論文特集「分子認識とその応用」

(日本化学会誌, 1987, (3), p.456~459)

© 1987 The Chemical Society of Japan

ブルシンによるシアノヒドリンの不斉識別と光学分割

(1986 年 8 月 25 日 受理)

田中 耕一・戸田 美三夫*

シアノヒドリン〔2〕がブルシンと錯体をつくり、一方の光学活性体へ変換されることを見いだした。たとえば、(±)-1-シアノ-2,2-ジメチル-1-フェニル-1-プロパノール〔2a〕をメタノール中ブルシンで処理すると、94%ee の (+)-〔2a〕へ定量的に変換された。同様な方法で、(+)-〔2b〕, (+)-〔2c〕, (-)-〔2d〕, (-)-〔2e〕, (+)-〔2p〕および (-)-〔2u〕も得られた。

1 緒 言

以前、ブルシンやスバルテインが種々のプロパルギルアルコール〔1〕を取り込んで不斉識別能に優れた結晶性錯体をつくることを見だし、これを利用する〔1〕の光学分割法を報告した^{1)~3)}。今回、シアノヒドリン〔2〕もブルシンと結晶性取り込み錯体をつくり、簡単に光学分割されることがわかった。しかも、これは単なる光学分割ではなくて、〔2〕のブルシン触媒ラセミ化による不斉変換反応であることが判明したので報告する⁴⁾。

2 実 験

融点はヤマト科学 MP-1 型融点測定装置を用いて測定し未補正である。¹H-NMR スペクトルは日本電子 PMX-60 型核磁気共鳴装置を用いクロロホルム-*d* 中で測定した。旋光度は、日本分光 DIP-140 型旋光計を用いメタノール中 (*c*=1.0), 25°C で測定した。シアノヒドリン〔2a〕~〔2v〕はそれぞれ相当するケトンあるいはアルデヒドから文献記載の方法で合成した⁵⁾。

愛媛大学工学部, 790 松山市文京町

- 1) F. Toda, K. Tanaka, H. Ueda, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4669(1981).
- 2) F. Toda, K. Tanaka, H. Ueda, T. Oshima, *Chem. Commun.*, 1983, 743.
- 3) F. Toda, K. Tanaka, H. Ueda, T. Oshima, *Israel J. Chem.*, **25**, 338(1985).
- 4) 速報は, F. Toda, K. Tanaka, *Chem. Lett.*, 1983, 661.
- 5) A. Lapworth, R. H. F. Manske, *J. Chem. Soc.*, 1928, 2533; *Org. Syn. Coll.*, **2**, 7(1943).

2.1 ブルシンとシアノヒドリンの取り込み錯体

シアノヒドリン〔2〕と無水ブルシンをメタノール中に溶解し室温で 12~24 時間放置すると結晶性の 1:1 錯体が生成した。表 1 に錯体の融点を示した。モル比は NMR スペクトルで決定した。

2.2 シアノヒドリンの光学分割

〔2a〕の光学分割: (±)-1-シアノ-2,2-ジメチル-1-フェニル-1-プロパノール〔2a〕(1.0 g) とブルシン (2.1 g) をメタノール (2 ml) に溶解し室温, 密閉系で 12 時間放置すると (+)-〔2a〕

Table 1 Inclusion complexes of cyanohydrins〔2〕 with brucine^{a)}

Complex	Cyanohydrin	R ¹	R ²	mp(°C)
[3]	[2a]	Ph	<i>t</i> -Bu	112~114
[4]	[2b]	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	62~65
[5]	[2c]	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	118~122
[6]	[2d]	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	nc
[7]	[2e]	<i>m</i> -HOC ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	nc
[8]	[2f]	Ph	CCl ₃	81~82
[9]	[2g]	Ph	<i>n</i> -Bu	— ^{b)}
[10]	[2h]	Ph	<i>i</i> -Pr	— ^{b)}
[11]	[2i]	Ph	<i>n</i> -Pr	— ^{b)}
[12]	[2j]	Ph	Et	— ^{b)}
[13]	[2k]	Ph	Me	— ^{b)}
[14]	[2l]	Ph	H	— ^{b)}
[15]	[2m]	Me	H	77~80 ^{c)}
[16]	[2n]	Et	H	— ^{b)}
[17]	[2o]	<i>n</i> -Pr	H	— ^{b)}
[18]	[2p]	<i>i</i> -Pr	H	132~135
[19]	[2q]	<i>n</i> -Bu	H	— ^{b)}
[20]	[2r]	<i>s</i> -Bu	H	110~117
[21]	[2s]	ClCH ₂	H	nc
[22]	[2t]	Et	Me	107~111
[23]	[2u]	<i>i</i> -Pr	Me	115~130
[24]	[2v]	<i>t</i> -Bu	Me	111~113

a) Molar ratio of〔2〕and brucine is 1:1, unless otherwise noted. The molar ratio was determined by NMR spectrum.

b) The complex was not obtained.

c) 1:1:1 complex of〔2m〕, brucine and MeOH.

