

新たに開発合成された Gd-DTPA (EDA) に関しては、DU-145 腫瘍から副腎への転移部位も T1 画像より見つかり、かなり詳細に MRI 計測を行なうことができた。Fig. 4-3-19 の Gd-DTPA (EDA) 投与前後の MRI-T1 像から、Gd-DTPA (EDA) 造影による強調部位が発見され、そのマウスの解剖とそのサンプリングしたマクロの写真 (Fig. 4-3-21) とミクロの写真 (Fig. 4-3-22) の対応した組織学的知見により、DU-145 移植前立腺がんより左副腎に転移した腺がんであることが明らかにされた。これは正に Gd-DTPA (EDA) の投与後 30 分以内の造影効果を如実に実証化したことになる。今後、その組織内の Gd 元素の取り込み部位を、組織化学的にまた、SEM-EDX 電顕元素分析画像システムを使用した検証が求められている。

従来の造影剤であるオムニスキンの MRI 像に比較して、開発された造影剤である Gd-DTPA-D1-Glc (OH) と Gd-DTPA (EDA) の今回の前立腺がん移植腫瘍組織への親和性に関して、言及するとすれば、ある程度の腫瘍親和性は出ているのではないかと考えられる。その根拠は、腫瘍組織構造の MRI-T2 画像において、オムニキンよりも Gd-DTPA (EDA) の方が、鮮明に出ていることから示唆されたからである。

4-3-4 今年度の実験操作に対する問題点

今後の問題として、MRI 造影剤の投与前と後での同じ画像的切り口面、すなわち水平面での画像切り口の深さの再現性が要求される。これは、マウスの固定台に対してアクリル板での 2 枚のリング状のプロープの水平位置の固定化ができるように、現在設計中である。MRI の計測のスピードの問題がある。現在の計測時間は積算時間を含めると長すぎる。積算時間の短縮と画質の確保が、今後、オペレーターとの連携で計測時間の 3 分間や 5 分間の短縮化の改善が必要である。その技術的向上が実験者自らに要求されているように思われるが、使用する MRI 装置が臨床に使用されているものに対しては、その操作利用範囲に限界があり、臨床検査技師との分担になる可能性がある。また、尾静脈血管に最初から導入した管から、薬剤を静かに注入できるシステムづくりも準備していく必要があると思われる。

また、開発された造影剤 Gd-DTPA (EDA) の投与後の T2 像に与える影響に支障を来している可能性も出てきている。それは、投与することにより投与前の腫瘍組織内の詳細な画像がかき消されている可能性である。確かに腫瘍組織内水分子のスピン緩和に影響を与えていることには変わりないので、投与前に十分な T2 画像情報を取得した上で、この Gd-DTPA (EDA) 造影剤の投与を開始して、T1 画像を詳細に検討すべきものとする。

4-3-5 合成開発造影剤の組織学的評価結果の考察と今後の検討課題

(1) 本研究分担評価の意義とその価値：

我々の大きなメリットは、MRI 計測後、その生きた組織のサンプリングを行い、必ずマクロ的にもミクロ的にも組織学的検証を行なう点にある。この検証なくしては、MRI 像のより正確な組織学的対応が付ける事ができず、はっきりした詳細な強調画像の解釈が不可能ではないか？との反省に基づいている。組織学的検証無くして、この画像の正確な造影評価は実に困難を極めるとの見地に立って、この研究班の共同研究に臨んでいる。

さて、その造影画像の組織学的側面から評価そのものは、新しく開発合成された造影剤そのものが、従来の造影剤と比較して、如何ほどに改善されているのであろうか？現実的なMRI計測側の評価と相まって、臨床学的応用評価の迫力には劣るが、確実なGd元素を目的組織、特にがん組織に送り込んでいるのであろうか？今までその検証は、ミクロ的には何ら対策が練られていない。MRI像の空間的分解能は3 mmとされている。これはマクロの世界でしか評価できないが、これら計測した同じ検体の慎重なサンプリングと慎重なオリエンテーションを行わない限り、貴重な検体組織からは目的のGd元素を検出できない。これはマクロからミクロの世界への検証のダイナミックレンジの切り替えの現実的な困難さに他ならない。従って、それは10の3乗倍の細心の注意に相当し、同じ部位を対応させる確率はその逆数になって跳ね返り、困難を極めた組織学的検証を経験的に行なうことになっている。

ここまで述べてきたことから、MRI像のがん組織にH.&E.染色組織像をセットで載せている事実は、決して容易に対応ができていないわけではない。何百枚の薄切切片作成の労力とそのH.&E.染色プレパラートの中から1枚のスライドを探し出す根気が、必要となる。その薄切切片の切り出す深さもMRI装置のソフトで機械的に切り出すのとは、大きく異なる。現実的に3 μ mを1枚1枚切り出して、しかも何百枚もの染色を施している。そこで、その見つけ出したそれらの画像一致とその知見が大変貴重になる。

このような貴重な組織化学的画像の空間分解能は1 μ mであり、詳細な生体情報を提供している。これら膨大な形態学的情報をこの貴重な組織化学的染色画像から取得するには、実は通常10年間位の経験的修練を要するので、誰でもすぐに正確な病態学的解釈ができるものではないことも事実である。従って、このような経験的背景の元でのMRI-T1像とT2像に対する組織化学的対応の病態学的画像は、価値の高い情報を提供していることには間違いがない。また、その病態学的画像は最終的判断を下すものである。

今までに放射線領域でのMRI画像を多く拝見してきたが、臨床に於いては上記のような組織化学的検証は先ず有り得ない。実験的腫瘍モデル動物であるが故の、特権でもある。この動物実験段階でこそ、このような病態学的検証を十分行なうことが、臨床段階で問題を起こすことなく、今回の班研究の表題にある造影剤の開発・検証の最大の目的に適っている。

しかしながら、純度の高い、しかも量的に確保された開発合成化合物であることがスタートポイントであることには変わらない。今回提供されたGd-DTPA-DI-Glc(OH)とGd-DTPA(EDA)の化合物も、我々のMRI-T1やT2画像の実験データからは、それなりの腫瘍親和性が出ている事実が、見つけられた。従って、これらの化合物の物性データと合成プロセスの記録を元に、論文作成は可能であると考え。今後、合成者とその化合物の物性データを持ち寄って、論文作成への段階に持って行く価値はあると考える。なぜなら、上記の化合物の*in vitro*の物性計測、例えば、¹H-NMR, IRスペクトル、MSスペクトル、特性X線測定、パルス磁場勾配型核磁気共鳴装置(ミニスペック)計測による結合性(T1 relaxation rate/sec)、誘導結合プラズマ発光分光分析装置(ICP-AES)による血清アルブミンやがん培養細胞との結合性の計測、¹⁵³Gdラベルによるラット血清との親和性溶出プロファイル測定等の基

礎データとの対応を付けて行く必要がある。今までに蓄積されたデータの活用も、今後有益なものにしていく必要性を認める。

(2) 本研究分担評価の総括：

- 1) MRI の T2 像での強調部位は、共通して腫瘍組織の Viable な細胞領域であることを証明し得た。(Figs. 4-3-15, 4-3-16, 4-3-22)
- 2) MRI の T1 と T2 像の比較により Gd-DTPA-D1-Glc(OH)造影効果により、腫瘍組織内の強調部位の面白い一致と不一致領域の異なる組織学的検証から、その原因が解明でき、そのチャンスを作った。(Figs. 4-3-15, 4-3-16)
- 3) MRI の T1 像は、Gd-DTPA(EDA)の造影効果により、副腎に転移した腫瘍組織を MRI-T1 画像上強調できる事実が得られた。(Figs. 4-3-19, 4-3-20, 4-3-21, 4-3-22)
- 4) SEM-EDX 装置の導入により、造影剤を投与後の目的組織内の凍結切片上やパラフィンブロックを面だした表面から Gd 元素の存在と腎臓組織内局在分布を検証できる可能性を提示できた。(Figs. 4-3-6, 4-3-7, 4-3-8)
- 5) SEM-EDX 装置の導入により、投与前の造影剤結晶や溶液の含有組成元素の Gd 元素以外の不純物 NaCl の混在、特に合成の源材料である $GdCl_3$ が合成物に混入している可能性があり、合成された Gd-DTPA-D1-Glc(OH)と Gd-DTPA(EDA)に共通して存在していた事実を走査電子顕微鏡に導入した X線元素分析スペクトルとその元素のマッピング像から明らかにした。(Figs. 4-3-10, 4-3-11, 4-3-17, 4-3-18)

