



Title	Studies of Intramolecular Specific Interaction in Vinyloxy pyridines and Related Compounds by Means of Nuclear Magnetic Resonance and Quantum Chemical Calculations
Author(s)	Alexander, Vashchenko
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41354
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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	アレキサンダー ヴァシエンコ Alexander Vashchenko
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 14565 号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科環境生物薬学専攻
学位論文名	Studies of Intramolecular Specific Interaction in Vinyloxy pyridines and Related Compounds by Means of Nuclear Magnetic Resonance and Quantum Chemical Calculations (核磁気共鳴と量子化学計算によるビニルオキシピリジンとその関連物質における特異的分子内相互作用の研究)
論文審査委員	(主査) 教授 大森 秀信 (副査) 教授 小林 祐次 教授 高木 達也 教授 藤原 英明

論文内容の要旨

医薬品関連物質の構造や機能を論議することは、新しい医薬品を創製する上で重要な研究課題であり、これまでも数々の物理的な新しい手法がこの目的で開発され応用されてきた。例えば、磁気共鳴(NMR)の発見は、その50年の歴史の後に、今や医薬品の開発研究に欠かせない手段となっており、生体高分子を含めた有機化合物の構造研究に貴重な情報を提供するようになった。また、量子力学の発展は、いわゆる分子科学の発展を促し、微細構造の理論予測や物性値の高精度予測を可能としている。

本研究では、ヘテロ芳香環化合物の中でビニルエーテル型の $-O-CH=CH_2$ グループを有する一連の化合物のNMR研究において見いだされたC-Hプロトンの特異的な低磁場シフトをきっかけとして、分子内相互作用をNMRおよび量子化学の種々の手法に基づき考察し、この種のC-H水素とヘテロ芳香環の窒素との間に分子内水素結合型相互作用が存在することを一連の化合物群において示すことができた。さらに、これと類似の例を他の化合物にも見出すことができ、これらのヘテロ芳香環化合物の化学構造の特徴の一側面を明らかとすることが出来た。

まず、誘導体の中に抗菌活性や抗腫瘍活性物質の見られるビニルオキシキノリンやビニルチオキノリン関連化合物100種以上について、 1H 、 ^{13}C 、 ^{15}N 、および ^{17}O のNMRデータを収集し統計解析を行った。この結果、ビニルエーテル基の α プロトンの化学シフトが、ピリジン骨格の2位にビニルエーテル基が結合した誘導体においては、特徴的に低磁場に現われることが確認出来た。この傾向が見られる化合物群をA群とし他の化合物をB群とすると、 1H の化学シフトや結合定数、 ^{13}C の化学シフトや結合定数、および ^{15}N の化学シフトなどの回帰分析が、A群とB群に分けて適用できることが示され、さらに、クラスター解析や因子分析によってもA群の特徴的なことが示された。特にビニルエーテル基の α プロトンの低磁場シフトの原因について、環電流効果や孤立電子対の異方性などからも考察したが、結論として、分子内の $-C-H\cdots N$ 型の水素結合型相互作用以外に考えられず、この種の相互作用の存在が強く示唆された。

上述の分子内水素結合型相互作用が存在する場合、ビニルエーテルおよびビニルチオエーテル分子は平面型の構造をとると考えられるので、このような構造が溶液中で実際に安定に存在しているかどうかを、 1H の選択的緩和時間測定から検証することとした。用いた化合物は2-ビニルオキシキノリンと2-ビニルチオキノリン及びそれらの位置異性体である。選択的緩和時間測定の実験は、通常のNOE実験と比べて精密な方法であり、非選択的的反転緩和時間(T_1^{NS})と選択的非反転緩和時間(T_1^{SN1})の差から間接緩和項である σ を導き、それが核間距離の6乗に反比例することから distance geometry 法に従い分子構造を求めるわけである。ここで、前者の T_1^{NS} は、通常の 1H の T_1 測

定と同じであり、全てのプロトンをいわゆるハードパルスを用いて同時に反転させ、それからの磁化の回復曲線から T_1 を求める。これに対して、後者の T_1^{SN1} では1個のプロトン以外は全て反転させその回復曲線から T_1 を求める。こうして実験的に得られたプロトン間距離は、後で述べる ab initio 量子化学計算により得られた最安定の平面構造に対する理論値と矛盾のないことが確かめられた。また、平面構造とねじれた構造との動的平衡を仮定した緩和データの解析においても、平面構造の圧倒的優位性が示され、分子内水素結合した平面構造が実験的に支持された。

