報 文

エナミンを経由するキラルなアルデヒド系 香気物質の光学活性化

横尾泰日児・松浦 淳・佐分利正彦・吉川 貞雄
 東京大学工学部 (東京都文京区本郷 7-3-1)

Optical Activation of Some Perfume of Chiral Aldehydes via Enamines

Yasuhiko YOKOWO, Atsushi MATUWURA, Masahiko SABURI
 and Sadao YOSHIKAWA

Department of Synthetic Chemistry, Faculty of Engineering,
 The University of Tokyo (Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113)

Some aldehydes are widely used as an artificial perfume. However, little has been known on the optically active aldehydes. In order to obtain the optically active aldehydes, enamines were synthesized from racemic aldehydes and optically active amines which were derived from natural amino acids. The optically active aldehydes were recovered from the hydrolysis of the enamines under various conditions. The aldehydes employed were 3-*p*-cumenyl-2-methylpropionaldehyde (CPA) and 2-methyl-3-phenyl-2-propionaldehyde (MPA), which had similar structure to CPA. CPA is employed as an artificial perfume (Cyclamenaldehyde). The acids employed for the hydrolysis were hydrochloric acid or cation exchange resin.

When the amine components of the enamines were (*S*)-3-isopropylmorpholine (**1a**) and (*S*)-3-isobutylmorpholine (**1b**), (+)-aldehyde was recovered. However, in the case where (*S*)-3-benzylmorpholine (**5**) was employed, (–)-aldehyde was recovered.

In order to evaluate the optical purity of recovered aldehydes, the aldehydes were converted to corresponding alcohols, the optical rotation of which were compared with those values for the optically pure alcohol synthesized from the corresponding optically pure acid. The specific rotations of the optically pure MPA and CPA were determined as follows;

[(*S*)-MPA [α]_{D²⁵} = +9.10° (c=6.21 in benzene)]

[(*S*)-CPA [α]_{D²⁵} = +13.9° (c=6.87 in benzene)]

The odor of (+)-CPA was compared with that of (–)-CPA, and there was clear difference between the odors of (+)- and (–)-CPA.

1 緒 言

互いに鏡像の関係にある光学対掌体が、生体に及ぼす作用に差があることは、こん虫フェロモンの光学対掌体の一方にのみ活性があることなどにより、現在広く知られるようになってきたが、<におい>の問題もその一つである。例えばリモネンの *d*-体はオレンジ香を有するが、*l*-リモネンはレモン香がすることが比較的古くから知られており、シトロネロール、カルボンなどにも光学対掌体のおいへの差異が認められている¹⁾。また *dl*-メントールと天然の *l*-メントールを比較しても、それらの香りには差があるが、*dl*-体を光学分割してえた *d*-体の

香りにはメントール独特の清涼感がなく、香りの強さに関しても *l*-体より弱いことが確認されている。一方、現在実用化されている合成香料の中にはキラルな物質のラセミ体であるものが少なくなく、それらの光学対掌体のおいへの差異を検討することは、興味深い問題である。

ところで、 α -水素を有するカルボニル化合物と第二級アミンが脱水・縮合して生成するエナミンは、酸加水分解により出発物質のカルボニル化合物を再生することはよく知られた事実である²⁾。ここで不斉な α -炭素をもつカルボニル化合物をエナミンへ導き、不斉な環境下で加水分解すると、回収されたカルボニル化合物が光学純度はあまり高くはないが光学活性化されることが、松下

らにより明らかにされた³⁾⁻⁷⁾。この光学活性化は不斉転換 (Asymmetric transformation)⁸⁾ として従来知られていた現象に含まれるもので、光学活性体をえる方法としては一般的な不斉合成とは異なった範ちゅうに属するものと考えられている⁹⁾。この方法で光学純度 100% の光学活性体をえることはむずかしいが、他方ラセミ体を原料として使用することが可能なこと、同族体や誘導体に対しても同様な方法が適用できること、副生物がないなどの利点をそなえている。本研究では、キラルな物質として香気成分の一つである α -アルキルアルデヒド類を光学活性な第二級アミンと脱水縮合させてエナミンを合成し、不斉な環境下に加水分解して光学活性 α -アルキルアルデヒドへと導く試みを行った。

Fig.-1 Optical activation of aldehyde via enamine.

