異性化晶出法を利用した光学分割

新 井 和 孝*

Isomerization-Crystallization Method in Optical Resolution.

Kazutaka ARAI*

In recent years, synthetic method by the combination of isomerization and crystallization is studied intensively, especially in the practical optical resolution. In this paper, this isomerization-crystallization method is introduced from a point of view of practical organic synthesis. A number of examples of this isomerization-crystallization method in optical resolution, many of which were often reported as the example of second-order asymmetric transformation phenomena, are classified into following two groups, and reviewed.

- (1) Epimerization-crystallization method.
- (2) Racemization-preferential crystallization method.

The potentialities and difficulties of each method are also discussed. The compounds resolved by this methods are α -amino acid derivatives, cyanohydrin derivatives, α -aromatic carboxylic acid esters, and so on.

1. はじめに

光学活性化化合物を得る方法は数多いが、実用的な方法は数少ない。通常工業的に用いられる方法は(1)入手容易な光学活性な原料から誘導してゆく方法、(2)ラセミ体を光学分割する方法、(3)不斉合成を利用する方法などである。この総説では(2)の光学分割に属する方法の中から異性化と晶析の組み合わせを利用した方法を紹介し、その実用的な価値をお伝えしたい¹⁾。

2. 異性化晶出法

合成法が実用的かどうかは、いろいろな観点で評価される。安い原料から高収率で目的物が得られることのみでなく、工程数が少ないこと、反応条件や操作条件が平易であること、小さな反応器で大量に合成できることなど多くの要素を含んでいる。

例えば、光学分割の中でも最近の進歩が著しいクロマトの方法は分析用や微量分取用には有効であるが、分割したい物質の量に対して大量の充填剤を必要とし、しかも充填剤はかなり高価であるため大量に製造する目的には余り適さない。

これに比べ異性化(isomerization)と晶析(crystalli-

Fig. 1 Combination of the isomerization and crystallization (IC Method).

* 日産化学工業(株)中央研究所 ()

* Nissan Chemical Industries Co., Ltd. ()

zation)を組み合わせる方法(図1参照)は、操作として異性化の反応と晶析を行うのみで、理論的には系内を全て目的物の結晶のみにすることも可能であるため実用的価値が高い。

図1をもう少し詳しく説明する。異性体Ⅰと異性体Ⅱを非常に速い異性化条件下で素速く平衡状態に達するようにしておき、目的の異性体Ⅱのみを晶出させ、その結晶を成長させるように工夫する。すると結晶化の進行に伴って平衡が右へずれ、全て結晶化させると得られるのは異性体Ⅱのみということも可能になる。結晶化させた後で異性化の原因を除けば異性体Ⅱの選択的合成が完了したことになる。

以下この合成手法を異性化晶出法(Isomerization-Crystallization Method)と呼ぶ。原理的には非常に単純で幼稚なこの方法は、それゆえに実用的にはむしろ高く評価される。しかし、この方法は異性化という化学反応と晶析という工学的操作を両方とも上手に制御するという難しさを伴う。異性化晶出法は合成化学に汎く利用できる手法と思われるが、ここでは光学分割への応用に限って述べたい。

2.1. 光学分割への応用 光学分割における異性化晶出法の発端は古く、1846年のDubrunfastらによるD-グルコース(1)の変旋光の発見に逆上る³⁾。この現象はその後多くの研究がなされ解明された。1を水溶液にすると環構造の開環、閉環が起り1位の不斉炭素においてエピ化(epimerization)する((式1)参照)ので例

えば α -1の溶液の旋光度が $+111^\circ$ から $+52^\circ$ へ時間と共に変ることも判ってきた。このエピ化平衡にある溶液を $35\sim 40^\circ\text{C}$ で濃縮すると α -1のみが結晶として得られ、一方ピリジンや熱酢酸から再結晶すると β -1のみ

が得られる³⁾。即ち溶液中でのエピ化平衡を保ちながら一方の異性体のみを選択的に晶析させることによって、熱力学的に不利な異性体をも自由に得ることができる。

この例からも光学活性な化合物を得る方法として異性化晶出法が有効であり実用的にも大きな可能性があることがわかる。これは後に述べるエピ化晶出法の例に相当する。

2.2. 第2種不斉転換⁴⁾ このような現象について従来用いられてきた言葉に不斉転換(asymmetric transformation)がある^{4b)}。不斉転換は第1種不斉転換(first-order asymmetric transformation)と第2種不斉転換(second-order a.t.)に分けられる。両者はしばしば区別されずに用いられるが、前者は溶液中での互変異性化により異性体比が変化する現象を、後者はこの異性化にさらに結晶化が組み合さって異性体比がさらに変化する現象をさす。

従って先に例としてあげたD-グルコース(1)の変旋光は第1種不斉転換の例になり、 α -1のみあるいは β -1のみの結晶が得られる現象は第2種不斉転換の例になる。第1種不斉転換は溶液中でのラセミ化(racemization)やエピ化平衡そのものである。

