

(昭和50年8月28日受理)

酒石酸修飾ニッケル-白金族金属-ケイソウ土 触媒によるアセト酢酸メチルの不斉水素化

織戸義郎*・丹羽修一*・今井寿美*

Asymmetric Hydrogenation of Methyl Acetoacetate Using Nickel-
Platinum Metal-Kieselguhr Catalysts Modified with Tartaric Acid

Yoshio ORITO*, Shuichi NIWA* and Sumi IMAI*

The asymmetric hydrogenation of methyl acetoacetate to methyl 3-hydroxybutyrate was studied using Ni-platinum metal-Kieselguhr catalysts modified with optically active tartaric acid. The optimal amount of platinum metals for obtaining high optical yields was about 1% by weight of the nickel in the catalysts. Generally Pd and Pt were the most effective among the platinum metals tested. The effects of solvents and additives on the asymmetric hydrogenation were also studied. Tetrahydrofuran and ethyl acetate were found to be preferable solvents. Addition of a small amount of acetic acid increased the asymmetric selectivity. The greatest asymmetric selectivity (optical yield=87%) was obtained in the hydrogenation with a modified Ni-Pd-Kieselguhr catalyst in tetrahydrofuran and a small amount of acetic acid.

概 要

少量の白金族金属を加えたニッケル-ケイソウ土触媒を光学活性酒石酸で修飾すると、アセト酢酸メチルの3-ヒドロキシ酪酸メチルへの不斉水素化に高い選択性を持つ触媒が得られることをみいだしたので、この触媒の組成および使用条件について検討した。白金族金属の添加割合はニッケルに対して約1wt%のとき、最高の結果が得られた。白金族金属では、概して白金およびパラジウムが高い効果を示し、ロジウムがこれに次ぎ、ルテニウムはいくぶん低い効果を示した。これらの触媒を用いる反応では、溶媒は加えなくても、3-ヒドロキシ酪酸メチルは60~70%の光学収率で得られたが、溶媒としてテトラヒドロフラン、または酢酸エチルを用いると、不斉選択性は一層増大した。これに反してアルコール類を用いると不斉選択性は低下した。また不斉選択性は少量の酢酸の添加で増大した。最高の不斉選択性はニッケ

ル-パラジウム-ケイソウ土触媒を用いて、少量の酢酸を含むテトラヒドロフランを溶媒とする反応で達せられ、生成物の光学収率は87%であった。

1. 緒 言

ラネーニッケルを光学活性ヒドロキシ酸またはアミノ酸で修飾する不斉水素化触媒の製法が泉¹⁾によって発見されて以来、これに関連した多くの詳細な研究²⁾が行われてきた。著者らはこれらの中の酒石酸で修飾する方法を、少量の白金族金属を含むニッケル-ケイソウ土触媒に応用したところ、アセト酢酸メチルの3-ヒドロキシ酪酸メチルへの水素化に高い不斉選択性を示す触媒が得られたので、不斉選択性を一層向上させることを目的として、触媒の組成、修飾条件、溶媒および添加物の効果などについて検討した。

2. 実 験

2.1. 試料 アセト酢酸メチル、溶媒、および酢酸は特級または1級試薬をそのまま用いた。触媒製造用薬品も特級試薬をそのまま用いた。触媒担体のケイソウ土

* 東京工業試験所 ()
* National Chemical Laboratory for Industry ()

は国産化学株式会社品, 比較のために用いたシリカは関東化学株式会社クロマト用シリカゲル, アルミナは西尾工業株式会社活性アルミナ, 活性炭は武田薬品工業株式会社精製白鷺である。D_s-(+)-酒石酸は特級試薬である。

2.2. 触媒 計算量の硝酸ニッケルと白金族金属塩化物の混合水溶液に計算量のケイソウ土を加え, 湯浴上に1時間放置したのち, かきまぜながら計算量の炭酸ナトリウム水溶液を加えて触媒の沈殿をつくる。これを十分に水洗し, 110°C で24時間乾燥して保存する。この触媒の2.3または3.0gを使用前に石英管にとり, 7l/hrの水素気流中で徐々に加熱して300°Cに達せしめ, この温度でさらに1時間保って還元した。還元した触媒は室温まで冷却させたのち, 窒素気流中で酒石酸水溶液中に投入した。酒石酸液はpHを4.1に調整したD_s-(+)-酒石酸の1.5%水溶液で, 毎回100mlを用いた。酒石酸液による触媒の修飾は, 室温または湯浴上で1時間浸漬することによって行われた。湯浴上に保つ場合の液温は83~85°Cであった。修飾した触媒は, 遠心器を用いて, 25mlの水で1度, 次いで25mlのメタノールで2度洗浄して反応に用いた。反応に溶媒を用いるときは, 触媒はメタノール洗浄2度ののち, さらに使用する溶媒25mlで1度洗浄した。

