

固体・溶液円二色性分光と理論計算による サリドマイド二量体構造形成の解析

(早大院・先進理工*, 産総研**, 名工大院・工***)

○荻野禎之*, 鳥山廣樹*, 田中真人**, 柴田哲男***, 朝日透*

Chiroptical and theoretical analysis for thalidomide dimeric structure formation with solid and solution state circular dichroism spectroscopy

(Waseda Univ.*, AIST**, Nagoya Institute of Technology***)

○Yoshiyuki Ogino*, Hiroki Toriyama*, Masahito Tanaka**, Norio Shibata***, Toru Asahi*

【序】

約 60 年前に睡眠鎮静剤として開発されたサリドマイドは、服用した妊婦から生まれた幼児に重篤な催奇形性が多く見られたため、使用が禁止されていた。しかし、のちに多発性骨髄腫やハンセン病を含む多くの難病に対して有効性が認められ、使用が再承認されている。近年では免疫抑制剤であるレナリドミドなど、副作用の少ないサリドマイド誘導体の開発も盛んに行われている[1]。

我々は先に、サリドマイドのキラル及びラセミ結晶では、ホモキラル・ヘテロキラルな二量体がそれぞれ安定に形成することを見出した (図 1(a))。また、それらの結晶が示す物性の

違いが、二量体形成時の異なる水素結合エネルギーに起因することを DFT 計算により明らかにした[2]。さらに、有機溶媒中でサリドマイドは 3 種類の二量体構造を形成し、それらが平衡状態にあることが VCD による実験および理論計算によって示唆されている (図 1(b)) [3]。

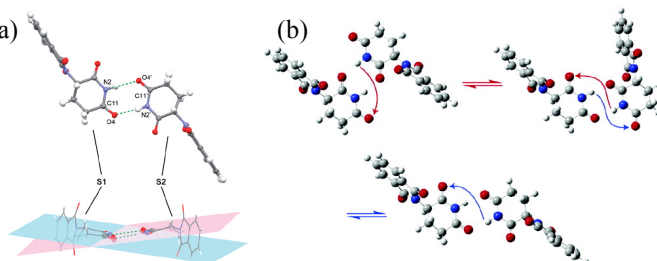


図 1. (a)サリドマイドが結晶中で取りうる二量体構造 [2], (b)CDCl₃ 中で取りうる二量体構造[3]

本研究では、サリドマイドの不斉炭素周辺の分子間相互作用に起因する CD の発現に着目し、サリドマイドの固体と高濃度の溶液中での CD を計測した。さらに CD の理論計算の結果を合わせて、サリドマイドの二量体構造形成の過程を解析した。

【実験】

CH₃CN 中に溶解したラセミ体, エナンチオマーのサリドマイドの UV-Vis スペクトルと CD スペクトルの濃度依存性を, 円二色性分散計を用いて計測した。サリドマイド溶液の濃度域は 0.005–2 mM とした。また, 結晶とアモルファス領域を持つサリドマイド薄膜を真空蒸着法により作製した。この薄膜は異方性を示し, 異方性に起因する直線複屈折(LD), 直線円二色性(LB)による偽のシグナルを含む CD スペクトルが観測される。ここではその偽のシグナ

ルを除去するために、試料の方位角を変化させ、その角度依存性を計測し Mueller 行列に基づく演算を行うことで、真の CD スペクトルを算出した[4]。

【計算方法】

キラルなサリドマイドの結晶構造において近接する二つのサリドマイド分子を二量体構造のモデルとした。ここでは、(a)結晶中同様にグルタルイミド環で水素結合を形成する二分子の系、(b)グルタルイミド環のイミノ基とフタルイミド環で NH/ π 相互作用している二分子

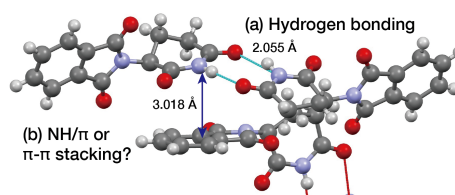


図 2. 計算に用いた二量体のモデル

の系、及び(c)溶媒分子である CH₃CN を(b)の系にあらわに加えた系を考えた (図 2)。(a)および(b)については TDDFT, B3LYP/6-311+g(d,p)により電子遷移を算出し、Gauss 関数でフィッティングして理論 CD スペクトルを算出した。(c)については周囲の溶媒分子を構造最適化したのち、同様に理論 CD スペクトルを算出した。

【結果と考察】

サリドマイド溶液が示す CD スペクトルの濃度依存性を計測したところ、高濃度時に特異的に CD シグナルを発現する波長域が存在することを見出した。その波長域での CD 強度の濃度依存性を計測すると、CD が濃度に比例しない濃度域が存在した。この結果は、

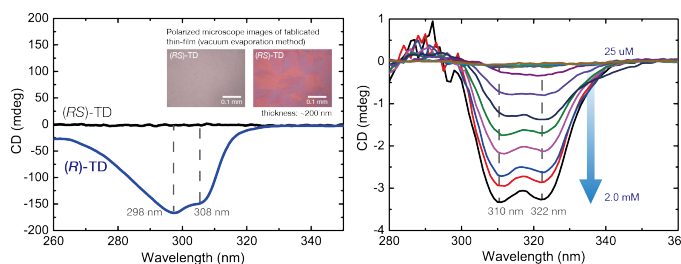


図 3. 薄膜の CD スペクトル (左) と溶液の CD スペクトル (右)

二量体形成において複数の段階が存在し、分子不斉に関与する分子間相互作用が濃度依存的に変化していることを示唆している。

また、キラルなサリドマイド薄膜の CD スペクトル計測に初めて成功した。薄膜と溶液の CD スペクトルを比較したところ、高濃度時に特異的に発現する CD シグナルの波長域で両者のスペクトルの形状が類似していた (図 3)。このことから、溶液濃度が高くなるにつれてサリドマイド分子は結晶状態でとる二量体状態に近づくことが示唆された。

3 種類の二量体モデルの理論 CD スペクトルを計算したところ、モデル(c)において、実験で特異的な CD が発現した波長域に単量体では見られない CD シグナルが発現していた。この結果より、サリドマイド二量体の CD スペクトルには π 電子による相互作用と溶媒-溶質間相互作用が関与していることが示唆された。

【参考文献】

- [1] J. B. Bartlett *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* **4**, 314-322 (2004).
- [2] T. Suzuki, N. Shibata, T. Asahi *et al.*, *Phase Transition* **83**, 223-234 (2010).
- [3] H. Izumi *et al.*, *J. Org. Chem.* **72**, 277-279 (2007).
- [4] Y. Shindo and Y. Ohmi, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 91-97 (1985).