

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：23201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K15285

研究課題名(和文) 複雑化合物における簡便な遷移状態計算手法の確立と天然物合成への応用

研究課題名(英文) Development of a convenient tool for the calculation of transition states in complex molecules and its application to the synthesis of natural products.

研究代表者

深谷 圭介 (Fukaya, Keisuke)

富山県立大学・工学部・助教

研究者番号：40821575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、多配座解析ライブラリACCeLを開発し、それを複雑分子反応の遷移状態解析へ展開した。ACCeLの応用範囲は多岐にわたり、研究開始当初想定していた反応性予測以外にも、新規天然物のスペクトル計算などにも応用可能であった。研究期間全体を通じて、天然物合成における反応機構解析に関する論文やDFT計算に基づく新規天然物の構造推定に関する論文を複数報告した。特に反応機構解析では、これまで十分に着目されてこなかった、遷移状態における配座多様性に関する議論を展開できた。また最近、ACCeLによる反応性予測プログラムを反応基質設計に利用することで、天然物の全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

天然物などの複雑な構造を有する有機化合物はしばしば強力な生物活性を有しており、医薬品リードなどとして興味を持たれる。一方で、その化学合成に要する手間や時間は分子構造が複雑になるに従い急激に増大する。この原因の多くは合成の計画段階では予測できなかった反応性に見舞われ、合成のやり直し等が必要となるためである。本研究では複雑分子を計算解析する際に重要となる分子の立体配座多様性に着目し、その計算解析処理を効率化するプログラムライブラリACCeLを開発した。そして、ACCeLを実際の反応機構解析や未知の分子構造の解析研究に展開した。

研究成果の概要(英文)：In this research project, the program library ACCeL was developed and applied to transition state analysis of complex molecular reactions. ACCeL has a wide range of applications, including not only reactivity prediction but also spectral calculation of novel natural products. Throughout the research period, papers on reaction mechanism analysis in natural product synthesis and structure determination of new natural products based on DFT calculations were reported. Recently, ACCeL was used as a reactivity prediction program and succeeded in the total synthesis of natural products.

研究分野：有機合成化学

キーワード：天然物合成 計算化学 有機合成 遷移状態 構造解析

## 1. 研究開始当初の背景

高度に官能基が密集した分子の合成は現代の有機化学をもってしても多大な労力が必要とされる。これは単に多段階を要するとういうだけでなく、複雑な分子構造に由来する特異な立体配座・置換基効果・隣接基関与などにより、合成中間体の反応性を十分に予測することが困難な点が原因として挙げられる。このため合成の計画時は問題のなさそうな経路でも、分子が複雑になるにつれて、当初予期できなかつた選択性や反応性に見舞われ、最悪の場合には初めの工程から合成を検討し直す事になる。このようなトライ&エラーに依存した長期検討サイクルが複雑分子の迅速的合成を妨げる一因となっている。そこで本研究課題では複雑分子の反応性解析・予測を実現するため DFT 計算をはじめとする計算化学を利用することとした。近年のコンピュータ性能の進歩と計算化学の大きな発展により、化学反応のエネルギー障壁は比較的高い精度で評価できるようになってきた。計算化学での反応性予測に要する手間と時間が、合成のそれを大きく下回れば、合成経路設計の段階で計画反応の進行可否を評価することで、合成のやり直し等を低減でき、天然物を始めとする複雑化合物の合成を効率化できると考えた。

## 2. 研究の目的

研究背景における課題の解決には、いかにして『簡便』かつ『高精度』に、複雑分子の反応エネルギー障壁を評価できるかが鍵となる。そこで、まずは合成化学者の誰もが容易に利用可能で、配座柔軟性を有する複雑化合物に対しても十分に適用可能な計算補助プログラムを開発することとした。そして、そのプログラムを実践的に改良するために、実際の天然物合成における反応解析や反応予測へと応用することとした。

## 3. 研究の方法

### (1) 立体配座群を簡便に扱うことのできる独自プログラムの開発

近年、理論計算は新規反応の機構解明などにおいて重要な役割を担っている。特に計算機上でのみ得ることができる反応の遷移状態構造がわかれば、そのエネルギー値を比較検討することで、反応の進行のしやすさや各種選択性を容易に評価することができる。一方で、このような遷移状態計算の高い有用性にも関わらず、本研究課題の対象とする天然物合成に代表されるような複雑分子の反応に対して遷移状態計算を利用することは容易ではない。これは置換基や鎖状構造が増えるに従って、計算しなければならぬ配座異性体が急激に増大し、極めて煩雑な計算解析処理が必要となるためである。そこで、まずは立体配座群を簡便に扱うことのできる独自のプログラムの開発を行うこととした。本プログラムは、様々な用途に汎用的に利用できるようにプログラミング言語 Python のライブラリ (パッケージ) として開発する。このライブラリを利用して、さらに目的に特化した (遷移状態計算など) プログラムを記述することで、多様な計算処理を実現する。そして、開発するプログラム群は下記(2)で実際に使用することで、問題点を洗い出し、真に実用的なツールとして改良を加えていく。

