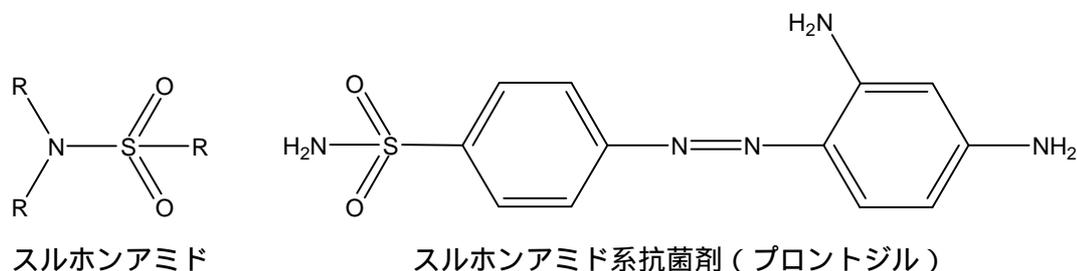


スルホンアミド誘導体の構造最適化計算における手法依存性

(¹東北薬大薬、²阪大蛋白研) ○小田彰史^{1,2}, 高橋央宜¹, 松崎久夫¹, 鷹野優²

【序】スルホンアミドは生体内で安定に存在するため、しばしば医薬品の部分構造として用いられることがある。また、薬物動態の面で問題となることの多い水溶性の観点からも、スルホンアミド誘導体は有望な医薬品候補化合物となりうる。さらにスルホンアミドはカルボン酸等の生物学的等価体として使用されることがあるため、創薬段階における構造展開などで用いられることも多い。実際に医薬品として発売あるいは開発段階にある化合物はスルホンアミド系抗菌剤や利尿薬、抗ガン剤など、多岐に渡っている。



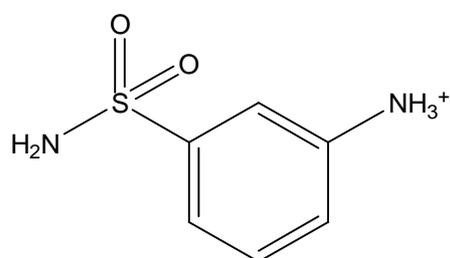
一方現在の創薬研究においては、実験を行う前に計算機を用いて化合物を設計することもよく行われている。これは薬物標的となる生体高分子の立体構造や、既知の薬物の構造などを利用することで新規な薬物を探索する手法であるが、この際には主に経験パラメータを用いた分子力学法が用いられることが多い。このような計算機による創薬研究において、医薬品として有望と判断されることの多いスルホンアミドを扱う機会も多いが、一方で分子力学法によってスルホンアミドを扱うにはそれに特化したパラメータが必要となる場合もある。これは超原子価硫黄による影響も大きいと考えられる。分子力学法のパラメータを決定する際には量子化学計算を行う場合が多いが、この超原子価硫黄のためスルホンアミドの計算結果は使用した量子化学計算手法に依存して異なる傾向にある。特にスルホンアミドの窒素原子周辺の立体構造は大きく変化してしまうため、スルホンアミドの量子化学計算に際しては手法の選択に細心の注意を払う必要がある。

そこで本研究では、様々な量子化学計算手法を用いて、スルホンアミド誘導体の構造最適化を行う。その結果を X 線結晶構造解析の結果と比較し、どの手法が立体構造の観点から見てスルホンアミドの量子化学計算に適しているかについて議論する。

【計算】スルホンアミド誘導体の構造については、ケンブリッジ結晶構造データベース (CSD) より入手した。窒素については無置換、1 級、2 級すべての誘導体を選択している。得られた実験構造に対して、半経験的分子軌道法および非経験的分子軌道法、さらに密度汎関数法を用いて構造最適化を行った。使用したプログラムについて

は半経験的分子軌道法は MOPAC 2002 を、非経験的分子軌道法および密度汎関数法については Gaussian 98 を使用した。また、手法については半経験的分子軌道法は AM1 法、PM3 法、PM5 法を使用した。非経験的分子軌道法および密度汎関数法については、基底関数を変化させた場合の結果についても比較を行った。また、これら量子化学計算に加えて、既存の分子力場による計算も行った。使用したのは UFF 力場で、ソフトウェア ArgusLab を用いて計算した。構造最適化によって得られた結果を結晶構造と比較し、どの程度結晶構造を再現しているかを評価した。また、手法同士の差異についても確認を行った。

【結果】得られた最適化構造について、その各構造特徴を比較した。スルホンアミドの窒素上に置換基がない分子で、かつ比較的小さい分子のほうがスルホンアミドの構造特徴が明確に現れやすいため、ここでは 3-アミノベンゼンスルホンアミド (CSD code: ABZSLM) について半経験的分子軌道法および密度汎関数法による結果を示す。



3-アミノベンゼンスルホンアミド

まず、ABZSLM のスルホンアミド部分に注目し、その S-N-H 平面と S-N-H 平面とのなす角を比較すると、AM1 法では 173.7 度とほぼ同一平面上に存在していたのに対して、B3LYP/6-31G*法では 125.6 度であった。この角は結晶構造では 137.4 度であることから、密度汎関数法の結果のほうがより結晶構造に近い構造となっている。一方で H-N-S-O 二面角については、AM1 法が 20.2 度、B3LYP/6-31G*法が 5.8 度なのに対して結晶構造は 38.7 度となっており、こちらについては AM1 法のほうが近い。これは AM1 法ではスルホンアミドの窒素が平面構造となっているのに対して B3LYP/6-31G*法と結晶構造では四面体構造になっており、かつ B3LYP/6-31G*法と結晶構造では四面体の向きが逆転しているために起こっている現象である。ここに記載した以外の結果の詳細については当日発表する。



AM1 法

B3LYP/6-31G*法

結晶構造

各手法によって最適化された構造のスルホンアミド部分