

の EAG 活性と配座分布の関係

(鳥取大学・工学部・物質工学科) ○早瀬 修一, 伊藤 敏幸

はじめに

フェロモン認識の分子論的起源を探る方法の一つとして、フェロモンのフッ素化誘導体を合成し親化合物との活性比較を行なうという方法は、古くから行なわれている^{1,2}。にもかかわらず、フッ素化による活性変化の原因は、あまり良く分かっていない。我々は既に、図1に示したものを含む昆虫フェロモン Eldanolide(**1**)及びそのエナンシオマーのポイントフッ素化誘導体の不斉合成を達成し^{3,4}、そのフェロモン活性を EAG 試験により定量した^{5,6}。

フェロモン分子中の極性基の近傍をフッ素置換すると、活性が減少することは以前から知られていたもので、当初我々は天然のフェロモン **1** のラクトン環の α 炭素をフッ素化した化合物 **2** の活性が消失すると予想していた⁷。ところが **2** は **1** とほぼ同じ活性を示した⁵。次に側鎖をポイントフッ素化した化合物 **3, 4** のフェロモン活性を評価したところ、これらにはフェロモン活性がないことが分かった⁶。

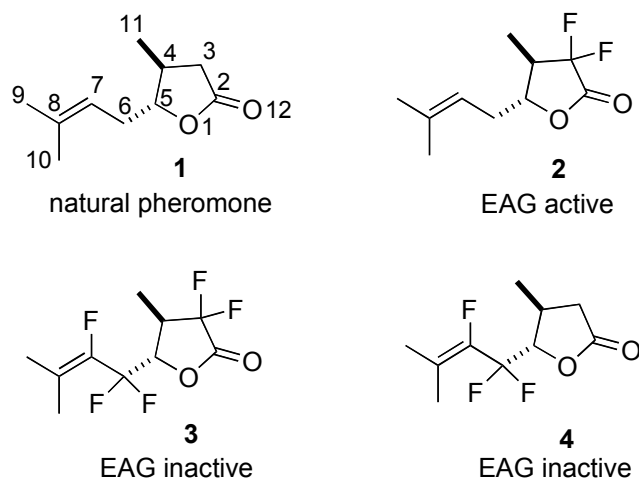


図1. 昆虫フェロモン Eldanolide とそのフッ素化誘導体。

このようなフッ素化部位によるフェロモン活性の差異は、分子サイズや分子表面のポテンシャル分布では説明できない。予備的な半経験的分子軌道計算の結果から、分子サイズやポテンシャル分布の観点では、フッ素化部位による活性の違いを説明できないことが分かっていた⁶。一方で、**1** と **2** の HOMO が似ているのに対し、**4** の HOMO が **1** や **2** と異なることをつかんでいた⁸。そこで我々はこの問題を解明するため、密度汎関数法を使って Eldanolide とそのフッ素化誘導体の配座解析を行なった。

計算手法

真空中における B3LYP/6-31G*レベルでの構造最適化と振動解析の計算を、化合物 **1, 2, 4** に対して行なった。これらの化合物の構造最適化は、図2の上2行の図に示した C5-C6 と C6-C7 結合に関する6種の側鎖配座と、下1行の図に示した C4-C5 結合に関する2種のラクトン環配座を組み合わせ、計12個の配座異性体から作った座標を初期座標として行なった。ラクトン環についているメチル基はスタガード配座、側鎖末端についているメチル基はエクリプスト配座のみを安定配座として考慮に入れた。

振動解析の結果得られた振動数に補正は加えておらず、298.15K, 1atm での零点補正・熱補正の値から導かれる Boltzmann 因子を、そのまま配座異性体の占有率計算に使用した。

水和効果は、Onsager model⁹ を用いて B3LYP/6-31G*レベルでの構造最適化と振動解析を行なうことにより計算した。水の誘電率としては、 $\epsilon_r=78.39$ を使用した。以上全ての計算は、Gaussian98¹⁰ を使って実行した。