### (2) 開発プログラムの天然物合成への応用

本研究では真に実用的な手法確立を指向し、上記(1)で開発するプログラムを利用して、天然物合成における反応の計算解析を実施する。対象となる反応としては、Diels-Alder 反応、シグマトロピー転位反応、ラジカル反応などを想定した。また、反応性予測として、実際に天然物合成の反応基質設計を行い、複雑天然物を全合成することを当初の目標とした。

## 4. 研究成果

### (1) ACCeL の開発・公開<sup>[1]</sup>

立体配座群を簡便に扱うことのできる Python パッケージとして ACCeL を開発した。ACCeL は、配座異性体の一括処理を前提とし、各種計算化学ソフトウェアの入力ファイル作成、実行、出力ファイル解析を簡便に実施可能とする。ACCeL の特徴としては、低い学習コスト、高い汎用性、高度な計算自動化能力の3つが挙げられる。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。図1には低精度な計算で得られた立体配座群から低エネルギーのものを選別し、同一配座の除去の後、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。また、ACCeL はエネルギーダイヤグラムのプロット、原子間距離の調整、NMR 統計処理、ECD スペクトル描画などの機能も有しており、反応解析に限らず、配座自由度の高い分子のスペクトル解析などにも応用可能である。さらに、各種計算ジョブを ACCeL から実行できるため、計算プロトコル全体を Python プログラムとして ACCeL で記述すれば、化学計算の準備・実行・解析を容易に自動化できる。

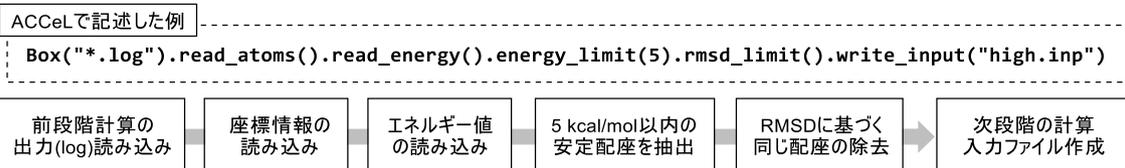


図 1. ACCeL で多段階の計算処理を記述した例

## (2) 天然物合成における鍵反応の計算解析

天然物の全合成で実際に利用された反応について遷移状態解析を実施した。図 2 は、ファシクラリン合成<sup>[2][3]</sup>におけるアザスピロ環化反応 (図 2a の 2→3a 及び 3b) の立体選択性の起源を説明することを目的として、その炭素-炭素結合の形成過程の遷移状態を立体配座網羅的に解析した研究成果の概略図である<sup>[4]</sup>。まず、遷移状態の配座異性体群を取得した後 (step 1)、形成する 6 員環のパッカリング様式に着目し、それぞれの配座異性体を Cremer-Pople ダイアグラムを利用して分析し (step 2)、各パッカリング様式に特徴的な立体配座を詳細に解析した (step 3)。ACCeL を利用することで、網羅的に立体配座の計算解析することができ、実験結果と良く再現する計算結果が得られた。