とブルシンの 1:1 錯体 [3] が 2.08 g 析出した。汙取した錯体を希塩酸で分解しエーテル抽出した。エーテル層を水洗後無水硫酸マグネシウムで乾燥後、エーテルを留去すると、97% ee の (+)-[2a] (0.67 g, 67% yield, $[\alpha]_D+15.5^\circ$) が得られた。汙液を希塩酸で処理すると (±)-[2a] (0.33 g, 33% yield) が得られた。上記の実験を 24 時間放置して行なうと、96% ee の (+)-[2a] (0.69 g, 69% yield, $[\alpha]_D+15.3^\circ$) が得られた。(±)-[2a] (1.0 g) とブルシン (2.1 g) をメタノール (2 ml) に溶解し開放系、室温で 24 時間放置後、希塩酸で生成した錯体を分解すると、94% ee の (+)-[2a] (1.0 g, 100% yield, $[\alpha]_D+14.9^\circ$) が得られた。94% ee の (+)-[2a] (1.0 g) とブルシン (2.1 g) をメタノール (2 ml) に溶解して 24 時間放置後処理すると、100% ee の (+)-[2a] (1.0 g, 100% yield, $[\alpha]_D+15.9^\circ$) が得られた。

[2b] の光学分割: (±)-[2b] (2.2 g) とブルシン (3.9 g) をメタノール (5 ml) に溶解して 24 時間放置して析出した錯体結晶を処理すると、98% ee の (+)-[2b] (1.95 g, 89% yield, $[\alpha]_D+5.4^\circ$) が得られた。98% ee の (+)-[2b] (1.95 g) とブルシン (3.4 g) を同様に 24 時間放置後処理すると、100% ee の (+)-[2b] (1.95 g, $[\alpha]_D+5.5^\circ$) が得られた。

[2c] の光学分割: (±)-[2c] (0.98 g) とブルシン (1.9 g) をメタノール (5 ml) に溶解して 24 時間放置したのち処理すると 52% ee の (-)-[2c] (0.96 g, 98% yield, $[\alpha]_D-2.6^\circ$) が得られた。52% ee の (-)-[2c] (0.96 g) とブルシン (1.9 g) をメタノール (2 ml) に溶解し 24 時間放置後処理すると 100% ee の (-)-[2c] (0.46 g, 47% yield, $[\alpha]_D-5.0^\circ$) が得られた。

[2d] の光学分割: (±)-[2d] (1.19 g) とブルシン (2.3 g) をメタノール (5 ml) に溶解し 24 時間放置後処理すると、95% ee の (-)-[2d] (1.05 g, 88% yield, $[\alpha]_D-6.9^\circ$) が得られた。95% ee の (-)-[2d] (1.05 g) とブルシン (2.0 g) を同様に処理すると 100% ee の (-)-[2d] (0.79 g, 66% yield, $[\alpha]_D-7.3^\circ$) が得られた。

[2e] の光学分割: (±)-[2e] (1.17 g) とブルシン (2.3 g) をメタノール (5 ml) 中で 24 時間放置後処理すると、79% ee の (-)-[2e] (0.96 g, 82% yield, $[\alpha]_D-10.3^\circ$) が得られた。79% ee の (-)-[2e] (0.96 g) を同様にブルシンと 2 回錯体形成を行なわせると、100% ee の (-)-[2e] (0.64 g, 55% yield, $[\alpha]_D-13.0^\circ$) が得られた。

[2f] の光学分割: (±)-[2f] (3.5 g) とブルシン (5.5 g) をメタノール 30 ml に溶解して 5°C で 12 時間放置すると、(+)-[2f] とブルシンの 1:1 錯体 [8] (3.78 g, 42% yield) が析出した。この錯体を希塩酸で分解すると 100% ee の (+)-[2f] (1.46 g, 42% yield, $[\alpha]_D+8.1^\circ$) が得られた。汙液からは、 α, α -トリクロロアセトフェノン (1.8 g, 58% yield) が得られた。

