

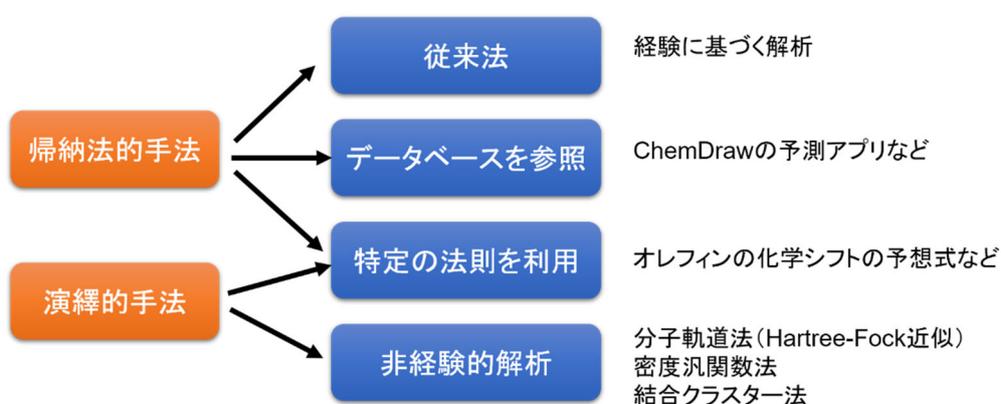
DFT 法を用いた化学シフトの概要

DFT 法による化学シフト計算の精度は如何ほどのものでしょうか？

量子化学に基づく化学シフトについて

化学シフトを予想する方法には複数あります。通常は、研究者の経験に基づいて解析します。オレフィンの ^1H 化学シフトなどでは、一定の加成性が成り立つため予想する式もあります。最近ではデータベースを活用した化学シフト予想プログラムも作られ、ChemDraw などに導入されています。構造式を入力することで化学シフトを予想する WEB サイトもあります。

(https://www.nmrdb.org/new_predictor/index.shtml?v=v2.121.0)



化学シフトは、それぞれの磁気遮蔽率と密接に関係しており、量子力学的に磁気遮蔽率を求めれば原理的には化学シフトを予想することが出来ます。最近見かける Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO)法もその一つです。シュレーディンガー方程式を近似的に解く Hartree-Fock 法は、2000 年ごろまで主流でしたが、構造的な欠陥も見つかるなど最近はあまり使用されなくなってきました。Møller-Plesset (MP)法や結合クラスター(CC)法といったより精度の高い手法も開発されましたが、計算のコストが高いためかあまり用いられていません。近年は密度汎関数(DFT)法がもっぱら利用されています。密度汎関数法の歴史は 50 年以上ありますが、当初は精度が低くあまり注目されませんでした。DFT 法では Hartree-Fock 法に比べ、計算コストが低いことから汎関数の改良がおこなわれ、非常に予測性の高いものになってきました。

密度汎関数法には、解を求める正しい理論というものがありません。実験値を再現するように様々な仮説をもとに関数を組み合わせて作られており、これが多数の汎関数が存在する理由です。つまり、汎関数開発時における参照分子の類縁体以外では、予想は外挿であることを認識しなければなりません。汎関数には、分子の特性や求める物性に対して得手不得手があるということです。

量子計算に基づく化学シフト計算の精度

用いる手法の計算精度を確認する必要があります。以下は、C. Ochsenfeld によって紹介されている計算手法と計算精度の関係です¹。論文では ^1H 化学シフトについても議論されていましたが、帰属の問題

など複雑な点があるので、ここでは ^{13}C 化学シフトのみで議論します。テーブルでは standard deviation (STD, 標準偏差)で議論しています。B3LYP や mPW1PW といった汎関数が良く用いられます。6-31G** や、6-311G**といった基底関数が標準的と思われますが、その精度は 3-4 ppm といった精度です。言い換えれば計算値との差異が 2 ppm となると、単純には議論できないということになります。表では CCSD(T) や MP2 といった手法では計算精度が高い傾向が見られますが、これらは DFT 法と比較して、極めて重い計算になります。分子量が大きくなるとその傾向はさらに強くなり、天然物の様に 500 を分子量の化合物を計算するには、ワークステーションレベルではとても太刀打ちできる計算ではないといえます。

Table 2. Standard Deviation (STD) of C Shifts for Different Basis Sets and Methods with Respect to the Reference Calculation CCSD(T)/cc-pVQZ

basis set	\bar{N}_{bas}^a	CCSD(T)	CCSD(T) ^b	MP2	MP2 ^b	HF	PBE0	mPW1PW	B97-2	B3LYP	B3PW91	mPW3PW	KT2	PBE	BP86
STO-3G	3.0	25.8	8.6	27.0	9.9	16.5	20.3	20.4	21.1	21.0	20.8	20.7	23.6	22.2	22.4
3-21G	5.4	11.9	4.4	13.0	6.4	7.4	7.6	7.5	8.6	8.2	7.9	7.9	12.4	10.0	10.1
6-31G**	9.8	7.2	2.2	7.5	2.7	5.5	3.3	3.4	4.4	4.5	3.8	3.8	8.6	5.9	6.2
6-311G**	11.9	3.5	1.8	3.9	2.9	8.2	3.4	3.3	2.5	3.5	3.3	3.4	4.9	3.7	3.7
pcS-0	5.4	8.1	6.8	6.7	9.4	19.2	11.2	11.1	9.8	10.4	10.7	10.8	7.3	9.6	9.4
pcS-1	10.8	2.0	1.4	2.5	2.6	9.0	4.6	4.5	3.2	4.7	4.4	4.5	4.2	4.5	4.3
pcS-2	23.2	1.0	0.5	2.5	2.2	9.4	6.2	6.2	4.5	6.4	6.1	6.2	4.1	6.0	5.8
def2-SVP	9.4	5.7	2.8	6.3	3.4	5.5	3.5	3.6	4.2	4.4	4.0	4.0	7.7	5.7	5.9
def2-TZVP	17.9	1.0	0.4	2.4	2.2	7.8	4.2	4.1	3.2	4.4	4.1	4.3	5.2	4.8	4.7
tz2p	16.3	1.7	0.8	2.6	2.2	8.1	3.9	3.8	2.7	4.0	3.7	3.9	4.6	4.2	4.1
qz2p	18.7	0.7	0.8	2.1	2.3	8.7	4.9	4.9	3.4	5.2	4.8	5.0	4.2	4.9	4.8
cc-pVDZ	9.4	6.0	2.9	6.7	3.5	5.7	3.8	3.8	4.4	4.6	4.1	4.2	7.6	5.8	6.0
cc-pVTZ	21.6	1.5	0.5	2.5	2.1	7.5	3.8	3.7	2.8	4.1	3.7	3.8	5.2	4.5	4.4
cc-pVQZ	41.8	0.0	0.0	2.1	2.1	8.3	5.0	5.0	3.5	5.2	4.9	5.1	4.5	5.2	5.1

^aAverage number of basis functions per atom (determined for the molecular benchmark set). ^bThe HF part of the C shifts is calculated with the basis set cc-pVQZ (see Section 5 for a detailed discussion).

