

## サリドマイド加水分解物の分子内脱水戻り

(早大院先進理工<sup>1</sup>・早大データ科学センター<sup>2</sup>) ○朝日 透<sup>1</sup>・蔦尾 滉一<sup>1</sup>・谷口 卓也<sup>2</sup>・乙川 光平<sup>1</sup>・中村 美利<sup>1</sup>・荻野 禎之<sup>1</sup>

Reformation of thalidomide from its hydrolysis compound via intramolecular dehydration  
(<sup>1</sup>Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University, <sup>2</sup>Center for Data Science, Waseda University) ○Toru Asahi,<sup>1</sup> Koichi Tsutao,<sup>1</sup> Takuya Taniguchi,<sup>2</sup> Kohei Otagawa,<sup>1</sup> Miri Nakamura,<sup>1</sup> Yoshiyuki Ogino<sup>1</sup>

Thalidomide is a famous chiral drug, which has both negative and positive effects. While the drug caused severe harmful side effects over a half-century ago, thalidomide has again been commercialized for some intractable diseases. Thalidomide can be metabolized by some processes including hydrolysis, which can afford three different compounds depending on the reaction site. The physicochemical behavior of hydrolysis compounds would be, in part, the origin of the effectiveness of thalidomide, and thus to be investigated. This research reports that one of these hydrolysis compounds returns to thalidomide via intramolecular dehydration reaction in an organic solvent, but that the other two do not. The difference of dehydration behavior was rationalized based on molecular structures: the reformable molecule has the preferable geometric environment for intramolecular dehydration.

**Keywords:** Thalidomide; Hydrolysis Compounds; Intermolecular Dehydration; Chiral Drug

サリドマイドは薬効及び副作用の両面から有名なキラルな医薬品である。半世紀以上前に重篤な副作用を示したサリドマイドであったが、現在では抗難病薬として再び商品化されている。サリドマイドは加水分解を含むいくつかのプロセスによって代謝され、加水分解の場合、反応部位によって  $\alpha$ -(2-

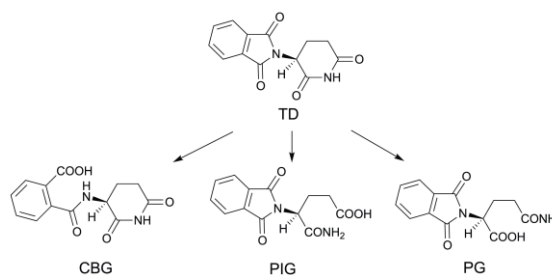


図 1. サリドマイド(TD)の加水分解物

Carboxybenzamido) glutarimide (CBG)、Phthaloylisoglutamine (PIG)、Phthaloylglutamine (PG)の3つの化合物を生成しうる (図 1)。加水分解物はサリドマイドが示す薬効の根源の一部となり得るため、その物理化学的挙動を調べることは重要である。本研究では3つの加水分解物のうち CBG だけが有機溶媒中で分子内脱水反応によってサリドマイドに戻ることを報告する。<sup>1)</sup>

3つの加水分解物をアセトニトリル中に11日間、60 °Cで放置したところ、PIG、PGでは変化がなかったが、CBGがサリドマイドに変化していることが高速液体クロマトグラフィー分析により分かった。この理由を説明するため、単結晶 X 線構造解析を行い、開環した C-N 間の距離に注目した。その結果、CBG では 3.3-3.6 Å と分子内脱水を起こすに十分近い距離である一方、PIG、PG ではそれぞれ 6.3Å、5.6Å と長く、C-N 間の距離に基づいて加水分解物間での脱水挙動の違いを説明できた。

1) T. Taniguchi, M. Nakamura, K. Tsutao, K. Otagawa, Y. Ogino, T. Asahi, under review.