2 実 験

旋光度測定は、日本分光 DIP-4 自動旋光計を用い、435 nm で測定した。ガスクロマトグラフは島津ガスクロマトグラフ GC-3 BT を用い、PEG 20 M (20% ポリエチレングリコールを Chromosorb W に担持) を充てん剤とし、カラム (1.5 m) により 220°C で測定した。¹H-NMR スペクトルは日立 R-40 型スペクトロメーターにより測定し、溶媒は重クロロホルム、内部標準には TMS を用いた。赤外スペクトルは、島津 IR-400 型赤外分光光度計により測定した。

2.1 光学活性 3 置換モルホリンの合成

(S)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノール (3a) : 山田らの方法¹⁰⁾を一部変更してえた。すなわち、水素化ホウ素ナトリウム 140 g を 75% エタノール 600 ml に懸濁させ、(S)-バリンエチルエステル (2a) [1 mol; 山田らの方法¹¹⁾により (S)-バリンから合成。] を 1 h で滴下する。滴下後 5~6 h 加熱、還流し生成した白色沈殿を熱時に濾別する。この沈殿を再び 75% エタノール 200 ml に懸濁させ、2 h 還流し再び熱時濾別し少量の 75% エタノールで洗う。75% エタノールの濾液、洗液をすべて集め、エバポレーターで濃縮してエタノールを除く。残った (3a) の水溶液をジエチルエーテルで 48 h 連続抽出する。エーテルをエバポレーターで除き、残った液体を減圧蒸留して bp 92°C/17.5 mmHg の留分 37 g

をえた。〔収率 36%, (S)-バリンエチルエステル基準。〕

(S)-2-(2-ヒドロキシエチル) アミノ-3-メチル-1-ブタノール (4a) : 2-クロロエタノール 48 g を水 20 ml に溶かし、水酸化ナトリウム溶液 (水酸化ナトリウム 24 g, 水 50 ml) 中へ、加熱かくはん (約 90°C) しながらか滴下する。発生するエチレンオキシドを (3a) 42 g のエタノール溶液 100 ml に氷冷下かくはんしながら導入する。終了後室温で一晩放置し減圧下でエタノールを除き、さらに反応混合物を分留して (4a) 36 g を得た。bp 117~123°C/1.0 mmHg (収率 60.1%)。また約 11 g の (2a) が回収された。

(S)-3-イソプロピルモルホリン (1a) : (4a) 36 g を 70% 硫酸 45 g に、氷冷下かくはんしながら滴下する。滴下終了後、180~185°C で 4~5 h 加熱かくはんする。反応の進行とともに生成する水を、フラスコに取りつけたリービッヒコンデンサーを用いて反応系外へ除く。反応終了後室温まで冷却し、水酸化ナトリウム溶液 (28%, 170 ml) を滴下して硫酸を中和し、生成する硫酸ナトリウムを濾別して除く。残った溶液をベンゼン 100 ml で 2 回抽出し、ベンゼン溶液を固体水酸化カリウム上で一夜乾燥する。水酸化カリウムとエーテルとを除き、減圧蒸留して bp 78.0°C/28 mmHg の留分 16.8 g を得た。(収率 36.0%) NMR(CDCl₃) δ =0.90 (イソプロピル, d), 1.50 (NH, m); MS, m/e =129 (M⁺)。計算値 C₇H₁₃NO, 129; $[\alpha]_D^{25}$ =-8.78° (neat)。

(S)-2-アミノ-4-メチル-1-ペンタノール (3b) : (S)-ロイシンエチルエステル (2b) を水素化ホウ素ナトリウムにより還元してえた。bp 70°C/3 mmHg。収率 36.0%

(S)-2-(2-ヒドロキシエチル) アミノ-4-メチル-1-ペンタノール (4b) : (3b) とエチレンオキシドとの反応により合成した。bp 109~115°C/2.5 mmHg。収率 31.8%

(S)-3-イソブチルモルホリン (1b) : (4b) を硫酸で処理し、脱水環化させて得た。bp 77~79°C/16 mmHg, 収率 72.4%; NMR(CDCl₃) δ =0.90 [CH₂CH(CH₃)₂, d], 1.65 (NH, m); MS, m/e =143 (M⁺)。計算値 C₈H₁₇NO, 143; $[\alpha]_D^{25}$ =-4.1° (neat)

(S)-2-アミノ-3-フェニル-1-プロパノール (6) : 山田らの方法¹⁰⁾に従って (S)-フェニルアラニンより合成した。

(S)-2-(2-ヒドロキシエチル) アミノ-3-フェニル-1-プロパノール (9)

(方法 1) Decker ら¹²⁾の方法を用いて合成した。(6) 47 g をベンゼン 150 ml 中に懸濁させ、ベンズアルデヒド 40 g を加え、Dean-Stark 水分定量器を取り付け、2 h 還流しながら共沸脱水法により水 4.7 ml を除く。反応終了後、残った茶かっ色の溶液を室温まで冷却しエバポレーターでベンゼンを除く。2-クロロエタノール 30 g を加え、かくはんしながら 140°C 4 h 加熱する。

