(+)-*erythro*-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol の絶対配位
およびそのキラリティーを利用した不斉合成

高橋 浩, 富田考一, 野口博美, 乙益寛隆
星薬科大学¹⁾

Absolute Configuration of (+)-*erythro*-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol
and Asymmetric Synthesis by Using Its Chirality

HIROSHI TAKAHASHI, KOUICHI TOMITA, HIROMI NOGUCHI, and HIROTAKA OTOMASU
Hoshi College of Pharmacy¹⁾

(Received October 5, 1978)

(±)-*erythro*-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol was resolved by using D-10-camphorsulfonic acid, and the optically active compound (I) showing a specific rotation of +39.8°, was prepared. Compound (I) was derived from (1*S*, 2*R*)-(+)-*erythro*-2-amino-1,2-diphenylethanol (II) and its absolute configuration was determined as (1*S*, 2*R*).

The chiral hydrazone compounds (Va and Vb) were obtained by condensation of methyl pyruvate and ethyl phenylglyoxylate with (1*S*, 2*R*)-(+)-*erythro*-2-(1-methylhydrazino)-1,2-diphenylethanol (IV). Reduction of the C=N group in these compounds was carried out using Pd-C catalyst in ethanol, followed by hydrogenolysis of the N-N linkage using the same catalyst in hydrochloroacidic ethanol solution, and hydrochlorides of amino acid ester and I were obtained.

Alanine and phenylglycine formed by hydrolysis of amino acid esters afforded *S* configuration with optical purity of 10 and 1.9%, respectively. More than 95% of the optical purity of I was conserved during chiral amination of the ketoesters.

Keywords—resolution of methylaminoethanol with camphorsulfonic acid; absolute configuration of methylaminoethanol; hydrazone asymmetric reduction; Schiff base of methylaminoethanol N-amine; asymmetric reduction of hydrazone; hydrogenolysis of hydrazine; asymmetric synthesis of alanine; asymmetric synthesis of phenylglycine

前報²⁾において, ephedrine のキラリティーを利用する不斉合成を報告した. 本報では, ephedrine の 1 個の methyl 基を phenyl 基に交換した *erythro*-2-methylamino-1,2-diphenylethanol を光学分割し, えられた光学活性化合物 (I) のキラリティーを利用した不斉合成を試みた.

erythro-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol の光学分割は, すでに benzylpenicillin を用いて行われているが,³⁾ われわれは D-10-camphorsulfonic acid を用いて極めて効率よく分割できることを知った. すなわち, このラセミ化合物の塩酸塩の水溶液に D-10-camphorsulfonic acid を加えると, その camphorsulfonic acid 塩が無色針状晶 mp 263—264° として折出した. この塩を加水分解することによって I がえられた. この化合物は $[\alpha]_D^{20} + 39.8^\circ$ を示し, その塩酸塩では $[\alpha]_D^{20} + 147^\circ$ であった. この値は文献値³⁾ (遊離塩基 $[\alpha]_D^{25} + 38.2$, 塩酸塩 $[\alpha]_D^{25} + 78.7$) より大きな絶対値を示した.

この化合物の絶対配位は (1*S*, 2*R*)-(+)-*erythro*-2-amino-1,2-diphenylethanol (II)⁴⁾ から誘導することによって決定できた. すなわち, II を formaldehyde で処理した後, Pd-炭素で還元することによって, 旋光度がプラスを示す (+)-*erythro*-2-methylamino-1,2-diphenylethanol (I) をえた. このことから, I の絶対配位は (1*S*,

1) Location: 2, Ebara, Shinagawa, Tokyo.

2) 高橋 浩, 野口博美, 富田考一, 乙益寛隆, 薬誌, 98, 618 (1978).

3) V.V. Young, *J. Am. Pharm. Association*, 40, 261 (1951).

