

学位論文題名

Conformation Search-Approach to Macrolides

(配座探索-マクロリドへの応用)

学位論文内容の要旨

計算機の目覚ましい発達に伴い、大きな分子に対する理論計算が可能になってきた。ところが、巨大分子の柔軟性に起因する多配座問題は計算化学を化学者が直面する諸問題の解析手段の一つとして適用する際に大きな障害の一つとなっている。この研究の目的は、大きくフレキシブルな分子の低エネルギー配座を徹底的に、かつ高速に探索することができる新しい配座探索法を開発し、多配座解析を可能にすることである。また、この配座探索法をフレキシブルな分子、特に生化学的に重要なマクロリドに関する問題に適用し、実際に有用な知見を得ることである。

一般に配座探索は、初期構造を小さく変形(摂動)した出発構造を構造最適化し、得られた構造を重複無く保存する、という一連の処理を単純に繰り返す。申請者は初期構造の配座空間の近接領域を徹底的に探索する新しい摂動として、環内結合に対してcorner flapあるいはedge flip(図1)、鎖式結合に対してstepwise rotationを考案した。この摂動を一つの初期構造に対し分子内のフレキシブルな部分全てに系統的に適用することで、一組の新しい適切な出発構造を生成することができる。また、初期構造のエネルギー準位と摂動の大きさが配座空間の探索領域をある程度決定していることに気付いた。そこで、初期構造として最も安定な配座異性体を常に選択することによって配座空間の出発領域内にある最安定構造に素早く到達することができた。一度その領域の最安定構造に到達すれば、選択する初期構造を徐々に高エネルギー領域へ移すことによって、その周りにある全ての低エネルギー配座を徹底的に見つけることができ、かつ、配座空間の新しい領域

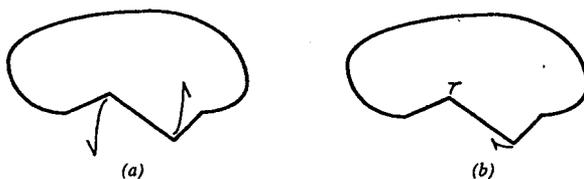


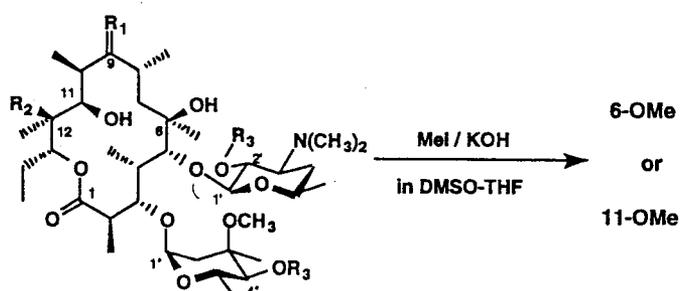
Fig. 1 Illustrations of two type of edge flip perturbations

が存在する可能性を確認することにもなる(貯水池注水法)。その他様々な手法を取り入れたプログラムCONFLEX3を作成した。 n -アルカンのテストから、低エネルギー領域から高エネルギー側へ配座探索が進むことを確かめた。また、既往の方法と比べても、中、大員シクロアルカンのテストでは低エネルギー配座を見逃すことなく、かつ高速に配座探索を行っていることを確認した。

徹底的な配座探索が可能になると、今まで確認できなかったことを明らかにできる。例えば n -アルカンの配座異性体の数は、対称性による重複を含めて、それぞれ109, 347, 1101, 3263個、すなわち 3^m 個 (m は内部C-C結合の数) よりも多い。これは骨格鎖にGG' (\pm Gauche/ \mp Gauche) の連続構造があると非対称に歪み、高エネルギー配座の数をほぼ2倍にするためである。これらの結果から高エネルギー配座異性体の比率は鎖が長くなるに連れて著しく高くなると考えられる。また、GG'を持たない低エネルギー配座異性体の増加率はわずかに 2.4^m であることが解った。