水 300 ml を注意深く滴下して油状物を溶解させ、さらに 1 h 還流して室温まで冷却する。エーテル (100 ml×2) で溶液を洗い、ベンズアルデヒドと未反応の 2-クロロエタノールを除く。えられた溶液から減圧下で水を除去し、粗製の (9) の塩酸塩を淡黄色の油状物として得た。収量 58 g (69.5%)。このまま次の反応で用いた。

(方法 2) (6) 73 g を水 200 ml に懸濁させ、2-クロロエタノール 43 g を加え氷冷する (約 5°C)。水酸化ナトリウム溶液 (30.6%, 72 ml) を氷冷下ゆっくりと滴下する。滴下終了後、溶液を室温で一夜放置する。酢酸エチル (100 ml×3) で抽出し、飽和食塩水 (100 ml×3) で十分に洗う。酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウム (無水物) で一夜乾燥する。硫酸ナトリウムを汙別し、溶媒を減圧下に除去し粗製 (9) を、淡黄色の油状物として得た。収量 91 g (97%)。このまま次の反応の原料として用いた。

(S)-3-ベンジルモルホリン (5) : 70% 硫酸 154 g を未精製 (9) (方法 1, 84.3 g もしくは方法 2, 71 g) の中へかくはんしながら滴下する。滴下後、油浴上 150°C で 7 h 加熱し、この間反応により生じた水をフラスコに付したリービッヒコンデンサーを用いて留出させる。反応の進行とともに反応物は黒変する。反応後室温まで冷却し、さらに氷冷しながら水酸化ナトリウム水溶液 (35%, 250 ml) を滴下して中和する。沈殿した硫酸ナトリウムを汉過して除く。エーテル 600 ml で抽出し、エーテル溶液を固体水酸化カリウム上で一夜乾燥する。エーテルを減圧下に除去し、残った液体を減圧蒸留した。bp 110°C/5 mmHg, 収量 12.9 g (20.0%) 蒸留後放置すると、白色針状結晶となる。mp 39°C; $[\alpha]_D^{25} = -33.9^\circ$ (c=6.76 ベンゼン中); NMR(CDCl₃), 1.80 (-NH-, m), 7.10 (フェニル, m); MS, *m/e*, 177(M⁺) 計算値 C₁₁H₁₅NO; M 177。

2.2 エナミンの合成

(1a), (1b), (5) と MPA, CPA とのエナミンは、通常の共沸脱法によりトルエンを溶媒として合成した。反応終了後トルエンを除去し、減圧蒸留によりエナミンを精製した。ただし、(5) と CPA とのエナミンは高沸点のため、ベンゼンを溶媒として合成した後、蒸留せずに加水分解反応に用いた。

2.3 エナミンの加水分解

エナミン 0.01 mol をベンゼン 30 ml に溶かし、高速かくはん器で激しくかくはんしながら当量の塩酸水溶液 (0.4 M, 1 M, 3 M, 6 M) を滴下する。反応温度は 5°C に保ち、反応中 pH が 5~6 に保たれるよう、塩酸の滴下速度を調節する。反応の進行は GLC で追跡し、アルデヒドピークの増加が見られなくなった点を反応の終点とする。ベンゼン層を分離し、水で 3 回洗い硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥する。必要に応じてシリカゲ

ルをベンゼンで充てんした短いカラム (2 cm φ×1 cmH) を通してアルデヒドを精製する。えられたベンゼン溶液の旋光度を測定し、またアルデヒドの濃度を GLC で定量した。ベンゼンをエバポレーターで除き、減圧蒸留してアルデヒドを回収した。ただし、(5) と CPA とのエナミンを加水分解して CPA を回収する際には、減圧蒸留により CPA がラセミ化する傾向が見られた。そこで得られた CPA ベンゼン溶液を、シリカゲルカラムで精製した後凍結乾燥により CPA を回収した。

イオン交換樹脂を用いて加水分解する場合は、エナミン 0.005 mol をベンゼン 10 ml に溶かし、カチオン交換樹脂 (Dowex MSC-1 を H⁺ 型に変え充分水洗及び乾燥したもの) 4.5 g と、必要ならば水 (0.15 g, 1.5 g) を加えかくはんする。反応温度は同様に 5°C に保ち、反応の進行は GLC で追跡する。反応終了後、樹脂を汉別してベンゼン 5 ml で洗う。ベンゼン洗液と汉液とを合わせて硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥する。必要に応じてシリカゲルで精製し、塩酸分解法と同様な測定を行う。

2.4 酸の合成, 光学分割, 及び光学活性アルコールへの誘導

(+)-, 及び (-)-2-メチル-3-フェニルプロピオン酸 (10) : Schrecker¹³⁾ の方法で合成した。bp 122°C/0.5 mmHg. (+)-体; $[\alpha]_D^{25} = +26.0^\circ$ (neat). (-)-体; $[\alpha]_D^{25} = -26.0^\circ$ (neat)。

