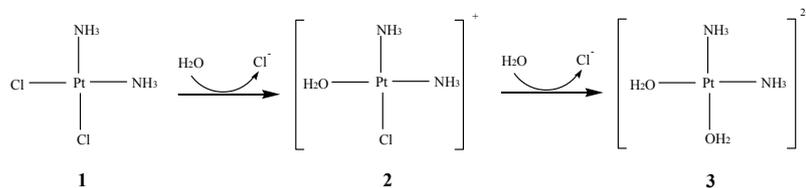


1Pp028 シスプラチン錯体およびそのアコ置換錯体における溶媒効果

(京大院工) ○小野紘平・佐藤啓文・榊茂好

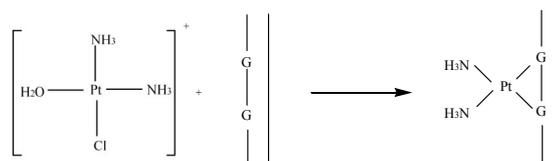
【序】シスプラチン、 $\text{cis-PtCl}_2(\text{NH}_3)_2$ **1**、($\text{cis-DDP}=\text{cis-diamminedichloroplatinum}$) は抗癌活性を持つが、 trans-DDP は抗癌活性を持たないことが知られている。細胞内では cis-DDP は Pt-Cl 結合が切れた状態が安定となり、このとき溶媒である水分子が代わりに配位した加水分解型錯体 (Scheme 1 の **2** および **3**) に変化していると考えられている



Scheme 1

(Scheme 1)。加水分解型錯体は

がん細胞の DNA のグアニン塩基に結合して DNA 合成を阻害する (Scheme 2)。これらの白金錯体では水中や細胞内では気相中と電子状態および分子構造が大きく異なるはずである。本研究では、 DDP およびそのアコ置換錯体の構造、電子状態等に対する溶媒効果について PCM 法および RISM 法を用いて理論的検討を行った。



Scheme 2

【方法】構造最適化計算は DFT 法を用いて行い、交換相関積分項は B3LYP 関数で近似した。Pt、Cl の内殻電子は有効内殻ポテンシャルで置き換え、それらの価電子には split valence 型基底関数を用いた。その他については 6-31G* を用いた。溶媒効果は PCM 法および RISM 法で評価した。

【結果】Figure 1 に gas 中及び水中における cis-trans 間のエネルギー差 (ΔE) を示した。gas 中では trans-DDP の方が cis-DDP より 12.7kcal/mol 安定であった。水中でも trans-DDP の方が cis-DDP より安定であるが、エネルギー差は 12.0kcal/mol とわずかに減少した。モノアコ錯体の場合は gas 中では cis 体と trans 体で差がほとんど無いが、水中では cis 体の方が 2.4kcal/mol 安定だった。ジアコ錯体になると gas 中에서도 cis 体の方が 4.5kcal/mol 安定となった。水中では cis 体がさらに安定であり、その差は 7.9kcal/mol であった。このことから cis 体の方が水中での安定化が大きいこと、および水置換が進むにつれて cis 体の安定性が増大されることがわかった。

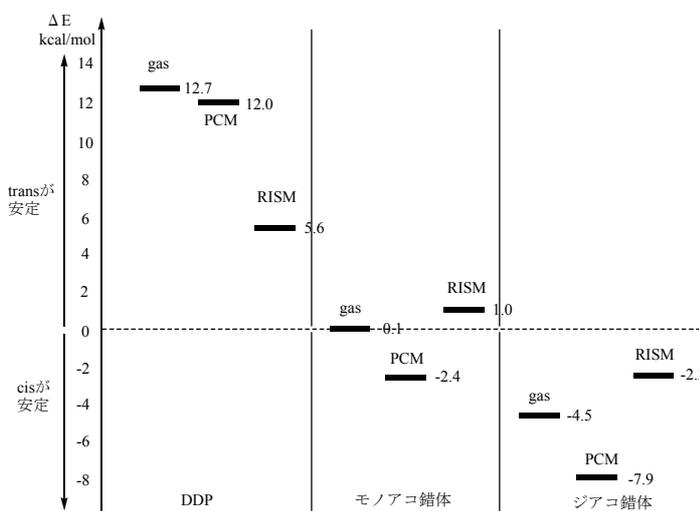


Figure 1. gas中での構造を用いたシス体・トランス体の相対安定性 ($\Delta E < 0$ のとき cis が安定)