また、カテキンの二量化反応について、同様に徹底的に立体配座を考慮して計算解析し、その位置および立体選択性の起源を明らかにした<sup>[5]</sup>。

(a) 解析対象: アザスピロ環形成における立体選択性<sup>[2][3]</sup>

(b) 立体配座網羅的な遷移状態解析

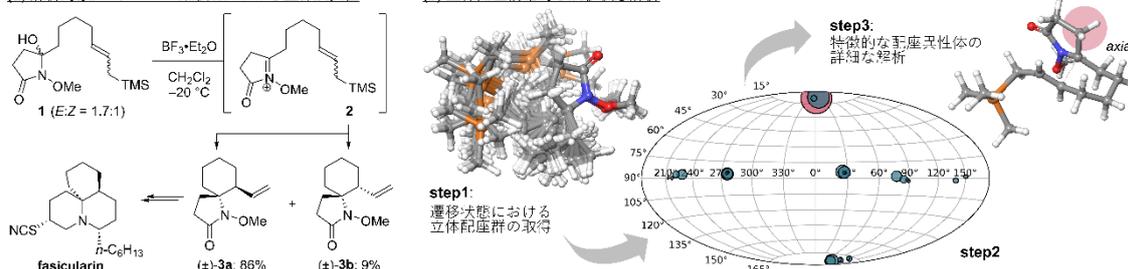


図 2. 立体配座網羅的な遷移状態解析

## (3) 新規天然物の構造解析

研究開始当初は想定していなかったものの、ACCeL は計算化学を利用した各種スペクトル計算にも応用可能であり、当該研究期間中に多くの新規天然物の構造解析を実施した。これらの研究成果は第 64 回天然有機化合物討論会で『多配座計算プログラム ACCeL の開発と新規天然物の構造解析への応用』として報告した。

### <引用文献>

- [1] ACCeL, Fukaya K. <https://accel.kfchem.dev>
- [2] S. Yamamoto, Y. Komiya, A. Kobayashi, R. Minamikawa, T. Oishi, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1868.
- [3] R. Minamikawa, K. Fukaya, A. Kobayashi, Y. Komiya, S. Yamamoto, D. Urabe, N. Chida, T. Sato, *Synthesis*, **2021**, *53*, 4621.
- [4] Urabe, D.; Fukaya, K. "Systematic Search for Transition States in Complex Molecules: Computational Analyses of the Regio- and Stereoselective Interflavan Bond Formation in Flavan-3-Ols," *Heterocycles*, **2021**, 102.
- [5] Fukaya, K.; Sato, T.; Chida, N.; Urabe, D. "Computational Study Focusing on a Comprehensive Conformational Analysis of Transition States for Aza-Spiro Ring Formations with *N*-Alkoxyamides" *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 13655-13665.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 20件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fukaya Keisuke, Sato Takaaki, Chida Noritaka, Urabe Daisuke	4. 巻 88
2. 論文標題 Computational Study Focusing on a Comprehensive Conformational Analysis of Transition States for Aza-Spiro Ring Formations with <i>N</i> -Alkoxyamides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 13655 ~ 13665
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c01343	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuyuki Yoe, Fukaya Keisuke, Urabe Daisuke	4. 巻 86
2. 論文標題 RCM approach to the CDE-tricyclic structure of nakiterpiosin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 832 ~ 836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbac061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Urabe Daisuke, Fukaya Keisuke	4. 巻 102
2. 論文標題 Systematic Search for Transition States in Complex Molecules: Computational Analyses of the Regio- and Stereoselective Interflavan Bond Formation in Flavan-3-Ols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.16.97	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fukaya Keisuke, Saito Akiko, Nakajima Noriyuki, Urabe Daisuke	4. 巻 93
2. 論文標題 A Computational Study on the Intramolecular C4-C8 Interflavan Bond Formations of Tethered Catechin Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1107 ~ 1113
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200094	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukaya Keisuke, Saito Akiko, Nakajima Noriyuki, Urabe Daisuke	4. 巻 85
2. 論文標題 Computational Analysis of the Selective Formation of the C4-C8 Bond in the Intermolecular Coupling of Catechin Derivatives	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5010 ~ 5018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c00261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 深谷圭介
2. 発表標題 NMR計算を利用した新規天然物の構造解析
3. 学会等名 理研シンポジウム 第21回分析・解析技術と化学の最先端 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keisuke Fukaya, Takaaki Sato, Noritaka Chida, Daisuke Urabe
2. 発表標題 A Comprehensive Conformational Analysis of Transition States for Aza-Spiro Ring Formations with N-Alkoxyamides
3. 学会等名 International Join Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 深谷圭介
2. 発表標題 計算化学を利用した天然物の合成研究: 多配座計算解析プログラムACCeLとピロールイミダゾールアルカロイド類の合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2023年度大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 深谷圭介
2. 発表標題 多配座解析処理プログラムの開発とNMR計算による天然物の構造解析
3. 学会等名 第31回ケムステVシンポ（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深谷圭介、張智偉、劉暢、五十嵐康弘、占部大介
2. 発表標題 多配座計算プログラムACCeLの開発と新規天然物の構造解析への応用
3. 学会等名 第64回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

生物有機化学講座 <a href="https://www.pu-toyama.ac.jp/BR/urabe/ACCeL">https://www.pu-toyama.ac.jp/BR/urabe/ACCeL</a> <a href="https://accel.kfchem.dev/">https://accel.kfchem.dev/</a>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------