4) M. Nakazaki, I. Mita, N. Toshioka, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 36, 161 (1963); P. Pratesi, A. LaManna, G. Vitali, *Il Farmaco* (Pavia) *Ed. sci.*, 15, 387 (1960); J. Weijlard, K. Pfister, E.F. Swanezy, C.A. Robinson, M. Tishler, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 1216 (1951).

Chart 1

Chart 2

2*R*)-(+)-*erythro* 化合物であることが確定できた。

化合物 I の 2 個の不斉炭素の結合は ephedrine と同様に *erythro* 体であるので、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで不斉炭素原子についてのプロトンのスピン結合定数 (J_{ab})

を測定すると、ほぼ同様の結果がえられた。この値から、2 個のプロトンのねじり角を推定すると、⁵⁾ I の配座は ephedrine に極めて類似していることがわかった。しかし、ephedrine の絶対配位は (1*R*, 2*S*) であるので、そのキラリティーは ephedrine の反対である。

I は、絶対配位は反対であるが ephedrine の methyl 基を phenyl 基に交換した構造であるので、置換基のちがいが不斉収率を向上させるものと期待し、前報²⁾ と同様にケトエステルからアミノ酸の合成を I のキラリティーを利用して行った。

(1*S*, 2*R*)-(+)-*erythro*-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol (I) の塩酸塩を原料として用い、これを水溶液とし、亜硝酸ナトリウムを氷冷下に反応させると、mp 148° の *N*-nitroso 化合物 (III) がえられた。この化合物の構造については、赤外 (IR) スペクトルおよび NMR スペクトルから、明白に示された。

N-Nitroso 化合物 (III) は、希酢酸中亜鉛で還元され、hydrazino 化合物 (IV) に変化した。IV は淡黄色の結晶 mp 92° であって、その IR スペクトルには III の nitrosoamino 基の吸収が消失し、新たに, hydrazino 基の吸収が観測された。また、NMR スペクトルにより、IV のプロトンがそれぞれ帰属され確認された。この還元反応中に、IV の他に、(+)-2-(2-benzylidene-1-methylhydrazino)-1,2-diphenylethanol (VII) がえられた。VII の構造は、IV に直接 benzaldehyde を加えて縮合させてえた化合物と同定することによって確認できた。

Chart 3

5) J.B. Hyne, *Cand. J. Chem.*, 39, 2536 (1961).

Chart 4

Hydrazino 化合物 (IV) に methyl pyruvate を加え反応させると、アミノ基とカルボニル基が縮合して、化合物 Va が mp 97° の微淡黄色結晶としてえられた。Va は IR スペクトルで ν_{OH} (3430 cm^{-1}) および $\nu_{\text{C=O}}$ (1700 cm^{-1}) を示し、NMR スペクトルでエステル基の *O*-methyl 基のピーク (δ 3.87) を示した。その他に、IR および NMR スペクトルの結果から、*erythro*-2-[2-(1-methoxycarbonylethylidene)-1-methylhydrazino]-1,2-diphenylethanol (Va) であることが確認された。ケトエステルとして、methyl pyruvate のかわりに ethyl phenylglyoxylate を使用すると、Va の場合と同様に、化合物 Vb を与えた。Vb は mp 94° の微淡黄色結晶で、IR および NMR スペクトルの結果から、この構造は *erythro*-2-[2-(α -ethoxycarbonylbenzylidene)-1-methylhydrazino]-1,2-diphenylethanol (Vb) であることが確認された。

化合物 Va および Vb をエタノールにとかし、Pd-炭素を触媒として接触還元を行い、つづいて、これを塩酸性中、水素化分解させた。えられた反応混合物は薄層クロマトグラフィー (TLC) によって、アミノ酸エステル (VIa および VIb) 塩酸塩、化合物 I の塩酸塩、および出発物質 (Va および Vb) の 3 者の混合物であることが確認された。そこで、この混合物を分離すると、Va を用いて反応させた場合には VIa の塩酸塩、I の塩酸塩、および Va がそれぞれ 59, 56, および 25% の化学収率でえられた。同様に、Vb からは VIb の塩酸塩、I の塩酸塩、および Vb がそれぞれ 62, 77, および 20% でえられた。