もう一つ、私たちが認識しなければいけないのは、上記表の作成に当たり対象とした分子群です。同論文では、下に示した非常に簡単な分子を用いて上記表を作成しています。表の作成に必要な計算は膨大であることは理解できますが、表中の化合物でしたら、多少の経験があれば、その帰属を間違えることがない分子ばかりです。

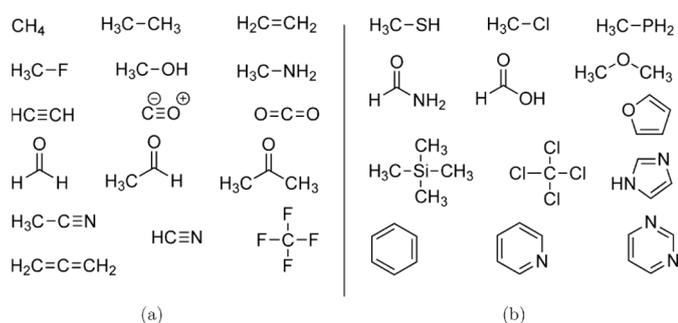


Figure 1. Molecular benchmark set of the current study: (a) Original molecular structures of ref 30. (b) Additional molecular structures of the present work.

最近では、DFT 法が計算手法として席卷していますが、DFT 法にはハートリーフォック法といった分子軌道法とは異なり、正しい解き方というものには存在せず、実験値を再現するように作成されています。これが、

数多くの汎関数が存在する理由です。作成時に想定していない分子群や、物性はまさに、“外挿法”的で、どこまで信用できるか検証しなければ、その議論には不安がぬぐえないことになります。

Spartan'18, Spartan'20 における化学シフト計算²

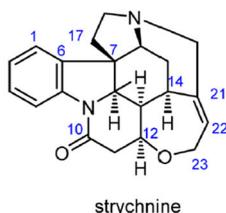
Hehre 博士は、天然物分野における利用を視点に、

- ① 計算精度の向上
- ② 配座自由度の高い分子への応用
- ③ 計算結果の評価プロセスのオンプログラム化

を行いました。

① まず、汎関数に ω B97X-D を選択し、分子内に様々な環境の炭素を有するストリキニーネを参照分子として複数の基底関数で化学シフトを計算したところ、基底関数の精度を高くしても計算精度は高くないという結果を得ました。計算コストの低い 6-31G* を使用することにしました。

Table 1. ¹³C NMR Chemical Shifts for Selected Carbons in Strychnine from ω B97X-D Density Functional Calculations with Different Basis Sets



position	atom type	uncorrected					empirically collected	
		6-31G*	6-31G**	6-311G*	6-311G**	6-311G(2d,2p)	6-31G*	experimental in CDCl ₃
C-23	sp ³ oxymethylene	62.9	63.5	65.7	66.7	66.1	65.0	64.4
C-12	sp ³ oxymethine	75.6	76.7	80.1	80.7	80.1	78.1	77.3
C-17	sp ³ methylene	43.0	43.5	45.4	46.0	45.2	42.9	42.6
C-14	sp ³ allylic methine	32.8	33.9	35.5	35.9	35.4	32.3	31.4
C-7	sp ³ quaternary	52.2	53.7	55.8	55.9	55.3	52.4	51.7
C-22	sp ² methine	124.9	125.8	133.9	134.4	133.6	128.3	127.3
C-21	sp ² quaternary	138.4	140.4	151.1	151.6	150.8	141.8	140.0
C-6	sp ² aromatic	126.7	128.7	137.7	138.0	137.3	131.1	132.4
C-10	sp ² carbonyl	161.8	163.4	171.9	172.0	172.6	170.1	169.0
rms (whole molecule)		3.3	2.6	5.3	5.7	5.2	1.0	

次に配座異性体の存在しない 24 個の天然物の 370 個の炭素について計算したところ、0-100 ppm のいわゆる sp³ 炭素については申し分のない再現性をもたらすのに対し、100 ppm 以上の sp², sp 炭素には一定の誤差が生じることが判明、これは計算法に由来するものととらえ、配座の問題が少ない 2000 の天然物の 13000 の炭素の化学シフトの計算値と実測値との差異を基に、結合長や結合角など 5 つパラメータで補正したところ、1.5 ppm の精度で計算できることが判明しました。

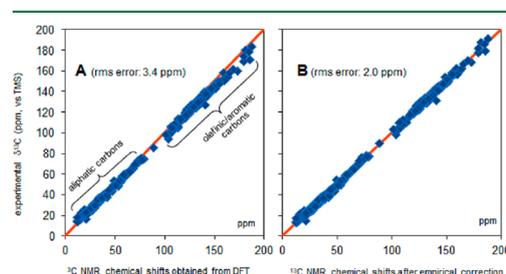
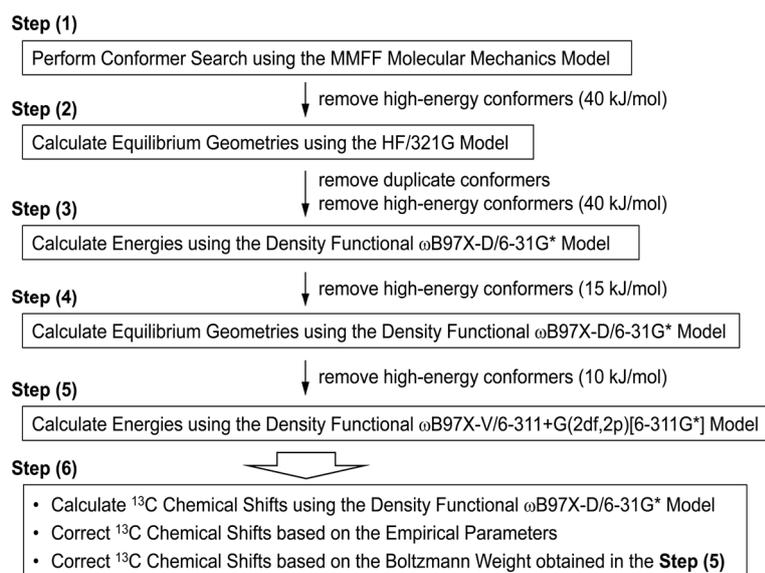


Figure 1. Plots of ω B97X-D/6-31G* ¹³C NMR chemical shifts vs experimental values of 24 rigid or nearly rigid natural products from *Classics in Spectroscopy* by Berger and Sicker.¹¹ Plot A: Comparison with the chemical shifts directly obtained from density functional calculations. Plot B: Comparison with the chemical shifts after empirical correction.

天然物の大きな特徴に配座自由度があります。NMR の化学シフトは安定配座それぞれの化学シフトを配座のボルツマン分布で平均化した値になります。しかし、安定配座間のエネルギー差を求めることは困難です。そこで n-pentane, 1,4-butandiol, melatonin といった比較的簡単な分子について、結合クラスター法で計算し、そのエネルギー差を再現する組み合わせを探索したところ、 ω B97X-V/6-311+G(2d,2p)[6-311G*]が最も高い再現性を示すことが判りました。6-311+G(2d,2p)[6-311G*]はデュアル基底関数といって、レベルの高い基底関数を高速で計算できるというものです。高速とは言え、6-31G*と比較するとずっと高コストな計算の為、 ω B97X-D/6-31G*で得られた構造をそのまま ω B97X-V/6-311+G(2d,2p)[6-311G*]で求める手法を採用しました。一般にはダブルスラッシュでつないだ ω B97X-D/6-31G*// ω B97X-V/6-311+G(2d,2p)[6-311G*]と表現します。

次に最適化を行ったのが配座探索法です。Spartan では早くより配座探索を導入しており、長い実績があります。そのノウハウを生かした手法を導入しました。天然物の様に配座自由度が高い分子では可能な配座が数万になることも珍しくありません。従って初めから高いレベルで計算すると非現実的な時間が必要になってしまいます。そこで高速な分子力学法(MMFF force field)を用いて広範囲に探索し、徐々に計算レベルを高くしながら、配座数を絞り込むという手法を導入しました。また、配座探索におけるアルゴリズムも改良して、効率的な配座探索を可能にしました。