このことから cis 体の方が水中での安定化が大きいこと、および水置換が進むにつれて cis 体の安定性が増大されることがわかった。

cis-DDP および trans-DDP の水和によるエネルギー変化について調べた (Table 1)。PCM 法を用い

た場合、水中では cis-DDP の電子構造のひずみ変化が大きく、これによってエネルギー不安定化が起こる (ΔE_{dis})。一方、溶媒和による安定化エネルギー (ΔE_{solv}) は cis-DDP の方が trans-DDP より 18.8kcal/mol 大きかった。また、RISM 法による水和自由エネルギー ($\Delta E'_{\text{solv}}$) は cis-DDP では 1.5kcal/mol、trans-DDP では

Table 1. 水和による cis-DDP および trans-DDP のエネルギー変化 (kcal/mol)

	Gas	Aqueous solution				
		PCM			RISM	
	E_{gas}	ΔE_{dis}	ΔE_{solv}	E_{aq}	$\Delta E'_{\text{solv}}$	E'_{aq}
cis	0	11.1	-36.0	-24.9	1.5	1.5
trans	-12.7	2.4	-17.2	-27.5	8.6	-4.1
Δ (cis-trans)	12.7	8.7	-18.8	2.6	-7.1	5.6

8.6kcal/mol であった。次にアコ錯体の水和によるエネルギー変化について調べた (Table 2、3)。その結果、溶媒和エネルギーは水置換の進行に従って大きくなることがわかった。これは Cl の脱離によって正電荷を帯びるためと考えられる。また、DDP では cis 体のほうが溶媒和による影響を強く受けるが、アコ錯体では溶媒和エネルギーは cis 体と trans 体いずれも同程度であった。

Table 2. 水和によるモノアコ錯体のエネルギー変化 (kcal/mol)

	Gas	Aqueous solution				
		PCM			RISM	
	E_{gas}	ΔE_{dis}	ΔE_{solv}	E_{aq}	$\Delta E'_{\text{solv}}$	E'_{aq}
cis	0	5.7	-69.5	-63.8	-29.0	-29.0
trans	-0.1	7.0	-68.3	-61.4	-29.9	-30.0
Δ (cis-trans)	0.1	-1.3	-1.2	-2.4	0.9	1.0

Table 3. 水和によるジアコ錯体のエネルギー変化 (kcal/mol)

	Gas	Aqueous solution				
		PCM			RISM	
	E_{gas}	ΔE_{dis}	ΔE_{solv}	E_{aq}	$\Delta E'_{\text{solv}}$	E'_{aq}
cis	0	0.7	-202.6	-201.9	-148.8	-148.8
trans	4.5	5.1	-203.6	-194.0	-151.0	-146.5
Δ (cis-trans)	-4.5	-4.4	1.0	-7.9	2.2	-2.3

実際の水中での分子レベルの情報を得るために RISM 法を用いて cis-DDP および trans-DDP の各原子に関する水の動径分布関数を調べた (Figure 2)。Cl 原子に対しては、2Å 付近にピークが見えることから水の H 原子が近くに位置し、弱い水素結合を形成していると考えられる。ほかの原子についても検討し、Figure 3 のような溶媒和構造をとることがわかった。さらにアコ錯体についても同様に各原子に関する水の動径分布関数を調べた。Pt 原子に配位する水分子の数を計算したところ、DDP、モノアコ錯体、ジアコ錯体でそれぞれ 18.9 個、19.9 個、20.8 個となり、加水分解の進行に従って、水分子の配位数が大きくなることがわかった。

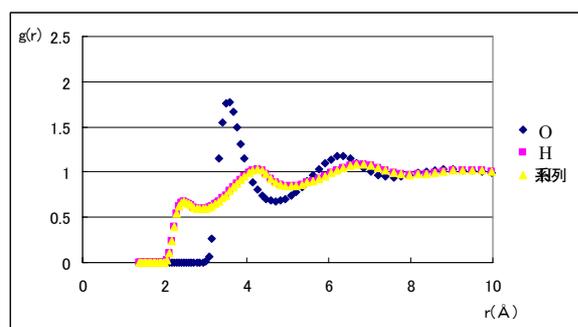


Figure 2. Cl 原子に関する水の動径分布関数

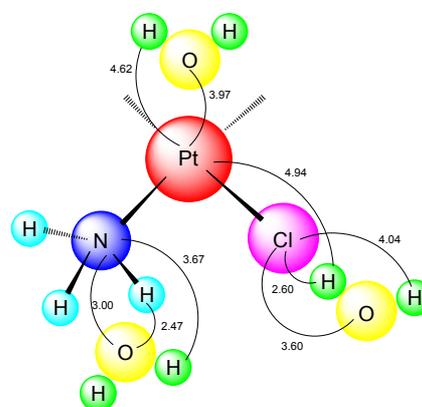


Figure 3. 各原子に対する水分子の配位の様子 (単位はÅ)