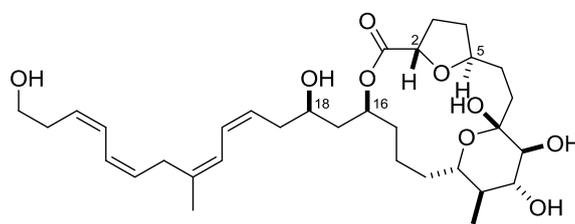


研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		全合成と計算化学を相補的基盤技術とした稀少ポリケチド類の生物有機化学的研究			
研究テーマ (欧文) AZ		Bioorganic chemistry of rare polyketides based on total synthesis and computer chemistry			
研究氏 代表 者	カナ文字 CC	姓)ウラベ	名)ダイスケ	研究期間 B	2017 ~ 2018 年
	漢字 CB	占部	大介	報告年度 YR	2018 年
	ローマ字 CZ	Urabe	Daisuke	研究機関名	公立大学法人富山県立大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		公立大学法人富山県立大学工学部生物工学科・教授			
概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)					
<p>ポリケチドは、抗がん活性や抗菌活性など創薬研究において魅力的な生物活性を有する天然物群である。特に大環状構造を持つポリケチドの中には重要な生物活性を持つ化合物が多く存在する。しかし、その複雑さのため構造決定は容易ではない。渦鞭毛藻 <i>Prorocentrum sp.</i> から単離されたホルモサリド A は、ヒト T リンパ球性白血病由来細胞とヒト大腸腺癌由来細胞に対して強い毒性を示すポリケチドである。NMR 解析により、ホルモサリド A はテトラヒドロフラン環とテトラヒドロピラン環を含む 17 員環エステルとポリエンを含む側鎖上に、9 つの不斉中心が存在する事が明らかにされた。しかし、配座変換が早い大環状構造のため NMR 解析が困難となり、C2, 5, 16, 18 位の立体化学が未決定であった。そこで我々は、計算化学的手法を用いた包括的な配座探索とエネルギー計算、NMR 計算によりホルモサリド A の構造を推定する計画を立てた。立体化学が不明な 4 つの不斉中心のうち、C2, 5 位がトランス、C16, 18 位がシンの関係であると報告されていることを考慮すると、ホルモサリド A の構造は 4 つの可能な異性体の中から決定すればよいことになる。我々は、ホルモサリド A の簡略化分子を設定し、該当する 4 つの異性体の NMR 計算と DP4+解析によりホルモサリド A の構造を推定した。具体的には、4 つの異性体に対して、分子力場計算/半経験的軌道計算/DFT 計算による包括的な配座探索、DFT 計算による各配座のポテンシャルエネルギー算出、DFT 計算による各配座の NMR 計算、配座のポテンシャルエネルギーに基づく NMR 値平均化、予測 NMR 値とホルモサリド A の実測 NMR 値の DP4+解析を行った。その結果、4 つの異性体のうち 2S, 5S, 16S, 18R の立体配置をもつ異性体が 100% の確立でホルモサリド A の構造であるという結論を得た。現在、推定した構造の全合成を行っている。</p>					
キーワード FA		ポリケチド	NMR 計算	全合成	構造決定



2S,5S,16S,18R-ホルモサリド A

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA				研究課題番号 AA						
研究機関番号 AC				シート番号						

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Polyketides are bioactive natural products, which are attractive as drug candidates due to potent anticancer or antibacterial activities. Formosalide A is a 17-membered macrolide isolated from the cultured dinoflagellate *Prorocentrum* sp. by Lu and coworkers. They reported that formosalide A shows a cytotoxicity against human T-cell acute lymphoblastic leukemia cells. The gross structure was determined by NMR study to be composed of tetrahydrofuran and pyrane moieties embedded in the 17-membered ring and the C19-C30 tetraene side chain. On the other hand, the stereochemical relationship among the anti-C2,C5, syn-C16,C18 and C8-C12 pyrane remains to be determined.

In this study, we deduce the structure of formosalide A by using the computer simulation, and launched the synthetic study of the structure. The exhaustive conformational search by using molecular mechanics, semi-empirical MO calculation, and DFT calculation was followed by NMR calculation, providing the simulated NMR shifts of the possible 4 stereoisomers of formosalide A. The DP4+ calculation showed that 2S, 5S, 16S, 18R- formosalide A is the most plausible structure. Based on the computational outcome, we currently carry out the synthetic study of formosalide A.