Spartan'18 から、一連の配座探索-化学シフト計算-経験的補正-統計解析をすべて自動化して、計算の経験が少ない方でも、実行できるプロトコルを導入しました。

この手法を、925 の配座自由度の高い天然物で検証しました。まずエックス線結晶解析や全合成によって、その構造に間違いがない天然物について計算し、その誤差はほぼ 2.0 ppm 以下であり、ほぼすべてが 3.5 ppm の誤差に入ることが判りました(青のヒストグラム)。中には誤差が大きいものもありましたが、多くの場合、帰属ミスといったものでしたが、一例だけ、提出されている構造のすべての窒素原子を酸素原子で置き換えた方が一致度が高くなるというケースがありました。

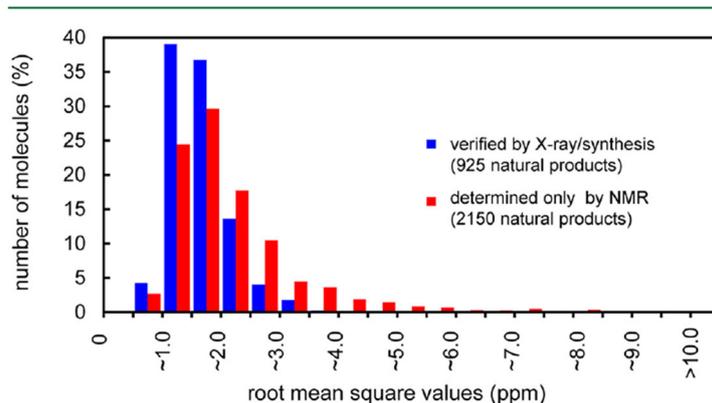


Figure 2. Distribution of rms errors for natural products for which a crystal structure is available or that have been independently synthesized (blue bars), and for natural products the structures have yet to be confirmed with a crystal structure or synthesis (red bars).

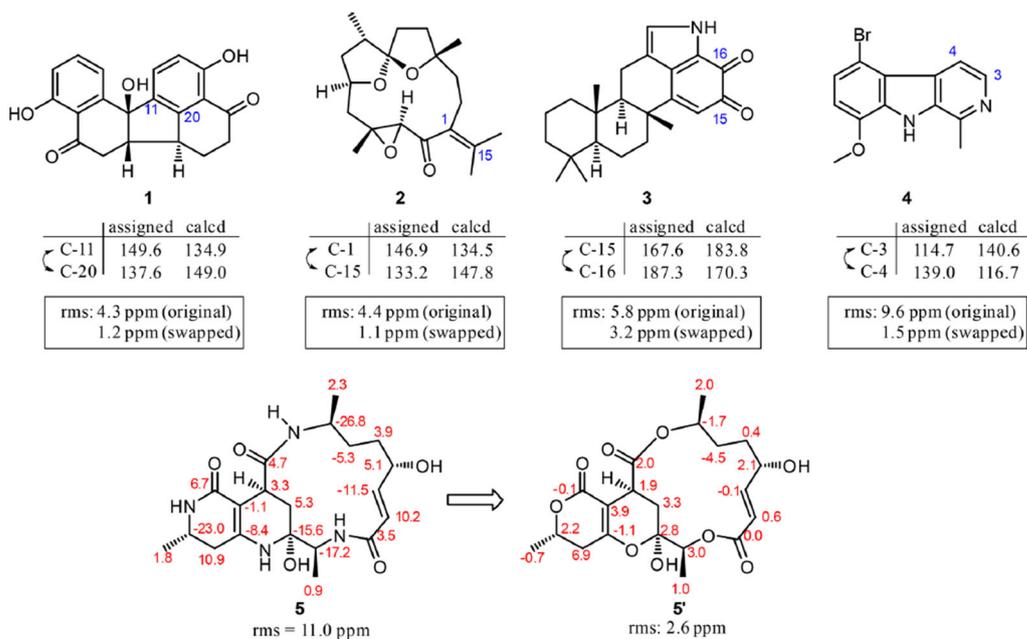


Figure 3. Problematic examples showing large deviations between calculated and experimental ^{13}C NMR chemical shifts among the natural products structurally established by X-ray crystallography or independent synthesis.

次に、エックス線結晶解析や全合成といった検証がなされていない、NMR 解析などを中心に構造が決定された天然物 2150 を検証したところ、全合成などにより構造が確実な天然物の時とほぼ同様な誤差であることが判りました(赤のヒストグラム)。中には誤差が 5 ppm 以上のものが見られましたが、その多くでは、記載ミス、帰属ミス、さらに構造が間違っていることが判りました。結晶しない化合物は一般に配座自由度が高いため、配座分布の再現性が原因かもしれません。また重クロロホルム以外の溶媒では誤差が大きくばらける傾向があることも判明しました。

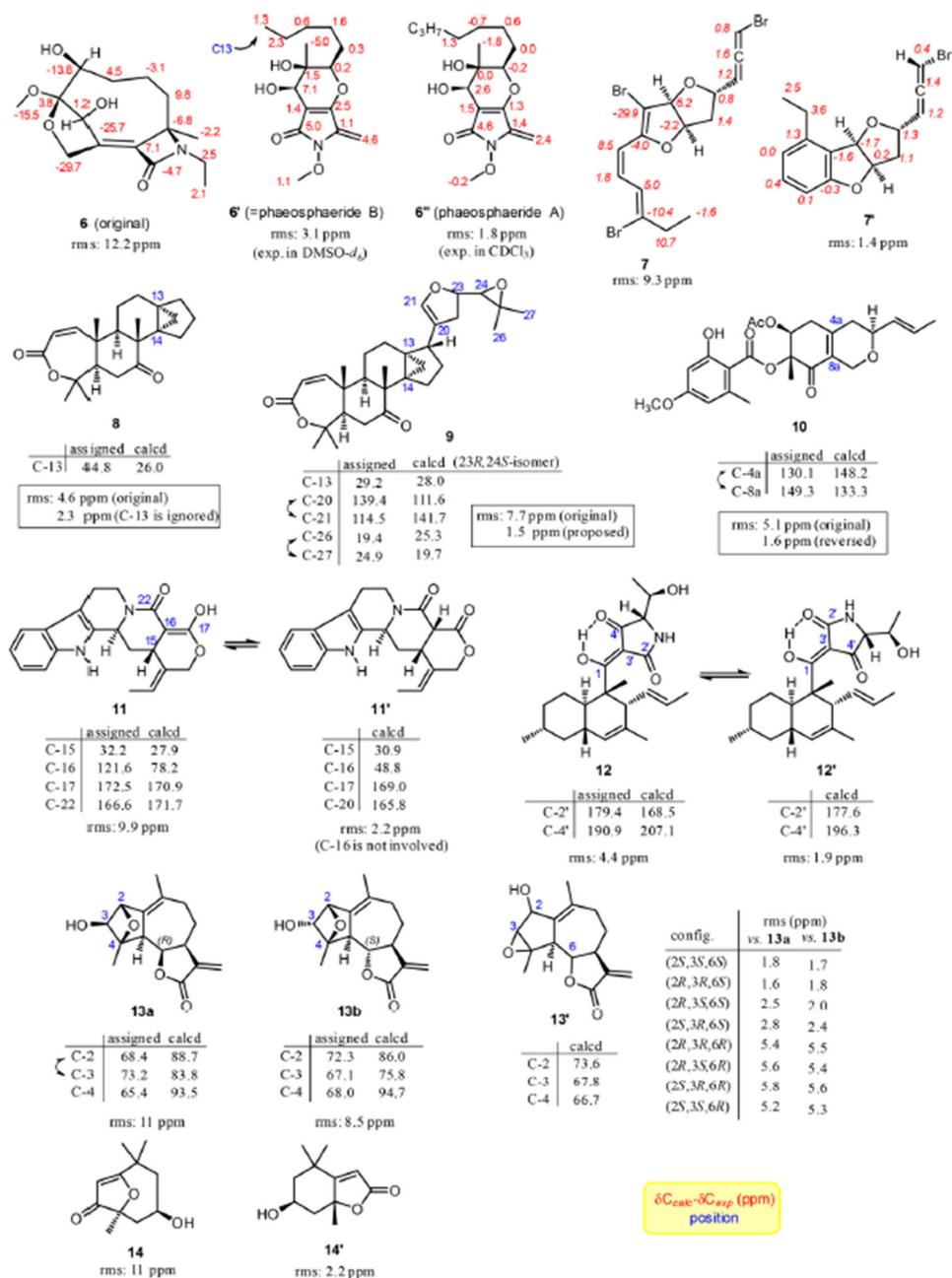


Figure 4. Examples of natural products showing large deviations between calculated and experimental ¹³C NMR chemical shifts. We suggest that these are due to incorrect structural assignments.

