

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20534

研究課題名（和文）相図に基づく新しい光学分割法の開発

研究課題名（英文）Novel chiral resolution by crystallization based on phase diagram study

研究代表者

桶谷 龍成（Oketani, Ryusei）

大阪大学・大学院基礎工学研究科・助教

研究者番号：60874956

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：医薬品化合物オザニモドの合成中間体であるキラルなアミノインダン誘導体と100種類以上の酸化合物との塩形成によりコングロメレート結晶の探索を行ったところ、酒石酸誘導体との塩が固体を形成することを見出した。この結晶に対し、融点相図と三元系等温線を作成し、それに基づく結晶化条件によって固体ジアステレオマー塩による光学分割を達成した。さらに熱力学的平衡に達した組成をもつ結晶を新しい溶媒に浸漬することによりエナンチオ選択的溶解を伴う光学分割が可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は相図の構築によって、晶析による固体の光学分割の熱力学的な限界点を示し、それを越えた光学分割としてエナンチオ選択的な溶解を組み合わせることを提案した。この成果は、固体を形成する系において優れたエナンチオ選択的純度を迅速に達成する方法を開拓したものと考えられる。このような手法は、限られた時間と物理的資源で経済的にプロセス開発を進める必要のある技術者や研究者が固体に遭遇した際でも、効率的に光学分割を行える手法になりうる。

研究成果の概要（英文）：We conducted a search for conglomerate crystals by salt formation of the synthetic intermediate of ozanimod, aminoindane derivative, with over 100 of acidic compounds, and found that the salt with a tartaric acid derivative forms a solid solution. For this system, we constructed a melting point phase diagram and ternary isotherms. Based on these studies, we achieved chiral resolution using a solid solution diastereomer salt. Furthermore, we showed that chiral resolution with enantioselective dissolution is possible by immersing crystals with a composition that has reached thermodynamic equilibrium in a fresh solvent.

研究分野：物理化学

キーワード：有機結晶 晶析 光学分割 ジアステレオマー キラリティ キラル結晶

## 1. 研究開始当初の背景

純粋なエナンチオマーの調製や精製は、医薬品開発や材料開発の根幹を成す技術として重要である。昨年、米国食品医薬品局に認可された小分子医薬品 38 種類のうち、20 種類がキラル中心を有する化合物の単一のエナンチオマーであった。大スケールでの製造が求められる場面では、結晶化による光学分割が有用である。しかし、汎用的に利用されてきた優先晶出法やジアステレオマー法では、不要なエナンチオマーの処理が問題となっていた。

ラセミ体を結晶化させる際に、溶液中でのラセミ化反応と組み合わせることによって、一方のエナンチオマーへと変換するデラセミ化が注目されている。デラセミ化では元の混合物をすべて一方のエナンチオマーとして得られるため、廃棄する異性体が生じない。結晶化するエナンチオマーは、種結晶によって誘導可能であり、プロセスへの応用研究が進められている (Cryst. Growth Des. 2019, 19, 5858.)。

一方、ジアステレオマーのようにキラル中心が複数の場合、結晶化する異性体は分子の熱力学的性質に依存しており、必ずしも所望の異性体を選択的に結晶化させることができない(図 1)。例えば、D,L-hydroxyphenylglycine と phenylethanesulfonic acid とのジアステレオマー塩のエピメリ化を伴う結晶化では、D 体が富化した結晶が得られ、L 体は D 体へと変換される(Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60, 4321.)。ジアステレオマー付加体や塩による光学分割であれば、反対のキラリティをもつ分割剤を用いることが可能である。しかし、分子内に 2 つのキラル中心がある場合は、そのような手法を取ることができず、本研究分野における課題となっている。

## 2. 研究の目的

本研究はラジカル反応を利用したラセミ化を用いて、キラルアミン化合物の結晶化によるデラセミ化に取り組む。具体的には、2020 年にアメリカ食品医薬品局に承認された医薬品であるオザニモド (Ozanimod) の合成中間体であるキラルアミン、アミノインダン誘導体 1 (図 1) をモデル化合物とし、ラセミ化反応条件において結晶化させることによりデラセミ化を達成することを目指した。

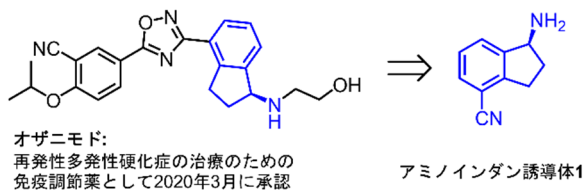


図 1. Ozanimod とその鍵中間体となるキラルアミンの分子構造

## 3. 研究の方法

まずアミノインダン誘導体 1 と 100 種類以上の酸化合物との塩形成、および構造解析を行い、コングロメレート結晶の探索を行った。得られた結晶に対し熱分析や粉末 X 線回折分析を行い、融点相図および三元系等温線の構築を行った。結果として、デラセミ化が可能な結晶構造は見つからなかったものの、固溶体結晶に対するエナンチオ選択的溶解を適用することによって光学分割が可能となった。エナンチオ選択的な溶解による光学分割では、熱力学的な平衡状態における固溶体結晶を新しい溶媒に浸漬することにより実施した。

