

スフィンゴシン関連化合物の合成研究

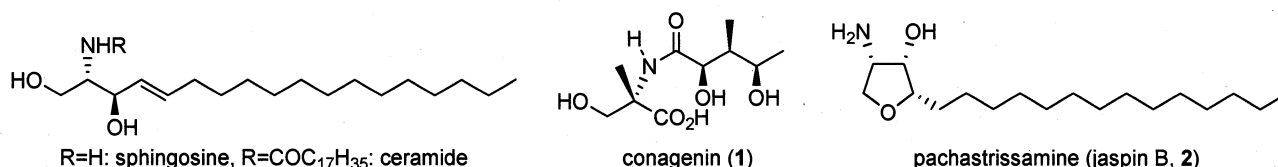
富山大学大学院医学薬学研究部

准教授 矢倉 隆之

はじめに

生物界に広く分布するスフィンゴ脂質は、細胞膜マイクロドメイン（ラフト）の必須の構成分子としてのみならず、細胞内外で働く新たな情報伝達分子として、細胞機能や生存に深く関わる重要な膜脂質であることが明らかにされつつある。最近、その基本骨格であるスフィンゴシンと類似の構造を持つ天然物が多く発見され、それらが興味ある生物活性を持つことが報告されたことから、スフィンゴシン関連化合物は生物学的ならびに化学的観点、さらには創薬の観点から大きく注目されている。

我々はスフィンゴシン関連化合物の一般的合成法の開発さらに新規医薬品候補物質の探索を目的に、その手始めとして、スフィンゴ脂質（セラミド）の短鎖類縁体と見なしうる conagenin (1) およびテトラヒドロフラン環をもつスフィンゴシン類縁体の初めての例として 2002 年に単離された pachastrissamine (2) の合成を計画した。合成の簡便化と類縁体合成の可能性を考慮して、両合成の鍵反応として不活性 C-H 結合のアミノ化反応を用いることとした。

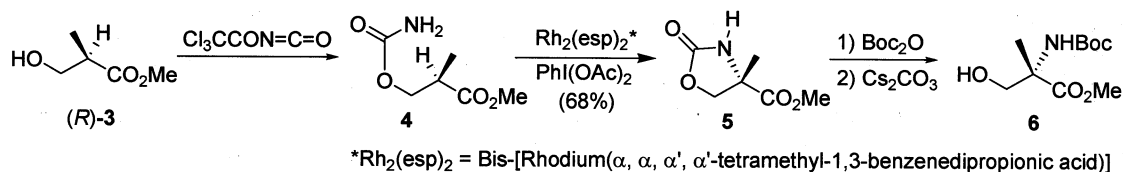


1. Conagenin の合成

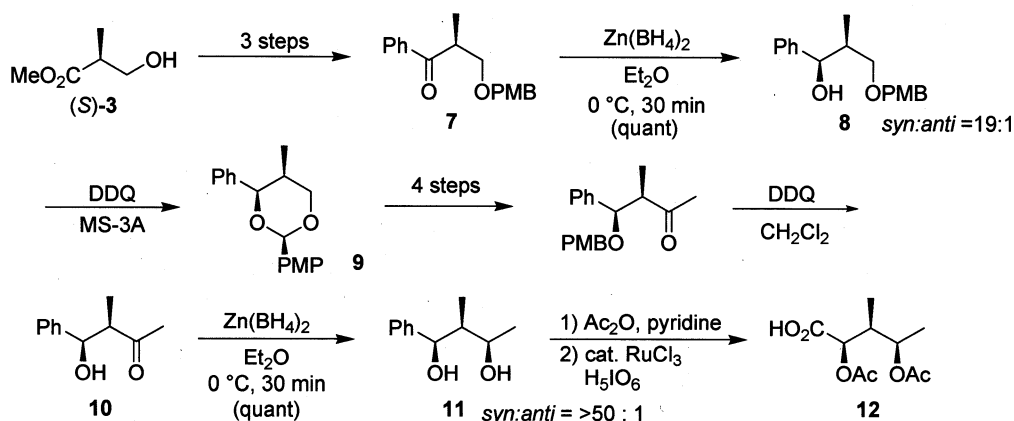
Conagenin (1) は 1991 年に Ishizuka らによって *Streptomyces roseosporus* から単離された。1 は活性化 T 細胞を刺激し免疫調節作用を示すと共に、mitomycin C や adriamycin 等の抗腫瘍薬の作用を改善し、毒性を軽減する事が知られている。1 の構造上の特徴はアミノ基の α -位がメチル基を持つ四級炭素となっていること、そして脂肪酸部が高度に官能基化され、三連続不斉中心を持っていることである。このように 1 は興味深い生物活性とユニークな構造の両面から注目され、全合成を含め多くの合成研究が行われている。¹⁾ 我々はアミノ酸部の合成に C-H アミノ化反応を用い、さらにアミノ酸部、脂肪酸部をともに同じ出発原料から合成することを計画した。

