

# THE KANTO CHEMICAL CO., INC. Cica CHEMICAL TIMES

2005 No.2(通巻196号)

ISSN 0285-2446

|                                       |                   |    |
|---------------------------------------|-------------------|----|
| シリカゲル固定化触媒を用いる環境調和型有機合成反応             | 萩原 久大             | 2  |
| 動的機能ルテニウム錯体を用いる触媒的不斉マイケル反応            | 渡辺 正人 村田 邦彦 碓屋 隆雄 | 9  |
| 化学分析における基礎技術の重要性(2) — 重量法及び比濁分析法の実際 — | 井上 達也             | 19 |
| ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(9) レオンハルト・オイラー     | 原田 馨              | 22 |
| 編集後記                                  |                   | 24 |



# シリカゲル固定化触媒を用いる環境調和型有機合成反応

*Environmentally Benign Organic Synthesis by the Catalysts Immobilized on Silicagel*

新潟大学 大学院自然科学研究科 教授 萩原 久大  
HAGIWARA HISAHIRO

*Graduate School of Science of Technology, Niigata University*

## 1. はじめに

私達は、環境に調和し、かつ一般性および実用性のある反応の開発とそれらの応用を研究テーマの一つとしている。反応効率が良いこと、副生成物および排出物が少なく無害であること、触媒、溶媒のリサイクル使用が可能であること、さらには溶媒が環境に対応していること、などに視点を置いている。

反応効率の視点からは、触媒反応が望ましい。近年、均一系触媒が盛んに研究され、不斉触媒を含めて素晴らしい機能を持った触媒が多く開発されている。これらの触媒は明確な構造を持ち、その構造を変化させることにより触媒活性のチューニングが可能である。そのため、高い反応性と選択性が実現されてきた。しかし、これら均一系触媒の弱点はその安定性にある。多くは熱や酸素や湿気に敏感であり、特に金属錯体系触媒はクラスター化によって活性を失い易い。これが均一系触媒のリサイクル使用上の主たる問題点となっている。それに加え、触媒回転率(ターンオーバー数、以下TONと略記)がそれほど良くない。

固体触媒はこれに対し相補的な性質を持っている。安定で容易に分離でき、そのためリサイクル使用可能である。しかしその構造が必ずしも明確でないため、触媒活性のチューニングが難しい。高度な変換反応への展開、たとえば不斉炭素-炭素結合形成反応などは緒に就いたばかりである。

両者の特長を取り入れ、高い活性と安定性、リサイクル性を満足させる簡便な方法の一つとして、均一系触媒を液相あるいは固相に固定化する方法がある。本

稿では、シリカゲル固定化触媒を用いたアルデヒドの直接的な求核反応およびMizoroki-Heck反応を中心に、最近の私達の研究例をまとめた。

## 2. 液相および固相触媒担体

他の溶媒に溶解せずかつ揮発性の無い溶媒があれば、液相触媒担体として使うことができる。既知の均一系触媒を単に溶解させるだけで済むので、極めて簡便な固定化法となる。加えて、これまで蓄積されてきた均一系触媒の性質をそのまま利用することができる。このような目的で、これまでもポリエチレングリコールや水などが利用されてきた。しかし、反応の一般性、反応後に生成する塩の除去などに問題点が残る。その点、非脂溶性、非水溶性、非揮発性という際立った性質を持つイオン液体は、液相触媒担体として注目に値する。

固相担体に化学的あるいは物理的に触媒残基を担持する方法は、より一般的である。無機固体担体として、シリカゲル、アルミナ、ヒドロキシアパタイト、ゼオライト、クレイ、モレキュラーシーブスなど様々な材料が考えられ、使われてきた。無機担体ばかりでなく、ポリマーや最近では dendrimer のような高分子担体も利用されている。しかし、高分子担体はその合成に高価な試薬を必要とする場合がある。多段階反応や重合反応を使うなどの他、担体合成試薬の残留の問題点も少なくない。

これらの中でシリカゲルは、溶媒によって膨潤しない、そのため反応溶媒の選択肢が広い、低分子量の不純物を含まない純粋なものが得られる、多孔質構造を持つ、広い比表面積を持つ、成型しやすい、適度な比重

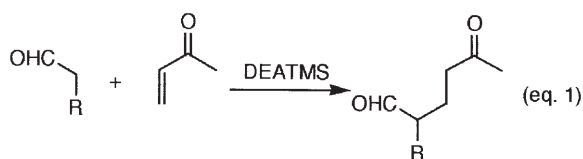
を持っている、経済的である、機械的、化学的に安定である、など多くの利点を持っている<sup>1)</sup>。

このような中で、私達は固相担体としてのシリカゲルと液相担体としてのイオン液体、および両者の組み合わせに着目した。

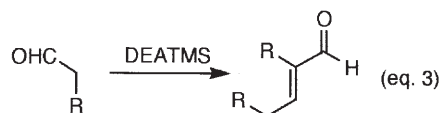
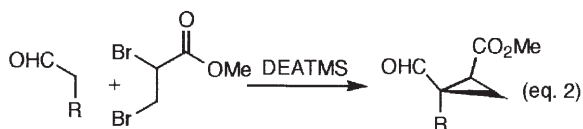
### 3. アミン担持シリカゲル触媒によるアルデヒドの直接的求核反応

アルデヒドは重要な合成素材であり、とくに求電子試薬として優れた性質を持っている。これに対し、アルデヒドを求核試薬として直接用いた例は希である。それはアルデヒドのエノラートあるいはエノールエーテル種を定量的に発生させることが困難なためである。そのため、一旦エナミンやエノールエーテル種に変換した後、求核反応に用いざるを得ない。しかしこれらは一般的に不安定であり、その合成収率にも問題が残る。

この問題に対し、私達はジエチルアミノトリメチルシラン (DEATMS) がアルデヒドの直接的1,4-求核反応に有効な触媒であることを見出した<sup>2)</sup>。DEATMSの役割は*in situ*でのアルデヒドのジエチルエナミンの生成であり、適度な不安定性を持つジエチルエナミンが中間体となりジエチルアミノ基を移動させつつ触媒サイクルを回している。反応後は抽出操作を必要とせず蒸留のみで済み、また廃棄物も少量のシロキサンとジエチルアミンのみであるため、実用性が高く簡便かつ環境に対応した5-ケトアルデヒドの合成法である (eq.1)。



この反応はアルデヒドの直接的求核反応、すなわちドミノ型反応による三員環形成反応 (eq.2)、自己アルドール反応による $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの合成 (eq.3) にも展開することができた。反応条件は温和であり、酸あるいは塩基に弱い置換基、たとえば OTHP、OAc、OTBDMS 基も脱保護されることはない。



これらの反応をより環境対応度が高く持続性のあるものとするため、アミン部を固定化したアミン担持シリカゲルを触媒として用いることを検討した。

アミン担持シリカゲルの調製にはゾルゲル法もあるが、市販のシリカゲルを用いシランカップリングにより担持するポストモディフィケーション法が便利である。手ごろに使えるのはアモルファスシリカゲルである。私達は主としてカルムクロマト用の球状シリカゲルを用いた。回収性を考慮してモレキュラーシーブスの様な形状をもつシリカゲルペレットへの担持もおこなった。また、蜂の巣状の細孔構造を持つFSM-16メソポーラスシリカゲルも最近注目されている。ナノメートルサイズの細孔径をコントロールして作ることができるため、鋳型効果が期待できる。

アミン残基の担持操作は、炭化水素系溶媒中でシリカゲルとシランカップリング剤を加熱するのみで良い<sup>3)</sup>。この方法で1級、2級、3級アミン残基をアモルファスおよびメソポーラスシリカゲルに担持した (Fig. 1)。アミン残基の担持量は、燃焼分析により求めることができる。通常はグラム当たり0.7~1ミリモルの担持量で、この値は表面上のシラノールのほぼ半分がグラフトされたことを示している。

こうして調製した3種類のアミン担持シリカゲルを触媒として、アルデヒドの直接的求核反応の検討を行った。

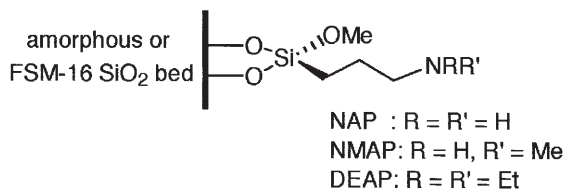
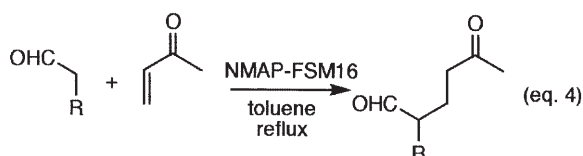


Figure 1

N-メチル-3-アミノプロピル残基を担持したFSM-16メソポーラスシリカゲル (NMAP-FSM16) は、トルエン中アルデヒドのビニルケトンに対する直接的な1,4-付加反応の効率的な触媒となった (eq.4)<sup>4)</sup>。アモルファス担

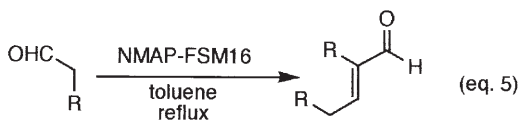
持シリカゲルあるいは均一系2級アミン触媒よりも好収率で5-ケトアルデヒドを与えた。反応後は希薄な $K_2CO_3$ 水溶液、つづいて水で洗浄するのみで数回のリサイクル使用が可能であった。反応条件が温和なため、酸あるいは塩基に弱い置換基を持つ基質にも対応する。この反応は $MgO$ 、ハイドロタルサイト等の従来型の固体塩基触媒では全く進行しない。



R =  $C_8H_{17}$ , 57%  
R =  $C_6H_{13}$ , 88%  
R =  $C_4H_9$ , 87%  
R =  $C_2H_5$ , 88%

4 uses, 67% average yield

また、このシリカゲルは、アルデヒドの直接的な自己アルドール縮合の触媒としても、均一系のアミン触媒よりも高い活性を示し、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを好収率で与えた (eq.5)<sup>5)</sup>。この反応においても、シリカゲルは簡単に回収でき、数回のリサイクル使用が可能であった。



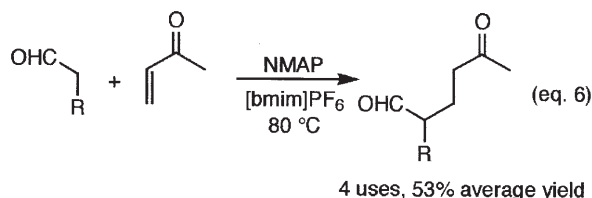
R =  $CH_3$ , 83%  
R =  $CH_3CH_2$ , 84%  
R =  $C_8H_{17}$ , 93%  
R =  $PhCH_2$ , 44%

4 uses, 78% average yield

このようにアルデヒドの直接的求核反応に対するアミン担持シリカゲル触媒の有用性が示されたが、シリカゲル固定化触媒をさらに液体に固定化することにより、触媒のみならず反応溶媒を含む反応系全体のリサイクルを試みた。

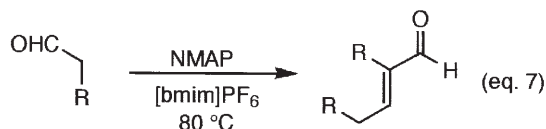
液体固定相としてイオン液体  $[bmim]PF_6$  を用いアルデヒドの直接的1,4-付加反応を検討した (eq.6)<sup>6)</sup>。 $[bmim]PF_6$  は、酸素と湿気に対する安定性、合成しやすいこと、非水溶性和非脂溶性が高いこと、などから選んだ。この反応系の場合、収率および取り扱いやすさの点から比較すると、*N*-メチル-3-アミノプロピル基担持 FSM-16 メソポーラスシリカゲル触媒より *N*-メチル-3-アミ

ノプロピル基担持アモルファスシリカゲル触媒 (以下 NMAP と略記) の方が優れていた。生成物の抽出は、ジエチルエーテルを加え攪拌した後、上層のエーテル層をデカンテーションによって単離した。この反応系では触媒の単離とアルカリ洗浄による活性化の必要がない。



4 uses, 53% average yield

さらに NMAP 触媒を  $[bmim]PF_6$  に固定化した反応系はアルデヒドの直接的自己アルドール縮合反応にも有効であり、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを与えた (eq.7)<sup>3)</sup>。反応条件は非常に温和であり、酸あるいは塩基に弱い置換基が存在しても問題はなかった。パウダー状の NMAP を当初用いたところ、リサイクル実験で収率にばらつきがあった。この問題は、ペレット状のシリカゲルを用いることにより解決した。さらにイオン液体と触媒との間の比重差が大きくなった結果、生成物の抽出操作が容易になった。この NMAP 触媒をイオン液体と組み合わせた反応系は、少なくとも8回までリサイクル使用可能である。



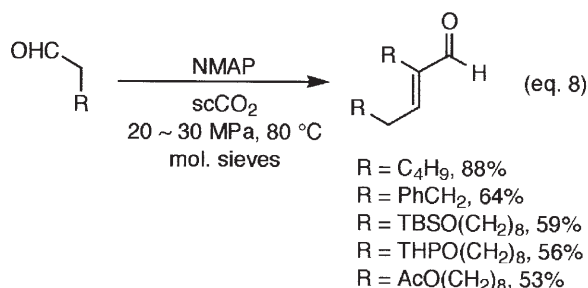
R =  $C_8H_{17}$ , 83%  
R =  $PhCH_2$ , 81%  
R =  $TBSO(CH_2)_3$ , 82%  
R =  $THPO(CH_2)_8$ , 78%  
R =  $AcO(CH_2)_8$ , 51%