[2m] の光学分割: (±)-[2m] (1.42 g) とブルシン (7.88 g) をメタノール (10 ml) に溶解して室温で 24 時間放置すると (-)-[2m] と MeOH とブルシンの 1:1:1 錯体 (9.04 g) が析出した。この錯体結晶を加熱蒸留すると (-)-[2m] (1.28 g, 90% yield, $[\alpha]_D-13.6^\circ$) が得られた。(±)-[2m] (1.42 g) とブルシン (7.88 g) をエタノール (10 ml) に溶解し上記と同様に処理すると、ブルシンと (-)-[2m] と EtOH の 1:1:1 錯体

(8.09 g, mp 61~68°C) が析出した。この錯体結晶を加熱蒸留すると (-)-[2m] (1.14 g, 80% yield, $[\alpha]_D-13.2^\circ$) が得られた。(±)-[2m] (1.42 g) とブルシン (3.94 g) を 1-プロパノール (5 ml) に溶解して上記と同様に処理すると、ブルシンと (±)-[2m] の 1:2 錯体 (5.10 g) が析出した。この錯体結晶を加熱すると (±)-[2m] (1.32 g, 93% yield) が得られた。イソプロピルアルコール, *n*-, *i*-, *s*-, および *t*-ブチルアルコールを溶媒にもちいてもブルシンと (±)-[2m] の 1:2 錯体が生成した。

[2p] の光学分割: (±)-[2p] (0.50 g) とブルシン (2.0 g) を MeOH (2 ml) に溶解し室温で 24 時間放置後得られた錯体結晶を加熱すると, (+)-[2p] (0.39 g, 78% yield, $[\alpha]_D+2.3^\circ$) が得られた。

[2u] の光学分割: (±)-[2u] (0.58 g) とブルシン (2.0 g) を MeOH (2 ml) に溶解し 24 時間放置後析出した結晶を加熱すると (-)-[2u] (0.39 g, 67% yield, $[\alpha]_D+2.3^\circ$) が得られた。

3 結果と考察

ラセミ体シアノヒドリン [2a] と等モルのブルシンをメタノールに溶解し、密閉系室温で 12 時間放置すると, (+)-[2a] とブルシンの 1:1 錯体結晶が析出した。この錯体を希塩酸で分解すると 97% ee の (+)-[2a] が 67% の収率で得られた。汙液を処理すると、ラセミ体の [2a] が収率 33% で得られた。(±)-[2a] の収率が 50% を超えていることは、錯体形成時に (-)-[2a] が一部 (+)-[2a] へ変換していることを示している。もしこの事実が正しければ、この不斉変換が完結するまで錯体形成をつづければ、光学純度 100% の (+)-[2a] を収率 100% で得ることが可能である。しかしながら、上記条件下錯体形成を 24 時間行なっても、96% ee の (+)-[2a] が 69% の収率で得られたにすぎない。そこで、溶媒を徐々に留去させて結晶化を促進させると、予想どおり収率を 100% にすることができた。たとえば、(±)-[2a] (1.0 g) とブルシン (2.1 g) をメタノール (2 ml) に溶解して開放系室温で 24 時間放置すると 94% ee の (+)-[2a] のブルシン錯体が定量的に生成した。このとき、1, 3, 6, 12 および 24 時間放置後のメタノール量はそれぞれ 1.9, 1.8, 1.6, 1.3 および 0.6 ml であった。図 1 に、1, 3, 6, 12 および 24 時

Fig. 1 Yield (%), (○) and optical purity (%ee, ●) of the optically active cyanohydrin (+)-[2a] obtained by complexation with brucine in MeOH

間放置後得られた (+)-[2a] の収率と光学純度の関係を示した。94% ee の (+)-[2a] をもう一度同じ条件下でブルシンと錯体を形成させると、100% ee の (+)-[2a] が定量的に得られた。(+)-[2a] の光学純度はキラルなシフト試剤 [Eu(hfc)₃] の存在下に [2a] の NMR を測定して決定した。

同様な方法で、100% ee の (+)-[2b] および 52% ee の (-)-[2c] がそれぞれ 89, 98% の収率で得られた。52% ee の (-)-[2c] をさらに 2 回ブルシンと錯体形成させると 100% ee の (-)-[2c] が 48% の収率で得られた。(±)-[2d] ([α]_D -7.8°) および (-)-[2e] ([α]_D/[α]_D -10.3°) もそれぞれ 2 回および 3 回の錯体形成のくり返しにより収率 66, 67% で得られた。(-)-[2d] および (-)-[2e] の光学純度は NMR 法では決定できなかったが、さらに錯体形成をくり返しても旋光度に変化がない事実からほぼ 100% と考えられる。

