

オピエートのフロンティア電子密度の統計解析

水 上 善 博

Statistical Analysis of Frontier Electron Density of Opiates

Yoshihiro MIZUKAMI

Abstract

Highest occupied molecular orbitals of 25 opiates are calculated by semi-empirical AM1 molecular orbital calculations. Calculated opiates are morphine, oxymorphone, levorphanol, nalorphine, naloxone, levallorphan, heroin, codeine, etorphine, dihydromorphine, normorphine, pentazocine, apomorphine, buprenorphine, butorpahnol, dihydrocodeine, oxycodone, thebaine, bremazocine, cyclazocine, ketocyclazocine, naloxazone, naltrexazone, naltrexone, oxymorphazone. 25 molecules have common molecular skeleton that includes 10 atoms (one nitrogen atom, one oxygen atom and 8 carbon atoms). Electron densities of HOMO on these 10 atoms are used to perform principal component analysis. A plot of the scores of the first and the second principal components classifies 25 opiates into three major groups. The first group includes only ketocyclazocine. The second one consists of 7 molecules. The third one consistst of 17 molecules.

1. はじめに

分子の性質を理解するためには、分子を構成する電子の状態を知ることが重要となる。分子の電子状態を表現する方法として、分子軌道法は有用であり、多くの成功を収めてきた。特に、分子の化学反応性を知る上で、フロンティア軌道は重要であることが知られている¹⁾。フロンティア軌道は、電子が占有している分子軌道の中で最もエネルギーが高い軌道である最高被占軌道 HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) と電子が占有していない分子軌道 (空軌道) の中で最もエネルギーが低い軌道である最低空軌道 LUMO (Lowest Unoccupied

Molecular Orbital) の総称であるが、求電子的反応においては HOMO が重要であり、求核的反応においては LUMO が重要な役割を果たすことが知られている。最近、分子の毒性や薬理活性においてもフロンティア軌道が重要であるとの報告がなされている。例えば、分子の毒性とフロンティア軌道との関係については、ダイオキシンやダイベンゾフランのような毒性の強い有機塩素系化合物の毒性とそれらの HOMO の電子密度との間に相関があることが報告されている^{2), 3)}。また、分子の薬理活性とフロンティア軌道との関係については、脳のオピオイド受容体に作用する脳内麻薬 3 種 (メチオニン

エンケファリン、ロイシンエンケファリン、ダイノルフィン 1-8) とモルヒネやヘロインなどのオピエート 8 種について、分子内の共通骨格上の HOMO が類似した形状をもつことが報告されている⁴⁾。本研究では、脳のオピオイド受容体に作用するオピエート分子を取り上げ、それらのフロンティア軌道、特に、HOMO の電子密度の特徴を理論的方法によって解析をおこなった。

2. 方法

25 種のオピエートをとりあげ、半経験分子軌道計算 (AM1) によって構造最適化をおこない、安定な分子構造を求めた。さらに、それぞれの分子の HOMO の各原子上の電子密度を求めた。計算した分子は、モルヒネ、オキシモルホン、レボルファノール、ナロルフィン、ナロキソン、レバロルファン、ヘロイン、コデイン、エトルフィン、ジヒドロモルヒネ、ノルモルヒネ、ペンタゾシン、アボモルヒネ、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ジヒドロコデイン、オキシコドン、テバイン、ブレマゾシン、シクラゾシン、ケトシクラゾシン、ナロキサゾン、ナルトレキサゾン、ナルトレキソン、オキシモルファゾンの 25 種である。分子軌道計算はプログラムパッケージ MOPAC を用いておこなった。

図 1 にモルヒネの分子構造を示す。ここで、#1 の窒素原子、#2～#9 の炭素原子、#10 の酸素原子の合計 10 個の原子から構成される分

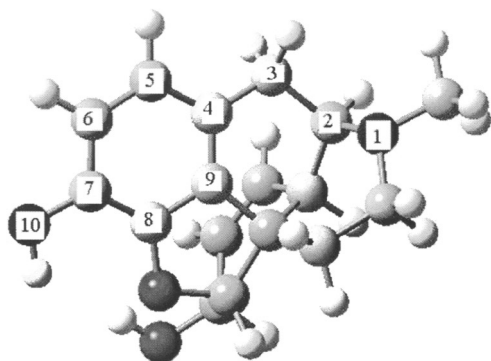


図 1 モルヒネの分子構造

子骨格部分は、本研究で計算をおこなった 25 種の分子すべてに共通に含まれる構造である。そこで、25 種の分子の共通骨格を構成する 10 個の原子上における HOMO の電子密度を用いて統計解析をおこなった。25 種の分子がそれぞれ 10 個のデータ (共通骨格を構成する原子上の HOMO の電子密度) を持つので、これらの、 25×10 個のデータ集団を対象とした多変量統計解析 (主成分分析) をおこなった。主成分分析においては、各主成分は相関行列の対角化によって求め、主要な主成分の主成分得点の値を用いて 25 種の分子の特徴を抽出した。