5 uses, 77% average yield

#### 4. アミン担持シリカゲル触媒による超臨界二酸化炭素中でのアルデヒドの直接的自己アルドール反応

超臨界二酸化炭素は、毒性が少なく不燃性であり容易に除去できること、比較的温和な条件で臨界点に達すること、などから環境対応型の反応媒体として注目されている。NMAP は、超臨界二酸化炭素中アルデヒドの自己アルドール縮合反応に関しても触媒活性を示

した(eq.8)<sup>7)</sup>。アミンと二酸化炭素はカルバミン酸を生成しやすいが、超臨界二酸化炭素中でも活性を示すことは興味深い。この反応条件も温和で、酸あるいは塩基に弱い官能基も安定である。反応後の処理の簡単なことも特長となる。

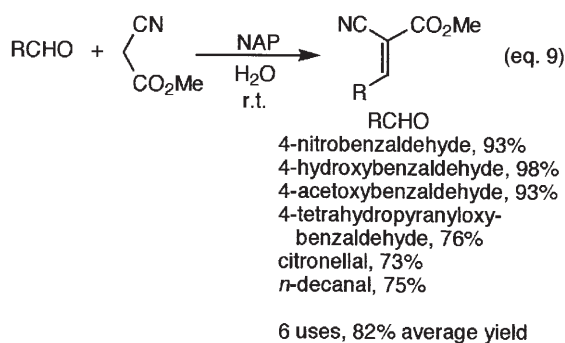


## 5. アミン担持シリカゲル触媒による水溶媒でのKnoevenagel反応

Knoevenagel反応は活性メチレン化合物のアルデヒドへの求核反応であり、生成物はDiels-Alder反応の親ジエン成分などとして有用であるため、多くの反応例が報告されている。不均一系触媒も検討されてきたが、温和で基質一般性が高く環境にも対応した反応条件は知られていない。

水は毒性が無いこと、安価であること、不燃性であることなどから、環境対応型の反応媒体として様々な利点を持っている。

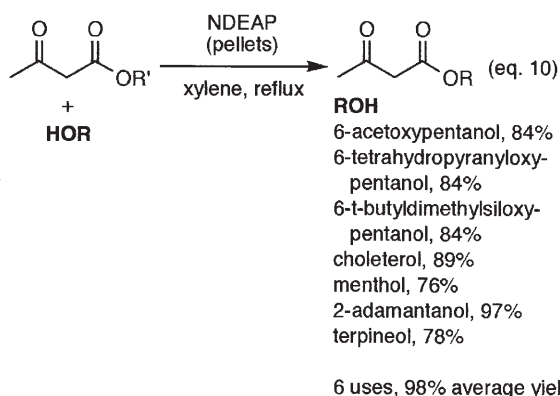
アミン担持シリカゲルは、固定化分子触媒として水溶媒でのKnoevenagel反応にも有効であった(eq.9)<sup>8)</sup>。3-アミノプロピル基担持シリカゲル(以下NAPと略記)を用いると、反応は室温で進行した。Knoevenagel反応が脱水反応であることを考えると、興味深い結果である。反応は有機溶媒中よりも好収率かつ短時間で進行する。従来法と比較すると芳香族アルデヒドのみならず脂肪族アルデヒドとも反応し生成物を与えること、水を溶媒とするにもかかわらず酸および塩基に弱い置換基を持つ基質も安定に反応すること、などが特長である。マロニトリルも同様な反応性を示した。この触媒は平均収率82%で少なくとも5回リサイクル使用可能であった。これに対しn-ヘキサン中でのリサイクル実験では3回目以降収率が低下し、触媒のアルカリ洗浄による活性化が必要であった。マロニトリルの反応ではTONが9,000と、固定化分子触媒としては極めて高い活性を示した。なお、水相はリトマス試験紙で中性であった。



## 6. アミン担持シリカゲル触媒によるエステル交換反応

β-ケトエステル類はアルキル化や縮合反応など様々な反応の基質として重要である。ジケテンの入手が限られ使用にも注意が必要であるため、これらの合成には主としてアセト酢酸メチル類のエステル交換反応が用いられてきた。しかし、これまで均一系、不均一系を併わせて数多くの触媒系が用いられてきたが、多官能性基質に対応、しかも操作性、経済性を満足する反応例は少なかった。

いくつかのアミノ基担持シリカゲルを調べたところ、N,N-ジエチル-3-アミノプロピル基担持シリカゲル(以下NDEAPと略記)が、キシレン加熱還流下β-ケトエステルのエステル交換反応に有効であった(eq.10)<sup>9)</sup>。反応の基質一般性は高く、3級アルコール、酸あるいは塩基に敏感な官能基を持つ基質にも有効である。触媒はなんら前処理することなく平均収率98%で少なくとも5回のリサイクル使用が可能であった。



## 7. イオン液体によるPd(OAc)<sub>2</sub>の固定化とMizoroki-Heck反応への応用

分子触媒のシリカゲル上への固定化に続いて、イオ

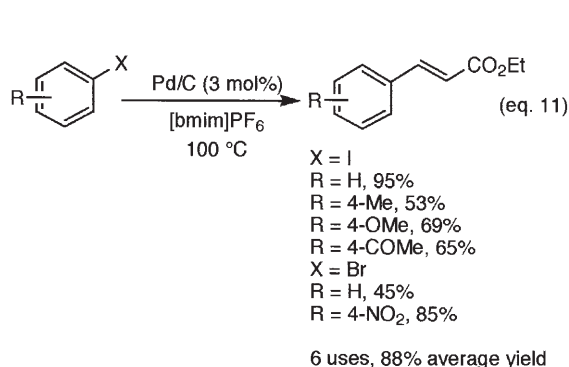
ン液体による金属触媒の簡便な固定化について検討した。

### 7.1. イオン液体への固定化とMizoroki-Heck反応

Mizoroki-Heck反応(以下M-H反応と略記)は一般性が高く、様々な官能基に対応できる非常に有用な炭素-炭素結合形成反応であり、極めて多くの反応例が知られている。しかし、Pd触媒が容易にクラスター化しリサイクルが難しいこと、特別な配位子を用いた例を除くと触媒効率が必ずしも良くないことなどの問題点があった。

そこで、液相に均一系あるいは不均一系触媒を固定化するという考え方にに基づき、M-H反応の展開を図った。はじめにいくつかの均一系パラジウム触媒を用いて[bmim]PF<sub>6</sub>中で反応を行ったところ、ほぼ満足すべき結果が得られた。

続いて、生成物をイオン液体から抽出する際の触媒のロスを防ぐため、不均一系触媒を用いる反応を検討した。Pd/Cは安価で安定な触媒であるが、これまで炭素-炭素結合形成反応触媒として使われることが少なかった。このPd/Cを用いたところ、イオン液体中で反応は活性化され配位子が存在しなくても、好収率で反応が進行し、桂皮酸エステルを与えた(eq.11)<sup>10)</sup>。ヨードベンゼン誘導体の芳香環上に電子吸引基や供与基が存在しても反応性に影響が無く、またブロモベンゼン誘導体も反応する。塩基の中ではトリエチルアミンが最も良く、無機塩基では収率が低下した。アクリル酸エステルのみならずアクリロニトリルやスチレンも反応し、対応する生成物を与えた。Pd/Cは生成物抽出後もイオン液体相に留まり、このイオン液体相は平均収率88%で少なくとも5回のリサイクルが可能であった。リサイクル2回目からは若干の収率の低下が見られたが、これは副生するアンモニウム塩によるものであり、水洗で除くことにより触媒活性を回復できた。



### 7.2. 順相シリカゲルへの固定化とMizoroki-Heck反応

イオン液体はリサイクル可能な溶媒であるが、反応媒体としてのコストを考慮に入れ、より経済的かつ簡便な方法を検討した<sup>11)</sup>。イオン液体の非脂溶性、非水溶性、高い粘度を考え、均一系Pd触媒を溶かし込んだイオン液体をアモルファスシリカゲル表面に固定化することができる。

固定化法は極めて簡単である。Pd(OAc)<sub>2</sub>を[bmim]PF<sub>6</sub>とTHFに溶解させる。その溶液に球状アモルファスシリカゲルを懸濁させ、攪拌後、THFを減圧留去する。つづいてジエチルエーテルで洗浄し、乾燥するとサラサラした粉体を得られる。この方法により、PdCl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>やPd Blackも固定化することができた。触媒の固定化量は重量の増加より求めた。[bmim]Br、[hmim]PF<sub>6</sub>、[bmim](CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Nなど数種のイオン液体を試みたが、固定化性能は[bmim]PF<sub>6</sub>が最も良かった。

Pd(OAc)<sub>2</sub>を溶解したイオン液体がシリカゲル上にどのように固定化されているかを調べるため、表面分析を行った。SEM(走査型電子顕微鏡)では、固定化前に比べてより鮮明な画像が得られた。さらに拡大画像では一次粒子がはっきりと観測された。この結果は、シリカゲル上にイオン性物質が存在することを示している。またAFM(原子間力顕微鏡)によると表面が非常に平滑であった。EPMA(X線マイクロアナライザー)スペクトルは、リン、フッ素、パラジウム各原子が均等に分布していることを示した。イオン液体の固定化量とシリカゲルの表面積から計算すると、イオン液体はシリカゲル表面に均一に塗布されているとは考えがたい。流動性のある固定化シリカゲルの性状から考えて、酢酸パラジウムを溶解したイオン液体はシリカゲルの空孔内に存在していると考えられる(Fig. 2)。

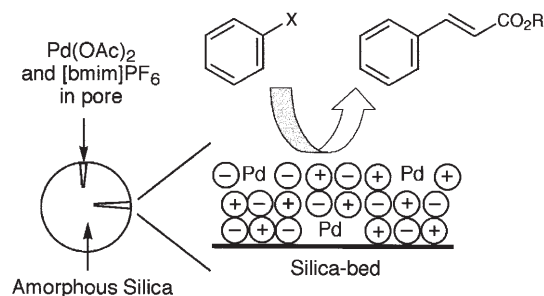
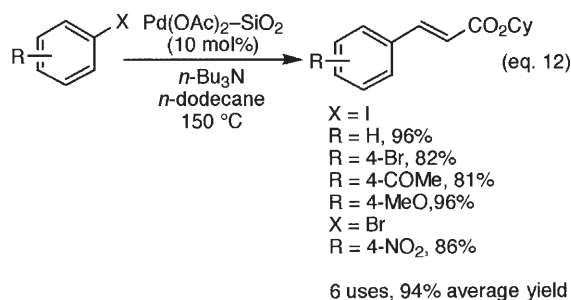


Figure 2

この固定化触媒を用いたM-H反応の最適条件を検討した結果、*n*-Bu<sub>3</sub>Nを塩基として*n*-ドデカン中150℃で反応させると良好な結果を与えた(eq.12)<sup>11)</sup>。前述のイオン液体中でのM-H反応より短時間および好収率で進行し、基質一般性も高かった。また、溶媒である*n*-ドデカンの粘度が低いため、イオン液体溶媒で反応を行うよりも生成物および触媒の単離が容易であった。アクリル酸エステルのみならず、アクリロニトリル、スチレンなども反応した。触媒はリサイクル使用可能で、平均収率94%で少なくとも5回のリサイクルを行うことができた。3回目から収率の低下が見られたが、これは*n*-ドデカンに溶けないアンモニウム塩がシリカゲル表面上に沈着したためであり、実際に触媒の流動性が失われていた。この問題点は、薄いアルカリ溶液で洗浄することにより解決することができた。この固定化触媒の活性は高く、TONは68,000、TOFは8,000 (h<sup>-1</sup>)に達した。固定化によりPd(OAc)<sub>2</sub>が失活せず再使用できること、高いTONを示したことから、Pd(OAc)<sub>2</sub>の安定化と活性化がイオン液体に固定することにより成されているものと考えられる。



なお、均一系Pd触媒を逆相系シリカゲルに固定化することもできる。この場合TONは160万という極めて高い活性を示したが、この反応については稿をあらためて紹介したい。

## 8. 終わりに

シリカゲル担持分子触媒は調製が容易であり、また廃棄に神経を使う必要がない。本研究ではアミン担持シリカゲル触媒を用い主としてエナミン中間体を経る付加反応や縮合反応を扱ったが、さらにさまざまな求核的

反応の触媒として幅広い応用が期待される。簡単に触媒調製が行えること、温和な条件で反応が進行し、加えてリサイクルが可能であること、有機溶媒、イオン液体、超臨界二酸化炭素、水などさまざまな反応媒体に対応できることなど、多くの特長を持っている。

シリカゲル担持触媒については、WightとDavisの総説にくわしい<sup>1)</sup>。なお、この総説に取り上げられていない最近の報告を文献欄に示した<sup>12-24)</sup>。メソポーラスシリカゲルの特性を利用した反応、キラル残基を担持したシリカゲルによる不斉合成、有機残基に金属を配位させたシリカゲル触媒などが最近の研究動向であり、多様性を増しつつあることがうかがえる。

また、イオン液体を用いた均一系触媒のシリカゲル上への固定化は極めて簡便であり、この方法も多くの触媒系に展開可能である。これまでも粘度の高い液相を固定相として用いる方法は行われていたが、イオン液体を用いたのはMehnertらの仕事が最初である<sup>25)</sup>。最近では、モレキュラーシーブスに固定化した例も報告されている<sup>26)</sup>。今後が期待される固定化法である。

最後に、本研究を進めるにあたり、終始熱意をもって取り組んでいただいた共同研究者の諸氏に深い謝意を捧げる。

## 文 献

- 1) A. P. Wight and M. E. Davis, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3589-3614.
- 2) 萩原久大、有機合成化学協会誌, 2002, **60**, 953-962; H. Hagiwara, *Mini Reviews in Organic Syntheses*, 2004, **1**, 169-182.
- 3) J. Hamaya, T. Suzuki, T. Hoshi, K. Shimizu, Y., Kitayama and H. Hagiwara, *Synlett*, **2003**, 873-875.
- 4) K. Shimizu, H. Suzuki, T. Kodama, H. Hagiwara and Y. Kitayama, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, 2003, **145**, 145-148; K. Shimizu, H. Suzuki, E. Hayashi, T. Kodama, Y. Tsuchiya, H. Hagiwara and Y. Kitayama, *Chem. Commun.*, **2002**, 1068-1069.
- 5) K. Shimizu, E. Hayashi, T. Inokuchi, T. Kodama, H. Hagiwara and Y. Kitayama, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 9073-9076.
- 6) H. Hagiwara, S. Tsuji, T. Okabe, T. Hoshi, T. Suzuki, H., Suzuki, K. Shimizu and Y. Kitayama, *Green Chemistry*, 2002, **4**, 461-463.
- 7) H. Hagiwara, J. Hamaya, T. Hoshi and C. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 393-395.

