

(+)-Mefloquine 塩酸塩の絶対立体配置決定

野川俊彦

低分子化合物の絶対立体配置を決定することは、正確な構造を知るためだけでなく、正しい活性評価を行うためにも重要なことである。今回、抗マラリア薬ラリアムとして市販されている mefloquine 塩酸塩の絶対立体配置決定について紹介する。この化合物は、(+)および(-)-erythro 体のラセミ体として市販されているが、それぞれの不斉炭素の立体は不明である。しかし、(+)-erythro 体のみが抗マラリア活性を示すとされ、(-)体は精神異常などの副作用を引き起こすことが知られている。これら2種の立体配置は、初めに CD スペクトルにより決定されたが、その後 X 線結晶解析により異なる立体が提唱された。さらに化学合成により再度初期の立体に帰属された。このように未だに正しい絶対立体配置の決定はなされていない。そこで、著者らは各種スペクトルデータと DFT 法 (density functional theory : 密度汎関数理論) を組み合わせることで立体配置の決定を行った。その結果、X 線によって提示された立体配置が正しいことがわかった。

紹介論文

Determining the Absolute Configuration of (+)-Mefloquine HCl, the Side-Effect-Reducing Enantiomer of the Antimalaria Drug Lariam

Manuel Schmidt, Han Sun, Per Rogne, Gerhard K. E. Scriba, Christian Griesinger*, Lars T. Kuhn, and Uwe M. Reinscheid*(Max-Planck-Institute for Biophysical Chemistry, Germany)

JACS, **134**, 3080-3083 (2012)

要旨

メフロキン (mefloquine) は、重要な抗マラリア剤「ラリアム」として10年以上にわたり市販されている。この mefloquine は、erythro-mefloquine 塩酸塩のラセミ体であり、(-)-enantiomer は、マラリア治療において脳のアデノシン受容体と結合することで副作用を引き起こすことが知られている。これに対して(+)-enantiomer は、その結合が弱いとされている。しかし、そのエナンチオマーの正しい絶対配置は、立体選択的合成と異常 X 線回折に基づく結果の矛盾から未だに決定されていない。そこで、その絶対配置を NMR、ORD (optical rotation dispersion : 旋光分散)、CD スペクトルを DFT 法 (density functional theory : 密度汎関数理論) と組み合わせることで検討した。その結果、(-)-erythro-mefloquine HCl が 11*R*, 12*S* 体であると決定した。

参考論文

Karle, J. M. and Karle, I. L. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 1529-1534 (2002).