

令和4年度 未来研究ラボシステム 研究成果報告書

研究種目：個人研究 研究期間：令和4年10月～令和5年9月（予定）

研究課題名：相図に基づく結晶化によるキラルアミンのデラセミ化法の開発

ラボ長

所属：大学院基礎工学研究科物質創成専攻

氏名：桶谷龍成

研究成果：

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、有機硫黄ラジカルを用いた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す。

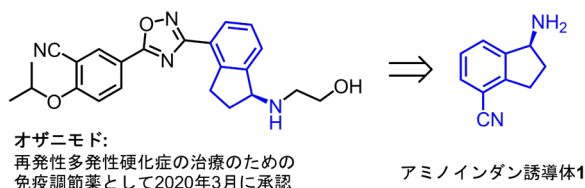


図1. Ozanimodとその鍵中間体となるキラルアミンの分子構造

2022年度はさまざまな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。100種類以上の酸化合物との塩形成を試みたところ、Di-*p*-toluoyl-L-tartronic acid (L-acid)とのジアステレオマー塩を用いることにより光学分割が可能であることを見出した。この系に対して、メタノールを溶媒とした固液平衡の相図を構築したところ、この結晶は固溶体であることが明らかとなった。固溶体とは、複数の成分が結晶構造中に不定比で存在する結晶構造であり、一般的にこのような結晶構造は光学分割において不利である。しかし、ジアステレオマー間の溶解性の差を利用してエナンチオ選択的な溶解による光学分割を達成した（図2）。以下、詳細について報告する。

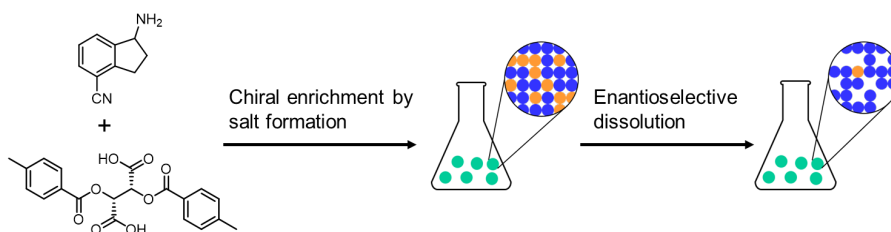


図2. キラルアミン1とDi-*p*-toluoyl-L-tartronic acidによる塩形成とエナンチオ選択的溶解による光学分割。

・ジアステレオマー塩の結晶構造

ラセミ体の1とDi-*p*-toluoyl-L-tartronic acidとの塩の単結晶はメタノールからの溶媒蒸発法により得た。単結晶X線構造解析を行ったところ、**S-1**が含まれたジアステレオマー塩**SL**が確認された。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3a）。アミンとカルボン酸と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2.66Å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 3b および c)。

構造解析では S 体が含まれていることが示されたが、HPLC を用いた鏡像異性体過剰率の測定では 56%ee であり、結晶中に R 体も含まれていることが示唆された。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。

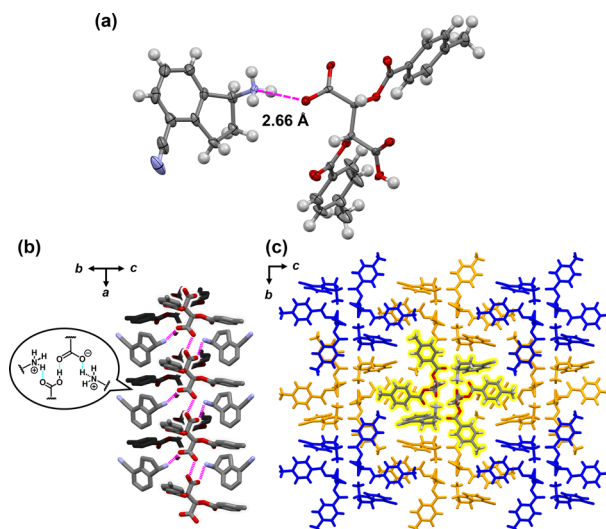


図 3. S -1 と L-acid との結晶構造。(a) Ellipsoid 形式で表示したアミンとカルボン酸の構造。(b)(c) アミンとカルボン酸は電荷補助型水素結合によって a 軸に沿ったカラム構造を形成している。

