 グルタミン酸およびホモシステイン酸 0°C 被毒における被毒 pH の影響

い不斉還元力を触媒にあたえるが図 22 のようにホモシステイン酸はあたえない。しかし両者とも被毒温度の上昇とともに不斉方向が逆転した触媒にあたえる。メチオニンには図 14 に示すとおりこれといった特徴を認めることはできない。

XII. 0° 型不斉活性と 100° 型不斉活性について

さきに X-7-i において一部述べたようにアミノ酸で被毒した触媒には性質の全く異なった二つの不斉中心があることがわかっている。その相違の本質は未だ明らかにされていないが定性的に知ることができる。たとえば L-グルタミン酸で pH 5 において被毒した触媒の不斉還元力と被毒温度の関係は図 17 に示した通りである。この図でわかるように L-グルタミン酸を触媒の不斉中心にもちながら 0°C 被毒触媒は D 型還元を, 100°C 被毒触媒では L 型還元が行なわれる。触媒の使用量を変化させて一定量のアセト酢酸エステルを還元し, 生成物の 3-オキシ酪酸エステルの光学活性をはかると, 図 23, 24 のように触媒の見掛けの不斉還元活性が変化する。しかしこれらの触媒を回収してニッケル合金 1.5 g から製したラネーニッケルと同じ量を秤りもう一度基質 17 g を還元すると標準の不斉還元活性をこれらの触媒はもっている。

図 23 グルタミン酸 0°C 被毒触媒の見かけの不斉還元力の変化

図 24 グルタミン酸 100°C 被毒触媒の見かけの不斉還元力の変化

すなわち 0°C 被毒触媒では基質対触媒の量の比が小さくなるにつれて見掛けの不斉還元活性は低下し 100°C 触媒では反対である。そこで L-グルタミン酸で被毒して D 型還元をするような不斉中心を 0°C 型不斉中心, L 型還元を行なうような中心を 100°C 型不斉中心と仮に名づけており, それらのもつ不斉活性をそれぞれ 0°C 型, 100°C 型不斉活性と呼んでいる。

最近基質に微量の酢酸を加えると 0°C 型還元が, 水を加えると 100°C 型還元が, 純粋のアセト酢酸メチルを還元するときよりも多く行なわれることがわかっている。表 15 にその一例を示している。このように基質に酢酸あるいは水を添加して種々のアミノ酸被毒された触媒で還元すると, たとえば 0°C 被毒でも 100°C 被毒でも「見かけ」上は不斉還元力には変化がないが, 0°C 型不斉中心と 100°C 型不斉中心の絶対量は明らかに変化していることが表 15 からうかがわれる。すなわちすくなくともアミノ酸被毒の不

表 15

Substrate		Catalyst			[α] _D ²⁰ of M3HB
M. Ac. Ac.	Added reagent	Mod. reagent	Mod. pH	Mod. temp.	
18 ml	0	L-Ala	6.0	0°C	+0.85
"	"	"	6.0	100°C	-0.07
"	"	L-Val	6.0	0°C	-2.57
"	"	"	6.0	100°C	-3.48
18 ml	AcOH 0.5 ml	L-Ala	6.0	0°C	+0.08
"	"	"	6.0	100°C	-0.22
"	"	L-Val	6.0	0°C	-3.53
"	"	"	6.0	100°C	-3.06
18 ml	H ₂ O 18 ml	L-Ala	6.0	0°C	+0.39
"	"	"	6.0	100°C	+0.40
"	"	L-Val	6.0	0°C	+0.31
"	"	"	6.0	100°C	+0.23

斉触媒の不斉還元力は「見かけ」の不斉還元力で, その本質ははるかに複雑なことが予想される。オキシ酸についてはその分別法がわかっていないのでその存否については論じられない。

XIII. 不斉還元機構に関する一つの考察

不斉被毒ラネーニッケルの不斉還元機構について直接的に知る方法は未だ見出されていない。アミノ酸被毒触媒の不斉中心にはさきに述べたように 0°C 型, 100°C 型の不斉中心があり, しかもこの二つの型の不斉中心は互いに相反する不斉還元方向の不斉還元活性をもっている。この不斉還元方向が異なる原因が不斉被毒剤の吸着姿勢或いは吸着形態が異なることによって起るものか, あるいは触媒面に二つの異なった基質を吸着する能力ができ, 基質のアセト酢酸メチルのケト型をより強く吸着還元するか, エノル型をより強く吸着し還元するかの差に (図 25 参照) よっておこるものかもしれない。この不明

図 25 ケト型還元とエノル型還元の関係

な点を考慮においても、触媒面に吸着した不斉被毒剤と還元が行なわれる場を提供するニッケル面が不斉還元反応においてはたす役割を次のように想定することも可能であろう。

VII章において不斉還元が行なわれるためには、表か裏いずれか一方の吸着が選択的に行なわれる必要があることを述べ、さらにこのためには触媒が基質を吸着するにあたって上下、左右の選別する能力をもたすならば基質の表、裏いずれか一方の吸着を制御することが可能であることを述べた。