従来は光学的に不安定な化合物での現象として位置付けられていた第2種不斉転換は、最近むしろ積極的にラセミ化やエピ化を起させ光学的に不安定にして、結晶化と組み合わせる実用的な合成手法(異性化晶出法)として見直されてきた。それらは異性化の種類によって次の2つに分けられる。

- (1) エピ化晶出法(ジアステレオマーが結晶化)
- (2) ラセミ化優先晶出法(エナンチオマーが結晶化)

以下この順に、その難しさにもふれながら紹介する。なお、実用的な有機合成を中心に考えて、アトロプ異性体由来する光学活性体の例は大部分を割愛した。これらについては総説があるのでそれを参照されたい⁴⁾。

3. エピ化晶出法

エピ化晶出法は結晶化する化合物が不斉中心を二つ以上含むジアステレオマーで、その不斉中心の一つが溶液中で容易にエピ化し平衡に達する場合に適用できる(図2の例参照)。

光学分割剤を用いる、いわゆるジアステレオマー法光学分割では、まず2種のジアステレオマーを形成し、分別結晶などで必要なジアステレオマーを分離する。この際不要な側のジアステレオマーは、通常、光学分割剤を除きラセミ化させて原料に戻すという煩雑な工程を要する。しかも1回の収率は50%を越えられない(図3参

Fig. 2 An example of epimerization-crystallization method.

Fig. 3 An example of diastereomer method.

照)。

これに比べエピ化晶出法は不要な側のジアステレオマーを系内でそのままエピ化するため、1回の収率が100%まで可能であり、しかも原料回収などの煩雑な工程も不要である。非常に簡便な方法といえる。

3.1. エピ化晶出法の難しさ 図2や図3における $d-A \cdot d-B$ と $l-A \cdot d-B$ はジアステレオマーであり融点、NMR、IR など全ての物性が異なる。溶解度も異なるので、 $l-A$ が欲しい時は $l-A \cdot d-B$ の溶解度の方が $d-A \cdot d-B$ の溶解度より小さい溶媒を用いれば良い。実際には、望ましい溶媒が簡単には見つからないという難しさがある。しかし問題はむしろエピ化の方法であり、その速度が結晶化の速度に比べ格段に速くできるかという点である。以下に述べる例でも結晶化に異常な長時間を要している場合はこのエピ化が遅いためと考えられる。

以下、化合物の型に分け、エピ化の方法に注目しながら具体的に紹介する。

3.2. α -アミノ酸誘導体 α -アミノ酸の α 位のエピ化を利用した有名な反応に Erlenmeyer 反応⁶⁾がある。この反応の一例として、グリシン(2)と2倍モルの4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(3)をアルコール中で水酸化カリウム存在下に反応させた。即ち60℃に加熱し溶かした後、室温で5時間放冷し、析出した結晶をろ過し、ベンジリデン体4を収率95%で得た。4を酸で処理すると β -(4-ベンジルオキシフェニル)セリン(5)が *threo* 体のみで得られ、*erythro* 体は全く得られなかった(図4参照)⁶⁾。

これはグリシンの α 位の酸性度が *N*-ベンジリデン基とカルボキシル基の共役効果で高くなり、水酸化カリウムの塩基性で結合が切られ、6を経るエピ化が起り易くなったためと考えられる。Erlenmeyer 反応はセリンの

Fig. 4

Table 1 Epimerization-crystallization of phenylglycine ester salts*.

Ester**		Solvent	Carbonyl-compd.	Reaction time (hr)	1-TA Salt		D or L
R ¹	R ²				Y (%)	% e.e.	
H	Me	EtOH	PhCHO (1 eq.)	24	85	99	D-salt
H	Me		none	24	64	27	D-
H	Et		PhCHO (1 eq.)	24	76	95	D-
H	Me		(CH ₃) ₂ CO (8 eq.)	20	93	99	D-
H	Me		PhCOCH ₃ (2 eq.)	288	90	95	D-
H	Pr ⁱ		PhCHO (0.55 eq.)	144	62	98	L-
Cl	Me	MeOH	(CH ₃) ₂ CO (50 %)	?	58	>96	D-
Cl	Me		none	?	14	85	D-
HO	Me	EtOH	(CH ₃) ₂ CO (50 %)	?	78	99	L-
MeO	Pr ⁱ		PhCHO (4.5 %)	?	50	~90	L-

* Ref 7. ester/solvent=1/10, 1 eq. L-(+)-TA, 20~25 °C.