(-)-, 及び (+)-2-メチル-3-フェニル-1-プロパノール (11) : 水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム [NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃)₂] 36 g をベンゼン 50 ml に溶かした溶液を, (+)-(10) 7 g をベンゼン 50 ml に溶かした溶液中へ、かくはんしながら滴下する。滴下終了とともに還流下 1 h かくはんする。氷冷下硫酸 (1 M, 100 ml) を加え、生成する白色沈殿を汉過して除き、水層とベンゼン層とを分液する。水層からベンゼン (50 ml×2) で抽出し、すべてのベンゼン溶液を集め 10% 水酸化カリウム溶液 50 ml で洗う。ついで硫酸溶液 (80%, 50 ml) を氷冷しながら加え、ベンゼン層を十分に洗浄する。分液したベンゼン溶液を硫酸ナトリウム (無水物) で一夜乾燥後、ベンゼンを減圧下に除去し残った液体を減圧蒸留した。bp 89°C/2 mmHg. 収量 4.65 g (73%)。 $[\alpha]_D^{25} = -12.7^\circ$ (neat). (-)-(10) も同様にして還元した。 $[\alpha]_D^{25} = +12.7^\circ$ (neat)。

光学活性化された 2-メチル-3-フェニルプロピオンアルデヒド (MPA) の還元 : 水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム 15 g をベンゼン 30 ml に溶かし、エナミン法で合成した (+)-MPA ベンゼン溶液 [MPA 5.80 g 相当, $[\alpha]_{435}^{25} = +0.64^\circ$ (c=6.21, ベンゼン中)] 50 ml 中へかくはんしながら滴下する。1 h 還流下にかくはんし、室温まで冷却して硫酸 (1 M, 50 ml)

を加える。生成する白色沈殿を濾別し、分液する。水層からベンゼン (70 ml×2) で抽出し、すべてのベンゼンを集めて硫酸ナトリウム (無水物) で一夜乾燥後、ベンゼンを減圧下に除去し残った液体を減圧蒸留した。bp 82°C/0.5 mmHg, 収量 2.81 g (74.3%), $[\alpha]_D^{25} = -0.92^\circ$ (neat)

(+)-, (-)-3-*p*-クメニル-2-メチルプロピオン酸 (12): 3-*p*-クメニル-2-メチルプロピオンアルデヒド (CPA) 26 g を水 520 ml に懸濁させ、70~80°C に加熱かくはんする。過マンガン酸カリウム水溶液 (30 g, 水 600 ml) を 40~45 min で加える。1 h 加熱、かくはんした後 10% 水酸化カリウム溶液を加えてアルカリ性にし、生じた二酸化マンガン熱時濾過して除く。冷却後再度濾過し 6 M 塩酸で酸性にする。遊離した酸をエーテル抽出し、エーテル溶液を硫酸ナトリウム (無水物) で乾燥する。エーテルと硫酸ナトリウム (無水物) を除いて、残った液体を減圧蒸留する。bp 148°C/1 mmHg, 収量 17.0 g (60.0%)。

(+)-3-*p*-クメニル-2-メチルプロピオン酸 (12): キニン 23.5 g をエタノール 75 ml に溶解し、酸 (12) を加えかくはんする。一夜放置すると短柱状結晶が晶出する。エタノール 30 ml から 3 回再結晶して、塩 10.0 g (収率; 25.9%) を得る。mp 153°C, $[\alpha]_D^{25} = -92.6^\circ$ ($c = 0.67$ エタノール中)。得られた塩をエーテル 50 ml に懸濁させ、2 N 硫酸溶液 50 ml を加え抽出する。水層からさらにエーテル (50 ml×2) 抽出し、すべてのエーテル溶液を集め 2 N 硫酸溶液 (50 ml×2) で洗い、次いで飽和食塩水 50 ml で十分に洗浄する。分液したエーテル溶液を硫酸ナトリウム (無水物) で一夜乾燥後、エーテルを減圧下に除去し残った液体を減圧蒸留した。bp 126~128°C/2.5 mmHg. 収量 1.20 g (30.9%)。容易に結晶化して、針状結晶となる。mp 36°C, $[\alpha]_D^{25} = +27.6^\circ$ ($c = 10.3$ ベンゼン中)。

(+)-3-*p*-クメニル-2-メチル-1-プロパノール (13): (-)-(11) と同じ方法を用いて、部分分割された (-)-(12) [$[\alpha]_D^{25} = -9.88^\circ$ ($c = 10.3$ ベンゼン中)] (35.8% ee) を還元して合成した。bp 113~115°C/1 mmHg, 収率 42.1% [$[\alpha]_D^{25} = +3.37^\circ$ (neat)]。