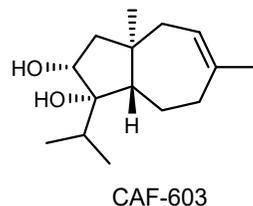
Spartan'20 で追加された機能

この手法は極めて再現性が高いものですが、異性体間で化学シフトが微妙に異なる場合以外ではオーバーラップ的などころもありました。Spartan'20 では計算コストの大きいωB97X-V/6-311+G(2d,2p)[6-311G*]によるエネルギー計算を、コストの低い HF/321G に置き換えた複数のプロトコルも利用可能になりました。また Goodman の提案した DP4 オリジナルレシピも導入されました。

Spartan'20 では以下の 5 つの NMR 計算プロトコルが組み込まれています。NMR 化学シフトは、太文字の構造をもとに求めています。

	B97X-D/6-31G* full (従来法)	Goodman recipe	ωB97X-D energy	B3LYP full	B3LYP energy
配座解析	MMFF	MMFF	MMFF	MMFF	MMFF
構造最適化①	HF-321G	–	HF-321G	HF-321G	HF-321G
エネルギー①	ωB97X-D/6-31G*	B3LYP-D3/6-31G*	–	B3LYP-D3/6-31G*	B3LYP-D3/6-31G*
構造最適化②	ωB97X-D/6-31G*	–	–	B3LYP /6-31G*	
エネルギー②	ωB97M-V/6-311 (2df,2p)[6-311G*]	–	ωB97X-D/6-31G*	B97M-V/6-311 (2df,2p)[6-311G*]	
化学シフト計算	ωB97X-D/6-31G*	ωB3LYP /6-31G*	ωB97X-D/6-31G*	B3LYP/6-31G*	B3LYP/6-31G*

Spartan'20 に組み込まれたプロトコルを CAF-603 と可能な 8 異性体を計算し比較してみました。



プロトコル	対象異性体の RMSD (ppm)	対象異性体の Max dev (ppm)	対象異性体の DP4 (8 異性体中)	対象異性体の 最終配座数	所要時間 (対象異性体)
B97X-D/6-31G* full (従来法)	1.2	2.8	100	12	18 時間
Goodman recipe	1.6	3.7	100	39	17 時間
ωB97X-D energy	2.3	4.2	99.6	13	4 時間 30 分
B3LYP full	1.9	3.9	99.8	17	9 時間 30 分
B3LYP energy	2.4	4.8	99.3	10	4 時間 10 分

CAF603 の場合、配座自由度が高く、MMFF のレベルで認識される安定配座数が多いため、Goodman レシピでは計算時間の短縮になっていないことが判ります。この化合物の場合、どのプロトコルを利用しても、正しい構造が排他的に選択可能であることが判ります。

Goodman recipe では、結構乱暴な計算をしているにもかかわらず、化学シフトの高い再現性を示しました。プロトコル B3LYP full も高い再現性で化学シフトを予想しますが、検証例が少ないが玉に瑕かもしれません。

上記の計算では 8 異性体を計算しています。実際には二異性体同時に計算させたので、所要時間は表の数値の約 4 倍かかっています。即ち B97X-D/6-31G* full では、約 3 日要するのに対し、B3LYP energy では 16 時間ほどで計算が完了することになりますので、計算時間の短縮は極めて重要です。

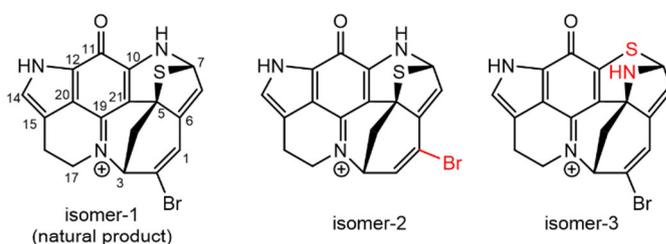
Spartan による化学シフト計算の精度

プロトコル^①のB97X-D/6-31G*による化学シフト予想は、「天然有機化合物の NMR スペクトル」としては、現在最も再現性が高い手法と言えます。いくつか例を示します。

① Aleutianamine (Hamman ら、2019)³

この化合物の場合配座異性体が存在しないので、Spartan の NMR プロトコルを用いる必要はありません。論文では、mPW1PW91/6-311+G(d,p)モデルで、溶媒効果(PCM in DMSO)を考慮して計算しています。Spartan では溶媒効果を考慮した化学シフトの計算は出来ませんが、下の表を見る限りその必要はないことが判ります。基底関数のみの比較では、Spartan の 6-31G*と比べ計算所要時間は数十倍以上必要とする計算です。Spartanでは軽い計算を行っているにもかかわらず、圧倒的に精度が高いことが判ります。DP4 はどちらも isomer-1 を 100%と予想しました。相対的な期待値です。計算精度に影響を受けにくい評価方法と言えるかもしれません。

J. Am. Chem. Soc. **2019**, *141*, 4338–4344



	JACS, 2019, 4338			Spartan		
	isomer -1	isomer-2	isomer-3	isomer -1	isomer-2	isomer-3
MAE (ppm)	2.7	3.3	5.1	1.6	2.4	4.9
RMSD (ppm)	3.9	4.4	6.0	2.1	3.2	6.9
max dev. (ppm)	12.4	9.4	13.4	6.1	8.0	18.2
DP4	100%	0%	0%	100%	0%	0%

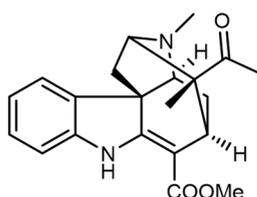
論文での計算条件: mPW1PW91/6-311+G(d,p)

② Wang らの経験補正(*J. Org. Chem.* **2020**)⁴

Wang らは B3LYP/6-31G**//B3LYP/6-31G**モデルで得た化学シフトを複数の経験パラメータで補正することで計算精度の著しい向上を実現したという結果を報告しています。考え方としては Spartan と同じです。100 を超える分子で比較して検証しています。ほとんどの量子モデリングパッケージに装備された関数で計算可能であること、さほど大掛かりでない基底関数を使用しており、実用的と言えま

す。補正方法は複雑ですが Supporting Information にエクセルのアプレットが登録されています。Spartan の場合、炭素原子のタイプは自動で割り振られますが、このアプレットでは自分で入力する必要がありますようです。サンプルからいくつか選んで計算してみました。

