

氏名(本籍)	うえ 上	かま 釜	かね 兼	と 人
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	薬	博	第	1 2 号
学位授与年月日	昭和 4 3 年 3 月 2 6 日			
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当			
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 薬学専攻			
学位論文題目	ピラズロン誘導体における分子間電荷移動 性の研究			

(主 査)

論文審査委員 教授 岡 野 定 輔 教授 加 藤 鉄 三

教授 亀 谷 哲 治

## 論 文 内 容 要 旨

二成分間に何らかの相互作用が生起して錯体が形成される場合、それらの相互作用には共有結合から van der Waals 力にいたるまで種々の結合力ならびに複雑な結合様式が関与するものと考えられている。1952年 Mulliken は従来の錯体形成の概念に量子理論に基づいた分子軌道法を導入して分子化合物に関する統一的な解釈を試みた。この理論はその後いくたの検討を経て確立した概念となり、今日では分子間相互作用を電子レベルより検討する方法として多くの分野でその有用性が認められている。薬剤学領域においても近年電荷移動錯体の考え方は医薬品の可溶化、安定化等に応用され、有用な知見が得られつつあり、また配合変化の機構解明にも有力な手段となりうるものと考えられる。

これら電荷移動の見地からの分子間相互作用の研究における理論的ならびに方法論的な進歩は複雑な錯体の性状の解明を可能とし、同時に錯体形成にあずかる成分分子の電子的ならびに物理化学的性状に関する知見を得ることを可能にした。

ピラゾロン系解熱鎮痛剤であるアミノピリンおよびアンチピリンについては数多くの医薬品との間で湿潤、液化、着色、沈澱などの物理化学的な配合変化の例が知られているが、一方分子化合物を形成せしめてより有用な形態となし得ることも知られている。ピラピタール、サリピリンヒブナール等は後者の代表的な例である。

本研究においてはアミノピリンを中心とするピラゾロン誘導体と P-キノロン類および安息香酸誘導体との分子間相互作用を電荷移動の観点から検討し、それらの結果からピラゾロン誘導体における電荷移動型相互作用性を明らかにすることができた。

### 実 験 結 果 及 び 考 察

#### I ピラゾロン誘導体と P-キノロン類との電荷移動型相互作用

ピラゾロン誘導体と P-キノロン類との混液は 400~500 m $\mu$  付近に  $\lambda_{max}$  を有する左右対称でかつ幅広い新吸収帯を与える。これら新吸収帯の  $\lambda_{max}$  は P-キノロン類の電子親和力の増大につれて長波長部に位置し、また溶媒の極性の増加にともない長波長移動するなど電荷移動スペクトル特有の挙動を呈する。

連続変化法ならびに Benesi-Hildebrand の式 (B-H 式) による検討結果から、これら新吸収帯は成分モル比 (1:1) からなる錯体の形成に起因することを明らかにした。

そこでP-キノロン類の中では強力な電子受容体であるクロラニルとピラゾロン誘導体との錯体の生成定数K, 分子吸光係数 $\epsilon$ , 結合エネルギー $\Delta H$ をB・H式より求め, また分光法より得たピラゾロン誘導体のpKaならびに $w$ -HMO法より算出した最高被占軌道エネルギー準位を示すパラメーターMh.o.をTable I に掲げた。

Table I から明らかなように錯体の $\lambda_{\max}$ とMh.o.値との間には良好な並行性がみられる。

Table I Data for the Complexes Formed between Pyrazolone Derivatives and Chloranil in  $(CH_2Cl)_2$

Pyrazolone derivatives	Temp. (°C)	$\lambda_{\max}$ (m $\mu$ )	$\epsilon$	K	$-\Delta H$	a)	
				L./mole	kcal/mole	pKa	Mh.o.
Antipyrine	25	494	1180	0.519	2.01	1.50	0.2735
	35	497	1180	0.464			
Aminopyrine	25	508	318	14.1	2.61	5.10	0.2361
	35	504	320	12.1			
4-Aminoantipyrine	25	520	1090	26.5	2.81	4.10	0.2061
	35	515	1000	22.7			
4-Isopropylantipyrine	25	483	500	0.345	2.24	1.30	0.2508
	35	485	500	0.305			
4-Bromoantipyrine	25	460	666	0.410	2.38	0.05	0.2542
	35	462	670	0.359			

a) Energy level of the highest occupied molecular orbital (unit in  $\beta$ )

また $\Delta H$ はいずれも2~3 kcal/moleの値を示す。これらの結果は両者間の相互作用に電荷移動が関与することを示すものであり, その中でピラゾロン誘導体は電子供与体として錯体形成にあずかるものと考えられる。なおK値とpKaとの間に並行性が認められることから, ピラゾロン誘導体はMullikenの分類に従えばn-型電子供与体(n-donor)に属するものと推定される。