市販の (R)-3 をトリクロロアセチルイソシアネートと反応させ、続いて中性アルミナで後処理すると定量的にカルバメート 4 が得られた。4 を CH₂Cl₂ 中、10 mol% の Rh₂(esp)₂, 4.2 eq の PhI(OAc)₂, 6.9 eq の MgO と 17 時間還流させるとオキサゾリジノン 5 が原料回収を考慮にいれ収率 68% で得られた。5 のアミノ基を保護し、ついでメタノール中炭酸セシウムと反応させると、 α -メチルセリン 6 が市販の化合

物からわずか4工程で得られた。

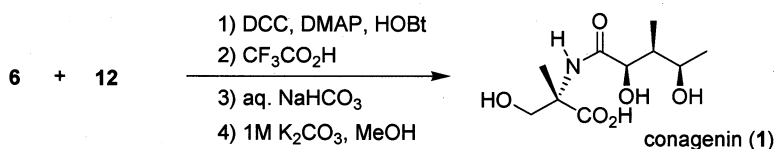


一方、(S)-3から3段階で得られたフェニルケトン7をエーテル中、Zn(BH₄)₂と0℃で反応させると立体選択的(19:1)にアルコール8が得られた。8を無水塩化メチレン中2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ)と反応させると、*p*-メトキシベンジリデンアセタール(9)が得られた。得られた9をメチルケトンへと導き、DDQにより*p*-メトキシベンジル(PMB)基を除去してヒドロキシケトン10を合成した。10をZn(BH₄)₂還元すると、ほぼ単一の立体異性体として*syn*-ジオール11が得られた。さらにアセチル化、ついでフェニル基を酸化して12を得た。



PMB = *p*-methoxybenzyl, PMP = *p*-methoxyphenyl

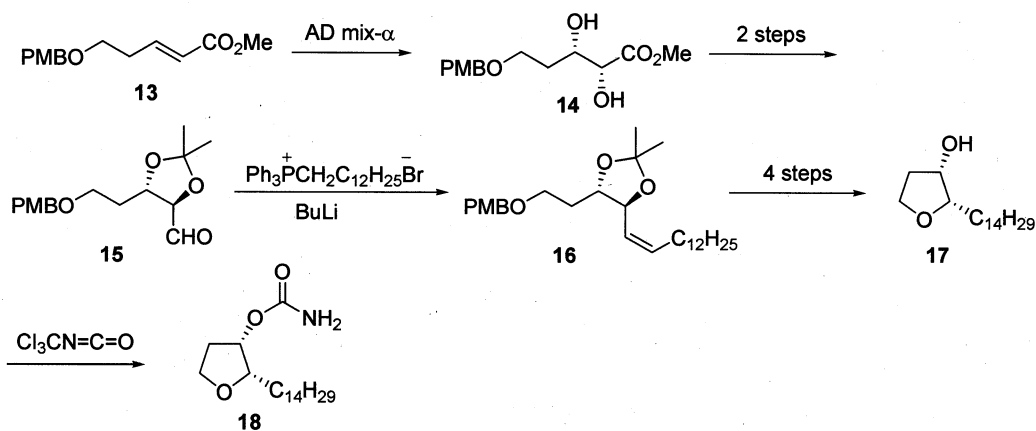
得られた6と12を縮合させエステルを得た。アミノ保護基を除去し、ついで炭酸水素ナトリウムを作用させると分子内*O-N*アシル転位が起こり、アミドが得られた。最後に加水分解して1を合成した。²⁾