- 8) K. Isobe, T. Hoshi, T. Suzuki and H. Hagiwara, *Molecular Diversity*, **2005**, accepted for publication.
- 9) H. Hagiwara, A. Koseki, K. Isobe, K. Shimizu, T. Hoshi and T. Suzuki, *Synlett*, **2004**, 2188-2190.
- 10) H. Hagiwara, Y. Shimizu, T. Hoshi, T. Suzuki, M., Ando, K. Ohkubo, C. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 4349-4351.
- 11) H. Hagiwara, Y. Sugawara, K., Isobe, T. Hoshi and T. Suzuki, *Organic. Lett.*, 2004, **6**, 2325-2328.
- 12) G. Demicheli, R. Maggi, A. Mazzacani, P. Righi, G. Sartoria and F. Bigia, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 2401-2403.  
アミノプロピル残基を担持したMCM-41をHenry反応の触媒とした。
- 13) H. Ishitani and M. Iwamoto, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 299-301.  
メソポーラスシリカゲルを向山型アルドール反応の触媒とした。
- 14) M. Iwamoto, Y. Tanaka, N. Sawamura and S. Namba, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, **125**, 13032-13033.  
メソポーラスシリカゲルをケトンのアセタール化に用いた。
- 15) S. Huh, H.-T. Chen, J. W. Wiench, M. Pruski and V. S.-Y. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 1010-1011.  
メソポーラスシリカゲルをニトロアルドール反応に用いた。
- 16) R. S. Timoftea and S. Woodward, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 39-42.  
様々な有機残基をシリカゲルペレット上に担持し、触媒としての可能性を論じた。
- 17) E. Cano-Serrano, J. M. Campos-Martin and J. L. G. Fierro, *Chem. Commun.*, **2003**, 246-247.  
スルホン酸残基をアモルファスシリカゲルに担持しエステル化の触媒とした。
- 18) R. Ballini, G. Bosica, D. Livi, A. Palmieri, R. Maggib and G. Sartori, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2271-2273.  
*N,N*-ジエチルアミノ基を担持したアモルファスシリカゲルをMichaelおよびHenry反応の触媒とした。
- 19) Y.-M. Song, J. S. Choi, J. W. Yang and H. Han, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3301-3304.  
シリカゲル上にシンコニン残基を担持し、メソエステルの非対称化に用いた。
- 20) J. M. Fraile, J. A. Mayoral, J. Serrano, M. A. P. Sola and D. Castellnou, *Organic Lett.*, 2003, **5**, 4333-4335.  
キラルアミノアルコールをゾルゲル法により担持しEt<sub>2</sub>Zn付加の不斉触媒とした。
- 21) E. Dulie`re, M. Devillers and J. Marchand-Brynaert, *Organometallics*, 2003, **22**, 804-811.  
Ru錯体をシリカゲル上に担持し、アルコールの酸化反応の触媒とした。
- 22) D. Li, F. Shi, S. Guo and Y. Deng, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 265-268.  
ゾルゲル法によりイオン性液体担持シリカゲルを調製し、オキシムの加水分解に用いた。
- 23) R. Anwender, I. Nagl, C. Zapilko and M. Widenmeyer, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 10567-10574.  
MCM-41にSm(II)を担持し、重合反応の触媒とした。
- 24) K. Yu and C. W. Jones, *Organometallics*, 2003, **22**, 2571-2580.  
Zn-ジイミド錯体をシリカゲル上に担持し、交互共重合反応の触媒とした。
- 25) C. P. Mehnert, E. J. Mozeleski and R. A. Cook, *Chem. Commun.*, **2002**, 3010.
- 26) J. Huang, T. Jiang, H. Gao, B. Han, Z. Liu, W. Wu, Y. Chang and G. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 1397-1399.

# 動的機能ルテニウム錯体を用いる触媒的不斉マイケル反応

Catalytic Asymmetric Michael Reactions with Dynamic Multifunctional Ruthenium Complexes

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 研究員 渡辺 正人  
MASAHITO WATANABE  
Central Research Laboratory, Kanto Chemical Co. Inc.

関東化学株式会社 技術・開発本部 中央研究所 主任研究員 村田 邦彦  
KUNIHICO MURATA  
Central Research Laboratory, Kanto Chemical Co. Inc.

東京工業大学 大学院理工学研究科、フロンティア創研 教授 碓屋 隆雄  
TAKAO IKARIYA  
Graduate School of Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology and Frontier Collaborative Research Center

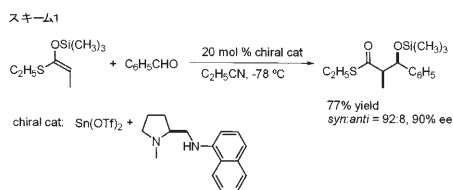
## 1. はじめに

不斉炭素-炭素結合形成反応は、近代有機合成化学において炭素骨格の立体選択的な構築法として重要な手法の一つであり、不斉還元法ではつくり出すことのできない四級不斉炭素や一度に複数の立体中心を構築できることから、これまで様々な量論的反応、および触媒的反応が開発されてきている。特に、触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応としては、不斉アルドール反応、不斉マイケル反応、不斉アルキル化反応、不斉環化反応、不斉カップリング反応、および不斉転位反応などの多くの反応が詳細に研究されてきており、実用的にも優れた不斉触媒が開発されている。

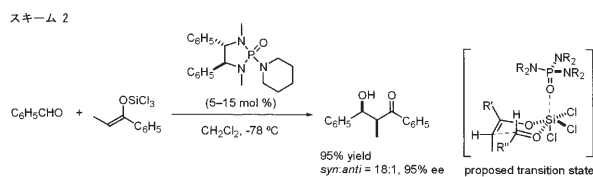
これら不斉触媒として光学活性配位子を有する不斉金属触媒を用いることが一般的であるが、純粋な光学活性有機分子を触媒に用いる不斉触媒反応の研究も盛んになってきている。触媒分子が炭素-炭素結合形成を効果的に、しかも立体選択的に行なうためには、2種類の反応分子、あるいは分子内にある反応性官能基が効率良く活性化されるとともに、触媒反応場の立体環境が厳密に整えられる必要がある。これまで、向山アルドール触媒系に代表されるように、アルデヒドのみを不斉ルイス酸により活性化するものから、多機能分子触媒により各反応基質をそれぞれ独立に活性化するものまで、様々な不斉炭素-炭素結合形成反応が報告されている。代表的研究例をまず紹介する。

シリルエノールエーテルとアルデヒドとの不斉向山アルドール反応は、スキーム1に示すようにルイス酸触媒として光学活性ピロリジン配位子をもつスズ触媒によって高ジアステレ

オ、および高エナンチオ選択的に進行して、アルドール生成物を与える<sup>1)</sup>。この反応ではルイス酸によりカルボニル基が活性化され、シリルエノールエーテルによる求核攻撃を受けやすくなるものと考えられている。

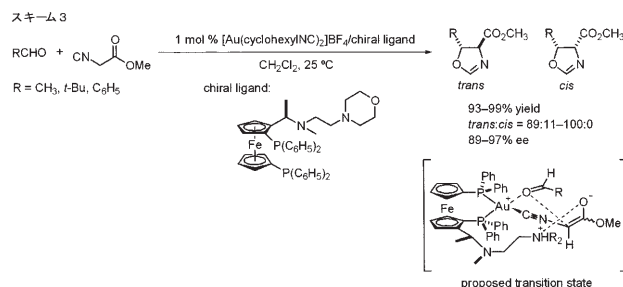


Denmarkらはスキーム2に示すように、光学活性ホスフィンオキsidを不斉ルイス塩基触媒とするトリクロロシリルエノレートとアルデヒドとの高ジアステレオおよび高エナンチオ選択的な不斉アルドール反応の開発に成功している<sup>2)</sup>。この反応ではケイ素原子が5あるいは6配位型の高配位状態を形成する性質を巧みに利用している。トリクロロシリル基のケイ素原子がルイス塩基であるホスフィンオキsidと相互作用することで高配位ケイ素を形成しつつ、シリルエノレートの求核性を向上させる。同時に、ケイ素原子のルイス酸性によってアルデヒドのカルボニル基が活性化される。結果として光学活性ホスフィンオキsidは塩基触媒として機能して円滑に反応が進行するものと考えられている。

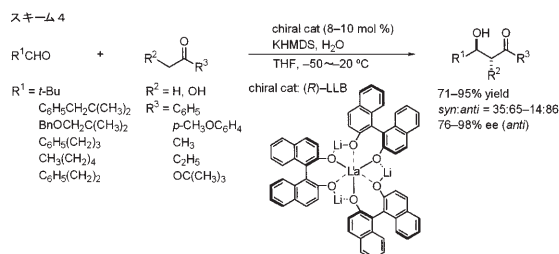


近年、分子内に酸、および塩基性点の両機能を併わせもつ多機能不斉触媒が開発されてきており、これまで困難とされてきた直接的触媒的不斉アルドール反応が達成さ

れるようになった。伊藤、林らは、スキーム3に示すように、ルイス酸点およびプレンステッド塩基点をもつ不斉金(I)触媒を用いたアルデヒドとイソシアノ酢酸エステル<sup>3)</sup>やイソシアノ酢酸アミド<sup>4)</sup>との直接的アルドール反応が円滑に進行することを見いだした。これらの反応では、ソフトな金属中心にイソニトリルが配位すると同時に配位子の側鎖のアミノ基で脱プロトン化されて金属エノレートとなる。アルデヒドはカチオン性の金属中心と相互作用することで活性化され、エノレートの求核攻撃を受け易くなり、結果として反応が高選択的に進行するものと考えられている。すなわち、同一分子内に組み込まれた酸、および塩基機能が協調的に基質を活性化して反応を促進している。

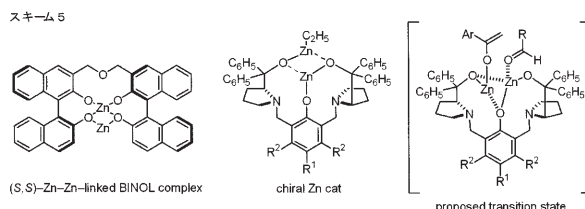


柴崎らは単一分子中に2種の異なる金属を導入し、一方をルイス酸点として他方をプレンステッド塩基性点とそれぞれ役割を分担機能させ、反応基質を同時に集積しつつ活性化する多点制御型多機能分子触媒を設計して、様々な形式の炭素-炭素結合形成反応で優れた成果をあげている。例えば、スキーム4に示すように、ランタンアルコキシド、光学活性ピナトール誘導体、塩基、および水とから調製されたLLB触媒は、ケトンとアルデヒドとの直接的不斉アルドール反応に極めて有効な触媒である<sup>5)</sup>。

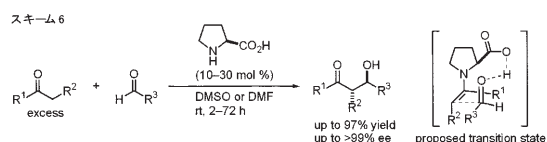


この反応では、リチウム金属がプレンステッド塩基として作用し、ケトンのα位のプロトンを引き抜きリチウムエノレートを生成する。一方、ランタン金属中心がルイス酸として作用し、アルデヒドを活性化する。このようにそれぞれの金属中心によって活性化された両基質が立体選択的に反応するものと考えられている。さらに、同種の金属を2個導入し