・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。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。

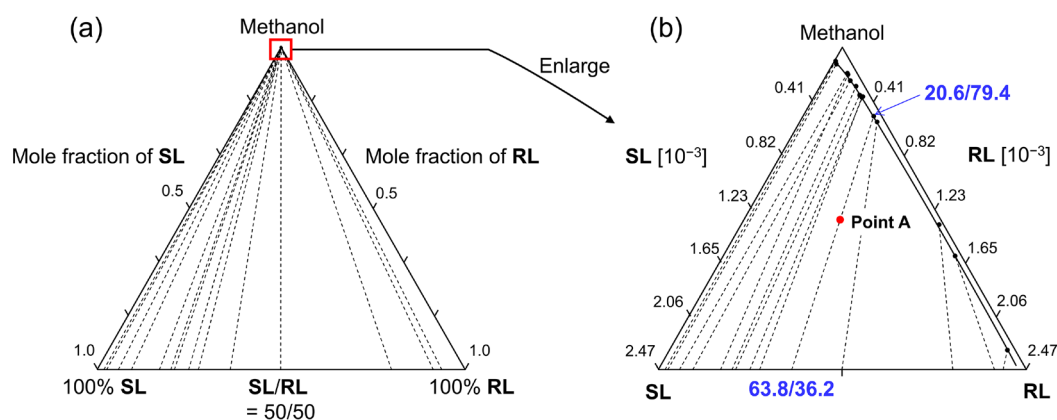


図 4. 20 °C における SL/RL/MeOH の等温三元系相図。(a) 全体図 (b) 頂点部分の拡大図。●は各組成における溶解度を示しており、これらを結んだ線は溶解度曲線に相当する。また、●と底辺部分を結ぶ破線はタイラインを示している。

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。さらにこの現象は既に SL が過剰な試料においても確認されており、固溶体を形成する系においても効率的な光学分割を可能とする手法となると期待できる。来年度はラセミ化反応を検討し、結晶化によるデラセミ化の達成を目指す。

キーワード : chiral resolution, solid solution, salt formation, phase diagram, crystal engineering

研究経費（R4 年度）の内訳

備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
321,120 円	円	122,380 円	円	56,500 円	円

共同研究者等

(1) 共同研究者（氏名・所属）

久木 一郎・大阪大学・基礎工学研究科・教授

(2) 研究協力者（氏名・所属・学年（学生の場合））

塩原 康希・基礎工学研究科・博士前期課程 1 年

発表論文等（令和 5 年 3 月 31 日現在）

〔雑誌論文〕 なし（その他に記載のプレプリントを現在投稿中）

〔著書〕 なし

〔学会発表〕

1. 塩原康希、桶谷龍成、久木一郎「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」日本化学会第 103 春季年会 2023 年 3 月 22 日
2. 塩原康希、桶谷龍成、久木一郎「キラルなアミノインダン誘導体の塩形成と集積構造」第 30 回有機結晶シンポジウム 2022 年 11 月 5 日

〔その他〕

1. R. Oketani, K. Shiohara, I. Hisaki *ChemRxiv*, DOI: 10.26434/chemrxiv-2023-6sf4l

外部資金獲得状況・申請状況

1. JSPS 科研費 2023 年度 「若手研究」に申請、採択内定
2. JSPS 科研費 2023 年度 「学術変革領域（A）（公募研究）」に申請、採択内定
3. JST ACT-X 「AI 活用領域」の三期生として採択。

参考となる HP 等