

令和 5 年 5 月 3 日現在

機関番号：12401  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K05458  
研究課題名(和文)キラルなアミジンを利用した弱酸性化合物の光学分割

研究課題名(英文)Optical resolution of weak acids with chiral amidines

## 研究代表者

小玉 康一 (Kodama, Koichi)

埼玉大学・理工学研究科・准教授

研究者番号：90509712

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、新規な塩基性光学分割剤としてキラルな無置換アミジンを合成し、ジアステレオマー塩法によるフェノール類の光学分割に適用した。その結果、わずか1回の再結晶で軸不斉ビフェノール類の純粋なエナンチオマーを得ることに成功した。難溶性ジアステレオマー塩の結晶構造解析によって、アミジンの水素原子がフェノールとの強固な塩形成だけでなく、芳香環との相互作用によって、その不斉識別にも寄与していることが明らかになった。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果によって、学術的には無置換キラルアミジンの水素結合形成能が明らかになり、今後の超分子シンロンとしての利用が見込まれる。また従来は光学分割が困難であった弱酸性化合物のエナンチオマーを効率的に製造することができるようになった。社会的意義として、これらのフェノール類のエナンチオマーは医薬品や機能性化合物などの中間体として利用できるため、安価な医薬品の供給につながる成果である。

研究成果の概要(英文)：Novel chiral non-substituted amidines have been synthesized and they were applied as a basic resolving agent to the optical resolution of weakly acidic phenols via diastereomeric salt formation. Enantiopure axially chiral biphenols were obtained after only one recrystallization of the salt with the chiral amidine. It was revealed from crystallographic analysis of the less-soluble diastereomeric salt that amidinium hydrogen atoms form two strong hydrogen bonds with hydroxy groups of the phenols as well as form NH/ $\pi$  interactions with aromatic groups of phenols, which contributes to its chiral recognition.

研究分野：有機化学

キーワード：光学分割 有機結晶 キラリティー 不斉認識 水素結合 アミジン フェノール 軸不斉

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 医薬品やファインケミカル中間体の製造において、キラリティーを有する化合物は多く、近年は純粋なエナンチオマーの需要が高まっている。キラル化合物の一方のエナンチオマーを得るための方法として、目的化合物のラセミ体を他の不斉源とのジアステレオマー対に誘導し、それらの分離を経て、目的の純粋なエナンチオマーを得る光学分割法がある。中でも酸性と塩基性の化合物を組み合わせて得られるジアステレオマー塩対の結晶化による分離を利用するジアステレオマー塩法は、スケールアップ時においても安全で再現性が高く、また不斉源である光学分割剤を回収して再利用できることから、工業的にも広く利用されている方法である。

(2) 様々なキラル化合物の光学分割のニーズに応えるために、これまで数多くの酸性および塩基性の人工光学分割剤が開発されてきた。しかし、塩基性の人工光学分割剤の開発は比較的遅れており、有毒な天然アルカロイド類であるキニーネなどのアミンが現在でも使用されている。また、弱酸性化合物のラセミ体に対して有効な強塩基性の光学分割剤はほとんど開発されていない。そのため、カルボン酸よりも弱酸性であるフェノール類の光学分割は容易ではなく、新たな光学分割剤の開発が求められている。

(3) 塩基性化合物であるアミジン類は、その共役酸の構造が共鳴安定化されるためにアミン類と比較して塩基性が強い。そのため、アミジンは1,8-ジアザビシクロウンデセン(DBU)などに代表されるように有機合成における求核性を抑えた強塩基触媒として利用されている。しかしキラルなアミジン類の報告例は少なく、アミジンを光学分割剤として利用する試みは研究開始当初にはなされていなかった。