光学活性体を与えてはいないが α 位のエピ化を利用した異性化晶出法の良い例である。

同様の考え方で、フェニルグリシンエステル 7 を無水アルコール中でベンズアルデヒドやケトン類の各種カルボニル化合物共存下、L-(+)-酒石酸 (TA と略す) で分割した例がある⁷⁾。これは共存するベンズアルデヒド

と 7 の形成する N-ベンジリデン体 8 がラセミ化 (TA 塩 9 から見ればエピ化) を起し易い点を利用している。D-7・L-TA の塩 9 を収率 85 % で得た。他の結果は表 1 の通り。以下、収率は全て出発原料のラセミ体全量に対する値を示す。

ケトンやアルデヒド共存下、置換フェニルグリシンエ

ステルを酒石酸で分割する反応の文献データを基に、定量的に相関を調べた研究もある⁸⁾。それによると、L-酒石酸を用いて分割する場合、(1) フェニルグリシンのフェニル基の *p*-位の置換基が嵩高くないほど D-フェニルグリシンエステル塩が析出し易くなる、(2) 溶媒極性が増すと D-エステルの塩が溶け易く、(3) 共存するカルボニル化合物が、ケトン類だと D-エステルの塩が、アルデヒド類だと L-エステルの塩が析出し易くなるなどの傾向がわかった。今後の、結晶構造との相関研究が待たれる。

α -アミノ- α -フェニルアセトニトリル (10) でも同様に分割が行えた。Lonyai らはベンズアルデヒド、亜硫酸水素ナトリウム、塩化アンモニウムをアンモニア水中で混合し α -アミノ- α -フェニルメタンスルホン酸ナトリウム (11) を得て、そのままシアン化ナトリウムで 10 とした。更に 10 をそのままアセトン共存下、酒石酸で光学分割し D-10・L-TA の塩を収率 66 % で得た⁹⁾。この場合もアセトンと 10 の形成する 12 がエピ化を促進しているとも考えられるが、アセトンが必須ではないという記述や、他の研究で酢酸を共存させてエピ化を促進させる方法も報告されている¹⁰⁾。そこで、むしろ 10 のシアノ基の解離した 13 を経るエピ化を考えた方が良いかもしれない。

このシアノ基の解離という考え方は光学活性なフェネチルアミン (PEA と略す) を利用した不斉 Strecker 反応による光学活性な α -アミノ酸合成の場合にもあてはまる¹¹⁾。アリール基を含むアルキルケトン 14 と (S)-

ピ化させた例も知られている。山田、千畑らは先ず、各種の α -アミノ酸の種々の鉍酸塩を対応するアミノ酸とサリチルアルデヒド共存下で酢酸中 100 °C に加熱してラセミ化させる方法を確立した¹⁴⁾。次いで *p*-ヒドロキシフェニルグリシン (18) を光学活性な α -フェニルエタンスルホン酸 (19) で光学分割するジアステレオマー法と組み合わせ、 α -アミノ酸を誘導体でないそのままの形で、エピ化晶出法で光学分割することに成功した¹⁵⁾。実用的にも優れた方法と思われる。

また同様の考え方で、光学分割ではないが DL-アロイソロイシンから DL-イソロイシンを得たという報告もある¹⁶⁾。

ここまでの例で何度か登場したフェニルグリシン誘導体に比べ光学的に安定な α -アミノ酸でも、アミノ酸のカルボキシル基をオキサゾリン環やイミダゾリン環に変換するとラセミ化が容易になることが知られている¹⁷⁾。柴田、吉川らはイミダゾリン環の中に不斉中心を持たせることによってエピ化晶出法に成功した。彼らは、光学的に安定なアラニン (Ala) から誘導されるイミノエテル 20 と (S)-2-(アミノメチル) ピロリジン (21) とからイミダゾリン誘導体 22 を形成し、ピロリジンなどの塩基存在下で 22 を結晶化させ (R)-アラニンに対応

する (R, S)-22 を収率 86 % で得た ((式 8) 参照)¹⁸⁾。

この他、アミノ酸あるいはその誘導体を配位子に含む金属錯体におけるアミノ酸のエピ化やラセミ化について、Pfeiffer 効果¹⁹⁾の研究など多くの研究がある²⁰⁾。しかし、これらは殆んど光学異性体比の変化、即ち第 1 種不斉転換の確認、まですべて終わっている。観点が生体類似反応や触媒反応という立場にあるためだろう。しかし、今後、合成反応という見方で、この形式のエピ化やラセミ化を利用した異性化晶出法が成功する可能性も考えられる。

3.3. シアンヒドリン誘導体 シアンヒドリンのシアノ基は非常に解離し易く (式 9) のような互変異性化を起し易い。これをエピ化に利用して光学活性体をエピ化晶出法で得る例がいくつか知られている。

強力な殺虫剤・殺ダニ剤の合成ピレスロイドは一般に、不斉中心を複数個持っており、それらの内の唯一の光学異性体が有効である。この有効な光学異性体を選択的に合成することが合成上の重要なポイントである。ピレスロイドの中で、フェンバレーレート (23) やデカメスリン (24) はシアンヒドリン構造を含むため、この部分の不

齊炭素の分割においてシアノ基の解離によるエピ化と結晶化を組み合わせたエピ化晶出法が知られている^{21, 22)}。例えば **23** はアルコール中で触媒量のトリエチルアミンを添加することによって、他方の不斉中心の不斉を失うことなく、シアノヒドリン部位のみをエピ化させることができた。これに晶析を組み合せ必要な光学異性体 (*S*, *S*)-**23** を得ている ((式 10) 参照)²¹⁾。

