

## 総 説

## キラル医薬品製造技術の進歩

— 分子認識を制御する新しい光学分割技術 —

酒 井 健 一<sup>1)</sup>・櫻井ルミ子<sup>2)</sup>

## Technological Advances in Chiral Drug Manufacture

— Novel Optical Resolution Technologies Controlled  
by Molecular Recognition Mechanism —Kenichi SAKAI<sup>1)</sup>・Rumiko SAKURAI<sup>2)</sup>

## 要 旨

結晶化を経由する光学分割法は、およそ170年以前に発見された技術であるが、現在もなお実験室や工業規模で光学活性な化合物を製造する技術として有効活用されている。中でも「ジアステレオマー塩形成法」は医薬品、農薬、液晶など様々な分野の光学活性物質製造技術として適用されている。しかし、これまで幾多の報告や特許がなされてきたにも関わらず、これらの技術に関する確固たる理論は確立されてこなかった。著者らは、光学活性物質の製造技術開発の中で、これまで知られていなかった技術や理論を開発した。以下我々が発見・開発した以下の3つの技術・理論を紹介する。(1) 設計したキラル添加物を用いた「結晶形態制御」による光学純度の改善法、(2) 作業理論「空間充填コンセプト」に基づく最適分割剤の新しい選択法、(3)「誘電率制御光学分割」によるキラリティー制御法。

キーワード：キラル医薬品、光学分割、分子認識、キラル制御

## 1. はじめに

人体などの生命体の中で行われている化学反応のほとんど全てにキラル（光学活性）な分子が関与していることは良く知られている。そのため、医薬品にもキラルな分子が求められるようになってきた。しかし、単純な化学合成で得られる化学分子には薬効や毒性、さらに味や匂いなどが異なる複数の光学異性体（エナンチオマーやジアステレオマーなど）が存在していることが多い。そのため、キラル医薬品を開発する場合、薬効最大で毒性などの少ない光学異性体を高純度で製造する技術開発に最大限の努力が払われる。言い換え

れば、キラル医薬品の開発は、より選択的な薬理活性を目指し、不要な光学異性体による毒性や副作用などの問題を解決するため、単一の光学異性体の開発・製造を志向している。これまで数々のキラル医薬品が世に送り出されており、今後益々開発が進むものと思われる。図1に著者らが製法開発に携わったキラル医薬品の代表例を示す。

キラル（光学活性）な化合物を得る技術には、酵素法などの生化学的方法、ジアステレオマー塩形成法（以下、ジアステレオマー法と略記）や優先晶析法などの結晶化を利用した物理化学的方法、キラル化合物を用いる不斉誘導法、さらに不斉触媒を用いる方法などが