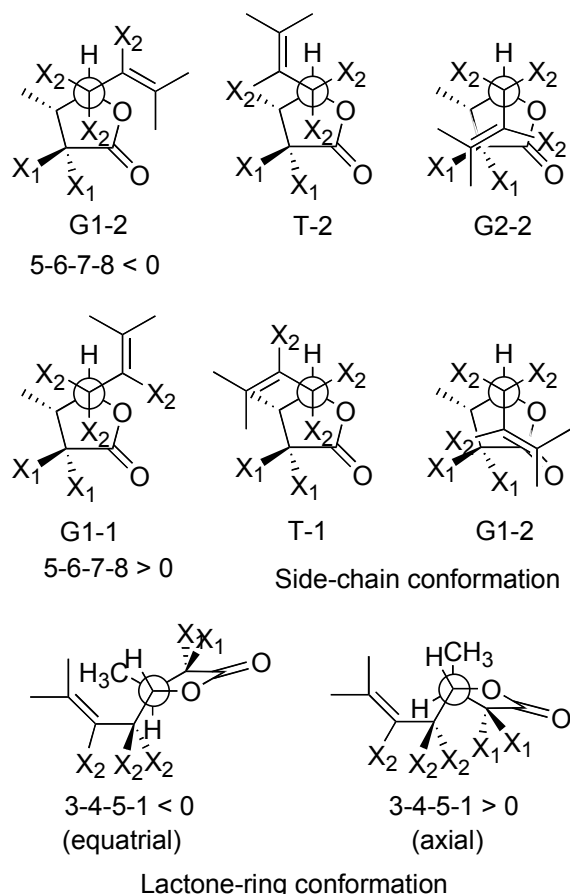


図2 化合物 1($X_1=H, X_2=H$), 2($X_1=F, X_2=H$), 4($X_1=H, X_2=F$) の構造最適化のための初期座標となる配座。

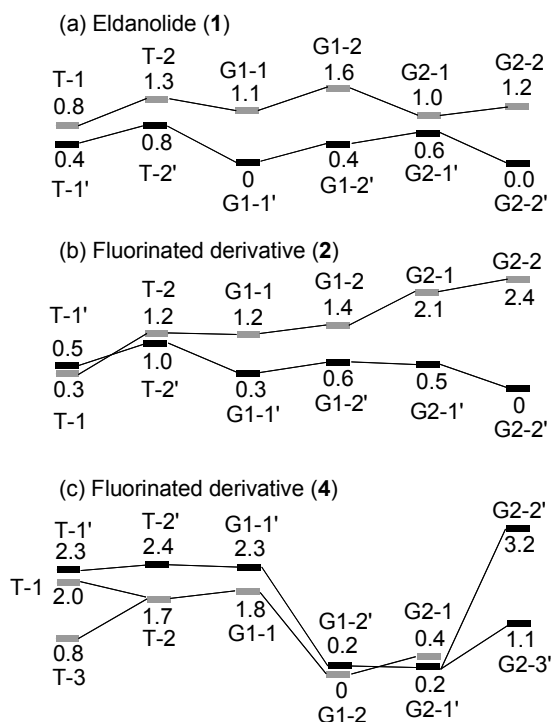


図3 安定配座の相対エネルギー (真空条件下)。

真空中における側鎖配座とエネルギーの関係

化合物 1, 2, 4 に対して計算した真空中における相対エネルギーを、図 3 に示す。黒色の棒はラクトン環配座が equatorial、灰色の棒は axial であることを示している。(図 2 参照) 各棒の上下または左右に書き込まれた記号は安定配座の名前で、図 2 の配座構造式に対応し、数字は kcal/mol 単位の相対エネルギーである。図 3a はフェロモン 1 が 12 個の安定配座異性体を持ち、そのうちの 6 つ (G1-1', G1-2', T-1', T-2', G2-1', G2-2') が同一の側鎖配座に関するより良い安定配座異性体¹¹であることを示している。これらの配座は、C5-C6 結合と C6-C7 結合に関する二面角の関数として計算した構造最適化エネルギー・マップの谷底にあることが分かっている。類似の結果は、EAG 活性なフッ素化誘導体 (2) でも得られ (図 3b)、1 と同じより良い安定配座異性体¹¹がエネルギーマップの谷底に見つかった。

