(日本化学会誌, 1979, (6), p.765~767)

光学活性 *trans*-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸 無水物を用いる DL-アミノ酸の光学分割

(1979 年 1 月 27 日 受理)

村上 仁啓・勝田 憲雄・高野 浄・山本 芳也
掛川 武久・西郷 和彦・野平 博之*

優先晶出によって得られる(+)-および(-)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸[1]を脱水して(-)-および(+)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸無水物[2]を合成した。[2]が種々の DL-アミノ酸と結晶性のすぐれたアミドを生成することを利用して, 中性アミノ酸である DL-アラニン [3a], DL- α -アミノ酪酸 [3b], DL-バリン [3c], DL-フェニルグリシン [3d], DL-メチオニン [3e] を光学分割した。

1 緒 言

生体の基本的構成物質であるタンパク質は特殊な例を除いて, すべて L-アミノ酸で組み立てられていることから, 食料, 飼料, 医薬品としては L-アミノ酸が望まれる。また非天然型の D-アミノ酸も, 抗生物質, 医薬品などの合成原料として利用されはじめている。しかし純合成的に得られるアミノ酸は, 一般に光学的に不活性なラセミ体であり, 光学分割の必要がある¹⁾²⁾。

DL-アミノ酸の光学分割は, とくに中性アミノ酸を化学的に光学分割する場合には, アミノ酸を適当な酸性または塩基性誘導体に変換したのちに分割剤を作用させる方法や, 直接中性アミノ酸にショウノウスルホン酸のような強酸性分割剤を用いて分割する方法などがとられる。ところが用いられる多くの分割剤は, 天然有機化合物またはその誘導体であるために, 一方の対掌体しか利用できない場合や大量に用いることが困難である場合が少なくない。

本報では, 優先晶出法によって容易に得られる光学活性 *trans*-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸 [1] を脱水することによって合成された酸無水物 [2] が, 種々の DL-アミノ酸と結晶性のすぐれたアミドを生成する点に着目し, この性質を利用して中性アミノ酸の光学分割を行なった。

2 実験および結果

2.1 試料および分析方法

($\pm$)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸 [1] は, さきに報告した方法³⁾により調製した。mp 227~229°C。 α -アミノ酸

[3] は, 市販品 (東京化成および和光純薬) を用いた。

IR スペクトルは日本分光 IRA-2 型赤外分光計を用いて KBr 錠剤法で, 旋光度は日本分光 DIP-181 型旋光計を用いて 0.5 dm 管で測定した。

2.2 ($\pm$)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸 [1] の光学分割

($\pm$)-[1] 18.0 g (0.105 mol) とベンジルアミン 16.8 g (0.157 mol) を 200 ml の 95% エタノールに溶かした。この溶液に ($\pm$)-[1] 31.0 g (0.18 mol) と ($\pm$)-1-アミノ-2-プロパノール 20.3 g (0.27 mol) を加え, 加熱溶解したのち, 室温にまで冷却し, 種として(+)-[1] のモノベンジルアミン塩 0.1 g を少量の 95% エタノールに分散させたものを接種した。これをただちに 0°C に冷却し, 45 分間かきまぜると, (+)-[1] のベンジルアミン塩が 12.1 g 得られた。つぎに ($\pm$)-[1] 10.3 g とベンジルアミン 9.7 g を母液に加えて加熱溶解したのち, 室温にまで冷却し, 種として(-)-[1] のモノベンジルアミン塩 0.1 g を分散させ, 0°C で 5 分間かきまぜると, (-)-[1] のベンジルアミン塩が 27.7 g 得られた。以下同様にして(+)-および(-)-[1] のベンジルアミン塩を交互に優先晶出させ, それぞれまとめて 99% エタノールから再結晶すると, 純粋な(+)-および(-)-[1] のモノベンジルアミン塩が得られた。mp 175~177°C, $[\alpha]_D^{25} \pm 15.8^\circ$ ($c=1$, 水)。

つぎにこの塩をそれぞれ 6 N 硫酸で分解し, エーテルで抽出すると(+)-および(-)-[1] が得られた。mp 183~185°C, $[\alpha]_D^{25} \pm 21.4^\circ$ ($c=1$, アセトン) (文献値⁵⁾ mp 183.5~185°C, $[\alpha]_D^{25} + 22.3^\circ$)。

IR (cm⁻¹): 2910, 1690, 1270, 940

2.3 (+)-および(-)-*trans*-1,2-シクロヘキサンジカルボン酸無水物 [2] の合成

既報⁴⁾のラセミ体の合成法により調製した。(+)-[1] からは

4) 野平博之, 黒川美佐男, 有合化, 34, 55 (1976)。

5) D. E. Applequist, N. D. Werner, *J. Org. Chem.*, 28, 48 (1963)。

* 埼玉大学工学部応用化学科, 338 浦和市下大久保

1) J. P. Greenstein, M. Winitz, "Chemistry of the Amino Acids", John Wiley and Sons, Inc., New York, N. Y. (1961) p. 715.