ジアステレオマーを経由して光学分割しようとする場合、光学分割したい化合物と分割剤を塩形成あるいはエステル形成などで結合させることが多い。これに対し、**23** や **24** に用いられる α -シアノ-3-フェノキシベンジルアルコール (**25**) を、アルコール用の光学分割剤 **26** とエーテル結合させて、得られたジアステレオマー **27** をエピ化晶出法で光学分割した例もある²³⁾。

包接化合物の形成も一つの方法である。戸田らはブルシンと 1-シアノ-2,2-ジメチル-1-フェニルプロパノール (**28**) との包接化合物の形成を利用し **28** を光学分割した²⁴⁾。ここでもシアノヒドリンのエピ化が利用でき *d*-**28** のブルシン錯体を収率 94% で得ることに成功した

((式 12) 参照)。晶析に溶媒留去を用いている点も興味深い。

3.4. その他の例 異性化晶出法に利用されるエピ化やラセミ化は非常に速く、しかも可逆的である (互変異性)。この条件を満たす異性化は全てエピ化晶出法が適用可能であると考えて良い。**29**²⁵⁾, **30**²⁶⁾, **31**²⁷⁾, **32**²⁸⁾, **33**²⁹⁾ はエピ化晶出法で光学分割された例であるが、いずれもプロトン酸として酸性度が高いものである。解離し易い水素原子を太字で示した。

2. で引用した D-グルコースの開環-閉環によるエピ化も今後の応用が考えられる。

この他、エナミンやオキサゾリン誘導体を経由する方法も不斉転換とされている³⁰⁾。しかしこれらはむしろ不斉誘起反応と呼ぶ方がふさわしいと思われる。

4. ラセミ化優先晶出法

この方法は結晶化する化合物がエナンチオマーである場合の光学分割³¹⁾で、不斉中心が溶液中で容易にラセミ化し平衡に達する場合に適用できる (図 5 参照)。従来の、いわゆる優先晶出法では、一方のエナンチオマーのみが必要という、実際にはよくあるケースでも、他方のエナンチオマーが同時に分割されるため、これをラセミ化させて原料に戻す工程が必要である。しかも通常 1 回の晶析操作で得られる量は 5% 前後で効率が悪い (図 6 参照)。これに比べラセミ化優先晶出法は、少量の種晶で、いずれのエナンチオマーも自在に得られ、しかも 1 回の操作で 80% 前後の収率で得られるので効率が良い。エピ化晶出法に比べても、光学分割剤など何らかの不斉源が等モル必要であったのに対し、それが不要で自分自身が不斉源になる点で有利である。

Fig. 5 An example of racemization-preferential crystallization method.

Fig. 6 An example of preferential crystallization method.

4.1. ラセミ化優先晶出法の難しさ このように実用的に優れた方法であるにもかかわらず、合成法として実際に応用された例は極めて少ない。これは次の3つの難しさによるものと思われる。

第一の難しさは目的の化合物が結晶であること、しかもラセミ混合物 (racemic mixture あるいは conglomerate) である必要があることである。ラセミ体 (racemic modification) の結晶はその性質からラセミ混合物、ラセミ化合物 (racemic compound), ラセミ固溶体 (solid

solution) の3種に分類される³²⁾。これらの内でラセミ混合物である確率は5~10%といわれ³³⁾、かなり確率が低い。ラセミ混合物であることの判定は、ラセミ体と光学活性体の結晶を調製し、それらを用いて測定した融点図 (図7参照)、溶解度図、IR スペクトルなどから行える³⁴⁾。しかし最終的には実際に優先晶出するかどうか試す必要がある。ラセミ混合物であっても優先晶出の起し易さに差があり、ラセミ体が光学活性体より融点が20~30℃低く、溶解度が約2倍である場合が望ましい。これは定性的な解釈としてはラセミ体の結晶中よりも光学活性体の結晶中の方が分子間力が強く、しかも余り強過ぎないことを意味している³⁵⁾。結晶や溶液という多分子系での分子間力の計算が可能になればラセミ混合物かどうかの予測も可能になると思われるが、現在は未だ容易ではない。

このように優先晶出可能な化合物を探すことは容易でないが、分子間力の近似計算による予測や、経験的な予測を入れると、上の確率は3倍程度までは上げられる。経験的な傾向として、(1) アミノ酸は中性ないし弱アルカリ性の塩にする³⁶⁾、あるいはアリースルホン酸塩にする³⁶⁾、(2) アミン類はケイ皮酸塩にする³⁷⁾、(3) カルボン酸はアンモニウム塩³⁷⁾、あるいはエステルにする³⁶⁾、等によってラセミ混合物である確率が高まる。優先晶出可能な化合物を探す研究は各地で現在も続けられ

Fig. 7 Examples of binary phase diagram.

