

## サリドマイドの結晶状態での安定性

(早大・先進理工\*, 産総研\*\*, (株)リガク\*\*\*, 名工大院・工\*\*\*\*) ○石川和彦\*, 鈴木俊哉\*, 田中真人\*\*, 城始勇\*\*\*, 柴田哲男\*\*\*\*, 朝日透\*

## 【序】

サリドマイドは、催奇形性という副作用により、重大な薬害を起こしたキラル化合物として有名である。近年、サリドマイドは多発性骨髄腫などの難病への有効性が確認されたことで再び関心を集めている。日本においても2008年に多発性骨髄腫の治療薬に再承認され、その注目度は高い。サリドマイドの薬理活性に関しては多くの研究がされているが、サリドマイドの物理化学的な研究は

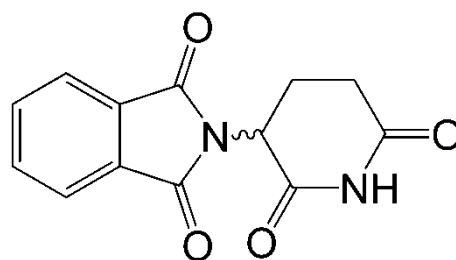


図1 Thalidomide の構造

十分されておらず、エナンチオマーの結晶構造さえ報告されていなかった。過去の報告により、サリドマイドのラセミ体はエナンチオマーより溶解度が低く、沸点が高いことが知られている。このような物性の起源を理解ために、結晶構造に関する知見は不可欠である。しかし、1971年にラセミ体の結晶構造が報告されてから約40年もの間、エナンチオマーの結晶構造は報告されてこなかった。そこでそれらの物性の差の原因を明らかにするために、本研究ではサリドマイドのエナンチオマーの結晶構造、絶対配置を決定し、ラセミ体の結晶構造との比較を行った。

## 【実験】

サリドマイドは容易にキラル反転を起こすことが知られているため、本研究では、サリドマイドのキラル反転の影響を十分に考慮した様々な結晶化条件により、ラセミ体およびエナンチオマーの単結晶を作製した。このようにして得た単結晶の構造をX線構造解析により決定し、その結晶構造に基づいて理論計算によるエネルギー計算評価を行った。

## 【結果と考察】

本研究では、いくつかの結晶構造解析により得られた(S)-サリドマイドの単結晶について、その結晶構造および絶対配置の決定に成功した(表1)。その結果、(S)-サリドマイドの単結晶では立体配座の異なる二つのS体分子が対となってホモキラル二量体を形成しており(図2)、一方で、ラセミ体結晶中では立体配座が鏡像関係にある一対のR体分子とS体分子がヘテロキラル二量体分子を形成していること(図3)が明らかになった。図2,3は(S)-thalidomide、(RS)-thalidomideの単結晶中での水素結合状態を上面と側面から見た図であり、側面から見た図中の平面はダイマーを形成する分子の水素結合に関わる部位の原子(N,C,O)が作る平面である。図2((S)-thalidomide)ではダイマーを形成する二分子がそれぞれ作る平面の角度がずれているのに対して、図3の二平面のなす角は $0^\circ$ であり、このことからラセミ体単結晶内の水素結合の方が安定であるといえる。

更に、これら二量体を形成する水素結合のエネルギーを理論計算により評価したところ、ヘテロキラル二量体の方がホモキラル二量体よりもエネルギーが低く安定であるという結果が得られ

た。この結果は、サリドマイドのラセミ体とエナンチオマー間の物性の差と矛盾がないため、この物性の差は、それらの結晶中における二量体構造の違いに起因することが示唆された。

表 1 (RS)-thalidomide, (S)-thalidomide の結晶構造

crystal system	(RS)-thalidomide Previous report Monoclinic <sup>1)</sup>	(RS)-thalidomide Present study Monoclinic <sup>2)</sup>	(S)-thalidomide Present study Monoclinic <sup>3)</sup>
$a(\text{\AA})$	8.233(1)	8.3156(3)	8.40187(15)
$b(\text{\AA})$	10.070(2)	9.9732(4)	10.02372(18)
$c(\text{\AA})$	14.865(2)	14.5740(5)	14.4814(7)
$\beta(^{\circ})$	102.53(2)	102.762(2)	103.4938(8)
$V(\text{\AA}^3)$	1203	1178.81(7)	1185.93(7)
$Z$	4	4	4
$D(\text{g cm}^{-3})$	1.426	1.455	1.446
Space group	$P2_1/n$	$P2_1/n(\#14)$	$P2_1(\#4)$
$R_1$	0.053	0.0467	0.0328

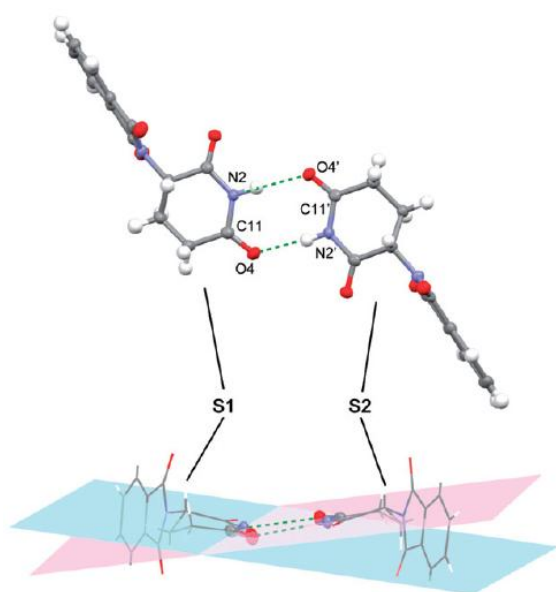


図 2 (S)-thalidomide の水素結合の様子<sup>2)</sup>

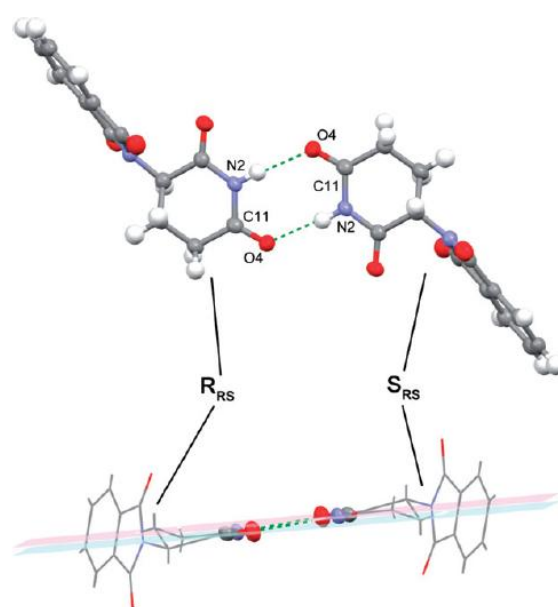


図 3 (RS)-thalidomide の水素結合の様子<sup>2)</sup>

#### 【文献】

- 1) F.H. Allen and J. Trotter, *J. Chem.Soc.*, **B6**, 1073-1079(1971).
- 2) T. Suzuki, M. Tanaka, M. Shiro, N. Shibata, T. Osaka, and T. Asahi, *Phase Transitions*, **83**, 3, 223-234(2010)
- 3) T. Suzuki, N. Shibata, M. Tanaka, T. Osaka, and T. Asahi, *Abstract of the symposium on chiral science and technology: Mesochemistry and chemical wisdom*, 5(2009)