



Title	計算法化学的手法及び核磁気共鳴法による弱い分子間相互作用に関する基礎的研究
Author(s)	高木, 達也
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35828
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	高 木 達 也
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 7 9 8 4 号
学位授与の日付	昭 和 63 年 2 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	計算化学的手法及び核磁気共鳴法による弱い分子間相互作用に 関する基礎的研究
論文審査委員	(主査) 教 授 佐々木喜男 (副査) 教 授 岩田平太郎 教 授 富田 研一 教 授 笛野 高之

論 文 内 容 の 要 旨

〔序 論〕

弱い分子間相互作用は、様々な物性の溶媒効果や生体高分子の高次構造の解明等において、重要な意味を持つ。しかしながらその種類は、電荷移動錯体や水素結合等の比較的強い相互作用から vdW 錯体等の非常に弱い相互作用に至るまで多岐にわたっており、総合的な取り扱いは容易ではない。水素結合系については、従来より多くの研究が実験、理論の両面からなされており、取り扱い方の経験則もほぼ確立しているが、その方法がそのまま、他の相互作用について応用できるとは限らない。

そこで著者は、弱い分子間相互作用を計算化学的に推測することを目的とし、まず双極子-双極子相互作用を取り上げ、無極性溶媒中における実測データ (^1H -nmr法による) と半経験的分子軌道法である MNDO MO法による計算値との対応について検討した。その結果、水素結合系ほどではないにしろ、MNDO法がやや相互作用エネルギーを過小評価する傾向にあることを確認した。次に現在、構造有機化学上の争点の一つとなっている CH/π 相互作用を取り上げ、半経験的分子軌道法である INDO MO法、MNDO MO法、PCILO法、および ab initio法による検討を加えた。その結果、いわゆる CH/π 相互作用は存在し、北浦-諸熊のエネルギー分割法による解析及び、ポピュレーション解析により、その性格は弱い OH/π 型相互作用と言えるものであることがわかった。

以上の結果を基に、半経験的分子軌道法程度の短い計算機時間で十分な精度の分子間相互作用の計算ができる分子間相互作用シミュレーター (SIMP) の開発を行うと伴に、水溶液中における生理活性物質のコンフォメーションの決定に応用し、満足すべき結果を得た。

以下、本研究について概説する。

研究の概要

第1章 無極性溶媒中における双極子-双極子相互作用

§1 核磁気共鳴法による双極子-双極子会合の検討

極性物質間相互作用の研究は、液体の構造や種々の溶媒効果を解明する上で極めて重要であるが、現在までの研究例はそれ程多くはない。例えば斎藤ら及びFruripらはそれぞれ ^{13}C -nmr及びab initio MO法を用いた研究により、双極子会合における部分双極子の重要性を報告している。しかし、会合定数や会合構造におよぼす因子を明らかにするためには、より詳細な研究が必要とされている。

著者は、極性物質として一方にニトリル化合物又はニトロ化合物、もう一方には主にテトラメチル尿素（以下TMUと略す）、必要に応じジブチルスルホキシド、ジブチルスルホン、ヘキサメチルリン酸トリアミド（以下それぞれ、DBSX, DBSN, HMPAと略す）を用い、シクロヘキサン又はメチルシクロヘキサン溶媒中における双極子会合について ^1H 及び ^{13}C -nmr法により測定した。又、優勢な会合構造を推定するために、MNDO MO法を用いて数種の分子配置における会合距離、会合エネルギーを計算した。

① ^1H 及び ^{13}C -nmr法による優先会合構造の推定

会合による電子状態の変化は、優勢な会合構造を推定するための有力な情報となる。著者はこれを調べるため、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CN}$ 、及び $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CN}$ にTMUを加え、 ^1H -nmrシフトの変化を測定した。メチレンプロトンのシフト変化が大きな濃度依存性を示すのに対し、メチルプロトンはほとんど変化しない。又、TMUのメチル基のシフト変化もごくわずかであり、これらの結果は、会合がニトリル基及びカルボニル基の周辺で行われていることを示唆している。又、モノ置換ベンゼン誘導体の ^{13}C スピノー格子緩和時間(T_1)及び、 ^{13}C -nmrシフトの変化、HMPAとベンゾニトリルの会合における ^{32}P -nmrシフトの変化（低磁場シフト）も同様に、会合が極性基の周辺で行われていることを示唆している。