1) 群馬パース大学保健科学部放射線学科 2) いわき明星大学薬学部

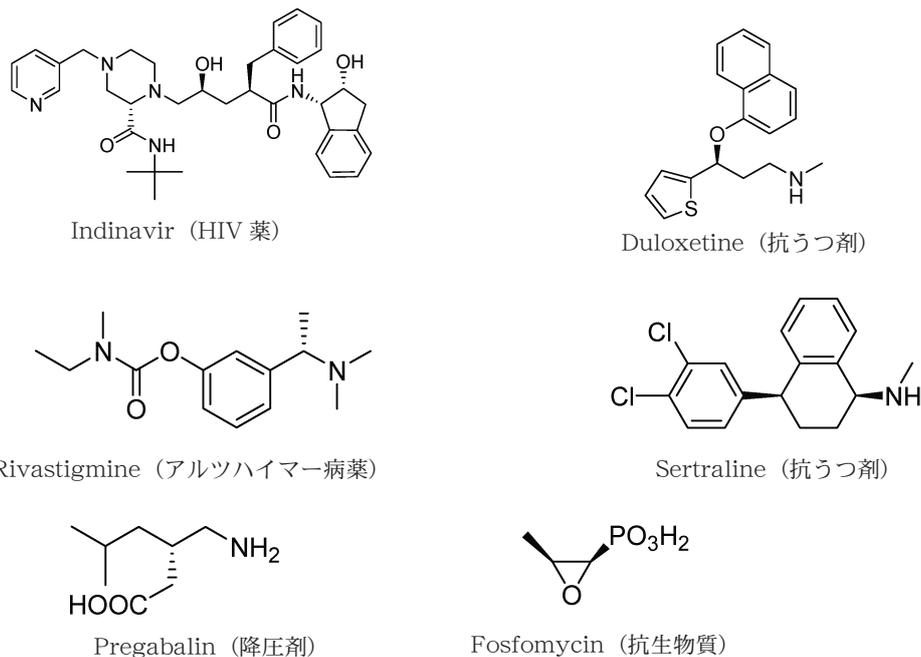


図1 キラル医薬品の例

知られている。これらの中でジアステレオマー法は、(1) 実験室で得られたデータをそのまま工業規模生産で再現しやすい。(2) 操作が簡単で特別な装置を必要としないこと。(3) 製法の検討開始から工業化まで最も早く対応可能である。さらに、(4) 結晶化操作によって不純物が分離除去し易い。以上の特徴から、工業規模生産を目指した研究段階で早くから採用され、これまで数多くの有用な医薬品やそれらの中間体を世に送り出してきた。実際、現在世界中で販売されているキラル医薬品やそのキラル製造中間体の製法の半数以上にジアステレオマー法が採用されていることが知られている。<sup>1)</sup>

ジアステレオマー法は細菌学者ルイ・パスツール (L. Pasteur) によっておよそ170年前に見出された方法<sup>2)</sup> であり、これまで数万の実施例が報告されているが、目的成分を効率よく得るための方法論は未だ試行錯誤の段階である。著者らのグループは、塩結晶のX-線結晶構造解析などをツールに、実験室や現場生産における数々の成功例と失敗例を比較検討した。その結果、ジアステレオマー塩生成における分子認識メカニズムを解明し、制御することで効率よく光学分割を成し遂げる3つの新しい光学分割技術を開発した。

- 1) 結晶形状制御による光学純度改善法
- 2) 結晶空間充填法 (Space Filler 法) による結晶化デザイン法

- 3) 誘電率制御光学分割 (DCR) 法による塩結晶のキラリティ制御

本稿では、上記の3つの開発内容について、それぞれ解説する。ジアステレオマー法のキラル分子間の分子認識メカニズムを制御して分割に成功した例を紹介する。

## 2. ジアステレオマー法の解決すべき課題

ジアステレオマー法とは、光学分割しようとするラセミ体を光学活性な分割剤と反応させてジアステレオマー誘導体 (塩) とし、生成した二種のジアステレオマー混合物を反応溶媒に対するそれぞれの溶解度差によって結晶化分離する方法をいう。これらの分割反応は一般に酸成分 (カルボン酸、スルホン酸など) と塩基成分 (アミンなど) との間で行われることが多いが、アルコールなどは酸無水物や二塩基酸などと反応させてモノエステルとしたのち酸性物質とし、塩基性分割剤を用いて分割する方法が知られている。光学分割の反応例を図2に、また操作フローを図3に示す。

図2に示したように、ジアステレオマー法は極めて単純な酸塩基反応によって行われるが、その詳しい反応メカニズムの解明はほとんど途上にあり、分割剤 (RA: Resolving Agent) と分割基質 (Sub: Racemic Substrate) との分子構造や分子間相互作用を中心と