てそれぞれに異なる機能を賦与された多機能分子触媒も研究されている。例えば、スキーム5に示すように、柴崎らの開発した光学活性ピナトール誘導体とアルキル亜鉛から調製されるZn-Zn-linked BINOL錯体や<sup>6)</sup>、Troostらの設計したプロリン誘導体から調製される不斉亜鉛錯体<sup>7)</sup>は直接的不斉アルドール反応の触媒として有効である。



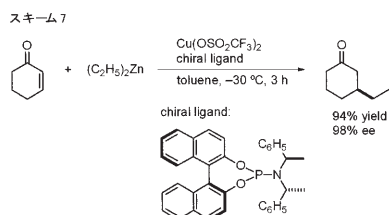
不斉金属触媒以外にも直接的不斉アルドール反応に有効な多機能有機分子触媒も数多く開発されている<sup>8)</sup>。例えば、Listらは、スキーム6に示すようにプロリン触媒がケトンとアルデヒドとの直接的不斉アルドール反応に有効であることを見いだしている<sup>9)</sup>。この反応では、まずプロリンがケトンと反応してエナミンを与える。次いで求核性の増したβ炭素がプロリンのカルボキシル基のプレンステッド酸点で活性化されたアルデヒドと段階的に反応することで触媒サイクルが回転しているものと考えられている。さらに、MacMillanらはプロリン触媒によるアルデヒドの直接的不斉クロスアルドール反応が進行することを報告している<sup>10)</sup>。



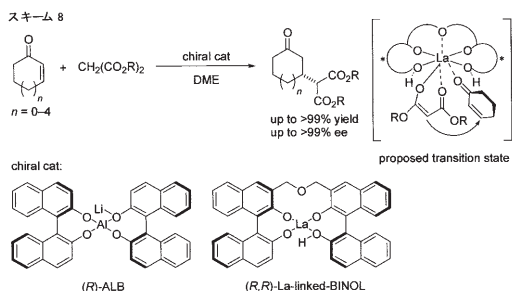
不斉アルドール反応と同様に、不斉マイケル反応(不斉共役付加反応)も炭素-炭素結合形成において重要な反応の一つであり、様々なマイケル受容体と供与体の組み合わせから種々の官能基をもつ光学活性化合物が合成できる<sup>11)</sup>。不斉マイケル反応に用いられる求核剤は、ジアルキル亜鉛、Grignard試薬、有機リチウム試薬、有機銅試薬、および有機ボロン酸などの金属で活性化された炭素求核剤や、マロン酸ジエステル、β-ケトエステル、1,3-ジケトン、ニトロアルカン、シアノ酢酸エステル、チオール、およびケトンなどの活性水素をもつ有機化合物の2つに大別される。この反応においても酸塩基複合効果を組み込んだ多機能分子触媒が有効に働く。

有機金属試薬を炭素求核剤に用いたエノン類への触媒的不斉マイケル反応として、ジアルキル亜鉛を用いる反

応が数多く報告されている<sup>11b-d, 11f</sup>。この反応では、ニッケル触媒と光学活性 $\beta$ -アミノアルコールやジアミン配位子の組み合わせ、あるいは銅触媒と光学活性ホスホロアミダイト配位子の組み合わせが有効である。例えばFeringaらは、スキーム7に示すように光学活性ビナフトールから誘導された光学活性ホスホロアミダイト配位子と銅トリフラートからなる錯体存在下、2-シクロヘキセノンとジエチル亜鉛が円滑に反応し、98% eeのマイケル付加体を与えることを見いだした<sup>12</sup>。

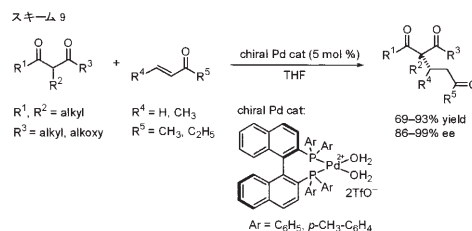


マイケル供与体としてマロン酸ジエステルや $\beta$ -ケトエステルなどの1,3-ジカルボニル化合物を用いる反応は、カルボキシル基やケトン基を導入できることから合成化学的にも重要であり、これまで優れた触媒系が数多く開発されている。不斉金属触媒を用いた例では、柴崎らはスキーム8に示すように、前述の2種類の金属を含む多点制御型多機能分子触媒の概念を拡張して設計されたALB触媒あるいはLa-linked-BINOL触媒が環状 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン類とマロン酸ジエステル類の不斉マイケル反応に有効であり、対応する高い光学純度のマイケル付加体が高収率で得られることを見いだした<sup>11a, 11i-l</sup>。ルイス酸性の中心金属によって活性化されたエノンと、分子内のブレンステッド塩基性点によって活性化されたエノレートが選択的に反応して付加体を与えるものと考えられている。さらに、窒素官能基を導入したNR-linked-BINOL配位子 ( $R = H$  or  $CH_3$ )とランタンアルコキシドから調製されるLa-NR-linked-BINOL触媒は、環状 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン類と $\beta$ -ケトエステル類との触媒的不斉マイケル反応に有効である<sup>13</sup>。

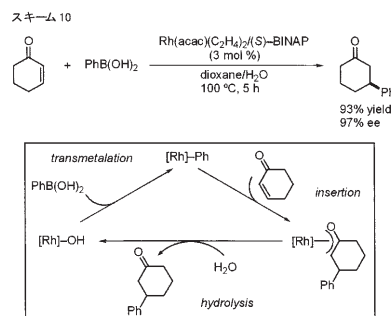


また、袖岡らは、ブレンステッド塩基性とブレンステッド酸性の2つの機能を有する不斉パラジウム-BINAP錯体がス

キーム9に示すように、 $\alpha$ 位に置換基をもつ $\beta$ -ケトエステルや1,3-ジケトンと $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンとの触媒的不斉マイケル反応に有効であり、四級不斉炭素をもつ光学活性化合物を効率的に与えることを報告している<sup>14</sup>。この反応では、パラジウム金属にキレート配位した $\beta$ -ケトエステルや1,3-ジケトンに対して、TfOHによるプロトン化によって活性化されたエノン基質がエナンチオ選択的に反応しているものと考えられている。

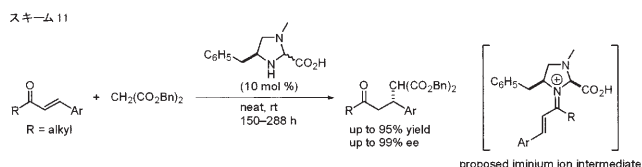


金属-炭素結合、特に金属-アリール結合へのエノン類などの炭素-炭素二重結合の挿入により、1,4-付加体をエナンチオ選択的に与える反応が知られている。宮浦、林らはスキーム10に示すように、不斉ロジウム触媒を用いた有機ボロン酸とエノン類との反応により付加体を高い光学純度で得られることを見いだした<sup>11g-h, 15</sup>。BINAPや光学活性ジェン類<sup>16</sup>を配位子にもつ不斉ロジウム錯体が触媒として有効である。この反応では、アリールボロン酸とロジウム錯体とのトランスメタリ化により生成するアリール-ロジウム結合へのエノンの挿入反応が鍵段階である。本反応の基質一般性は広く、マイケル受容体として $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン以外にも $\alpha,\beta$ -不飽和エステル、1-アルケニルホスホナート、および環状のニトロアルケン類が利用でき、それぞれ高い光学純度の付加体を得られている。

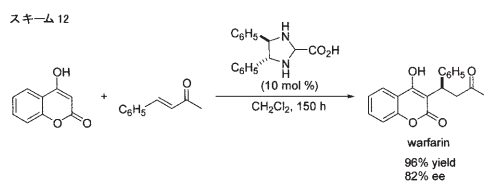


一方、不斉有機分子触媒を用いたエノン類と1,3-ジカルボニル化合物の不斉マイケル反応も活発に検討されている。 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とマロン酸ジエステルや $\beta$ -ケトエステルなどの1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル反応には、側鎖にカルボキシル基をもつ不斉イミダゾ

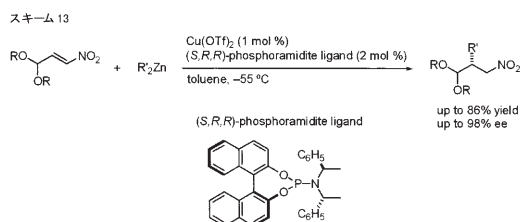
リジン触媒が有効である。Jørgensenらは、スキーム11に示すように不斉イミダゾリジン触媒存在下、マロン酸ジエステルと鎖状 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン類とが反応し、最高99% eeのマイケル付加体を与えることを見いだした<sup>17)</sup>。本反応では、反応中間体としてイミニウムイオンが生成していると考えられている。



さらに、 $\beta$ -ケトエステルをマイケル供与体とする触媒的不斉マイケル反応も報告されている。光学活性ジフェニルエチレンジアミンから誘導した不斉イミダゾリジン触媒存在下、スキーム12に示すように環状 $\beta$ -ケトエステルと $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンとが反応し、抗凝血薬として知られているwarfarinが収率96%、光学純度82% eeで得られる<sup>18)</sup>。

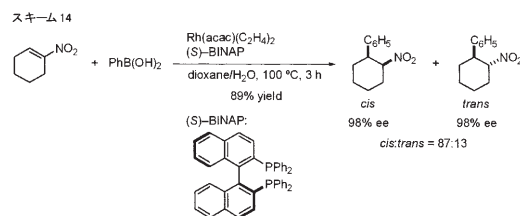


ニトロアルケン類をマイケル受容体として用いる不斉マイケル反応は、ニトロ基を含む光学活性マイケル付加体を得られることから合成化学的に利用価値が高い<sup>19)</sup>。ニトロ基の還元反応やNef反応などによりアミンやカルボニルなどの様々な官能基に変換できる。有機金属試薬を炭素求核剤に用いたニトロアルケン類への触媒的不斉マイケル反応として、エノン類への反応と同様にジアルキル亜鉛を用いる反応が報告されている<sup>20)</sup>。ニトロアルケンへのジアルキル亜鉛の触媒的不斉マイケル反応は、スキーム13に示すようにFeringaらが独自に開発した光学活性ホスホロアミダイト配位子と銅トリフラートとから系内で生成したCu(I)錯体が有効である<sup>20e)</sup>。

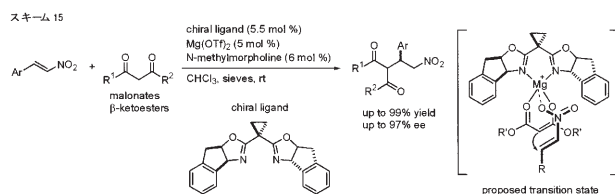


また、林らは不斉ロジウム触媒存在下、スキーム14に示

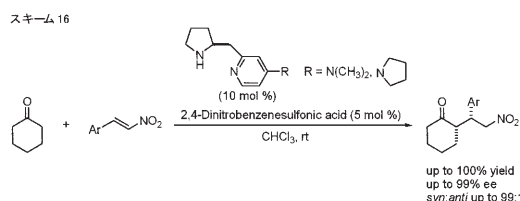
すようにアリールボロン酸と三置換ニトロアルケンとが反応し、熱力学的に安定性の低いシス体が優先的に得られるとともに、高エナンチオ選択的に両ジアステレオマーが得られることを報告している<sup>21)</sup>。



1,3-ジカルボニル化合物をマイケル供与体に用いたニトロアルケンへのエナンチオ選択的1,4-付加反応では、不斉金属触媒を用いる系としてキラルマグネシウム触媒による反応が報告されている。スキーム15に示すように、ビスオキサゾリン配位子とマグネシウムビストリフラートとの反応から生成するキラルマグネシウム触媒がニトロアルケンとマロン酸ジエステルや $\beta$ -ケトエステルとの反応に有効であり、マグネシウム上で両基質が活性化され効率良く付加体を与える<sup>22)</sup>。

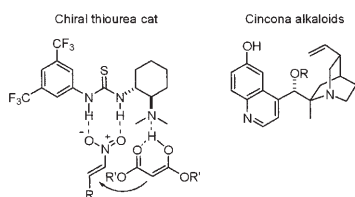


近年、不斉有機分子触媒を用いた、ケトン類や1,3-ジカルボニル化合物などの酸性水素をもつ有機化合物をマイケル供与体とするニトロアルケンへの触媒的不斉マイケル反応の開発が進んでいる<sup>8a-f, 19)</sup>。ニトロアルケンへのケトン類の触媒的不斉マイケル反応はList<sup>23)</sup>、およびEnder<sup>24)</sup>らがプロリン触媒による不斉マイケル反応を報告している。また、Barbas<sup>25)</sup>、Alexakis<sup>26)</sup>らはアミノメチルピロリジンや2,2'-ビピリジン誘導体を用いた不斉マイケル反応を見いだしている。最近、Kotsukiらはスキーム16に示すようにピロリジン-ピリジン共役塩基触媒が、ケトン類とニトロアルケン類との触媒的不斉マイケル反応において極めて有効であることを見いだした<sup>27)</sup>。



1,3-ジカルボニル化合物をマイケル供与体を用いたニトロアルケンへのエナント選択的1,4-付加反応に有効な不斉有機分子触媒が最近相次いで報告されている。ニトロアルケンとマロン酸ジエステルの両基質を分子内の2点で活性化させて付加反応を促進する不斉有機分子触媒を用いる例が知られている<sup>28)</sup>。スキーム17に示すように、竹本らは分子内にプレnstेटド酸性部位とプレnstेटド塩基性部位の2つの機能を有しているチオ尿素誘導体を<sup>28a)</sup>、Dengらはシンコナアルカロイドを触媒として利用しており<sup>28b)</sup>、それぞれが高い光学純度のマイケル付加体を与える。