(3) 本研究分担評価の今後の検討課題とその方針：

- 1) 今後、より造影効果のある化合物の合成開発ができた段階で、第一年目に検証した技術、すなわち SEM-EDX エネルギー元素分析チャートとマッピング像の計測により、目的とする移植腫瘍モデル組織内、および体内正常臓器組織内の経時的変化の Gd 元素の定量化とその局在分布を明らかにすることで、新たに開発合成された造影剤の体内動態を明らかにする。
- 2) より造影効果のある化合物の合成開発ができた段階で、その物性の分析結果を参考にし、組織化学的 SEM-RDX 元素分析や MRI 像の経時的変化の追跡により、移植腫瘍動物の体内動態の相関性を見たい。
- 3) 新たに開発合成された造影剤の投与前後の MRI-T1 と T2 像の計測画像に対応した組織化学的検討を行い、確かに腫瘍組織内に取り込まれている事実とその経時的変化を MRI 計測により追跡して、最後に組織学的形態像の対応を付ける。
- 4) MRI 画像に見る T1 と T2 像のスピン緩和過程と赤外分光領域で見える振動緩和過程の相互関係が、組織内水分子による水素結合様式を明らかにすることで、形態学的組織化学から示唆できるものが多いと考えられるので、今後更に種々の生体分子の水溶液にて、

赤外分光学的計測で追及する価値があると思われる。しかしながら、スピンの緩和過程と O-H の水素結合の振動緩和過程の時間的オーダーの違いが有るために、今後どのような融合と理論的関連性を付けて、解釈をして行くのかが、今後の大きな課題となりそうである。そのためには、中赤外領域のみならず、遠赤外のテラヘルツ波領域における水分子の回転運動領域からも、生の移植腫瘍組織内水分子の分光計測結果も考慮した、幅広い見方と洞察力でアプローチしていく必要があると思われる。

- 5) 滋賀医科大学にある動物用の拡散型 7T-MRI 装置を共同利用させて頂く予定を組んだので、今後、より詳細なイメージの計測とその解析が、期待できるものと思われる。
- 6) 来年度、合成を分担する班長グループにリクエストする項目としては、先ず合成された物質の精製を十分に行い、毒性試験を終えた段階で、化合物の *in vitro* の物性計測、例えば、¹H-NMR, IR スペクトル、MS スペクトルの基礎データを付けて、班員に *in vivo* 評価の判断を仰いで頂きたい。また、いつでも同じ化学組成の化合物、すなわち再現性のある合成過程で行なえる技術と慎重さが要求されると思われる。今までそれぞれの分野で長年培ってきた最高の技術と情熱で、それなりの予算を工面して投入している。今年度分配されている予算は、手伝わせているポストドクターの賃金を無視しても、現在、本研究課題に投入している予算にははるかに及ばないでいることも、配慮すべき点の 1 つと言えよう。
- 7) 本研究課題で、目指す化合物の有用性を遺憾なく発揮するためには、臨床応用に重点を置いているが、今までの合成物の基礎データを生かす方向でまとめる必要性も出てきているように思われる。その 1 つに、開発合成造影剤である Gd-DTPA-D1-Glc (OH) の *in vitro* の物性計測、例えば、¹H-NMR, IR スペクトル、MS スペクトル、特性 X 線測定、パルス磁場勾配型核磁気共鳴装置(ミニスペック)計測による結合性 (T1 relaxation rate/sec)、誘導結合プラズマ発光分光分析装置 (ICP-AES) による血清アルブミンやがん培養細胞との結合性の計測、¹⁵³Gd ラベルによるラット血清との親和性溶出プロフィール測定等の基礎データがかなり揃っているようにも見受けられる。従って、Cl 元素の混入の問題を解決して、今一度、Gd-DTPA-D1-Glc (OH) と Gd-DTPA(EDA) を精製して、*in vivo* 評価班に回して頂ければ、今年度報告したデータの再現性も含めて取り直すことは可能である。
- 8) 本研究課題の推進には、各段階毎に論文報告の義務が課せられていることは、どの研究班でも共通である。従って我々は Gd-DTPA-D1-Glc (OH) と Gd-DTPA(EDA) の直接の合成担当者と合成プロセスとその新規性を議論し、それらの *in vitro* の持てる種々のデータと、上記で示したデータ(Figs. 4-3-15, 4-3-16), (Figs. 4-3-19-22)、及び(Figs. 4-3-10-11, 4-3-17-18)とを照合しながら、論文作成への打ち合わせを協議したいと考えている。現在、不足している腫瘍組織内 SEM-EDX の X 線元素分析データとその組成元素 Gd, P, S, K, and Na のマッピング像の計測である。これらのデータが取得されしだい綿密な打ち合わせに入りたい。

- 9) 今後、新たな臨床応用に適していることの検証後には、その化合物が供給されるものと期待はしているが、先日配布された3種の化合物(No. 1, 2, 3)の精製を、今一度、お願いしたい。今回の報告書には、No. 2(Gd-DTPA(EDA))とNo. 3(Gd-DTPA-D1-Glc(OH))の化合物の検証を実験腫瘍動物で終えているので、今年度末には残り時間でNo. 1のAssymmetric Gd-DTPA-D2-2Glu(OH)の検証を、投与前後のSEM-EDX分析とマッピング及びMRI-T1, -T2像の計測を予定している。
- 10) 本研究班の研究課題は、臨床応用面から見た緊急の要望に思えるが、MRI-T1像とT2像の枠を超える造影剤でなければ生き残れない、過当競争の中にある問題と捉えている。そのためには、空間分解能を改善する方向と、従来が発想が血管造影から出発しているが、元々糖代謝にアクティブな腫瘍親和性の高い造影剤を目指していたようにも見受けられる。そこで、今後どの方面で絞りを掛けて、合成開発を進めていくのかも、見定めていく必要がある。我々は、どの方面に的を絞っても臨床応用からの貴重な要望に答える必要がある。もう少し、今までの反省に立って、臨床応用からの当事者からの真剣な要望を本班会議にて一同に聞きだして、協議の必要性を感じる。2番目の必要性として、研究成果の集大成のグループが必要ではないだろうか？これは今後最終年度に向かい必要不可欠の作業グループとなるように思える。3番目は、上記の2つの最初と最後をはっきりさせて、常にフィードバックの効く研究体制を、各研究班員の研究領域を有機的連携によって、よりしっかりと構築していく必要性をこの中間の研究成果報告書において提案しておきたい。
- 11) 従来より、生鮮の凍結切片腫瘍組織内の水分子の振動分光学的挙動を予測しながら、凍結切片組織内の生体分子の組織内分布、特にタンパク質2次構造の各成分の比率等のマッピング像を観測してきた立場から、実際の生きた実験腫瘍モデルマウスのMRI-T1とT2像を観測できる機会にふれ、大変感謝している。これらの画像間の関連性を直接結びつけるには、スピン緩和と振動緩和の間には、対象とする緩和の時間的開きと観測する空間的分解能においてまだ大きな開きを感じるが、生体内水分子の挙動において共通性を持たせた、腫瘍組織特異性をキーワードに造影効果をさらに追求することは、それなりの期待感に溢れている。
- 12) 今後の方針としては、もう少し造影効果の本質に議論を持って行き、何を持って造影効果があると言ふべき画像診断と言っているのかが、本研究班において明らかにすべきではないだろうか？確かに放射線診療科で間に合わない造影剤では仕方がない。血管造影にどうして拘るのかも明らかではない。また、投与して迅速な診断画像が出ることは望ましいが、血液成分との親和性は12時間後位であるとの*in vitro*のデータにギャップを感じる。ポルフィリン誘導体の光増感剤には各種申請されているが、早いもので体内腫瘍組織親和性は投与してから2時間目から5時間目にピークを迎える。MRI画像診断では、投与前と後の画像が核磁気内に身体がセットされている間(10分間)に、計測ができるのが理想的ではある。ましてや腫瘍組織に至る血管までもが経時的に追跡できるに越したことはない。すでに、臨床放射線医学領域では次世代の造影剤の目論見が出来上

