(日本化学会誌, 1979, (6), p. 754~757)

光学活性 *cis-N*-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)シクロ ヘキシルアミンの合成とこれを用いる カルボン酸の光学分割

(1979 年 1 月 20 日 受理)

西川 順二・石崎 卓嗣・中山 文嗣
河 元・西郷 和彦・野平 博之*

光学活性 *cis*-2-(ベンズアミド)シクロヘキサノールカルボン酸を水素化アルミニウムリチウムで還元すると、光学活性 *cis-N*-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミンが合成できる。この光学活性アミンを用いて、(±)-リンゴ酸、(±)- α -メトキシフェニル酢酸、(±)- α -フェニルプロピオン酸、(±)-*trans*-2-フェニルシクロヘキサノールカルボン酸、(±)-*trans*-1,2-シクロヘキサノールカルボン酸、(±)- α -ウレイド- α -(2-チエニル)酢酸などのカルボン酸が光学分割できることがわかった。

1 緒 言

キラルなカルボン酸の光学分割には、従来一般にブルシン、キニーネ、シンコニジンなどの天然のアルカロイド類が多く利用されてきた。ところがそれらの天然分割剤は2種の対掌体のうちの一方の活性体しか利用できない場合が多く、したがって分割しようとするカルボン酸が、ある分割剤で分割できることがわかった場合でも、一般にはこれと難溶性の塩を形成する一方の対掌体だけしか高純度で取り出すことができない場合が多いという不便さがある。さらに分割剤のキラリティーを天然に頼るためにそれらの分割剤を大量に使用することが困難である場合も少なくない。このような天然分割剤の不便さを克服するために、両対掌体がそれぞれ同じ容易さで純粋にしかも大量に利用できる合成分割剤の必要性が高まってきた。ここでは、優先品出法により容易に光学分割できる*cis*-2-(ベンズアミド)シクロヘキサノールカルボン酸を還元することによって合成された光学活性 *cis-N*-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミンが種々のキラルなカルボン酸に対して満足すべき分割能力をもつことが明らかになったので報告する。

2 実験および結果

2.1 原 料

光学活性 *cis*-2-(ベンズアミド)シクロヘキサノールカルボン酸[1]はそのラセミ体を*cis*-1,2-シクロヘキサノールカルボン酸無水物から合成し¹⁾²⁾、これをそのベンジルアミン塩の状態で優先品出法により光学分割して調製した³⁾。

(±)-[1] mp 176~177°C

(±)-[1] mp 206~207°C

[α]_D²⁰ +37.2°(c=0.5, エタノール)

(±)-[1] mp 206~207°C

[α]_D²⁰ -37.2°(c=0.5, エタノール)

(±)-リンゴ酸[3]は市販品(和光純薬)を用いた。(±)- α -メトキシフェニル酢酸[4]はマンデル酸から⁴⁾、(±)- α -フェニルプロピオン酸[5]は α -フェニルプロピオンアルデヒドから⁵⁾、(±)-*trans*-2-フェニルシクロヘキサノールカルボン酸[6]は9-フルオレンオンから⁶⁾、(±)-*trans*-シクロヘキサノール-1,2-ジカルボン酸[7]は*cis*-シクロヘキサノール-1,2-ジカルボン酸無水物から¹⁾、(±)- α -ウレイド- α -(2-チエニル)酢酸[8]はチエニルグリシンから⁷⁾それぞれ合成した。

2.2 *cis-N*-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミン[2]の合成

(±)-[1]をテトラヒドロフラン中、水素化アルミニウムリチウムで還元することにより合成した。

0°Cでかきまぜながら水素化アルミニウムリチウム 15.26g (0.402 mol) にテトラヒドロフラン 300 ml を加え懸濁させる。これに(±)-[1]を 33.20g (0.134 mol) かきまぜながら1時間程度かけて加える。添加終了後、室温で30分かきまぜをつづけたのちに70~80°Cで3時間加熱還流する。還流終了後エーテル 200 ml を加え、飽和硫酸ナトリウム水溶液で過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解する。有機相を分離し、これに炭酸カリウムを加え乾燥したのちに溶媒を留去すると、(±)-[2]が得ら

4) W. Reeve, I. Christoffel, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1480 (1950).

5) 日本化学会編, "実験化学講座 17", 丸善 (1957) p. 533.

6) C. D. Gutsche, W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2242 (1946).

7) J. E. Dolfini, U. S. P., 3, 978, 051 (1976).

* 埼玉大学工学部応用化学科, 338 浦和市下大久保

1) 野平博之, 江原健治, 有合化, 28, 866 (1970).