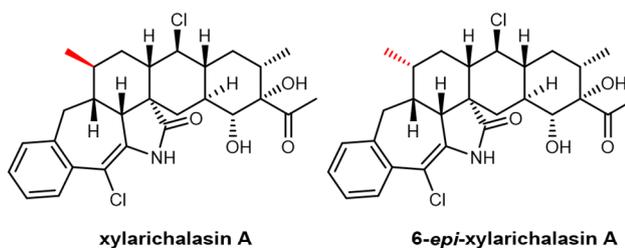
Alstonlarsine A の場合、Spartanの方が、若干実験値をよく再現しています。なおこの計算では、パソコンの都合上、Spartan'16 で計算したもので、Boltzmann 分布を wB97X-D/6-31G*で求めており、本式ではありませんが、それでも結構よい数字が出る例かもしれません。



Alstonlarsine A

	RMSD (ppm)	Max dev. (ppm)
Wang's protocol (補正前)	3.1	8.5
(補正後)	1.1	2.5
Spartan	0.9	1.9

Xylachalasin A とその異性体は本文に登場した例です。本文に登場するだけあって、再現性は素晴らしいです。ただし、計算精度が高いからと言って DP4 のスコアが 100% というものではありません。むしろ、再現性の劣った Spartan の方が DP4 スコアは高くなっています。DP4 の場合、比較する異性体との差異が重要なためです。ここが DP4 の難しい点かもしれません。真実は、異性体を単離するか、合成して比較しなければ結論は出ないと思います。



xylarichalasin A

6-epi-xylarichalasin A

	Wang's protocol (補正後)		Spartan	
	xylarichalasin A	6-epi-xylarichalasin A	xylarichalasin A	6-epi-xylarichalasin A
MAE (ppm)	0.8	1.1	1.6	2.4
RMSD (ppm)	1.0	1.2	2.1	3.2
DP4	96.8%	3.2%	100%	0%

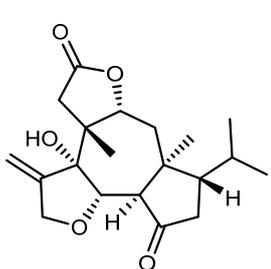
③ DP4+との比較

2015 年に発表された Sarotti らの DP4+も話題になります。DP4+の考え方は DP4 と同じです。ただ、計算スキームを厳密化、さらに sp^2 炭素やそれに結合する水素の化学シフトを別途補正を加えることで、DP4 の感度の向上を実現したというものです。この方法では、B3LYP と mPW1PW91 の二つの汎関数が、基底関

数は 6-31G*, 6-31G**, 6-31+G**, 6-311G*, 6-311G**, 6-311+G** で、真空条件と PCM (CHCl₃) が利用可能です。公開されているエクセルに shielding tensor を入力すれば DP4+ のスコアが表示されます。Spartan の場合 Output データに記載されています。

この論文では、異性体間の比較精度の向上が議論されており、最終的な計算化学シフトが表面には出てきません。結合定数の実測値との差などもパラメータとして取り入れた J-DP4 も発表しています。計算精度の単純な比較はできませんが、scaled chemical shift であれば多少の比較ができました。

図は Tricholomalide A です。論文のサポーティングデータから汎関数に B3LYP を用いた場合の、shielding tensor から scaled chemical shift を算出し、それを基に RMSD 値を求めてみました。DP4+ で用いる化学シフトは、sp² 炭素を別途補正するので、実際の RMSD 値はもう少し小さいと思われます。

	計算条件による RMSD 値 (ppm)			
	B3LYP		mPW1PW91	
	gas	PCM	gas	PCM
6-31G*	2.0	1.5	2.0	1.6
6-31G**	2.4	1.9	2.2	1.7
6-31+G**	2.7	2.2	2.2	1.7
6-311G*	2.8	2.1	2.7	2.1
6-311G**	2.8	2.1	2.9	2.2
6-311+G**	2.6	1.9	2.6	2.0

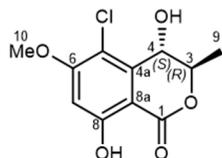
この表から、基底関数のレベルを高くしても、PCM により溶媒効果を付与しても必ずしも計算精度は向上しないことがうかがえます。Spartan'20 により ωB97X-D full のプロトコルで計算したときの RMSD 値は 1.4 ppm ででした。Spartan で用いている基底関数は 6-31G* で、上記表では最も軽いものです。

Hexacyclinol でも比較してみました。この化合物は長い間その構造が確定しなかったという、構造決定の視点では難度の高い天然物です。

Spartan'20 により eB97X-D full のプロトコルで計算したときの RMSD 値は 1.9 ppm でした。

以下、Spartan による計算結果例を示します。

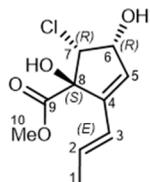
(3*R*,4*S*)-5-chloro-4-hydroxy-6-methoxymellein



solv. CDCl₃
 geometry ωB97X-D/6-31G*
 NMR ωB97X-D/6-31G* + post semiempirical correction (spartan'18)
 energy ωB97X-V/6-311+G(2df,2p)[6-311G*]
 parameter standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38
 lit. Inose, K.; Tanaka, K.; Koshino, H.; Hashimoto, M., *Tetrahedron* **2019**, 130470.

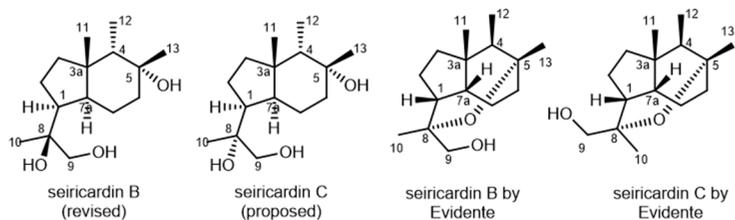
				position	1	8a	8	7	6	5	4a	4	3	9	OMe
	RMSD (ppm)	$ \Delta\delta _{\max}$ (ppm)	DP4	exp.	167.3	100.6	163.1	101.0	161.5	113.2	136.5	65.8	79.8	18.1	56.7
(3<i>R</i>,4<i>S</i>)-isomer	2.3	4.7	86%		169.3	102.8	164.8	100.1	160.0	108.5	140.0	67.7	78.3	17.6	55.1
(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-isomer	2.6	4.9	14%		170.7	102.4	164.8	100.0	160.1	108.3	141.3	66.3	77.8	16.6	55.1

cyclopericodiol



solv. CDCl₃
 geometry ωB97X-D/6-31G*
 NMR ωB97X-D/6-31G* + post semiempirical correction (spartan'18)
 energy ωB97X-V/6-311+G(2df,2p)[6-311G*]
 parameters standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38
 lit. Inose, K.; Tanaka, K.; Koshino, H.; Hashimoto, M., *Tetrahedron* **2019**, 130470.

experimental				position	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
	RMSD (ppm)	$ \Delta\delta _{\max}$ (ppm)	DP4	exp.	19.0	132.3	123.4	144.5	131.2	72.5	68.4	87.9	172.7	54.3
(6<i>R</i>,7<i>R</i>,8<i>S</i>)-isomer	1.5	4.1	100%		19.2	133.1	124.2	144.3	132.8	72.8	69.7	88.6	176.8	54.4
(6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-isomer	3.5	7.1	0%		19.1	132.0	124.1	142.9	131.8	79.6	75.3	86.5	176.9	54.0
(6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-isomer	4.1	8.6	0%		18.9	130.4	125.5	140.9	133.8	81.2	71.8	82.9	178.1	53.9
(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-isomer	2.5	4.5	0%		18.9	131.5	125.0	144.0	134.4	75.4	65.7	84.1	177.1	53.8



solv.
geometry
NMR
energy
parameters
lit.