ており、この化合物の数は着実に増えている。

第二の難しさはラセミ化が起り易い必要があり、しかも起り易過ぎない必要がある点である。光学活性化合物のラセミ化は、通常、不斉中心の原子において結合が解離する必要がある、これが制約条件になる。また余りラセミ化が容易であると光学活性体としての安定性が無くなり、単離しにくくなってしまふ。結局、高温条件やラセミ化剤の添加などによってのみラセミ化が速くなる必要がある。

第三の難しさは優先晶出する際の結晶化という工学的操作に未解明な点が多いことである。溶解度曲線の上に過飽和溶解度曲線がありこれ以上の濃度では結晶の核発生が起ること、更にその上に、核発生が一気に進む第2の過飽和溶解度曲線が存在すること、核から結晶成長が進む場合の各種の結晶成長のモデルや理論が提案されていること等³⁸⁾、晶析操作において参考になる知見は多い。だが、例えば優先晶出を安定に進めるには図8の準安定領域内で結晶を成長させる必要があることが判っても、その準安定領域が共存する不純物の量や種類、反応器の壁面の状態や攪拌のスピード等で広がったり狭くなったりするので、各々のケースで充分な検討が必要になる。過飽和溶解度曲線を求めるだけでも大変である^{38b)}。また、種晶を過飽和溶液に添加する際の種晶粒度についても結晶成長速度が結晶の各面毎に違い、また結晶形毎でも異なるため、物理的に細かくすることが望ましい場合³⁹⁾もあるし、逆の場合⁴⁰⁾もあるというように各々のケースで異なる。

この難しさに対するには先ず充分な条件検討も勿論必

Fig. 8 Supersolubility curve and regions.

要だが、ラセミ混合物の中から準安定領域の広い化合物で、結晶成長速度が速い結晶形のもを、更に選ぶことである。

その他、ラセミ化の速さと結晶化の速さの調整の問題もあるのでエビ化晶出法に比べるとラセミ化優先晶出法は難しいといえる。しかし私たちのグループを含め成功例がいくつか報告され始めた。今後この手法の例は更に増えるものと思われる。以下にこれまでに知られている例を紹介する。

4.2. 歴史的な例 ラセミ化優先晶出法の最初の例は、Havinga がヨウ化 *N*-メチル-*N*-エチル-*N*-アリルアニリウム (34) で成功した。彼はこの現象を自発的光学活性体生成 (spontaneous formation of optical active substance) と呼びその異常性を強調した。34 はクロロホルム溶液中でゆっくりとラセミ化し、また結晶はラセミ混合物であったため、34 のクロロホルム溶液を実に2ヶ月かけて結晶化させ、収率50%前後で光学活性体の34を得た⁴¹⁾。

また Powell はトリチモリド (35) について、その配座異性由来の光学活性体を溶液からの結晶化で得た⁴²⁾。34 や 35 はいずれも溶液にすると短期間でラセミ化してしまう光学的に不安定な化合物であるため光学活性化合物としての利用は考えにくい、これらの実験がラセミ化優先晶出法の可能性を実証したという意義は大きい。

4.3. α -アミノ酸誘導体 リジンの原料になる α -アミノ- ϵ -カプロラクタム (36) のニッケル錯体 37 は優先晶出し、しかもエタノール中でカリウムエトキシドなどの塩基と共存させると容易にラセミ化した⁴³⁾。このラセミ化条件下で37の過飽和溶液に種晶を添加しエタノールを留去して結晶化を促進させ、収率50%で光学活性な37を得ている((式13)参照)。この光学活性な37は容易に光学活性リジンに導かれた。光学活性リジンを共存させて37をラセミ化優先晶出させると、この分割法が更に安定化できるという研究も知られている⁴⁴⁾。

本郷、千畑らは *N*-アシル- α -アミノ酸が無水酢酸存在下で加熱すると容易にラセミ化する点に着目し、*N*-

ベンズイルフェニルグリシン, *N*-ブチルプロリン, *N*-アセチルロイシン (38) 等でラセミ化優先晶出法を試みた。特に 38 については, 酢酸中無水酢酸共存という条件で 100℃ から 40℃ まで, 6 時間かけて種晶から成長させ収率 70% で光学活性な 38 を得ることに成功した ((式 14) 参照)⁴⁶⁾。

更に彼らは研究を進め遊離のアミノ酸の塩でもラセミ化優先晶出法に成功した。前の章で述べた遊離のアミノ酸塩がラセミ化する条件¹⁴⁾をここでも活用し, *p*-ヒドロキシフェニルグリシンの各種の塩の中から特に安定に優先晶出する化合物として, *o*-トリルスルホン酸の塩 39 を選び組み合わせた。ラセミ体の半減期が 100℃ で 1 時間程度で若干遅いため高温で結晶化させている。100℃ で 39 の優先晶出が進行中の *p*-ヒドロキシフェニルグリシン過剰のスラリーに, *o*-トリルスルホン酸の無水酢酸溶液を非常にゆっくり (5 ml/hr) 滴下し, 途中でラセミ化を促進するサリチルアルデヒドを追加するといった工夫を加え効率を上げ, 収率約 60% まで到達した⁴⁶⁾。実用的な観点からは先に述べたエピ化晶出法¹⁵⁾の方が容易かと思われる。

Table 3 Melting points of 41' s.