中、大員シクロアルカンには非常に多くの配座異性体が存在し、従来のシクロアルカン配座に対する命名法では名称と構造が一对一に対応しないことが解った。そこで重要なエネルギー極小点を区別できるようにDale命名法を改良した。この改良命名法は環骨格のねじれ角パターンの局所的特徴を解釈し、配座空間における配座構造間の近さを推測する上でも有効に利用できる。また、配座比較法としてCONFLEX3に導入した配座距離は配座異性体と鞍点の関係を適切に評価できることも解った。

効率的な配座探索法が完成すると、フレキシブルな分子の多配座解析が可能になる。



Cmpd	R ₁	R ₂	R ₃	Selectivity 6-O-Me : 11-O-Me
1	O	OH	Si(CH ₃) ₃	1 : 3
2	O	H	Si(CH ₃) ₃	>10 : 1
3	N-O-allyl	OH	Si(CH ₃) ₃	>10 : 1

scheme 1

そこで、抗生物質として有名なエリスロマイシン誘導体のO-メチル化反応における対照的な立体選択性(基質が1の時11-OHが優先的に反応、一方2や3の時は6-OHがほぼ完全に反応)に注目した(スキーム1)。アグリコン部分であるエリスロノリド誘導体(ENA, ENB, ENA oxime)をモデル化合物として、それぞれの配座異性体を徹底的に発生した。発生した数百

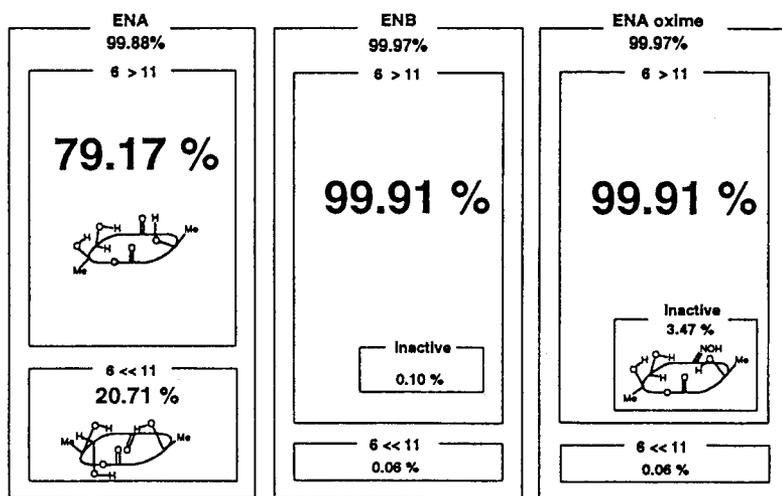


Fig. 2 Calculated populations of three conformation bundles: 6-OH reactive (6 > 11), 11-OH reactive (6 << 11) and inactive.

水素結合)があることに気付いた。6-OH (3級) 反応型, 11-OH (2級) 反応型, 非反応型の3種類にクラスターを束ねてそれぞれの存在確率を合計した(図2)。ENAにのみ11-OH反応型が有意に存在していること, および2級水酸基と3級水酸基の反応速度の違い(2級 > 3級)を考慮すれば, 観察されたO-メチル化反応における立体選択性の傾向と一致している。

個の配座異性体を全て解析することは不可能であるため14員ラクトン環の配座に基づいてクラスターに分類した。存在確率の高い17個のクラスター内にある安定配座を調べると, 反応の選択性に関連した大環式分子に固有の特徴(C(11)の α -水素原子の配向とC(6), C(11), C(12)の水酸基とC(1), C(9)のカルボニル基間の分子内渡環

学位論文審査の要旨

主査 教授 白濱晴久
副査 教授 村井章夫
副査 教授 佐々木 不可止
副査 教授 大澤 映二 (豊橋技科大)

