光学分割剤「2-アミノシクロヘキサンカルボン酸誘導体」

野 平 博 之*

Resolving Agents : Derivatives of 2-Aminocyclohexane carboxylic Acid

Hiroyuki NOHIRA*

近年有機合成化学の諸分野において光学活性体を必要とすることがとみに多くなってきた。光学活性体を得るための最も古典的な方法は、ラセミ体に光学分割剤を作らせてジアステレオマーに導き、これを結晶させて分別する方法であり、光学分割剤としては、ブルシン、シンコニジン、酒石酸などで代表される天然物由来の化合物が広く用いられてきた。しかし、これらは、両対掌体のうち的一方しか利用できない場合が多く、分割しようとするラセミ体が、ある分割剤で分割できることがなかった場合でも、一般にはこれと難溶性の塩を形成する方の光学異性体しか高純度で取り出すことができないという不便さがある。そこで、このような天然分割剤の欠点を補うものとして合成光学分割剤の重要性が広く認められるようになってきた。工業的に大量生産されている合成光学分割剤の代表例としては、マンデル酸および α -メチルベンジルアミンがあるが、ここでは *cis*-2-アミノシクロヘキサンカルボン酸の誘導体である *cis*-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸 (1) および *cis*-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキサンメタノール (2) を紹介する。これらの化合物は筆者らの研究室で多用している光学分割剤の代表例である。

1. *cis*-2-ベンズアミドシクロヘキサンカルボン酸(1)

1 のラセミ体は、市販の *cis*-1,2-シクロヘキサジカルボン酸無水物を出発原料として、アミド化、ホフマン分解、ベンゾイル化という 3 段階の反応により簡単に合

* 埼玉大学工学部応用化学学科 ()

* Faculty of Engineering, Saitama University ()

Scheme 1

成できる¹⁾(スキーム 1)。

この化合物は、そのベンジルアミン塩がラセミ混合物であることから優先晶出法によって光学分割できる²⁾。このとき晶出液に 1 の 1-アミノ-2-プロパノール塩を共存させておくと、さらに効率よく光学分割することが³⁾できる。また、光学活性 α -メチルベンジルアミンを分割剤とするジアステレオマー法によっても効率よく光学分割できる。

ラセミ体：融点 176°C, 光学活性体：融点 209~210°C, $[\alpha]_D^{25} +$ および -41.0° (c 1.11, エタノール)

1.1. アミン類の光学分割 1 の光学活性体を分割剤として用いると、 α -メチルベンジルアミン (3), 1-(*p*-トリル)エチルアミン (4), *p*-ブromo- α -メチルベンジルアミン (5), α -エチルベンジルアミン (6), 1-(1-ナフチル)エチルアミン (7), エフェドリン (8) などが効率よく分割できる³⁾。

この中でも特に7は、光学分割剤あるいは光学純度の検定試薬として汎用されるため、高い光学純度の試料が要求される場合が多いが、そのような7を得るのにきわめて有効である。

また6に対してもきわめて有効な分割剤であり、(±)-1と(±)-6を反応させて得られる4種類のジアステレオマー塩のうちの難溶性ジアステレオマー塩を、交互に優先晶出させることも可能である⁴⁾。

1.2. アルコール類の光学分割 光学活性な1に塩化チオニルを作用させ、相当する酸塩化物に導き、第三級アミンの存在下にラセミアルコール類を作用させると、相当するジアステレオマーエステルが生成する。これを再結晶により精製してから加水分解すれば、光学活性なアルコール類を得ることができる(スキーム2)。

Scheme 2

この方法によりメントール(9)やN-メチル-2-ピロリジンエタノール(10)などが光学分割される³⁾。

[9]

[10]

2. *cis*-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキサンメタノール(2)

光学活性な1を水素化アルミニウムリチウムで還元すると、光学活性な2が容易に合成できる⁵⁾。

ラセミ体：融点 68°C, 光学活性体：融点 68°C, $[\alpha]_D^{25} + \text{および} -40.6^\circ (c 1, \text{エーテル})$

光学活性な2を用いることにより、*cis*-および*trans*-菊酸(11)、*cis*-および*trans*-ペルメトリン酸(12)、などが効率よく分割される。また、強誘電性液晶を合成するときの原料となる2-シアノ-2-メチルヘキサン酸(13)⁶⁾やプロスタグランジンの前駆体(14)⁷⁾などの分割にも有効である。

[11] : R = CH₃

[12] : R = Cl

[13]

[14]

(平成2年8月9日受理)

文 献

- 1) 野平, 黒川, 有合化, 34, 55 (1976)
- 2) H. Nohira, K. Watanabe, M. Kurokawa, *Chem. Lett.*, 1976, 229
- 3) 野平, 日化誌, 1989, 903
- 4) H. Nohira, M. Nohira, S. Yoshida, A. Osada, D. Terunuma, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 1395 (1988)
- 5) 西川, 野平ら, 日化誌, 1979, 754
- 6) 野平, 木村, 山岸, 日本化学会第56春季年会, 1XIII 04 (1988)
- 7) 大野, 西山ら, 特開 昭59-161371