

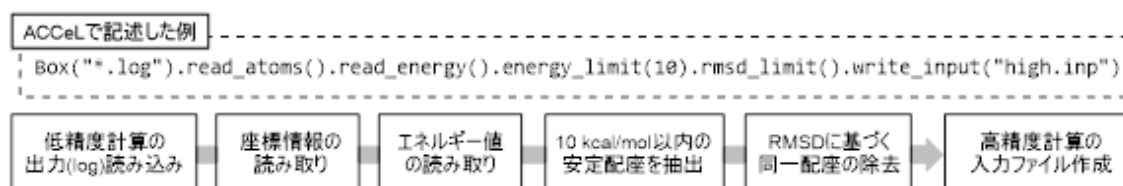
計算化学を活用した天然物の合成研究
Natural products synthesis utilizing computational chemistry

富山県立大学 工学部生物工学科 生物有機化学講座 占部 大介

研究成果概要

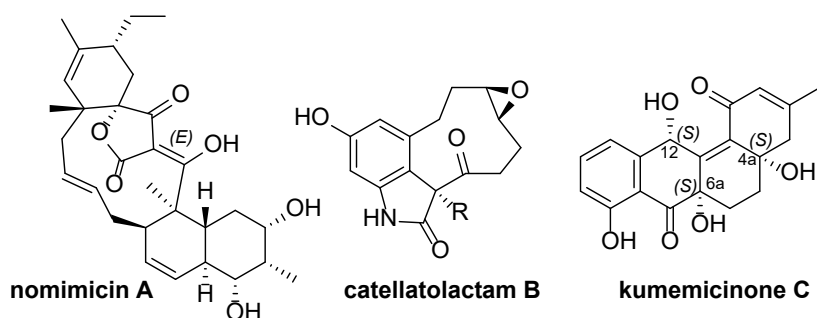
近年、NMR や ECD スペクトル予測を利用した新規天然物の構造解析が盛んに報告されている。特に、DFT に基づく高精度なスペクトル計算は、従来の分光学的手法のみでは判別できない類似した構造を区別する強力な手段となりつつある。一方で、実際に天然物のスペクトル計算を試みる際は、その配座異性体の存在がしばしば計算処理を大規模化・煩雑化させるため、実験化学者が手軽に利用できる手段とは言いがたい。一般に、量子化学計算によるスペクトル予測は、分子のとり得る立体配座について網羅的に計算した後、それらのエネルギー分布に従って各々の計算値を加重平均して得られる。このため、天然物のような複雑な分子においては、極めて多くの配座異性体を計算処理する必要がある。本研究ではまず、このような天然物の配座多様性に由来する大規模な計算処理を効率化するために、プログラム群 ACCeL(<https://accel.kfchem.dev/>)を独自に開発した。

ACCeL は、配座異性体の一括処理を前提とし、Gaussian などの計算化学ソフトウェアの大量の入出力データを迅速かつ正確に処理できる python ライブラリである。ACCeL は、①低い学習コスト、②高い汎用性、③高度な計算自動化能力の 3 つの特徴を有している。例えば、ACCeL では対応する計算処理を、(ピリオド)で連結することで、多段階の計算処理を実行できる。このため、プログラミング未経験者でも容易に処理工程を記述・理解できる。下図には低精度な計算で得られた立体配座群を選別して、高精度な計算の入力ファイルを作成する際の多段階処理を例示した。



次に、希少放線菌から単離された 3 種の新規天然物群について、ACCeL を用いて迅速な構造解析を行った。具体的には、Nomimicin 類のテトロン酸部位における互変異性、Catellatolactam 類の立体化学、kumemycinone 類の構造を解析することで、これら天然物の構造を推定するに至った。天然物化学に計算化学を積極的に活用することで、従来の手法のみでは得難い多角的な情報がもたらされ、迅速かつ正確な構造解析をすることができた。

本研究成果は第 64 回天然有機化合物討論会にてポスター発表した。



発表論文(謝辞なし)

- 1) Liu, C.; Zhang, Z.; Fukaya, K.; Urabe, D.; Harunari, E.; Oku, N.; Igarashi, Y. "Catellatolactams A-C, Plant Growth-Promoting Ansamacrolactams from a Rare Actinomycete of the Genus Catellatospora" *J. Nat. Prod.*, **2022**, 85, 1993-1999.
- 2) Karim, Md. R. U.; Fukaya, K.; In, Y.; Sharma, A. R.; Harunari, E.; Oku, N.; Urabe, D.; Trianto, A.; Igarashi, Y. "Marinoquinolones and Marinobactioic Acid: Antimicrobial and Cytotoxic ortho-Dialkylbenzene-Class Metabolites Produced by a Marine Obligate Gammaproteobacterium of the Genus Marinobacterium" *J. Nat. Prod.*, **2022**, 85, 1763-1770.
- 3) Zhang, Z.; In, Y.; Fukaya, K.; Yang, T.; Harunari, E.; Urabe, D.; Imada, C.; Oku, N.; Igarashi, Y. "Kumemicinones A-G, Cytotoxic Angucyclinones from a Deep Sea-Derived Actinomycete of the Genus Actinomadura" *J. Nat. Prod.*, **2022**, 85, 1098-1108.
- 4) Zhang, Z.; Zhou, T.; Yang, T.; Fukaya, K.; Harunari, E.; Saito, S.; Yamada, K.; Imada, C.; Urabe, D.; Igarashi, Y. "Nomimicins B-D, new tetronate-class polyketides from a marine-derived actinomycete of the genus Actinomadura," *Beilstein J. Org. Chem.*, **2021**, 17, 2194-2202.