41	X	mp (°C)	
		DL	L
a	<i>p</i> -Cl	65.5	88.5
b	<i>m</i> -Cl	34	57
c	<i>o</i> -Cl	39.5	57.5
d	<i>p</i> -Br	99	121.5
e	H	38	53
f	<i>p</i> -Me	78	100.5
g	<i>p</i> -MeO	59.5	78
h	<i>o</i> -OH	38.5	52.5
i	<i>o</i> -CN	105	68.5
j	<i>p</i> -NO ₂	61.5	66
k	<i>p</i> -AcNH	126	75.5

筆者らは, 新しい甘味剤アスパルテームの主要な原料である *O*-メチル-L-フェニルアラニン (40) をラセミ化優先晶出法を用いるルートで光学分割した。 α -アミノ酸エステルはラセミ化が遅いため, 塩基性条件下でラセミ化の速い *N*-ベンジリデン体 41 を選び, 各種誘導

体を合成し優先晶出の可能性を調べた。表 3 に, それらの化合物の融点比較の一部を示した。これらの中で安定に優先晶出する 41 a (X = *p*-Cl) を, イソプロピルアルコール中で, DBU (1,8-diazabicyclo (5.4.0)-7-undecene) を塩基として共存させてラセミ化優先晶出させ収率 76% で光学活性体を得た。種を変えれば D 体, L 体が自在に選択できることも確認した⁴⁷⁾。

41 a の L 体は希塩酸で穏和に処理して, 目的の *O*-メチル-L-フェニルアラニン (40) の塩酸塩に導くこともできた ((式 15) 参照)。

4.4. α -芳香族カルボン酸エステル 筆者らは光学活性な抗炎症剤ナプロキセン(42)の合成においてもラセミ化優先晶出法を試みた。ラセミ体は β -メトキシナフタレンから、 α -クロロスルフィド 43を用いる Friedel-Crafts 反応で2工程で得ることができた⁴⁸⁾。そこで得

られたラセミ体のエステル 44 を調べると、幸いメチルエステル 44a やエチルエステル 44b が優先晶出可能であることが判った。また 44a や 44b はアルコキシド溶液をラセミ化剤として用いると、42 に比べ格段にラセミ化が速いことも確められた(表4参照)ので、早速、優先晶出と組み合わせてみた。初めは収率5%程度と効率的でなかったが、種晶粒度、種晶量、攪拌速度、晶析時の過飽和度等の検討を経て1回の反応で収率89%まで向上させることができた((式17)参照)⁴⁹⁾。

ラセミ化優先晶出法(エビ化晶出法も同じだろう)は結晶化を用いるため、目的物が液体の場合は利用しにくい、誘導体を少し工夫すれば可能である。そのような例として、筆者らの2-フェニルプロピオン酸(45)を示すことができる。45は沸点260~262℃で室温で液体であるが、 β -ナフチルエステル 46 にすることによって結晶とし、しかも優先晶出も可能にできた。ラセミ化の速

Table 4 Racemization of naproxen derivatives.

Compounds	Concentration of alkoxides (W/W)	Rate const. (sec ⁻¹)
44 a (R=CH ₃)	CH ₃ ONa/CH ₃ OH 0.5 % 2.0 %	1.5×10 ⁻⁵ 6.7×10 ⁻⁵
44 b (R=Et)	EtONa/EtOH 2.0 %	2.9×10 ⁻⁴
42	CH ₃ ONa/CH ₃ OH 2.0 % EtONa/EtOH 2.0 %	<2×10 ⁻⁷ <2×10 ⁻⁷

* Comps 50 mg in 10 ml of RONA/ROH; determined by $[\alpha]_D^{20-21}$.

度は前の例と同様に、エステルに変換したことによって非常に速められラセミ化優先晶出が可能になった。実際に DBU をラセミ化剤として収率82%で46の光学活性体を得ることができた((式18)参照)⁵⁰⁾。45への加水分解は酸性条件で行うことによって立体保持で進んだ。

4.5. 熔融状態からの結晶化の例 ラセミ化優先晶出法をつきつめていくと溶液からの結晶化でなく、熔融状態からの結晶化でも可能と考えられる。ただし結晶化が融点で一気に進むためラセミ化速度も非常に速い必要がある、またそのような高温でも熱的に安定な化合物であることも要求される。

Pincockらの1,1'-ビナフチル(47)での光学分割はこの例になる。47は軸不斉による光学異性体が存在し、異性化は加熱による軸回転で起る。47のラセミ体(mp 145℃)を150℃に加熱して全て溶かしてから、例えばS体の47(mp 159℃)を種晶として加え、150℃を8時間保つことによってS体を収率80%以上で得た⁵¹⁾。

“溶液に種を加え、あとは結晶化させるだけ”というラセミ化優先晶出法の特長の端的な例といえる。この方法を応用すれば精製などに用いられるゾーン・メルトを1回かけるだけでラセミ体を全て光学活性体に変えることも可能と思われ、今後が楽しみな分野と言えよう。

