



量子化学計算により効率化した生物活性天然有機化合物の合成と構造の解明

東京農薬大学生命科学部分子生命化学科 勝田 亮

はじめに

生命・食糧・環境等を取り扱う我が国の農芸化学において、生物活性天然有機化合物は生命現象解明や食糧増産におけるキープレーヤーである。機器分析の発展に伴って多様な天然有機化合物の構造決定が可能になったが、興味深い生物活性を示すにもかかわらず、依然として構造が解明されていない化合物や提唱構造が誤っている化合物は多数存在する。また合成化学による誘導体化や候補化合物の合成も構造決定に大きく貢献して来たが、多数の候補化合物を実際に合成することは相当のコストを要することが課題であった。ところで近年の計算化学分野、特に量子化学計算の発展は目覚ましく、未知化合物の物性予測から遷移状態に代表される短寿命の化学種に至るまで信頼性の高い結果を与える。加えて計算機の高性能化と相まって多数の構造すら手元の計算機で一挙に処理することが可能である。つまり有機合成化学の不得手とするところを見事に補完することができる。著者は量子化学計算と有機合成化学とを融合的に生物活性天然有機化合物に対して適用することにより、従来困難であった立体配座の自由度が高い化合物等の構造を迅速かつ確実に決定することに成功した。また多数の化合物に対し効率的な合成による試料の供給法をも確立することに成功したので、以下にその概要を記す。

1. NMR 計算を活用した中・大環状ラクトン類の迅速構造決定と合成

天然からは主に微生物の代謝産物として有用な生物活性を示す中・大環状ラクトン類が得られる。これらの構造は各種分光法の組み合わせにより決定され、中でも NMR における化学シフトと結合定数は重要である。これらは何れも立体配座に依存するが、中・大環状化合物は構造上多数の安定配座を有し、なおかつ各立体配座の安定性は一見して判別することが困難である。さらに複数の立体配座に近いエネルギーを持つ場合には配座異性体混合物を生じる。このような立体配座の自由度の高さはスペクトル解析に基づく構造決定を困難にし、時として誤った構造が提唱される原因となっている。この問題に対し、筆者は精密有機合成と量子化学計算を適切に組み合わせることにより、中・大環状ラクトン類の構造および立体化学を迅速かつ確実に決定することを試みた(図1)。

一つ目の例はがん遺伝子として知られる *p53* 遺伝子変異ががん細胞に対して選択的な抗腫瘍活性を示す FE399 である。本化合物には8原子で構成されるジチアゾカンと16員環が縮合した稀有な平面構造が提唱されたが立体化学の決定には至っていなかった。FE399は3個の不斉炭素原子を持つことから鏡像体を除き4種のジアステレオマーが候補として考えられる。立体化学を決定するためにはこれらすべてを合成し天然物と比較すればよいのであるが、著者は量子化学計算に基づく NMR 計算¹⁾

を利用すれば迅速に立体化学を決定できると考えた。即ち想定される全てのジアステレオマーに対して分子力場法を用いた配座探索と数段階の構造最適化を行い、各異性体につき20-31種の安定配座を得た。次に密度汎関数法(ω B97X-D/6-31G^{*})にて¹³C化学シフトを計算し、Boltzmann分布に従って加重平均することにより各ジアステレオマーの¹³C NMRを算出した。このうち(9*R*,14*R*,17*R*)-体(1)のみ天然物の化学シフトとの二乗平均平方根誤差が2 ppm未満であった。次に実際にこの化合物を合成したところ、合成品は天然物と同一の¹³C NMRスペクトルを与えたことからFE399の相対立体配置を確定することができた²⁾。

次に *Trichoderma* 由来の10員環ラクトン *cremenolide* は植物根伸長促進活性と抗植物病原菌活性を併せ持ち、農業上の利用が期待される化合物である。単離された当初構造2が提唱された。著者はこの構造に疑念を持ち、独自にNMRスペクトルの検証と¹³C NMR計算を実施したところ正しい構造は3であると推定された。化合物3の合成を通じて *cremenolide* の構造訂正に成功した³⁾。

また、コレステロール生合成を制御する *decastrictine G* の提唱された立体化学は構造式4に示す5*S*,6*S*,9*R*であったが、NMR計算と合成により正しくは構造式5に示す5*R*,6*R*,9*R*であると決定できた。なお本化合物の合成においては、計画段階で量子化学計算を用いて10員環中間体6における二重結合のジヒドロキシ化の立体選択性を予測することが短工程かつ効率的な合成経路を開発する鍵であった⁴⁾。