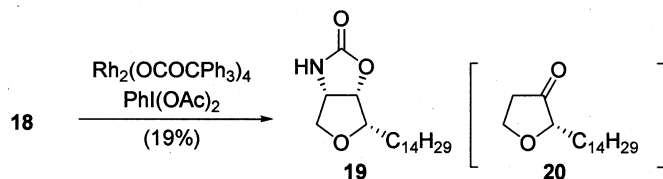
2. Pachastrissmine の合成

Pachastrissmine (2)は2002年に沖縄の海綿より単離された。これは翌2003年に単離された jaspin B とその構造が同一であることが明らかとなった。2は様々なヒト腫瘍細胞に対する細胞毒性をもっており、新奇な構造と生物活性のために注目され、2005年以来、すでにあわせて18の全合成が相次いで報告されている。³⁾しかし、我々が研究に着手した時は、まだ4例の報告しかなく、また、それらの合成例はいずれもアミノ酸や糖などのキラル化合物を出発物質としたものであった。そこで、我々は不斉ジヒドロキシ化およびC-Hアミノ化反応を鍵反応とする2のエナンチオ合成を検討した。

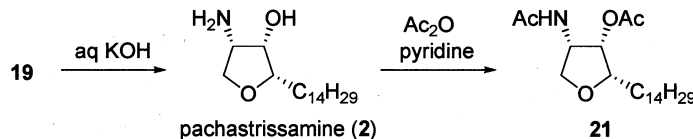
文献既知の methyl (*E*)-5-(*p*-methoxybenzyloxy)-2-pentenoate (**13**)を出発物質とし、このものを *t*-BuOH-水の混合溶媒中、AD-mix- α と反応させると、不斉ジヒドロキシル化が進行し、ジオール **14** が得られた。**14** のジオール部をアセトニドで保護した後、水素化ジイソブチルアルミニウムで還元してアルデヒド **15** とした。ついで Wittig 反応を用いて増炭して、*Z*-アルケン **16** を得た。接触水素化により二重結合の還元と PMB 基の除去を一気に行い、ついで末端アルコールのヨウ素化、さらにアセトニドの除去・閉環により 4 工程でテトラヒドロフラン **17** へと変換した。**17** をトリクロロアセチルイソシアネートと反応させ中性アルミナで後処理しカルバメート **18** を定量的に得た。



得られたカルバメートのロジウム触媒 C-H アミノ化反応を検討した。**18** を 0.1 当量の $\text{Rh}_2(\text{OCOPh}_3)_4$ 存在下、4.2 当量の $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、6.9 当量の MgO と、ベンゼン中、13 時間還流すると、ケトン体 **20** が主生成物(40%)ではあったが、目的とするオキサゾリジノン **19** が 19% で得られた。



オキサゾリジノン **19** を水酸化カリウム水溶液で加水分解すると、pachastrissamine (**2**) が得られ、さらにアセチル化して、ジアセテート **21** へと変換した。本合成は **2** の最初のキラル合成となった。⁴⁾



References

- 1) Review: Nakano K., Kotsuki H., Ichikawa Y., *Org. Prep. Proc. Int.*, **40**, 67–91 (2008).
- 2) Yakura T., Yoshimoto Y., Ishida C., Mabuchi S., *Synlett*, 930–932 (2006); Yakura T., Yoshimoto Y., Ishida C., Mabuchi S., *Tetrahedron*, **63**, 4429–4438 (2007).
- 3) Review: Abraham E., Davies S. G., Roberts P. M., Russell A. J., Thomson J. E., *Tetrahedron: Asymmetry*, **19**, 1027–1047 (2008).
- 4) Yakura T., Sato S., Yoshimoto Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1284–1286 (2007).

略 歴

矢倉 隆之 (やくら たかゆき)

E-mail: yakura@pha.u-toyama.ac.jp

- 1984年3月 大阪大学薬学部卒業 (田村恭光 教授)
- 1989年3月 大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了 (北 泰行 助教授)
薬学博士取得
- 同 年4月 京都薬科大学助手 (池田正澄 教授)
- 1992年10月～
- 1994年3月 米国オレゴン州立大学博士研究員 (J. D. White 教授)
- 1998年1月 京都薬科大学講師 (池田正澄 教授)
- 2004年3月 富山医科薬科大学薬学部助教授
- 2005年10月 富山大学薬学部助教授
- 2007年4月 富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 准教授
現在に至る