2) 野平博之, 黒川美佐男, 有合化, 34, 55 (1976).

3) H. Nohira, K. Watanabe, M. Kurokawa, *Chem. Lett.*, 1976, 299.

Fig. 1

れる。これを 70% エタノール水溶液で再結晶すると白色針状結晶が得られる。収量 25.02 g, 収率 85%, mp 68°C。

分析値 C 76.58%, H 9.94%, N 6.38%

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ としての

計算値 C 76.67%, H 9.65%, N 6.38%

NMR (δ , CCl_4) (ppm): 1.48 (m, 10H), 2.7~3.1 (br., 2H, D_2O 添加により消失), 3.67 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 7.25 (s, 5H)
IR (KBr) (cm^{-1}): 3400, 3280, 2960, 2880, 1030, 750, 690
MS: 219 (M^+), 217, 176, 146, 106, 91 (base), 65, 41, 31
同様に, (+)-[1] から (−)-[2] を, (−)-[1] から (+)-[2] を合成した。mp 68°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +$ および -40.6° ($c=1$, エーテル)。

なおここで光学活性な [1] より光学活性な [2] を得るさいにラセミ化が起こるかを調べた。(−)-リンゴ酸と本実験から得られた (−)-[2] を作用させジアステレオマー塩をつくり, エタノール溶媒で再結晶をくり返したのちに (−)-[2] を遊離させその比旋光度を調べた。その結果, もとの (−)-[2] とリンゴ酸から遊離させた (−)-[2] との間に比旋光度の差は見られずラセミ化は起こっていないことがわかった。

2.3 分別結晶法によるカルボン酸の光学分割

カルボン酸の光学分割は, そのラセミ体光学活性な [2] を作用させジアステレオマー塩をつくり, 両ジアステレオマー塩の溶解度差を利用した分別結晶法により行なった。分割を試みたカルボン酸のうち, [3], [4], [5], [6], [7], [8] については [2] を用いて光学分割できることがわかった。なお, このほかに (±)-マンデル酸, (±)- α -ウレイドフェニル酢酸, (±)-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸などについても分割を試みたが, これらは両ジアステレオマー塩の溶解度にあまり差がないために効率よく光学分割ができなかった。また (±)-酒石酸, (±)-アスパラギン酸についてはジアステレオマー塩を結晶化させることができなかった。

以下に (±)-リンゴ酸 [3], (±)- α -ウレイド- α -(2-チエニル)酢酸 [8] の場合について例示する。

2.3.1 (±)-リンゴ酸 [3] の光学分割: (±)-[3] 5.24 g (0.04 mol) と (+)-[2] 8.56 g (0.04 mol) をエタノール・アセトン混合溶媒 (エタノール: アセトン=1:2) 300 ml に加熱溶解させる。放冷後室温で別途に調製した (+)-[3]・(+)-[2] 塩の種 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -12.4^\circ$ ($c=1$, エタノール) を接種し一昼夜放置したのちに得られた結晶を濾過する。これをエタノール 20 ml で再結晶する。得られた (+)-[3]・(+)-[2] 塩は収量 5.18 g, 収率 75%, mp 153~155°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -12.3^\circ$ ($c=1$, エタノール) である。

分析値 N 4.03%

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_6$ としての計算値 N 3.96%

この結晶を蒸留水 100 ml に溶解させ強酸性イオン交換樹脂カラム (Amberlite IR 120 B) に流量 200 ml で通すと (+)-[3] 水溶液が流出する。この水溶液から水を減圧留去すると (+)-[3]

Fig. 2

が得られる。収量 2.02 g, 収率 75%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +8.8^\circ$ ($c=1$, アセトン), 標準試料 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +9.0^\circ$ ($c=1$, アセトン) に対する光学純度 98%。

2.3.2 (±)- α -ウレイド- α -(2-チエニル)酢酸 [8] の光学分割: (±)-[8] 6.00 g (0.03 mol) と (−)-[2] 6.60 g (0.03 mol) をエタノール・アセトン混合溶媒 (エタノール: アセトン=19:1) 340 ml に加熱溶解させたのちに室温まで冷却し, (+)-[8]・(−)-[2] 塩の種を接種し一昼夜放置する。得られた結晶を濾過しさらにエタノール・アセトン混合溶媒で再結晶すると (+)-[8]・(−)-[2] 塩が得られる。収量 4.37 g, 収率 62%, mp 172~173°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +30.6^\circ$ ($c=0.5$, 95% エタノール)。