## 4. 研究成果

### ・ジアステレオマー塩の結晶構造

ラセミ体の 1 と酸化合物との塩形成では Di-p-toluoyl-L-tartronic acid との塩において興味深い結晶構造が得られた。単結晶はメタノールからの溶媒蒸発法により調製した。この結晶の構造解析を行ったところ、S-1 と R-1 が不定比で含まれたジアステレオマー性の固溶体を確認され

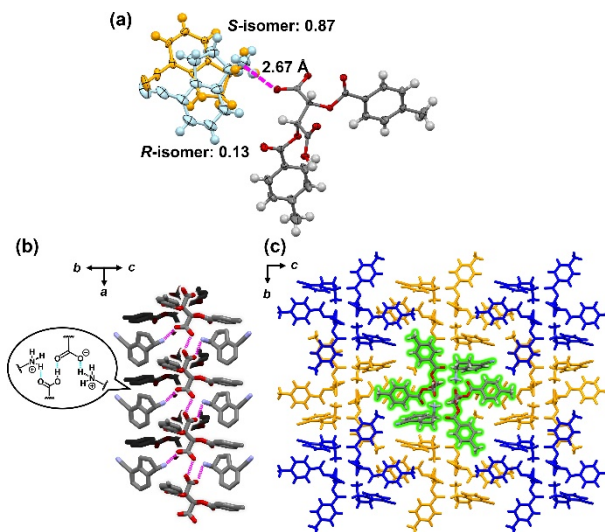


図 2. アミノインダン誘導体 1 と L-酒石酸誘導体との塩の結晶構造。(a) 1 と酸との電荷補助的な水素結合パターン。S/R = 87/13。(b) 電荷補助的な水素結合による 1 次元鎖構造。(c) bc 平面上のパッキング構造。

た。結晶構造中、**1** のアミンは完全にプロトン化され、L-acid の2つのカルボン酸のうち、一方が脱プロトン化されており、アミンとカルボン酸は1:1の化学量論比で結晶を構成していた(図2a)。アミンとカルボン酸の間には電荷補助型の水素結合が確認され、その窒素原子と酸素原子の原子間距離は2.67 Åであった。この電荷補助型水素結合は、a軸に沿った2回軸でカラム構造を形成しており、これがbc平面内に配列していた。(図2bおよびc)。この結晶を含む粉末性試料の鏡像異性体過剰率をHPLC分析によって評価したところ、S体が富化していることが明らかとなった。L-acidとの塩形成により、**1**の光学分割が可能となったものの、その富化率は十分ではなかった。そこでこの結晶構造についてより詳細に調べるため、結晶化条件における相図の構築を行った。

・三元系相図の構築とエナンチオ選択的溶解による光学分割

メタノールを溶媒として、rac-**1**とL-acidを構成要素とする三元系相図を構築した。溶解度が固体中のR-1とS-1の組成の変化に対して、共晶点をもたない変化を示した(図3)。このことから、このS-1との塩(SL)とR-1との塩(RL)は完全固溶体を形成することが明らかとなった。

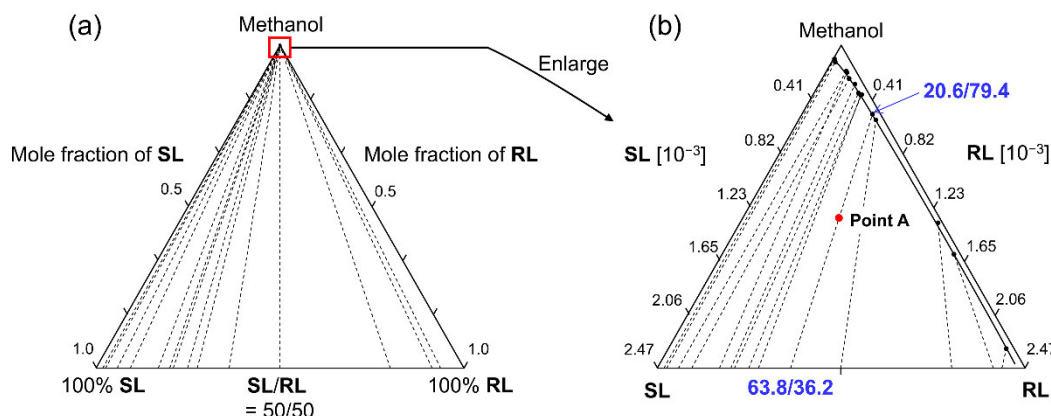


図3. 20°CにおけるSL/RL/MeOHの等温三元系相図。(a)全体図 (b)頂点部分の拡大図。●は各組成における溶解度を示しており、これらを結んだ線は溶解度曲線に相当する。また、●と底辺部分を結ぶ破線はタイラインを示している。

