キラルな医薬品での重水素利用における溶媒の重要性

（中央大[1]）○元木 康平[1]・森 寛敏[1]
The Importance of Solvents in the Utilization of Deuterium in Chiral Pharmaceuticals ([1]*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*) ○Kohei Motoki,[1] Hirotoshi Mori[1]

Thalidomide (TD) and its derivatives, Pomalidomide (PD) and Lenalidomide (LD), are used as drugs for multiple myeloma. However, their teratogenicity due to racemization *in vivo* causes a problem. With the background, it was reported that deuterium-substituted TD suppresses racemization in buffer solution.[1)] This study theoretically studied the mechanisms of the racemization suppression of TD, PD, and LD by deuterium substitution. The C*-H/D bond cleavage at the chiral center initiates racemization. Four models with different hydration conditions (Anhydrous, $+H_2O$, $+2H_2O$, and $OH^-\cdot H_2O$) were applied to examine the solvent effect on the racemization. The Nuclear-Electronic Orbital (NEO)-B3LYP (ee) method[3)], in which the quantum nature of nuclei is described straightforwardly, was applied. For the calculation, 6-31+G(d,p) and DZSPDN were used for electron and nucleus bases, respectively. As a result, it was found that LD is less likely to undergo the C*-H/D bond cleavage reaction in the presence of water than TD and PD (**Fig. 1** (2)). Further details will be discussed in the presentation.

Keywords : Nuclear-Electronic Orbital method ; Deuterium ; Thalidomide Derivatives ; Chemical Reactions ; Kinetic Isotope Effect

サリドマイド（TD）と誘導体であるポマリドミド（PD）・レナリドミド（LD）は、多発性骨髄腫等の薬として使用されているが、生体内でのラセミ化による催奇形性が問題である。この背景下、近年、重水素置換された TD が緩衝液中で 5 倍以上ラセミ化が抑制されることが報告され、注目されている。[1)] 本研究では、当該研究を参考に [2)] TD, PD, LD の重水素置換が、ラセミ化をどのように抑制するのか、理論的な検討を行った。これら分子のラセミ化反応は、キラル中心の C*-H/D 結合の乖離により開始される。本研究では、露わに溶媒効果を考慮した 4 モデル（Anhydrous, $+H_2O$, $+2H_2O$, $OH^-\cdot H_2O$）を用い、ラセミ化反応に対する溶媒効果を系統的に検証した。核の量子性と電子相関を考慮した Nuclear-Electronic Orbital (NEO) -B3LYP (ee) 法 [3)]を用い、電子と原子核の基底関数に、それぞれ 6-31+G(d,p) と DZSPDN を使用した。その結果、H_2O 存在下で LD は、TD, PD よりも乖離反応が起きにくいことがわかった（**Fig.1** (2)）。その他の反応条件での詳細なデータに関しては当日紹介する。

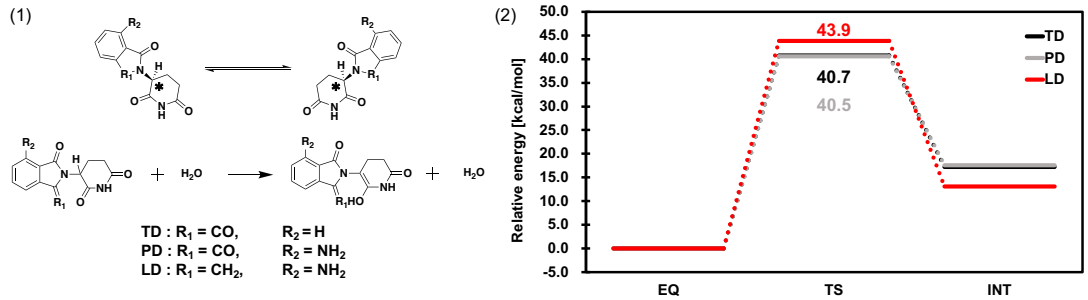

Fig. 1 (1) Target reactions and (2) reaction energy diagram under $+H_2O$ condition.

1) T. Yamamoto *et al*., *Chem. Pharm. Bull.,* 2010, **58**(1) 110−112., 2) C. Tian *et al*., *Chem. Eur. J*., 2012, **18**, 14305–14313., 3) F. Pavosĕvic *et al.*, *Chem. Rev.*, 2020, **120**, 4222−4253.