

学位論文題名

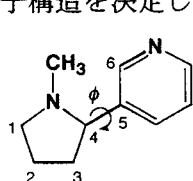
Molecular Structures of Nicotine and Related Bioactive Compounds Determined by Gas Electron Diffraction

(気体電子回折によるニコチン及び関連する生理活性分子の構造決定)

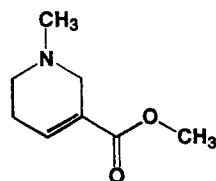
学位論文内容の要旨

本論文で対象としたニコチン及び関連する生理活性分子は受容体と結合して神経伝達を引き起こす化合物である。これまでこれらの物質の構造についての研究は、初期の理論計算を除くとニコチンとアレコリンのハロゲン化水素塩の結晶構造に限られている。

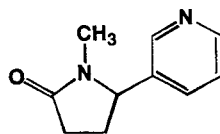
本研究ではニコチン、アレコリン、コチニン、ニケタミドの構造を気体電子回折により決定した。これは気相中の分子構造の精密決定に適した方法であるが、この4分子のように比較的配座異性体の数が多く類似の構造パラメーターの数が多い分子はこれのみでは構造を決定することができない。本研究ではこの方法に量子化学計算を併用して分子構造を決定した。



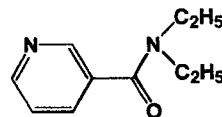
ニコチン



アレコリン



コチニン



ニケタミド

ニコチン、アレコリン、コチニンの3分子は共にニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) に結合してニコチン活性を示す。過去の半経験的分子軌道計算による研究に基づいて、nAChR に結合する分子には共通して、分子内に2つ以上の N または O 原子が存在し、そのうちの2原子間の距離がほぼ一定であると言われている。一方、呼吸刺激薬であるニケタミドは nAChR とは異なりせき髄の受容体に結合することが知られている。しかし、この分子もニコチン活性を示す分子と同様に分子内に N と O 原子が存在する。これらの原子が受容体との結合に関わると考えられる。本研究では決定したニコチン、アレコリン、コチニンの構造から N...N 原子間距離または N...O 原子間距離を求め比較した。また、この3分子の N...N 間距離または N...O 間距離とニケタミドの N...O 間距離とを比較し、受容体の違いによる距離の違いを検討した。

本論文は6章から構成される。

第1章は、本研究で対象とした4分子の気相における構造研究の意義と本研究の目的について述べた。

第2章ではニコチンの構造決定について記述した。ニコチンの回折像の撮影の際、撮影に必要な蒸気圧を得るためにノズルを 116°C に加熱した。ニコチンは5員環のコンホメーションやメチル基とピリジン環の結合位置、またはピリジン環の内部回転によって