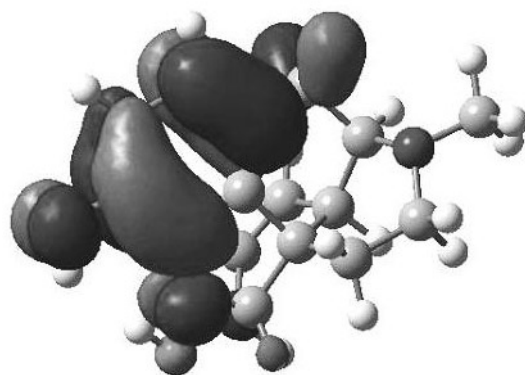


図 2 モルヒネの HOMO の電子分布

3. 結果と考察

図 2 にモルヒネの HOMO の電子分布を示す。#4～#9 の炭素で構成されるベンゼン環に π 電子による大きなローブが形成されていることがわかる。そして、#4～#5 および #7～#8 の炭素上で、電子密度が大きいことがわかる。図 1 に示した共通骨格を構成する #1～#10 の原子、つまり、#1 の窒素原子 (N1)、#2～#9 の炭素原子 (C2～C9)、#10 の酸素原子 (O10) 上の HOMO 電子密度の値を 25 種の分子についてまとめたものを表 1 に示す。表 1 の HOMO の電子密度の合計の値を見ると、例えば、モルヒネの場合、HOMO の電子密度は 1.740 となり、HOMO の全電子密度 (2.000) の 87.0% がこの共通骨格部分に局在化していることがわかる。しかし、ケトシクラゾシンにおける局在化の割合は約 64.1% とあまり大き

表1 共通骨格を構成する各原子上の HOMO の電子密度とその合計および HOMO の全電子密度 (2.000) に対する割合

	N1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	O10	合計	%
アボモルヒネ	0.024	0.025	0.035	0.447	0.042	0.271	0.307	0.033	0.153	0.178	1.516	75.8
ブレマゾシン	0.088	0.013	0.040	0.515	0.074	0.227	0.382	0.115	0.180	0.210	1.845	92.3
ブブレノルフィン	0.001	0.000	0.021	0.331	0.276	0.033	0.449	0.366	0.001	0.232	1.711	85.5
ブトルファノール	0.028	0.009	0.034	0.546	0.068	0.254	0.396	0.109	0.199	0.220	1.864	93.2
シクラゾシン	0.012	0.005	0.035	0.553	0.076	0.248	0.411	0.124	0.195	0.228	1.887	94.3
エトルフィン	0.001	0.000	0.022	0.328	0.269	0.032	0.443	0.372	0.001	0.237	1.705	85.3
ヘロイン	0.002	0.000	0.013	0.163	0.454	0.013	0.393	0.396	0.064	0.065	1.564	78.2
ジヒドロコデイン	0.001	0.000	0.017	0.273	0.320	0.017	0.404	0.382	0.010	0.241	1.666	83.3
ジヒドロモルヒネ	0.001	0.000	0.022	0.343	0.267	0.037	0.449	0.370	0.002	0.239	1.731	86.5
ケトシクラゾシン	1.031	0.103	0.081	0.044	0.010	0.003	0.002	0.004	0.004	0.001	1.282	64.1
コデイン	0.002	0.000	0.018	0.286	0.315	0.020	0.408	0.379	0.007	0.245	1.680	84.0
モルヒネ	0.002	0.000	0.023	0.354	0.257	0.041	0.452	0.364	0.004	0.243	1.740	87.0
ナロクサゾン	0.002	0.001	0.021	0.336	0.265	0.035	0.447	0.376	0.001	0.241	1.725	86.2
ナルトレキサゾン	0.003	0.001	0.021	0.336	0.266	0.035	0.447	0.375	0.001	0.240	1.725	86.3
ナルトレキシシン	0.004	0.001	0.021	0.341	0.246	0.041	0.434	0.371	0.001	0.245	1.705	85.2
ナロキソン	0.008	0.001	0.020	0.339	0.247	0.041	0.433	0.370	0.001	0.243	1.702	85.1
ナロルフィン	0.002	0.000	0.023	0.354	0.257	0.041	0.452	0.364	0.003	0.243	1.740	87.0
ノルモルヒネ	0.009	0.002	0.022	0.338	0.258	0.036	0.436	0.375	0.001	0.240	1.716	85.8
オキシモルホン	0.002	0.001	0.019	0.336	0.249	0.040	0.433	0.376	0.001	0.245	1.701	85.0
オキシコドン	0.003	0.001	0.019	0.332	0.213	0.052	0.411	0.357	0.002	0.288	1.677	83.8
オキシモルファゾン	0.003	0.001	0.021	0.336	0.266	0.035	0.447	0.375	0.001	0.240	1.725	86.3
ペンタゾシン	0.007	0.004	0.035	0.556	0.076	0.249	0.412	0.124	0.197	0.229	1.889	94.4
レバロルファン	0.006	0.003	0.035	0.561	0.074	0.256	0.410	0.116	0.201	0.227	1.887	94.3
レボルファノール	0.007	0.003	0.035	0.560	0.074	0.255	0.410	0.117	0.200	0.227	1.886	94.3
テバイン	0.003	0.000	0.022	0.351	0.211	0.059	0.424	0.316	0.008	0.271	1.664	83.2