CDCl₃
 ωB97X-D/6-31G*
 ωB97X-D/6-31G* + post semiempirical correction (spartan'18)
 ωB97X-V/6-311+G(2df,2p)[6-311G*]
 standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38
 M. Nishiyama, W. C. Tayone, H. Maeda, K. Tanaka, M. Hashimoto, *Bull Chem. Soc. Jpn.* **2020**.93, 768.

experimental

position	1	2	3	3a	4	5	6	7	7a	8	9	10	11	12	13
seircardine B	44.1	27.2	36.4	44.1	49.2	73.2	36.3	20.8	40.2	75.7	69.9	22.4	25.6	10.9	32.2
seircardine B by Evidente	43.9	27.1	36.3	44.0	49.2	73.2	36.2	20.8	40.2	75.7	69.8	22.2	25.6	10.8	32.3
seircardine C by Evidente	45.1	26.4	36.3	44.0	49.0	73.2	36.1	21.1	39.8	75.1	69.4	25.3	23.8	10.8	32.1

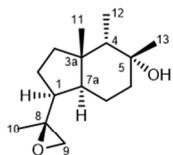
identical
structure

calculated

seircardin B	43.3	28.4	36.6	43.8	46.5	72.5	34.9	21.5	39.0	76.0	70.2	23.5	26.1	12.5	31.4
C-8 isomer (seircardine C)	44.5	28.1	36.7	43.6	46.1	72.6	35.1	22.2	39.4	75.0	70.1	24.3	25.7	12.7	31.5
seircardine B by Evidente	47.2	25.2	36.6	43.9	46.1	77.3	32.4	20.9	47.8	79.0	66.1	27.5	29.4	11.9	31.7
seircardine C by Evidente	48.2	23.5	41.8	43.1	45.4	78.2	27.4	19.9	48.7	76.9	70.1	27.8	22.9	14.6	30.4

	vs. seircardin B (revised)			vs. Seircardin B by Evidente			vs seircardin C by Evidente		
	$ \Delta\delta _{\max}$ (ppm)	RMSD (ppm)	DP4	$ \Delta\delta _{\max}$ (ppm)	RMSD (ppm)	DP4	$ \Delta\delta _{\max}$ (ppm)	RMSD (ppm)	DP4
seircardine B	2.3	1.1	63.0%	2.7	1.1	67.1%	2.5	1.4	22.0%
C-8 isomer (seircardine C)	1.9	1.2	37.0%	3.1	1.3	32.9%	2.9	1.3	78.0%
seircardine B by Evidente	8.0	3.5	0.0%	7.6	3.5	0.0%	8.0	3.4	0.0%
seircardine C by Evidente	8.9	4.5	0.0%	8.8	4.5	0.0%	8.9	4.3	0.0%

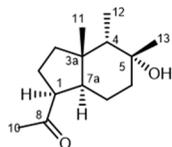
seircardine B epoxy deriv.



solv. CDCl₃
 geometry ωB97X-D/6-31G*
 NMR ωB97X-D/6-31G* + post semiempirical correction (spartan'18)
 energy ωB97X-V/6-311+G(2df,2p)[6-311G*]
 parameters standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38
 lit. M. Nishiyama, W. C. Tayone, H. Maeda, K. Tanaka, M. Hashimoto, *Bull Chem. Soc. Jpn.* **2020**, *93*, 768.

				1	2	3	3a	4	5	6	7	7a	8	9	10	11	12	13		
				exp.	43.8	26.1	36.1	44.0	49.3	73.4	36.0	20.2	40.5	57.7	52.7	23.2	25.8	10.9	32.2	
				$ \Delta\delta _{\max}$ (ppm)																
				RMSD (ppm)																
				DP4																
(1S,8S)-isomer	1.9	0.9	98.5%	43.9	27.4	36.3	43.7	47.9	72.6	35.6	20.4	40.0	55.8	52.1	23.0	26.6	12.5	31.7		
(1S,8R)-isomer	3.4	1.5	1.5%	41.4	27.2	36.8	43.6	45.9	72.8	34.8	21.6	39.0	55.6	51.0	23.5	25.7	12.5	31.4		

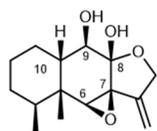
seircardine ketone



solv. CDCl₃
 geometry ωB97X-D/6-31G*
 NMR ωB97X-D/6-31G* + post semiempirical correction (spartan'18)
 energy ωB97X-V/6-311+G(2df,2p)[6-311G*]
 parameters standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38
 lit. M. Nishiyama, W. C. Tayone, H. Maeda, K. Tanaka, M. Hashimoto, *Bull Chem. Soc. Jpn.* *in press*

				C-1	C-2	C-3	C-3a	C-4	C-5	C-6	C-7	C-7a	C-8	C-9	C-11	C-12	C-13	
				exp.	51.3	25.1	36.5	44.7	48.8	73.3	35.5	20.7	41.6	211.9	31.9	23.9	10.9	31.9
				$ \Delta\delta _{\max}$ (ppm)														
				RMSD (ppm)														
				DP4														
seircardine ketone	1.0	2.2	99.1%	50.1	26.5	36.9	44.4	46.6	72.6	34.1	21.3	41.1	211.5	31.9	24.1	12.5	31.1	
(1R)-isomer	1.9	4.1	0.9%	53.7	26.4	35.9	44.4	47.5	72.5	35.4	23.1	40.9	207.8	28.0	24.3	12.2	31.4	

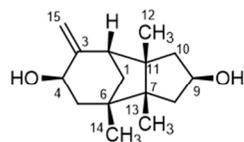
peribysin O



peribysin O

solv. CDCl_3
 geometry $\omega\text{B97X-D/6-31G}^*$
 NMR $\omega\text{B97X-D/6-31G}^*$ + post semiempirical correction (spartan'18)
 energy $\omega\text{B97X-V/6-311+G(2df,2p)[6-311G}^*]$
 parameters standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38
 lit. newly calculated for this table
 Inose, K.; Tanaka, K.; Yamada, T.; Koshino, H.; Hashimoto, M., *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 911.

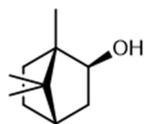
Label	$ \Delta\delta _{\text{max}}$ (ppm)	RMSD (ppm)	DP4	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15
				exp.	19.9	20	30.7	31.9	38.2	69.6	65.3	98.9	69.6	37.3	142.9	68.1	106.1	16.8
peribysin O	2.9	1.3	100.0%	20.3	20.0	30.0	31.9	38.6	69.6	65.6	101.2	72.1	37.2	145.8	68.6	107.3	17.4	18.2
8R-peribysin O	9.9	4.8	0.0%	28.5	22.0	29.8	31.3	39.8	65.1	65.4	104.9	77.7	47.2	144.8	70.7	110.0	17.8	20.8
9S-peribysin O	8.0	3.3	0.0%	27.9	21.5	30.2	31.3	37.3	71.9	66.8	101.9	77.0	35.7	145.0	70.0	109.2	17.5	18.1
10R-peribysin O	8.3	4.5	0.0%	25.8	25.8	29.9	40.2	37.7	75.1	65.9	102.1	74.3	45.5	145.6	69.2	107.5	16.8	12.1
6R7R8R-peribysin O	7.2	2.8	0.0%	21.6	20.1	28.9	30.6	37.8	71.9	66.5	102.8	72.0	44.5	145.2	69.2	105.2	17.8	21.6
6R7R8R10R-peribysin O	6.1	3.5	0.0%	25.7	25.9	29.4	38.0	38.5	72.1	66.3	101.8	75.6	38.7	144.9	69.6	108.8	15.6	13.9
6R7R9S-peribysin O	8.4	3.4	0.0%	21.0	19.3	28.7	38.2	36.7	73.0	63.1	100.7	74.2	39.8	145.8	68.2	106.5	15.3	25.3
6R7R-peribysin O	6.6	3.2	0.0%	21.8	21.6	29.7	33.2	39.1	64.5	69.5	104.6	70.8	43.9	145.4	70.8	108.7	16.9	19.2



gymnomitran deriv.

solv. CDCl_3
 geometry $\omega\text{B97X-D/6-31G}^*$
 NMR $\omega\text{B97X-D/6-31G}^*$ + post semiempirical correction (spartan'18)
 energy $\omega\text{B97X-V/6-311+G(2df,2p)[6-311G}^*]$
 parameters standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38
 lit. *Tetrahedron* **2020**, 131197.