多くの配座異性体の存在が考えられる。分子軌道計算 (RHF/6-31G*) で構造最適化を行なった結果、6 配座に収束した。6 配座の5員環は共通して C_1, C_2, C_3, C_4 の4原子が平面を形成するコンホメーションである。各配座のエネルギー差から実験温度での存在比を見積もると、 $A/(eq, eq, syn)$ と $B/(eq, eq, anti)$ の2つの配座異性体で全体の99%以上になる。 $A/(eq, eq, syn)$ 配座ではメチル基とピリジン環が5員環のエカトリアル位に結合し、2面角 $\phi(C_3-C_4-C_5-C_6)$ が約 -100° の配座であり、一方、 $B/(eq, eq, anti)$ では $A/(eq, eq, syn)$ 配座のピリジン環が C_4-C_5 周りに 180° 内部回転した配座である。電子回折強度の解析では、この2配座のみの存在を仮定した。この2つについて MP2/6-31G** 計算を行ない、類似の構造パラメーター間の差や $A/(eq, eq, syn)$ 配座と $B/(eq, eq, anti)$ 配座の存在比に利用した。解析の結果、回折強度はこの2異性体の存在でよく説明できた。得られた分子構造を *N*-メチルピロリジンとピリジンの構造と比較した結果、対応するパラメーターはほぼ一致することがわかった。 $A/(eq, eq, syn)$ 配座と $B/(eq, eq, syn)$ 配座の二面角はそれぞれ $-88 (7)^\circ$ と 92° (従属) と決定され、 $N \cdots N$ 間距離はそれぞれ $4.885 (6) \text{ \AA}$ と $4.275 (7) \text{ \AA}$ である。5員環の *N* 原子にプロトンが結合したニコチニウムイオンの I 塩の結晶構造が報告されている。結晶中のニコチニウムイオンの $\phi(C_3-C_4-C_5-C_6)$ が $-123.8 (3)^\circ$ であることから、結晶中の配座は本研究で決定した気相のニコチンの $A/(eq, eq, syn)$ 配座と対応することから、 $A/(eq, eq, syn)$ 配座と $B/(eq, eq, anti)$ 配座では $A/(eq, eq, syn)$ 配座のほうが安定であると考えられる。結晶中と気相での $N \cdots N$ 原子間距離を比較するとそれぞれ $4.740 (5) \text{ \AA}$ と $4.885 (6) \text{ \AA}$ であり、気相のニコチンの方が長い。これはこの長さを決める2面角 $\phi(C_3-C_4-C_5-C_6)$ が結晶中と気相でそれぞれ -123° と -88° と差があることによるが、この2面角の違いは *N* に結合する H^+ の有無と結晶の充填力の有無によると考えられる。アセチルコリンが nAChR に結合することはよく知られている。これは陽イオンであるが、 Cl^- 塩の結晶データと理論計算に基づき、 $N \cdots O_{\text{carbonyl}}$ 間距離は約 $4.9 \text{ \AA}$ とする説が一般に受け入れられている。ここではこの説に従って、nAChR に結合するニコチンの配座を $N \cdots N$ 距離が約 $4.89 \text{ \AA}$ である $A/(eq, eq, syn)$ 配座であると結論した。

第3章ではアレコリンの構造決定について記述した。アレコリンは 95°C で4配座異性体が存在するという仮定で実験値をよく再現することができた。アレコリンと同様にメトキシカルボニル基をもつメタクリル酸メチル ($\text{CH}_2=\text{COOCH}_3$) の構造と比較すると、対応するパラメーターは結合距離が $0.01 \text{ \AA}$ 以内、結合角が 2° 以内で一致した。アレコリンも *N* 原子にプロトンが結合したイオンの Br^- 塩の結晶構造の報告がある。この結晶中と、本研究で決定した最も存在比の多い *Eq-s-cis* 配座異性体の $N \cdots O_{\text{carbonyl}}$ 間の距離はそれぞれ $4.82 (8) \text{ \AA}$ と $4.832 (13) \text{ \AA}$ であり両者は誤差の範囲内で一致している。4配座の中で *Eq-s-cis* 配座の $N \cdots O_{\text{carbonyl}}$ の距離は $4.83 \text{ \AA}$ であり、ニコチンの $N \cdots N$ の距離 ($4.89 \text{ \AA}$) と同程度ある。アレコリンではこの配座で nAChR に結合すると考えられる。

第4章ではコチニンの構造決定について記述した。コチニンは 182°C で4配座異性体が存在することがわかった。存在比が多い2配座異性体の $N \cdots N$ の距離は $4.851 (5) \text{ \AA}$, $4.722 (5) \text{ \AA}$ であり、ニコチンの $N \cdots N$ の距離 ($4.89 \text{ \AA}$) と同程度である。コチニンの nAChR への結合はニコチンやアレコリンに比べて弱い、これはコチニンの *N* 原子の電子状態が隣接するカルボニル基によって他の2分子の *N* 原子と異なるためで、 $N \cdots N$ の距離の違いでは説明できない。

第5章ではニケタミドの構造決定について記した。*E* 配座と *Z* 配座合わせて12配座

異性体が存在すると仮定して実験データをよく再現することができた。*E* 配座と *Z* 配座の $N_{\text{pyridine}} \cdots O_{\text{carbonyl}}$ 間の距離はそれぞれ 4.55 Å, 4.20 Å であった。これらの距離はニコチン活性を示す上記 3 分子の $N \cdots N$ 距離, $N \cdots O_{\text{carbonyl}}$ 距離 (4.7~4.9 Å) に比べて短い。

第 6 章では本研究のまとめを行なった。

学位論文審査の要旨

主査	教授	小中重弘
副査	教授	井川駿一
副査	教授	田中皓
副査	教授	武田定

学位論文題名

Molecular Structures of Nicotine and Related Bioactive Compounds Determined by Gas Electron Diffraction