### 2. 研究の目的

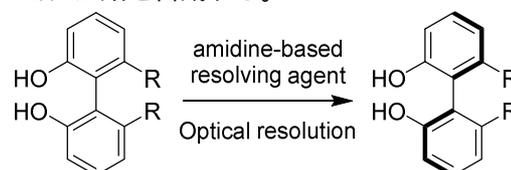
(1) 上述した背景を踏まえ、本研究では以下の点を目的とした。

窒素原子上に置換基を持たないキラルな無置換アミジン類を合成する。

上記のキラルなアミジン類を用いて、弱酸性化合物であるフェノール類の光学分割を行う。

得られたジアステレオマー塩の結晶構造解析から、光学分割のメカニズムを解明する。

以上を通じて、新しい光学分割剤としてのキラルなアミジンを開発することを目的とした(図1)。



(図1) フェノール類の光学分割

### 3. 研究の方法

(1) 研究は以下のような方法で行った。

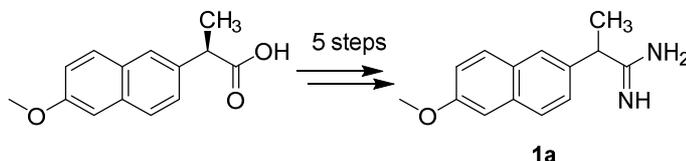
いくつかのキラルなカルボン酸を原料としてキラルな無置換アミジン(1)を合成した。

で合成したキラルな無置換アミジン(1)を用い、軸不斉を有するピフェノール類(2)のジアステレオマー塩法による光学分割を検討した。

の過程で得られたジアステレオマー塩について結晶構造解析を行い、アミジンの分子構造が光学分割の結果に対してどのように寄与しているかを調べた。

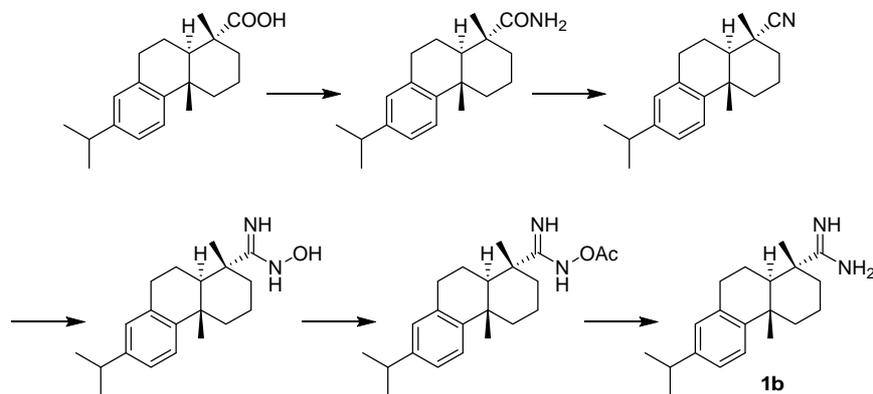
### 4. 研究成果

(1) 無置換キラルアミジンの合成例はあまり知られていない。そこでまず、入手が容易なキラルカルボン酸である(R)-ナプロキセンを原料として、無置換アミジン(1a)の合成を行った。中間体としてニトリルを経由する5段階の官能基変換反応を経由して、収率13%で目的のアミジン1aを合成できた(図2)。しかし、得られた1aの光学的性質を調べたところ、1aは全く旋光性を示さず、その光学純度が完全に損なわれていることがわかった。これは、導入したアミジン部位の影響で隣接する不斉炭素原子に置換した水素原子の酸性度が高くなり、自身の塩基性で容易にラセミ化反応が進行してしまったものと理解できる。以上より、ナプロキセンを原料として用いたキラルな無置換アミジンの合成は困難であることがわかった。



(図2) (R)-ナプロキセンから誘導したアミジン(1a)

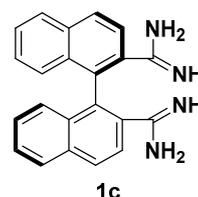
(2) 上記(1)の結果を踏まえ、アミジンのラセミ化を防ぐためにアミジン部位に隣接した不斉炭素原子に水素原子が存在しないキラルカルボン酸を原料とすることを着想した。そこで原料として、第4級不斉炭素原子を有するデヒドロアピエチン酸に注目し、無置換アミジン(1b)の合成を行った。カルボン酸からアミジンへの変換反応は1aの合成において確立した方法を利用して、総収率22%で目的のアミジン1bを合成した(図3)。合成した1bは旋光性を示したことから、その光学純度を保っていると考えられる。



(図3) デヒドロアビエチン酸から誘導したキラルなアミジン(1b)の合成

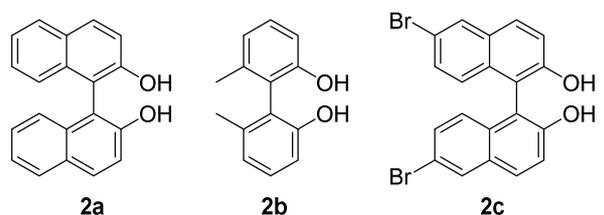
(3) 上記(2)の **1b** と同様にラセミ化しにくいキラルなアミジンとして、不斉炭素原子ではなく、不斉軸を有するピナフル骨格を有する **1c** を設計し、以下の2つのアプローチで合成を試みた。