光学活性化された CPA の還元: MPA の場合と同様の方法を用いて、(+)-CPA ベンゼン溶液 [CPA 7.14 g 相当, $[\alpha]_{435}^{25} = +0.90^\circ$ ($c = 7.14$ ベンゼン中)] より合成した。bp 127~131°C/3.5 mmHg, 収量 5.7 g (79.0%), $[\alpha]_D^{25} = -0.59^\circ$ (neat)

3 結果及び考察

用いた α -アルキルアルデヒドは、合成香料としてラセミ体のまま実用に供せられているシクラメンアルデヒド、すな

わち 3-*p*-クメニル-2-メチルプロピオンアルデヒド (CPA) 及びその *p*-イソプロピル基のない 2-メチル-3-フェニルプロピオンアルデヒド (MPA) である。CPA, MPA とともにアルデヒドの α -位は不斉炭素であるが、第二級アミンと反応してエナミンを与える際には脱プロトン化され、この炭素のキラリティーは一たん消失する。エナミンは酸触媒により加水分解され、出発物質のアルデヒドを再生する。(Fig.-1 参照。ラセミ体のアルデヒドから得られるエナミンを、何らかの不斉な環境下で加水分解してアルデヒドを光学活性化する方法は、松下らにより α -フェニルプロピオンアルデヒドを用いて詳細に研究され³⁾⁻⁷⁾、その有効性が明らかにされている。本研究ではエナミンに不斉な環境を与える手段として、光学活性な第二級アミンを用いる方法を選んだ。第二級アミンとしては、エナミンのアミン成分としてモルホリンが多用されることに着目し、また光学活性体が容易に入手可能な天然アミノ酸を原料として利用する点にも留意して、3-アルキル置換モルホリンすなわち、(S)-3-イソプロピル-, (S)-3-イソブチル-, 及び (S)-3-ベンジルモルホリン [(1a), (1b), 及び (5)] を新たに合成して用いた。(1a), (1b), (5) はそれぞれ (S)-バリン, (S)-ロイシン, 及び (S)-フェニルアラニンから Fig.-2 及び-3 の経路で合成した。

これら置換モルホリンと MPA あるいは CPA とのエナミンは、通常の共沸脱水法により合成した。

これらエナミンの加水分解は、エナミンのベンゼン溶液に種々の濃度の塩酸 (0.4 M~6 M) を滴下する方法及び強酸性イオン交換樹脂を酸として利用する方法で行った。回収されたアルデヒドの旋光度 ($[\alpha]_{435}$) を Table-2 に示した。回収された CPA の旋光度符号に注目すると、酸濃度によらずまた、塩酸とイオン交換樹脂のいずれを用いた場合にも (1a) 及び (1b) とのエナミンからは (+)₄₃₅-CPA が、(5) とのエナミンからは (-)₄₃₅-CPA が得られた。このことは一対の光学対掌体がモルホリンの置換基を変化させることにより、つくり分けられたことを示すもので、CPA の対掌体の香りを比較することが可能となったが、その香りの相違点については後述する。

Fig.-2 Syntheses of (S)-3-isopropylmorpholine and (S)-3-isobutylmorpholine.

Fig.-3 Synthesis of (*S*)-3-benzylmorpholine.**Table-2** Optical activation of racemic aldehydes via optically active enamines. (Reaction temp. 5°C) $[\alpha]_{435}^{25}$ in benzene solution ($c=3\sim 8$)

Amine component		(1a)		(1b)		(5)
Aldehyde component		MPA	CPA	MPA	CPA	CPA
HCl	0.4M	+0.33	+1.34	+2.65	—	-6.92
	1 M	+0.40	+1.32	+1.98	+0.85	-5.93
	3 M	+0.60	+1.69	+1.36	+2.02	-3.59
	6 M	+1.03	+1.45	+1.25	+1.11	-3.75
H ⁺ resin (water content)	0 %	+0.43	+0.29	+2.34	+2.71	-6.81
	3.3%	+0.35	+0.31	+3.06	+3.59	-9.95
	33.3%	+0.32	+0.77	+4.60	+4.09	—

Calculated value of the optically pure aldehydes.

(S)-MPA $[\alpha]_{435}^{25} = +9.10^\circ (c=6.21 \text{ in benzene})$ (S)-CPA $[\alpha]_{435}^{25} = +13.9^\circ (c=6.87 \text{ in benzene})$ **Table-1** Physical properties and spectral data of enamines.

