

Energy Density Analysis (EDA)を用いた主成分分析 —機能性材料の設計に向けて—

○竹内真理、中田彩子、中井浩巳

早稲田大学理工学部化学科 (〒169-8555 東京都新宿区大久保 3-4-1)

【緒言】 機能性材料の設計には分子論的な理解が重要となる。例えばドラッグデザインでは、有効と思われる分子の候補は多数存在する。それらを全て合成し、医学・薬学的なテストを行い新薬の候補を見出すにはかなりの労力を要する。電子状態計算を用いればその時間や費用を大幅に軽減できる。しかし、生体分子はその大きさがあまりにも大きく、また反応する部位もわからないものが多いため、従来の電子状態計算で全ての分子を理論的に取り扱うのは非常に困難である。本研究では、候補となる分子だけの電子状態計算から得られたパラメータを用いて、主成分分析による統計解析によって候補を絞る方法を検討した。今回採用したパラメータは先に我々が提案したエネルギー密度解析(EDA)[1-4]により得られる各原子のエネルギー密度(変化)である。検討した系は、比較的簡単な系として(I)芳香族における配向性、もう少し複雑な系として(II) *Calophyllum* クマリン類の抗 HIV-1 活性である。

【結果と考察】

(I)置換芳香環について

X=NH₂(1), OH(2), OCH₃(3), NHCOCH₃(4), CH₃(5), F(6), Cl(7), Br(8), COH(9), COOCH₃(10), COOH(11), COCH₃(12), CN(13)の置換芳香環の基底状態での安定構造を DFT 計算 (B3LYP/6-31G(d)) により求めた。それぞれの置換基は 1~5 がオルト・パラ配向性活性化基、6~8 がオルト・パラ配向性不活性化基、そして 9~13 がメタ配向性不活性化基である。Fig. 1 にベンゼンとそれぞれX=NH₂, Cl, COOH の置換体とのエネルギー密度変化を示す。これより環上のエネルギー分布に特徴が出ていることがわかる。そこで、ベンゼンとそれぞれの化合物とのエネルギー密度変化を変数として主成分分析を行った。その結果を Fig. 2 に示す。比較的置換基の性質に対応するように分かれた。縦軸の第 1 主成分の固有ベクトルを見ると、置換基が結合している炭素原子の安定性に対応していた。横軸の第 2 主成分はオルト、メタおよびパラ位の炭素と水素原子の総合的な安定性に対応し、特にオルト位の炭素と水素原子の成分が大きい。分子全体の電子状態を考慮した見方をした結果、新しい 3 つのグループに分けられた。

(II) *Calophyllum* クマリン類について

Calophyllum クマリンのうち、いくつかの化合物は抗 HIV-1 活性を示す。特に(+)-calanolide A が最も強い抗 HIV-1 活性を示すが、非常に似た構造をしたクマリンは弱い活性であったり、不活性であったりする。25 種の *Calophyllum* クマリン化合物の基底状態での安定構造を DFT 計算 (B3LYP/D95V) により求めた。エネルギー密度を変数として、共通する骨格に対する主成分分析を行った。第 1 主成分は分子骨格の違いを、第 2 主成分は置換基の違いを示している。第 2 主成分に対して正の値を持つ分子は置換基がフェニル基であり、負の値を持つ分子は置換基がメチル基あるいはプロピル基である。従って、EDA を用いた主成分分析は、構造の情報だけでなく、電子状態も反映していることがわかる。このような主成分分析では 5 つのグループに分類された。下側に位置するグループ A, B, C はいずれも不活性または活性が不明なものが集まった。逆に上側に位置するグループ D, E は、不活性な分子は 2 つだけでほとんどが活性な分子であった。

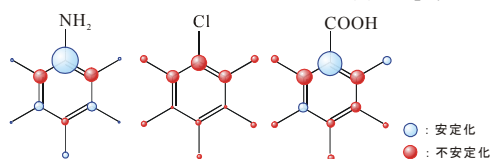


Fig. 1 エネルギー密度変化

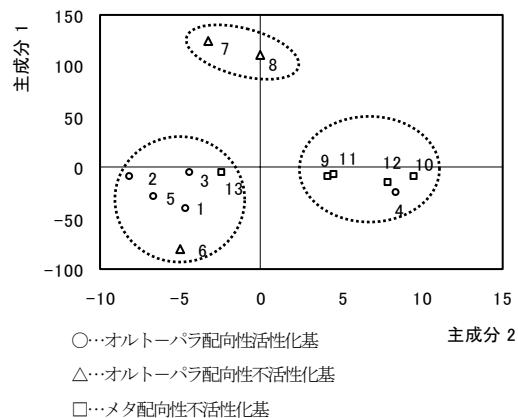
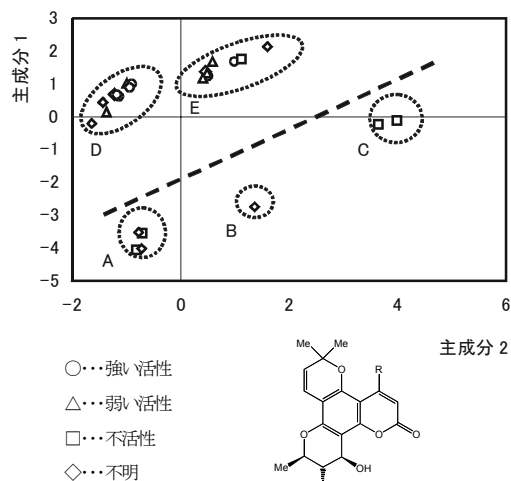


Fig. 2 置換芳香環に対する主成分得点



R=Pr: (+)-calanolide A

Fig. 3 *Calophyllum* クマリンに対する主成分得点

- [1] H. Nakai, Chem. Phys. Lett., 363, 73-79 (2002).
- [2] H. Nakai, K. Sodeyama, Chem. Phys. Lett., 365, 203-210 (2002).
- [3] Y. Kawamura, H. Nakai, Chem. Phys. Lett., 368, 673-679 (2003).
- [4] H. Nakai, K. Sodeyama, J. Mol. Structure (THEOCHEM), in press