

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

本研究では、計算化学を活用した遷移状態探索、分光学的データの予測、網羅的な配座解析を全合成に組み合わせ、複雑天然物の効率的合成、希少天然物の構造決定、構造及び配座活性相関に基づく機能性分子の設計を行うことを目標としている。今年度は、キノコの、クモの巣病の真菌病原体の一種 *Cladobotryum varium* TAMA582 が有する新規天然物クラドアミド C を対象とし、NMR 計算と全合成を組み合わせた構造決定を実施した。

クラドアミド C は L-Ile、L-Leu、L-Phe および 2 残基の D-Phe からなる環状ペプチドである。質量分析、NMR 解析および Marfey 法によってアミノ酸配列と絶対立体配置が決定されたが、3 つの連続する Phe 残基の配列は分光学的手法では決定できなかった。そこで Phe 残基の配列の違いによる 3 つの可能な異性体を NMR 計算し、クラドアミド C の構造を推定した。B3LYP 汎関数もしくは M06-2X 汎関数を用いたいくつかの手法で各異性体を構造最適化し、mPW1PW91/6-31+G(d,p)-PCM(DMSO)によって化学シフトを計算した。実験 NMR と計算 NMR を比較したところ、構造最適化の計算手法の違いにより異なる結果を与えた。すなわち、B3LYP 汎関数による構造最適を経た NMR 計算では、3 つの異性体のうち L-Ile-L-Leu-D-Phe-L-Phe-D-Phe が、M06-2X 汎関数を用いた場合には L-Ile-L-Leu-L-Phe-D-Phe-D-Phe がクラドアミド C である、との結果を得た。そこで、候補化合物として絞り込んだこれらの 2 つの異性体を全合成し、NMR 値を天然物と比較することで、L-Ile-L-Leu-L-Phe-D-Phe-D-Phe がクラドアミド C である事を決定した。

本研究により、クラドアミド C の構造を決定するとともに、M06-2X 汎関数は CH- π 相互作用などの非共有結合性相互作用を高精度で再現することから、複雑な構造を持つ天然物の構造最適化に適していることを示した。

発表論文(謝辞なし)

1. Zhou, T.; Katsuragawa, M.; Xing, T.; Fukaya, K.; Okuda, T.; Tokiwa, T.; Tashiro, E.; Imoto, M.; Oku, N.; Urabe, D.; Igarashi, Y. "Cyclopeptides from the Mushroom Pathogen Fungus *Cladobotryum varium*," *J. Nat. Prod.*, **2021**, accepted. DOI:10.1021/acs.jnatprod.0c00980
2. Saito, S.; Atsumi, K.; Zhou, T.; Fukaya, K.; Urabe, D.; Oku, N.; Karim, Md. R. U.; Komaki, H.; Igarashi, Y. "A cyclopeptide and three oligomycin-class polyketides produced by an underexplored actinomycete of the genus *Pseudosporangium*," *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 1100-1110.