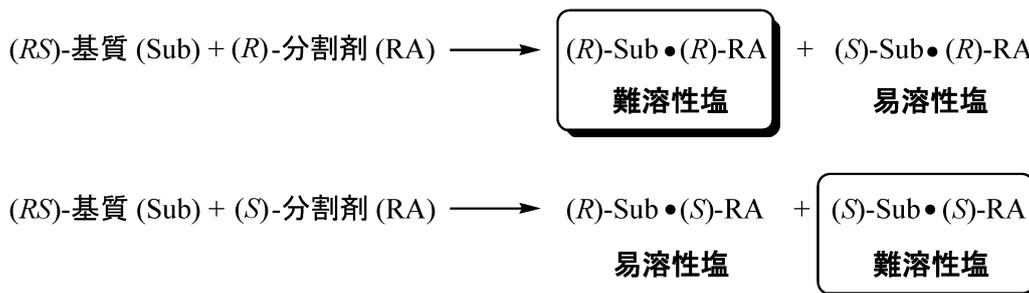


図2 ジアステレオマー法による光学分割反応例

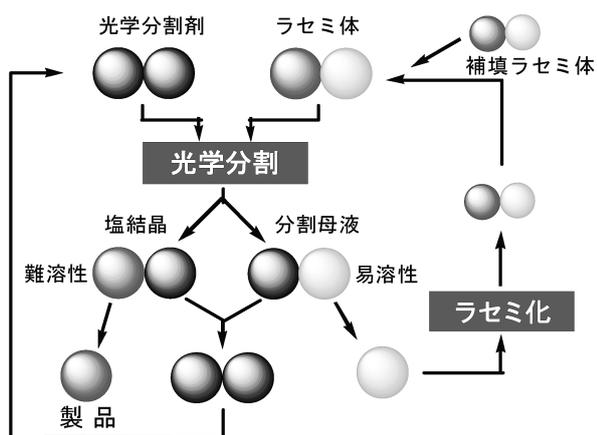


図3 ジアステレオマー法による光学分割フロー  
(\* 不要の光学異性体のラセミ化回収フローを含む)

した研究に基づく仮説の域を脱しておらず、未だに試行錯誤によって分割条件が決定されている。<sup>3,4)</sup>

ジアステレオマー法における分子間認識はほとんどの場合、分割剤と分割基質の分子構造相関や塩塩基間の水素結合やCH-πあるいはπ-πなどの弱い分子間相互作用によって決定付けられていることが多い。それゆえ、分子の長さや大きさを揃えること以外に、水素結合などの相互作用を設計して分子間認識を制御できれば、結晶成長を促し目的成分を得ることが出来るのではないかと考えた。一方、溶媒種や分割剤のモル比など反応環境を変えると分割成績が変化することは早くから経験的に知られていたが、これらを分割の分子認識の制御因子として取り上げた研究例はほとんどなかった。

### 3. 新しい光学分割技術

光学分割反応中の分子間相互作用に関する研究例を以下に示す。

#### 3.1 Tailored Inhibitor による塩結晶の形状制御による光学純度改善<sup>5-7)</sup>

1990年初期、1-フェニルエチルアミン (PEA) の光学活性マンデル酸 (MA) による分割において、得られるジアステレオマー塩結晶中の PEA の光学純度は実験室規模では常に99% ee (enantiomeric excess ; 光学異性体過剰率) 以上であるのに対し、生産現場では97-99% ee と幅があり、安定的に高光学純度の塩結晶を生産することが出来なかった。実態調査の結果、生産現場で得られる塩結晶には大別して「薄くて長い板状」と「厚い六角形」の2種があり、前者は後者に比べ遠心分離機による固液分離性が悪く、分割母液の残留付着によって光学純度が低くなっていることが判明した。そこで、固液分離に有利な結晶形状となったケースについてその原因を探索した結果、不要のエナンチオマーのラセミ化工程で副生する二級アミン (bisPEA ; ビス (1-フェニルエチル) アミン) の3種の光学異性体 ((R,R), (R,S), (S,S)) のうち、難溶性塩として析出する塩を形成する PEA と少なくとも1つ以上同じ立体配置を持つ bisPEA が分割反応系に共存しているとき、結晶形が固液分離に有利な形状に変化することを突き止めた。難溶性塩が (R)-PEA · (R)-MA のとき、(R,R)-bisPEA の効果濃度は分割基質 (RS)-PEA に対してわずか0.007 mol% であることが判明した (図4)。<sup>5,6)</sup>

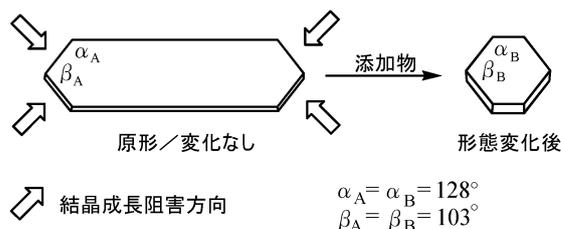


図4 塩結晶の形態変化<sup>5,6)</sup>

$$\begin{aligned}
 \alpha_A = \alpha_B = 128^\circ \\
 \beta_A = \beta_B = 103^\circ
 \end{aligned}$$