次いで、SLとRLのメタノールに対する溶解度の差に着目し、溶解速度に差が生じると期待して結晶化で得られた試料のエナンチオ選択的溶解を試みた。あらゆるeeをもつ結晶試料をメタノールに5分間浸漬した前後のeeを分析したところ、結晶中のRLが溶解しSLが富化することが明らかとなった(図4)。

本研究をまとめると、当初目的としていた溶液中におけるエピメリ化と結晶化の組合せによるデエピメリ化は見いだせなかったものの、固溶体結晶に対する新しい光学分割法を見出した。特に、三元系相図によってジアステレオマー性塩の安定性の違いが定量的に評価でき、エナンチオ選択的な溶解を着想することができた。本研究期間終了後も引き続きエピメリ化条件の探索を行いつつ、相図に基づく新しい光学分割法の開発を進めている。

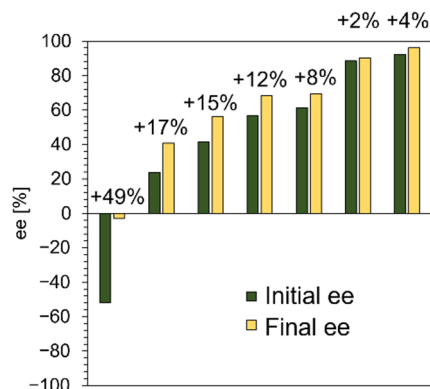


図4. 固溶体結晶に対するエナンチオ選択的な溶解によるS体の富化現象。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Oketani Ryusei, Takahashi Hiroki, Clevers Simon, Oyamada Akira, Hisaki Ichiro, Coquerel Gerard, Yamanaka Kazuaki, Tsue Hirohito	4. 巻 22
2. 論文標題 Order-Disorder Phase Transition between High- and Low-Z Crystal Structures of the P1 Space Group	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Crystal Growth & Design	6. 最初と最後の頁 2230 ~ 2238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.cgd.1c01330	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Pinetre Clement, Gendron Francois Xavier, Kuroda Reiko, Oketani Ryusei, Aupetit Christian, Buffeteau Thierry, Coquerel Gerard	4. 巻 29
2. 論文標題 Use of Conglomerate Mixed Crystals to Deracemize a Stable Racemic Compound Forming System	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202300441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202300441	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 該当する

1. 著者名 Oketani Ryusei, Shiohara Koki, Hisaki Ichiro	4. 巻 59
2. 論文標題 Overcoming a solid solution system on chiral resolution: combining crystallization and enantioselective dissolution	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 6175 ~ 6178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3CC01352A	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9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 桶谷龍成
2. 発表標題 メチオニルグリシン保護体のHigh-Z' な結晶構造と秩序-無秩序相転移
3. 学会等名 Molecular Chirality 2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桶谷 龍成
2. 発表標題 軸性キラルなナフタミドの4 元型相図と第二次不斉変換による光学分割
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩原康希、桶谷龍成、久木一朗
2. 発表標題 オザニモドの合成中間体のアミノインダン誘導体の塩形成挙動と結晶構造
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryusei Oketani
2. 発表標題 Order-Disorder Phase Transition Between High- and Low-Z' Crystal Structures of N,C-Protected Dipeptide
3. 学会等名 14th INTERNATIONAL CONFERENCE ON CRYSTAL GROWTH OF ORGANIC MATERIALS (CGOM14) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryusei Oketani
2. 発表標題 Order-Disorder Phase Transition of N,C-protected Methonylglycine
3. 学会等名 The 17th Conference of the Asian Crystallographic Association (AsCA2022) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩原康希、桶谷龍成、久木一朗
2. 発表標題 キラルなアミノインダン誘導体の塩形成と集積構造
3. 学会等名 第30回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内藤陸、桶谷龍成、久木一朗
2. 発表標題 パッチ型テラセミ化法に基づく連続晶析における温度サイクル条件の最適化
3. 学会等名 第25回化学工学会学生発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内藤陸、桶谷龍成、久木一朗
2. 発表標題 軸性キラルなナフタミド誘導体の連続晶析によるテラセミ化の条件検討
3. 学会等名 化学工学会第88年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 塩原康希、桶谷龍成、久木一朗
2. 発表標題 キラルなアミノインダン誘導体の光学分割における固溶体形成の影響
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023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		
フランス	University of Rouen Normandy		