

## 非経験的分子軌道法を用いた相互作用解析に基づく 置換基の電子的効果の理論的考察

(徳島大院・薬) 長岡和也、吉田達貞、中馬寛

### 【序論】

定量的構造活性相関 (Quantitative Structure–Activity Relationship; QSAR) は生理活性分子の化学構造の物理化学的特性が生理活性強度にどのような影響を与えるかを定量的に解析する方法であり、代表的な Hansch–Fujita 法をはじめとした様々な方法が提唱され、創薬現場においてこれまで多くの成功例が報告されている。Hammett の置換基定数  $\sigma$  は安息香酸の解離について置換基の影響を定めたものであり、QSAR 解析において薬物分子の電子的性質を表す重要なパラメータであるが、これは薬物分子のみに関連したパラメータであり薬物受容体側の情報を加味していない。薬物が受容体に結合し活性を示すには薬物–受容体間で立体構造および電子構造の間に何らかの相補性が要求され、分子間相互作用が働いていると考えることができることから、置換基の電子的効果が分子間相互作用に何らかの影響を及ぼしていると考えられる。しかし、これまでの  $\sigma$  についての研究は解離定数に関する置換基効果に対し原子・電子レベルで解析を行った報告が多く、分子間相互作用における置換基の電子的効果についてはほとんどなされていない。

そこで本研究では簡単な分子間相互作用モデル (Figure 1) を構築し非経験的分子軌道法計算を行うことで分子間相互作用における置換基の電子的効果の解析を行った。

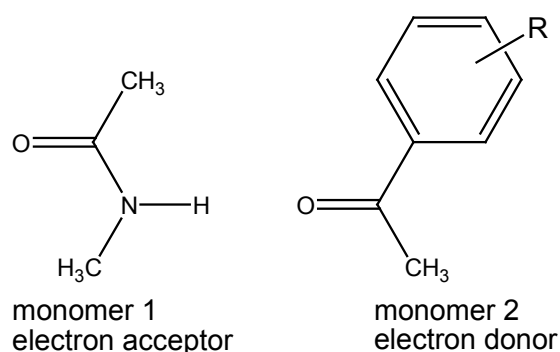


Figure 1. 分子間相互作用モデル

### 【方法】

本研究では Figure 1 で示した分子間相互作用モデルを基に monomer 2 (electron donor) について芳香環上の *meta* 位、*para* 位をそれぞれ 20 種類の置換基を導入した化合物群と無置換体 ( $R = H$ ) の合計 41 化合物を解析対象としてモデリングした。これら一連の化合物群と monomer 1 (electron acceptor) の複合体セットについて分子軌道法計算プログラム GAMESS を用い、HF/6–31G\*\* レベルで構造最適化計算を行った。

分子間相互作用解析には構造最適化と同様に GAMESS を用いて相互作用エネルギーを静電、交換反発、分極、電荷移動などの各成分に分割して解析するエネルギー分割法 (Energy Decomposition Analysis; EDA) 及びフラグメント分子軌道 (Fragment Molecular Orbital; FMO) 法にこれを拡張し、同様に相互作用成分に分割する方法 (Pair Interaction Energy Decomposition Analysis; PIEDA) を用いた。計算方法は EDA では HF/6–31G\*\*, PIEDA では FMO/MP2/6–31G\*\* をそれぞれ用いた。

## 【結果および考察】

計算結果より電子供与性置換基の効果によって相互作用エネルギーが大きくなることがわかった。PIEDA による相互作用エネルギー成分と  $\sigma$  との関係については Figure 2 に示した結果が得られた。これらの結果について線形単回帰分析により  $\sigma$  と相互作用エネルギーおよび各エネルギー成分との間には相関係数 ( $r$ ) 0.96 以上の統計的に良好な回帰式が得られ、経験的な置換基の電子的効果を非経験的に原子・電子レベルで説明できた。これは EDA においても同様の結果が得られている。以上の結果から QSAR 解析における  $\sigma$  の影響は薬物-受容体間に働く電子レベルでの変化としてとらえることができ、創薬への応用展開が可能であることが示唆された。また、本発表では  $\sigma$  を説明変数とする古典的 QSAR 解析結果について、非経験的分子軌道法による解析を用いた応用例についても議論する予定である。