アミノ酸エステル (VIa および VIb) は、加水分解してアミノ酸とし、旋光度を測定した。これらの配位は alanine の場合および phenylglycine の場合にも *S* 配位であった。これは、I の絶対配位が ephedrine の反対であることから考察して妥当であるといえる。しかし、その光学純度は、それぞれ、10% および 1.9% であって極めて小さな値であった。

最後に回収された (+)-*erythro*-2-methylamino-1,2-diphenylethanol 塩酸塩の光学純度は、この反応の最初に用いた化合物の光学純度に比べて、Va および Vb を経由する場合、いずれもほとんど減少しなかった。

前報において、²⁾ ephedrine のキラリティーを用いる不斉合成では、alanine および phenylglycine をそれぞれ 38% および 37% の光学収率でえたのに比べて、I のキラリティーを用いる合成では不斉収率が極めて小さく、ephedrine の methyl 基を phenyl 基に交換することによって、その立体効果を高めることを期待したが、実験結果はそれに反して好ましくないことがわかった。

実 験 の 部

IR スペクトルは日立 215 型で測定した。NMR スペクトルは日本電子 JNM-FX-100 型を使用し、tetramethylsilane を内部基準とし、溶媒として CDCl_3 を用いた。旋光度の測定は日本分光 DIP-180 型を使用した。融点は未補正。TLC は Merck 製 Kieselgel 60 を固定相とし、展開溶媒は CH_2Cl_2 : MeOH: 28% NH_4OH 水 (90: 9: 1) を用いた。

(±)-*erythro*-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol Hydrochloride この化合物の合成は Skita *et al.*⁶⁾ の方法を改良して行った。Benzil 21 g に methylamine 水溶液 (40%) 20.2 g を加え、ゆっくり加温しながら攪拌すると油状物となる、これに、ethanol 200 ml を加え、さらに攪拌反応させる。この反応混合物に 10% Pd-C 500 mg

6) A. Skita, F. Keil, *Chem. Ber.*, **62**, 1142 (1929).

を加え、常圧下で還元すると水素ガスをすみやかに吸収する。反応後、触媒を濾去し、溶媒を留去すると淡黄色の油状物が残る。この油状物を ethanol 240 ml に溶かし、conc. HCl 10 ml および 10% Pd-C 600 mg を加え、40° に加温下に還元を行い、反応後触媒濾去、溶媒濃縮し、室温に放置すると、(±)-*erythro*-2-methylamino-1,2-diphenylethanol 塩酸塩の無色結晶 21 g (yield 80%) が析出した。Ethanol から再結。mp 267°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350 (OH), 2800 (NH₂⁺). NMR (DMSO) δ : 2.49 (3H, singlet, N-CH₃), 4.42 (1H, doublet, $J=3.5$ Hz, N-CH), 5.47 (1H, doublet, $J=3.5$ Hz, O-CH), 7.1—7.3 (10H, aromatic). 遊離塩基では、NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (3H, singlet, N-CH₃), 3.75 (1H, doublet, $J=6.2$ Hz, N-CH), 4.81 (1H, doublet, $J=6.2$ Hz, O-CH), 7.1—7.3 (10H, aromatic).

D-10-Camphorsulfonic Acid Salt of (+)-*erythro*-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol I の塩酸塩 5.27 g (0.02 mol) を水 150 ml に溶かし、これに D-10-camphorsulfonic acid 2.5 g (0.01 mol) を水 60 ml に溶かした溶液を加え、5 min 45° に加温した後、室温に放置すると無色棒状結晶が析出する。この結晶を濾取し乾燥すると、I の camphorsulfonic acid 塩 2.9 g (63%) を得た。mp 263—264°, $[\alpha]_D^{20} + 99.8$ ($c=0.4$, methanol).