Amine component	Aldehyde component	
(1a)	MPA	bp 125~127°C/2.0 mmHg, 80.0% yield; IR 1673 $\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{C}=\text{C}})$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.6^\circ(\text{neat})$ NMR(CDCl_3) the mixture of two geometrical isomers($Z/E=29/71$), <i>E</i> -isomer, 1.59 ($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.37($N-\text{CH}=\text{C}$, s), 0.89($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, d), 7.10(phenyl, m), <i>Z</i> -isomer, 1.50 ($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.30($N-\text{CH}=\text{C}$, s)
(1a)	CPA	bp 177~179°C/5.0 mmHg, 81.0% yield; IR 1675 $\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{C}=\text{C}})$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.7^\circ(\text{neat})$ NMR($Z/E=28/72$), <i>E</i> -isomer, 1.60($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.36($N-\text{CH}=\text{C}$, s), 0.87(isopropyl from morpholine, d), 1.22(isopropyl from CPA, d), 7.00(phenyl, m), <i>Z</i> -isomer, 1.50 ($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.27($N-\text{CH}=\text{C}$, s)
(1b)	MPA	bp 119~129°C/0.2 mmHg, 81.3% yield; IR 1675 $\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{C}=\text{C}})$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.3^\circ(\text{neat})$ NMR($Z/E=40/60$), <i>E</i> -isomer, 1.55($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.35($N-\text{CH}=\text{C}$, s), 0.87($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, d), 7.10(phenyl, m), <i>Z</i> -isomer, 1.51($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.25($N-\text{CH}=\text{C}$, s)
(1b)	CPA	bp 120~130°C/0.2 mmHg, 80.0% yield; IR 1675 $\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{C}=\text{C}})$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.8^\circ(\text{neat})$ NMR($Z/E=35/65$), <i>E</i> -isomer, 1.56($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.31($N-\text{CH}=\text{C}$, s), 0.86($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, d), 7.01(phenyl, m), 1.18($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, d), <i>Z</i> -isomer, 1.50($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.25 ($N-\text{CH}=\text{C}$, s)
(5)	CPA	bp 176~183°C/2 mmHg, 55.0% yield; IR 1665 $\text{cm}^{-1}(\nu_{\text{C}=\text{C}})$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -65.8^\circ(\text{neat})$ NMR($Z/E=32/68$), <i>E</i> -isomer, 1.61($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.47($N-\text{CH}=\text{C}$, s), 1.20(isopropyl, d), 7.01(phenyl, m), <i>Z</i> -isomer, 1.55($\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$, s), 5.37($N-\text{CH}=\text{C}$, s)

光学活性化された CPA や MPA の光学純度を決定するための最も直接的な方法は、これらのアルデヒドを光学分割することである。しかし、アルデヒド類はケト-エノール互変異性のためにラセミ化を起こしやすく、光学純度 100% 光学活性体をえることは非常に困難である。そこで以下に述べるような間接的方法により、光学純度 100% のアルデヒドの旋光度の推定を試みた。まず MPA の場合は、対応する酸 (10) を合成、光学分割し光学活性な酸をえた。 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = \pm 26.0^\circ$; 文献値¹⁴⁾ (+)_D 体に対し $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +26.86^\circ$ 。光学活性酸を水素化ビス (2-

メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウムを用いて還元して対応するアルコール (11) へ誘導したところ、(+)_D-酸からは (-)_D-アルコール、(-)_D-酸からは (+)_D-アルコールがそれぞれえられた。光学活性な (11) は $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = \pm 12.7^\circ(\text{neat})$ の旋光度を有し、文献値 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.2^\circ(\text{neat})$ ¹⁵⁾ とよい一致を示した。これらの結果から酸の還元はラセミ化を起こさずに進行したと考えられる。

次にエナミンの加水分解により光学活性化した MPA $[[\alpha]_{435}^{25} = +0.64^\circ (c=6.21, \text{ベンゼン中})]$ を上記と同一の還元剤で還元して $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.92^\circ$ のアルコール (11) をえた。MPA の還元の際にラセミ化が起っていないと仮定し、また光学純度 100% の (11) の旋光度を $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = \pm 12.7^\circ$ とすると、光学純度 100% の MPA の旋光度は

Fig.-4 Determination of the specific rotations of MPA and CPA.

$[\alpha]_{435}^{25} = \pm 9.10^\circ (c=6.21, \text{ベンゼン中})$ と推定される。

なお(−)_D-(11)の絶対配置が*S*であることが既に明らかにされており¹⁵⁾, また(+)₄₃₅-MPA から(−)_D-(11)が誘導されたことから, MPAの旋光度符号と絶対配置は(+)₄₃₅-*S*, (−)₄₃₅-*R*と関係づけられる。