② 会合パラメーターの決定

会合定数が、ニトリル化合物の電子状態とどのような関係があるかを検討するために、数種のアセトニトリル誘導体について、シクロヘキサン溶媒中、TMU、又はDBSXを加え、メチレンプロトンの ^1H -nmrシフトの変化により、会合定数 K 、及び会合シフト Δ_{AB} を決定した。TMU系とDBSX系の K 及び Δ_{AB} は互いに直線関係を示し会合の様式に大差のないことを示唆している。

次に、平衡定数の温度依存性より、熱力学的会合パラメーター、 ΔG° 、 ΔH° 、 ΔS° を算出した。 ΔH° の値は $-8 \sim -13 \text{ kJ/mol}$ で、弱い水素結合程度の値を示している。 ΔG° と ΔH° の序列は、ニトリル化合物の双極子モーメントの序列とは一致せず、むしろ逆の傾向を示す。この傾向はパラ置換ベンゾニトリル、パラ置換ニトロベンゼンとHMPAの系でも同様であり、部分双極子の重要性を示している。

§ 2 会合エネルギーの計算

以上の結果を更に確認し、又、分子間相互作用の計算化学的推定法に関する知見を得る目的で、半経験的分子軌道法のなかでもエネルギー関係の分子定数に対する精度の高いMNDO MO法を選び、超分子法を用いて会合エネルギーの計算を行った。会合エネルギーの値は、先の ΔH° が無極性とはいえ溶液中で測定されたことを考えてもやや過小評価しているものの、アンチパラレル型の配置が最も安定となっており、又、電子稠度の変化とnmrシフトの変化も、よく対応している。

第二章 CH/ π 相互作用仮説の検証

π 電子系は生体内に広く分布しており、 π 電子系の関与する分子内、及び分子間相互作用の在否、大小は、生理活性分子や生体高分子の構造に直接の影響をもつ。有機化学の分野では、古くから‘bulk repulsive concept’の概念が広く受けいられており、配座解析の基礎となっている。しかし、例えばalkyl/alkyl相互作用といえども、適当な分子間距離では安定化を示すはずであり、事実、Kolosらは、ab initio法と分散力のための経験的なポテンシャル関数を使用して、メタン-メタン相互作用について、 -1.256 kJ/mol の安定化エネルギーを得ており、alkyl/aryl相互作用であれば、更に大きな安定化が存在すると考えられる。

近年、西尾らは、幾つかの分子で、alkyl/aryl ゴーシュ配座が優勢になることを主な根拠として、‘CH/ π 相互作用仮説’を提唱しており、有機構造解析の上で興味を持たれている。

今回著者は、この仮説の検証、及びこのような非常に弱い相互作用への種々のMO法の適用性を調べる目的で、以下のような計算化学的考案を行った。

§ 1. 半経験的分子軌道法の適用

著者は、最も基本的なCH/ π 系である $\text{CH}_4 \cdots \text{C}_2\text{H}_4$ 系を選び、INDO, MINDO/3及びMNDO法を用いて相互作用エネルギーの計算を行った。その結果、INDO法では $\sim -6\text{ kJ/mol}$ のポテンシャルの谷間が見出されたが、MINDO/3、及びMNDO法では全領域に渡って不安定化を示し、両法が反発力を過大評価していることが示唆される。又INDO法は今回の系では適当な値を与えるが、他の系では極端な数値を与えることがあり（例えば、第一章、§ 2の計算では、 -241 kJ/mol という、共有結合に相当するような数値を与える）、全面的な信頼を置くわけにはいかない。そこで今回は、true vdW分子に対してある程度の成功を収めているPCILO法を用いて、更に詳細な検討を行った。その結果、CH/ π 系では最大 -12.8 kJ/mol の相互作用エネルギーが得られたが、CH/alkyl系では -2.3 kJ/mol しか得られず、‘CH/ π 相互作用’の存在が支持された。

