

内92-18

早稲田大学大学院理工学研究科

博士論文概要

論文題目

S-カルキメチルステインの光学分割のための
晶析現象と操作

申請者

横田 政晶

MASAAKI YOKOTA

応用化学専攻化学工学研究

平成4年11月

晶析は液相より目的物質を結晶として生成分離する単位操作で、蒸留・抽出・吸着・膜分離等他の高度分離法と比べて、安定した状態で高純度製品を分離できる。その反面、この操作には核発生、結晶成長などの晶析基礎現象および析出する結晶純度と操作条件との関係等、従来の化学工学理論のみでは解明できない問題点も多数存在している。

一方、発酵操作では、目的の物質と特性の類似した副生物を生成することが多く、このような場合、通常の操作で目的物質のみを分離生成するのは困難である。特に生成物がDL体で、それも医薬品として用いる場合D体、L体の生体内での薬利効果が異なるので、用途によってはそれぞれを分離する必要もある。

本論文は、D体、L体の両方が医薬品の原料となる α -カルボキシメチル-DL-システイン(以降DL, DL-SCMCをD体、L体、DL体と略記する)を対象にし、晶析による光学分割についての基礎現象の解明とそのプロセス開発について行った研究成果である。その主なものを列記すると、

- 1) : この系の水溶液は30 Kの比較的高過冷却状態に保っても結晶は析出しなかったが、この系に強電解質を添加した水溶液からはDL体の結晶が比較的容易に析出した。またこの系に種晶を添加するとD体およびL体種晶を別々に成長させることができ、晶析による光学分割の可能性を見いだした(3, 4章)。
 - 2) : 塩化ナトリウム添加ラセミ化合物水溶液中で成長しているD体、L体種晶表面上での不均一核発生速度と懸濁微結晶の付着速度およびこれらの種晶による二次核発生速度の関係を明らかにし、それによって高純度光学活性物質の製造のための最適操作法を提案した(5, 6, 7, 8章)。
 - 3) : D体あるいはL体水溶液およびDL水溶液中に懸濁しているD体あるいはL体種晶の成長速度に対する付着微結晶の影響を明らかにした(2, 7章)。
- である。以降では各章(全8章)の概要を述べる。

第1章 既往研究:

晶析に関する既往研究を、核発生速度、結晶成長速度、結晶純度および装置設計の各項目別に分けて整理した。さらに、報告されている光学分割装置を調査し、それらを検討することによって、光学分割のための主要操作因子を考察した。

第2章 D-SCMCおよびL-SCMC過飽和溶液中でのD体・L体SCMCの晶析速度:

303 K~323 Kで飽和した濃度の異なる10種類のD体およびL体SCMC水溶液を調整し、これらの溶液を十分な攪拌を与えつつ冷却した。一定の温度(298 K)になってから結晶が析出するまでの時間 Θ を待ち時間として測定した。(2-1)。

次にD体(およびL体)種晶を攪拌翼を設置した流動層型装置内に添加しそれぞれにD体(およびL体)の過飽和溶液を供給し、種晶の成長速度と核発生速度を実測した。なお操作時間は2-1で決定した過飽和度に対応した待ち時間内で行い、このテストで発生した核は添加種晶による二次核と考えた。ここでは、結晶成長速度を操作時間内の平均値として求め、操作過飽和度 ΔC に対して両対数点綴すると、

$\Delta C = 1.0 \times 10^{-3}$ [kg-SCMC/kg-solution] を境にしてそれぞれ傾き 1.8 と 1.0 の2直線で近似された。これらの成長種晶の表面は $\Delta C < 1.0 \times 10^{-3}$ [kg-SCMC/kg-solution] では、 $\Delta C > 1.0 \times 10^{-3}$ [kg-SCMC/kg-solution] で成長させたものに比して平滑であったが、いずれの場合も結晶表面上に微結晶が認められ、そのため表面状態は経時的に変化していた。また、0.25時間おきの成長量より結晶成長速度を求めると ΔC が一定でも結晶成長速度は経時的に変化していた。この成長速度を種表面上に認められた種晶表面積当りの微結晶数密度 n に対して点綴すると、1) : $n < n^*$ では $G = k \cdot n$ (k は ΔC の関数)、2) : $n > n^*$ では G は n に関係なくほぼ一定であった。ここで n^* は図上から読み取った値で、操作過飽和度によって、 $1.0 \sim 8.9 \times 10^6$ となった。このときの付着微結晶による種晶表面の被覆率(付着微結晶表面積/種晶表面積で定義した)はほぼ0.5となっていた。またD体についても同様な実験を行い、L体と同じ結果が得られた。

第3章 DL-SCMCの晶析特性に対する強電解質の添加効果:

恒温槽内に設置した静止槽および攪拌槽の中で、5~30 Kの過冷却状態で30日間保持したDL-SCMC水溶液中には結晶は析出しなかったが、塩化ナトリウムあるいは塩化カリウム(1~20wt%)を添加したDL-SCMC溶液は、5~20Kの過冷却状態で約2~10時間後に結晶が析出した。さらに、塩化ナトリウム添加系DL-SCMC過飽和溶液中にL体およびD体種晶を別々に成長させると、2章の光学活性体溶液中での成長速度の約50%で成長したが、その成長量中のD体およびL体の純度は99wt%以上で、本系は晶析による光学分割が可能であると考えられる。