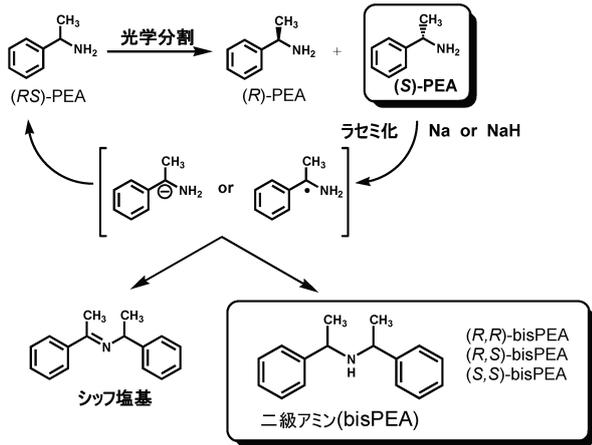


図5 PEAのMAによる光学分割とラセミ化<sup>5)</sup>

実際の製造では、不要の光学異性体のラセミ化反応条件を制御して、結晶形状変化に必要な分だけの二級アミンを副生させたラセミPEAを分割原料の一部として使用することで、常に好ましい形状の塩結晶を得ることに成功し、安定して>99.5% eeの高光学純度の製品を得る工業的製法を確立した(図5)。詳細な結晶形状変化メカニズムや同様の考えに基づいて設計した光学活性添加物による他の化合物への適用例<sup>7)</sup>については原著を参照されたい。

### 3.2 結晶空間充填 (Space Filler) 法による結晶化デザイン<sup>8-13)</sup>

新規抗うつ剤 duloxetine の鍵中間体である二級アミンの*N*-モノメチル体 (MMT) の分割を試みた(図6)。三級アミン*N,N*-ジメチル体 (DMT) は光学活性マンデル酸 (MA) を用いて分割できることが知られていたが、MMTは同条件では結晶化せず、分割条件は知られていなかった。そこで、分割剤選択に関する Space Filler 法<sup>9,10)</sup>に基づいて水素結合能を持つ

第三成分である水を分割系内へ添加し、等モルの水を構成成分とするジアステレオマー塩を結晶化させることに成功し、>99.5% eeの製品を得る工業化に適した製法を確立した(図6)。<sup>8)</sup>

光学分割剤の探索は煩雑な Trial and Error と職人的勘によって行われることが多い。また、数多くの研究者が分割剤と被分割基質間の分子構造相関や相互作用、あるいはジアステレオマー塩の物性などに着目して適正分割剤の選択条件を調べているが、未だ決定的な理論の確立には至っていない。著者らは難溶性ジアステレオマー塩の結晶構造解析や光学分割の成否結果<sup>11-13)</sup>などを通して、最適分割剤の選択について考案した Space Filler 法を提案した(図7)。

すなわち、図7に示したように、NH<sub>2</sub>やCOOHなどの官能基の付いたα-炭素から遠い方向へ重原子を数え、最末端についた番号をその分子の分子長とする。分割剤と被分割基質の分子長が等しいときには分割の成功率が最も高い。もし、分子長に差がある場合、その差に相当する重原子数の水素結合能を有する溶媒分子、例えば水(分子長=1)やメタノール(分子長=