アセト酢酸メチルエステルがニッケル面に吸着する姿勢はいろいろと考えられるが、最も電子密度の高い C=O の酸素がニッケル面に接するように吸着することが三井等の研究で明らかである。図 26 のように上下軸はおの

図 26

ずから C=O の結合軸と一致し炭素を上、酸素を下に選別されたことになる。そして左右軸は $\text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{COOC}_2\text{H}_5$ の軸方向ということになる。

さきに述べたように不斉中心となり得る被毒剤の構造として α -炭素に結合するカルボキシル基と、それにアミノ基あるいは水酸基のようなニッケルに強い親和力をもつ置換基が必要であることがわかっている。このことから不斉中心はニッケル面にこれらの置換基で固着していることが予想される。アミノ酸やオキシ酸の構造を立体的に書くと図 27 のように直交するそれぞれ COOH, X

図 27

と R, H が存在する。そして α -炭素と COOH, α -炭素と X 間の結合距離は等しくないのだからこれらの不斉中心が実際にニッケル面に吸着するときは R-C-H 面をかたむ

けてたつであらう。そして R は単なる物理吸着でニッケル面に接すると考えられるので図 28 のように長短二本

図 28

の足と衝突面他端を床につけてたっているついたてのように考えることができる。ついたて面に相当する R-C-H の α -炭素と R の β -炭素は電子密度に差があることは XI-1-ii, XI-2-ii にのべられた結果からも当然期待されるので、このついたて上の二点に静電的に異なった場をあたえることになる。一方基質分子においてもたとえばアセト酢酸分子の r -メチル基は α -メチレン基よりも電子密度が高いことは予想され、 r -炭素と α -炭素のもつ静電場も当然差が出てくる。このような状況下で触媒面に立っている不斉中心に基質分子が近づく状態を模式的に図示すると図 29 のようになる。すなわち不斉中

図 29 基質の吸着姿勢

心の静電場と基質分子の静電場の間には吸引力の動く組合せと、反撥力をまねく組合せが考えられ基質の左右が選別される。ちょうどこの関係は磁石をはりつけた二枚の板の関係のようになり、二枚の板は吸引点が最も近づくような関係に近づくことが一番望ましい。図 26 において D と d, B と b に親和力が D と b, B と d に反撥力

が働くとするれば望ましい状態になる吸着の方法には図29に示されているような二つの姿勢が考えられる。すなわち一方は他方より大きい角度でニッケル面に吸着する。大きい角度の吸着姿勢は小さい角度の吸着姿勢より吸着点間の距離が大きく不安定な吸着で生成する確率は前者より少ないであろう。またたとえ不安定吸着したとしても触媒面とのなす角が大きいのでニッケル面との距離が遠く還元が行なわれにくいであろう。すなわち、小さい角度でニッケル面に吸着する姿勢が選択的に還元されて不斉還元が成立する。

さてこのような不斉還元機構を仮定しての結果を総合的に考察すると不斉中心の α -炭素および β -炭素の電子密度の順位を次のように並べることができる。

$\begin{array}{l} \text{-OH, -SH} / \text{アミノ酸の0°型} / \text{-OH, -SH} / \text{オキシ酸および} \\ \text{を置換基に} / \text{不斉中心となっ} / \text{を除く置換} / \text{100°型不斉中心} \\ \text{もつ} \beta\text{-炭} / \text{ているアミノ酸} / \text{基をもつ} / \text{となっているア} \\ \text{素} \quad \quad \quad \backslash \text{の} \alpha\text{-炭素} \quad \quad \quad \backslash \text{素} \quad \quad \quad \backslash \text{ミノ酸の} \alpha\text{-炭素} \end{array}$

この順位で絶対構造がLである不斉中心は β -炭素が α -炭素より電子密度が低いときにはこの0°C被毒触媒がL型不斉還元すなわちアセト酢酸メチルを還元してL-3-オキシ酪酸エステルを生成し、 β -炭素が α -炭素の電子密度より高いときはD型還元を行なうという一般則が成立する。

たとえばロイシンで0°Cで触媒を被毒するとロイシンの β -炭素が*iso*-プロピル基で置換されておりアミノ酸の0°C被毒不斉中心の α -炭素より右にあるため、L-ロイシンはD型還元をする事実。オキシ酸で被毒した触媒はその α -炭素の順位が最右位にあるためにすべてL-オキシ酸被毒触媒はL型還元を行なうことがこのような考え方で説明できる。

XIV. む す び

以上われわれが現在までに得た結果を総合しその中から比較的理解され易いものを取り出して総説した。それでも読者にとっては全く新しいなじみのない分野なので理解に苦労されたことと思うしだいである。この研究はあまりにも多くの変化する条件があり、どれを恒数にどれを変数におくかによって全く異なった断面が出てくる。この総説にはきわめて限られた条件についてのみ検討を加えたが原報をくわしく見ていただくとまだまだ複雑な事実が発見されると思う。

この研究でわれわれが最も苦勞し、勞力をかけているのは、実はこの総説の中に出ている部分ではなく、新しい不斉中心を合成し分割する仕事である。また触媒面上の不斉中心を直視することができず、その間接的な測

定法もわれわれの手にはおえないことにある。幸い昨年および今年度文部省の総合研究としてそれぞれの専門分野の方々のご援助を得ているので、近い将来物理化学的な研究からまた新しい局面が展開されると思っている。

われわれは目下C=Oの還元から一步C=Nの不斉還元へと踏み込んでいるところで、近い将来、この部分の知見を発表するに至るであろう。

先に角皆目わからなかった不斉還元の方法がこうして総説を書け、不完全ながらも法則をだせるに至ったことは、絹パラジウム触媒をあつかっていたときから今昔の感が深い。

〔用語の説明〕

不斉反応とは いずれか一方の対掌体をより多く合成あるいは分解する反応をいう。

被毒 (Modification) 触媒の性質を変化させるために試薬で処理する操作およびそれによって起こる現象。

被毒剤 (Modifying reagent) 触媒の表面に吸着して触媒本来の活性を変化させる試薬。

不斉被毒剤 (Asymmetric modifying reagent) 不斉構造を分子内にもった被毒剤で、触媒の活性を変化せしめると同時に不斉還元力をもたらし不斉中心を触媒面上につくる試薬。

被毒液 (Modifying solution) 被毒剤の溶液。

被毒温度 (Modifying temperature) 触媒を被毒するときの被毒液の温度。

被毒 pH (Modifying pH) 触媒を被毒するときの被毒液の pH。

被毒時間 (Immersion time) 触媒を被毒液に浸している時間。

不斉還元力 (Asymmetric activity) 不斉還元力を行なったときの生成物のもっている旋光度の絶対値をもって触媒の不斉還元力とする。アセト酢酸メチルの還元においては100%の不斉還元が行なわれると20.9°Cの旋光度をもった3-オキシ酪酸メチルエステルが得られる。

不斉還元方向 (Asymmetric direction) 不斉還元を行なったときの、生成物の絶対構造をもって触媒の不斉還元方向とする。アセト酢酸メチルの還元においては(−)-3-オキシ酪酸メチルが得られるとD型還元、(+)が得られるとL型還元である。

還元活性 (Hydrogenation activity) 通常触媒の活性と呼ばれるもので単なる化学的活性をいう。

L 型 (D 型) 不斉中心 アセト酢酸メチルエステルを不斉還元して L-3-オキシ酪酸メチルエステルを生成するような不斉中心を L 型不斉中心という。その逆の不斉中心方向をもった不斉中心を D 型不斉中心という。

L 型 (D 型) 不斉還元 アセト酢酸メチルエステルを還元して L-3-オキシ酪酸メチルエステルを生成するような不斉還元を L 型不斉還元, その逆を D 型不斉還元という。

(昭和42年7月20日受理)

文 献

- 1) S. Akabori, S. Sakurai, Y. Izumi, Y. Fujii, *Nature* **178** 323 (1956); 赤堀四郎, 泉美治, 藤井康男, 桜井節二, 日化誌 **77** 1374 (1956); 赤堀四郎, 泉美治, 藤井康男, 日化誌 **78** 886 (1957)
- 2) T. Isoda, A. Ichikawa, T. Shimamoto, *J. Sci.*

- Res. Inst. (Rikenhokoku)* **34** 134; **34** 143 (1958)
- 3) 泉美治, 有合化 **17** 441 (1959)
- 4) H. Fukawa, Y. Izumi, S. Komatsu, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Japan* **35** 1703 (1962); Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *ibid.* **36** 21 (1963); Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *ibid.* **36** 155 (1963); S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda, Y. Izumi, S. Akabori, *ibid.* **37** 846 (1964); Y. Izumi, S. Akabori, H. Fukawa, S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda, S. Komatsu, *Proceedings of the 3rd International Congress on Catalysis* **2** 1364 (1964); Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Japan* **38** 1206 (1965); Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, Y. Fukuda, S. Akabori, *ibid.* **39** 361 (1966); Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, *ibid.* **39** 1087 (1966); Y. Izumi, S. Tatsumi, M. Imaida, *ibid.* **39** 2223 (1966) 他二編投稿中
- 5) W. Kuhn, E. Knof, *Naturwissenschaften* **18** 183 (1930)
- 6) G.M. Schwab et al., *Kolloid Z.* **68** 157 (1934)
- 7) T.L. Davis, R. Heggie, *J. Am. Chem. Soc.* **57** 377, 1622 (1935)
- 8) G. Bredig et al., *Biochem. Z.* **46** 7 (1912), **249** 241 (1932)
- 9) S. Akabori, T. Ikenaka, *J. Chem. Soc. Japan* **73** 112 (1952)

協会誌専用

フ ァ イ ル

協会誌専用の保存ファイルを準備しております。

ご希望の方は実費でお頒け致します故代金を添えてお申込み下さい。

定 価 1 部 150 円 (12 冊綴り)

送 料 1 部 75 円