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
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：

本研究は一級アミン化合物の結晶化によるデラセミ化を達成することを目的とした。モデル物質として、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** を設定した（図 1a）。前年度は **1** と Di-*p*-toluoyl-L-tartraric 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（図 1a）。そこで今年度はこれと組み合わせられるラセミ化反応の探索を行い、デラセミ化への適用を目指した。ラセミ化反応は当初、有機硫黄ラジカルを用いたラセミ化反応を検討したが、本系ではラセミ化反応が進行しないことを確認した。そこで、イリジウム触媒を用いた一級アミンの脱水素―水素化反応を利用したラセミ化反応を検討したところ、ラセミ化反応が良好に進行した。これを結晶化と組み合わせることによりデラセミ化を達成した（図 1b および 1c）。以下に詳細を報告する。

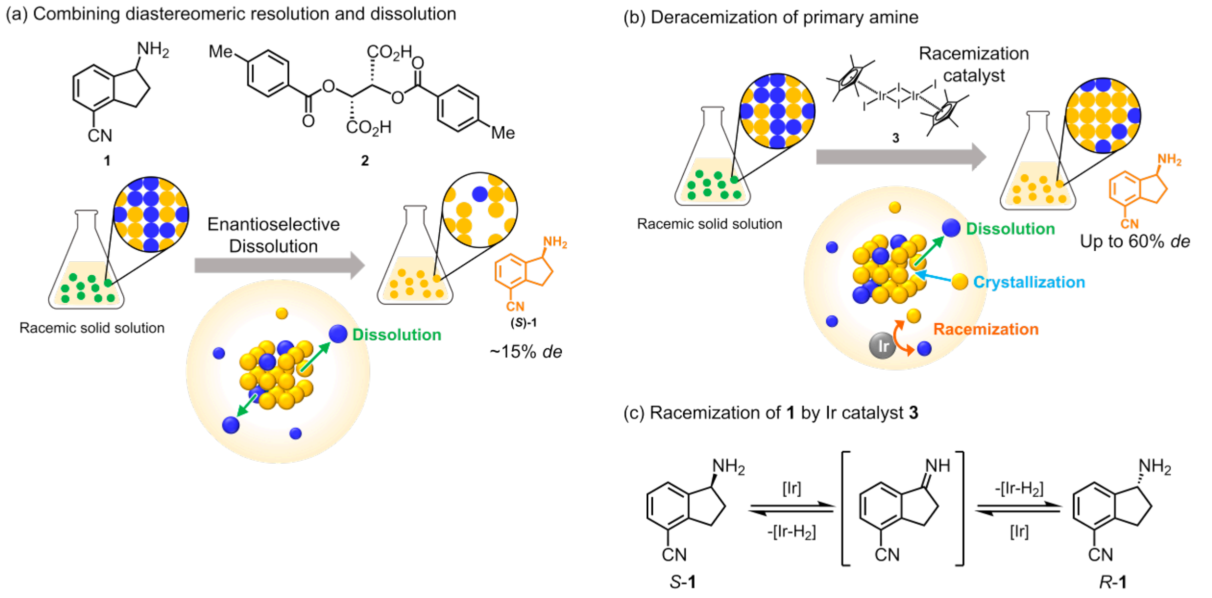

図 1. (a) キラルアミン **1** と Di-p-toluoyl-L-tartraric acid **2** による塩形成とエナンチオ選択的溶解による光学分割（昨年度の成果）。(b) イリジウム触媒 3 をラセミ化触媒として用いた結晶化によるデラセミ化。(c)イリジウム触媒による 1 のラセミ化反応。

・**1** のラセミ化反応の検討

Routaboul らは光照射下において一級アミンをチオールと作用させることにより、チイルラジカルを介したラセミ化を報告した（*J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 364–368.）。これを参考に種々のチオールを用いた **1** のラセミ化を検討したものの、ラセミ化反応は進行しなかった。そこで、Blacker らの

報告を参考にイリジウム触媒 3 を用いたラセミ化反応を検討した（*Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 642–648.）。具体的には 1 を種々の溶媒に溶解させた後に **3** を加え、光学純度の変化を HPLC により追跡した。以下に使用した溶媒、イリジウム触媒の添加量、温度、測定時間、ラセミ化の可否を示した（表 1）。