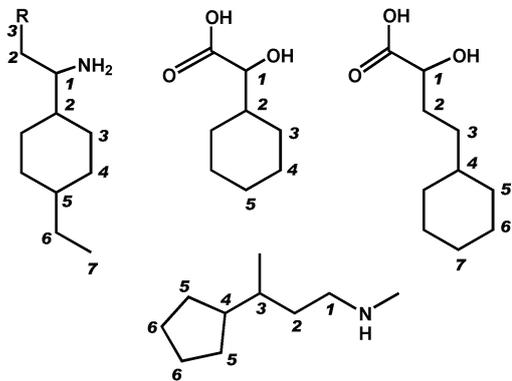


図7 Space Filler 法：分子長の数え方<sup>9)</sup>

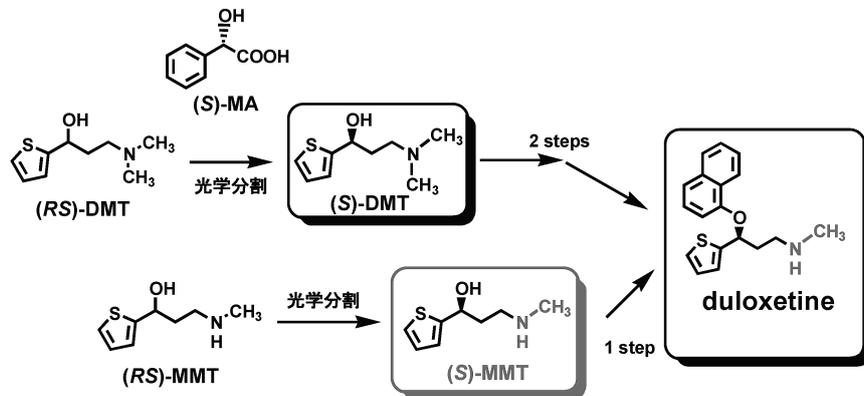


図6 duloxetineの製法<sup>8)</sup>

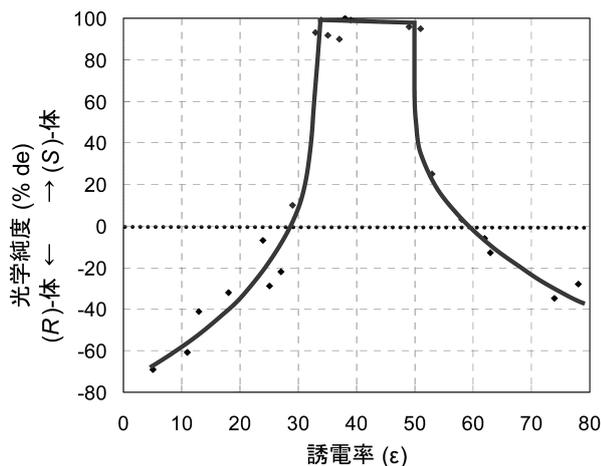
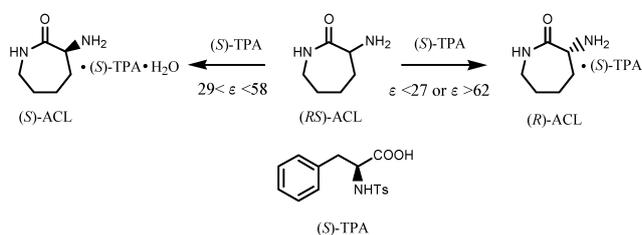


図8 ACL/TPA系分割における溶媒の誘電率と光学純度の関係<sup>15)</sup>



2)などを必要量添加するか、分割溶媒として用いることでその差を補填する。つまり、二級アミンMMTの場合、分割剤MAとの分子長差は $1(6_{\text{MMT}} - 5_{\text{MA}}) = 1$ であり、重原子1の水が添加物として選択された。このようにしてMMTの分割は、分割反応系へ水を添加することで高光学純度の(S)-MMTを含むジアステレオマー塩1水和物を結晶化させることに成功した。<sup>8)</sup>

ジアステレオマー法による分割の成否は分子の構造、塩の結晶構造だけで決定されるのではなく、ジアステレオマー塩間の溶解度差などの物性や塩結晶の固液分離性などのほか、反応環境場によっても影響される。それ故、このような考え方だけで全ての分割系の組み合わせに適用できるものではないが、分割成功の確率を確実に向上させることが出来る。

### 3.3 誘電率制御分割(DCR)法による塩結晶のキラリティーの制御<sup>14-21)</sup>

光学活性リジンの製造中間体および光学活性医薬品の製造原料として有用な $\alpha$ -アミノ- $\epsilon$ -カプロラクタム(ACL)の光学分割法を検討した。その結果、効果的分割剤としてN-トシル-(S)-フェニルアラニン(TPA)を見付けたほか、分割反応において得られるジアステレオマー塩の光学純度やそのR/S配向(キラリティー)が、溶媒の誘電率を変化させることによって制御できることを見出した。<sup>14)</sup>この現象に基づき、一種の光学分割剤(S)-TPAを用いて、(S)-と(R)-ACLをそれぞれ難溶性塩として高効率で取り分ける工業規模光学分割法を確立した。

図8に光学純度と誘電率の関係を示す。難溶性塩結

晶のキラリティーはメタノールやDMSOなどの中程度の誘電率( $29 < \epsilon < 58$ )を持つ溶媒を用いた場合には(S)-ACL $\cdot$ (S)-TPA $\cdot$ H<sub>2</sub>O塩が、その範囲外( $27 > \epsilon$ または $\epsilon > 62$ )の誘電率を持つ2-プロパノールや水などからは(R)-ACL $\cdot$ (S)-TPA塩が結晶化した。これら2つの塩の単結晶X線構造解析を行った結果、(S)-TPAが水分子の持つ水素結合能をうまく使って結晶中の分子配列を組み替えることで、立体配置の異なる(S)-ACLと(R)-ACLを巧みに識別して最密充填したそれぞれ異なる結晶構造のジアステレオマー塩を析出させていることが判明した(図9)。<sup>15,16)</sup>