このような不斉変換反応は、ブルシン触媒による [2] のラセミ化 (式(1)) を経由して起こると考えられる。すなわち、より安定な錯体を形成できる [2] の一方の光学異性体がブルシンと結晶性錯体をつくり析出する。取り込まれなかった光学異性体はラセミ化する。この過程をくり返してラセミ体の [2] が一方の光学異性体へ不斉変換すると考えられる。このようにして能率よく不斉変換が起こるためには、[2] のラセミ化の速度がブルシンとの錯体形成の速度よりも十分に速いことも必要である。たとえば、ブルシン存在下、(+)-[2a] のメタノール溶液中でのラセミ化速度を調べた結果、わずか 30 分間でほぼ完全にラセミ化することが判明した (図 2)。

Fig. 2 Racemization of (+)-[2a] in the presence of brucine in MeOH

ブルシン存在下、式(1)で生成した HCN がケトンに立体選択的に付加して光学活性体が生成する可能性も否定できないが、つぎの実験事実から無視できる。*t*-ブチルフェニルケトンと等モルのブルシンを含むメタノール溶液に HCN ガスを 1 分間吹き込んだのち希塩酸で処理すると、ラセミ体の [2a] が定量的に生成した。わずか 1 分の間にラセミ化した可能性もあるが、100% ee の (+)-[2a] をメタノール中 1 分間ブルシンと接触させてもラセミ化しなかった事実から無視できる。

以上のような不斉変換反応はシアノヒドリンの実用的な光学分割法として有用であるが、*t*-Bu 基より立体的に小さいアルキル置換基をもつシアノヒドリン [2g]~[2l] には適用できなかった (表 1)。ところが、さらに小さい置換基をもつシアノヒドリン [2m], [2p], [2r]~[2v] はブルシンと錯体を形成し、このうち [2m], [2p] および [2u] は光学分割されることが判明した。たとえば、(±)-[2m] と等モルのブルシンをメタノールに溶解し室温で 24 時間放置すると (-)-[2m] とブルシンとメタノールの 1:1:1 錯体が生成した。そして、この錯体を加熱すると (-)-[2m] ([α]_D -13.6°) が 90% の収率で得られた。興味深いことに、溶媒にエタノールを用いても (-)-[2m] とブルシンとエタノールの 1:1:1 錯体 (mp 61~68°C) が生成し光学分割されるが、プロピルアルコールやブチルアルコールを用いるとブルシンとラセミ体の [2m] の 1:2 錯体 (mp 119~121°C) が生成した。ブルシンがメタノールやエタノールを取り込むことによって初めて (-)-[2m] と安定な錯体を形成できる理由は不明であるが、たいへん興味深い。(±)-[2p] ([α]_D +2.3°) や (-)-[2u] ([α]_D -0.7°) もブルシンとの錯体形成を利用するとそれぞれ 78, 67% の収率で得られた。(-)-[2m], (+)-[2p] および (-)-[2u] の光学純度は NMR 法では決定できなかったが、錯体形成をくり返しても旋光度が変化しない事実からほぼ 100% と考えられる。

また、塩基性条件下溶液中で容易にケトンに分解するシアノヒドリン [2f] も、ブルシンとの錯体結晶中では安定に存在することがわかった。たとえば、(±)-[2f] とブルシンをメタノール中 5°C で 12 時間放置すると、(+)-[2f] とブルシンの 1:1 錯体が生成した。この錯体を希塩酸で分解すると 100% ee の (+)-[2f] が 42% の収率で得られた。母液を処理するとトリクロロアセトフェノンが 58% の収率で得られた。この反応を室温で行なうとすべてトリクロロアセトフェノンに分解した。

以上のような選択的取り込み現象を利用した不斉変換反応は、さまざまなホストとゲストの組み合わせにおいて可能であると考えられ、実用的な光学分割法として幅広い応用が期待できる。

**Special Articles on
Molecular Recognition and Its Application**

**Chiral Recognition and Optical Resolution of Cyanohydrin
by Complexation with Brucine**

Koichi TANAKA and Fumio TODA*

*Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering,
Ehime University; Matsuyama-shi 790 Japan*

It was found that racemic cyanohydrins [2] are converted into one optically active isomer by complexation with brucine. For example, ($\pm$)-1-cyano-2,2-dimethyl-1-phenyl-1-propanol [2a] was converted into 94%ee of (+)-[2a] in quantitative yield by complexation with brucine in methanol. Similarly, optically active cyanohydrins, (+)-[2b], (+)-[2c], (-)-[2d], (-)-[2e], (-)-[2m], (+)-[2p], and (-)-[2u] were obtained from corresponding racemic cyanohydrins.

~~~~~