

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

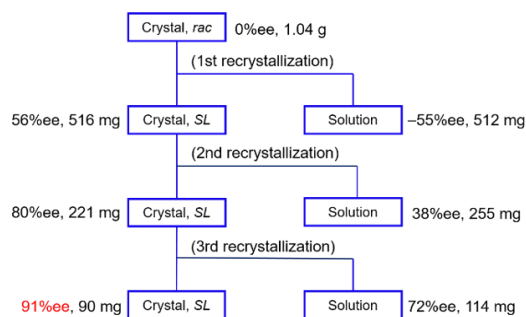
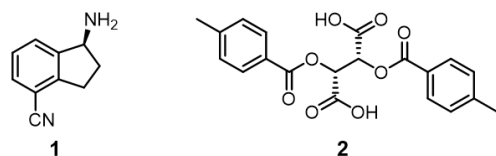
(阪大院基礎工¹⁾) ○塩原 康希¹・桶谷 龍成¹・久木 一朗¹

Effect of solid solution forming on the chiral resolution of aminoindane derivatives salt (¹Graduate School of Engineering science, Osaka University) ○Koki Shiohara,¹ Ryusei Oketani,¹ Ichiro Hisaki¹

Ozanimod is an antineoplastic agent. (*S*)-4-Cyano-1-aminoindane (**1**), a key intermediate of Ozanimod, can be accessed by enzymatic methods and asymmetric synthesis *via* sulfinamide.^{1,2} On the other hand, chiral resolution by crystallization of the racemic form of **1** has not been reported yet. In this study, we attempted chiral resolution of **1** by diastereomeric salt method. Repeated crystallization of diastereomeric salt of **1** and di-*p*-toluoyl-L-tartaric acid (**2**) allowed chiral resolution of **1** with an optical purity of up to 91%ee. However, a single recrystallization did not achieve sufficient optical purity, suggesting formation of a solid solution. In this presentation, I will report in detail the crystallization behavior revealed by phase diagram study and theoretical calculation together with the chiral resolution.

Keywords : Crystal engineering; Chirality; Chiral resolution; Phase diagram; Solid solution

(*S*)-4-Cyano-1-aminoindane (**1**) は、抗悪性腫瘍薬オザニモドの鍵中間体である^[1]。**1** はスルフィンアミドや酵素を用いた不斉合成によってエナンチオ選択的に高い光学純度で合成されている^[1,2]。一方、結晶化による光学分割法を用いた**1**の精製は報告されていない。本研究では、**1**のジアステレオマー塩法による光学分割を試みた。**1**と di-*p*-toluoyl-L-tartaric acid (**2**)とのジアステレオマー塩を形成し、X線構造解析より結晶構造を明らかにした。この塩を用いて、再結晶を3回繰り返すことにより、光学純度 91%ee までの光学分割に成功した。しかし、1回の再結晶で光学純度が充分に向上しなかったことから、固溶体の形成が示唆された。本発表では、結晶化による光学分割にあわせて、作成した相図および理論計算から明らかになった結晶化挙動について詳細に報告する。



- 1) Martinborough, E. *et al.*, WO2015066515A1, May 7, 2015.
- 2) Uthoff, F. *et al.*, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 4856–4866.