5. おわりに

筆者は学生時代、配座異性体や幾何異性体間の安定性の比較も研究し、各種の異性化も扱った⁵²⁾。それらの中で異性化に伴って結晶が析出し、平衡時の異性体比のデータとしては使えなかったが、それまで得にくかった配座異性体が簡便に得られたことがあった。その時のキラキラと輝く結晶の印象は強く、異性化反応と晶析を組み合わせるだけでもかなりのことができるという印象だけが残った。その後の実用的合成反応の研究の際も、この考え方は役立った。本文では、この異性化晶出法の光学分割への利用に限って紹介したが、合成全般に有効で、場合によっては意識せずに利用されている手法だろうと思われる。光学分割を含め汎く利用していただく際にこの論文が少しでも役立てれば幸いである。

最後に、本研究には社内社外でご協力やご助言を多数の方々からいただいている。大変深く感謝いたします。また、本研究にご理解をいただき本報の発表を許可された浦 康一研究所長に厚くお礼申し上げます。

(昭和61年2月5日受理)

文 献

1) 全般的な参考文献

- a) J. Jacques, A. Collet, S. H. Wilen, “*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*”, John Wiley & Sons (1981)
- b) E. E. Turner, M. M. Harris, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, **1**, 299 (1947)
- c) J. D. Morrison, H. S. Mosher, 井上, 原田訳, 「不斉合成」, 東京化学同人 (1973)
- d) 芝 哲夫, 「立体化学」, 化学同人 (1971)
- 2) A. P. Dubrunfaut, *C. R. Acad. Sci., Paris*, **23**, 38 (1846)
- 3) 1c) p 28 および 1d) p 52-55
- 4a) 1b) および M. M. Harris, *Progress in Stereochem.*, **2**, 157 (1958)

- b) 類似の言葉として“光学活性化”, (optical activation) もあるが用いられている例は少ない。また 1c) では“不斉変換”と訳している。
- 5) H. Krauch, W. Kunz, “*Organic Name Reactions*”, John Wiley & Sons, p. 152 (1964)
- 6) W. A. Bolhofer, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 1322 (1954)
- 7) J. C. Clark, *J. Chem. Soc., Perkin I*, **1976**, 475
- 8) A. Lopata, F. Faigl, E. Fogassy, F. Darvas, *J. Chem. Res., Synop.*, **1984**, 324; *C. A.*, **102**, 167133 g (1984)
- 9) P. Lonyai, G. Toth, F. Garamszegi, G. Lehoczkzy, A. Hunyadi, G. Csermely, *Hung. Teljes*, **13**, 579 (1975); *C. A.*, **89**, 6557 w (1978)
- 10) G. J. Mathews, B. Calo, *USP*, 3,808,254 (1971)
- 11) K. Weinges, K. Gries, B. Stemmler, W. Schrank, *Chem. Ber.*, **110**, 2098 (1977)
- 12) 千畑一郎, 戸井 宏二, 山田茂樹, 化学総説, **4**, 252 (1974)
- 13) 鈴木洗次郎, 清岡俊一, 宮川敏夫, 川合 明, 日誌, **1980**, 287
- 14) S. Yamada, C. Hongo, R. Yoshioka, I. Chibata, *J. Org. Chem.*, **48**, 843 (1983); C. Hongo, R. Yoshioka, M. Tohyama, S. Yamada, I. Chibata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 3744 (1983)
- 15) 吉岡龍蔵, 本郷主税, 當山正剛, 山田茂樹, 千畑一郎, 日本化学会第49回春季年会, 予稿集Ⅱ, 1148 (1984); 日特開 昭 58-52254 (1983)
- 16) C. Hongo, R. Yoshioka, M. Tohyama, S. Yamada, I. Chibata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 1328 (1984)
- 17) K. Yonetani, Y. Hirotsu, T. Shiba, *ibid.*, **48**, 3302 (1975)
- 18) S. Shibata, H. Matsusita, K. Kato, M. Noguchi, M. Saburi, S. Yoshikawa, *ibid.*, **52**, 2938 (1979)
- 19) L. A. Mayer, R. C. Brasted, *J. Coord. Chem.*, **3**, 85 (1973)
- 20) S. Yoshikawa, M. Saburi, M. Yamaguchi, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 915 (1978); K. Harada, K. Shiono, S. Nomoto, *Chem. Lett.*, **1980**, 1271; M. Yamaguchi, Y. Masui, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Inorg. Chem.*, **21**, 4138 (1982), etc..
- 21) サ.バ.ソロウエイ, チ.ヘ.タイマン, 日特開 昭 54-59248 (1979)
- 22) ジ.ワルナン, ジ.プ.マレシャル, フ.コスケ, 日特開 昭 52-148040 (1977)
- 23) ジ.マルテル, ジ.テシュ, ア.テシュ, 日特開 昭 54-130557 (1979)
- 24) F. Toda, K. Tanaka, *Chem. Lett.*, **1983**, 661
- 25) W. C. Ashley, R. L. Shriner, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 4410 (1932)
- 26) H. Leuchs, J. Wutke, *Ber.*, **46**, 2425 (1913)