スキーム 17



以上のように、1,3-ジカルボニル化合物と $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物やニトロアルケン類との不斉マイケル反応においても、マイケル供与体と受容体の活性化に酸塩基複合効果を巧みに利用した多機能分子触媒の設計指針が活かされている場合が多い。

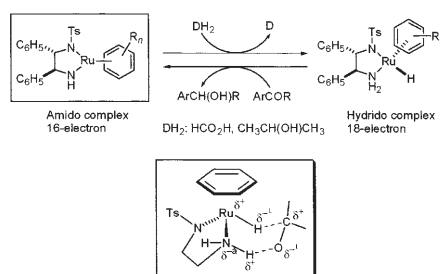
筆者らはカルボニル化合物やイミン類の水素移動型不斉還元反応に有効な不斉ルテニウムアミド錯体およびアミンヒドリド錯体の詳細な錯体化学的研究から、精緻に設計されたアミド錯体が、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン類やニトロアルケン類への1,3-ジカルボニル化合物の不斉マイケル反応の触媒として有効であることを見いだした。本触媒系には不斉還元反応と同様に、独立した2種類の触媒および中間体だけが触媒サイクルに関与して、マイケル供与体と受容体をそれぞれ段階的に活性化させつつ中心金属周りに集積して炭素-炭素結合形成を促進している。すなわち、触媒サイクルの回転に伴って、金属錯体が酸塩基複合効果に基づいて動的に機能を分化させながら触媒機能を発現している。本稿では、動的機能性をもつ不斉ルテニウムアミド錯体の特徴を概説し、次にそれを用いた直接的触媒的不斉マイケル反応への展開について紹介する。

## 2. 不斉ルテニウムアミド錯体の特徴と触媒的不斉マイケル反応への展開

光学活性ジアミン配位子およびアレーン配位子をもつ不斉ルテニウム錯体は、ケトン類やイミン類から光学活性アル

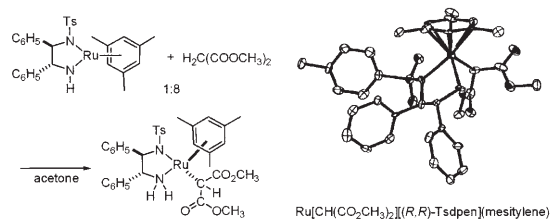
コール類やイミン類を高効率に与える実用性に優れた水素移動型不斉還元触媒であり<sup>29)</sup>、実際、触媒前駆体であるクロロ錯体は塩基と反応し、配位不飽和な16電子アミド錯体を与え、これがギ酸や2-プロパノール等の水素供与体と反応して配位飽和な18電子ヒドリド錯体を生成する。生成したヒドリド錯体がケトン類とスキーム18に示すように、6員環遷移状態を経て協奏的に水素を移動しつつアルコール類を与え、ヒドリド錯体はアミド錯体に戻る。アミド錯体とアミンヒドリド錯体のみが触媒サイクルに関与し、両錯体の速やかな相互変換が高効率発現の理由であると考えられている。

スキーム 18



本不斉還元反応における鍵反応は適切に調節されたプレnstेटド塩基性を有する不斉アミド錯体とアルコール、あるいはギ酸との反応による脱プロトン化により、不斉ルテニウムアミン錯体が生成することである。筆者らは不斉ルテニウムアミド錯体Ru(diamine)( $\eta^6$ -arene)が高いプレnstेटド塩基性を有していることに着目して検討したところ、不斉ルテニウムアミド錯体はギ酸やアルコール等の水素供与体以外にニトロメタンやマロン酸ジエステルなどの酸性水素をもつ有機化合物と反応してルテニウム-炭素結合を有するアミン錯体をそれぞれ定量的に与えることを見いだした<sup>30, 31, 32a)</sup>。実際、スキーム19に示すように、マロネート錯体がアミド錯体から定量的に得られ、その構造はX線結晶構造解析により決定されている。

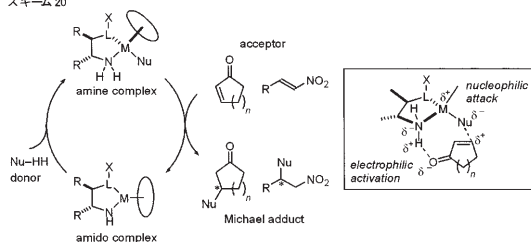
スキーム 19



次いで、生成したアミン錯体は酸性度の高い配位アミン基を有しており、エノン類を水素結合により錯体上に集積可能でありかつプレnstेटド酸として機能できる。すなわち、スキーム20に示すように求核性の向上したマイケル供

与体が結合したアミン錯体上で、アミンプトンによって活性化された受容体が反応すればマイケル付加体を効率良く与えるものと考えられる。実際に、不斉ルテニウムアミド錯体存在下、環状 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン類やニトロアルケン類と、1,3-ジカルボニル化合物とが円滑に反応し、対応する光学活性ケトン類や光学活性ニトロ化合物を高効率で与えることを見いだした。金属/NHによる酸塩基複合作用を有するアミド-アミン錯体の相互変換を駆動力とする触媒的不斉マイケル反応が構築できる。以下に、不斉ルテニウムアミド錯体を用いたこれら2つの触媒的不斉マイケル反応について紹介する。

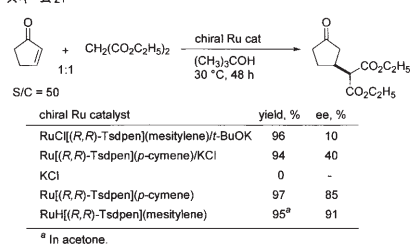
スキーム 20



### 3. 環状 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン類と1,3-ジカルボニル化合物との不斉マイケル反応<sup>32)</sup>

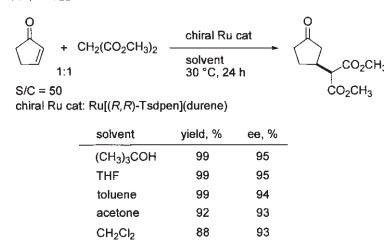
不斉ルテニウムアミド錯体は、反応系内でクロロ錯体と塩基から調製することも可能であり、予め単離精製することも可能である。スキーム21に示すように、クロロ錯体と*t*-BuOK存在下、マロン酸ジエステルと2-シクロペンテノンとはすみやかに反応し、収率96%でマイケル付加体を与えた。しかし、エナンチオ選択性は10% eeと低く、反応系内で生成したKClがエナンチオ選択性の低下をもたらすものと考えられる。実際に、アミド錯体にKClを1当量加えた反応では、収率は高いものの、エナンチオ選択性は40% eeと低い値を示した。しかし、単離精製したアミド錯体を用いると、エナンチオ選択性は大きく向上し、85% eeでマイケル付加体を与えた。これらの結果は純度の高いアミド錯体を用いることの重要性を示している。ヒドリド錯体も有効で、アセトンと反応してアミド錯体に変換され、マイケル付加反応を促進する。

スキーム 21



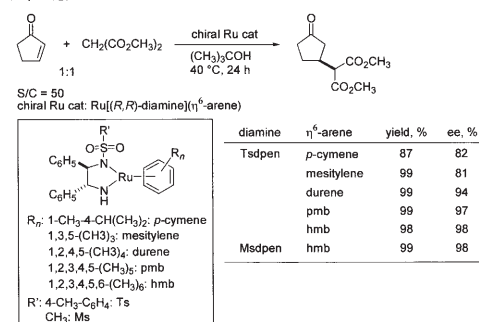
反応性やエナンチオ選択性は、スキーム22に示すように溶媒の性質に大きく影響されずに良好な結果を与える。

スキーム 22



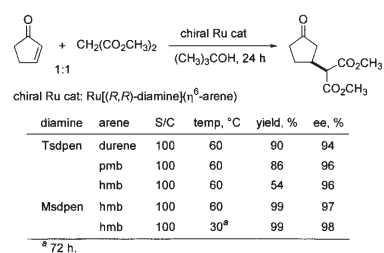
しかし、本反応の結果はアミド錯体の構造に大きく影響を受けることがわかった。特にアレーン配位子の反応性や選択性におよぼす影響は非常に大きい。実際、スキーム23に示すように、アレーン配位子にメチル基を複数導入してかさ高くするにつれ、収率が向上するとともに、エナンチオ選択性も向上し、ヘキサメチルベンゼン配位子をもつアミド錯体の場合に最も良好な結果を示す。これらの結果は、アミド錯体を用いた水素移動型不斉還元反応において、アレーン配位子をかさ高くすると収率が低下する傾向と対照的である。アレーン配位子の電子供与性の増大にともないルテニウムの電子密度が増大し、結果としてルテニウム上の有機基の求核性が向上したものと考えられる。

スキーム 23



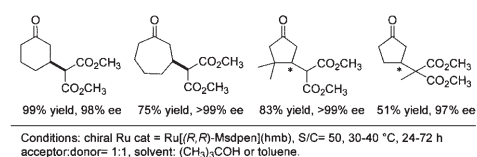
触媒効率の向上を目的により高い温度での反応を試みた。TsDPENを配位子とする触媒を用いると、スキーム24に示すように60℃の条件でも高エナンチオ選択的に反応は進行するが、30~40℃の反応とは異なり、かさ高いアレーン配位子をもつ触媒ほど収率が低下した。これに対し、MsDPENを配位子にもつアミド錯体の反応は、加熱により促進され、S/C=100でも反応は完結した。これらの結果は、MsDPENを配位子にもつ不斉ルテニウムアミド錯体が熱に対して比較的安定であるためと考えられる。

スキーム 24



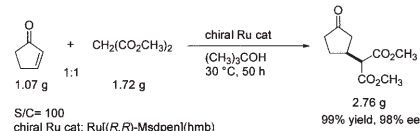
同様に、6員環および7員環の環状エノン(マロン酸ジメチルと反応し、スキーム25に示すように、高い光学純度のマイケル付加体をそれぞれ、収率99%、不斉収率98% ee、および収率75%、光学純度>99% eeで与える。マロン酸ジメチルの2位にメチル基をもつ基質を用いた場合にも、収率は低下するが97% eeのマイケル付加体が得られる。エノンの4位にメチル基を有する基質の反応は、収率83%、光学純度>99% eeでマイケル付加体を与える。以上のように、不斉ルテニウムアミド錯体は、環状エノンとマロン酸ジエステル類との不斉マイケル反応に極めて有効な触媒であることがわかる。

スキーム 25



この反応は、S/C=100の条件でグラムスケールの反応にも適用できる。実際、Ru[(*R,R*)-Msdpen](hmb) 錯体存在下、スキーム26に示すように2-シクロペンテノン(1.07 g)はマロン酸ジメチルと30°Cという穏和な条件で反応し、98% eeの高い光学純度のマイケル付加体が定量的に得られる。化学量論量の反応基質がすべて生成物に変換されるため、触媒を分離するだけで光学活性体が簡便に合成できる等、不斉ルテニウムアミド錯体は実用性にも優れた触媒と言える。

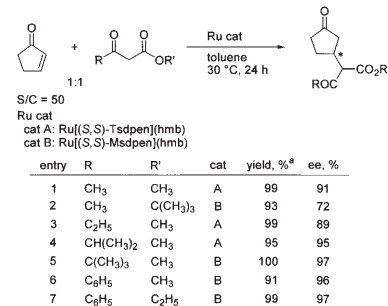
スキーム 26



マロン酸ジエステルより酸性度の高い水素をもつβ-ケトエステルの反応では<sup>13)</sup>、スキーム27に示すように基質の構造がエナンチオ選択性に大きな影響を与える。Entry 1のようにメチルエステルの反応は91% eeと高エナンチオ選択的に

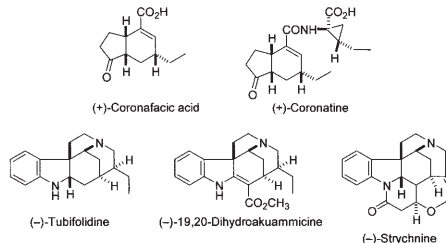
進行するが、entry 2のようにかさ高い*t*-ブチルエステルの場合にはエナンチオ選択性は72% eeに低下した。Entry 4~7のようにアシル基側の置換基をかさ高くするとエナンチオ選択性は向上し、最高97% eeのマイケル付加体が定量的に得られる<sup>32c)</sup>。

スキーム 27



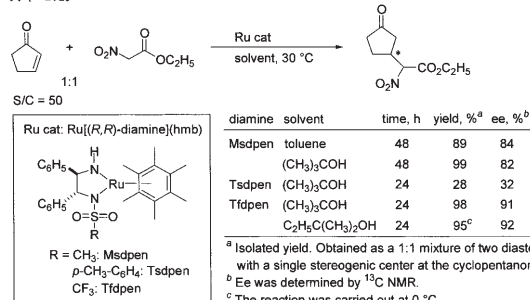
これらの反応で得られる光学活性ケトン類は有用な化合物であり、スキーム28に示すように光学活性天然物である(+)-Coronafacic acid<sup>33)</sup>や(+)-Coronatine<sup>33)</sup>、ストリキノスアルカロイドの一種である(−)-Tubifolidine<sup>13, 34)</sup>、(−)-19,20-Dihydroakuammicine<sup>13, 35)</sup>、および(−)-Strychnine<sup>36)</sup>に誘導できることが知られている。