(+)-*erythro*-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol (I) I の camphorsulfonic acid 塩 2.9 g を 50% ethanol 水溶液 85 ml に溶かし、これに 30% KOH 水溶液 21 ml を加えると、無色針状結晶が析出した。これらを濾取し、精製水で水洗した後乾燥すると (+)-*erythro*-2-methylamino-1,2-diphenylethanol 1.2 g (84%) を得た。mp 134° $[\alpha]_D^{20} + 39.8$ ($c=0.4$, methanol).

Hydrochloride of I I 1.2 g の ethanol 溶液に塩化水素飽和 methanol 溶液を加え、室温に放置すると無色サイコロ状結晶が析出した。これを濾取し氷冷 ethanol で洗い乾燥する。収量 0.9 g mp 285°, $[\alpha]_D^{20} + 147$ ($c=0.4$, methanol).

(+)-*erythro*-2-Methylamino-1,2-diphenylethanol の絶対配位の決定 (1S, 2R)-(+)-*erythro*-2-amino-1,2-diphenylethanol (II) 250 mg の methanol 溶液 100 ml にパラホルムアルデヒド 0.04 g を加え、35 min 還流反応させる。つづいて、これに 10% Pd-C 200 mg と conc. HCl 0.2 ml を加え還元させ、水素ガスを吸収後、触媒を濾去し、溶媒を留去すると結晶が析出した。これを濾取し ethanol で洗うと 250 mg (80%) の無色針状結晶をうる。mp 284°. IR スペクトルから、別途合成した (+)-*erythro*-2-methylamino-1,2-diphenylethanol と完全に同定確認できた。 $[\alpha]_D^{20} + 138$ ($c=0.4$, methanol).

(-)-*erythro*-2-(N-Methyl-N-nitrosoamino)-1,2-diphenylethanol (III) I の塩酸塩 ($[\alpha]_D^{20} + 147$) 5.27 g を水 350 ml に溶かし、dil. HCl 10 ml を加え、氷冷下はげしく攪拌しながら、NaNO₂ 8.5 g を水 96 ml に溶かした溶液を 30 min かけて滴下する。さらに、3 hr 攪拌反応させた後、析出する結晶を濾取し、水洗後乾燥した。収量 4.7 g (92%). Chloroform から再結。微淡黄色柱状結晶。mp 148°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3500 (OH), 1480 (N=N=O). NMR (CDCl₃) δ : 2.72 (1H, doublet, $J=3.8$ Hz, OH), 2.84 (3H, singlet, N-CH₃), 5.21 (1H, doublet, $J=6.4$ Hz, N-CH), 5.72 (1H, doublet, $J=6.4$ Hz, O-CH), 7.2—7.4 (10H, aromatic). $[\alpha]_D^{20} - 83.0$ ($c=0.4$, methanol).

(+)-*erythro*-2-(1-Methylhydrazino)-1,2-diphenylethanol (IV) III 4.0 g を酢酸 160 ml に溶かし、これを亜鉛 8.0 g と水 250 ml の混合液に、はげしく攪拌しながら 40—50° にて 2 hr かけて滴下した。さらに、3 hr 攪拌反応させた後、不溶物を濾去し、液量が 3 分の 1 になるまで濃縮した。これに benzene 40 ml を加え、反応液を K₂CO₃ 飽和水溶液でアルカリ性とし、反応物を benzene 層に移行させ、benzene 溶液は MgSO₄ で乾燥し、溶媒を留去すると黄褐色の油状物が残った。

この残渣をシリカゲルクロマトグラフィーを用いて分割すると、*erythro*-2-(2-benzylidene-1-methylhydrazino)-1,2-diphenylethanol (VII) の無色針状結晶 260 mg (9.0%) と IV の淡黄色結晶 2.4 g (63%) を得た。VII は別途合成した化合物と IR スペクトルで同定確認した。

IV は mp 92°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3350 (OH). NMR (CDCl₃) δ : 2.40 (3H, singlet, N-CH₃), 3.56 (1H, doublet, $J=3.4$ Hz, N-CH), 5.43 (1H, doublet, $J=3.4$ Hz, O-CH), 7.1—7.2 (10H, aromatic). $[\alpha]_D^{20} + 87.2$ ($c=0.4$, methanol).

