

ポリエンマクロラクタム系天然物を基盤とした

iPS 分子（人工多能性幹分子）の合成

星薬科大学 薬学部・医薬品化学研究所

叶 直樹

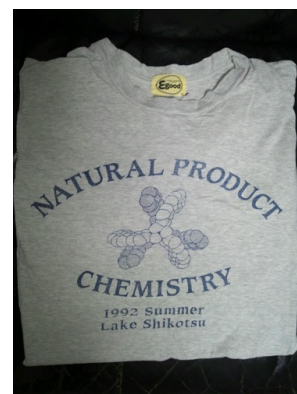
はじめに：談話会再開のお礼と期待を込めて

第 55 回を迎える天然物化学談話会の歴史の中で、2019 年末から 2022 年 6 月現在まで続く新型コロナウイルスによるパンデミックほど、本会が存続の危機に晒されたことはないでしょう。2020 年に予定されていた筑波での談話会にて話をさせて頂く機会を頂いたのが 2019 年 6 月末でしたが、2019 年末にパンデミックが発生し、その後の感染拡大により多くの学会の開催が怪しい雰囲気になり始めたのが 2020 年 2 月末頃でした。同年 3 月中旬にはまだ 6 月の談話会開催は大丈夫かもしれないとの話でしたが、結局、その後中止となりました。筑波での開催に向けて直前までご尽力された世話人各位の大変さと無念さは、岩沼での談話会（第 50 回）の運営を経験させて頂いた私には良く分かります。それからは皆様もご存知の通り、学会活動や研究室活動はおろか、全ての社会活動が長くて暗いトンネルに入っていました。しかし、ワクチンや治療薬のおかげで、社会・学会活動はようやく正常化しつつあります。

本談話会世話人の皆様方は、2019 年からこれまでの間、パンデミックの他にも、様々な問題・課題へ取り組む必要性があったことと推察します。今回、オンラインという形で、本談話会再開への第一歩を歩み出して下さったことに心より御礼申し上げます。

さて、私が天然物化学談話会にて話をさせて頂くのは、実は今回が 3 回目になります。1 回目は第 35 回の熱川での談話会のショートトークでした。現在のショートトークは、新進気鋭の若手研究者が奨励賞を目指して火花を散らす場（言い過ぎでしょうか？）となっていますが、第 35 回は談話会奨励賞が始まる前年で、確か、故 中村英士先生（当時北大助教授、のち名古屋大学教授）より「若手のための企画があるので話してみないか」とのお話を頂いたのがきっかけだったと記憶しています。米国留学から帰ったばかりでしたので、留学時に行っていたインドールアルカロイドの全合成の話をさせて頂きました。その際、福山透先生（東大名誉教授）から目の前で質問を頂いたことを覚えています。2 回目は第 42 回の秋保での談話会での夜ゼミでした。当時は、理研から東北大学薬学部へ異動したばかりの頃で、半分運営のお手伝いがてら講師に駆り出されたのですが、夜ゼミは夕食後の熱気溢れる雰囲気での開催でしたので、ぎゅうぎゅう詰めの車座の真ん中でも声を張り上げる必要がありました（今では考えられないですね）。私は、至極真面目に留学の話と理研で行ってきたケミカルバイオロジー・ケミカルプロテオミクス研究の話をしていたのですが、喉が乾いて 350 mL の缶を 6 本空けたところで「自分の話の最中に、お前、飲み過ぎだ！」と白濱晴久先生（北大名誉教授）にお叱りを受けたことも鮮明に覚えています。

そう言えば、留学先の A.B.Smith, III 先生（ペンシルベニア大学）に初めてお会いしたのも談話会でした（支笏湖での第 27 回談話会：学生スタッフとして、スライド映写担当でした。大会記念 T-シャツを作って販売もしました。右図参照）。以前は、K.C.Nicolaou 先生や Smith 先生のような海外の著名な化学者も時折参加されており、その熱い講演やディスカッションに大変刺激を受けたことを思い出します。このように思い返して見ますと、私はこの談話会に育てて頂いたと言っても過言ではありません。本談話会が再度、若手研究者や学生が一堂に会して議論し、切磋琢磨する熱いディスカッションの会になることを願っています。

