

プロジェクト名(タイトル):

天然化合物の絶対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

理研における所属研究室名:

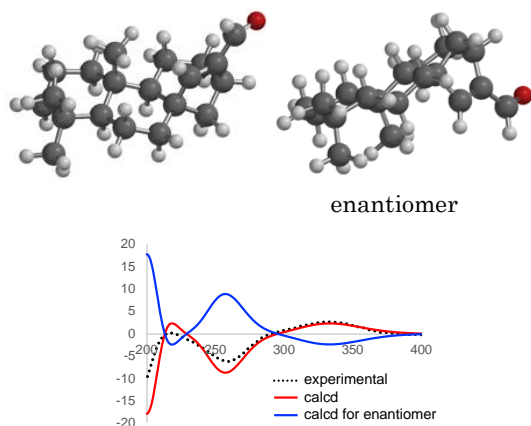
環境資源研究科学研究センター 分子構造解析ユニット

1. 【背景と目的】我々は、合成化合物や天然化合物などの多様な低分子化合物の構造決定を機器分析の面からサポートするとともに、微生物や植物が生産する二次代謝産物などを単離し構造決定を行っている。天然化合物には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 NMR などにより可能である。しかし、絶対立体配置の決定に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、天然物であるため得られる二次代謝産物は限られており、化学的手法を適用するための十分量を確保することが困難な場合が多い。また、絶対立体配置の違いは生物への影響（生物活性）においても大変重要であり、絶対配置の違いから全く異なる活性を示す場合もある。このようなことから化合物の絶対配置を限られたサンプル量で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いる。そこで、単離した有用二次代謝産物の円二色性 (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。

2. 【方法】計算ソフトに Gaussian16 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。

3. 【結果】化合物に応じて汎関数および基底関数を適宜変更することで、実験値と非常に良好な一致

を示す CD スペクトルを得ることができた。このことから従来未決定であった絶対立体配置を決定することができた。



Pharmaceuticals 15, 902, 2022

4. 【まとめ】化学計算を利用することで、安定な配座を有する低分子化合物について精度よく CD スペクトルの予測が可能であることを確認できた。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することが可能である。

5. 【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標準的なプロトコルを構築することができたので、この方法を用いて他の低分子化合物について計算を行っている。しかし、化合物によっては実験値との相関が不十分である場合もあり、今後さらに計算の深度や基底関数などについて検討を行っていく予定である。今後、様々な化合物に適用することで構造の特徴に応じて、どのような基底関数が適切なのかなどについても検討していきたいと考えている。また、NMR ケミカルシフトの計算なども行い、構造の検証にも応用していきたい。

2022年度 利用研究成果リスト

【雑誌に受理された論文】

1. M.S.A. Rawa, M.G. Al-Thiabat, T. Nogawa, Y. Futamura, A. Okano, H.A. Wahab, Naturally occurring 8 β ,13 β -kaur-15-en-17-al and anti-malarial activity from *Podocarpus polystachyus* leaves, *Pharmaceuticals* **15**, 902, 2022.
2. T. Motoyama, T. Nogawa, T. Shimizu, M. Kawatani, T. Kashiwa, C.-S. Yun, D. Hashizume, H. Osada, Fungal NRPS-PKS hybrid enzymes biosynthesize new γ -lactam compounds, taslactams A-D, analogous to actinomycete proteasome inhibitors, *ACS Chem. Biol.* doi.org/10.1021/acscchembio.2c00830.

【会議の予稿集】

なし

【口頭発表】

なし

【ポスター発表】

なし

【その他(著書、プレスリリースなど)】

なし