	$ \Delta\delta _{\text{max}}$ (ppm)	RMSD (ppm)	DP4	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15
				exp.	46.1	57.0	153.8	67.9	49.6	46.0	54.6	44.7	77.9	46.5	55.8	29.1	25.0	24.1
4R7R9R11S-isomer	2.8	1.0	99.6%	46.3	55.7	153.5	67.9	50.2	44.7	55.4	44.1	78.7	45.7	55.9	29.4	25.7	25.2	110.6
4R7S9R11R-isomer	8.0	4.4	0.0%	40.7	54.3	152.5	68.6	48.1	44.3	50.6	48.8	69.9	51.8	49.7	22.4	19.5	22.8	110.4
4R7R9S11S-isomer	3.7	1.9	0.4%	45.2	55.7	153.0	68.1	50.3	44.8	51.9	44.1	74.2	45.0	52.5	28.4	24.9	25.0	111.2
4R7S9S11R-isomer	5.9	3.4	0.0%	40.9	55.0	152.8	68.5	48.2	44.7	53.8	48.3	74.5	52.3	52.8	23.2	20.1	23.0	110.2
4S7R9R11S-isomer	6.9	2.7	0.0%	42.2	54.9	154.4	68.1	43.7	44.2	54.2	45.0	77.2	46.5	55.0	28.9	25.8	26.1	114.7
4S7S9R11R-isomer	7.7	5.0	0.0%	39.2	54.6	155.0	68.7	41.9	43.7	50.7	49.5	70.3	51.9	49.9	24.1	20.7	23.7	115.0
4S7R9S11S-isomer	7.1	3.3	0.0%	39.0	53.7	159.3	67.3	44.0	44.4	55.2	45.9	74.5	47.1	56.0	28.3	26.0	26.3	112.3
4S7S9S11R-isomer	7.6	4.2	0.0%	39.4	55.4	155.3	68.7	42.0	44.1	53.9	49.1	74.9	52.2	53.0	25.1	21.3	23.9	114.9

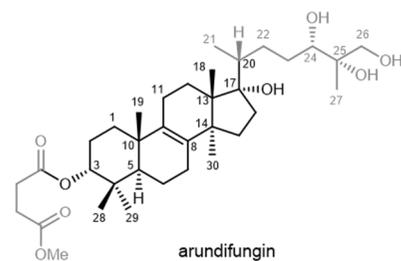
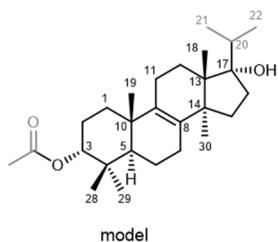


isoborneol

solv. CDCl_3
 geometry $\omega\text{B97X-D/6-31G}^*$
 NMR $\omega\text{B97X-D/6-31G}^*$ + post semiempirical correction (spartan'18)
 energy $\omega\text{B97X-V/6-311+G(2df,2p)[6-311G}^*]$
 parameter standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38

lit. newly calculated for this table
 experimental data: https://sdfs.db.aist.go.jp/sdfs/cgi-bin/cre_index.cgi

				C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10
			exp.	49.0	79.8	40.5	45.1	27.3	34.0	11.3	46.3	20.5	20.2
	$ \Delta\delta _{\text{max}}$ (ppm)	RMSD (ppm)	DP4										
isoborneol	1.5	0.7	100.0%	49.5	80.2	39.4	44.9	28.2	34.2	12.8	46.6	21.2	20.4
borneol	7.2	2.9	0.0%	50.1	76.9	38.9	44.8	28.8	26.8	15.0	47.8	20.8	19.4



solv. CDCl_3
 geometry $\omega\text{B97X-D/6-31G}^*$
 NMR $\omega\text{B97X-D/6-31G}^* + \text{post semiempirical correction (spartan'18)}$
 energy $\omega\text{B97X-V/6-311+G(2df,2p)}[\text{6-311G}^*]$
 parameters standard deviation: 2.306 ppm, freedom: 11.38
 lit. M. Nishiyama, A. Tonouchi, H. Maeda, H. M.Hashimoto, *Chirality* 2020, 32, 17-31.

