

氏 名	東 常 行 ひがし つね ゆき
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 164 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	ベンゾニトリル類を中心とした分子性結晶における 分子間相互作用の数値的取扱い

論文調査委員 (主 査) 教 授 大 崎 健 次 教 授 中 垣 正 幸 教 授 宇 野 豊 三

論 文 内 容 の 要 旨

分子性結晶の分子間相互作用を数値的に評価する事は、分子性結晶の構造や凝集エネルギーなどを定量的に予測するばかりでなく、広く蛋白質分子の高次構造や薬物・受容体相互作用についての数値的取扱いの基礎となる知見を得るというねらいを持っている。

著者は、モデル物質として主にベンゾニトリル類を選び、種々の型の分子間相互作用について、結晶凝集エネルギーへの寄与の定量的評価や、未知結晶構造の推定への応用を試みたところ、ほぼ満足な結果を得た。以下に、これについて述べる。

p-nitrobenzonitrile の結晶構造は、写真法による 708 個の反射データから、Patterson 関数及び R-map を用いて解き、拘束最小二乗法及び完全行列最小二乗法により $R=0.086$ まで精密化した。

P-cyanophenol の結晶構造は、写真法による 1825 個の反射データから、直接法により解き、 $R=0.081$ まで精密化した。結晶学的に独立な 2 分子は誤差の範囲内で距離及び角度が一致した。結晶構造は、類似した 2 種の O-H...N 水素結合で結ばれた C 軸方向の分子鎖が、van der Waals 相互作用で束ねられて形成している。

p-nitrobenzonitrile 結晶中に従来知られている -CN 双極子の鎖や逆平行対がみられず、むしろ C...O や C...N(cyano) の接近が多く存在する点に注目し、この結晶においては静電相互作用が結晶凝集エネルギーに寄与している可能性を指摘した。また、p-cyanophenol 結晶にも同様の傾向を認めた。

これを定量的に確かめるために、両結晶の凝集エネルギーを経験的関数を用いて評価する事を試みた。用いた関数は 6-12 又は 6-exp 型の非結合原子間ポテンシャル関数及び点電荷モデルに基づく静電ポテンシャル関数であって、p-cyanophenol の水素結合については Modified Lippincott-Schroeder 関数である。原子上の点電荷は、CNDO/2 計算による電荷分布をもとに、分子の双極子能率を再現できるように調節した値を用いた。静電ポテンシャル関数の計算は収束を速める Bertaut の方法に従った。得られた凝集エネルギーの値は、加成性を仮定して求めた昇華熱の値にほぼ一致した。以上の結果から、経験的ポテ

ンシャル関数の有効性が確かめられ、あわせて静電相互作用の寄与を定量的に評価する事ができた。

平良による triethanolammonium chloride の結晶構造解析の結果見出された陽イオン残基のかご構造に注目し、この残基のコンフォメーション解析を試みた。簡単のため分子に3回転を仮定し、非結合原子間ポテンシャルを用いた計算により、3種の安定構造が見出されたが、これらはいずれも関連化合物に見られるものであった。実測構造もこのうちのひとつに近かったが、一致が良好でなかったため、分子内に予想される N-H...O 水素結合の寄与を Modified Lippincott-Schroeder 及び Stockmayer ポテンシャル関数で評価して加算したところ、実測構造をほぼ再現できた。

以上の計算により、triethanolammonium 陽イオン残基のかご構造の成因は主として非結合原子間相互作用で近似できるが、分子内水素結合相互作用の寄与も無視できない事を明らかにした。

phthalonitrile 及び terephthalonitrile の結晶構造を、非結合原子間ポテンシャル関数を計算して予測する事を試みた。

phthalonitrile の場合、互に似た2種の構造が得られたが、分子面間距離を考慮して、可能性の高い構造を選び出す事ができた。このモデルを基に計算した構造因子と実測構造因子とは良好な一致を示した。

terephthalonitrile の場合、11種の安定構造が見出され、分子面間距離を考慮して、可能性の高い構造3種が存在する事を明らかにした。この中のひとつは実測構造因子に最も近い計算値を与えるので真の構造と推定した。この推定構造は Britton らのX線構造解析の結果とよく一致した。

論文審査の結果の要旨

医薬品分子の関与する種々の分子間相互作用や、化学反応における溶媒効果の重要性については、既に広く認識せられている。

しかし、これらの現象をあらかじめ正確に見るためには、分子間相互作用の定量的な予測を可能にすることが必要である。この線に沿った研究は、典型的なイオン性結晶または分散力のみによる典型的な分子性結晶の構造を予測する試みという形で進められてはいるが、分子間相互作用という点で重要な役割を持つと考えられる極性グループを含む分子については、まだその例が極めて少い。

本論文は、大きな双極子モーメントをもつ極性基としてシアノ基を例にとり、これを含む分子性結晶において、シアノ基の関与する相互作用の役割を明らかにしようとしたものである。

著者はまず p-ニトロベンゾニトリルおよび p-シアノフェノールの結晶構造をX線解析法を用いて決定し、分子間の相互配置の検討から、これらの結晶に於ては極性基同志の相互作用よりも局在電荷間の静電的相互作用のほうが支配的であるとみられる構造をもつことを見出した。次いで、それぞれの型の分子間相互作用を種々のポテンシャル関数を用いて近似し、結晶格子エネルギーを計算することによって、この静電的相互作用の寄与の大きさを量的に明らかにした。このほか、p-シアノフェノールについては、この結晶の安定化に対する OH...N 型水素結合の寄与をも明らかにした。また、トリエタノールアミン塩酸塩についても、この塩の特異な構造が非結合原子間力と水素結合との和として説明せられることを明らかにした。

次に、著者はフタロニトリル及びテレフタロニトリルの結晶構造の計算による予測を試み、結晶格子定

数を仮定した場合、前者においては唯一の安定構造が得られ、後者においては幾つかの安定構造が存在するが、その中の1つが実測構造と一致することを示した。

以上、本研究は、シアノ基などの極性基を有する分子間の相互作用における極性基の寄与を数値的に明らかにし、定量的予測の可能性を示唆したものであって、薬学における構造化学的研究に寄与するところ大と考えられる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。