ところが、EAG 活性の無いフッ素化誘導体 (4) では、安定配座異性体は全部で 13 あり (図 3c)、そのなかに 8 つあるより良い安定配座異性体¹¹も、フェロモン活性のある化合物 1, 2 とは形の異なる G1-1, G1-2,

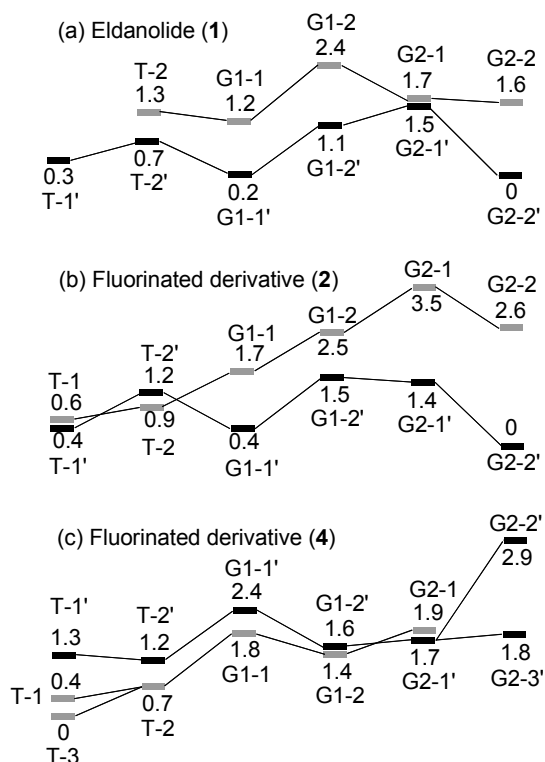


図4 安定配座の相対エネルギー (水和条件下)。

T-1, T-2, G2-1', G2-2', T-3, 及び G2-3 である。ただし、これらの配座もエネルギーマップ中のほぼ谷底部にあるのは、**1**, **2** と同様である。注意すべきは、これらより良い安定配座¹¹の相対エネルギーが、**4**においては 3.2 kcal/mol もの広がりを見せることである。一方、化合物 **1**, **2** のより良い安定配座¹¹は、1 kcal/mol の範囲内におさまっている。この事実は、後に述べる配座の占有率分布に大きく関わってくる。

水中における側鎖配座とエネルギーの関係

水和条件下で最適化した安定配座の相対エネルギーを図 4 に示す。各配座の相対エネルギーに対する水和効果は穏やかではあるが無視できない。フェロモン活性な化合物 **1,2** の相対エネルギーには、より良い安定配座間¹¹で最大 1.5 kcal/mol の広がりしかないが、フェロモン活性のない化合物 **4** では、2.9 kcal/mol も広がっている。この結果は真空中条件下のものに類似している。しかし、相対エネルギー間の大小関係は真空中(図 3)と水中(図 4)では明らかに異なっているので、フッ素化に加えて水和現象も配座分布に影響すると予想される。

フッ素化による側鎖配座分布の変化

図 5 は、Eldanolide(**1**)とそのフッ素化誘導体(**2,4**)の真空中(a,b,c)及び水中(d,e,f)における各側鎖配座異性体の熱平衡分布の割合¹²を示したものである。

真空中における計算結果は、フェロモン **1** (図 5a) 及びフェロモン活性なフッ素化誘導体 **2** (図 5b) の配座分布にはどの配座も比較的均等に寄与していることを示している。最も寄与の少ない G2-1 配座でも、真空中の **1** では 6.6%、**2** では 5.6% の寄与を持っている。最も高い寄与をする **1** と **2** の配座は、G1-1、G1-2 と G2-2 であり、真空中ではいずれも 19% 以上を占めている。ところがこれら 3 つのうちの G2-2 配座の占有率が、フェロモン活性のないフッ素化誘導体 **4** (図 5c) では 0.1% に、また G1-1 配座の占有率は 1.7% に激減している。