上記の様に筆者は量子化学計算と効率的合成を適切に組み合わせることにより中・大環状化合物に対して正しい構造を迅速かつ確実に解明する方法を確立した。

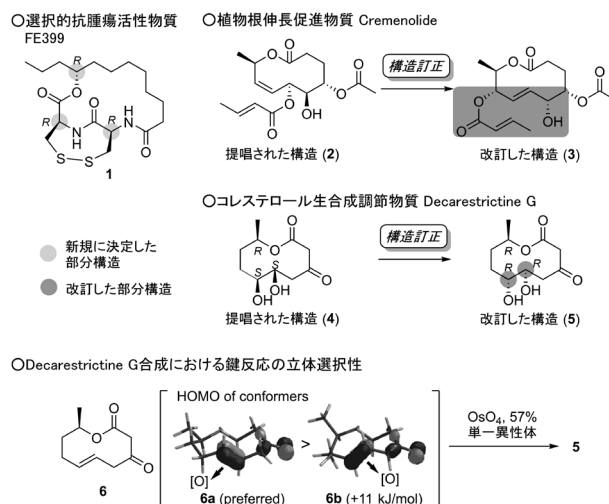
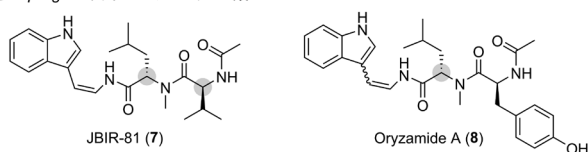


図1. 構造を決定し合成した中・大環状ラクトン類

○*Aspergillus*由来ペプチドエナミド類

○褐藻(ノコギリモク)由来抗酸化物質Sargafuran

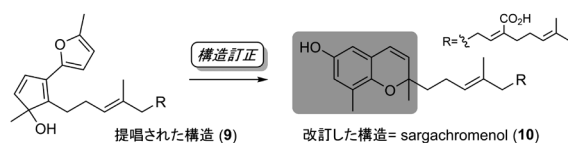
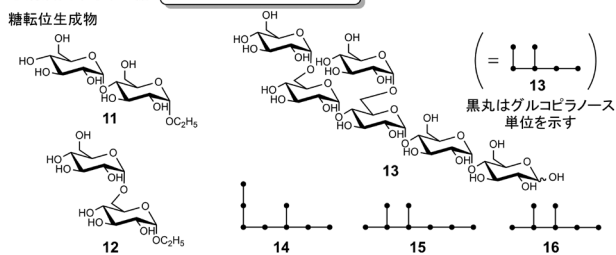
○清酒由来オリゴ糖 NMRにより構造を新規に決定

図2. 構造の決定または訂正に成功した食品関連成分

2. 食品関連成分の構造決定と改訂

食品中には構造未知の有機化合物が含まれることから、これらの構造決定を行った(図2)。発酵産業において重要である *Aspergillus* 属が産生する抗酸化ペプチドエナミド JBIR-81 (7) や oryzamide A (8) は平面構造のみが提唱されていたが、合成により立体化学を新規に決定することに成功した⁵⁾。また食用褐色藻類ノコギリモク中の抗菌物質である sargafuran は従来報告例のないフラン構造9が提唱されていたが、提唱構造の母骨格を合成し物性を確認するとともにスペクトルの検討と合わせて真の構造が sargachromenol (10) であることを解明した⁶⁾。さらに我が国が誇るアルコール飲料である清酒では醸造過程で未知のオリゴ糖類が生じることが示唆されていたが、高分解能 NMR により同定を試みた結果、醸造過程での糖転位反応生成物である2種のグリコシド 11, 12 を生物由来の化合物として初めて見出した。また複雑に分岐した6から8の糖残基を有する新規オリゴ糖類 13-16 の構造を直接的に決定した⁷⁾。

3. その他

上記のほか、IGF-1 依存的がん細胞に対して選択的な抗腫瘍活性を有する tyroscherin (17) をはじめとする各種生物活性天然有機化合物の構造を解明することに成功した(図3)⁸⁾。またホコリタケに含まれる非タンパク性アミノ酸 lycoperdic acid (18)⁹⁾ や、抗生物質 leutericyclin 誘導体 (19)、カレバキツネタケ由来のホスホジエステラーゼ阻害剤 laccarin (20)¹⁰⁾、DNA プライマーゼを阻害する Sch 642305 (21)¹¹⁾、レゾルシン酸ラクトン類である dechloropochonin I (22)¹²⁾ などを筆頭に多様な化合物を独創的かつ効率的な手法で合成することにも成功した。