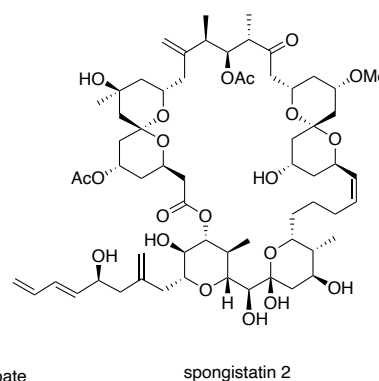
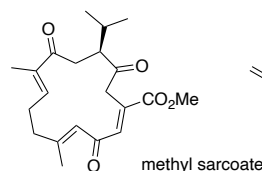
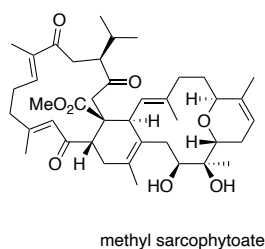
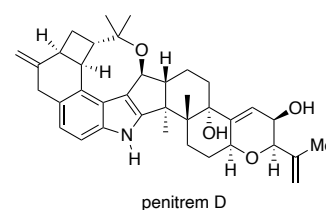
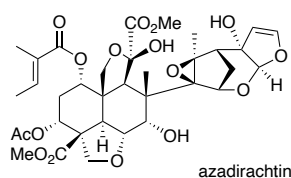


第27回記念 T-シャツ
(コンメリニンの構造入り)

閑話休題。3 回目の今回、お話しさせて頂くのは、ポリエンマクロラクタム系天然物を基盤とした人工多能性幹分子（iPS 分子）に関する研究です^[1]。人工多能性幹分子と名付けていますが、iPS 細胞を分化させる活性を持つ化合物ではなく、異なる外的刺激を受けることで、異なる骨格と異なる生物活性を持つ化合物に変化する化合物を指します。そのような化合物を自在にデザインできる域にはまだまだ達しておらず、まだそのプロトタイプ的合成が出来るようになっただけなのですが、それでも色々面白いことがわかってきましたので、この研究を行うようになった経緯を含めて紹介させていただきます。

背景 1：ポリエンマクロラクタム以前

学部 4 年次の私のテーマは、札幌近郊の沿岸部に生育する紅藻 *Laurencia nipponica* の成分研究と生合成研究^[2]でした。フィールドワークを行う天然物化学者の第一歩を踏み出したはずの私は、図らずも当時の指導教員の村井章夫先生（現北大名誉教授）の口車に乗せられ、博士論文のテーマとして azadirachtin の全合成研究^[3]を行うことになりました。それを境に、ポスドク研究のテーマとしては催癌性インドールアルカロイド penitrem D^[4]、アカデミックポストを初めて得た慶應義塾大学理工学部 応用化学科の中田雅也先生（現名誉教授）の研究室では抗腫瘍性海産マクロライド spongistatin 類^[5]や海産ビスセンブラノイド methyl sarcophytoate の合成研究^[6]担当と、筋金入りの合成化学者への道を突き進んでいました。複雑系多環式天然物の合成を主に行っていたので、骨格転位反応など、いわゆる派手な反応は大好きでした。私自身は、日本刀のように「切れる」ケミストでは無いと自覚していますが（そう言えば、昨年逝去された静岡県立大学教授の菅 敏幸先輩からも、事あるごとに「お前は合成がでんなあ」と指摘されていま



した。大きなお世話です）、実験結果を素直に見る観察眼と、無い知恵を絞り出す根気はありましたので（暇があっただけかもしれませんが）、その能力と、多くの幸運と、優秀な共同研究者諸氏の多大な努力により、azadirachtin 以外は全合成という成果につながりました。一方、methyl sarcophytoate の合成では単量体成分の一つである methyl sarcoate の改良合成⁷⁾を任されたのですが、他の化合物に比べると平面的に見えて、当初はあまり面白いと感じていませんでした。