分子のイオン化電位 $I_p$ に対応する値としてはsimple LCAO MO法から得られるMh.o.値で近似されるが, この理論的な計算値が0.50以下の時は良好な電子供与性を有することが経験的に知られている。Table Iから明らかなようにピラゾロン誘導体のMh.o.値はいずれも0.260以下の値を示し, かなり良好な電子供与性を有することが予想される。なおK値とMh.o.値との間には必ずしも並行性が認められないことについてはピラゾロン誘導体の4位置換

基の立体障害に起因するものと考えられる。K, pKaおよびMh.O.の各値から予想して4位に塩基性置換基を有するアミノピリン, 4-アミノアンチピリンの電子供与性はかなり強力なものと考えられる。

## II ピラゾロン誘導体と安息香酸誘導体との相互作用

安息香酸誘導体とアミノピリンを中心とするピラゾロン誘導体との混合により生ずる種々の物理化学的な変化について定量的ならびに定性的な検討を行ない, 両者間の相互作用の機構を明らかにするとともに, 本研究の目的であるピラゾロン誘導体の電子的性状ならびに相互作用性についてさらに理解を深めた。

a 水溶液中における相互作用 アミノピリンまたは4-アミノアンチピリン存在下の安息香酸誘導体の溶解度はpH変化の影響を補正しても明らかに上昇し, またそれらの水溶液については各成分単独の場合とは異なる吸収スペクトルが観察される。一方アンチピリン4-イソプロピルアンチピリンの存在下では溶解度ならびに吸収スペクトルの変化は観察されない。そこでアミノピリン-安息香酸誘導体系について以下の検討を行なった。

屈折率測定法および新吸収帯についてのB・H式による結果はいずれも成分モル比(1:1)の錯体の形成を示持する。溶解度法ならびに吸収スペクトル法より求めた錯体の生成定数は前者の場合が後者の場合よりも大きな値を示した。吸収スペクトル法より観察される生成定数は主として電子的な相互作用, 例えば電荷移動型相互作用の結果を示すものと考えられる。一方溶解度法から得られる生成定数が大きな値を示すことについては, 吸収スペクトル法で観察されるような電子状態の変化に基づく相互作用に加わって双極子-双極子, 分散力, 水素結合などのdriving forceが関与した総合的な相互作用の結果を観察しているためと考えられる。

アミノ安息香酸類の蛍光はアミノピリンの存在下で消光されるがアンチピリンではほとんど消光されない。Stern-Volmerの式よりm-アミノ安息香酸-ピラゾロン誘導体系の消光定数を求めたところ溶解度法の場合よりもさらに大きな値を示した。蛍光消光法からは励起状態における相互作用が観察されるが, その消光機構としては錯体形成に基づく静的消光の他に動的消光も同時に関与することが推定されるため, それらの結果を含んだ大きな値が得られたものと推察される。

以上のように測定方法により錯体の生成定数が異なることは水溶液中における相互作用が複雑なことを思わせる。

b アミノピリンと安息香酸誘導体との相互作用の機構 アミノピリンと安息香酸誘導体との間で形成される可溶性錯体の結合部位, 結合様式などに関する知見を得るため錯体に起因する新

吸収帯について吸収スペクトル法ならびにフロンティア電子法による検討を行なった。錯体の吸収スペクトルは pH によりかなり影響を受け、酸性およびアルカリ性側では消滅する。このことは錯体形成が両成分の解離状態と密接な関連を示すことを示している。錯体形成は溶媒の種類によつてもかなり影響される。また錯体の  $\lambda_{\max}$  は溶媒の極性の増加にともない青色移動し、ことに hydroxylic な溶媒中では、溶媒の極性の尺度である Z 値と  $\lambda_{\max}$  から得られる遷移エネルギー  $E_T$  値との間に勾配負の直線関係が認められた。これら溶媒効果の結果から新吸収帯は  $n \rightarrow \pi^*$  遷移に帰属される。

( $\text{CH}_2\text{Cl}$ )<sub>2</sub> 中においてアミノピリンと安息香酸誘導体との錯体の生成定数  $K$  を B·H 式より求めたところ、*m*-、および *p*- 位置換安息香酸誘導体の Hammett の  $\sigma$  値と各錯体の  $K$  値との間にはほぼ並行する関係が認められた。この結果は安息香酸誘導体のカルボキシル基のプロトン放出性が錯体形成と直接的な関係にあることを示すものと思われる。

一方プロトン受容体としてのアミノピリンの相互作用部位はジメチルアミノ基と考えられる。その理由としては、アンチピリン、4-イソプロピルアンチピリンでは錯体形成が認められないこと、酸性側ではジメチルアミノ基がプロトン化され錯体形成が妨げられること、さらにアミノピリンの  $\pi$  電子密度はジメチルアミノ基の N 位が最大値を示すことなどから支持される。これらの結果からアミノピリンと安息香酸誘導体との相互作用には水素結合の関与する可能性が推定される。

しかしながら新吸収帯の形が左右対称でかつ幅広いものであることはこの吸収帯の出現に電荷移動が関与することを思わせる。フロンティア電子法により両成分間における電荷移動の起きやすい部位について定性的な検討を行なったところ、電子供与体としてのアミノピリンのカルボキシル基の酸素位、電子受容体としての安息香酸誘導体のカルボキシル基の炭素位との間でもつとも電荷の移動が起きやすいことが予想された。

すなわち錯体の安定化には前述の水素結合の他にこのような電荷移動が協同してあずかるものと考えられ、アミノピリンの強力な電子供与性からも妥当な推論と考えられる。

## 結 論

ピラゾロン誘導体の電子的性状ならびに相互作用性について電荷移動の観点から検討し以下の知見を得た。

1) ピラゾロン誘導体は良好な電子供与性を有するが、4位に塩基性基が置換されるとその電子供与能は強められ、n-donor としての挙動を示す。

2) ピラゾロン誘導体とp-キノロン類との相互作用は電荷移動型のものである。

3) ピラゾロン誘導体と安息香酸誘導体の相互作用は主として水素結合ならびに電荷移動などが協同してあがる複雑な機構が考えられる。

4) アミノピリンと安息香酸誘導体との錯体の生成定数は測定方法により異なる値を示す。

これらの結果はいずれもピラゾロン誘導体の複雑な相互作用性の中でも電荷移動型相互作用性を示しているものと推定される。

## 審査結果の要旨

1952年Mullikenは従来の錯体形成の概念に量子理論に基づいた分子軌道法を導入して分子化合物に関する統一的な解釈を試みた。これら電荷移動の見地からの分子間相互作用の研究における理論的ならびに方法論的な進歩は複雑な錯体の性状の解明を可能とし、同時に錯体形成にあずかる成分分子の電子的性状ならびに物理化学的な性質に関する知見を得ることを可能とした。薬剤学領域においても近年電荷移動錯体の考え方は医薬品の可溶化、安定化等に應用され、有用な知見が得られつつあり、また配合変化の機構解明にも有効な手段となりうるものと考えられる。

ピラゾロン系解熱剤であるアミノピリンおよびアンチピリンについては数多くの医薬品との間で湿潤、液化、着色などの物理化学的な配合変化の例が知られているが、一方分子化合物を形成せしめて有用な形態となし得ることが知られている。本研究においてはアミノピリンを中心とするピラゾロン誘導体とp-キノロン類および安息香酸誘導体との分子間相互作用を電荷移動の観点から検討した。なお相互作用により生ずる溶液中の物理化学的な変化の観察は主として吸収スペクトル法により行ない、また溶解度法、屈折率測定法、および蛍光消光法による定量的ならびに定性的な検討を行なつた。さらに得られた実験結果について分子軌道法の観点から考察を加えて以下に述べる結論を得た。(1)ピラゾロン誘導体は良好な電子供与性を有するが、ことに4位に塩基性基が置換されるとその電子供与能は強められ、 $\pi$ -型電子供与体としての挙動を示す。(2)ピラゾロン誘導体とp-キノロン類との相互作用は電荷移動型のものである。(3)アミノピリンと安息香酸誘導体との錯体の生成定数は測定方法により異なる値を示す。(4)アミノピリンと安息香酸誘導体との錯体に起因する新吸収帯は $n \rightarrow \pi^*$ 遷移に帰属される。(5)ピラゾロン誘導体と安息香酸誘導体との相互作用は主として水素結合ならびに電荷移動などが協同してあずかる複雑な機構が考えられる。これらの結果はいずれもピラゾロン誘導体の複雑な相互作用性の中でも電荷移動型相互作用性を示しているものと推定される。本研究からピラゾロン誘導体における分子間相互作用性の一面を明らかにすることができたが、これらの知見はピラゾロン系医薬品の可溶化、安定化ならびに配合変化の機構解明の一助となり得るものと考えられる。

以上の如く本研究はピラゾロン誘導体の分子間電荷移動性の研究上、新しい知見を加えたものである。よつて本論文は学位を授与するに値するものとする。