第4章 塩化ナトリウム添加DL-SCMC過飽和水溶液中でのL体種晶の成長時におけるD体系の潜伏時間:

塩化ナトリウム添加DL-SCMC過飽和水溶液にL体種晶を添加し、溶液中のL体、D体濃度および晶析速度を攪拌槽を用いて経時的に実測した。過飽和溶液にL体種晶を添加した当初は、L体種晶の成長および核発生は認められ溶液中のL体濃度が低下したが、D体濃度は変化しなかった(1st period)。そのまま操作を続けるとD体濃度の低下が始まった(2nd period)。2nd periodで懸濁している微結晶には液体クロマトグラフィによる分析結果からD体微結晶が含まれていることが確認された。これより、ラセミ溶液中でL体種晶を添加し、2nd periodに入る前の1st periodで操作すると、晶析による本系の光学分割が可能であると考えられる。1st periodの限界を示す潜伏時間は、操作過飽和度、種晶総表面積と相関されたが本実験範囲の200~400 r.p.m.の攪拌条件の影響はほとんど受けなかった。

第5章 NaCl添加系DL-SCMC過飽和溶液中でのD体とL体の核発生速度と種晶表面上の微結晶数:

NaCl添加系DL-SCMC過飽和溶液中にL-SCMC種晶を懸濁成長させたときの過飽和溶液中でのD体およびL体微結晶の生成速度と種晶表面上の微結晶数を経時的に実測した。操作過飽和度 2.1×10^{-4} [kg-SCMC/kg-solution] では種晶表面上の微結晶

数の増加速度および二次核発生速度はそれぞれ一定で、これらのほとんどは L 体であった。また高過飽和度 ($5.7 \sim 16.7 \times 10^{-4} [\text{kg-SCMC/kg-solution}]$) では成長開始後それぞれ $3.5 \sim 8.5$ 時間以内では種晶表面上の微結晶数は成長時間に対して単調増加したがそれ以降はほぼ一定になった。種晶表面上の微結晶は表面上で初めて認められてより約 3.5 時間経過後より種晶中に埋没するのが観察された。このことより種晶添加初期ではその表面上で微結晶が一定速度増加するが、以降ではすでに付着した微結晶が成長種晶中へ埋没するため両速度が釣り合うようになりほぼ一定になったと考えられる。

第6章 DL 体過飽和溶液中の L-体種晶表面上への D 体微結晶の挙動と L 体結晶純度:

塩化ナトリウム添加 α -カルボキシメチル-DL-システイン (DL-SCMC) 過飽和溶液中での L-SCMC 種晶の成長実験を攪拌流動槽を用いて行なった。L 体種晶添加当初は L 体種晶表面上および過飽和溶液中に D 体は認められないが、操作過飽和度 $\Delta C = 5.8 \sim 15.7 \times 10^{-4} [\text{kg-SCMC/kg-solution}]$ において、それぞれ $0.75 \sim 6$ 時間および $2.75 \sim 8.0$ 時間経過した時点で D 体微結晶が認められた。これらの成長結晶を L 体飽和水溶液に浸漬すると、微結晶の一部は消滅するのが認められた。この溶液を液体クロマトグラフィーを用いて測定して、D 体重量 (W_D) を求めた。この値は $\Delta C = 5.8 \times 10^{-4} [\text{kg-SCMC/kg-solution}]$ のとき 10 時間以内では種晶成長時間の 4 乗に比例して増加した。この関係は種晶表面上の D 体微結晶の数速度およびその成長速度が一定であるとしたときの理論線の傾きと一致した。 $\Delta C = 8.6, 15.7 \times 10^{-4} [\text{kg-SCMC/kg-solution}]$ のときも種晶表面上に D 体微結晶がみとめられてより $1.25 \sim 4.0$ 時間までは W_D は 4 乗で相関されたが、その後は 3 乗となった。これは種晶表面上の D 体微結晶が種晶中へ埋没すると考えたモデル現象と一致した。

第7章 L-体固定結晶表面上での D 体不均一核化速度:

塩化ナトリウム添加 α -カルボキシメチルシステイン (SCMC) ラセミ過飽和溶液中で L-SCMC 固定単一結晶を成長させ、結晶表面と過飽和溶液中に現れた D 体と L 体微小結晶数を経時的に測定した。L 体と D 体微小結晶は L 体単一結晶の成長開始直後と $0.75 \sim 5.5$ 時間後にそれぞれ L 体単一結晶表面上に現れ、以降その個数は単調増加した。この時の L 体と D 体微小結晶の生成速度は溶液空塔速度の影響を受けず、操作過飽和度に対してそれぞれ 1 乗と 2 乗で相関された。また、過飽和溶液中には L 体微小結晶は随時現れたのに対して、D 体微小結晶は約 $4.0 \sim 8.5$ 時間経過後に突発的に現れ始めた。以上の結果より、本系における D 体の生成機構として、L 体種晶表面上への不均一核化とみなした。また、これとの対比で行った懸濁系実験においても、成長初期では非懸濁系実験とほぼ同様な結果を得たが、操作過飽和度によって $4.5 \sim 8.5$ 時間経過後、懸濁微小結晶の付着現象が頻繁に観察された。

第8章 SCMC の連続光学分割のための晶析装置の設計計算:

前章までのラセミ過飽和溶液中での D 体と L 体の晶析基礎データに基づき、連続光学分割装置・操作条件の設計試算を行った。第9章では、結論と展望を述べた。