			C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15	C-16	C-17	C-18	C-19	C-28	C-29	C-30	
1' (CDCl_3)		exp	30.8	23.3	78.5	36.6	45.4	17.9	25.4	135.4	134.0	36.8	20.8	25.2	49.8	50.1	31.4	39.4	85.9	18.6	18.8	21.9	27.3	27.5	
	$ \Delta\delta _{\text{max}}$ (ppm)	RMSD (ppm)	DP4																						
model I	3.5	1.3	80.1%	31.2	23.2	79.5	36.5	44.9	19.6	26.6	138.9	135.7	37.5	22.5	26.1	50.1	51.0	32.2	39.9	84.5	19.6	20.3	22.2	28.9	27.8
3-isomer	4.0	2.0	0.5%	34.5	23.6	81.0	37.3	49.2	19.7	26.6	138.9	135.6	37.4	22.7	26.1	50.1	50.9	32.3	39.9	84.5	19.7	20.8	17.9	28.3	27.6
5-isomer	10.3	3.6	0.0%	29.1	23.4	77.7	36.9	49.3	24.7	28.0	139.5	134.1	38.5	23.4	26.5	49.5	51.6	31.5	39.7	84.7	19.6	27.6	32.2	27.3	28.0
13-isomer	11.7	3.5	0.0%	30.2	23.2	79.3	36.4	45.3	20.2	29.6	137.1	134.5	38.2	23.0	30.3	49.1	51.6	38.1	39.0	86.9	30.3	20.0	22.4	28.9	23.4
14-isomer	10.9	3.2	0.0%	30.8	22.9	78.9	36.6	46.2	20.1	29.9	136.0	144.9	39.0	24.7	30.1	48.3	51.0	31.4	40.3	87.7	22.6	20.5	22.1	28.8	23.9
17-isomer	4.2	1.7	1.6%	31.1	23.3	79.2	36.5	44.9	19.5	26.5	137.8	136.3	37.5	23.1	29.4	51.1	49.4	31.4	37.9	84.3	20.9	19.9	22.2	28.9	25.0
3,5-isomer	13.7	3.7	0.0%	31.0	24.3	80.7	37.3	44.1	19.1	24.7	140.2	132.3	36.8	24.5	26.3	50.3	51.3	32.0	39.9	84.4	19.4	32.5	28.4	23.8	28.0
3,13-isomer	6.6	2.8	0.0%	33.5	23.6	80.9	37.0	50.1	20.2	29.8	137.4	134.0	38.1	23.0	30.4	49.1	51.5	38.0	38.9	87.1	17.1	20.1	18.4	28.4	23.5
3,14-isomer	9.6	3.4	0.0%	34.0	23.6	80.7	37.3	50.6	20.3	29.9	135.7	143.6	38.9	25.3	29.3	47.8	50.7	31.0	40.3	87.8	22.5	20.8	18.5	28.4	24.9
3,17-isomer	4.1	2.2	0.0%	34.5	23.6	80.7	37.3	49.4	19.7	26.5	137.7	136.0	37.4	23.2	29.3	50.9	49.3	31.6	37.7	84.4	20.9	20.4	18.2	28.3	25.0
5,13-isomer	13.7	5.4	0.0%	34.1	25.3	81.7	38.5	47.7	20.1	25.5	139.6	130.6	37.4	24.1	30.2	49.3	51.7	38.2	39.2	87.0	30.2	32.5	28.2	17.2	23.3
5,14-isomer	14.6	4.8	0.0%	34.0	24.5	81.5	38.6	47.3	20.4	26.1	138.1	138.7	38.4	26.4	29.5	47.8	50.8	31.4	40.6	88.2	22.8	33.4	29.5	18.3	24.7
5,17-isomer	13.4	4.4	0.0%	34.5	25.0	81.0	38.4	48.6	19.2	24.7	139.4	132.3	36.8	24.9	29.7	51.2	49.7	31.2	37.7	84.3	20.7	32.2	28.1	17.5	25.2
13,14-isomer	6.9	2.6	0.0%	30.8	23.3	79.3	36.6	45.3	20.1	27.8	136.8	135.5	37.7	24.3	29.4	50.5	49.5	30.6	37.1	84.5	20.8	21.2	28.8	22.1	25.7
13,17-isomer	7.0	3.0	0.0%	30.2	23.2	79.3	36.4	45.3	20.2	29.6	137.1	134.5	38.2	23.0	30.3	49.1	51.6	38.1	39.0	86.9	17.1	20.0	28.9	22.4	23.4
14,17-isomer	6.9	3.4	0.0%	31.2	23.2	79.2	36.5	45.5	20.0	28.1	133.9	140.6	38.7	23.7	30.0	49.7	50.0	31.0	40.4	85.3	25.2	20.6	28.8	22.1	21.9
3,5,13-isomer	13.7	4.2	0.0%	30.0	24.3	81.3	37.3	43.2	20.0	25.5	139.3	131.0	37.3	24.1	30.3	49.1	51.7	38.2	39.1	87.0	17.1	32.5	28.1	23.7	23.3
3,5,14-isomer	12.8	4.8	0.0%	30.9	24.3	78.4	37.0	47.2	23.4	26.9	135.3	136.5	38.6	26.8	30.7	48.9	51.3	32.1	39.8	87.3	22.9	31.6	27.8	23.3	39.8
3,5,17-isomer	13.5	3.8	0.0%	30.8	24.3	80.6	37.2	43.9	19.1	24.7	139.3	132.8	36.8	25.1	29.7	51.3	49.7	31.2	37.8	84.3	20.7	32.3	28.4	23.6	25.1
3,13,14-isomer	9.2	3.2	0.0%	34.2	23.7	80.7	37.3	50.0	20.1	28.0	137.1	135.1	37.6	24.2	29.3	50.4	49.4	30.6	37.1	84.5	20.7	21.3	28.3	18.1	25.7
3,13,17-isomer	6.6	3.6	0.0%	34.3	23.7	80.5	37.3	50.2	20.5	30.1	138.8	139.9	38.5	24.6	31.8	48.0	50.2	36.2	38.9	88.3	24.4	22.1	18.3	28.3	23.4
3,14,17-isomer	7.5	2.9	0.0%	36.0	23.9	81.0	37.4	48.5	20.2	26.7	137.5	134.8	37.5	21.5	29.9	49.1	51.2	38.9	39.2	86.5	16.8	22.5	17.8	28.2	24.4
5,13,14-isomer	14.6	5.1	0.0%	34.0	24.5	81.5	38.6	47.3	20.4	26.1	138.1	138.8	38.4	26.3	29.5	47.8	50.7	31.4	40.5	88.3	22.7	33.4	29.6	18.3	19.2
5,13,17-isomer	12.8	4.8	0.0%	34.2	24.9	80.6	38.2	48.2	19.1	24.8	136.8	140.7	37.5	25.4	28.7	48.2	50.4	32.2	40.6	87.1	28.7	31.6	28.1	18.5	24.4
5,14,17-isomer	14.8	4.6	0.0%	35.1	24.9	80.9	38.3	48.6	19.5	25.3	138.6	131.4	36.6	22.9	30.3	49.1	51.7	36.4	39.3	86.7	16.8	33.6	27.8	18.0	24.4
13,14,17-isomer	2.9	1.4	17.7%	30.9	23.3	79.4	36.7	45.4	20.2	28.1	138.0	135.0	37.8	23.7	26.5	49.7	51.2	31.3	39.8	84.6	19.5	21.3	22.2	28.9	28.3
3,5,13,14-isomer	14.8	4.0	0.0%	29.9	24.5	81.3	37.4	43.8	19.8	25.0	138.6	132.3	37.1	25.5	29.4	50.3	49.8	30.5	37.3	84.5	21.5	33.6	28.2	24.0	25.7
3,5,13,17-isomer	12.8	4.0	0.0%	30.9	24.3	79.9	37.1	43.6	18.9	24.5	136.7	141.4	37.5	25.7	29.1	48.2	50.5	32.3	40.4	87.2	22.3	31.6	28.3	24.3	24.4
3,5,14,17-isomer	14.0	3.9	0.0%	31.9	24.4	80.3	37.2	44.8	19.8	25.8	138.4	132.1	37.0	23.3	30.3	49.1	51.6	36.5	39.1	86.6	16.9	32.8	28.1	24.5	24.3
3,13,14,17-isomer	4.7	2.1	0.1%	34.3	23.7	80.9	37.3	50.1	20.2	28.1	138.2	134.6	37.6	23.7	26.4	49.6	51.2	31.3	39.7	84.6	19.5	21.4	18.1	28.4	28.2
5,13,14,17-isomer	14.7	4.7	0.0%	34.3	25.4	81.6	38.6	47.9	19.9	25.2	140.0	131.2	37.1	24.9	21.6	51.5	51.4	31.1	38.6	84.5	20.2	33.5	28.7	17.3	31.1
3,5,13,14,17-isomer	14.8	4.0	0.0%	30.0	24.5	81.2	37.3	43.8	19.8	25.3	140.0	131.3	37.0	25.0	26.6	49.7	51.7	31.1	39.7	84.5	20.1	33.6	28.4	24.0	28.5

- 1 D. Flaig, M. Maurer, M. Hanni, K. Braunger, L. Kick, M. Thubauville, C. Ochsenfeld, Benchmarking Hydrogen and Carbon NMR Chemical Shifts at HF, DFT, and MP2 Levels. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**; *10*: 572-578.
- 2 W. J. Hehre, P. Kuunzinger, B. Deppmeier, A. Driessen, N. Uchida, M. Hashimoto, E. Fukushi, Y. Takata, An Efficient Protocol for Accurately Calculating ^{13}C Chemical Shifts of Conformationally Flexible Natural Products: Scope, Assessment and Limitations. *J. Nat. Prod.* **2019**; *82*: 2299-2306.
- 3 Y. Zou, X. Wang, J. Sims, B. Wang, P. Pandey, C. L. Welsh, R. P. Stone, M. A. Avery, R. J. Doerksen, D. Ferreira, C. Anklin, F. A. Valeriote, M. Kelly, M. T. Hamann, Computationally Assisted Discovery and Assignment of a Highly Strained and PANC-1 Selective Alkaloid from Alaska's Deep Ocean. *Journal of the American Chemical Society* **2019**; *141*: 4338-4344.
- 4 J. Li, J.-K. Liu, W.-X. Wang, GIAO ^{13}C NMR Calculation with Sorted Training Sets Improves Accuracy and Reliability for Structural Assignment. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**: