(日本化学会誌, 1975, (6), p. 1122~1123)

(±)-メントールの光学分割

(1975 年 2 月 14 日 受理)

野平 博之・三浦 久男*

1 緒 言

メントールは食品, 香料, 医薬品など多方面に需要の多い重要な物質であり, 薄荷などの精油を原料とする製造法のほか, 純合成的な製造法の研究もさかんに行なわれている^{1)~3)}。しかし純合成的に得られるメントールは, 一般に光学的に不活性なラセミ体であり光学分割という重要な課題が残されている¹⁾。

(±)-メントールの光学分割法としては, これをフタル酸水素エステルあるいはコハク酸水素エステルとし, プルシンあるいはシンコニジンなどの光学活性塩基を用いて分割する古典的な方法のほか, 酵素あるいは微生物を用いる方法などが提案されている⁴⁾。しかしこれらの方法にはいずれも分割剤が高価なこと, あるいは分割効率が劣ることなどの難点が残されている。

著者らは, さきに *N*-ベンゾイル-*trans*-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸 [1] が選択晶出法によって容易に光学分割できることを報告した⁵⁾⁶⁾。ここではこのカルボン酸が種々のアルコール類と結晶性のすぐれたエステルを生成する点に着目し, この性質を利用した (±)-メントールの新しい光学分割法を開発したのでこれを報告する。

2 実験および結果

2.1. 原 料

(±)-メントールは市販品(東京化成)を用いた。mp 35~36°C。
(±)-*N*-ベンゾイル-*trans*-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸 [1] は, さきに報告した方法⁵⁾により調製した。mp 226~227°C。

[1] の光学分割は, さきに報告した方法⁵⁾に (±)-[1] のアミン塩を共存させる改良を加えて行なった。つぎに代表的な操作を示す。

(±)-[1] 20.0 g (0.08 mol) と (±)-1-アミノ-2-プロパノール

ル 6.05 g (0.08 mol) を 200 ml の 40 vol% メタノール水溶液に溶かす。この溶液に 5.0 g の (±)-[1] を加え, 加熱溶解したのちにただちに種として (+)-[1] の結晶 0.1 g を均一に分散させ 1 時間放置すると 3.3 g の (+)-[1] が得られる。つぎに母液に 5.0 g の (±)-[1] を加え, 加熱溶解したのち, 種として (-)-[1] の結晶 0.1 g を分散させ同様に操作すると, 5.05 g の (-)-[1] が得られる。以下同様にして (+)-および (-)-[1] を交互に選択晶出させ, それぞれまとめて 95% エタノールから再結晶すると純粋な (+)-および (-)-[1] が得られる。mp 257~258°C, $[\alpha]_D^{25} \pm 45^\circ$ ($c=0.50$, 95% エタノール)。なお (±)-[1] のアミン塩としては, このほかにエタノールアミン, 2-アミノプロパノールなどアミノアルコール類の塩が有効である。

2.2 ジアステレオマーエステルの合成

(-)-[1] 9.63 g (0.04 mol) に塩化チオニル 30 ml を加え, 50~52°C で 30 分間反応させたのち塩化チオニルを留去する。さらに乾燥エーテル 30 ml を加え, 30 分間加熱還流させたのちエーテルを完全に除くと, (-)-[1] の塩化物 [2] が定量的に得られる。収量 10.4 g, mp 130~135°C。

つぎに, ここに得られた塩化物 [2] の全量と (±)-メントール 6.00 g (0.038 mol) を乾燥ベンゼン 100 ml に溶解し, そこにピリジンの 15% 乾燥ベンゼン溶液 60 ml をかきまぜながらゆっくり滴下する。2 時間かきまぜたのち約 1 l の水中にあけてよくふり, ベンゼン層と水層をわけ。水層はベンゼン 100 ml で抽出し, 抽出ベンゼン部はさきに分取したベンゼン部にあわせる。このベンゼン溶液を 3N HCl, 2N NaOH, 水の順で洗い無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥したのちベンゼンを留去すると, (-)-*N*-ベンゾイル-*trans*-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (±)-メントールエステル [3] の白色結晶が得られる。収量 14.0 g, 収率 94.4%, mp 123~127.5°C。

