

ダカルバジンの低励起状態に関する理論的研究

岐阜大・地域科学

○橋本智裕

Theoretical study of the low-lying excited states of dacarbazine

○Tomohiro Hashimoto

Faculty of Regional Studies, Gifu University, Japan

【Abstract】

Dacarbazine, 5-(3,3-dimethyl-1-triazenyl)imidazole-4-carboxamide is a chemotherapeutic drug and is used in chemotherapy of Hodgkin's lymphoma, malignant melanoma, and so on. Dacarbazine is sensitive to light and its photodegradation products cause side effects such as venous pain. ^{[1],[2]} The peaks in the absorption spectra of dacarbazine were observed at around 330 nm (Peak1) and 240 nm (Peak2). ^[2] In this study, the low-lying electronic excited states of dacarbazine were studied using *ab initio* molecular orbital methods and density functional theory. As shown in Table2, for the most stable conformers treated here, the calculated excitation energy was 3.90 eV for the Peak1, and two excited states (4.73 eV and 5.12 eV) correspond to the Peak2 at the TD-B3LYP/aug-cc-pVTZ //B3LYP/cc-pVDZ level.

【序】

抗がん剤のダカルバジン(5-(3,3-dimethyl-1-triazenyl)imidazole-4-carboxamide) はホジキンリンパ腫や悪性黒色腫の化学療法などに用いられている。ダカルバジンは光に対

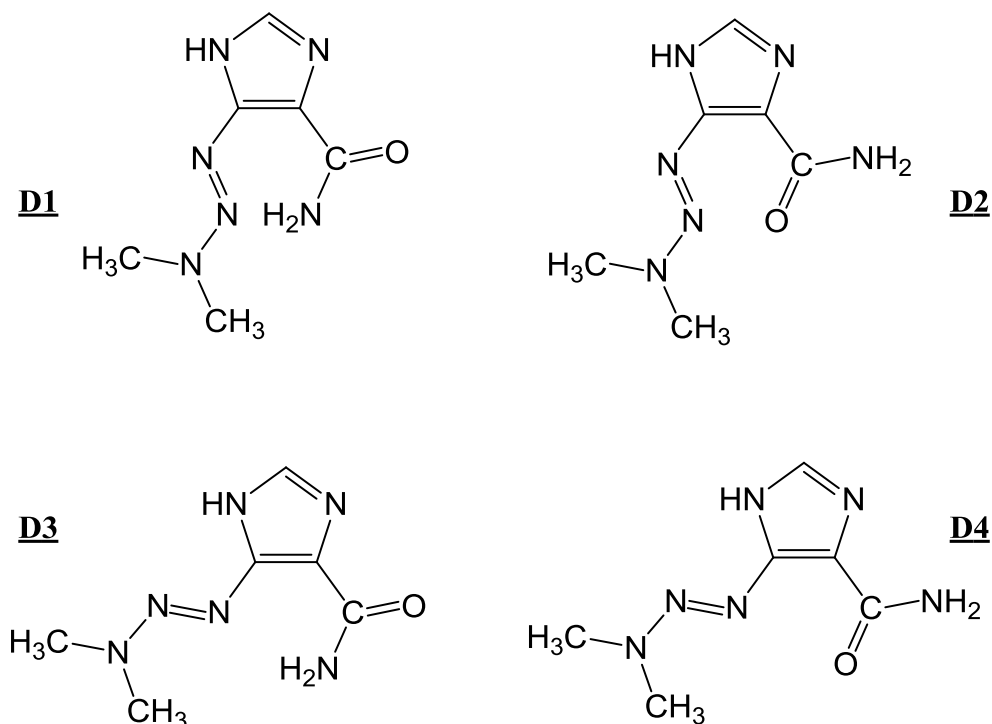


Figure 1. Dacarbazine conformers treated in this study

して不安定で、光の存在下で速やかに dimethylamine と 5-diazoimidazole-4-carboxamide に分解し、その光分解物が血管痛などの副作用を引き起こすといわれている^{[1],[2]}。また、ダカルバジンの吸収スペクトルにおける吸収極大は 330 nm 付近（ここでは Peak1 とする）及び 240 nm) 付近（ここでは Peak2 とすると報告されている^[2]。なお、吸光度は Peak1 が大きく、Peak2 は小さい。

本研究では、ダカルバジンの 4 種類の異性体 (Figure 1) を取り上げ、*ab initio* 分子軌道法や密度汎関数法を用いて、これらの電子励起状態について計算をおこない、吸収スペクトルについて考察した。

【計算方法】

構造最適化計算は B3LYP/cc-pVDZ レベルでおこない、電子励起エネルギーは TD-B3LYP/aug-cc-pVTZ レベルで算出した。これらの計算には Gaussian プログラムを使用し、結果の可視化には GaussView および moview を用いた。

【結果・考察】

4 つの異性体の相対エネルギーを記した Table 1 にあるように、最も安定なものは D4 であった。ここでは、この D4 についての電子励起状態計算の結果を Table 2 に示す。Peak1 に対応する D4 の電子励起状態の励起エネルギーの計算値は 3.90 eV で、HOMO から LUMO への電子励起が主配置である。また、Peak2 に対しては、励起エネルギー 4.73 eV と 5.12 eV の 2 つの電子励起状態が対応する。前者の励起状態の主配置は一つといえるのに対し、後者の状態は複数の電子励起配置から成っている。他のものに関する結果は当日報告する。

Table 1. Relative energies of conformers of dacarbazine at the B3LYP/aug-cc-pVTZ // B3LYP/cc-pVDZ level

Conformer	D1	D2	D3	D4
Relative energy (kcal/mol)	7.11	2.36	2.99	0.00

Table 2. Calculated excitation energies, oscillator strengths, and main configurations for dacarbazine (D4) at the TD-B3LYP/aug-cc-pVTZ // B3LYP/cc-pVDZ level

Peak	Excitation energy (eV/nm)	Oscillator strength	Main Configuration
1	3.90 / 318	0.5504	HOMO→LUMO
	4.73 / 262	0.0439	HOMO-2→LUMO
2	5.12 / 242	0.0382	HOMO→LUMO+3, HOMO-4→LUMO

【参考文献】

[1] Horton *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.* **33**, 808 (1981).

[2] Kawahara *et al.*, *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **32(1)**, 15, (2001).