§ 2. ad initio MO法の適用

PCILO法は、一部、電子相関もとりにいれられており、分子集団系によく用いられる方法であるが、エネルギー成分に関しては信頼性が低い。事実今回の系でも、CT相互作用の値が異常に大きい。そのため、分子配置を限定して、ad initio法による比較を行った。4-31G基底による ΔE_{scf} の値は、明

らかにCH/ π 系の方が大きく、 ΔE_{scf} には分散力は含まれないことより、‘CH/ π 相互作用’が‘OH/ π 相互作用’に類似していることを示唆している。又、北浦—諸熊の方法によるエネルギー分割の結果及び静電ポテンシャルマップの結果も、‘CH/ π 相互作用’が、弱いOH/ π 型相互作用であるという先の推測を示持している。

第三章 分子間相互作用シミュレーター, SIMPの開発と応用

§ 1. 核間反発エネルギー項への分子間パラメーターの導入

第一章、第二章の結果より、分子間相互作用の計算に使用しうる半経験的分子軌道法として、PCIL法とMNDO法が考えられるが、いずれも問題点を持っており、そのまま使用することが困難であることが示された。著者は、その他の分子定数の計算値の精度からMNDO法を選び、これに分子間パラメーターを導入することにより、実用的な相互作用エネルギー及び分子配置を得られることができるよう、改良を試みた。

効果的な補正を行うために、MNDO近似によるエネルギー分割を行い、ab initio法との比較を行ったところ、MNDO法が相互作用エネルギーを過小評価する最大の原因が、ES+EX項にあることがわかった。そこで、この項を補正する最も簡単な方法として、核間反発エネルギー項の補正を試みた。幾つかの関数について試みた後、下式のような補正関数の導入を行った。

$$E_{ij}^{\text{core}}(\text{SIMP}) = E_{ij}^{\text{core}}(\text{MNDO}) - (A_i + A_j) [\exp\{-B_i(R_{ij} + \alpha)\} + \exp\{-B_j(R_{ij} + \alpha)\}] \quad \dots (1)$$

但し、N—H、及びO—Hの原子対に関してのみ、

$$E_{ij}^{\text{core}}(\text{SIMP}) = E_{ij}^{\text{core}}(\text{MNDO}) - (A_i + A_j) [(R_{ij} + \alpha) \exp\{-B_i(R_{ij} + \alpha)\} + \exp\{-B_j(R_{ij} + \alpha)\}] \quad \dots (2)$$

ここで、 A_i 、 B_i 、 α が分子間パラメーターであり、原子*i*と*j*が同じ分子に属するときは $A_i + A_j = 0$ とし、異なる分子に属する場合はそれぞれ、原子種の関数とする。今回は α を1.20 Åに固定し、 A 、 B は4-31G基底によるab initio計算のES+EX項の70%、及び最安定化分子間距離の110%を目標にして、重みつき非線形最小二乗法により決定した。パラメーターの決定にはtrue vdW錯体から水素結合錯体までの弱い相互作用系15種を選んだ。

§ 2. 二電子積分項の補正

核間反発エネルギー項の補正により、相互作用エネルギーの値はかなり改善されたが、水素結合系等の比較的強い相互作用系に関しては、その指向性が十分に表現されなかったため、次に二電子積分項の補正を試みた。MNDO近似では、二電子積分は多極子—多極子間相互作用として計算され、パラメーター D_k が多極子の電荷間の距離を意味している。単分子の計算の場合と異なり、分子集団系ではかなり遠い距離の二電子積分が重要な意味をもってくる。従って、多極子間の距離と比べて電荷間距離が小さい可能性も大きい。そこで今回、パラメーター D_k に関して、下式のような補正を試みた。

$$D_k^{\text{SIMP}} = f_k D_k^{\text{MNDO}} \quad (k = 1 \text{ or } 2) \quad (3)$$