表 1. イリジウム触媒 3 を用いた 1 のラセミ化条件とその結果。

Entry	Solvent	Ir loading / mol%	Temp. / °C	Time / h	Racemization at steady state
1	$CHCl_3$	5	r.t.	69	×
2	Toluene	5	80	69	×
4	MeOH/EtOAc = 1/7	5	40	200	×
5	MeOH/EtOAc = 1/7	10	r.t.	200	From 42%*ee* to 21%*ee*
6	THF	5	r.t.	156	×
7	THF	10	r.t.	156	×

MeOH/EtOAc 溶液中で 3 を用いた場合、128 時間後に 42% ee から 21% ee まで光学純度が減少した。ラセミ化に長時間を要するものの、3 がラセミ化反応に有効であることを見出した。さらに条件検討を進めたところ、1 と 2 の塩を用いて THF 溶液中でラセミ化反応を行うと、60% ee の初期状態から 48 時間後にほとんど完全にラセミ化することが明らかとなった。

・結晶化によるデラセミ化への適用

良好なラセミ化挙動が確認できた THF 懸濁液に **3** を加えて、結晶相のジアステレオマー過剰率（*de*）の経時変化を確認した（図 2）。またラセミ化触媒がない条件では、平衡に達した組成からほとんど変化がないことに対し、触媒を加えた条件では de の増大が確認された。800 時間後の時点では *de* は 60%に達し、その後もゆるやかに増大し続けた。この結果は、結晶化による一級アミンのデラセミ化を初めて達成した例である。

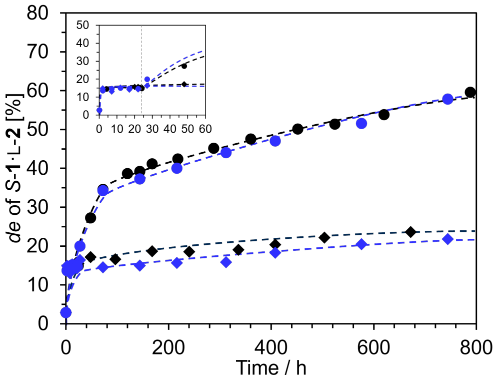

図 2. キラルアミン **1** と Di-p-toluoyl-L-tartraric acid **2** の塩を用いたデラセミ化のジアステレオマー過剰率(*de*)の経時変化。最初の 24 時間で平衡化が完了し、その後触媒を加えると結晶相の *de* が増大した。●: 塩を THF に懸濁させてから 24 時間後に **3** を加えた条件、◆: **3** を加えなかった条件。

キーワード：**deracemization, chiral resolution, solid solution, salt formation,**

研究経費（R5 年度）の内訳

備品費	消耗品費	旅費	謝金	その他	合計
円	400,000 円	円	円	円	400,000 円

共同研究者等

(1)共同研究者（氏名・所属）

久木　一朗・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 2 年

発表論文等（令和 6 年 3 月 31 日現在）

〔雑誌論文〕

1. R. Oketani, K. Shiohara, I. Hisaki *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 6175-6178.
   (Inside front に cover 選出)

〔著書〕なし

〔学会発表〕

1. 塩原康希、桶谷龍成、久木一朗「結晶化と速度論的な溶解を組み合わせた固溶体の光学分割」モレキュラーキラリティシンポジウム 2023 年 6 月 15 日
2. 黒田玲子、 François-Xavier Gendron、Clément Pinètre、桶谷龍成、Gérard Coquerel「ラセミ結晶を作る化合物のデラセミ化を目指す」モレキュラーキラリティシンポジウム 2023 年 6 月 15 日
3. 塩原康希、桶谷龍成、久木一朗「結晶化とジアステレオ選択的な溶解を組み合わせた固溶体の光学分割」第 31 回有機結晶シンポジウム 2023 年 11 月 3 日

〔その他〕

1. R. Oketani, K. Shiohara, I. Hisaki *ChemRxiv* DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-rmkk7
2. R. Oketani, R. Naito, I. Hisaki *ChemRxiv* DOI: 10.26434/chemrxiv-2024-6v0sj

外部資金獲得状況・申請状況

1. JSPS 科研費 2023 年度 「若手研究」継続中
2. JSPS 科研費 2023 年度「学術変革領域（A）（公募研究）」継続中
3. JST ACT-X 「AI 活用領域」継続中