次に ab initio 量子化学計算により安定構造および NMR 化学シフトについて理論的考察を行った。ここでは、Huzinaga-Dunning の Full Double Zeta 基底関数セットに基づく D95++(d,p) 法を採用した。2-ビニルオキシピリジンについては、2つの回転角 ψ と ϕ がフレキシブルな回転部分の構造パラメーターであるが、ab initio 計算からは平面構造 ($\psi = 0^\circ$, $\phi = 0^\circ$) が安定構造として得られた。また、第2の安定構造が、7.3kcal/mol のエネルギー差で見いだされた。参考までに AM1 の半経験的方法では、 $\psi = 31^\circ$, $\phi = 11^\circ$ であり、平面構造は ab initio 法ではじめて支持された。2-ビニルチオピリジンについても同様に平面構造が支持され、第2の安定構造とのエネルギー差は2.4kcal/mol であった。位置異性体である3-あるいは4-置換体についての同様のエネルギー計算では、平面構造は安定ではなく、2-置換体での平面構造の安定性は特異な分子内相互作用によることが示唆された。

分子内水素結合型の相互作用を裏付けるもう一つの証拠は最安定な平面構造における H_a とピリジン環窒素との平衡核間距離である。ab initio 計算によるこの距離は2.29-2.39 Å であり、ファンデルワールス半径の和 (2.75 Å) よりかなり短くなった。

ab initio 法に基づいた化学シフト計算も上の構造論議に有効であった。化学シフトの計算では、用いる基底セットの数の制限のために、しばしばゲージ不変性が破られることが問題となる。これはゲージ原点を局所化することで解決でき、GIAO (Gauge Invariant Atomic Orbital) 法として提唱されている。本研究ではこれに基づき、上述の D95++(d,p) 法を用いて計算し、上で検討した特異的な分子内水素結合型相互作用を裏付けると共に、新たに類似の別化合物についても同様の相互作用を確認した。即ち、2-ビニルオキシピリジンでは、 $\psi = 0^\circ$, $\phi = 0^\circ$ の平面構造では、非平面構造に比べて、H_a プロトンのシフトが2 ppm 低磁場に現われ、ピリジン環窒素の ^{15}N シフトは15~25ppm 低磁場に現われ、C_a 炭素の化学シフトが3 ppm 高磁場に現れることが予測され、実測の傾向と一致することが確認できた。この結果は2-ビニルチオピリジンでも同様に確かめられた。また、ビニルエーテル基を $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}_2$ に置き換えたアジニルイミノメタナミン (azinyliminomethanamine) でも $-\text{N}=\text{CH}-$ プロトンがピリジン環の窒素と分子内水素結合型相互作用をすることが、化学シフトの理論計算および実験値との比較、さらに最安定構造の計算から実証することができた。

以上の結果から、従来ごくまれと考えられていた炭素に結合した水素の水素結合能を、いくつかの一連の化合物で確認することができ、特に分子内水素結合型相互作用としてヘテロ芳香環化合物の安定構造や物性に大きく影響することを示すことができた。

論文審査の結果の要旨

本論文はヘテロ芳香環化合物のうち、抗菌作用や抗腫瘍活性を有する化合物を含む一連のビニルオキシキノリンおよびビニルチオキノリン誘導体について、核磁気共鳴法および ab initio 量子化学計算により検討を行い、ピリジンあるいはキノリン骨格の2位にビニルオキシあるいはビニルチオ基を有する誘導体においては、 α 炭素に結合した水素が環窒素と分子内水素結合型相互作用を行うことを実証している。さらに関連する類似化合物においても、同様の特異的な分子内相互作用を予測し実証している。これらの成果は、ヘテロ芳香環化合物において CH 水素の分子内水素結合が最安定構造や物性に大きく影響することを示すと同時に、従来ごくまれと考えられていた炭素に結合した水素の水素結合能を、一連の化合物で実証したこととなり、ヘテロ芳香環化学の物理化学的側面に対して重要な知見を与えると同時に、これらの研究における核磁気共鳴法や ab initio 量子化学計算等の最新手法の有用性を示している。

以上の成果は、創薬の基礎研究の発展に大いに寄与するものであり、博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認められる。