おわりに

以上著者は疾病の治療薬のリード化合物や食品関連成分をはじめとする20種以上の天然有機化合物の構造の解明に成功し、30種以上の化合物の合成を達成した。有機合成的手法による構造の決定や試料供給への貢献例は古くより多くあるが、筆者はここに量子化学計算を効率的に導入することによって驚異的な迅速化と効率化を成し遂げた。量子化学計算の適切な利用は

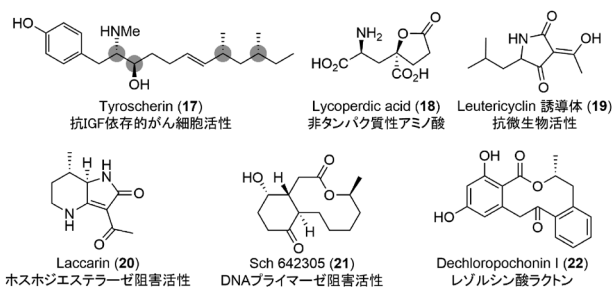


図3. 合成に成功した化合物

今後の天然物研究における新たなスタンダードとなることが期待できるとともに、今後は農芸化学分野全般においても量子技術が積極的に導入されていくものと考えている。なお本研究中の計算はいわゆるスパコンの類を用いたのではなく手元の愛機(PC)で行ったもので、案外手近に実施できるものである。本研究が農芸化学会の諸氏に量子化学計算に興味を持っていただくきっかけになれば幸いである

(引用文献)

- 1) Hehre G, Klunzinger P, Deppmeier B et al. *J Nat Prod.* 2019; 82: 2299.
- 2) Katsuta R, Masada N, Kimura K et al. *Tetrahedron Lett.* 2020;61:151783.
- 3) Takeda K, Katsuta R, Nukada T et al. *Nat Prod Res.* 2022; DOI: 10.1080/14786419.2021.2023867.
- 4) a) Katsuta R, Fujikawa S, Nukada T et al. *Tetrahedron* 2015; 71: 3428; b) Katsuta R, Masada N, Shimodaira Y et al. *Tetrahedron* 2017; 73: 1733.
- 5) Katsuta R, Toyoda M, Yajima A et al. *Tetrahedron Lett.* 2018; 59: 1010.
- 6) Katsuta R, Aoki K, Yajima A et al. *Tetrahedron Lett.* 2013; 54: 347.
- 7) a) Honda C, Katsuta R, Tokuoka M. et al. *Carbohydr Polymers* 2021; 251: 116193; b) Kojima Y, Katsuta R, Tokuoka M et al. *J Agric Food Chem.* 2019; 68: 1419.
- 8) a) Katsuta R, Ishigami K, Kitahara T. et al. *Tetrahedron Lett.* 2008;49:7042; b) Ishigami K, Katsuta R, Kitahara T. et al. *Tetrahedron* 2009; 65: 3629; c) Katsuta R, Yajima A, Ishigami K. et al. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010; 74: 2056.
- 9) Katsuta R, Ishiuchi R, Kunisawa M. et al. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2021; 85: 154.
- 10) Katsuta R, Ichijo H, Oouchi G. et al. *Tetrahedron Lett.* 2018; 59: 2352.
- 11) Ishigami K, Katsuta R, Watanabe H. *Tetrahedron* 2006; 62: 2224.
- 12) 鈴木悠生, 勝田 亮, 額田恭郎ら 日本農芸化学会2021年度大会講演要旨集2F02-14.

謝辞 本研究は東京農業大学生命科学部、同応用生物科学部、東京大学大学院農学生命科学研究科にて実施しました。今日までご高導を賜りました額田恭郎先生(東京農業大学)、石神健先生(東京大学、東京農業大学)。また本研究の遂行をお支え頂きました矢島新先生(東京農業大学)、桑原重文先生(東北大学)、徳岡昌文先生(東京農業大学)、橋本勝先生(弘前大学)、ならびに浅見忠男先生(東京大学)、北原武先生(東京大学)、小林彦彦先生(筑波大学)、松島芳隆先生(東京農業大学)、渡邊秀典先生(東京大学)に御礼申し上げます。最後に本研究成果は東京農業大学の学生諸氏の不断の努力なくしては成し得なかったものであり、ここに厚く御礼申し上げます。