(+)-*erythro*-2-(2-Benzylidene-1-methylhydrazino)-1,2-diphenylethanol (VII) IV 300 mg を少量の benzene に溶かした溶液に、benzaldehyde 132 mg を加え、室温で攪拌反応させる。反応後、溶媒を留去すると VII の結晶がほとんど定量的な収率 (380 mg) で得られた。Methanol と水の混合溶媒から再結。無色針状結晶。mp 110°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400 (OH). NMR (CDCl₃) δ : 2.78 (3H, singlet, N-CH₃), 4.30 (1H, doublet, $J=3.7$ Hz, N-CH), 4.82 (1H, doublet, $J=1.7$ Hz, C-OH), 5.79 (1H, double doublet, O-CH), 6.9—7.7 (16H, aromatic and N=CH-). $[\alpha]_D^{25} + 72$ ($c=0.4$, methanol)

***erythro*-2-[2-(1-Methoxycarbonyl)ethylidene]-1-methylhydrazino]-1,2-diphenylethanol (Va)** IV 1.2 g と methyl pyruvate 0.52 g の混合物に benzene 0.5 ml を加え、50—70° にて 6 hr 攪拌反応させる。反応後、これに少量の benzene を加え、MgSO₄ で脱水後、溶媒を留去すると黄褐色の油状物 1.25 g が得られた。不純物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて除去すると微淡黄色放射状結晶となった。mp 97°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430 (OH), 1700 (C=O), NMR₃ (CDCl₃) δ : 2.25 (3H, singlet, N=C-CH₃), 2.99 (3H, singlet, N-CH₃), 3.87 (3H, singlet, OCH₃), 4.20 (1H, doublet, $J=2.0$ Hz, N-CH), 5.48 (1H, singlet, C-OH), 5.77 (1H, doublet, $J=2.0$ Hz, O-CH), 6.8—7.2 (10H, aromatic). $[\alpha]_D^{18} + 650$ ($c=0.4$, methanol).

erythro-2-[2-(1-Ethoxycarbonylbenzylidene)-1-methylhydrazino]-1,2-diphenylethanol (Vb) IV 1.2 g と ethyl phenylglyoxylate 1.2 g の混合物に benzene 0.5 ml を加え、50—70° にて 6 hr 攪拌反応させる。反応後、Va の場合と同様に処理することによって、Vb の微淡黄色放射状結晶 mp 94° を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3450 (OH), 1700 (C=O). NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (3H, triplet, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 2.41 (3H, singlet, N-CH₃), 4.23 (1H, doublet, $J=3.0$ Hz, N-CH<), 4.30 (2H, quartet, $J=7.1$ Hz, OCH₂CH₃), 5.64 (1H, doublet, $J=3.0$ Hz, O-CH<), 6.9—7.3 (15H, aromatic). $[\alpha]_D^{25} + 310^\circ$ ($c=0.4$, methanol).