次に **4** において注目すべきは、フェロモン活性な

1 と **2** にはない配座 T-3 と G2-3 が、それぞれ 3.1%

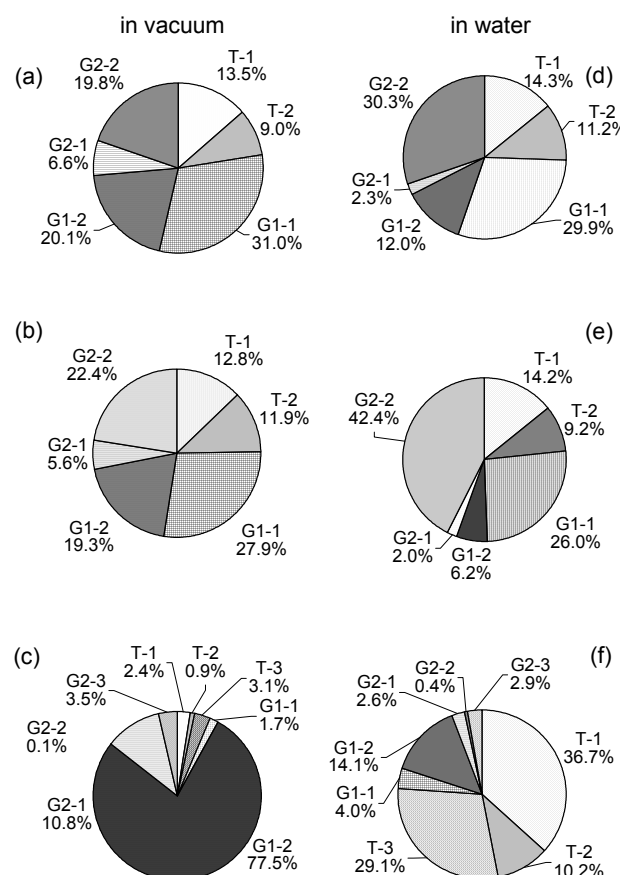


図 5. Eldanolide(**1**)とそのフッ素化誘導体(**2,4**)の真空中及び水中における各側鎖配座異性体¹²の熱平衡分布の割合。 (a): **1** in vacuum, (b): **2** in vacuum, (c): **4** in vacuum, (d): **1** in water, (e): **2** in water, and (f): **4** in water.

と 3.5% という、無視できない大きさの占有率を持っていることである。

水和過程も、各化合物における配座分布に影響を与える。図 5(d-f) をみると、フェロモン活性な **1** と **2** では、G2-2 の占有率が明らかに増加し G1-1 と G1-2 が減少していることがわかる。ただし、最も占有率の少ない **2** の G1-2 でも 6.2% の値を持っている。一方 **4** では、G1 および G2 配座が全体的に減少し、真空中では劣勢だった T 配座が合計で 75% に達するほどに増加している。

このような水和に伴う配座分布の変化にも関わらず、フェロモン活性な **1** と **2** では数的に優勢であった G2-2 配座の占有率がフェロモン不活性な **4** では 0.4% まで、また G1-1 配座の占有率が 4.0% まで著し

く低下する現象は、真空中の計算結果に類似している。また、**1** 及び **2** には無い T-3 及び G2-3 配座が **4** で見い出せるという現象も、同様である。

以上に述べたフッ素化による側鎖配座分布の変化から、「フェロモンとして働くのは G2-2 配座(または G1-1)だけである」または「T-3(または G2-3)配座は、フェロモン結合タンパク(PBPs)¹³ によるフェロモン認識を阻害する」と仮定すれば、Eldanolide とそのフッ素化誘導体のフェロモン活性を矛盾なく理解することができる。