2.3 分別結晶

ベンゼン : シクロヘキサン = 1 : 8 の混合溶媒を用い, 75~80% の晶出率で 3 回再結晶すると, ほとんど純粋な (-)-*N*-ベンゾイル-*trans*-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸(-)-メントールエステル [3] が得られる。収量 6.30 g, 収率 (エステルの理論収量に対し) 43.0%, mp 142~145°C, $[\alpha]_D^{25} -72.5^\circ$ ($c=1.0$, 95% エタノール)。

分析値 N 3.61%

 $C_{24}H_{36}O_3N$ としての計算値 MW 385.3, N 3.63%MS (m/e): 385 (M)

IR (KBr): 3450 (NH), 2920 (CH), 1715 (C=O), 1635, 1530

(NHCO), 1190 (COOC), 720, 690 () cm^{-1}

ここに得られたエステル [3] は天然の (-)-メントールと (-)-

* 埼玉大学理工学部応用化学科, 338 浦和市下大久保

1) 上田博夫, 農化, 40, R31(1966)。

2) 清水純夫, 化学, 22, 67(1967)。

3) G. T. Walker, *Mfg. Chem. Aerosol. News*, 38, (3), 51(1967)。4) A. W. Ingersoll, *Org. Reactions*, 2, 376(1944)。5) H. Nohira, K. Ehara, A. Miyashita, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 43, 2230(1970)。

6) 野平博之, 江原健治, 有合化, 28, 866(1970)。

[1] とから合成したエステルと、すべての点で同一である。なお (−)-メントールと (+)-[1] から合成したエステルの物性は、つぎのとおりである。mp 129~130°C, $[\alpha]_D^{25} -9.4^\circ$ ($c=1.0$, 95% エタノール), 分析値, MS, IR は上記 [3] と同じ。

2.4 エステルの加水分解

分別結晶により得られた (−)-酸-(−)-メントールエステル 6.30 g に, 1N NaOH エタノール溶液 120 ml を加え, 3時間加熱還流させたのちできるだけエタノールを除去すると, 油状のメントールが遊離してくる。これに約 10 倍量の水を加え, メントールをエーテル抽出する。エーテル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのちエーテルを除き, つぎに昇華精製すると (−)-メントールが得られる。収量 2.25 g, 収率 (原料中の (−)-メントールに対して) 74.8%, mp 41.0~41.5°C, $[\alpha]_D^{25} -46^\circ$ ($c=1.8$, 95% エタノール)。

2.5 分別結晶母液中のエステルからの (+)-メントールの回収
分別結晶母液の溶媒を除去し, 加水分解して (+)-体に富むメ

ントールを回収する。これに (+)-酸の塩化物を反応させエステルを合成し, 同様に分別結晶し (+)-酸-(+)-メントールエステルを分離したものから同じようにして (+)-メントールを得た。収量 2.20 g, 収率 (原料中の (+)-メントールに対して) 73.2%, mp 40.5~41.5°C, $[\alpha]_D^{25} +45.5^\circ$ ($c=1.8$, 95% エタノール)。

なお, 最初に (+)-[1] と (±)-メントールからジアステレオマーエステルを合成し, 同様な操作を行えば, この場合の難溶性, 高融点のエステルから (+)-メントールが得られる。そして分別結晶母液から (−)-メントールが得られる。

なお, いずれの場合も分割終了後の *N*-ベンゾイル-*trans*-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸の回収率は, 90% 以上であった。

以上のように, この方法は (+)-体および (−)-体が同等の容易さで得られる合成光学分割剤 [1] を用いるので, (+)-および (−)-メントール望みのものが, 同じ操作と容易さ, 収率および純度で得られるのが大きな特徴である。

Optical Resolution of (±)-Menthol

Hiroiyuki NOHIRA and Hisao MIURA

Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and
Engineering, Saitama University; Shimo-okubo,
Urawa-shi 338 Japan

A new method of optical resolution of (±)-menthol is proposed. (+)- or (−)-*N*-Benzoyl-*trans*-2-aminocyclohexanecarboxylic acid [1] was converted into corresponding acid chloride [2]. The reaction of [2] with (±)-menthol gave diastereoisomeric ester [3]. Fractional crystallization and successive hydrolysis of [3] gave pure (+)- and (−)-menthol in 73~75% yields.

~~~~~