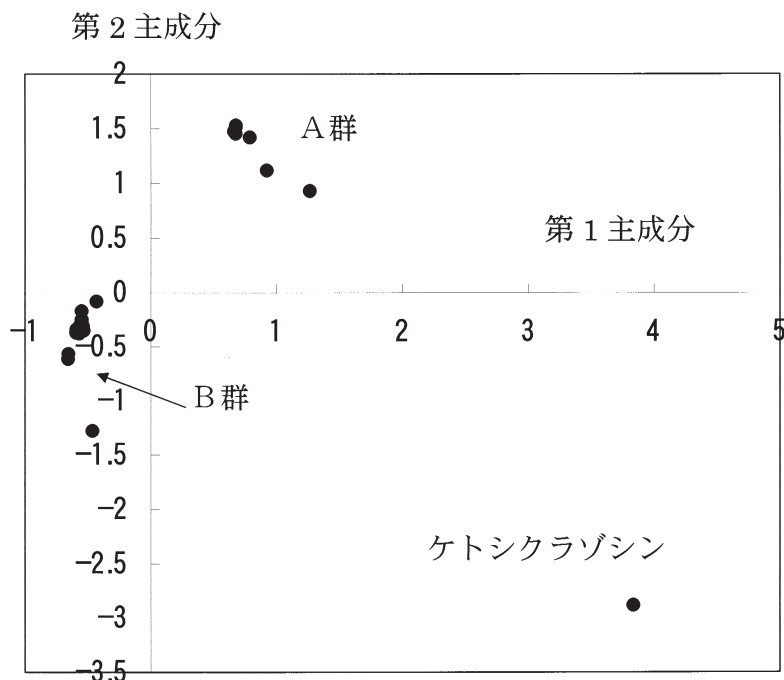


図 3 25 種のオピエートにおいて共通骨格を形成する 10 個の原子上の HOMO の電子密度に対する主成分分析の結果。A 群は 7 個の分子から構成され B 群は 17 個の分子から構成される。

くはなかったが、それ以外の分子においては、何れも 75% 以上の局在化の割合を示し、平均値は約 86% であった。リガンドのフロンティア電子密度はレセプターとの相互作用において重要であると考えられるので、オピエート様活性を有する分子の場合、HOMO の電子密度が大きい #1 ~ #10 の窒素原子、炭素原子、酸素原子の部分（特に #4 ~ #9 の炭素と #10 の酸素）が薬理作用の発現に重要な役割を果たすと思われる。

図 3 に 25 種の分子において共通骨格を形成する 10 個の原子上の HOMO の電子密度に対して主成分分析をおこなった結果を示す。変数が 10 個のデータ集団に対する主成分分析であるので、10 個の主成分が求められるが、固有値が 1 以上の主成分は 2 つ得られ、第 1 主成分の固有値は 5.57、第 2 主成分の固有値は 3.79 となり、この 2 つの主成分で累積寄与率は、93.6% となった。そこで 25 種の分子について第 1 主成分と第 2 主成分に関する主成分得点を求め、プロットしたところ、図 3 に

示すように 3 つのグループに分類された。ケトシクラゾシンは 1 つだけ離れて存在するが、これは表 1 に示されるように、共通骨格上の HOMO の電子密度があまり大きくないことが影響していると思われる。残りの 24 種の分子は、A 群と B 群に分類され、A 群は、アポモルヒネ、プレマゾシン、ブトルファノール、シクラゾシン、ペンタゾシン、レバロルフアン、レボルファノールの 7 種で構成された。B 群は、ブプレノルフィン、エトルフィン、ヘロイン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、コデイン、モルヒネ、ナロキサゾン、ナルトレキサゾン、ナルトレキシシン、ナロキソン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、オキシモルホン、オキシコドン、オキシモルファゾン、テバインの 17 種から構成された。主成分の係数をみると、第 1 主成分は、10 個の原子にまんべんなく広がっているのに対し、第 2 主成分は、#4 と #6 と #9 の炭素で大きな値をもち、この 3 つの炭素上の HOMO の電子密度のパターンで特徴づけられることがわかった。

謝辞

計算を手伝っていただいた清水英里佳さんに感謝いたします。

文献

- 1) 福井謙一 (1976) 『化学反応と電子の軌道』, 丸善.
- 2) Yoshihiro Mizukami (2004) “Frontier electron density pattern of dioxin congeners”, Chemistry Letters, **33**, 1328-1329.
- 3) Yoshihiro Mizukami (2004) “Frontier density pattern of dibenzofurans: a relation between structures and toxicity”, Journal of Molecular Structure (Theochem) **672**, 161-164.
- 4) 水上善博, 清水英里佳 (2001) 「脳内麻薬とオピエート分子の構造に関する理論的研究」, 滋賀大学教育学部紀要 自然科学, **51**, 49-55.

水 上 善 博