2.3. 実験方法 反応には200mlのステンレス鋼製電磁上下かきまぜ式オートクレーブを用い, 水素を加

えてゲージ圧力を80~60kg/cm²に保った。触媒の種類によって活性がかなり異なり, 反応を一定条件で比較することは困難であったので, オートクレーブを室温から約7°C/10minで昇温させながら反応を行わせ, 水素の吸収が活発に起こりはじめた時点から昇温速度を小さくして, 水素の吸収が止まるまで反応を続けた。反応が終わったのち, 反応液から触媒をろ別し, 蒸留によって溶媒, 添加物などを留去し, さらに減圧蒸留によって61~62°C/12mmHgの3-ヒドロキシ酪酸メチル留分をとりだし, その旋光度を測定した。この場合, 泉らの記述²⁾にならって, 10cmの計測管で測定した旋光度をそのまま比旋光度とし, 光学収率は比旋光度をD(-)-3-ヒドロキシ酪酸メチルの $[\alpha]_D$, -20.9°で除して求めた。

3. 結果と考察

表1に酒石酸処理温度, 触媒組成などの異なる種々の触媒による不斉水素化実験例を示す。反応はすべて溶媒なしで行われた。触媒の酒石酸処理は, Ni-Pt-ケイソウ土を例外として, 他の触媒ではすべて室温より83~85°C(湯浴上)で行った方が, 高い光学収率の生成物が得られている。Ni-Pt-ケイソウ土の場合だけは室温処理の方が高い不斉選択性を示しているが, この触媒も後出の表3にみられるように, 溶媒や添加物を用いる反応では, 酒石酸処理を83~85°Cで行った方が, 室温処理のものより高い不斉選択性を示している。すなわちこの

Table 1 Asymmetric hydrogenation of methyl acetoacetate using various catalysts modified with tartaric acid

Exp.*	Catalyst	Treating temp. (°C)	Reaction temp. (°C)	Total reaction time (hr)	Methyl 3-hydroxybutyrate		
					Yield (%)	$[\alpha]_D$ (°)	Optical yield (%)
A	Ni-Pt-Kg ^{*2} (1:0.01:1) ^{*3}	r.t.	83~105	6.8	87	-14.20	67.9
A	Ni-Pd-Kg (1:0.01:1)	"	85~108	7.5	90	-12.68	60.6
A	Ni-Rh-Kg (1:0.01:1)	"	73~102	7.4	88	-12.76	61.0
A	Ni-Ru-Kg (1:0.01:1)	"	80~108	6.0	87	-11.35	54.3
B	Ni-Pt-Kg (1:0.005:1)	83~85	112~120	8.5	75	-12.82	61.3
B	" (1:0.01:1)	"	78~95	7.3	89	-13.35	63.8
A	" (1:0.03:1)	"	55~82	6.0	93	-13.00	62.1
B	Ni-Pd-Kg (1:0.005:1)	"	100~110	8.5	85	-14.18	67.8
B	" (1:0.01:1)	"	93~112	7.8	86	-14.65	70.0
A	" (1:0.03:1)	"	79~100	7.3	88	-14.40	68.9
B	Ni-Rh-Kg (1:0.005:1)	"	96~110	9.5	86	-13.45	64.4
B	" (1:0.01:1)	"	85~96	8.5	89	-13.75	65.8
B	Ni-Ru-Kg (1:0.01:1)	"	82~98	7.5	88	-12.35	59.1
A	" (1:0.03:1)	"	75~103	6.2	90	-12.05	57.6
B	Ni-Kg (1:1)	"	11~120	9.0 ^{*4}		-12.20	58.4

*1 Exp. A: Substrate 40 ml (42.7 g), Catalyst 3.0 g. Exp. B: Substrate 31 ml (33.1 g), Catalyst 2.3 g.

*2 Kg means Kieselguhr.

*3 Weight ratio

*4 About 80% of the ketoester was reduced.