スキーム 28



α-ニトロ酢酸エステルをマイケル供与体を用いた反応では、マロン酸ジエステルやβ-ケトエステルの場合に有効な触媒であったRu[(*R,R*)-Msdpen](hmb)やRu[(*R,R*)-Tsdpen](hmb)を用いても良好な結果は得られない。しかし、スキーム29に示すように電子求引性の強いトリフルオロメチル基をもつ触媒を用いると、反応は円滑に進行し、90% eeを超えるマイケル付加体を高収率で与えることがわかった<sup>32b)</sup>。α-ニトロ酢酸エステルを用いた不斉マイケル反応はFeringaらにより報告されており、ALB触媒存在下、α-ニトロ酢酸エステルとビニルケトン類との不斉マイケル反応によりマイケル付加体が最高80% eeで得られる<sup>37)</sup>。これまで高エナンチオ選択的な反応が見いだされていなかったα-ニトロ酢酸エステルの不斉マイケル反応が、触媒の電子的微調整により効率良く進行する。

スキーム 29

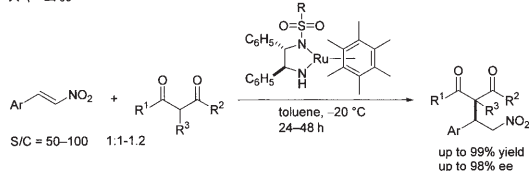


#### 4. ニトロアルケン類と1,3-ジカルボニル化合物との不斉1,4-付加反応<sup>38)</sup>

ニトロアルケン類への不斉1,4-付加反応は、生成したマイケル付加体のニトロ基を官能基変換することで様々な化合物に誘導できることから重要な反応である。これまでに報告されているニトロアルケンへのエナンチオ選択的1,4-付加反応の中で、1,3-ジカルボニル化合物をマイケル供与体を用いた触媒的不斉1,4-付加反応の報告例は少なく、スキーム15および17で述べたように不斉金属触媒を用いる系としてビスオキサザリン配位子とマグネシウムビストリフラートとの反応から生成するキラルマグネシウム触媒を用いる系や<sup>22)</sup>、不斉有機分子触媒を用いる系としてチオ尿素誘導體や<sup>28a)</sup>、シンコナアルカロイドを用いた系<sup>28b)</sup>が知られているのみである。

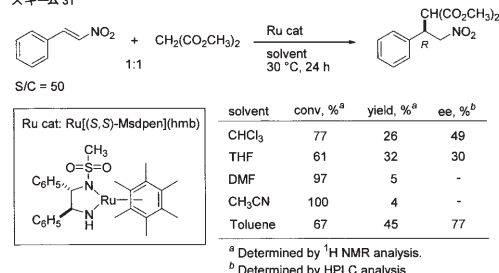
筆者らは上述したように、不斉ルテニウムアミド錯体Ru(diamine)( $\eta^6$ -arene)が1,3-ジカルボニル化合物と環状エノンとの不斉マイケル反応の触媒として有効であることを報告した。マイケル受容体として、環状エノン類の反応は円滑に進行するものの、鎖状エノン類はほとんど反応しないことがわかった。そこでより活性化されたオレフィンであるニトロアルケン類の反応を検討した。その結果、スキーム30に示すように不斉ルテニウムアミド錯体存在下、芳香族置換ニトロアルケン類とマロン酸ジエステル、 $\beta$ -ケトエステル、および1,3-ジケトンなどの1,3-ジカルボニル化合物とが円滑に反応し、対応する光学活性ニトロ化合物を高収率、高エナンチオ選択的に与えることを見いだした。

スキーム 30



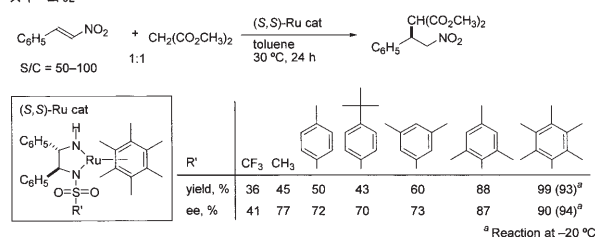
本反応の反応性や選択性は、反応溶媒や錯体のアレーン配位子およびジアミン配位子の構造に大きく影響される。たとえば、マロン酸ジエステルの反応では、スキーム31に示すように、クロロホルムやTHF中では低い光学純度の生成物が低収率で得られ、DMFやアセトニトリルなどの非プロトン性極性溶媒中では、原料の $\beta$ -ニトロスチレンが重合し、目的とするマイケル付加体はほとんど生成しなかった。反応溶媒としてトルエンを用いた場合に、原料の重合が抑えられるとともにマイケル付加体を中程度の収率およびエナンチオ選択性で与えた。

スキーム 31



触媒の構造変化による反応性やエナンチオ選択性の相関を精査したところ、スキーム32に示すように、多置換アレーン配位子を有するアミド錯体が高活性を示し、高い光学純度のマイケル付加体が収率よく得られた。さらに、ジアミン配位子のスルホニル基上の置換基の効果は絶大であり、ペンタメチルベンゼンスルホニル基をもつジアミン錯体が最も良好な結果を与える。反応は-20 °Cにおいても円滑に進行して、最高94% eeで対応する生成物が得られた。

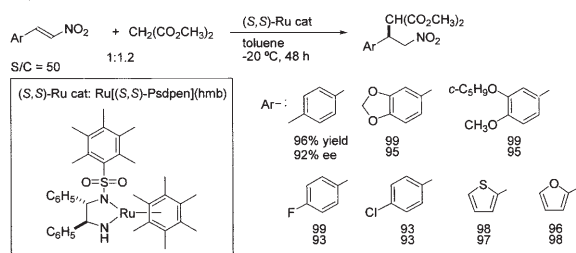
スキーム 32



最も高い触媒活性を示すRu[(S,S)-Psdpen](hmb)錯体(Ps = pentamethylbenzenesulfonyl, hmb = hexamethylbenzene)は、様々な芳香族置換ニトロアルケンの不斉1,4-付加反応に有効であり、スキーム33に示すように、パラ位に電子供与性のメチル基、または電子求引性のフルオロ基をもつ基質とマロン酸ジエステルとから高い光学純度のマイケル付加体が収率良く得られる。さらにチオフェン環やフラン環をもつ基質の反応では、それぞれ97% ee、98%

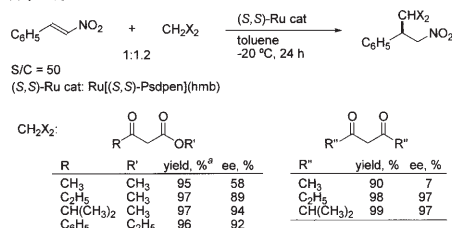
eeと高いエナンチオ選択性で光学活性なニトロ化合物が得られる。

スキーム 33



マイケル供与体としてマロン酸ジエステルのほかβ-ケトエステルや1,3-ジケトン類も利用できる。反応結果はスキーム34に示すように、カルボニル化合物の立体的かさ高さに大きく影響される。アシル基の置換基がかさ高くなるにつれて反応性および選択性は向上し、最高94% eeでマイケル付加体が得られる。さらに本触媒系は1,3-ジケトン類の反応にも有効であり、最高97% eeの付加体がほぼ定量的に得られる。

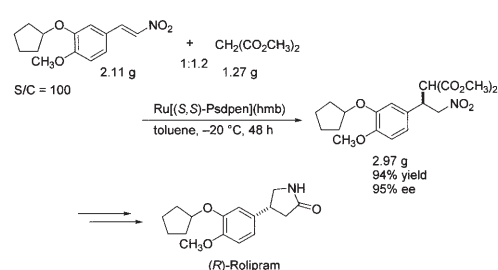
スキーム 34



<sup>a</sup> Obtained as a 1:1-1.5 mixture of two diastereomers.

本マイケル反応の特徴として高い触媒効率、高い原子効率など優れた実用性が挙げられる。化学量論量の反応基質からほぼ定量的に生成物が得られることから、反応終了後に触媒をカラムクロマトで分離するだけで生成物が単離できる。またグラムスケールの反応も可能であり、実際、スキーム35に示すように、不斉ルテニウムアミド錯体Ru[(S,S)-Psdpen](hmb)の存在下(S/C = 100)、芳香族置換ニトロアルケンとマロン酸ジメチルとの反応により、95% eeの抗うつ剤ロリプラムの中間体<sup>26b</sup>が94%の単離収率で得られる。

スキーム 35



## 5. まとめ

以上のように、不斉ルテニウムアミド錯体存在下、α,β-不飽和ケトン類や芳香族置換ニトロアルケン類と1,3-ジカルボニル化合物が高収率、高エナンチオ選択的に反応することを見いだした。キラルルテニウム触媒のもつ金属/NH酸塩基複合効果にもとづく動的に変化する多機能触媒作用が効果的に働くことによって触媒効率が決まること、触媒の電子および立体的微調整により最適触媒が決められることなどがわかった。キラルアミド錯体の構造、および機能は明らかにされつつあるものの、他方のキラルアミン錯体の構造は必ずしも明確にされていない。ルテニウムアミド錯体と1,3-ジカルボニル化合物との反応により生成するルテニウム-Oエノラート、あるいはルテニウム-Cエノラート錯体の錯体化学的検討がさらに必要である。本触媒系の基本概念である動的機能分化型触媒機能は、炭素-水素結合および炭素-炭素結合形成反応だけでなく、他の分子変換反応にも応用可能と考えられ、構造化学的知見を蓄積しつつ、より一般性を高めるための検討を進めている。

## 文献

- 1) Mukaiyama-aldol reaction: (a) Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I. *Chem. Lett.* **1990**, 129. (b) Kobayashi, S.; Fujishita, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1990**, 1455. (c) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1993**, 49, 1761. (d) Kobayashi, S.; Kawasuji, T. *Synlett* **1993**, 911. (e) Kobayashi, S.; Kawasuji, T.; Mori, N. *Chem. Lett.* **1994**, 217.
- 2) (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Wong, K. -T.; Su, X. J. *Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4982. (b) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432. (c) Denmark, S. E.; Ghosh, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, 40, 4759.
- 3) (a) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6405. (b) Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6215. (c) Sawamura, M.; Ito, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2723. (d) Hayashi, T.; Sawamura, M.; Ito, Y. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1999.
- 4) Ito, Y.; Sawamura, M.; Kobayashi, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6321.
- 5) (a) Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Das, J.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4168. (b) Yoshikawa, N.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2556. (c) Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8289.
- 6) (a) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Yoshikawa, N.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1539. (b) Kumagai, N.; Matsunaga, S.; Kinoshita, T.; Harada, S.; Okada, S.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2169.
- 7) (a) Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12003. (b)

- Trost, B. M.; Silcoff, E. R.; Ito, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2497. (c) Trost, B. M.; Ito, H.; Silcoff, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3367.
- 8) Recent leading reviews of organocatalysts: (a) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 548. (b) Allemann, C.; Gordillo, R.; Clemente, F. R.; Cheong, P. H. -Y.; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 558. (c) Saito, S.; Yamamoto, H. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 570. (d) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. (e) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 5138. (f) List, B. *Synlett* **2001**, 1675. (g) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3726. (h) Jarvo, E. R.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2481.
- 9) (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F., III. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395. (b) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386. (c) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 573.
- 10) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798.
- 11) Recent leading reviews on chiral metal catalyzed reactions : (a) Kanai, M.; Shibasaki, M. *In Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, 2000 ; pp569. (b) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* ; Springer : Berlin, 1999 ; Vol.3, pp1105-1139. (c) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171. (d) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (e) Christoffers, J.; Baro, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 1688 [Cu] (f) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221. [Rh] (g) Hayashi, T. *Synlett* **2001**, 879. (h) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829. [Ln] (i) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. (j) Matsunaga, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3. A practical A L B catalyst : (k) Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104. (l) Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368.
- 12) (a) Devries, A. H. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2374. (b) Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; Devries, A. H. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2620.
- 13) Majima, K.; Takita, R.; Okada, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15837.
- 14) (a) Hamashima, Y.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11240. (b) Hamashima, Y.; Takano, H.; Hotta, D.; Sodeoka, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3225.
- 15) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579.
- 16) (a) Hayashi, T.; Ueyama, K.; Tokunaga, N.; Yoshida, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11508. (b) Shintani, R.; Ueyama, K.; Yamada, I.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3425. (c) Fischer, C.; Defieber, C.; Suzuki, T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1628.
- 17) Halland, N.; Aburel, P. S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 661.
- 18) Halland, N.; Hansen, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4955.
- 19) Recent leading review of asymmetric Michael additions to nitroalkenes : Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.
- 20) Cu -catalyzed 1,4 -addition of diethylzinc : (a) Sewald, N.; Wendisch, V. *Tetrahedron : Asymmetry* **1998**, *9*, 1341. (b) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2579. (c) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5773. (d) Luchaco - Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8192. (e) Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3700.
- 21) Rh catalysts: Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10716.
- 22) Mg catalysts: (a) Ji, J.; Barnes, D. M.; Zhang, J.; King, S. A.; Wittenberger, S. J.; Morton, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215. (b) Barnes, D. M.; Ji, J.; Fickes, M. G.; Fitzgerald, M. A.; King, S. A.; Morton, H. E.; Plagge, F. A.; Preskill, M.; Wagaw, S. H.; Wittenberger, S. J.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097.
- 23) List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423.
- 24) Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26.
- 25) Betancort, J. M.; Barbas, C. F., III. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737.
- 26) (a) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611. (b) Andrey, O.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559. (c) Andrey, O.; Vidonne, A.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7901.
- 27) Ishii, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558.
- 28) Organocatalysts: (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672. (b) Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906. (c) Brunner, H.; Kimel, B. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 1063.
- 29) (a) Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Takehara, J.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562. (b) Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521. (c) Uematsu, N.; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916. (d) Haack, K.-J.; Hashiguchi, S.; Fujii, A.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 285. (e) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97. (f) Yamakawa, M.; Ito, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466. (g) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7931.
- 30) Murata, K.; Konishi, H.; Ito, M.; Ikariya, T. *Organometallics* **2002**, *21*, 253.
- 31) Koike, T.; Ikariya, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 37.
- 32) (a) Watanabe, M.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7508. (b) Ikariya, T.; Wang, H.; Watanabe, M.; Murata, K. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1377. (c) Wang, H.; Watanabe, M.; Ikariya, T. *Tetrahedron Lett.* in press.
- 33) (a) Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6745. (b) Nara, S.; Toshima, H.; Ichihara, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9509.
- 34) Shimizu, S.; Ohori, K.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7547.
- 35) Ohori, K.; Shimizu, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chirality* **2000**, *12*, 400.
- 36) (a) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9569. (b) Ohshima, T.; Xu, Y.; Takita, R.; Shimizu, S.; Zhong, D.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14546.
- 37) Keller, E.; Veldman, N.; Spek, A. L.; Feringa, B. L. *Tetrahedron : Asymmetry* **1997**, *8*, 3403.
- 38) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148.