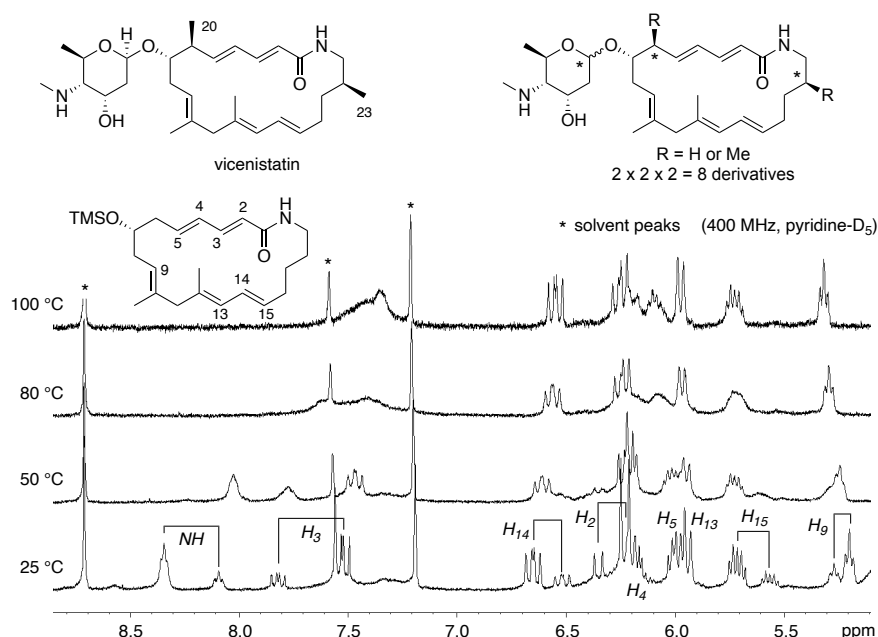
背景 2：ポリエンマクロラクタム天然物へ

その間、自身の研究の興味が生物活性物質の生物活性に広がりつつあり、新しい研究の展開を画策していたことと（そもそも生化学をやりたい）、恩師の一人である前述の中村英士先生（名古屋大学教授）が沖縄での試料採集中の事故により志半ば（享年 48 歳）で亡くなられた事に衝撃を受け「やりたいことは今、出来るうちにやろう」と決心したことを契機として、慶應義塾大学で2年間お世話になった後に、当時、黎明期から興隆期に入っていたケミカルバイオロジーの世界に飛び込みました。理化学研究所 中央研究所（当時）の抗生物質研究室の定年制研究員として長田裕之先生に採用して頂き、放線菌やカビの培養から細胞実験、生化学実験などを一通り経験しながら5年半ほどお世話になりましたが、その後半では、自身のバックグラウンドである合成化学をケミカルバイオロジー研究に組み込んだケミカルゲノミクス・プロテオミクス研究⁸⁾を開拓できました。ちょうどその研究が波に乗った頃、岩渕好治先生（東北大学薬学部）に助教授のお話を頂きましたので、次の新しい展開を求めて、仙台の地に赴任しました。

上記のケミカルゲノミクス・プロテオミクス研究では、様々な天然物や合成化合物の標的タンパク質や、特定の疾患原因タンパク質の小分子リガンドを網羅的に発見するという壮大なテーマに重きを置いていましたので、もう一度、特定の分子にフォーカスを絞った研究に戻りたいと考えて題材を探していました。そこで出会ったのがポリエンマクロラクタム配糖体 vicenistatin でした。江