以上の実験結果に基づき、まずメタノール(水分5 mol%)から(S)-ACLを難溶性塩として分離し、その分割母液の溶媒を89%の2-プロパノールに交換して(R)-ACLを難溶性塩として取り出す、工業的に適用し易く、安価な製法を確立した。<sup>14)</sup>

一方、溶媒の種類によって得られるジアステレオマー塩のキラリティーが変化する現象については、1-フェニル-2-(4-メチルフェニル)エチルアミン(PTE)やベンゾチアゼピン誘導体の(S)-マンデル酸(MA)による分割の2例が知られていたが、その溶媒適用範囲や現象の科学的解明がなされていなかった。そこで、(RS)-PTE/(S)-MA系分割における溶媒誘電率( $\epsilon$ )の影響について詳細な実験を行った。その結果、この分割系において得られる難溶性塩のキラリティー変化が、(RS)-ACL/(S)-TPA系の分割と同様、誘電率の調整によって制御できることがわかった。また、使用するアルコール溶媒の種類(嵩高さ)によって分子認識が変化することが分かった(図10)。これらの事実は、溶媒と基質との間に密接な相互作用

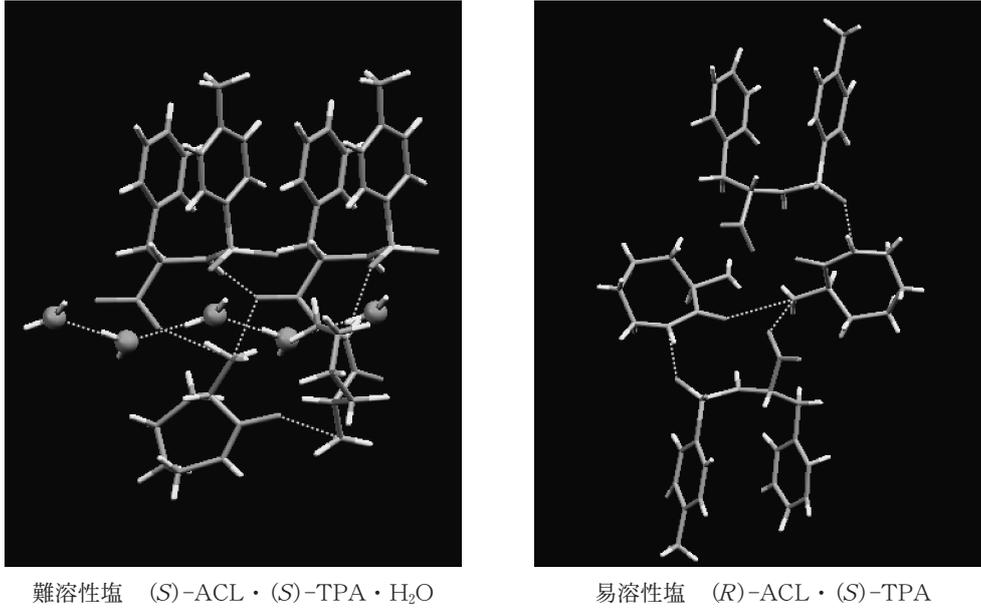


図9 ACL-TPA 光学分割系で得られた二種の塩結晶の結晶構造

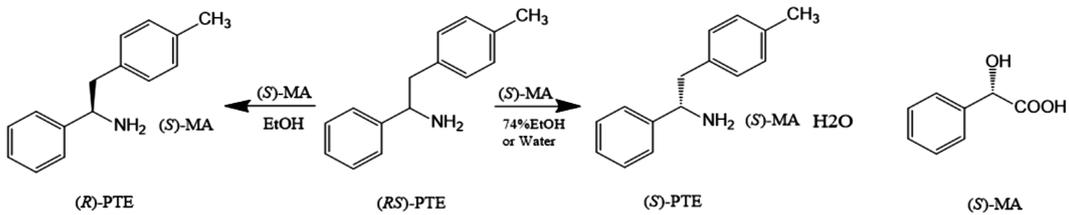
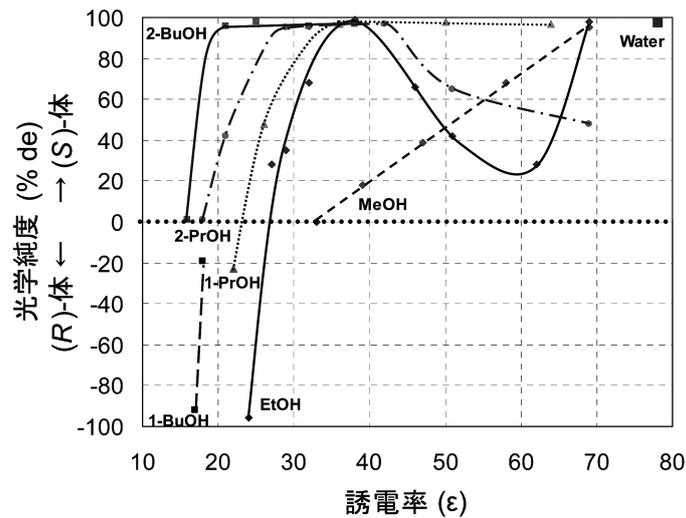
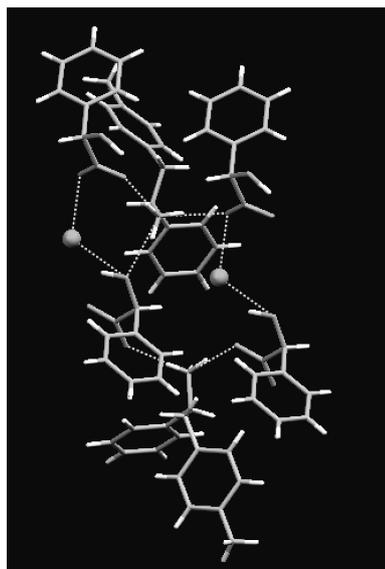
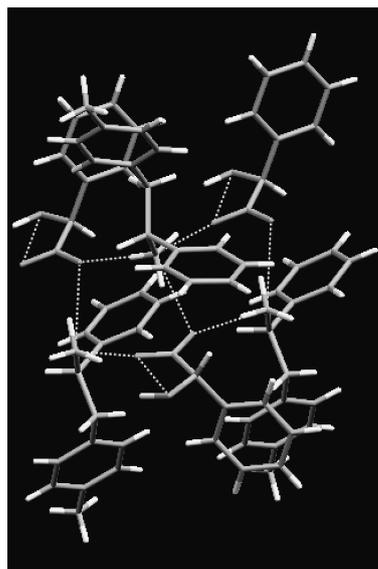


図10 PTE/MA 分割系における DCR 現象<sup>18)</sup>

があることを示している。<sup>18)</sup> 実際に2種のジアステレオマー塩結晶の結晶構造を測定した結果、ACL/MA 分割系と同様、難溶性塩では結晶構造中に水分子が結晶の構成要素として入り込むことで安定した結晶になっていることが確認された (図11)。

以上の2例のキラリティ変化現象は、誘電率 (ε) が

ジアステレオマー塩結晶中への水分子取り込みを決定付ける重要な因子であることを示している。著者らは、溶媒の誘電率を分割反応 (キラル識別) の環境場を表す一つの制御因子として考慮し、各種分割系について検討を行った結果、Cyclohexylethylamine (CHEA)-Mandelic acid (MA) 分割系<sup>19-21)</sup> や 2-Methylpyrrolidine

難溶性塩 (S)-PTE · (S)-MA · H<sub>2</sub>O

易溶性塩 (R)-PTE · (S)-MA

図11 PTE-MA系光学分割系で得られた二種の難溶性塩の結晶構造

(2MP)-TA (Tartaric acid) 分割系<sup>21)</sup> など、DCR 現象が発現する組み合わせをこれまで数多く見出している。このように、DCR 現象はここで紹介した分割系だけに特異的なものではなく、あらゆる組み合わせの分割系でも起こり得る現象であると考えられる。今後この現象の解明が進むことで、被分割基質（ラセミ体）に特別に合わせた高価な tailor-made 分割剤を使用することなく、入手容易で安価な既知分割剤を用い、溶媒の誘電率を変えるだけで二つの光学異性体を分離できる実用的な光学分割法を設計できるようになると予測される。

#### 4. ま と め

本稿で紹介した新しい光学分割例は、いずれもジアステレオマー法による光学分割において、分割剤や被分割基質、そして溶媒分子の分子構造を考慮しつつ、それらの持つ水素結合能などの分子間相互作用をうまく制御することで塩結晶の析出やキラリティの制御に成功した例である。これらの研究成果は、ジアステレオマー法で成功を収めるには、分子の構造相関を考慮することに加え、反応環境場を設計・制御することが重要であることを示している。前者は多くの研究者が挑戦を続けているが、後者について詳細に検討された例は少なく未開拓な領域である。今後、この領域の研究が進むことで、ジアステレオマー法光学分割はより

高度な戦略をもって設計・計画できるようになると期待される。

#### 参 考 文 献

- 1) A. Maureen Rouhi, *Chemical & Engineering News*, May 5, 46 (2003).
- 2) L. M. Pasteur, *Compt. Rend.* 26, 535 (1848).
- 3) J. Jacques, A. Collet, and S.H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, (1981) Wiley, New York.
- 4) 野平, 季刊化学総説 No.6, 日本化学会編, p45(1989) 学会出版センター.
- 5) K. Sakai, Y. Maekawa, K. Saigo, M. Sukegawa, H. Murakami, H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 65, 1747 (1992).
- 6) 酒井, 有機合成化学協会誌, 57, 458 (1999).
- 7) K. Sakai, S. Yoshida, Y. Hashimoto, K. Kinbara, K. Saigo, H. Nohira, *Enantiomer*, 3, 23 (1998).
- 8) K. Sakai, R. Sakurai, A. Yuzawa, Y. Kobayashi, K. Saigo, *Tetrahedron Asymmetry* 14, 1631 (2003).
- 9) 酒井, 博士論文 (埼玉大学, 1994).
- 10) 酒井, 化学と工業, 57, 507 (2004).
- 11) K. Kinbara, K. Sakai, Y. Hashimoto, H. Nohira, K. Saigo, *Tetrahedron Asymmetry* 7, 1539 (1996).

- 12) K. Kinbara, K. Sakai, Y. Hashimoto, H. Nohira and K. Saigo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 2615.
- 13) K. Sakai, Y. Hashimoto, K. Kinbara, K. Saigo, H. Murakami, and H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3414 (1993).
- 14) K. Sakai, R. Sakurai, A. Yuzawa, N. Hirayama, *Tetrahedron Asymmetry* **14**, 3713 (2003).
- 15) K. Sakai, R. Sakurai, N. Hirayama, *Tetrahedron Asymmetry* **15**, 1073 (2004).
- 16) K. Sakai, R. Sakurai, T. Akimoto, N. Hirayama, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 360.
- 17) N. Hirayama, K. Sakai, *Acta Cryst.* 2006, **A62**, s7.
- 18) K. Sakai, R. Sakurai, H. Nohira, R. Tanaka, N. Hirayama, *Tetrahedron Asymmetry* **15**, 3495 (2004).
- 19) K. Sakai, R. Sakurai, M. Yokoyama, N. Hirayama, *Tetrahedron Asymmetry* **17**, 1541 (2006).
- 20) K. Sakai, R. Sakurai, N. Hirayama, *Tetrahedron Asymmetry* **17**, 1812 (2006)
- 21) R. Sakurai, A. Yuzawa, K. Sakai, N. Hirayama, *Crystal Growth & Design* 2006, **6**, 1606.

### Abstract

It is well known that optical resolution via crystallization is still a useful and practical method for obtaining enantiomerically pure compounds for both laboratory experiment and industrial production, although it is a classical technique discovered nearly 170 years ago. In particular, diastereomeric salt formation using a resolving agent (diastereomer method) has been well applied in various fields such as the pharmaceutical, agrochemical, and liquid crystal industries. Despite these affluent reported and patented examples, no concrete theory to determine an optimum resolution condition has been devised, and only empirical procedures seem to provide a unique path in process development. In this review, three novel approaches for optical resolution via diastereomeric salt formation are presented: (1) chiral purity improvement by crystal habit modification with a tailored chiral additive; (2) a new approach for finding a suitable resolving agent based on the space filler concept; and (3) chirality control by dielectrically controlled resolution (DCR).

**Key words:** chiral drugs, optical resolution, molecular recognition, chirality control