(気体電子回折によるニコチン及び関連する生理活性分子の構造決定)

生体関連物質の気体分子の構造決定は過去にいくつか報告例があるが、得られた自由分子の構造をその物質の生理作用と関連づけて研究した論文は知られていない。申請者はニコチン活性を示すニコチン、アレコリン、コチニンの分子構造を気体電子回折法により研究した。いずれもアセチルコリンと同様にニコチン活性アセチルコリン受容体 (nAChR) に結合して神経伝達作用を誘起する物質である。一方、申請者が4番目に取上げたニケタミドは脊髄内の受容器に結合して呼吸中枢を興奮する物質である。これらの化合物については結晶も含めて構造データが全く報告されていない。ニコチンやアセチルコリンなどニコチン活性を示す化合物については分子軌道計算やハロゲン化水素塩の結晶データに基づき、分子内に2つ以上のNまたはO原子が存在し、そのうちの2原子間の距離がほぼ一定であると言われている。申請者はこれについてより詳細な知見を得ることを目標に分子構造の決定を行った。

気体電子回折法は気相中の分子構造を精密に決定するのに適しているが、試料の多くは室温で蒸気圧が低いため、加熱して回折像の撮影を行う必要があり、また空気による酸化を避けて実験をする必要があった。本論文で取り上げた4分子のように比較的配座異性体が多く類似の構造パラメーターの数が多い場合にはこれのみで構造決定はできない。そのために申請者は量子化学計算を行い、その結果を用いてデータ解析を行った。ニコチンは5員環の立体配座やそれに結合する置換基の位置および5員環と6員環の内部回転によって多くの配座異性体が存在しうる。分子軌道計算(RHF/6-31G*)を行った結果、6安定配座異性体のうち、実験温度ではA(eq, eq, syn)とB(eq, eq, anti)の存在比の和は99%以上に達した。次にこの2配座異性体に対してMP2/6-31G**計算を行い、気体

電子回折のデータ解析の補助として用いた。このようにして得られたニコチンの分子構造は関連分子の構造と比較して妥当である。ニコチンの分子構造はそれ自体、貴重なものであるが、申請者はさらにニコチン活性を示す分子の活性点間の距離が4.7~4.9 Åであるという説に従い、A(*eq, eq, syn*)とB(*eq, eq, anti*)のN..N間隔（それぞれ4.885(6) Å, 4.275(7) Å）からニコチン活性を示すのは前者であると結論している。

アレコリンの場合にはEq-*s-cis*配座異性体のN...O_{carbonyl}間隔4.83 (1) ÅがニコチンのN..N間隔4.89 Åに近く、これがニコチン活性をもつものと結論した。一方、コチニンでは存在比の多い2配座異性体のN..N間隔は4.851(5) Å, 4.722(5) Åであり、ニコチンのN..N間隔4.89 Åに近い。しかしニコチン活性が弱いのはN原子の隣にC=O基があるためNの電子状態がニコチンと異なるためと説明している。

ニケタミド分子ではE配座とZ配座合わせて12の配座異性体を考慮に入れてデータ解析を行ったため、取り分け労力を要した。E配座とZ配座のN_{pyridine}...O間隔はそれぞれ4.55 Å、4.20 Åであった。これらの距離はニコチン活性を示すN...N、N...O距離4.7~4.9 Åと比べて短い。

このように本論文では4つの生理活性物質の気相における分子構造を精密に決定した。さらに得られたデータから活性サイト間の距離はニコチン活性を示す3分子ではほぼ一定しているがニケタミドではそれとは異なることを明らかにし、また、それぞれの分子で幾種類もある配座異性体のうちどれが生理作用をもつかを議論して、興味深い結果を得た。本論文では受容体に結合する際の構造変化については言及していないが、それを実験的に扱うことは現時点では不可能に近い。以上、ニコチン他3種類の生理活性分子の構造決定は、得られた結果に基づく受容体への結合部位の特定、活性サイト間の距離の決定、受容体に結合する配座異性体の特定に関係した研究と合わせて高く評価される。業績論文2編はいずれも国外の権威ある学術雑誌に発表されたものである。以上の所見に基づき、審査員一同は申請者が博士（理学）の学位を受けるのに十分な資格があるものと認定した。