# 化学分析における基礎技術の重要性(2)

## Importance of Basic Technique on Chemical Analysis (2)

### — 重量法及び比濁分析法の実際 —

関東化学株式会社 検査部 井上 達也  
TATSUYA INOUE

Kanto Chemical Co., Inc. Inspection Dept

#### 1. はじめに

近年の機器分析の発達が目覚ましいが、例えば試料中の主成分の分析では、重量法(Gravimetry)、滴定法(Titrimetry)、比色分析法(Colorimetry)、比濁分析法(Turbidimetry)等の分析法が使われるケースが多い。しかし、手間と熟練を要するこれらの方法に通じた分析者は確実に減少している。一方で標準物質の値付けでは重量法をはじめとする基準分析法(Definitive methods)は重要であり、トレーサビリティの観点からも技術の伝承を必要としている。

#### 2. 重量法(Gravimetry)

一般的に重量法は、分析対象物質を含む溶液に沈殿剤を添加して、組成が一定の難溶性沈殿を生成させ、その質量をはかる。重量法は試験の工程が多いため、各工程に試験精度を左右するポイントが存在する。その代表例である硫酸バリウム重量法を取り上げ、それぞれ要点について述べる。

##### 【工程】

硫酸ナトリウムの水溶液に塩酸酸性で塩化バリウム溶液を加え、硫酸バリウムの沈殿を形成し、ろ過、水洗、強熱して秤量する。

##### 【器具の選択】

一般的にガラス器具を使用するが、細かなキズが多いとその部分に生成した沈殿が付着して取り出せないことがあるので表面がきれいなものを使用することが好ましい。

また、JIS K 0050化学分析方法通則に記載されるよう

に試料液量の2~3倍の呼び容量の容器を用いると操作しやすい。

##### 【試料液の液性】

生成する硫酸バリウムは完全に析出するわけではなく、液性に応じて溶解度が変化する。

その例を図1に示す。

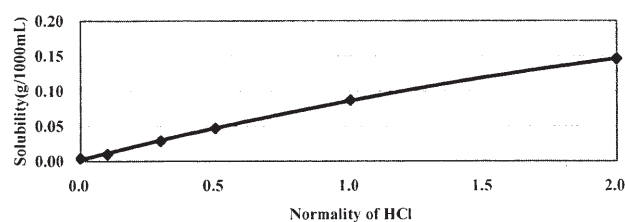


図1 硫酸バリウムの液性と溶解度の関係  
(Atherton Seidell "Solubilities of inorganic and metal organic compounds", D.VAN NOSTRAND COMPANY, Inc NEW YORK, 1940より)

炭酸イオン、りん酸イオン、しゅう酸イオン等のアニオンの共存で各バリウム塩が共沈しやすく、ろ過が困難となるため、一般的に0.05 mol/L程度の塩酸酸性で煮沸時に熱塩化バリウム溶液を加えることが多い。

##### 【沈殿生成】

沈殿を生成するに際し、以下のポイントが重要である。

- (1) 生成する沈殿量は、必要とする秤量精度を満たす範囲内であまり多くならないようにすることで、その後のろ過洗浄の操作が容易になる。
- (2) 試料溶液、沈殿剤溶液ともに濃度の低い状態とし、ガラス棒を伝わせて試料溶液と同じ温度にした沈殿剤溶液を少量ずつ加え、かき混ぜる。沈殿剤溶液を添加後に静置し沈殿を沈降させ、上澄み液に少量の沈殿剤溶液を加え更なる沈殿が形成されないことを確認し、この操作を完了させる。新たに沈殿が形成され

る場合、先の操作を繰り返す。

(3) 時計皿で覆い適切な時間温浸し、沈殿の結晶を成長させると共に不純物を溶解させる。

結晶の成長が不足する場合には、更に時間をかけて成長させる。

#### 【ろ過】

ろ過の操作は、ろ紙の選択も重要である。以下にJIS P 3801ろ紙(化学分析用)に規定するろ紙を表1に記載する。

表1 定量ろ紙の種類と性能

| 種類  | ろ水時間 (s)* <sup>1</sup> | 沈澱保持性* <sup>2</sup><br>確認物質 | 適用範囲        |
|-----|------------------------|-----------------------------|-------------|
| 5種A | 70以下                   | 水酸化鉄                        | 粗大なゼラチン状沈澱用 |
| 5種B | 240以下                  | 硫酸鉛                         | 中位の大きさの沈澱用  |
| 5種C | 720以下                  | 硫酸バリウム                      | 微細沈澱用       |
| 6種  | 600以下                  | 硫酸バリウム                      | 微細沈澱用の薄いろ紙  |

\*<sup>1</sup> 面積 1,000mm<sup>2</sup> のろ紙を用いて一定条件で蒸留水 100mL をろ過できる時間

\*<sup>2</sup> 表中の物質の懸濁液をろ過したとき、ろ液が透明になること

硫酸バリウムの場合では5種Cのろ紙を使用するが、他の沈澱の場合適切なろ紙を選択する必要がある、選択が悪い場合にはろ過に必要以上の時間を要してしまう。ろ紙は、四分円形に折り、円錐形に開いてロートに水または洗浄液で密着させることが肝要である。(写真1,2)

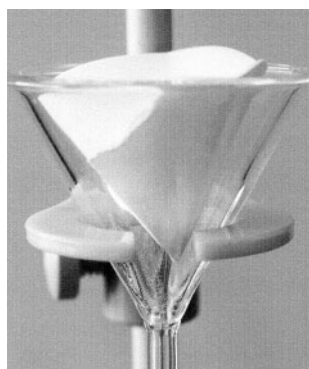


写真1. 密着前

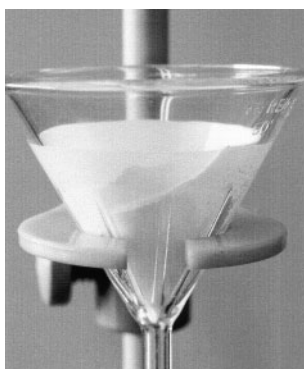


写真2. 密着後

また、ろ紙は保管状況によっては室内の汚染物質を吸着している場合もあり、試験によっては引き続き洗浄する必要がある。

ろ過の操作は、まず上澄み液をガラス棒に伝わせながら、静かに紙上に注ぎろ過する。(写真3)



写真3. 上澄みをポリスマンに伝わせて静かに注いでろ過

沈澱はできる限り容器中に残し溶液部分を先にろ過する。次にできるだけ少量の洗浄液で容器の内壁を洗い、洗浄液と共に沈澱をろ紙上に流し込む。沈澱がろ紙上に

移るまでこれを繰り返す。容器の内壁及びガラス棒に付着した沈澱をポリスマンでこすって落とし、ポリスマン及び容器の内壁を少量の洗浄液で洗い、沈澱をろ紙上に流し込む。(写真4,5)

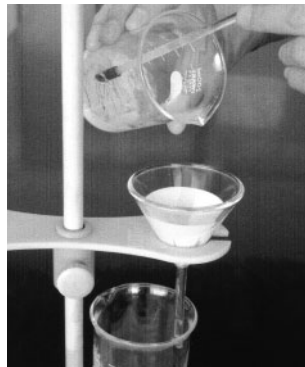


写真4. ポリスマンで沈澱をかき集めてろ過



写真5. あらかじめちぎっておいたろ紙片で、ポリスマンに付いた沈澱をふき取り、合わせて処理する

次に洗浄に移るが、洗浄と残存する不純物量の関係は次の式で示される。

$$W_n = \left( \frac{u}{V + u} \right)^n \times W_0$$

$W_n$ : 残存する不純物量 (g)     $V$ : 1回の洗浄液量 (mL)

$W_0$ : 最初に付着した不純物量 (g)     $n$ : 洗浄回数

$u$ : 沈澱に残留する母液量 (mL)

表2に示すとおり、不純物 ( $W_0$ ) 0.1gを含む沈澱を、その残留母液量 ( $u$ ) が1mLであるとして、1回の洗浄液量 ( $V$ ) が10mLで4回、また同じく40mLで1回それぞれ洗浄した場合、両者の残存する不純物量 ( $W_n$ ) は357倍の差となる。即ち、不純物除去のための洗浄は、1回の洗浄液の量よりも洗浄回数が重要であることが理解できよう。

表2 洗浄と残存する不純物量の関係

| 洗浄回数 | 最初の不純物量 | 1回の洗浄液量 | 残留母液量 | 残存する不純物量               |
|------|---------|---------|-------|------------------------|
| 4    | 0.1 g   | 10mL    | 1 mL  | $6.830 \times 10^{-6}$ |
| 1    | 0.1 g   | 40mL    | 1 mL  | $2.439 \times 10^{-3}$ |

硫酸バリウム重量法の場合、沈澱剤溶液である塩化バリウム及び塩酸が残存する不純物であり、ろ過液に硝酸銀を加え塩化物イオンが検出されなくなるまで洗浄を継続する。しかし、先に述べたように硫酸バリウム自体も水に溶解するため、過剰な洗浄は好ましくない。

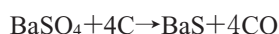
#### 【恒量化】

灰化及び強熱に用いるつばは、事前に各試験条件の温度で恒量にしておく。恒量の定義は分野により若干

異なるが、JIS K 0067化学製品の減量及び残分試験方法の残分試験の場合には、強熱、放冷、質量測定の手続きを2回繰り返し、2回の質量の差が0.3 mg以下になった状態を恒量としている。

#### 【強熱】

沈澱をろ紙で包むようにして恒量のろつばに移し入れ、沈澱が飛び散らないように注意して、水分を蒸発させる。かつてはガスバーナーが主流であったが最近ではホットプレートと電気炉が使用されることが多い。次にろ紙の炭化と灰化を行うが、酸素が不足すると以下の反応が起きることがある。



これを回避するには空気を十分に供給しながらなるべく低温で加熱するか、あるいは灰化後に放冷し、硫酸を1滴程度加えて沈澱をうるおし、再び強熱する。しかし、最近ではガス雰囲気炉を利用して空気を送り込むことでろ紙による還元が回避できる。ただし、ろつばのふたを使用する場合には、そのずらし方の影響を強く受けるが技術が熟練すれば、必ずしもふたを用いる必要はない。

また、紙のような有機物を強熱すると、多量の炭化物が発生し灰化に時間を要することがある。この場合も酸素不足が主な原因であることが多い。また、炭化物とろつばの底の部分に空間ができたり分解時の発泡により炭化物中に多くの空間が生じることで、熱伝導が悪くなるケースもある。このような場合、いったん放冷し、少量の水で炭化物をうるおし、この空間をなくし炭化物とろつばの接触を良くしてから、再度加熱すると短時間で灰化できることが多い。

#### 【秤量】

ろつばに赤みがなくなり、手をかざして熱くならない程度(100～200℃)に放冷してからシリカゲル等を入れたデシケーター中で放冷し、質量をはかる。恒量となるまで強熱から秤量の操作を繰り返す。

以上が代表的な重量法の例であるが、標準物質の値付けでは硫酸バリウム中に他の金属イオンが存在するかを試験し、補正するケースもある。

### 3. 比濁分析法 (Turbidimetry)

試薬の試験における比濁分析法の代表例には、塩化バリウム溶液を用いる硫酸塩の試験と硝酸銀溶液を用いる塩化物の試験があるが、両者の検出限界は大きく異なる

るので扱い方に留意を要す。即ち、塩化バリウム溶液を用いて硫酸バリウムの濁りを発生させる場合、先の重量法で述べたとおり溶解度の影響が大きく、30 mLの試験液に対し硫酸バリウム0.01～0.02 mg程度が溶解してしまう。そのため、European Pharmacopoeia 4th Edition 2002では、0.015 mgの硫酸イオンに塩化バリウム溶液を加えてこの溶解する分を前もって処理し、これに試料及び標準液を加えて試験する改良法が記載されている。