分析値 N 10.08%

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ としての計算値 N 10.02%

この結晶を蒸留水 100 ml に分散させ 5 N 硫酸を加え酸性にすると (+)-[8] が析出する。これを濾過したのちにエーテルで水溶液中の (+)-[8] を抽出する。エーテル留去後両者を混合し, エタノール・水混合溶媒 (エタノール: 水=1:5) で再結晶を行なう。得られた (+)-[8] は収量 1.40 g, 収率 47%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +114.4^\circ$ ($c=0.5$, エタノール), 標準試料 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +114.4^\circ$ ($c=0.5$, エタノール) に対する光学純度 100% である。

つぎに分別結晶のさいの最初の濾液 340 ml を 150 ml になるまで溶媒を留去すると (−)-[8]・(−)-[2] 塩が析出する。収量 1.89 g, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -29.2^\circ$ 。これを 5 N 硫酸で処理し, 0.84 g の (−)-[8] を得る。つぎに分別結晶のさいの濾液をすべて集め溶液から (−)-体が過剰の [8] を回収し, これに (+)-[2] 2.80 g (0.013 mol) を加え分別結晶を行なうと (−)-[8]・(+)-[2] 塩を得る。収量 2.58 g, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -26.1^\circ$ 。これを 70 ml の蒸留水に分散させ 5 N 硫酸で処理して (−)-[8] を得る。前述の (−)-[8] と混合しエタノール・水混合溶媒で再結晶を行なう。得られた (−)-[8] は収量 1.26 g, 収率 42%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -114.4^\circ$ ($c=0.5$, エタノール), 標準試料 $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -114.4^\circ$ ($c=0.5$, エタノール) に対する光学純度 100% である。

他のカルボン酸についても前記の方法に準じて光学分割を行なった (表 1, 2)。

2.4 光学活性な [2] の回収

2.4.1 [2] の硫酸塩あるいは易溶性カルボン酸塩からの光学活性な [2] の回収: 硫酸塩あるいは易溶性カルボン酸塩をその 10~15 倍量の水に溶解させる。これに 1 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて溶液の pH を 13 程度にすると光学活性な [2] の白色沈殿が得られる。これを濾過したのち, さらにアルカリ性水溶液から光学活性な [2] をエーテル抽出し, 炭酸カリウムで乾燥したのちにエーテルを留去すれば光学純度 99% 以上の [2] が回

Table 1 Fractional crystallization of diastereomeric salts

Diastereomeric salt	Solvent	Recrystallization times	Yield ^{a)} (%)	[α] _D ²⁵ (°)	N (%)	
					Found	Calcd.
(+)-[3] · (+)-[2]	Acetone(2) · Ethanol(1)	2	75	-12.3(c=1, Ethanol)	4.03	3.96
(+)-[4] · (-)-[2]	97% 2-Propanol	2	50	+34.8(c=0.5, Ethanol)	3.89	3.63
(+)-[5] · (-)-[2]	Acetone(1) · Ethanol(1)	5	22	+9.7(c=1, Ethanol)	3.74	3.79
(+)-[6] · (+)-[2]	2-Propanol	5	43	+33.4(c=0.5, Ethanol)	3.58	3.31
(+)-[7] · (+)-[2]	Ethanol	2	84	+16.2(c=1, Methanol)	3.78	3.58
(+)-[8] · (-)-[2]	Acetone(1) · Ethanol(19)	2	62	{+30.6(c=0.5, 95% Ethanol)	10.08	10.02

a) Based on the half amount of (±)-carboxylic acid.

Table 2 Carboxylic acids obtained from their diastereomeric salts

Carboxylic acid	Yield(%) ^{a)}	[α] _D ²⁵ (°)	Optical purity (%)
(+)-[3]	75	+8.8(c=1, Acetone)	98 ^{b)}
(+)-[4]	48	+128.0(c=0.5, Ethanol)	85 ^{c)}
(+)-[5]	9	+87.6(c=1, Benzene)	95 ^{c)}
(+)-[6]	30	+59.2(c=0.5, Methanol)	87 ^{c)}
(+)-[7]	82	+20.3(c=1, Acetone)	91 ^{c)}
(+)-[8]	48	+114.4(c=0.5, Ethanol)	100 ^{d)}

a) Based on the half amount of (±)-carboxylic acid.

b) Calculated from the specific rotation of the pure sample,

(+)-[3] [α]_D²⁵, +9.0°(c=1, Acetone).

c) Calculated from the specific rotations shown in each literature,

(+)-[4] [α]_D²⁵, +150.0°(Ethanol), W. B. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 3126(1951).

(+)-[5] [α]_D²⁵, +92.5°(c=1, Benzene), Nippon Kagakukai, "Kagaku Binran(1)", Maruzen (1975) p. 276.

