

# in silico 合成解析を利用した天然物合成

富山県立大学工学部生物工学科 占部大介

生物が生産する生物活性二次代謝物(天然物)は医薬品開発において欠くことのできないシーズである。天然物の合成経路の確立(全合成)は、天然資源からの入手が制限される有用分子の供給法として有効であり、「天然物の構造をヒントにした生体機能分子」の自由な設計と供給を可能にする唯一の方法でもある。しかし、現代有機合成化学の力量をもってしても複雑分子の合成は試行錯誤(時間とコスト)を要する。その最大の原因は、精度の高い合成計画の立案や多段階合成における中間体の適切な設計が容易ではないことにある。

近年の情報科学の著しい進歩により、構造パターンや膨大な化学反応例をもとにした合成経路探索ツールが実用化されている。熟練した有機合成化学者でなくても、合理的に分子の合成計画を立案できる点で優れたツールである。一方で我々は、情報科学的アプローチではなく、計算化学的アプローチによる反応設計や合成経路探索を提案している。すなわち、遷移状態エネルギーの評価を指標として仮想分子の反応成否を予測し、これを多段階繰り返すことで、出発物から目的物に到達する経路を計画する(in silico 合成解析)、という考え方である。遷移状態探索を基盤とした非経験的な本法は、これまでに報告されていない反応、また個々の分子特有の反応性を考慮した特異な反応の成否を評価することができるため、精密な反応予測・基質設計・合成計画立案が可能になると考えている。

この概念の有効性を、①遷移状態探索の自動化、②in silico 合成解析を用いた反応設計と全合成研究、の段階的なアプローチにより実証したいと考えている。本発表では、このフローに基づいて我々が取り組んできたこれまでの成果を紹介したい。

**研究目的:** 計算化学的なアプローチによる反応設計・合成経路探索ツールを開発し、天然物合成を単純化する。

## 目標①: 遷移状態探索の自動化

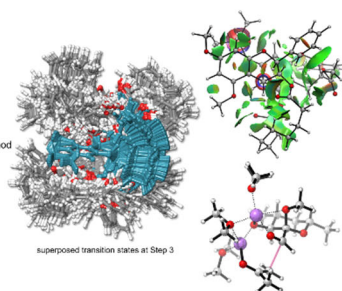
- ・網羅的遷移状態探索法の確立
- ・多配座計算プログラムの開発
- ・立体・位置選択的反応の機構解析

## 目標②: in silico 合成解析を用いた反応設計と全合成研究

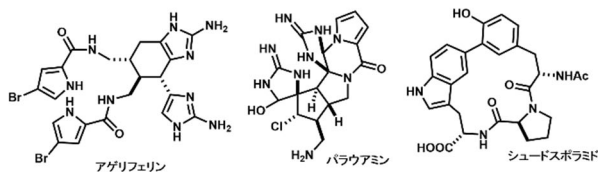
- ・シグマトロピー転位による第四級炭素構築
- ・アミノイミダゾール天然物の合成研究
- ・環状構造を持つ天然物の合成研究

## 目標①の例

- Step 1. Modeling of target TS**
- ・ Simplification of TS structure
  - ・ Constraint of the forming bond
- Step 2. Conformational sampling**
- ・ Conformational search by molecular mechanics
  - ・ Geometry refinement by semi-empirical MO method
  - ・ Removal of identical geometries
- Step 3. TS calculation**
- ・ TS calculation by DFT method
  - ・ IRC calculation
  - ・ Single point energy calculation
- Step 4. Energy evaluation and Discussion**
- ・ Analysis of geometries



## 目標②の対象分子



## 略歴

氏名：占部 大介（うらべ だいすけ） 博士（農学）

現職：富山県立大学工学部生物工学科 教授

## 学歴・職歴

1997 年 4 月-2001 年 3 月 名古屋大学農学部応用生物科学科  
2001 年 4 月-2003 年 3 月 名古屋大学大学院生命農学研究科博士前期課程  
2003 年 4 月-2006 年 3 月 名古屋大学大学院生命農学研究科博士後期課程  
2005 年 4 月-2007 年 3 月 日本学術振興会特別研究員(DC2)  
2006 年 5 月-2007 年 12 月 ハーバード大学化学生物化学科 博士研究員  
2008 年 1 月-2011 年 1 月 東京大学大学院薬学系研究科 流動助教  
2011 年 2 月-2013 年 9 月 東京大学大学院薬学系研究科 助教  
2013 年 10 月-2017 年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科 講師  
2017 年 4 月-現在 富山県立大学工学部生物工学科 教授

## 所属学会

日本薬学会  
日本農芸化学会  
日本化学会  
有機合成化学協会

## 専門

有機合成化学、計算化学、天然物化学

## 受賞

2013 年 第 48 回天然物化学談話会奨励賞  
2014 年 Thieme Chemistry Journal Award 2014  
2015 年 日本薬学会奨励賞