2) 金子武夫, 泉 美治, 千畑一郎, 伊藤民生編, "アミノ酸工業—合成と利用—", 講談社 (1973) p. 18.

3) 千畑一郎, 戸井滋二, 山田茂樹, 化学総説, No. 4, 233 (1974)。

Table 1 Synthesis and fractional crystallization of diastereomeric amides

Diastereomeric amide	Solvent	Yield ^{a)} (%)	mp (°C)	$[\alpha]_{435}^{25}$ (°) (c=1, Ethanol)	Optical purity ^{b)} (%)
D-[3a] · (+)-[2]	Ethyl acetate	69	204~206	-5.8 ^{c)}	98
D-[3b] · (+)-[2]	Dioxane	38	200~201	-8.5 ^{d)}	94
L-[3c] · (+)-[2]	Dioxane	58	214~215	-24.8 ^{c,d)}	95
D-[3d] · (-)-[2]	Dioxane	45	206~206.5	-252.4	97
L-[3d] · (-)-[2] ^{e)}		38	206~206.5	+334.3	97
L-[3e] · (+)-[2]	{ Ethyl acetate- Dioxane(15:1)	47	175~176	+9.4	97
D-[3e] · (+)-[2] ^{e)}		21	174~175	-27.0	96

a) Based on the half amount of DL-amino acid.

b) Optical purities were calculated from the specific rotations of the pure samples shown in Table 2.

c) $[\alpha]_D^{25}$

d) c=1, Methanol.

e) Obtained from the mother liquor after the separation of the less soluble diastereomeric amide.

Table 2 Properties of authentic diastereomeric amides

Diastereomeric amide ^{a)}	mp (°C)	$[\alpha]_D^{25}$ (°) (c=1, Ethanol)	$[\alpha]_{435}^{25}$ (°) (c=1, Ethanol)	N (%)		IR (KBr, cm ⁻¹)
				Found	Calcd.	
L-[3a] · (+)-[2]	172~173	-31.6	-58.8	—	—	3220, 1715, 1560
L-[3a] · (-)-[2]	208~209	+5.5	+3.9	5.72	5.76	3270, 1705, 1555
L-[3b] · (+)-[2]	182~184	-35.1 ^{b)}	-64.9 ^{b)}	—	—	3340, 1705, 1550
L-[3b] · (-)-[2]	201~202	+4.7 ^{b)}	+6.8 ^{b)}	5.44	5.44	3290, 1710, 1555
L-[3c] · (+)-[2]	215~217	-25.1 ^{b)}	-43.8 ^{b)}	5.17	5.16	3350, 1700, 1540
L-[3c] · (-)-[2]	204~206	+12.5 ^{b)}	+20.0 ^{b)}	5.34	5.16	3280, 1705, 1555
D-[3d] · (+)-[2]	206~206.5	-156.0	-342.8	4.57	4.59	3340, 1710, 1540, 720
D-[3d] · (-)-[2]	206~206.5	-114.6	-260.6	4.53	4.59	3340, 1710, 1530, 725
L-[3e] · (+)-[2]	175~176	-0.8	+9.9	4.43	4.62	3350, 1705, 1540
L-[3e] · (-)-[2]	174~175	+14.2	+27.8	—	—	3350, 1705, 1540

a) Prepared from optically pure amino acid and [2].

b) c=1, Methanol.

Fig. 1

(-)-[2]が、(-)-[1]からは(+)-[2]が得られた。mp 159~164°C, $[\alpha]_D^{25} \pm 87.0^\circ$ (c=1, ジオキサン) (文献値⁶⁾ $[\alpha]_D + 75.8^\circ$ および -76.7° (c=8, アセトン))。

IR (cm⁻¹): 2940, 1870, 1775, 900

2.4 ジアステレオマーアミドの合成と分別結晶

光学活性な酸無水物 [2] と DL-アミノ酸 [3] をジオキサン中、触媒として微量の α -トルエンスルホン酸を加えて 2~6 時間加熱還流させ、ジアステレオマーアミドを合成した。これを適当な溶媒から分別結晶して難溶性のジアステレオマーアミドを得た。

以下に DL-アラニン [3a] の場合について例示する。

無水ジオキサン 30 ml 中に DL-[3a] 1.6 g (0.018 mol), (+)-[2] 3.05 g (0.02 mol) および α -トルエンスルホン酸 0.06

1) Fractionation
2) Hydrolysis $\longrightarrow$ D- and L-[3]