口正、工藤史貴 両先生（東京工業大学）が生合成研究を展開し、理研での同僚だった臼井健郎先生（現 筑波大学教授）が生物活性に関する研究を行っていた化合物でした。

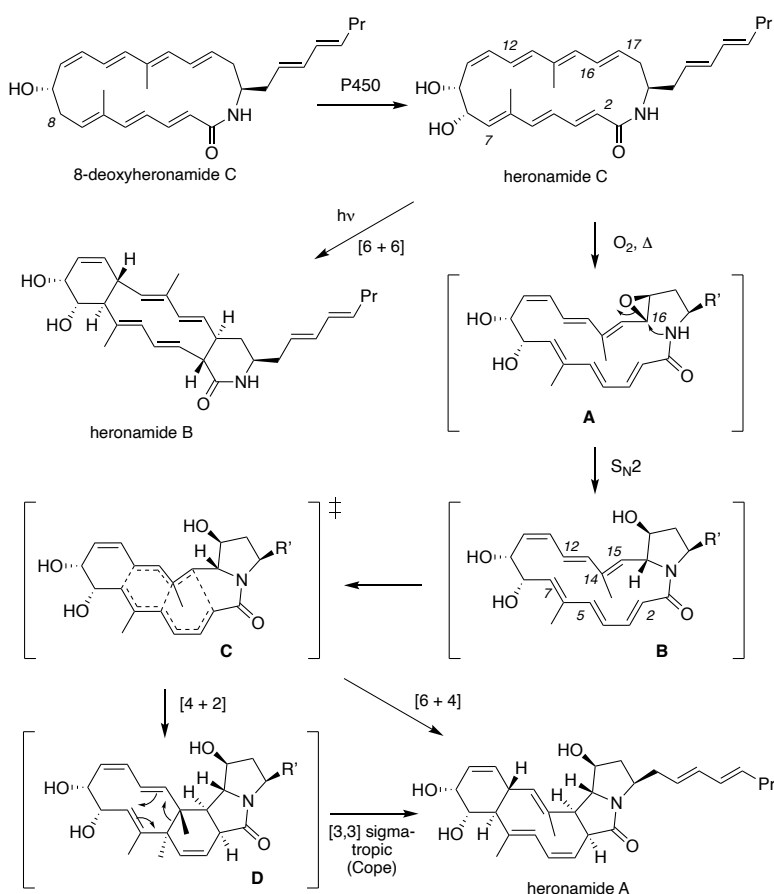
Vicenistatin は、1993年にキリンビール株式会社の研究者らにより抗生物質として単離された化合物です⁹⁾。臼井



先生らは、この化合物を動物細胞に添加すると、初期エンドソーム由来の巨大な液胞を形成誘導することを見出していました^[10]。この現象が何の役に立つかはさておき、顕著かつ不思議な生物活性でしたので、私も興味を持ち、化学者の立場からその作用機序解析研究に協力することにしました。そこで当時、岩渕研究室で助手になったばかりの福田隼君（現 長崎大学准教授）らと誘導體合成への展開が可能な合成法を確立して構造活性相関研究を実施し、作用機序の解析に貢献しました^[11]。その途上で、環内の C₂₀-および C₂₃-メチル基がマクロラクタム環のコンフォメーションの固定に関与しており、どちらのメチル基を除いても室温で複数のコンフォマーを与えることを見出しました（前ページ図）。大した話ではないかもしれませんが、一見すると平面的で面白味に欠けるポリエンマクロラクタムの構造式が、三次元的に立ち上がって見えだした瞬間でした。中々面白いと思い、次の題材探しに入りました。

本題：光と酸素雰囲気に応答するポリエンマクロラクタム天然物

2010年にクイーンズランド大学の Capon らは、vicenistatin と同様に動物細胞に顕著な形態変化を誘起する 20 員環マクロラクタム heronamide C と、その類縁体である heronamide A および B を報告しました^[12]。Heronamide 類は、現在では 20 種ほどが知られる一大ポリエンラクタム類縁体群ですが、当時は上記 3 種類のみが報告されていました。Heronamide C は、構造内の全炭素 29 個のうち、19 個が sp² 炭素という超 sp² 豊富な化合物ですが、不斉中心はただか 3 個なので、二重結合の幾何異性の制御とマクロラクタム環構築ができれば合成はそんなに難しくないと考えました。