CPAについても, CPAを酸化して酸(12)とし, キニンを用いて光学分割し光学活性な酸を得た。 $[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ (c=10.3, \text{ベンゼン中})$ 。MPAと同様な操作で還元を行い対応するアルコール(13)へ誘導したところ, (+)_D-酸からは(−)_D-アルコール, (−)_D-酸からは(+)_D-アルコールがそれぞれ得られた。実際には光学純度100%の酸は収量が少ないため, $[\alpha]_D^{20} = -9.88^\circ (c=10.12, \text{ベンゼン中})$ (35.8% ee)の酸を用いて, $[\alpha]_D^{20} = +3.37^\circ (\text{neat})$ の対応するアルコール(13)を得た。MPAの場合と等しい条件で還元を行っていることより, ラセミ化が起きていないと考えられるので, 得られたアルコール(13)の光学純度は35.8% eeとした。従って光学純度100%の(13)は $[\alpha]_D^{20} = \pm 9.41^\circ$ の旋光度をもつと考えられる。

次にエナミンの加水分解により光学活性化した CPA $[\alpha]_{435}^{25} = +0.90^\circ (c=7.14, \text{ベンゼン中})$ を同様に還元して $[\alpha]_D^{20} = -0.59^\circ (\text{neat})$ のアルコール(13)を得た。CPAの還元の際にラセミ化が起きていないと仮定し, また光学純度100%の(13)の旋光度を $[\alpha]_D^{20} = +9.41^\circ (\text{neat})$ とすると, 光学純度100%のCPAの旋光度は $[\alpha]_{435}^{25} = +13.9^\circ (c=6.87, \text{ベンゼン中})$ と推定される。さらに, 還元による旋光符号の逆転及びTable-2に示した結果などを総合的に判断して, CPAに関しても旋光符号と絶対配置との関係は(+)₄₃₅-*S*, (−)₄₃₅-*R*と

なるものと推定した。

キラルなエナミンの加水分解により CPA や MPA が光学活性化されるのは, 以下のようにして起こると考えられる。すなわち, エナミンがプロトン化されてイミニウム塩が生成する段階で不斉炭素が再生されるが, この際不斉な環境のもとではエナミンの炭素-炭素二重結合の上下の面からのプロトン付加は不均衡に起こると考えられる。この結果, イミニウム塩として*R*(または*S*)の配置をもつ構造が*S*(または*R*)の配置をもつ構造より過剰に生成する^{注)}。イミニウム塩は容易にモルホリンの塩とアルデヒドとに加水分解されるが, この際不斉中心の配置は保持されるものと考えることができる。従って, 再生したアルデヒドには*R*-(または*S*-)体が過剰に含まれる。以上が光学活性化に関する概略の説明である。ところで, 本研究で用いたエナミンが異性体(*E*-及び*Z*-体)の混合物であることは¹H-NMRの測定結

Fig.-5 Optical activation scheme of aldehyde via enamine.

果からも明らかであるが, それぞれの異性体に対するプロトン付加の方向と生成するアルデヒドの絶対配置の関係は, イミニウム塩の不斉炭素が加水分解の際に変化しなければFig.-5に示した通りになる。

なお, エナミンの立体構造は次のように仮定した。

(1) 置換モルホリンにおいても, モルホリン環はいす型コンホメーションをとる¹⁶⁾。(2) モルホリンの置換基*R'*は, ビニルプロトンの方向に配向する。すなわち, エナミンの=C-N<結合が二重結合性をもつために, *R'*

注: これら2種のイミニウム塩は, モルホリンに不斉中心があるので互いにジアステレオマーである。

はビニルプロトン側またはメチル基側 (*E*-体の場合) に向きあうように配向する。このことはエナミンの X 線構造解析¹⁰⁾の結果からも支持されると思われる。2 種類の配向のうちメチル基側に配向した配座では、立体反発が大きいためにビニルプロトン側へ配向した配座が優先する (Fig. 5)。(3)*R'* はモルホリン環に対しアクシャルに配向する。ピロリジンと 2-メチルシクロヘキサノンのエナミンの場合、 $=C-N<$ 結合が二重結合性をもち短くなるために、メチル基とピロリジン環との間で立体反発が生じメチル基がアクシャル配向することは、よく知られた性質である²⁾。今回は、ビニルプロトンとイソプロピル、イソブチル、及びベンジルとの間の立体反発であるが、分子模型的にみて明らかにビニルプロトンとのぶつかり合いが存在することから、モルホリンの置換基 *R'* はやはりアクシャル配向をしているものと結論した。