Va の還元および水素化分解 Va 600 mg を ethanol 50 ml に溶かし、10% Pd-C 70 mg を加え、中圧 (5—6 kg/cm²) 下、水素ガス中室温で 18 hr 攪拌反応させ、その一部をとって、TLC で還元反応の進行したことを確認した後、これに conc. HCl 0.6 ml を加え、10% Pd-C 70 mg を追加し、中圧 (5—6 kg/cm²) 下、水素ガス中、40—50° で 5 hr 攪拌反応させ、反応後、触媒を濾去し、溶媒を留去した。

得られた残渣に ether 30 ml を加え、ether 可溶部分を得た。Ether 不溶部分には CH₂Cl₂ 40 ml を加えると CH₂Cl₂ 可溶部分と CH₂Cl₂ 不溶部分にわかれた。

はじめの ether 溶液は MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去すると未反応の Va 150 mg (25%) が得られた。これは TLC および IR スペクトルで確認された。つぎに、CH₂Cl₂ 溶液は MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去すると 150 mg (59%) の残渣が得られた、これは、TLC および IR スペクトルから VIa の塩酸塩であることが確認された。そこで、これに 14% NH₃ 水溶液 5 ml を加え、40—50° で 10 min 加温した後、これをイオン交換樹脂 Amberlite IRA-410 20 ml をつめたカラムに注ぎ、5% AcOH で流出し、溶媒を留去すると無色結晶が得られた。この化合物は、TLC および IR スペクトルから alanine であることが同定確認された。この物質の旋光度は $[\alpha]_D^{25} + 1.42$ ($c=3.2$, 5N HCl 水溶液) で L-alanine の $[\alpha]_D^{25} + 14.17$ から計算すると光学純度は 10% である。

最後に残った CH₂Cl₂ 不溶の結晶 278 mg (56%) は TLC および IR スペクトルから I の塩酸塩であることが同定確認された。これの旋光度は $[\alpha]_D^{25} + 143^\circ$ ($c=0.4$, methanol) で、はじめに用いた原料 I の塩酸塩の旋光度から考慮するとほとんど光学純度が減少しなかった。

Vb の還元および水素化分解 Vb 850 mg を用い、Va の還元および水素化分解の場合と同様の操作によって、油状の残渣を得た。

これに ether 40 ml を加え、ether 可溶部分と不溶部分に分けた。Ether 可溶部分は MgSO₄ で乾燥後、溶媒を留去すると未反応の Vb 170 mg (20%) が得られた。これは TLC および IR スペクトルで確認された。

Ether 不溶物 (740 mg) の一部をとって、28% NH₃ 水溶液を加えて遊離アミン化合物とし、直ちに ether で抽出し、高速液体クロマトグラフィー (充填層 Lichrosorb SI 100, 溶出溶媒は ether: methanol: 0.4% NH₃ 水溶液=45:5:0.6) を用い、含量を測定すると VIb の塩酸塩 280 mg (62%) および I の塩酸塩 430 mg (77%) が含有されていることがわかった。

この ether 不溶物は、14% NH₃ 水溶液 15 ml を加えて溶かされ、40—50° に 10 min 加温した後、ether 15 ml を加えて抽出すると、水層部分と ether 層部分に分けることができた。この水層部分はイオン交換樹脂 Amberlit IRA-410 20 ml をつめたカラムに注ぎ、5% AcOH 水溶液で流出し、溶媒を減圧留去すると無色結晶が得られた。この化合物は TLC および IR スペクトルから phenylglycine であることが同定確認された。この物質の旋光度は $[\alpha]_D^{25} + 3.2^\circ$ ($c=0.5$, 5N HCl 水溶液) で、L-phenylglycine の旋光度 $[\alpha]_D^{25} + 167.07$ から計算すると光学純度は 1.9% である。

Ether 層部分は MgSO₄ で乾燥した後、ethanol に溶かし塩化水素ガスで処理することによって、I の塩酸塩 330 mg が得られた。これは TLC および IR スペクトルで同定確認された。これの旋光度は $[\alpha]_D^{25} + 144^\circ$ ($c=0.4$, methanol) ではじめに用いた原料 I の塩酸塩の旋光度から考慮して、ほとんど光学純度が減少していなかった。

7) M.C. Otey, J.P. Greenstein, M. Winitz, S.M. Birnbaum, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 3112 (1955); O. Lutz, *Chem. Ber.*, **65**, 1609 (1932).