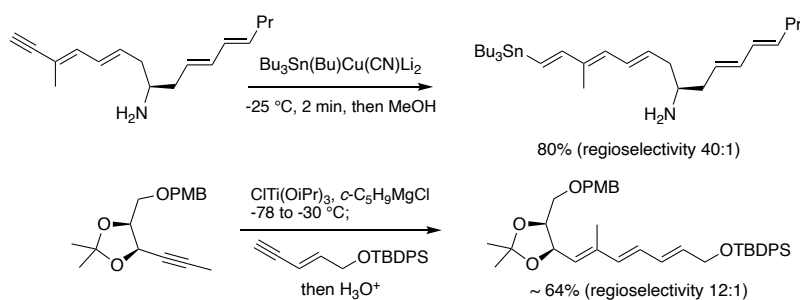
一方、活性と共に興味を引いたのはその生合成仮説でした。Capon らは heronamide A~C の構造的特徴から、heronamide C の C2-C7 トリエンと C12-C17 トリエン間で [6+6] 付加環化反応が進行すれば heronamide B が生成し、heronamide C の C16-C17 位二重結合が面選択的にエポキシ化した後に（中間体 A）ピロリジン環が環化し（中間体 B）C2-C7 トリエンと C12-C15 ジエンの間で [4+6] 付加環化反応が進行すれば heronamide A が生成する、と提唱していました^[12]。ちなみに、彼らにより最初に提唱された heronamide A-C の構造（初期提唱型構造）は、真の構造（改訂構造：本要旨に記載の構造）のジアステレオマーであり、構造決定に誤りはあったのですが、上記生合成仮説が正しかったことは我々と京都大学の掛谷秀昭教授・西村

慎一助教（現 東京大学講師）の共同研究チーム^[13]、およびその他のグループにより証明されました。すなわち、heronamide C を酸素雰囲気下で加熱すると徐々に heronamide A が生成し、紫外光を照射するとほぼ定量的に heronamide B が生成します。Heronamide A に至る過程に関しては、計算化学による解析も行われています。例えば、カリフォルニア大学ロサンゼルス校の K. N. Houk 教授らは、中間体 B から heronamide A に至る経路には、遷移状態 C を介して直接 [6+4] 付加環化を起こす経路と、同一の遷移状態 C を経て [4+2] 付加環化生成物 D を与えた後、[3,3]-シグマトロピー転位により heronamide C が生成する経路の二つの経路があることを報告しました^[14]。二つの生成物を与える単一の遷移状態は ambimodal 遷移状態と呼ばれ、近年注目を集めています。

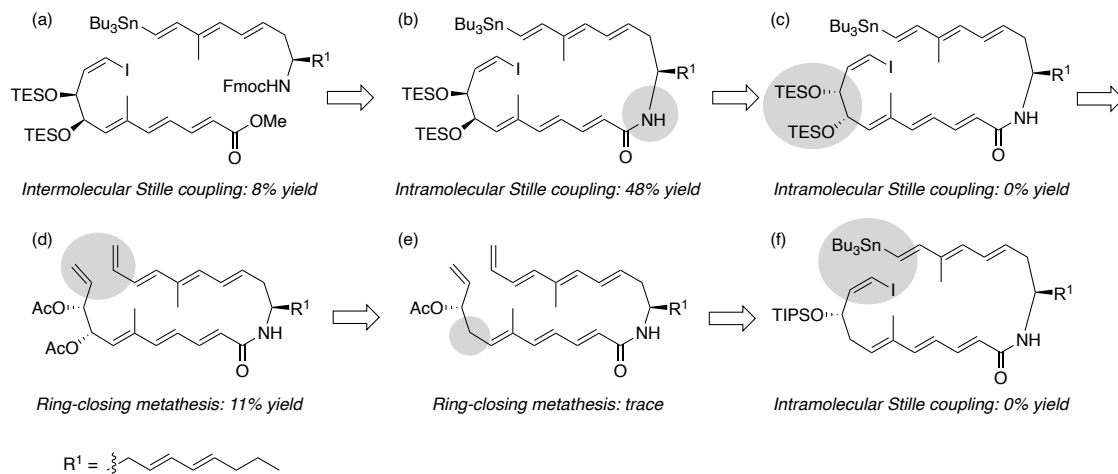
Heronamide C は前述の通り、動物細胞に顕著な形態変化を誘起させますが、同化合物と 8-deoxyheronamide C は、抗真菌作用を有すると共に、複数の飽和脂肪酸を有する脂質から成る脂質二重膜に選択的に結合・蓄積する性質を持つことも前述の掛谷先生、西村先生により報告されました^[15]。骨格変化した heronamide A や B ではこれらの活性がほぼ消失します。

Heronamide 型マクロラクタムの合成、構造解析と反応性評価

我々は、これらの化合物の生物活性と分子変換、生物活性発現機構に興味を持ち、まずは heronamide C 提唱構造の合成を開始しました。当初の経路では Wittig 型の増炭反応を多用していたため、足掛かり



