

## ジアステレオマ塩の結晶構造の予測: ラセミ体分割の合理化への一歩

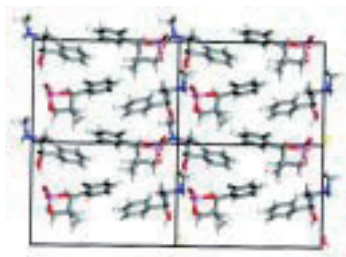
BIOVIAの研究者達は、ジアステレオマ塩の固体パッキングの検討にPolymorph Predictor™を使用しました。このシミュレーションは、ジアステレオマ塩の優先結晶化によるラセミ体分割のための予測モデルを生み出す可能性を秘めています。

化合物の2種の鏡像異性体は全く異なる性質を示すことがあるため、鏡像異性現象は非常に重要です。たとえば、鏡像異性によってβ-ブロッカにも避妊薬にもなったり、また苦味を生じたり甘みを生じたりすることがあります。

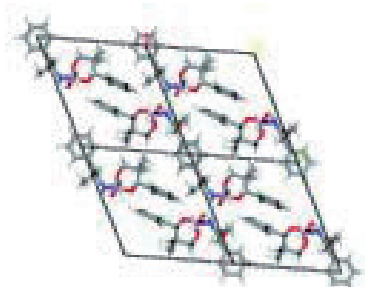
合成や天然産物からの単離で光学的に純粋な形のキラル化合物が得られない場合、光学的に純粋な酸または塩基などの分割剤と共結晶化することによりラセミ体を鏡像異性体に分割し、構造と溶解性などの重要な物理特性が異なる2種類のジアステレオマ塩を得ることが出来ます。

理想的な分割剤が何であるかを調べるには、両方のジアステレオマ塩についての様々な結晶パッキング様式の予測モデルが必要です。熱力学モデルを用いると、候補分割剤の分解効率は2種のジアステレオマ塩のグローバルミニマムエネルギー差で表されます。計算処理能力が高まったことにより、現在では非対称単位格子の中身だけの知識から結晶構造を予測する、充分検証された方法を使うことが出来ます<sup>2</sup>。

Polymorph Predictorを使用した結晶構造予測シミュレーションを行い、塩素置換環状リン酸（分割剤、シクロホスファミドともいう）と2種のエフェドリン鏡像異性体間の一对のジアステレオマ塩の固体パッキングを調べました。予測されたグローバルミニマムの格子エネルギーからは、n-塩はp-塩



n-塩グローバルミニマム構造での予想結晶構造



p-塩グローバルミニマム構造での予想結晶構造

### Industry Sector

医薬

### Organization

BIOVIA

### Products

BIOVIA Materials Studio Polymorph Predictor

よりも安定と判定されましたが、このことは実験結果とも一致しています。ここでのジアステレオマ塩の命名規則では、共結晶化する酸分子や塩基分子の光学活性に基づき、(+ +)または(- -)塩をp-塩と表し、(+ -)または(- +)塩をn-塩と表している事に注意して下さい。

2つのグローバルミニマムのエネルギー差から、シクロホスによるエフェドリンの分解効率は0.61と予測されました。この値は実験値1.37の半分以下ですが、計算の複雑さを思えばこの結果は有望なものです。

実験で観測された3種のジアステレオマ塩（2種のn-塩多形体と1種のp-塩）は、3kcal/mol以下の格子エネルギー計算値の誤差内で正確に予測されました<sup>1</sup>。このことは、数学的な探索問題（非対称ユニット内に2種の分子があり、一方が柔軟構造を持つ場合）の現状や、これら有機塩の複雑なエネルギー状態からすれば、結晶構造予測における有意義な成果と言えます。

この研究は、分割剤候補のリストを最有力候補まで絞るのにシミュレーションが役立つことを示しており、このような計算科学的アプローチがジアステレオマ塩の優先結晶化によるラセミ体分割のための予測モデル構築につながる可能性を示しています。

### References

1. F.J.J. Leusen, *Cryst. Growth & Design*, 2003, 3(2), 189-192.
2. 'Computational Approaches to Crystal Structure and Polymorph Prediction,' F.J.J. Leusen, S. Wilke, P. Verwer, and G.E. Engel, in *Implications of Molecular and Materials Structure for New Technologies*, NATO Science Series E, J.A.K. Howard, F.H. Allen, and G.P. Shields, Eds., Kluwer Academic: Dordrecht, The Netherlands, 1999, volume 360, 303-314.

Crystal Structure Prediction of Diastereomeric Salts: A Step Towards the Rationalization of Racemate Resolution