

29-0008

エテンザミド及び2-メトキシベンズアミドと尿素化合物との複合体形成：理論計算による複合化メカニズムの検討

○森部 久仁一¹, 安藤 茂¹, 畑 晶之¹, 山本 恵司¹ (¹千葉大院薬)

【目的】 チオ尿素(TU)はエテンザミド(EB)及び2-メトキシベンズアミド(MB)との混合粉碎によりモル比1:1の複合体を形成する。尿素(U)を用いた場合にも、MBとの間では複合体形成が認められたが、EBを用いた場合には複合体形成が認められなかった。チオ尿素及び尿素と薬物間での複合体形成は、2-アルコキシベンズアミド構造をもつ薬物にのみ観察され、複合体形成には薬物分子構造の変化に加えて水素結合網の形成によるエネルギーの安定化が寄与しているものと推察される。本研究では、複合体形成時の安定化エネルギー計算を行い、複合体形成メカニズムについて考察した。

【方法】 TU-EB、TU-MB、U-MBのX線結晶構造データをもとに、安定化エネルギー計算を行った。計算プログラムにはGaussian 98を、計算には密度汎関数法(B3LYP)を用い、基底関数系を6-31G**とした。

【結果及び考察】 MBの分子内水素結合を形成しているC-OとC'-Nのなす二面角は、薬物結晶中では30.40°、複合体中では4.46°であった。MBは、結晶構造の安定化に及ぼす分子間水素結合の寄与が大きいため、分子内水素結合面の平面性が失われたと推察された。薬物と尿素化合物との複合体形成によるエネルギー変化を検討したところ、いずれの系においても複合体形成によりエネルギーの安定化が認められた。複合体中の薬物のC-OとC'-Nの二面角は、4.46°の方が安定であり、これは複合体形成による新たな分子間水素結合の形成によるものと考えられた。U-MBの構造データを基にU-EBの複合体構造を構築し、エネルギー計算を行ったところ、複合体形成によりエネルギーが不安定化した。MBからEBに分子サイズが増大することで複合体の結晶構造が維持できなくなるのが原因と推察された。