ここで f_k は分子間パラメーターで、二電子積分が同一分子内で計算されるときは1.0となり、異なる分子にまたがるときは原子種の関数となる。但し $k=2$ の場合は線形四極子、 $Q_{\alpha\beta}$ の場合のみ補正を行った。 f_k の値は、先の15種の相互作用を用い、4-31G基底によるab initio計算の全相互作用エネルギーを再現できるよう、重みつき非線形最小二乗法により決定した。以上のような過程を経て開発されたシステムは以後、分子軌道法と区別するためにSIMP (Simulator of intermolecular potentials) と呼ぶことにする。回帰分析の結果は、下式のように満足のゆく結果を与える。

$$\Delta E(\text{SIMP}) = 0.713 \Delta E(4-31G) \quad (5)$$

$$n=15, R=0.938, s=4.85 \text{ kJ/mol}$$

又、最安定化分子距離についても回帰係数が1強になることを除いて、ほぼ同様な結果を与える。

§ 3. SIMPの応用～水溶液中のコンフォメーションの推定

SIMPの応用は、様々な系について可能であると考えられる。例えば、イオンクラスターの構造と安定性、核酸塩基対の安定性等の生体構成物質間の相互作用の推定、生理活性物質の溶液中における電子状態やコンフォメーションの推定等である。今回は、ノルアドレナリンの遊離促進作用をもつチラミンを取り上げ、SIMPにより水溶液中のコンフォメーションを推定、nmr法による実測との対応を考察した。

チラミンには、flexibleなtwist angleが3種類考えられるが、今回は芳香環側より $\theta_1 \sim \theta_3$ と定義し、このうち θ_1 , θ_2 を変数としてconformational energy mapを描いた。 θ_3 は、逐次最適化した。水溶液中のコンフォメーションを推定するために、水分子を4分子配位させ、同様な計算を行った。 θ_2 が、 $120^\circ \sim 240^\circ$ のときをtrans型、 $0^\circ \sim 120^\circ$, $240^\circ \sim 360^\circ$ のときをgauche型と定義するとモノマーのときは、global minimaは、gauche型に現れ、やや、gauche型が優勢のように思えるが、4水和系では、gauche型のポテンシャルの谷間が狭くなり、よりtrans型優勢に傾いていることが示されている。

以上の計算結果を実験的に裏づけるため、側鎖の ^1H -nmr間接結合定数を用いたコンフォメーション解析により、有機溶媒中及び水溶液中での優勢なコンフォメーションを求めた。その結果、溶媒の極性が下がるにつれ、gauche型の存在確率が増大しており、先のSIMPによる計算結果の妥当性を裏づけている。

論文の審査結果の要旨

著者は、弱い分子間相互作用を計算化学的に推測するため、まず双極子-双極子相互作用を ^1H NMR法及びMNDO法による計算結果との対応により考察し、MNDO法が相互作用エネルギーを過少評価することを認めたのち、 CH/π 相互作用をとりあげ、種々の半経験的、非経験的分子軌道法により検討し、 CH/π 相互作用が存在すること及びその本質が弱い OH/π 相互作用であることを示した。

以上の結果からMNDO法をベースに、核間反発エネルギー項及び二電子積分項に分子間パラメーター

を導入し、半経験的MO法の計算機時間内でも十分な精度を与える分子間相互作用シミュレーター、SIMP (Simulator of Intermolecular Potentials) を提出した。この新しい方法は、生理活性物質のNMR法による溶液内立体配座の解析結果とよく一致し、今後のこの方面の研究に有力な手段を提供することになった。

このように、著者の開発した独自の計算化学的手法は、溶液中の生理活性分子の立体配座の決定等に有力な手段となり、新たな知見をもたらし得るもので、その内容は、薬学博士の学位論文に相応するものである。