- 27) H. Leuches, *Ber.*, **54**, 830 (1921)
- 28) M. K. Hargreaves, M. A. Khan, *J. Chem. Soc., Perkin II*, **1973**, 1204
- 29) M. A. Kahn, A. M. Kahn, *J. Chem. Soc. Pak.*, **1**, 75 (1979); *C. A.*, **92**, 110436 d (1979)
- 30) H. Matsushita, S. Yoshikawa, et al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **51**, 862 (1978); S. Shibata, S. Yoshikawa, et al., *ibid.*, **55**, 3546 (1982)
- 31) A. Collet, M. J. Brienne, J. Jacques, *Chem. Rev.*, **80**, 215 (1980)
- 32) R. M. Secor, *ibid.*, **63**, 297 (1963)
- 33) 1a) p. 43-88
- 34) 野平博之, 化学増刊, **97**, 165 (1982)
- 35) 明石武和, 化学と生物, **4**, 598 (1966)
- 36) 未発表
- 37) 西郷和彦, 有合化, **43**, 1144 (1985)
- 38a) 八幡屋 正, 新化学工学講座, 結晶化, 日刊工業新聞社(1960)
- b) 村田芳治, 化学工学, **44**, 621 (1980)
- 39) スレオニンについて, 大槻 理, 化学機械技術, **34**, 31 (1982)
- 40) α -アセチルパントラクトンについて, 稲垣正博, 山本勝正, 片岡幾久江, 赤沢 修, 薬学雑誌, **97**, 151 (1977)
- 41) E. Havinga, *Biochim. Biophys. Acta*, **13**, 171 (1954); E. Havinga, *Chem. Weekblad.*, **38**, 642 (1941); *C. A.*, **36**, 5790 (1942)
- 42) A. C. D. Newman, H. W. Powell, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 3747
- 43) S. Sifinides, W. J. Boyle, Jr., J. F. Peppen, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3738 (1976); W. J. Boyle, Jr., S. Sifinides, J. F. Peppen, *J. Org. Chem.*, **44**, 4841 (1979)
- 44) S. Sifinides, M. Lahav, W. J. Boyle, Jr., *USP*, 4,259,239 (1981)
- 45) C. Hongo, S. Yamada, I. Chibata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **54**, 3286, 3291 (1981)
- 46) C. Hongo, M. Tohyama, R. Yoshioka, S. Yamada, I. Chibata, *ibid.*, **58**, 433 (1985)
- 47) 小原義夫, 松本浩郎, 高橋泰裕, 土屋脩二, 新井和孝, 日本化学会第53回春季年会, 2Z 48 (1986)
- 48) 新井和孝, 有合化, **39**, 374 (1981); K. Arai, T. Ohara, T. Izumi, Y. Takakuwa, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 1531 (1983)
- 49) 新井和孝, 小原義夫, 飯泉豊子, 高桑保夫, 第47回有機合成シンポジウム要旨集 p. 64 (1985)
- 50) 高橋泰裕, 小原義夫, 松本浩郎, 土屋脩二, 新井和孝, 未発表
- 51) R. E. Pincock, K. R. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 1291 (1971)
- 52) K. Arai, H. Iwamura, M. Ōki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **48**, 3319 (1975)

書 評

現代有機化学入門

働 く 有 機 分 子

野崎 一 著

化学同人発行 定価 2,000 円

昨今大学の新入生に有機化学を教える際に常に心悩まされる問題の一つは, 大学と高等学校の有機化学をどう繋いで行ったらよいであろうかと云うことである。

本書はこのような間隙をつなぐための一つの適切な教科書(理科系学生には, あるいは副読本)と思われる。著者が意図しているように内容は高等学校の化学のレベルよりはやや高い。有機化学の基礎的な知識を一通り教科書風に網羅しながら, 一方では有機化学の身近かなトピックスを適所に織り込みながら, いかに有機化合物が我々の日常生活とかかわり合いが深い, またその恩恵を受けているのかを自然に理解できるように仕向けられている。

内容は第1章, 原子と分子の世界—有機化合物の骨組み, 第2章, 有機資源の循環, この章では地球上の炭素資源の循環(石油化学から C_1 化学まで)のあり様を概観している。第3章, 人間が作って使う分子では合成繊

維, 洗剤, 色素等の解説からそうしたものの発がん性, 催奇性等についての解説もなされている。第4章, 生命を支える分子—生物の営みを分子の世界に見るでは生体の構成に重要な炭水化物, 核酸, アミノ酸, 蛋白質等の代謝についての解説が書かれている。各章のはじめには「この章のねらい」が示されており, また各章の終りには「ひとくち用語解説」がついているように親しみ易く, わかり易くという著者の意図は本の隅々まで配慮されていて終始読者の興味をひきつけている。

本書は有機合成化学の分野で世界的な研究業績をおさめている著者による数少ない有機化学の解説書である。

文科系, 理科系を問わず教養課程の学生には一度読んでもほしい本の一つである。また専門課程や大学院の学生にも有機化学と社会とのつながりを再度認識するためにも一読一覧されることをお勧めしたい。

(中川昌子)