りとなる酸素官能基の酸化還元や官能基変換に多くの工程を要していましたが、それでも超短時間（2分）で反応停止が必要な反応や、アルキン-アルキンカップリング^[16]を組み込みながら、大学院生と共にポリエン化合物の合成に慣れて行きました。合成も heronamide C 初期提唱構造^[17]、改訂構造^[13]、8-deoxyheronamide C^[1a]と進めて行ったのですが、困ったのはマクロラクタム環構築の方法論でした（変遷は下図参照）。

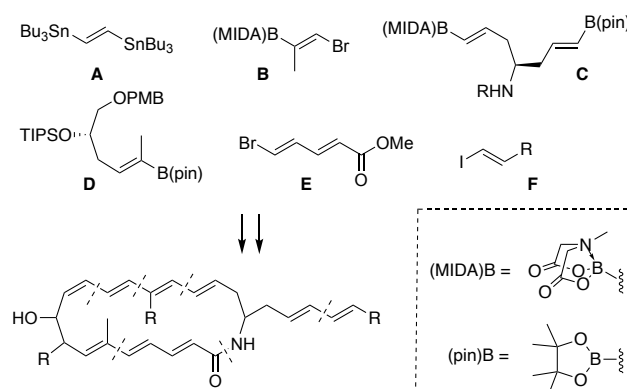


例えば、heronamide C 提唱構造の合成では、分子内 Stille カップリングで環構築に成功したのですが（図 b）、改訂構造の構築ではこの方法では生成物は全く得られず（図 c）、やむなく低収率ながら閉環メタセシスで環化体を得ました（図 d）。一方、8-deoxyheronamide C の合成では、これまで成功した方法は成功しませんでした（図 e,f）。このように、簡単そうに見える閉環反応で常に違う方法論を取らなければならず、閉口しました。

一方、8-deoxyheronamide C の合成を検討し始めた頃から、外部刺激に応答してその骨格と生物活性を変化させる化合物の設計に興味を持ちました。現時点では化合物に新規活性を付与するのは難しいですが、光や熱、酸素など、外部刺激に応答して変化する骨格を設計することができれば、将来、特定の生体内環境にに応答して望みの生物活性分子に変化するインテリジェント分子（人工多能性幹分子）に応用展開することが可能かもしれないと考えました。

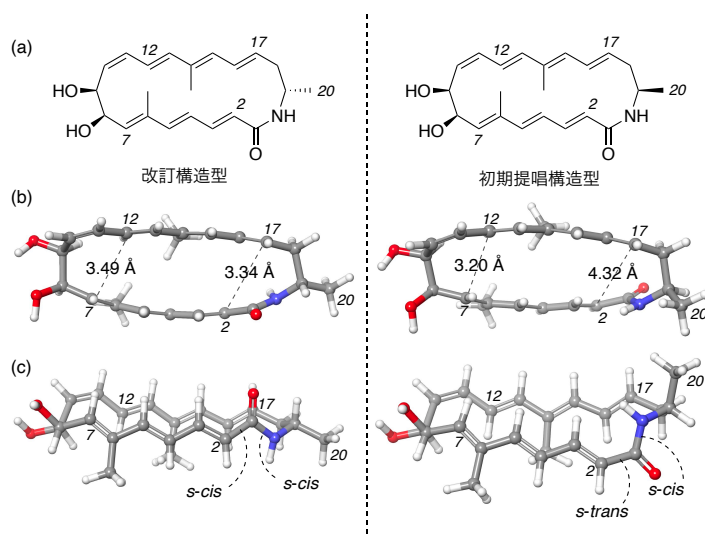
ただ、このような人工多能性幹分子を創製するには、多種多様な置換基形態を許容し、かつ効率の高い合成経路が必要となります。このような背景のもと、heronamide 型人工多能性

幹分子の創製に向けて徹底的に合成方法の再検討を行い、現段階では右図に示すフラグメント A~F の連結を基盤としたモジュール連結型合成に辿り着いています。フラグメントの連結には、イリノイ大学 M. D. Burke 教授らにより開発された反復型鈴木-宮浦カップリング法^[18]を多用していますが、ポリエンマクロラクタム合成においてはこの方法は万能ではなく、フラグメント A を見て分かるように、必要な箇所では Stille カップリングを利用しています。