一方、塩化バリウム溶液を用いる硫酸塩の試験については、衛生試験法・注解 2000(波長430 nmで吸光度を測定する方法)やJIS K 8001試薬試験方法通則の5.15でも比濁法が採用されており、改めてこの方法による信頼性の検証を行ったので紹介する。まず硫酸塩標準液(0.01mgSO<sub>4</sub><sup>2-</sup>/mL)0～10mLを用いて、JIS K 8001の5.15の方法で調製した試料の吸光度(波長430nm)を測定した。次にEuropean Pharmacopoeiaに基づき同様に調製した試料についても吸光度を測定した。両者の検量線を図2に示すが、両検量線は同等の直線性と傾きがあることからJIS法の信頼性が確認できた。

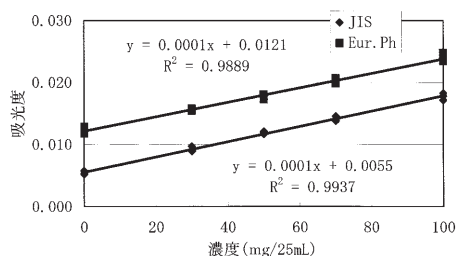


図2 塩化バリウム比濁法による硫酸塩の検量線

### 4. 終わりに

最近では、陰イオンの分析でイオンクロマトグラフ、キャピラリー電気泳動等の機器がしばしば用いられるが、主成分のイオンが簡単な方法で精度よく経済的に測定できる比濁法は今後とも使用されると考えられる。

一方、重量法も古典的な方法ではあるが同様の利便性を有することから、また昨今では、試験方法の妥当性確認が重要性を増しており、こうしたケースでは標準試料や該当する技能試験が存在しない場合、異なる試験方法で同等の結果が導き出さるか検証することになるが、比濁法や重量法など多くの古典的手法がその比較の試験法として重要となることが予想され、その技術の伝承を必要としている。

# ドイツの切手に現れた科学者、技術者達 (9) レオンハルト・オイラー

*Scientists and Engineers in German Stamps (9). Leonhard Euler*

筑波大学名誉教授 原田 馨  
KAORU HARADA

*Professor Emeritus, University of Tsukuba.*



有名人切手、DDR、1957年発行。三種一組の切手の一つ、レオンハルト・オイラー、数学者1700-1783.

## レオンハルト・オイラー

レオンハルト・オイラー (Leonhard Euler, 1700-1783) はスイスのバーゼル (Basel) に生まれた天才的数学者であり、また数理科学者であった。オイラーはスイスの著名な数学者の家系の一員であったヨハン・ベルヌイ (Johann Bernoulli I, 1667-1748) に師事して数学を学んだ。オイラーは18才の時すでに修士号を持っていたが、彼の年齢が低過ぎるために大学に教職を得ることができなかった。その頃オイラー (1727年) はロシアの首都セント・ペテルスブルクに居たヨハン及びその子ダニエル・ベルヌイIIに招かれセント・ペテルスブルクに移り、約3年間ロシア海軍関係の学校で教えた。この間オイラーはロシア・科学アカデミーの物理学教授となり、友人ダニエルIの帰国に伴い彼は科学アカデミーの数学教授となった。彼はこの頃 (1738年) 太陽観測に際して右眼の視力(\*)を失ったが彼はそれに怯むことなく数理科学の研究を続行した。

このようにしてオイラーはセント・ペテルスブルクに滞在し研究生活を続けたが、1741年プロイセン王フリードリッヒII (Friedrich II, 1712-1786) の招きに応じてベルリン自然科学アカデミーに移り、その後22年間ベルリンに滞在した。更に1766年にはロシアの女帝エカテリーナII (Ekaterina II, 1726-1796) の招きにより再びセント・ペテルスブルクに移った。オイラーはこの頃残りの左眼の視力も失い (1766年\*) 全盲となった。しかし彼はこの状態に怯むことなく更に10数年間数学及び数理科学の研究を続け、1783年セント・ペテルスブルクで死亡した。

## L. オイラーの生涯の4期間

- I期 バーゼルにおける幼少時代 (1707-1727)
- II期 セント・ペテルスブルク時代 (1727-1741)
- III期 ベルリン時代 (1741-1766)
- IV期 第二回セント・ペテルスブルク時代 (1766-1783)

オイラーは数多くの数学、物理学の分野の研究を行ったが、それまでの物理学的研究はニュートン(Isaac Newton, 1642-1727)の「プリンキピア」におけるように、幾何学的手法を用いたが、オイラーの研究は幾何学的であるよりもむしろ解析的、代数的であった。オイラーはその類い稀な数学的能力により物理学、天文学、光学、音響学などの境界領域の開発発展に貢献し、数理天文学の方法は後にラグランジュ(Joseph Louis Comte Lagrange, 1736-1813)らにより18世紀のフランスにおいて発展したが、オイラーの研究はその先駆けをなすものであった。オイラーは光は波動であり、色の違いは波長の違いによると主張したが、これは後にイギリスの物理学者ヤング(Thomas Young, 1773-1829)により証明された。オイラーはこのように天才的数学、物理学及び天文学の研究者であったが、一方優れた教師でもあった。オイラーにより命名され、発見され、また彼の名を冠した数学的記号は多くある。オイラーの定数、円周率 $\pi$ 、自然対数の底 $e$ 、虚数の単位 $i$ 、総和記号 $\Sigma$ などは数学における例である。オイラーは大変博学の人であり数学者であると共に神学、医学、天文学、植物学、化学、東洋の方言にも通じていた。そして彼の研究能力は700編の論文と45冊の著書により知ることができる。



文献(A)から引用したオイラーの肖像から彼は両眼が不自由であることがわかる。両眼の視力を失いながらも更に15年間研究を続けることができたのは彼の異常な知的能力に基づく。文献(A)、小学館発行、万有百科大辞典16巻、物理数学、64頁。

彼の学問的業績は全集の形で刊行されているが、その刊行は未だ完結していない。その構成は下記の通りである。これらの研究は彼の死後も多くの純粋数学及び工学、天文学において研究課題を提起した。オイラーは彼の業績により18世紀は数学におけるオイラーの世紀と云われている。

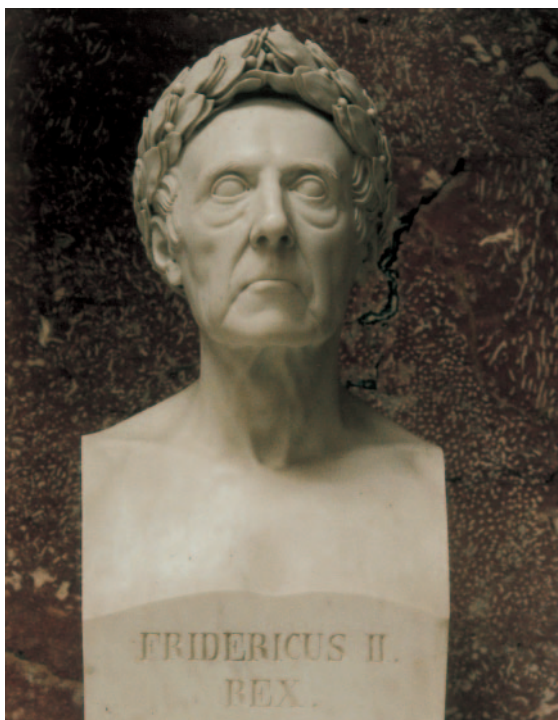
#### L.オイラーの著作全集

|     |     |             |
|-----|-----|-------------|
| 第1集 | 29巻 | 数学の著作(完結)   |
| 第2集 | 31巻 | 力学、天文学(未完結) |
| 第3集 | 12巻 | 物理学(未完結)    |

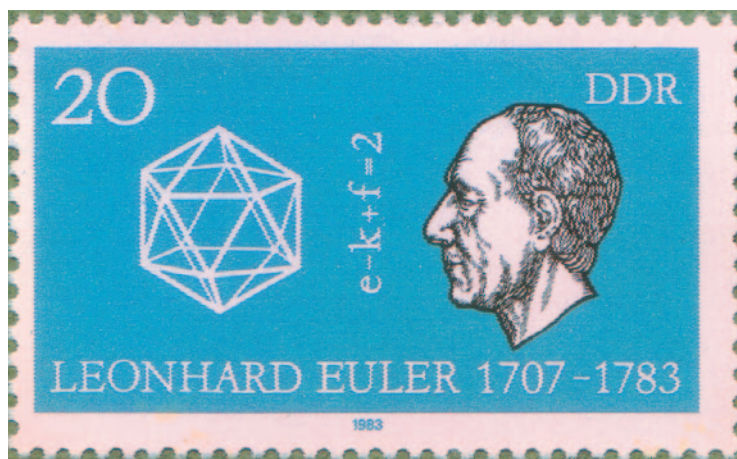
(\*) 第一次セント・ペテルスブルク時代に太陽観測の際に右目の視力を失った。これはオイラーが望遠鏡を通して肉眼で直接太陽を見ようとしたのであろうか？右目の視力を失ったということはオイラーは利き目が右目であると云うことになる。1766年に左目の視力を失ったのは恐らく老齢と酷使によるものであろう。第一次の視力喪失が太陽を直接見ようとした為であれば希有の大天才にも具体的な観測においてはこのような失敗があったと云うことは極めて興味あることである。

17世紀は科学革命の世紀であり、17世紀末から18世紀にかけては自然科学が大きく発展した時代であった。自然界における自然法則は合理的なものであって、この合理的法則は自然界のみならず人間社会にもまた歴史にも適用できると考えられるようになった。人は理性の能力を高めることにより人間は社会に賢明に生き、また統治することができる。このように国家は賢明な統治者により発展することができるとする考えが啓蒙主義である。プロイセンのフリードリヒⅡ(1712-1786)及びロシアの女帝エカテリーナⅡ(1729-1796)は啓蒙主義的統治者であった。オイラーがベルリンに招かれたのもセント・ペテルスブルクに招かれたのも両者が共に啓蒙主義的君主であると彼等自身が信じていたからである。天文学者ケプラーは30年戦争の混乱したドイツに生き多くの研究成果を生み出したが、彼の遺稿は後年エカテリーナⅡにより買い求められ現在ロシアのブルコボ天文台に保存されている。当時の優れた学者の遺稿を買い求めこれを保存することもまた当時の啓蒙君主にふさわしい行為であった。

## ドイツの切手に現れた科学者、技術者達(9) レオンハルト・オイラー



啓蒙君主フリードリヒⅡ (1712-1786) の胸像。



東ドイツ (DDR) 1983年発行のレオンハルト・オイラー (Leonhard Euler, 1707-1783) の没後200周年記念切手。オイラーは多くの数学及びその関連分野における貢献により18世紀は数学においてオイラーの世紀と云われた。

啓蒙君主エカテリーナⅡ (1726-1796)。エカテリーナはロシアの女帝であったが出自はドイツ貴族の娘であった。



フルートを吹くフリードリヒⅡの切手、西ドイツ発行、死後200年記念。啓蒙君主は教養人でなければならず、このような絵は啓蒙君主にふさわしい。フリードリヒⅡはフランスの有名な啓蒙主義者ヴォルテールを3年間ベルリンに招いた。フリードリヒⅡはこの啓蒙主義者との知的な会話を楽しんだ。



### 表紙写真

#### ミヤマオダマキ (深山苧環) キンポウゲ科

最初ミヤマオダマキを北アルプスで見た時、平地と同じ花があるのが驚きでした。このように高山でも平地でも同じように咲くのは数多い高山植物の中でも特異な例で、庭に咲くオダマキは、このミヤマオダマキの改良種と言われております。苧環 (オダマキ) とは、紡いだ麻糸を巻いた昔の道具に花の内側の形が似ていることからこの名前が付き、旧名はイトクリソウとも言いました。

(写真文 北原)

### 編集後記

卒業式、そして入学式、入社式の季節。今年もまた多くの若者が新たな社会へと向かいます。多くのことは初めて経験することばかり。大袈裟かもしれませんが「挑戦」しなければならないことも多々直面することでしょう。希望と不安を抱えながら、次なる社会で生活し、自らを鍛え、そして活躍しはじめます。そんな新鮮味と活力を覚える若者達の姿も、また明るい春を感じさせる風景のひとつではないでしょうか。

「挑戦意欲」といえば、年を重ねるに従い減退気味の自分であればこそ、いかにも活気ある若者の姿が心地よく映ります。そのような物憂い面持ちに新たなエネルギーがチャージできるのも、またこの春ならではのところでしょうか。いつの日にか、このケミカルタイムズに投稿していただける若者にめぐり合えるのも、そう遠くないことと思う次第です。

(古藤記)



関東化学株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町3丁目2番8号  
電話 (03) 3279-1751 FAX (03) 3279-5560  
インターネットホームページ <http://www.kanto.co.jp>  
編集責任者 古藤 薫 平成17年4月1日 発行