学位論文題名

Conformation Search - Approach to Macrolides

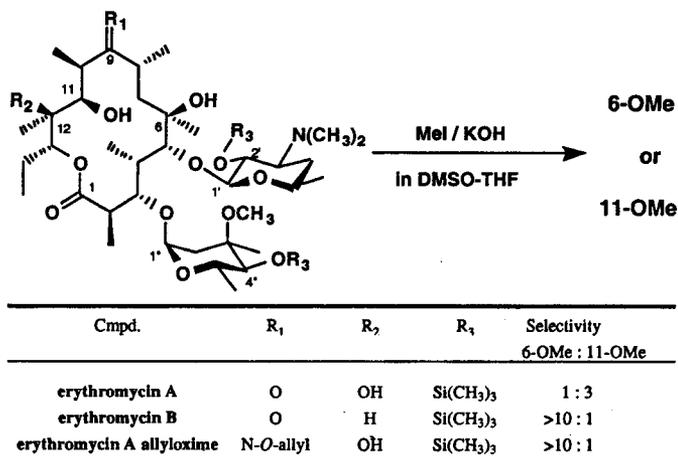
(配座探索 - マクロリドへの応用)

本論文はフレキシブルな分子の低エネルギー配座を徹底的かつ効率良く探索することができる新しい配座探索法を開発し、この方法を使って新たに見出された事象について述べたものである。一般に配座探索は初期構造を変形(摂動)して出発構造を発生し、これを構造最適化して得られた構造を重複無く保存するという一連の処理を繰り返す。そこで、初期構造から適切な出発構造を生成することができる新しい摂動として、環内結合に対してはcorner flapとedge flip、鎖式結合に対しstepwise rotationを考案している。また、保存構造の中からまだ初期構造として選ばれていない最も安定な配座異性体を常に初期構造として選択することによって、探索を素早く最安定配座に到着させ、その後徐々に高エネルギー領域へ移行できる貯水池アルゴリズムを考案した。その他様々な手法を導入したプログラムCONFLEX3を作成した。このプログラムを用いて n -アルカンとシクロアルカンのテストから、既往の配座探索法と比べても高速に、かつ重要な配座異性体を見逃すことなく低エネルギー領域から配座探索を行っていることを確認した。

CONFLEX3による配座探索から n -アルカンの配座異性体の数は、非対称GG'構造を持つ配座が存在すると新たに高エネルギー配座が発生し、これまで認められてい

た 3^n 個より多くなることがわかった。ここで n は分子内に存在する束縛回転結合の本数である。高エネルギー配座の比率は鎖が長くなるに連れて著しく高くなり、GG'を持たない低エネルギー配座の増加率はわずかに 2.4^n であった。

CONFLEX3探索で得られたシクロアルカンの重要な配座異性体に対して、従来のDaleの環配座命名法では配座名と構造が一對一に対応しないため、これを改良した。改良命名法は環骨格配座の局所的特徴を一層合理的に表現し、類似配座を明確に区別することができる。



scheme 1

CONFLEX3の応用として、エリスロマイシン誘導体のO-メチル化反応における対照的な位置選択性に注目した(scheme 1)。エリスロノリド誘導体をモデル化合物として配座探索し、得られた数百個の配座異性体を骨格ラクトンの環配座に基づいてクラスターに分類した。存在確率の高い17種類のクラスターの配座解析から、多くのクラスターは6-OH(3級)選択型の構造を持っているが、11-OH(2級)選択型構造をしている環骨格配座を持つクラスターが一つだけ見出された。クラスターを6-OH選択型、11-OH選択型、及び非選択型の3種類に分類してそれぞれの存在確率を合計したところ、エリスロノリドA誘導体にも、溶媒中で反応性が高いと考えられる11位選択型が有意に存在していた。従って、エリスロマイシンにも同様な分布が成立するならば、エリスロマイシンA誘導体には反応性の高い11選択型配座が存在するため11-Oメチル体が多く生成したと考えられる。

以上のように、新たに開発したCONFLEX3はフレキシブルな分子の重要な配座異性体を見逃さずに効率的に発生できる。これを応用した結果、エリスロマイシンに今まで見逃されていた新しい配座異性体を見出し、O-メチル化反応における特異的選択性を説明できるような知見を得ることができた。

以上の成果は、18報の論文として国際誌に発表され、高く評価されている。審査員一同は、申請者が博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を持つものと認めた。