(+)-[6] [α]_D²⁵, +68.0°(Methanol), L. Verbit, H. C. Price, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 5143(1972).

(+)-[7] [α]_D²⁵, +22.3°(c=1, Acetone), D. E. Applequist, N. D. Werner, *J. Org. Chem.*, 28, 48(1963).

d) Calculated from the specific rotation of the pure sample derived from the optically pure thienylglycine⁷⁾.

(+)-[8] [α]_D²⁵, +114.4°(c=0.5, Ethanol).

Table 3 Properties of authentic less soluble diastereomeric salts

Diastereomeric salts	mp(°C)	[α] _D ²⁵ (°)
(+)-[3] · (+)-[2]	153~155	-12.4(c=1.0, Ethanol)
(-)-[4] · (+)-[2]	158~159	-40.0(c=0.5, Ethanol)
(-)-[5] · (+)-[2]	142~143	-10.9(c=1.0, Ethanol)
(+)-[6] · (+)-[2]	149~150	+38.4(c=0.5, Ethanol)
(+)-[7] · (+)-[2]	190~191	+16.1(c=1.0, Methanol)
(-)-[8] · (+)-[2]	172~173	-32.0(c=0.5, Ethanol)

Table 4 Properties of authentic more soluble diastereomeric salts

Diastereomeric salts	mp(°C)	[α] _D ²⁵ (°)
(-)-[3] · (+)-[2]	125~127	+6.2(c=1.0, Ethanol)
(+)-[4] · (+)-[2]	157~158	+30.8(c=0.5, Ethanol)
(+)-[5] · (+)-[2]	130~131	+15.0(c=1.0, Ethanol)
(-)-[6] · (+)-[2]	128~129	-24.2(c=0.5, Ethanol)
(-)-[7] · (+)-[2]	142~143	-15.7(c=1.0, Methanol)
(+)-[8] · (+)-[2]	169~170	+29.6(c=0.5, Ethanol)

収率 90% 以上で回収できる。

2.4.2 イオン交換樹脂カラムからの光学活性な[2]の回収:
イオン交換樹脂に吸着された[2]は、アルカリ性エタノール水溶液により[2]を流出させることにより回収される。ジアステレオマー塩を流出させたいと同量のアルカリ性エタノール水溶液(エタノール100 ml, 蒸留水 100 ml, 水酸化ナトリウム 42 g)をイオン交換樹脂カラムに通すと[2]が流出する。流出液から溶媒を除去したのち、残留物の数倍程度の水にふたたび残留物を溶解させエーテル抽出を行ない光学活性な[2]を回収する。

2.5 ジアステレオマー塩の物性

分別結晶のさいの純度の目安としてカルボン酸と光学活性な[2]とのジアステレオマー塩の物性を示す。表3は難溶性塩で、

表4は易溶性塩である。

3 結 論

以上の実験結果から, *cis-N*-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミン[2]の塩基性光学分割剤としての特徴を要約するとつぎのようになる。

(1) その原料である(±)-[1]が比較的容易に合成でき、しかもこれが優先晶出法により光学分割できるために、両対掌体が同等の容易さで調製できる。

(2) このアミンは取り扱いが比較的容易な結晶性アミンであり、また酸、アルカリ、加熱などにきわめて安定でラセミ化しにくいために分割終了後、高収率、高純度で回収することができ

る。

(3) 多くのカルボン酸に対して光学分割能力をもつ。以上のことからこの光学活性アミンが塩基性光学分割剤の一つとして活

用できるものと思われる。

(1978 年 4 月, 日本化学会第 37 春季年会講演)

Synthesis of Optically Active *cis-N*-Benzyl-2-(hydroxymethyl)cyclohexylamine and Resolution of Carboxylic Acids

Junji NISHIKAWA, Takuji ISHIZAKI, Fumitsugu NAKAYAMA, Hajimu KAWA, Kazuhiko SAIGO and Hiroyuki NOHIRA

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

A new basic optical resolving reagent is proposed. Optically active *cis-N*-benzyl-2-(hydroxymethyl)cyclohexylamine [2] was obtained by reduction of optically active *cis*-2-(benzamido)cyclohexanecarboxylic acid [1] which was prepared by preferential crystallization of its benzylamine salt.

A number of racemic carboxylic acids, such as (±)-malic acid [3], (±)-α-methoxyphenylacetic acid [4], (±)-α-phenylpropionic acid [5], (±)-*trans*-2-phenylcyclohexanecarboxylic acid [6], (±)-*trans*-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid [7], and (±)-α-ureido-α-(2-thienyl)acetic acid [8] have been resolved by fractional crystallization of their diastereomeric salts with [2].

~~~~~