[3a], [4a]: R = CH₃-

[3b], [4b]: R = CH₃CH₂-

[3c], [4c]: R = (CH₃)₂CH-

[3d], [4d]: R = C₆H₅-

[3e], [4e]: R = CH₃CH₂CH₂-

Fig. 2

g を加え、3 時間加熱還流させたのちにジオキサンを減圧下に除去した。得られた油状物に酢酸エチル 15 ml を加え加熱溶解したのち、冷蔵庫中に一晩放置してアミド D-[3a] · (+)-[2] を得た。収量 1.52 g, 収率 (D-[3a] に対し) 69%, mp 204~206°C, $[\alpha]_D^{25} - 5.8^\circ$ (c=1, エタノール)。

他のアミノ酸についても上記の方法に準じてジアステレオマーアミドの合成と分別結晶を行なった (表 1)。DL-フェニルグリシン [3d] および DL-メチオニン [3e] の場合には、難溶性アミドを分別したのち、母液から他方のジアステレオマーアミドが高純

6) A. Werner, H. E. Conrad, *Ber.*, 32, 3046 (1899).

Table 3 Hydrolysis of less soluble diastereomeric amides

Diastereomeric amide	Product			Total yield ^{b)} (%)
		Yield (%)	$[\alpha]_D^{25} (c=1, 2N HCl)$ Optical purity (%) ^{a)}	
D-[3a]·(+)-[2]	D-[3a]·HCl	96	-9.8	66
D-[3b]·(+)-[2]	D-[3b]·HCl	95	-15.0	36
L-[3c]·(+)-[2]	L-[3c]·HCl	95	+18.8	55
D-[3d]·(-)-[2]	D-[3d]·HCl	93	-95.3	42
L-[3e]·(+)-[2]	L-[3e]·HCl	85	+37.2 ^{c)}	40

a) Optical purities were calculated from the specific rotations of the pure samples ;
 L-[3a]·HCl: $[\alpha]_D^{25} +10.0^\circ$, L-[3b]·HCl: $[\alpha]_D^{25} +15.8^\circ$, L-[3c]·HCl: $[\alpha]_D^{25} +20.0^\circ$, D-[3d]·HCl: $[\alpha]_D^{25} -127.1^\circ$, L-[3e]·HCl: $[\alpha]_D^{25} +40.8^\circ$.

b) Based on the half amount of DL-amino acid.

c) $[\alpha]_D^{25}$

度で得られた。

分別結晶のさいに純度を定める目安として、別途に光学活性なアミノ酸と [2] から純粋なジアステレオマーアミドを合成した (表2)。表1中に示す光学純度は、これらのジアステレオマーアミド標準試料の比旋光度から計算した値である。

2.5 ジアステレオマーアミドの加水分解

アミド D-[3a]·(+)-[2] 1.13g, を 5N 塩酸 30ml 中に加えて6時間加熱還流させたのち、減圧下に塩酸を留去した。この残留物を水 15ml に溶解させ、エーテルでよく洗浄したのち、水層から減圧下に水を留去した。得られた結晶を少量のエーテルで洗浄後、(D-[3a]) の塩酸塩を得た。収量 0.56g, 収率 (アミド D-[3a]·(+)-[2] に対し) 96%, mp 194~197°C, $[\alpha]_D^{25} -9.8^\circ (c=1, 2N \text{ 塩酸})$, 標準試料に対する光学純度 98%。

他のジアステレオマーアミドの場合も上記と同様な方法で加水分解した。難溶性ジアステレオマーアミドの加水分解の結果を表3に示す。

2.6 光学活性な [1] の回収

ジアステレオマーアミドの加水分解生成物をエーテル洗浄後、エーテル層からは光学純度 80% 以上の [1] が回収率 90% 以上で得られた。回収した [1] からふたたび [2] を合成し、無水アセトンで再結晶することにより、純粋な [2] が得られる。

3 結 論

以上のように [2] は、その原料である (±)-[1] が容易に合成でき、しかも (±)-[1] のベンジルアミン塩が優先晶出法によって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。したがって、その活性体を適宜選択して用いることにより、D-および L-アミノ酸の望みの対掌体を、同じ操作と収率および純度で得ることができる。このような大きな特徴をもつところから、[2] は合成光学分割剤の一つとして十分に利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)

Optical Resolution of DL-Amino Acids by Use of Optically Active *trans*-1,2-Cyclohexanedicarboxylic Anhydride

Kimihiro MURAKAMI, Norio KATSUTA, Kiyoshi TAKANO, Yoshiya YAMAMOTO, Takehisa KAKEGAWA, Kazuhiko SAIGO, Hiroyuki NOHIRA

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

Optically active *trans*-1,2-cyclohexanedicarboxylic acid [1] obtained by preferential crystallization was converted into corresponding acid anhydride [2]. The reaction of [2] with DL-amino acid such as DL-alanine [3a], DL- α -aminobutyric acid [3b], DL-valine [3c], DL-phenylglycine [3d], and DL-methionine [3e] gave respective diastereomeric amides [4]. Fractional crystallization and subsequent hydrolysis of [4] gave D- and L-amino acids.