ような例外はあるが、かなり多くの場合には酒石酸処理は湯浴上で行った方が不斉選択性の高い触媒が得られるようである。

表1から、白金族金属の添加割合はニッケルに対して1wt%位が好適であることがわかる。白金族金属を加えないNi-ケイソウ土触媒も酒石酸修飾によってかなり高い不斉選択性を示しているが、反応は容易には完了し難い。ニッケルに対して1wt%の白金族金属の添加によって反応はかなり容易に進行するようになり、同時に不斉選択性も増大する。白金族金属の添加量をニッケルに対して3wt%に増すと、反応の進行は一層容易になるが、不斉選択性はやや低下する。

表2にNi-Pt-ケイソウ土(1:0.01:1)触媒を用いた場合の溶媒の影響について検討した結果を示す。アル

コール類を溶媒に用いると、反応の進行は容易になるが、不斉選択性は低下する。95%(含水)エタノールを用いると不斉選択性はさらに低下する。これに反してエーテルまたはエステルを用いると反応の進行はいくぶん遅くなるが、不斉選択性は増加する。実験の範囲では、テトラヒドロフランおよび酢酸エチルが溶媒として最もよい結果を示した。しかしこの二者が最適の溶媒であること、アルコール類が不適であることなどの理由は不明である。表3に酢酸添加の影響を示す。実験1~4は溶媒に酢酸エチルを用い、Ni-Pt-ケイソウ土触媒を室温で酒石酸処理した場合についての酢酸の添加量の比較であるが、この場合には酢酸0.2ml添加のとき、最高の不斉収率70.3%の生成物が得られ、さらに酢酸を増すと不斉選択性は低下した。実験5~9は同じ触媒を湯浴

Table 2 Effects of solvents on the asymmetric hydrogenation of methyl acetoacetate*1

Solvent	Reaction temp. (°C)	Total reaction time (hr)	Methyl 3-hydroxybutyrate		
			Yield (%)	$[\alpha]_D$ (°)	Optical yield (%)
None*2	78~95	7.3	89	-13.35	63.8
Methanol	40~85	7.5	86	-11.98	57.3
Ethanol	65~85	6.3	88	-12.90	61.8
95% Ethanol	50~75	6.8	87	-10.00	47.9
2-Propanol	90~94	7.5	86	-10.97	52.5
Ether	103~108	8.0	75	-14.10	67.4
Tetrahydrofuran	100~115	9.0	73	-15.00	71.7
Methyl acetate	88~99	7.3	86	-13.90	66.5
Ethyl acetate	100~104	8.5	80	-14.89	71.2

*1 Ni-Pt-Kieselguhr (1:0.01:1) 2.3 g; Treating temp. of catalysts 83~85°C; Substrate 22 ml (23.5 g); Solvent 44 ml.

*2 Substrate 31 ml (33.1 g).

Table 3 Effects of acetic acid on the asymmetric hydrogenation of methyl acetoacetate*1

No.	Catalyst*2	Treating temp. (°C)	Solvent	Acetic acid (ml)	Reaction temp. (°C)	Total reaction time (hr)	Methyl 3-hydroxybutyrate		
							Yield (%)	$[\alpha]_D$ (°)	Optical yield (%)
1	Ni-Pt-Kg*3	r.t.	Ethyl acetate	0	95~105	6.5	84	-13.32	63.7
2	"	"	"	0.2	90~102	7.0	87	-14.70	70.3
3	"	"	"	0.5	90~102	7.0	86	-14.20	67.9
4	"	"	"	1.0	80~88	8.3	90	-12.65	60.5
5	"	83~85	"	0	100~104	8.5	80	-14.89	71.2
6	"	"	"	0.2	92~98	8.7	86	-16.54	79.1
7	"	"	"	0.5	92~97	8.0	87	-17.00	81.3
8	"	"	"	1.0	88~95	7.7	88	-17.40	83.2
9	"	"	"	1.5	90~92	8.3	89	-17.10	81.8
10	"	"	Tetrahydrofuran	1.0	93~97	8.3	86	-18.05	86.3
11	Ni-Pd-Kg	"	"	"	99~102	8.0	80	-18.22	87.2
12	Ni-Rh-Kg	"	"	"	93~98	8.0	85	-17.14	82.0
13	Ni-Ir-Kg	"	"	"	105~120	9.2	72	-16.50	79.0
14	Ni-Ru-Kg	"	"	"	88~98	8.0	83	-16.75	80.1

*1 Substrate 22 ml (23.5 g); Solvent 44 ml; Catalyst 2.3 g.

*2 Catalyst: Ni-Pt metal-Kieselguhr (1:0.01:1 weight ratio).

*3 Kg means Kieselguhr.

Table 4 Effects of catalysts-support on the asymmetric hydrogenation*1

Catalyst	Reaction temp. (°C)	Total reaction time (hr)	Methyl 3-hydroxybutyrate		
			Yield (%)	$[\alpha]_D$ (°)	Optical yield (%)
Ni-Pd-Kieselguhr (1 : 0.01 : 1)**	93~112	7.8	86	-14.65	70.0
Ni-Pd- Active charcoal (1 : 0.01 : 1)	122~130	9.5	70	-13.02	62.3
Ni-Pd-Alumina (1 : 0.01 : 1)	94~120	9.5	83	-11.13	53.3
Ni-Pd-Silica**3 (1 : 0.01 : 1)	89~96	8.5	89	- 0.15	0.7
Ni-Pd (1 : 0.01)	103~113	10.3	79	- 9.15	43.8

*1 Catalyst 2.3 g; Treating temp. of catalysts 83~85°C; Substrate 31 ml (33.1 g).

*2 Weight ratio.

*3 Reduction temp. for the catalyst was 370°C (for other catalysts was 300°C).

上 (83~85°C) で酒石酸処理した場合の比較であるが、この場合には酢酸 1.0 ml 添加のとき最高の不斉収率 83.2% の生成物が得られ、酢酸添加 1.5 ml でもなお不斉収率 81.8% の生成物が得られた。酢酸の添加によってこのように不斉選択性の高まる原因は不明である。実験 10~14 は溶媒にテトラヒドロフランを用い、酢酸を 1.0 ml 加えた場合の種々の触媒についての比較で、Ni-Pd-ケイソウ土触媒のとき、最高の不斉率 87.2% の生成物が得られた。この結果では、本反応に最も有効な白金族金属はパラジウムおよび白金で、ロジウムがこれに次ぎ、イリジウムおよびルテニウムはやや劣った効果を示した。

表 4 に種々の担体を用いた Ni-Pd (1 : 0.01) 触媒についての性能の比較を示す。活性炭およびアルミナ担持触媒では、反応の進行が遅いので高い反応温度を必要とし、不斉選択性もあまり高くはない。シリカ担持触媒では、不斉選択性ははなはだしく低い。その原因は不明である。これらの結果を比べると、ケイソウ土は本不斉反応用触媒の担体として極めて好適なものであることがわかる。

本実験の反応条件下で、生成 3-ヒドロキシ酪酸メチルのラセミ化が起こるか否かを調べるため、3-ヒドロキシ酪酸メチル ($[\alpha]_D -17.70^\circ$ のもの) 31 ml に、湯浴上で酒石酸修飾した Ni-Pd-ケイソウ土または Ni-Ru-ケイソウ土 (いずれも組成比 1 : 0.01 : 1, 触媒 2.3 g) を加え、水素加圧 71 kg/cm², 110°C で 8 時間かきまぜたが、いずれの場合にも 3-ヒドロキシ酪酸メチルの比旋光度の変化は全く認められなかった。すなわちこのような条件下では 3-ヒドロキシ酪酸メチルのラセミ化は起こらないことが確かめられた。

以上の結果を通観すると、白金族金属の役割、溶媒の

効果、酢酸添加の効果、および担体の作用などいずれもその原因は不明である。白金族金属の役割については、白金族金属を加えない Ni-ケイソウ土を用いても、反応は完結し難いが、かなり高い不斉選択性が認められること、また白金族金属の添加量を増すこと、反応は容易になるが、不斉選択性は低下することなどから、高い不斉選択性を示す活性点は酒石酸で修飾されたニッケル上であって、白金族金属は恐らく反応を容易に進行させる助触媒としての作用をするものらしく思われる。

Gross ら³⁾は調製条件の異なる数種のラネーニッケルを酒石酸で修飾した触媒を用いて、アセト酢酸メチルの不斉水素化を検討し、不斉選択性は反応の進行と共に変化することを認め、W-1 の製法によるラネーニッケルを用いるとき、約 10% 反応の時点で最高の不斉選択性 (生成物の光学収率 55.4%) に達することを見出し、この選択性は固体触媒を用いる不均一反応で達せられる最高値の一つであると述べている。この報告と比べると、本実験において認められた最高の不斉選択性 (生成物の光学収率 87%) はきわめて高いものである。さらに不斉選択性を高める条件があるか否かは今後の検討に待たなければならないと思われる。

(昭和 50 年 7 月 29 日触媒学会シンポジウム「固体触媒による立体選択性の制御」にて発表)

文 献

- 1) Y. Izumi, M. Imaida, H. Fukawa, S. Akabori, *Bull. Chem. Soc. Japan* **36** 21, 155 (1963)
- 2) 例えば泉美治, 有合化 **25** 1013(1967); 泉美治, 田井晰, “立体区別反応” p. 113 (1975) 講談社; 日本化学会編, “不斉反応の化学” p. 115 (1974) 東京大学出版会
- 3) L.H. Gross, P. Rys, *J. Org. Chem.* **39** 2429 (1974)