

課題名 (タイトル) : 天然化合物の絶対立体配置決定への計算科学的アプローチ

利用者氏名 : 野川 俊彦

理研での所属研究室名 : 環境資源科学研究センター ケミカルバイオロジー研究グループ

- 【背景と目的】**我々は、微生物や植物が生産する二次代謝産物を単離、構造決定し、その生物活性を評価することでその有用性を評価している。微生物二次代謝産物には農薬や医薬品などとして用いられているものも多く、天然化合物の探索研究は重要である。それら二次代謝産物は、多様な構造を有し多数の不斉炭素を含む複雑な立体構造を有するものが多い。その平面および相対立体配置の決定は、主に NMR などにより可能であるが、絶対立体配置の決定は通常合成化学的手法などを用いることが多く、比較的大量の化合物が必要である。しかし、得られる二次代謝産物は天然物であるため微量であることが多く、十分な量を確保することが困難な場合が多い。また、絶対立体配置の決定は、活性評価においても大変重要である。絶対配置の違いから全く異なる活性を示す場合も多い。このようなことから、化合物の絶対配置を少量のサンプルを用いて決定することが必要である。一方、最近ではコンピュータによる化合物の配座解析と、それをもとにしたスペクトルの高精度予測が可能になってきた。そこで、我々の単離した有用二次代謝産物の CD スペクトルを計算により予測し、実測値との比較を行うことで絶対配置の決定を行うことを目的とした。
- 【方法】**計算ソフトに Gaussian09 を用いて本研究を遂行した。NMR 等で相対立体配置を決定した低分子化合物について、DFT 計算を用いて構造最適化を行った。得られた最適構造について TD-DFT 計算を用いて CD スペクトルの予測を行った。結果を実験値と比較することで、絶対立体配置の決定を行った。
- 【結果】**比較的自由度の高い低分子化合物について構造最適化と CD スペクトルの計算を行った。汎関数および基底関数を適宜変更することによって、実験値と非常に良い相関のとれたスペクトルを得ることができた。その結果、化学合成などを用いることなく、絶対配置を決定することができた。以上の結果を学会で発表するとともに論文として報告した。
- 【まとめ】**科学計算を利用することで、低分子化合物についてはかなり精度よく物性予測が可能であることを確認することができた。この方法により、量に限りのある天然化合物の絶対立体配置を効率よく決定できることが可能である。
- 【今後の計画・展望】**低分子化合物の構造最適化とそれに続く CD スペクトル計算については最低限のプロトコルを構築することができたので、この方法をもとに他の低分子化合物について計算を行っている。これらについては学会での発表や論文としての報告を予定している。さらに、より複雑な化合物への応用や、NMR ケミカルシフトの計算などにも取り組んでいきたいと考えている。

平成 29 年度 利用研究成果リスト

【論文、学会報告・雑誌などの論文発表】

【論文】

Toshihiko Nogawa, Naoki Kato, Takeshi Shimizu, Akiko Okano, Yushi Futamura, Shunji Takahashi, & Hiroyuki Osada, Wakodecalines A and B, new decaline metabolites isolated from a fungus *Pyrenochaetopsis* sp. RK10-F058, *Journal of Antibiotics* **71**, 123-128, 2018. (別刷り添付)

【学会要旨】

野川俊彦、加藤直樹、清水猛、岡野亜紀子、二村友史、高橋俊二、長田裕之、糸状菌 *Pyrenochaetopsis* sp. RK10-F058 より単離した新規デカリン骨格含有二次代謝産物の構造、第 59 回天然有機化合物討論会講演要旨集、621-626、2017.