まとめ

B3LYP/6-31G* 計算を天然の昆虫フェロモン Eldanolide 分子とそのフッ素化誘導体に対して行なった。その結果、フェロモン活性 (EAG 活性) は、安定配座異性体の熱平衡状態での占有率分布 (あるいは出現確率分布) に対応していることがわかった。

例えば EAG 不活性なフッ素化誘導体 **4** では G2-2 配座の出現確率が極めて小さいのに対し、EAG 活性な化合物 **1** と **2** では十分大きな確率で出現する。あるいは逆に **4** にはフェロモン活性な **1**, **2** にはない配座 T-3 と G2-3 が出現する。従って、「G2-2(または G1-1)がフェロモン認識に必須である」、もしくは「T-3(または G2-3)がフェロモン活性を阻害する」ならば、これら側鎖配座異性体の相対的な出現確率が EAG 活性を左右することが理解できる。すなわち配座分布の計算結果とフッ素化 Eldanolide の EAG 活性テストの相関は、「フッ素化が分子の配座分布を変えることによりフェロモン活性を支配する」というモデルを支持している。本モデルは、フェロモン分子のフッ素置換効果の起源を示す最初の成功例であると思われる。

References and Notes

(1) (a) Schlosser, M. In *Enantiocontrolled synthesis of fluoroorganic compounds: Stereochemical challenges and biomedical targets*; Soloshonok, V. A., Ed.; Wiley, Chichester, 1999; pp 613-659. (b) Renou, M.; Guerrero, A. *Annu. Rev. Entomol.* **2000**, *48*, 605. (c)

Presenti, C.; Viani, F. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 590, and references therein.

(2) Schlosser, M.; Tuong, H. B.; Schaub, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 311.

(3) Itoh, T.; Ohara, H.; Emoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3531.

(4) Itoh, T.; Sakabe, K.; Kudo, K.; Zagatti, P.; Renou, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4071.

(5) Itoh, T.; Sakabe, K.; Kudo, K.; Ohara, H.; Takagi, Y.; Kihara, H.; Zagatti, P.; Renou, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 252.

(6) Itoh, T.; Kudo, K.; Yokota, K.; Tanaka, N.; Hayase, S.; Renou, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 406.

(7) Riba, M.; Eizaguirre, M.; Sans, A.; Quero, C.; Guerrero, A. *Pestic. Sci.* **1994**, *41*, 97.

(8) Itoh, T.; Kudo, K.; Tanaka, N.; Zagatti, P.; Renou, M. *Enantiomer*, **2001**, *6*, 43.

(9) Foresman, J. B.; Frish, A.; Frish, M. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2nd edition, Gaussian, Inc., Pittsburg, PA, 1996.

(10) Frisch, M. et al. Gaussian 98, Revision A.11.4; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 2002.

(11) より良い安定配座異性体: 1つの側鎖異性体は、一般に2種類のラクトン環異性体(図2の axial と equatorial)を含んでいる。(例えば, axial の T-1 と equatorial の T-1') このうちのエネルギー的に安定な方(例えば **1** なら, equatorial の T-1') をより良い安定配座異性体という。

ただし、**4** 及び **1** における一部の側鎖配座には、安定異性体が1個しか無い場合がある。例えば、真空条件下での **4** では、T-3 は、プライム無しの axial 配座のみ、G2-2 と G2-3 はプライム付きの equatorial 配座のみの1種類しかない。(図3c 参照)

(12) 図5中の各側鎖配座の割合は、2つある安定側鎖配座の割合の和である。この2つは、2つあるラクトン環配座のに対応したものである。

(13) Vogt, R. G., In *Insect Pheromone Biochemistry and Molecular Biology: The biosynthesis and detection of pheromones and plant volatiles*; Blomquist, G. J., Vogt, R. G., Eds.; Elsevier Academic Press, Oxford, 2003, pp 391-445, and references therein.