

## 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

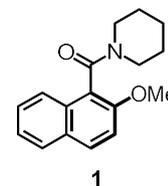
(<sup>1</sup> 阪大院基礎工、<sup>2</sup> ルーアン大学、<sup>3</sup> ブリュッセル自由大学、<sup>4</sup> ラドバウド大学)  
 ○ 桶谷 龍成<sup>1,2</sup>、Francesco Marin<sup>3</sup>、Paul Tinnemans<sup>4</sup>、Marine Hoquante<sup>2</sup>、Anne Laurent<sup>3</sup>、Clément Brandel<sup>2</sup>、Pascal Cardinael<sup>2</sup>、Hugo Meekes<sup>4</sup>、Elias Vlieg<sup>4</sup>、Yves Geerts<sup>3</sup>、Gérard Coquerel<sup>2</sup>

Deracemization in a complex quaternary system with a second-order asymmetric transformation based on phase diagram studies (<sup>1</sup> Graduate School of Engineering Science, Osaka University, <sup>2</sup> Université de Rouen Normandie, <sup>3</sup> Université Libre de Bruxelles, <sup>4</sup> Radboud University Nijmegen) ○ Ryusei Oketani<sup>1,2</sup>、Francesco Marin<sup>3</sup>、Paul Tinnemans<sup>4</sup>、Marine Hoquante<sup>2</sup>、Anne Laurent<sup>3</sup>、Clément Brandel<sup>2</sup>、Pascal Cardinael<sup>2</sup>、Hugo Meekes<sup>4</sup>、Elias Vlieg<sup>4</sup>、Yves Geerts<sup>3</sup>、Gérard Coquerel<sup>2</sup>

Understanding mechanisms of chiral resolution by crystallization is a major concern in the field of pharmaceutical chemistry because the vast majority of new active pharmaceutical ingredients (API) are chiral. In this context, we have reported the temperature cycle induced deracemization (TCID), one of the chiral resolution techniques that does not require external chiral source, of axially chiral naphthamide.[1] In this study, we have directed our attention to a similar naphthamide derivative **1** which actually crystallizes in three types of crystal structures, a conglomerate, a racemic compound, and a methanol (MeOH) solvated racemic compound. In this presentation, we will report details of the ternary phase diagram MeOH/water/naphthamide derivative and how it was used to design a robust chiral resolution process.[2]

*Keywords: Crystallization; Chiral resolution; Chirality; Phase diagram; Axial chirality*

結晶化による光学分割プロセスにおいて、溶解度や安定相を示す相図の構築は重要である。本発表では溶液中においてラセミ化する化合物に対する相図の構築と、それに基づく結晶化による光学分割について報告する。モデル化合物として軸性キラルなナフタミド **1** を用いた。**1** は溶液中において自発的にラセミ化し、メタノール-水の混合溶媒中において、溶媒の組成比に応じて3種類の結晶相が析出する。結晶化による光学分割には、結晶が一方のエナンチオマーのみから成るコングロメレート相が析出することが必要不可欠である。析出する結晶相、溶媒組成比、温度、および溶解度を示した4元型相図を構築したところ、34 °Cを超えた温度では、ラセミ化合物相 (Rac) が析出せず、コングロメレート相が析出しやすいことを見出した。(図 1) これに基づき、第二種不斉変換による光学分割を行い、一方のエナンチオマーを最大97%eeで得ることに成功した。[2]



[1] Oketani, R. *et al. Cryst. Growth Des.* **2018**, *18*, 6417–6420.

[2] Oketani, R. *et al. Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13890–13898.

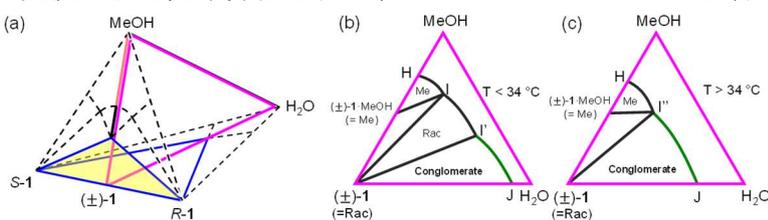


図 1. (a)メタノール-水-ナフタミド **1** の4元型相図、および **1** のラセミ体と混合溶媒との3元型相図。(b)  $T < 34\text{ }^{\circ}\text{C}$  (c)  $T > 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。