がっているのかも知れないが、我々の処までは届かない。嫌気的低酸素濃度域である腫瘍組織内血管にまで、果たして短時間内に到達し得るものであろうか？また、糖代謝に特異的腫瘍組織への到達時間は、果たして短時間のスケールで評価して良いものであろうか？ある腫瘍の種類にも限定したものにたゞざるを得ない。それでは、それ以外の腫瘍に対する造影剤としては、時間オーダーの体内糖代謝の時間を必要とするものとしての有用性に探りを入れるのも一案と言えよう。従って、放射線診療科で率先力として功を發し得るアプローチと、基礎的研究を重視した前臨床学的研究を重視したアプローチの2段階構えで臨むことを提案したい。

13) 前臨床学的研究を重視したアプローチには、決して率先的臨床研究のペースに振り回されること無く、新たに開発合成した造影剤に対して、着実に動物実験のデータを積み上げて報告していく必要があると考える。従って、そのことが逆に臨床応用に貢献し得るものが出てくる可能性を引き出すことにもなるのではないだろうか？それは、必ず研究成果を報告する義務を果たし得ることにもなるからである。

14) 少なくとも我々は、開発合成して提供を受けた No. 2 (Gd-DTPA(EDA)) と No. 3 (Gd-DTPA-D1-Glc (OH)) に対して、従来のオムニスキャンと比較して、MRI-T2 像のヒト前立腺がん由来培養細胞 (PC-3) の移植による腫瘍モデル組織内増強効果 (Fig. 4-3-15: No.3) と、MRI-T1 像のヒト前立腺がん由来培養細胞 (DU-145) の移植による腫瘍から副腎に転移した腫瘍組織を新たに投与後 30 分後に造影し発見できた事実を中心に、投与前後の MRI-T1 と T2 像とその腫瘍組織に対応する組織化学染色像を新たに提示できた。さらには、投与前後における、合成された造影剤の客観性を持たせる SEM-EDX 分析装置による新たな Gd 元素マッピング像を提示することができたことは、従来の MRI 研究に少しなりとも新規性を加えることができるものと結論し、本年度の研究報告とする。

5. 構造—活性化相関の解明

5. 構造—活性化相関の解明

岡野 孝

5-1 計算化学的手法を用いた、ガドリニウム(III)錯体の触媒作用による水の核磁気共鳴緩和機構の考察と緩和能の高いガドリニウム(III)錯体分子設計のための環状配位子の構造と安定性の考察

本開発研究では、水溶性ガドリニウム(III)錯体の高いスピン多重度による環境水中の水素核との磁気双極子間の双極子相互作用を利用して、磁気双極子励起緩和能力が高いMRI造影剤を開発することを目的としている。したがって、そのための分子設計においては、この磁気双極子緩和がどのように起こるのかの反応機構の解明は非常に重要で、反応機構が解明されれば、それに基づいて緩和反応にふさわしい分子構造を設計することが可能になる。この緩和機構は、ガドリニウム(III)錯体に配位しているスピン飽和している水分子の水素核が八重項ガドリニウムイオン(+3)と磁気双極子-磁気双極子相互作用を起こすことで励起緩和して磁氣的基底状態に戻った水分子が配位子交換により磁氣的励起状態にある水分子と入れ替わることで、環境水全体が励起緩和すると考えられている。したがって、ガドリニウム(III)錯体と配位子としての水分子の配位結合の強さや配位子交換速度を計算化学的に見積もることで、良好な造影剤になると期待される分子構造を設計する指針が得られると期待される。

昨年度の研究では、半経験的量子化学計算 (PM3 法[1]) を用いたガドリニウム(III)錯体の配位水分子の配位子交換機構の探索を行った。その結果は、PM3 計算レベルでは当然予想される 9 配位構造のほかに 10 配位構造が安定に存在することが期待される結果を示した。反応機構的には、9 配位構造に水 1 分子が接近し約 71 kJ/mol のエネルギー障壁を経由して 10 配位構造に至る過程が予測された。しかし、希土類元素錯体の配位数は 9 で 10 配位構造のガドリニウム(III)錯体の存在は極めて疑わしく、また、このエネルギー障壁も室温で拡散律速に近いような速い反応であるべき配位子交換の活性化エネルギーとしては大きすぎると考えられた。このような異常な構造の安定性予測や過大なエネルギー障壁予測は、計算精度の低い半経験的量子化学計算法である PM3 法に由来している可能性がある。そこで、本年度の研究では、計算の条件をより精度の高い結果を得るため、計算時間は半経験的な計算法に比べて飛躍的に長くかかるが、より正確な結果が得られる非経験的計算法(*ab initio* 法)を用いて配位子交換反応機構を検討した。

本開発研究で分子設計の基礎に置いている基本構造はガドリニウムの鎖状ポリアミン、ジエチレントリアミン 5 酢酸 (DTPA) 錯体(Gd-DTPA)であるが、この錯体は非環状八座配位子であり、その配位構造は構造的自由度が高いため、9 配位構造の立体配座が固定されないことが考えられる。希土類元素の 9 配位錯体の立体化学はやや複雑で、Fig. 5-01 に示すように構造的には二種類の配位座 $a_1\sim a_6$, $b_1\sim b_3$ が存在する。例えば、Gd(DTPA)錯体では 3 つの窒素配位子と 5 つのカルボキシラート配位子および 1 つの水分子が配位するため立体異性体は無数に存在する可能性がある。しかし、このような構造的な自由度の高い化合物の量子化学計算では、時として計算中に他の準安定配座に最適化されることがあり、真の安定構造に到達しない可能性もある。

現在、Gd-DTPA に続いて普及している MRI 造影剤として大環状ポリアミン、1,4,7,10-テト

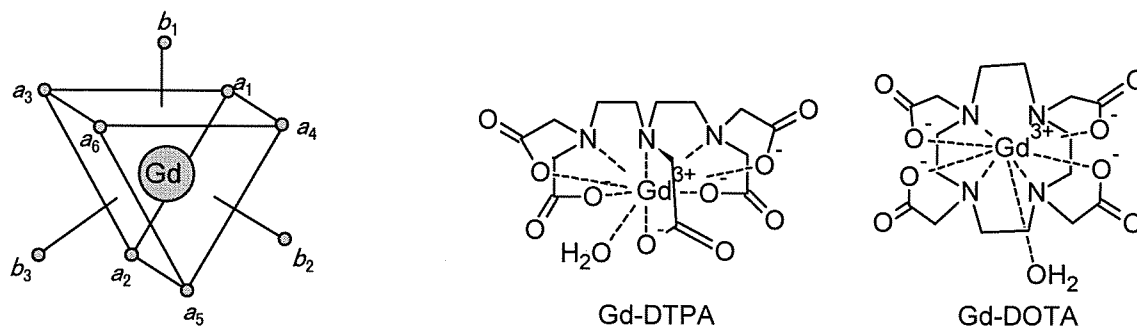


Fig. 5-01 Gd(III) 9 配位錯体の配位座

ラアザシクロドデカン-1,4,7,10-4 酢酸 (DOTA)錯体(Gd-DOTA)がある。その立体配座は構造的な余裕がないので非常に安定であり、分子化学計算においても、計算中に立体配置や立体配座の異なる構造に安定化することはないと考えられる。このように、環状ポリアミン配位子に対しては、鎖状アミン錯体のように環状アミン配位子による錯体では構造的な自由度が減少するため、計算において最初に定義した出発構造に近い安定な立体配座に容易に到達することができる。また、このように立体的な制限を設けて計算した構造では、複数の配位子のうちアミン配位子のように配位力が強い配位子の立体的な位置関係を制御して構造を組み立てることができるため、強配位子の位置関係と錯体の安定性や、さらに水分子のような弱配位子が強配位子に影響を受けて中心金属イオンとの結合が強くなったり弱くなったりするので、その配位子交換能力にも差が出るのが期待され、これらの傾向を見積もることができる。今回は、PM3 法を用いて、環の員数の異なる四座配位子である三種類の大環状ポリアミンのガドリニウム(III)錯体について計算し、それらの異性体間の安定性や水分子とガドリニウムイオン(III)の配位結合の安定性について評価した。

5-2 ガドリニウム(III)錯体の触媒作用による水の核磁気共鳴緩和機構の考察

5-2-1 方法

量子化学計算の分野で世界的に標準的に使用されているソフトウェアは米国 Gaussian 社製の Gaussian である。2009 年度にバージョンアップされて Gaussian 09[2]となった。しかし、このソフトウェアは、本来、大型計算機用に Fortran プログラムとして開発され、現在でも並列化機能を有する Fortran コンパイラと組み合わせて使われる。計算結果はテキスト形式のログファイルとして出力され最適化された分子構造の視覚化には GUI ソフトウェアを必要とするが、Gaussian 社では GaussView という視覚化ソフトウェアを提供している。利用形態としては、所属する大学等の研究機関と Gaussian 社でサイトライセンス契約を結び、ソースコードを大学内で共有し、利用する際には利用者が市販の Fortran コンパイラでコンパイルして使用する。個人研究用・小研究グループ用に Gaussian 社では MS Windows 環境で動作する実行

形式の Gaussian 09 for Windows (Gaussian 09W)と GaussView for Windows も提供している。Gaussian 09W では特別なソフトを必要としないで 4 コア CPU を有する Windows PC 上で並列に動作する。今回、Intel 社製 Core2 Quad (3.00GHz) CPU を搭載した PC (4GB RAM、OS: MS Windows 7 Home Premium (64-bit OS))上で Gaussian 09W を動かし、Gd³⁺錯体の水配位子交換機構を非経験的計算法である *ab initio* 法(Hartree-Fock 法: HF 法)で検討した。HF 法では電子相関による影響が考慮されていないので、一般には Møller-Plesset 摂動法(MP2, MP3, MP4)や密度汎関数法(DFT)を用いることで計算の精度を向上させるが、今回用いた基底関数系では MP2 法や DFT (D3LYP)法を適用すると、計算がうまく収束しなかったため、非制限 Hartree-Fock 法(UHF)計算レベルにとどめた。

計算に用いたモデル分子には[Gd(NH₃)₃(H₂O)_{*n*}]³⁺ (*n* = 6/7)を用い、基底関数には、窒素・酸素・水素には 6-31G(d)を、ガドリニウムには内殻 28 電子(1s~4d)に有効殻電荷ポテンシャル(ECP)を適用したガウシアン型基底関数(GTO)を用いた。また、この基底関数は 4*f* 電子 7 個を含むことから実際のガドリニウムの 8 重項電子状態の影響による錯体分子全体のスピン密度分布も知ることができる。ECP 関数を使うことで、本来、[Gd(NH₃)₃(H₂O)₆]³⁺では、151 電子、[Gd(NH₃)₃(H₂O)₇]³⁺では 161 電子を含むイオンであるが、それぞれ、 α スピン電子が 65 個と 70 個、 β スピン電子が 58 個と 63 個含まれる。

5-2-2 結果と考察

DFT 計算により Gd(III)錯体の安定性や水配位子の交換過程についての検討はいくつか報告されている。Cosentino ら[3]は、DTPA の二つの末端酢酸をビス(アルキルアミド)化したいくつかのモデル化合物についてガドリニウムをユーロピウムに換えて DFT 計算を行い、DTPA の 3 窒素を Fig. 5-01 の *a*₁, *b*₁, *b*₂ 位に、交換する水分子を *b*₃ 位に固定した 4 種類の配座異性体についてその安定性と、水配位子における Eu-O 結合距離とアルキル基の長さの関係を検討している。この DTPA ビスアミド系ではアルキル基の鎖長と MRI 緩和速度の増加の関係が実験的には認められているが、DFT 計算では立体配座間では安定性に大きな差はなく、Eu-O 結合距離も一部の配座異性体を除き差は見られなかった。したがって、アルキル基の長さによる Eu(III)錯体の性質の違いは、この計算からは明らかにならなかった。また、Pálinkás ら[4]は、6 種類の環状あるいは非環状の 6~8 座配位子を合成しその Gd(III)錯体の安定性や水配位子の交換速度について実験し、DFT 計算結果と比較している。実験では環状のクラウンエーテル骨格を有する配位子を用いた錯体が良好な結果を示したが、計算結果からは必ずしもこの錯体の MRI 造影剤としての優位性を示す結果は得られなかった。これらの結果は ECP 基底関数を用いる計算による Gd(III)錯体の安定性と、実際の水配位子の交換速度はあまり相関していないことを示している。

以上の例から、錯体の安定性の差を比較的精密であると考えられる DFT 計算から求め、その静的な計算結果から動的な水配位子の交換速度へと推論するのは困難であることが予想される。しかし、いくつか考えられる配座異性体間ではあまり安定性に差がないことが示されていることから、多くの配座異性体の存在が予想される場合でも、すべての異性体について計算する必要はないことが示唆される。これらの例の計算は実際に水分子が錯体に取り込まれたり、錯体から離れたりすることで水配位子の交換反応における反応速度に直接影響するエネルギー障壁を計算したものではない。まず、水配位子交換反応機構を明らかにすること

で配位子構造と交換の起こり易さ、即ち、緩和時間短縮効果の関係を明らかにすることができる。と期待される。

Gd(III)錯体上での水配位子の交換は、陽性の中心ガドリニウムイオンへの陰性の酸素非共有電子対の結合・解裂を伴う有機化学で言う「求核置換反応」である。有機化学における求核置換反応には次の3種類の反応機構が知られている。

- 1) S_N1 反応
- 2) S_N2 反応
- 3) 付加-脱離反応

1)の S_N1 反応は sp^3 混成炭素からアニオン性脱離基が最初に脱離し sp^2 混成のカルボカチオン中間体を生成し求核剤の攻撃により再び sp^3 炭素を生成する機構である。Gd(III)錯体の配位子交換機構に適用すると、まず、安定な9配位錯体から配位子分子の脱離が起こり、8配位錯体が生成した上で配位子分子が新たに結合することで9配位に戻る過程と対応している。2)の S_N2 反応は求核剤との結合形成と脱離基の結合解裂が同時に起こる機構で、配位子交換反応でも、中間に攻撃する水分子、脱離する水分子とも中心のガドリニウムからの距離が延びた遷移状態が生じると考えられる。3)の反応機構は、カルボン酸誘導体の生成過程でよく起こる反応で、カルボニル基に、まず、求核剤の攻撃が起こり、中間体として sp^3 型四級中間

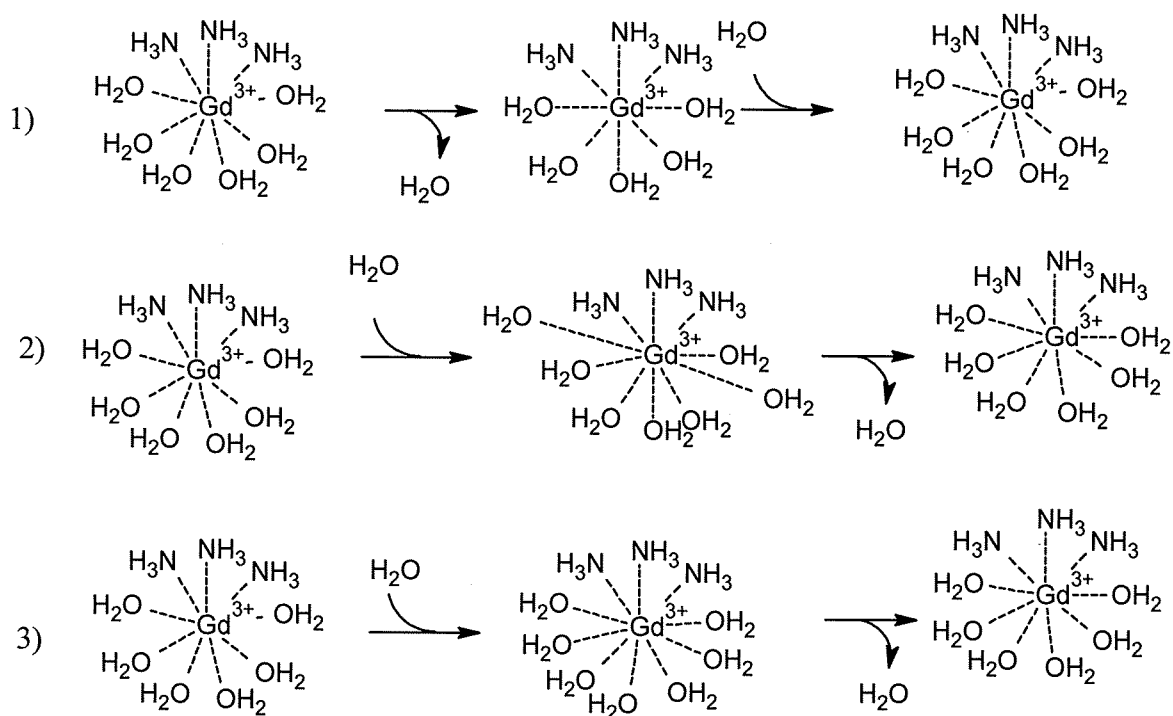


Fig. 5-02 $[Gd(NH_3)_3(H_2O)_6]^{3+}$ 錯体における水配位子交換反応の予想される反応機構:
1) S_N1 型機構 2) S_N2 型機構 3) 付加-脱離型機構

体を生成後、脱離基との結合解裂が起こり新たなカルボニル化合物を生成する機構である。配位子交換の際にも 9 配位構造から配位数が増加した 10 配位構造を生成した後に配位水分子が脱離する機構が考えられる (Fig. 5-02)。

昨年の半経験的計算法 PM3 法を用いた反応機構解析では、予想に反して 10 配位構造が安定であることが示され、Fig 5-02-3)の付加脱離機構が支持された。この反応機構によれば、ガドリニウム表面に水分子が結合する余地がなければ速い配位子交換は望むことができない。しかし、希土類元素の 9 配位状態は中心金属イオンの $d^f sp^3$ 混成軌道によるものであり、10 配位状態には相当する混成軌道がないので、この結果は大いに疑われた。そこで、今年度の計算法実験研究では、より精度の高い計算結果が期待される非経験的計算法により反応機構を解析した。

まず、 $[Gd(NH_3)_3(H_2O)_6]^{3+}$ 錯体の最適構造を、N, O, H 原子については 6-31G(d)基底を用い、Gd については内殻 28 電子(1s~3d)については有効殻電荷ポテンシャル(MWB28)を適用した GTO を用いた Gd^{3+} は 4f 軌道に 7 個電子を有する 8 重項分子であり、電荷+3、スピン多重度 8 を指定して計算した。

Fig. 5-03a と Table 5-01 に得られた最適化構造と中心ガドリニウムと 6 配位子の配位結合距離を示す。この安定立体配座構造では、Fig. 5-01 の a_1, b_2, a_2 座に窒素原子が位置する。

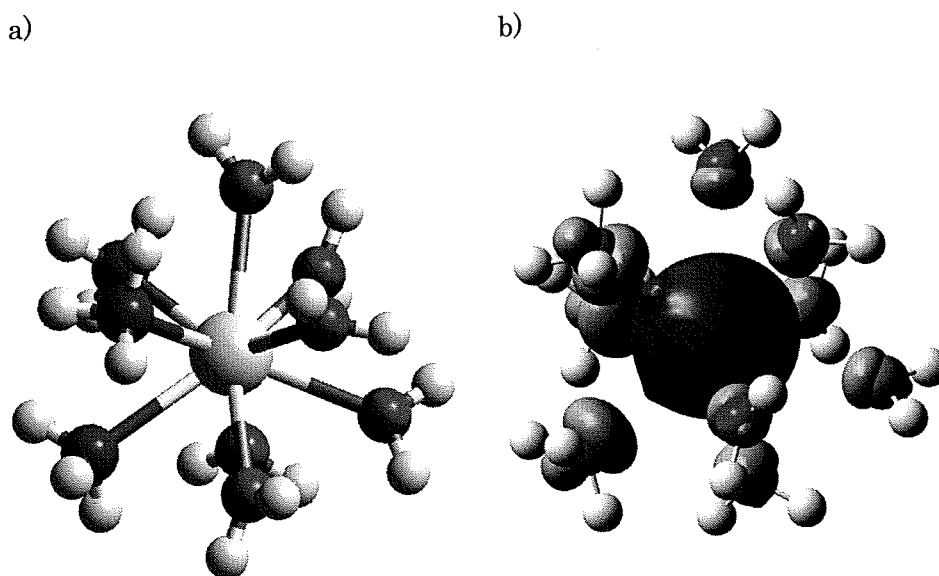
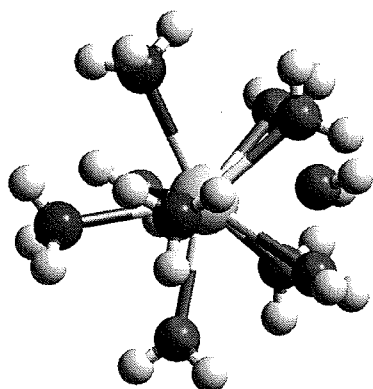


Fig. 5-03 a) UHF 法による $[Gd(NH_3)_3(H_2O)_6]^{3+}$ の最適化構造 b) $[Gd(NH_3)_3(H_2O)_6]^{3+}$ の最適化構造におけるスピン密度

Table 5-01 $[Gd(NH_3)_3(H_2O)_6]^{3+}$ の最適化構造の配位結合距離

Gd-O1	2.498Å	Gd-O4	2.521Å	Gd-N1	2.585Å
Gd-O2	2.502Å	Gd-O5	2.546Å	Gd-N2	2.584Å
Gd-O3	2.525Å	Gd-O6	2.535Å	Gd-N3	2.631Å

a)



b)

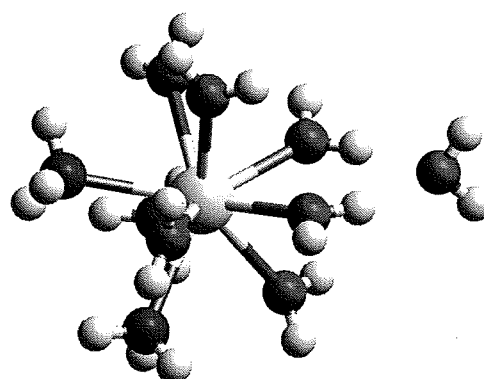


Fig. 5-04 a) $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_7]^{3+}$ の初期構造 b) $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_7]^{3+}$ の最適化構造

Gd-O 間の原子間距離が a 配位座にある酸素原子とは $2.511 \pm 0.014\text{\AA}$ 、窒素原子とは $2.585 \pm 0.001\text{\AA}$ であるのに対し、 b 配位座にある酸素原子とは $2.541 \pm 0.006\text{\AA}$ 、窒素原子とは 2.631\AA と、いずれも b 配位座にある配位子の方が原子間距離が長いので、 b 配位座にある配位子との配位結合が a 配位座にある配位子との配位結合に比べてわずかに弱いことを示唆している。Fig. 5-03b はこの最適化構造におけるスピン密度表示である。8 重項の対電子はガドリニウムの内殻 $4f$ 軌道に局在しているため、スピン密度のほとんどはガドリニウム上に存在するが、一部 Gd-N 結合、Gd-O 結合を介して窒素や酸素にもスピン密度が存在することを示している。このスピン密度の非局在化は配位結合を介して窒素原子や酸素原子の非共有電子対の一部の β スピン電子が $4f$ 軌道の α スピン電子と相互作用することで、 α 電子密度が窒素や酸素上にわずかに残ることによって起こると考えられる。窒素上により大きなスピン密度が見られるのは、窒素の非共有電子対のエネルギー準位が酸素のそれより高いため、より強くガドリニウムと相互作用するためであろう。磁氣的に飽和した水素核は直接結合した窒素や酸素に対電子密度が生成することから、磁気双極子相互作用によりスピン緩和がさらに起こりやすくなる。したがって、磁氣的に飽和した水分子が配位圏に取り込まれると効率的に磁気双極子相互作用により磁氣的励起緩和が促進されるであろうことがわかる。

次に、10 配位構造の安定性を検討するため、Fig. 5-03 の構造に水分子 1 個を置き (Fig. 5-04a)、上と同じ条件で構造最適化を行った。その結果、半経験的 PM3 法の結果とは大きく異なり、Fig. 5-04b のように後から加えた水分子は配位圏から押し出され、配位している水分子と水素結合している構造 ($\text{O}\cdots\text{H}$ 間距離: $1.897, 1.909\text{\AA}$) に最適化された。水素結合している水分子を除けばこの構造は $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ の構造最適化で得られた配座異性体と同一のものである。したがって、やはり Gd(III) 錯体の安定な配構造は 9 配位で 10 配位構造は存在しないものであり、この配位子交換反応の機構から Fig. 5-02 3) の付加-脱離型反応機構を除外できると結論できる。

Fig. 5-02 1)・2) の二つの反応機構はいずれも考えられるものであるが、これら二つの反応の

エネルギー障壁の大きさを計算した。まず、 $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ の最適化構造のうちの一つの水分子を徐々にガドリニウムから離しつつ他の原子の構造最適化を行うと Fig. 5-02 1)の中間体である 7 配位構造に至る。一般に、一つの結合の伸長ではエネルギーの単純増大を起こすのみであることから 7 配位構造はこの反応機構で中間体であるとともに遷移状態構造でもあるが、 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反応では生成するカルボカチオンが溶媒からの溶媒和により安定化するためエネルギーが若干低下し中間体となる。

Fig. 5-05 は離れていく水分子の酸素原子とガドリニウムイオンの原子間距離と全エネルギーの相対値の関係をプロットしたグラフである。また、Fig. 5-06a は最終的な安定構造を示す。結合距離の伸長によって分子は、予想通り不安定化の方向に進むが、予想に反して原子間距離が 3.05\AA を過ぎたあたりで安定化の方向に進み、最終的には初期構造よりも 22.0 kJ/mol 安定な構造に至った。Fig. 5-06a を見ると、ガドリニウムから離れていった水分子は配位してい

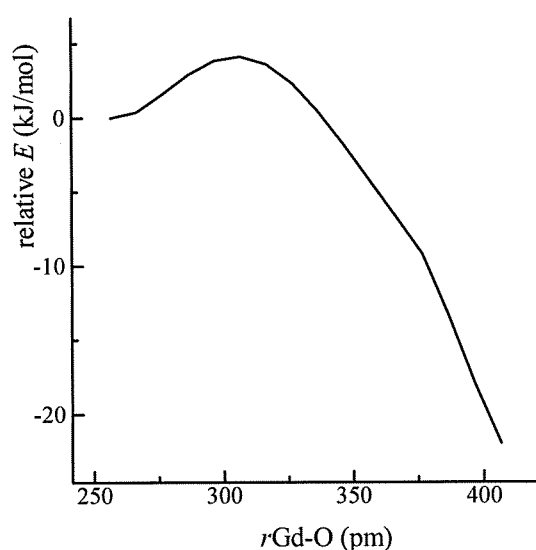
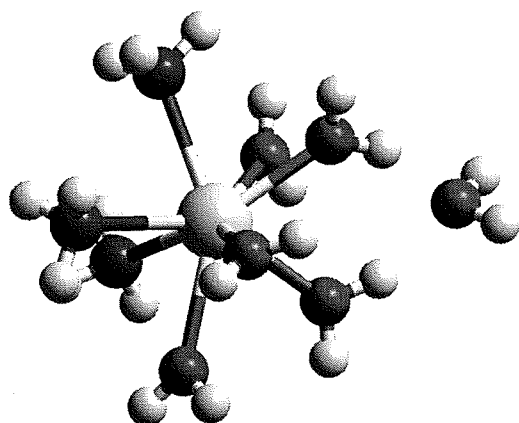


Fig. 5-05 $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+} \rightarrow [\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+} + \text{H}_2\text{O}$ 反応における Gd-O 原子間距離と全エネルギーの相対変化

a)



b)

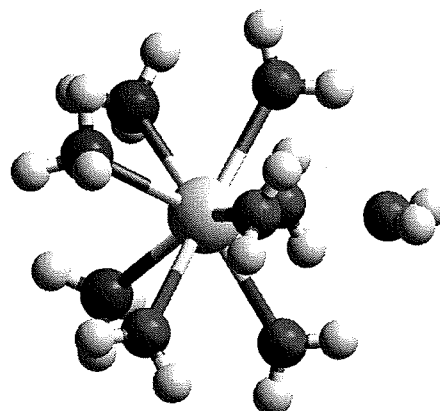


Fig. 5-06 a) $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+} \rightarrow [\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+} + \text{H}_2\text{O}$ 反応における最終最適化構造
b) 同反応における最不安定構造

る水分子と水素結合を形成していることがわかる ($r_{O\cdots H} = 1.817\text{\AA}$, 1.826\AA)。

水素結合している水分子を取り去った $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ (8 重項)を同一の条件で構造最適化し (Fig. 5-07)、水分子を単独で構造最適化(基底関数: RHF 6-31G(d))して全エネルギーを求め初期の値と比較すると、 $\{[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+} + \text{H}_2\text{O}\}$ の方が初期の $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ 構造に比べて 90.7kJ/mol 不安定であった。したがって、二個所で水素結合している Fig. 5-06a における水素結合の強さは一個所あたり 56.3kJ/mol であることになる。水の 25°C における水素結合エンタルピーは 21kJ/mol であると言われているので、この計算では水素結合エネルギーを約二倍の大きさに見積もっている。この計算過程で最も不安定な構造である Fig. 5-06b ($+4.1\text{kJ/mol}$)でも、すでに二つの水素結合が形成され始めている ($r_{O\cdots H} = 2.292\text{\AA}$, 2.265\AA)。実際の反応では、水中ですべての水分子とアンモニア分子は、反応の初めから溶媒の水分子と水素結合により溶媒和されているので反応全過程にわたって錯体分子は、一様に水素結合により安定化している。反応全体では、ガドリニウムに結合している水分子が離れていって新たに水素結合数が、系全体でわずかに増える。しかし、新たに水素結合する溶媒水分子はすでに溶媒分子間で水素結合して存在しているわけであるからこの分の水素結合が減ることになる。したがって、 $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ と水 1 分子を別々に計算して得られた全エネルギーの不安定化が 9 配位構造から 8 配位構造への変化におけるエネルギー変化とみなしてよいと考えられる。 S_N1 反応とは異なり、生成する低配位中間体の中心金属の電荷には変化ないので溶媒和の強さにはほとんど変化がなくこの 8 配位構造が、ほぼ配位子交換反応における遷移状態構造であり、そのエネルギー障壁はこの計算レベルにおいて 90.7kJ/mol である。

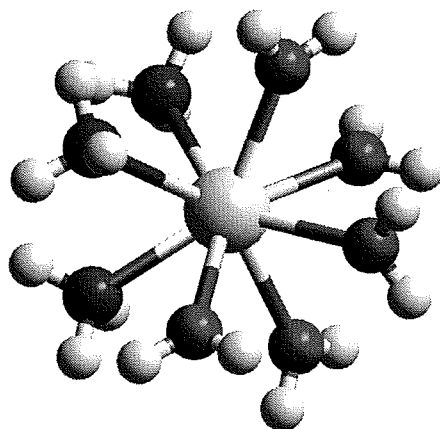


Fig. 5-07 $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ 最適化構造

Fig. 5-02 2) の S_N2 型反応機構のエネルギー障壁を求めるために、最適化した $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ 構造に水 1 分子を追加しその酸素原子とガドリニウムイオンの原子間距離を縮めていくことで全エネルギー値の変化と構造の変化を検討した。 S_N2 反応では、求核剤と脱離基の位置関係は結合する中心炭素原子を挟んで正反対の位置関係にあり、反応の進行に従って二つの結合距離が協奏的に変化する。また、反応後の立体配置が反転することが知られている。先の $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ 構造最適化で、配位している水分子には 2 種類あり、Fig. 5-01 の配位座 b にある酸素との結合の方が、配位座 a にある酸素より結合が弱い可能性が示唆された。そこで、最適化した $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ 構造のうち配位座 b にある水分子に対して

ガドリニウムを挟んで反対側の位置 (Fig. 5-01 配位座 b_1 に水分子があるとき稜 a_2 - a_6 の中心方向) に水分子を置き (Fig. 5-08a)、この水分子の酸素原子とガドリニウム原子との原子間距離を減少させてそれぞれの原子間距離における最適化構造を求め、全エネルギー値の変化を求めた。ただし、この反応は完全に対称形の反応であるので、エネルギーが最大になるまでで計算は十分である。

Fig. 5-09 に、Fig. 5-08a の構造から出発して、攻撃してくる水分子の酸素とガドリニウムイオンとの原子間距離を 0.1\AA ずつ減少させて構造最適化した時の Gd-O 距離と相対エネルギー値をプロットした。注目している Gd-O 距離が減少していくにつれてエネルギーが単純増加し、距離が 3.359\AA で最大になり、 3.259\AA で低下に変化している。この最も不安定な構造のとき、脱離しつつある水分子の酸素とガドリニウムイオンとの距離は 2.701\AA で、まだ、遷移状態以前の構造であるが、 3.259\AA になった時にはすでに 4.252\AA になってしまっているのでこの時点ではすでに遷移状態以降の構造である。そこで、この付近をさらに精密に解析することでこの反応の遷移状態構造が得られた (Fig. 5-08b)。予想されたように、交換する二つの水分子はガドリニウム原子を挟んで相対しその Gd-O 結合の長さは 2.838\AA であり、ほとんど対称形となった。 $\angle\text{O-Gd-O}$ 結合角は 162.5° でわずかに水配位子の側に曲がっているが、これは、この遷移状態構造では、一方の極に水分子より嵩高いアンモニア配位子が集まっているため、これを避けるようにわずかに変形するものだと考えられる。このときと初期状態の全エネルギー値の差は、 53.9 kJ/mol であった。これによって、このエネルギー障壁の値が $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+} + \text{H}_2\text{O}$ の 90.7 kJ/mol より約 36 kJ/mol 小さく、この配位子交換反応の反応機構が、立体効果等の影響がなければ $\text{S}_{\text{N}}1$ 型ではなく、進入してくる水分子の結合の形成と脱離する水分子の結合解裂が協奏的に起こる $\text{S}_{\text{N}}2$ 型の反応機構であることが明らかになった。

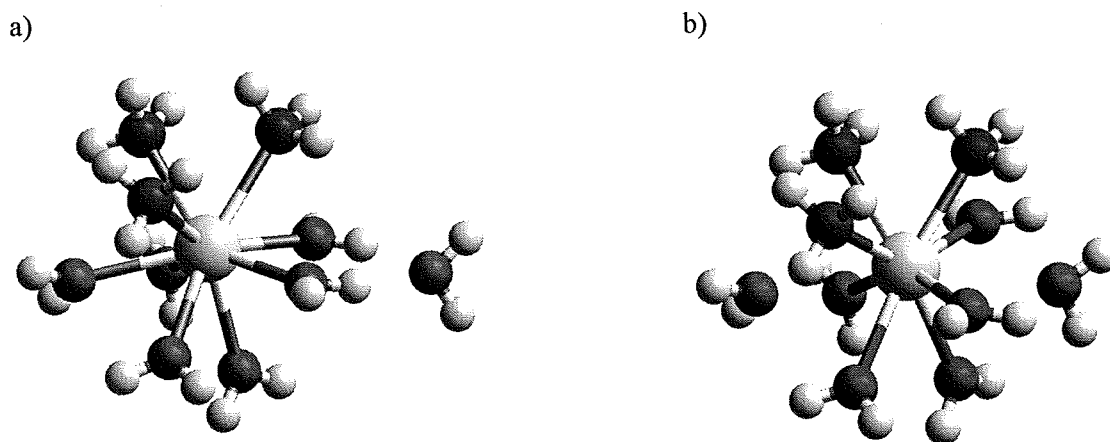


Fig. 5-08 a) $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ の配位子交換反応の初期構造, b) $[\text{Gd}(\text{NH}_3)_3(\text{H}_2\text{O})_6]^{3+}$ の配位子交換反応における遷移状態構造

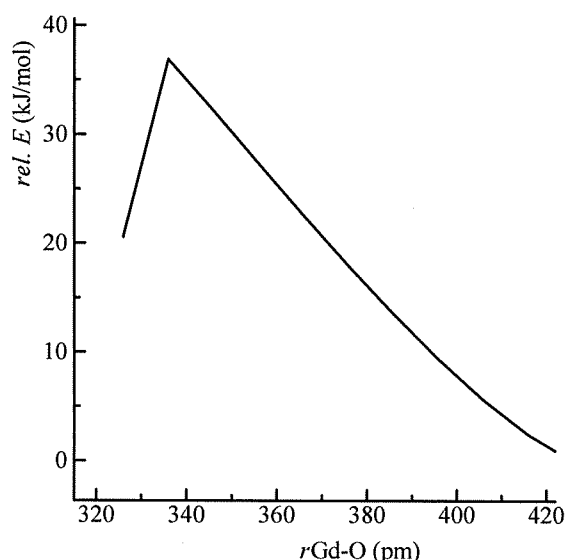


Fig. 5-09 Fig. 5-08a の構造の分子外に存在する水分子をガドリニウムに近付けつつ構造最適化した時の Gd-O 原子間距離(Å)と相対エネルギーの関係

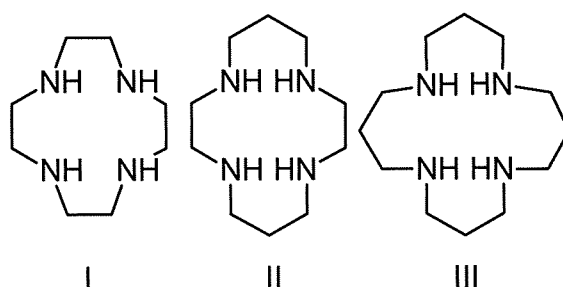
5-3 緩和能の高いガドリニウム(III)錯体分子設計のための環状配位子の構造と安定性の考察

5-3-1 方法

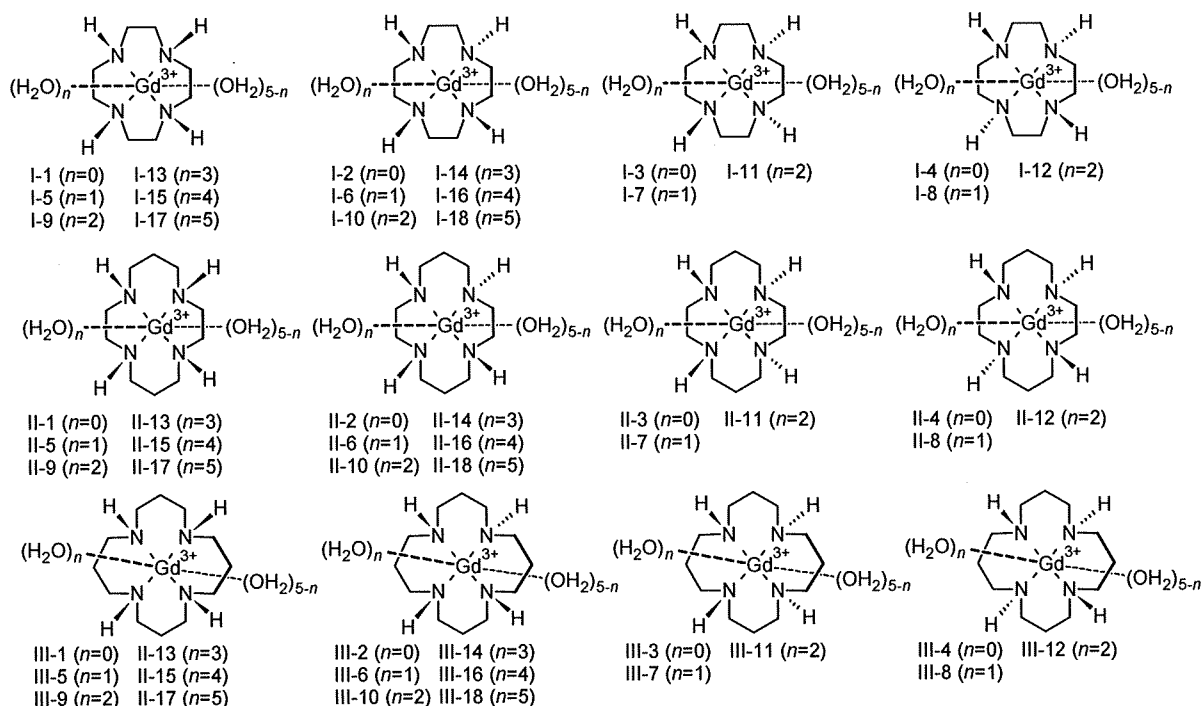
本開発研究では、Gd-DTPA を基本分子構造としてその糖類縁体化合物を分子設計して用いている。DTPA は鎖状配位子であるのでガドリニウムイオンに配位する際には複数の配座異性体が存在する。配座異性体間には大きなエネルギー差はないようであるが、前節で見たように、本研究で目指す高性能な MRI 造影効果はその配位水分子の配位子交換の効率が関係しているため、配位子がガドリニウムイオンをどう取り囲み、交換する水分子がどのくらい強く結合しているのかは、効果的な MRI 造影剤の分子設計に重要な意味を持つ。エントロピ的なゆらぎから多くの配座異性体の混合物となると予想される非環状配位子に対して、金属イオンをその内部空間に取り込んでしまう大環状配位子は、立体的な制約から安定な配座を持ち、計算化学的には取り扱いやすい構造の錯体を形成する。Gd-DTPA と同様に MRI 造影剤として用いられる Gd-DOTA は 12 員環テトラミン配位子によるキレート錯体である。この錯体を基盤に、配位子の環の大きさを変化させると、どのような配座が安定になり、また、配位した水との結合性がどう変化するかは非環状配位子を分子設計する際にも重要な情報を与えるものと考えられる。今回は、Scheme 5-01 に示すような種類の 3 種類の大環状ポリアミン I-III と水を配位子として含む Gd(III) の錯体について半経験的量子化学計算 PM3 法で計算、解析した。ポリアミン I-III の錯体には窒素原子に結合する水素の相対配置の違いから 4 種類の立体異性体が存在する。さらに 5 つの水配位子の環平面に対する上下関係からそれぞれ 5 つの配座異性体が存在するので、対称性を考慮するとポリアミン 1 つに対して合計 18 種類の

構造が考えられる(鏡像異性体は考慮していない: Scheme 5-02)。最初にこれら 18 種類の配置・配座異性体の構造を定義して PM3 法で構造最適化した。その中には過大な歪みにより計算上安定構造に最適化されない異性体も存在した。

金属イオンに配位していないポリアミンでは、その立体的な自由度の高さから極めて多数の配座異性体が存在する。計算では、Spartan06 for Linux プログラム[5]に搭載されている安定立体配座検索機能を利用し発生させた 1000 個以上の立体配座の PM3 計算結果のうち最も安定な立体配座の標準生成熱(H_f^0)を比較する際の基準値とした。安定性の比較は、すべての計算を PM3 法を用いて行い、 $[\text{Gd}(\text{H}_2\text{O})_9]^{3+}$ と配位子 I~III をそれぞれ単独で計算して得られる H_f^0 の和と $[\text{Gd}(\text{I~III})(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ と $4 \times \text{H}_2\text{O}$ の H_f^0 の和を比較した。



Scheme 5-01 PM3 モデル計算に用いた大環状ポリアミン構造式 I~III



Scheme 5-02 $[\text{Gd}(\text{I~III})(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ の配置・配座異性体

5-3-2 結果と考察

Table 5-02 に、PM3 法による錯体の安定性の指標として $\Delta H_f^0 (= H_f^0_{\text{complex-ligand}} - H_f^0_{\text{complex-4}\times\text{H}_2\text{O}})$ と、錯体における Gd-N, Gd-O 原子間距離をまとめ、Fig. 5-10 には、PM3 法で最適化した配位子の最安定立体配座と $[\text{Gd(I-III)}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ のそれぞれ最も安定であった五つの安定構造を示した。

Table 5-02-1 PM3 計算による $[\text{Gd(I)}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ の各配座異性体生成の反応熱と配位結合距離

配座異性体	$\Delta H_f^0(\text{kJ/mol})$	Gd-O 平均距離(Å)	Gd-O 最長距離(Å)	Gd-O 最短距離(Å)	Gd-N 平均距離(Å)	Gd-N 最長距離(Å)	Gd-N 最短距離(Å)
I-3	-255.95	2.641	2.867	2.371	2.540	2.619	2.469
I-1	-251.79	2.606	2.696	2.527	2.466	2.480	2.457
I-8	-246.83	2.873	4.383	2.482	2.487	2.488	2.487
I-7	-227.15	2.945	4.469	2.402	2.499	2.572	2.440
I-16	-225.07	3.005	4.816	2.501	2.548	2.692	2.450
I-18	-210.27	2.635	2.831	2.450	2.579	2.850	2.478
I-15	-205.24	2.999	4.739	2.554	2.547	2.567	2.527
I-17	-202.79	2.660	2.800	2.449	2.626	2.783	2.488
I-11	-120.44	3.126	4.877	2.468	2.429	2.494	2.377
I-13	-119.31	3.144	4.880	2.537	2.448	2.496	2.382
I-14	-108.19	3.148	5.000	2.472	2.450	2.534	2.388
I-12	-1.21	2.845	2.971	2.673	2.393	2.419	2.380
I-10	58.82	2.812	3.079	2.630	2.382	2.440	2.344
I-2	SCF 非収束	—	—	—	—	—	—
I-4	SCF 非収束	—	—	—	—	—	—
I-5	SCF 非収束	—	—	—	—	—	—
I-6	SCF 非収束	—	—	—	—	—	—
I-9	SCF 非収束	—	—	—	—	—	—

Table 5-02-2 PM3 計算による $[\text{Gd(II)}(\text{H}_2\text{O})_5]^{3+}$ の各配座異性体生成の反応熱と配位結合距離

配座異性体	$\Delta H_f^0(\text{kJ/mol})$	Gd-O 平均距離(Å)	Gd-O 最長距離(Å)	Gd-O 最短距離(Å)	Gd-N 平均距離(Å)	Gd-N 最長距離(Å)	Gd-N 最短距離(Å)
II-7	-266.59	2.791	3.028	2.657	2.486	2.500	2.465
II-5	-240.85	2.767	3.063	2.426	2.502	2.513	2.492
II-2	-233.66	2.666	2.884	2.423	2.541	2.716	2.459
II-8	-229.44	2.802	2.937	2.480	2.507	2.519	2.478
II-6	-226.93	2.734	2.935	2.547	2.503	2.554	2.472

II-3	-222.22	2.672	2.809	2.374	2.571	2.745	2.471
II-16	-218.32	2.773	2.953	2.533	2.494	2.521	2.479
II-12	-211.14	2.887	3.065	2.763	2.458	2.471	2.435
II-11	-202.17	2.832	2.989	2.520	2.522	2.555	2.485
II-18	-193.63	2.667	2.762	2.537	2.577	2.808	2.484
II-9	-192.47	2.819	2.998	2.687	2.503	2.548	2.459
II-1	-189.62	2.677	2.749	2.625	2.545	2.684	2.473
II-4	-186.25	2.637	2.745	2.527	2.602	2.676	2.529
II-15	-183.23	2.799	2.834	2.662	2.506	2.513	2.498
II-10	-171.99	2.845	2.946	2.635	2.492	2.522	2.474
II-17	-170.95	2.738	2.919	2.529	2.523	2.546	2.507
II-13	-165.50	2.863	2.949	2.686	2.486	2.523	2.462
II-14	-161.57	2.842	2.937	2.638	2.449	2.478	2.430

Table 5-02-3 PM3 計算による[Gd(III)(H₂O)₅]³⁺の各配座異性体の反応熱と配位結合距離

配座異性体	ΔH_f^0 (kJ/mol)	Gd-O 平均距離(Å)	Gd-O 最長距離(Å)	Gd-O 最短距離(Å)	Gd-N 平均距離(Å)	Gd-N 最長距離(Å)	Gd-N 最短距離(Å)
III-13	-213.54	2.780	3.029	2.466	2.640	2.821	2.468
III-8	-198.03	2.757	2.976	2.578	2.623	2.810	2.473
III-6	-193.81	2.680	2.799	2.414	2.685	3.003	2.475
III-16	-192.06	2.718	2.893	2.506	2.607	2.712	2.500
III-4	-191.41	2.694	2.800	2.546	2.637	2.812	2.501
III-15	-190.34	2.739	2.846	2.510	2.603	2.742	2.479
III-7	-177.92	2.764	2.910	2.598	2.593	2.724	2.462
III-9	-167.27	2.861	2.956	2.636	2.575	2.766	2.483
III-12	-165.78	2.787	3.009	2.392	2.577	2.660	2.498
III-14	-165.05	2.773	2.915	2.660	2.600	2.754	2.455
III-10	-157.86	2.788	2.941	2.390	2.598	2.770	2.456
III-3	-151.00	2.710	2.861	2.338	2.615	2.773	2.475
III-1	-126.25	2.714	2.972	2.483	2.641	2.978	2.517
III-2	-123.61	2.704	2.889	2.498	2.608	2.715	2.496
III-18	-122.02	2.657	2.901	2.567	2.670	3.019	2.460
III-11	-115.78	2.722	2.884	2.560	2.650	2.920	2.485
III-5	-106.13	2.622	2.843	2.345	2.686	2.937	2.435
III-17	44.86	2.642	2.763	2.545	2.662	2.745	2.513