まず市販の化合物から8段階の反応を経てラセミ体の **1c** を合成した。次にラセミ体の **1c** のジアステレオマー塩法による光学分割によって光学活性な **1c** を得ることを試みた。いくつかの酸性光学分割剤との塩形成を試みたが、いずれも塩の結晶性が低く、十分な効率で光学分割することはできなかった。



次に **1c** の合成中間体において光学分割を行い、それを用いて光学活性な **1c** を合成した。市販のピナフル化合物を用いて、中間体のカルボン酸を既報に従って光学分割し、光学活性な **1c** を得た。しかし、**1c** は官能基を二つ有する化合物であるため、各反応段階において変換反応の収率が低くなった。そのため、現段階ではその後の使用に十分な量の **1c** は得られていない。今後、反応条件の検討を行い、**1c** の収率を向上させる必要がある。

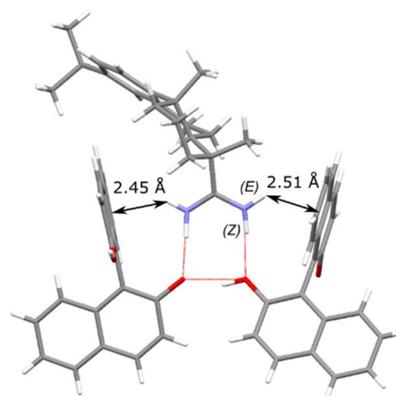
(4) 上記(2)で合成できたアミジン **1b** を光学分割剤として利用したフェノール類の光学分割を行った。再結晶溶媒の検討を行った結果、**1b** は1,1'-ビ-2-ナフトール(**2a**)とジアステレオマー塩を形成し、酢酸エチルから1回の再結晶によって94%という高収率で純粋な **2a** のエナンチオマーを得ることができた。また **1b** は、6,6'-ジメチル-2,2'-ピフェノール(**2b**)の光学分割にも適用でき、純粋な **2b** のエナンチオマーが得られることがわかった。一方で、**2a** にブロモ基が置換した **2c** に対して **1b** の適用を試みたところ、ラセミ体の **2c** が得られるのみで、光学分割することはできなかった。



Phenol	Solvent	Yield (%)	Ee (%)
<b>2a</b>	Toluene	88	97( <i>R</i> )
<b>2a</b>	AcOEt	94	>99( <i>R</i> )
<b>2b</b>	AcOEt	58	>99( <i>R</i> )
<b>2c</b>	Toluene	66	<i>Rac.</i>

(5) 上記(4)で **1b** を利用して **2a** の効率的な光学分割に成功した。再結晶によって難溶性ジアステレオマー塩の良質な単結晶が得られたため、その結晶構造解析を行った。無置換アミジン **1b** の4つのアミジニウム水素のうち、(Z)配置に位置している2つの水素は **2a** との塩形成に関与している一方で、(E)配置に位置している2つの水素が、それぞれ2分子の **2a** のナフタレン環との間にNH- $\pi$ 相互作用を形成しており、**2a** の不斉認識に寄与していることがわかった。

以上のように本研究では、これまで光学分割剤としては注目されてこなかったキラルアミジンを用いて、フェノール類の効率的な光学分割に成功した。本成果によって、医薬品や機能性化合物などの中間体



(図4) 難溶性ジアステレオマー塩 **1b**・(*R*)-**2a** 塩の結晶構造

となるキラル化合物をより効率的に製造することができるようになる。一方で、今回開発した **1b** のフェノール類に対する適用範囲には限界があったため、上記の **1c** をはじめ、他のキラルアミンを開発することによって多様なフェノール類の光学分割が可能になると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kodama Koichi, Takase Fusato, Hirose Takuji	4. 巻 11
2. 論文標題 Direct enantioselective separation of axially chiral 1,1 -biaryl-2,2 -diols using amidine-based resolving agents	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 18162 ~ 18170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D1RA03546K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 榎本 大樹、廣瀬 卓司、小玉 康一
2. 発表標題 ピナフチル構造を有するキラルなアミジンの合成と応用
3. 学会等名 日本化学会 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------