次に *E*-体に対し、*S*-及び *R*-アルデヒドを与える付加の方向をそれぞれ (i), (ii) とし、*Z*-体に対して *R*-及び *S*-体を与える付加の方向をそれぞれ (iii), (iv) とすると、立体選択性の尺度である光学収率の絶対値は $|\{x(i)+x(iv)\}-\{x(ii)+x(iii)\}|$ で与えられる。ここで $x(i)\cdots x(iv)$ はそれぞれの経路で反応が進行する割合を % で表したものである ($x(i)+x(ii)+x(iii)+x(iv)=100$)。しかし、実際の反応で $x(i)\sim x(iv)$ を求めることは困難である。すなわち、実際の立体選択性 (*R*-体と *S*-体の生成比) はエナミンの *E*-体と *Z*-体の比以外にも、モルホリンの置換基の種類と配向などに影響されるはずである。事実、エナミンの加水分解速度とラセミ化速度が複雑に影響するので不明確ではあるが、エナミンの置換基がイソプロピル基の場合 (1a) よりも、イソブチル基の場合 (1b) の方が立体選択性はやや高い。また置換基をベンジル基にすると (5) より高い立体選択性が発現すると同時に、選択性の方向も (1a), (1b) とは逆になる。現在のところ、CPA のエナミンに関しては *E*-体のほうが *Z*-体よりも多く存在していることから、(1a) 及び (1b) のエナミンに関しては最も安定な配座は Fig. 5 の *E*-エナミンのような構造であろうと推定している。そのために *R'* と反対側からのプロトン化が優先するため (i) のルートが主に進行し、(*S*)-(+) -CPA が回収されたものと考えられる。しかし、(5) のエナミンに関してはこのようなスキームを当てはめるのは不適当である。今回の不斉転換の試みでは、一般に与える値にばらつきが多く Fig. 5 の (ii), (iii), (iv) のルートの与える影響も無視できないことを示唆している。従ってモルホリンの置換基の影響を、イミニウム塩の特定の配座を想定して、立体選択性と関連づけて定量的に説明することは不可能と判断せざるをえなかった。

ところで、本研究では加水分解において強酸性イオン交換樹脂 (Dowex MSC-1 型) を用いる方法も試みた。

エナミンがイオン交換樹脂のような固体の酸により、イミニウム塩を形成する場合には、プロトン付加が塩酸を用いた場合とは異なった片寄りをもって進行すると期待したのが、この試みを行った理由の一つである。その結果 (1b) 及び (5) をアミン成分としたエナミンについては、塩酸加水分解より樹脂加水分解を行った場合のほうが明らかに高い立体選択性を示すことが見いだされた。しかし (1a) のエナミンでは樹脂加水分解の結果は、塩酸加水分解の結果より劣り、反応の立体選択性に影響を及ぼす要因が多様であることを改めて示した。なお、樹脂加水分解の反応終了時にはアルデヒドはベンゼン中に溶けているが、モルホリン及び未反応エナミンは樹脂中に留まっており、アルデヒドの分離やモルホリンの回収操作にとって非常に有利な状態にあることが確かめられた。

最後に、回収して得られた (+)-CPA と (-)-CPA とでは香りが異なっており、(+)-体はローズ様のやや薄くなる香りを呈し、シトロネラルの香りに近づく。一方 (-)-体はやや派手な香りを呈し、リリアルデヒドの香りに近づくことが、官能試験の結果より明らかとなった。

終わりにのぞみ、貴重な御助言をいただいた日本専売公社中央研究所松下肇氏ならびに香料原料の提供と官能試験に御協力いただいた曾田香料株式会社に厚くお礼申し上げます。なお、この研究の一部は文部省科学研究費補助金 (No. 385211) を受けて行われたものであることを付記いたします。

(昭和 55 年 8 月 27 日受理)

文 献

- 1) 菊池俊英, 化学の領域, **30**, 619 (1976)
- 2) A.G. Cook "Enamines", Marcel Dekker, New York and London (1969) p. 101
- 3) H. Matsushita, M. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 3715 (1975)
- 4) H. Matsushita, M. Noguchi, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 1928 (1976)
- 5) H. Matsushita, Y. Tsujino, M. Noguchi, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **49**, 3629 (1976)
- 6) H. Matsushita, Y. Tsujino, M. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 201 (1978)
- 7) H. Matsushita, Y. Tsujino, M. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 862 (1978)
- 8) J.D. Morrison, H.S. Mosher. "Asymmetric Organic Reactions", Prentice Hall Inc., (1971) p. 14
- 9) H.B. Kagan, J.C. Fiaud, "Topics in Stereochemistry" John Wiley & Sons, **10**, 175 (1978)
- 10) H. Seki, K. Koga, H. Matsuo, S. Ohki, I. Matsuo, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **13**, 995 (1965)
- 11) S. Yamada, K. Koga, H. Matsuo, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1140 (1963)
- 12) J.J. Lucier "Organic Syntheses", Coll. Vol. **5**, p. 736 (1973)
- 13) A.W. Schrecker, *J. Org. Chem.*, **22**, 33 (1959)
- 14) K.B. Wiberg, T.W. Hutton, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1640 (1956)
- 15) S. Terashima, M. Nara, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1124 (1970)
- 16) K.L. Brown, L. Damm, J.D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi, C. Kratky, *Helv. Chim. Acta.*, **61**, 3108 (1978)