この基本戦略により heronamide 類の側鎖簡略化体や鏡像体、部分飽和体などの合成が可能になりました^[1]。特に、側鎖簡略化体では、NMR スペクトルにおけるオレフィン領域の解析が容易になったことから、heronamide C 初期提唱構造型マクロラクタムと改訂構造型マクロラクタムの構造の違いを明らかにできました。すなわち、改訂構造型の構造（右図左側：改訂構造の擬鏡像体）では、C2-C7 トリエンと C12-C17 テトラエンが完全に並列した樽型構造（図 b, c 左）を取り、C2-C1-N-C19

結合は直線状に伸びた *s-cis-s-cis* 配座（図 c 左）であるのに対して、初期提唱構造型（右図右側）では、剛直な 2 本のポリエン鎖により C20-メチル基が擬アキシカル位に配向するため、（図 b, c 右）恐らくそれを避けるために C2-C1-N-C19 結合が回転した *s-trans-s-cis* 配座となっていました（図 c 右）。これらの構造は DFT 計算からも支持されました。また、この構造の違いは、



両者の光に対する反応性にも大きな違いを生じさせていました。

両者の構造式を平面に書くと、たった一つの立体化学が違うだけで大きな違いがあるように見えませんが(前ページ図 a)、立体構造はかなり異なっていました。紙に書ける構造式は、有機化学者が手に入れた大きな武器の一つであるのは間違いありませんが、描きやすく描いた構造式を過信すると本質を見落とすことがありますので、学生の皆さんはご自身が扱っている化合物の三次元的な構造を今一度認識し直してみると如何でしょうか。

その他、合成した化合物の反応性と生物活性に関する詳細は当日の講演にて話させて頂ければと思います。興味のある方は、ポリエンマクロラクタム全般の反応性も含めた総説^[19]を参考にして頂ければ幸いです。

今後の課題と展望

ようやく heronamide 型分子の合成と反応性解析が可能になってきました。人工多能性幹分子の合成と言いながら、外部環境に応じて構造と生物活性を変化させる iPS 分子の実現にはまだ程遠いですが、今回紹介した heronamide に加えて、現在実施している他のポリエンマクロラクタムの合成と反応性解析の情報を蓄積・統合することで、ポリエンマクロラクタムを基盤とした iPS 分子の設計指針が見えてくると考えています。実験化学の結果の蓄積と、種々の計算科学的、情報科学的手法を最大限に活用することも、iPS 分子の実現に必須であると考えています。

謝辞

本稿の後半で紹介した研究は、主に東北大学大学院薬学研究科合成制御化学分野にて実施されたものです。岩渕好治教授と笹野裕介講師、長澤翔太助教に感謝申し上げますと共に、研究に真摯に取り組んでくれた学生諸氏に心より感謝と敬意を表します。また、掛谷秀昭教授(京都大学)と西村慎一講師(現 東京大学)をはじめとする共同研究者の皆様方にも厚く御礼を申し上げます。本研究の一部は、科研費補助金新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー」(23102013)、「化学コミュニケーションのフロンティア」(18H04603)、科研費補助金基盤研究 C(19K06990)、東京生化学研究会(現 中外創薬科学財団)の支援を受けて行われたものであり、関係諸機関に深く感謝いたします。

参考文献

- [1] a) *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 16231; b) *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 16249. [2] *Tetrahedron* **1997**, 53, 8371. [3] *Synthesis* **2000**, 1878. [4] *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11254. [5] *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7741. [6] *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9862. [7] *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1263. [8] a) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5584; b) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3559. [9] *J. Antibiot.* **1993**, 46, 1076. [10] *Biosci. Biotech. Biochem.* **2016**, 80, 902. [11] *Chem. Asian J.* **2012**, 7, 2872. [12] *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4682. [13] *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 8586. [14] *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 13518. [15] *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5209. [16] *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 391. [17] *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1376. [18] *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6716. [19] *J. Syn. Org. Chem., Jpn.* **2022**, in press.