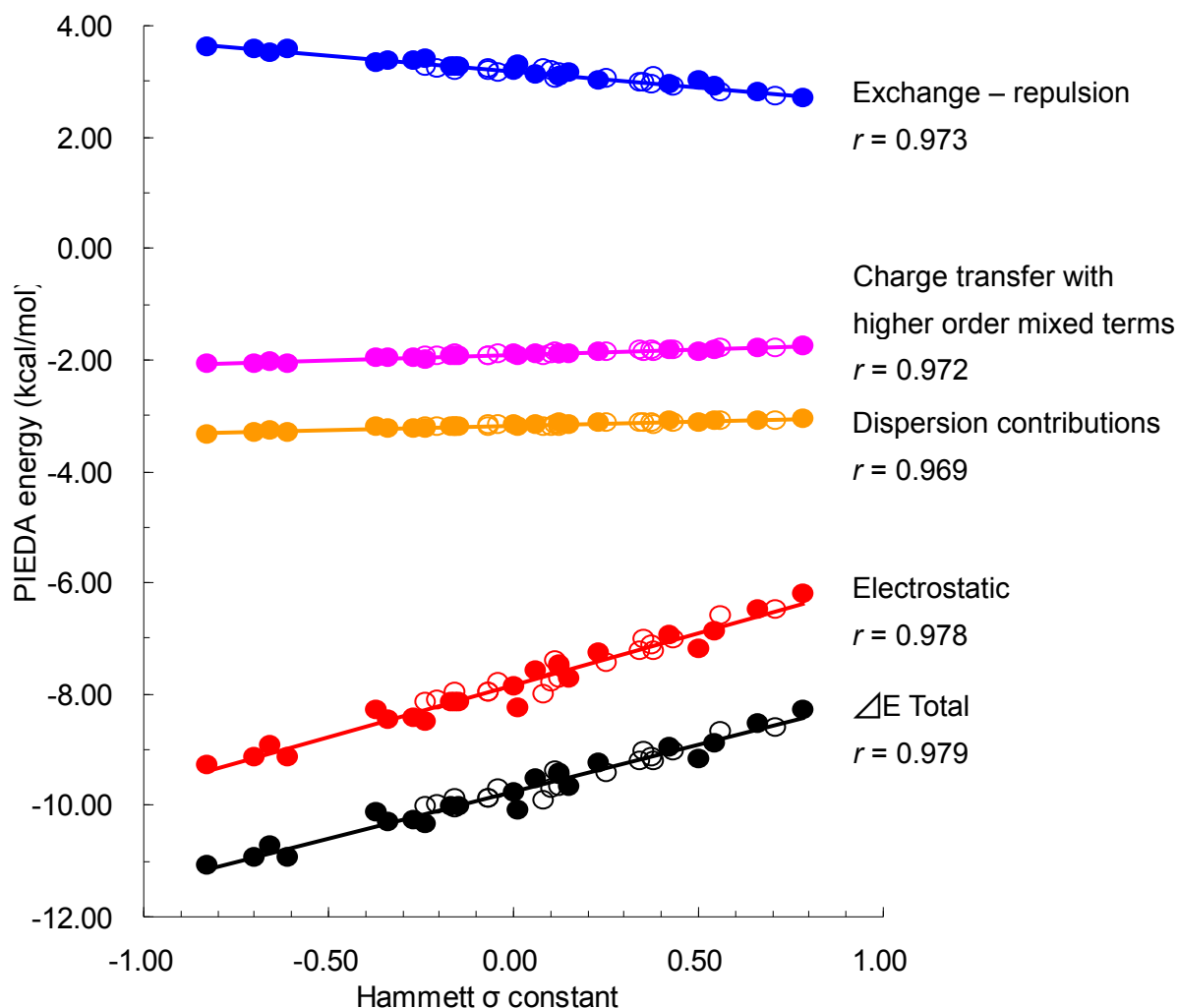


Figure 2. PIEDA による相互作用エネルギー成分と  $\sigma$  の関係

\*グラフ中において●は *para* 位、○は *meta* 位をそれぞれ置換した分子を示している

## 【参考文献】

- [1] L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 96–103.
- [2] C. Hansch, T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1616–1626.
- [3] K. Kitaura, K. Morokuma, *Int. J. Quantum. Chem.*, **1976**, *10*, 325–340.
- [4] D. G. Fedorov, K. Kitaura, *J. Phys. Chem. A.*, **2007**, *30*, 6904–14.