

## 論文内容の要旨

応用生命化学専攻

平成15年度博士課程入学

氏名 増田 唯

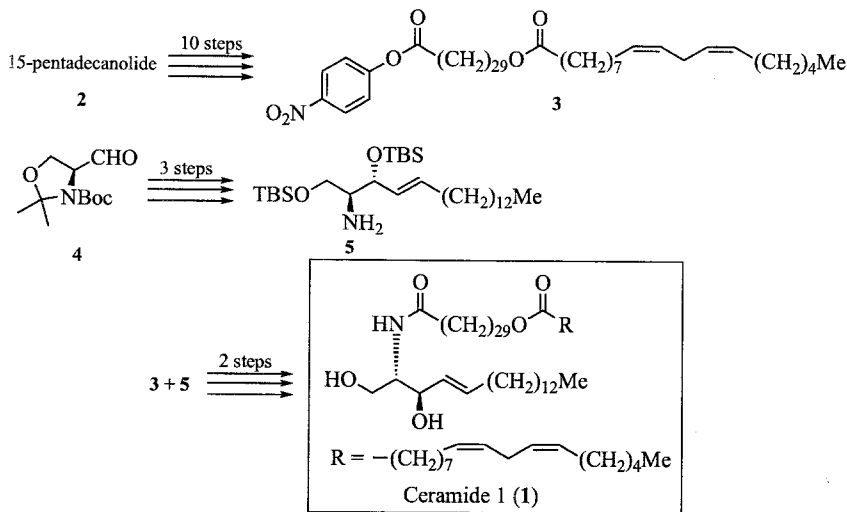
指導教員 渡邊 秀典

論文題目 スフィンゴ脂質を中心とした含窒素天然物の合成研究

イギリスの Thudichum によって 1874 年に脳組織より始めてスフィンゴ脂質が単離されて 130 年あまりがたった。現在では、スフィンゴ脂質は微生物、植物、動物、すべてに共通する生体成分で、多様な生物活性の担い手であることが明らかになっている。しかしながらスフィンゴ脂質は天然から微量にしか得られない場合が多々あり、その絶対立体配置が決定されていない化合物も多数存在する。スフィンゴ脂質の絶対立体配置の決定と大量供給を目的として合成研究を行った。また、そのスフィンゴ脂質合成手法の応用し、スフィンゴ脂質関連物質の合成も行なった。

### 1) 健常人皮膚セラミドの合成<sup>1)</sup>

人体内からの水分の損失を防ぐ役目を果たしている表皮は、細胞間に存在する脂質の多重構造によって形成されており、これは脂質ラメラと呼ばれている。脂質ラメラはセラミド、コレステロール、脂肪酸の3成分で構成されているが、中でもセラミドの含有量は極めて多く、脳の約35倍にも達している。また存在するセラミドの種類も豊富で構成するスフィンゴシンと脂肪酸の組み合わせの違いで8種類に分類されているが、Ceramide 1 (1) は脂質ラメラの構築にもバリア機能の発現にも必須であることが知られており、アトピー性皮膚炎では皮膚中の Ceramide 1 (1) の減少が報告されている。皮膚中セラミドの中でも重要な役割を果たしている Ceramide 1 (1) の合成例はこれまでに無く、試料提供も目的の一つとしてこの合成に着手した。

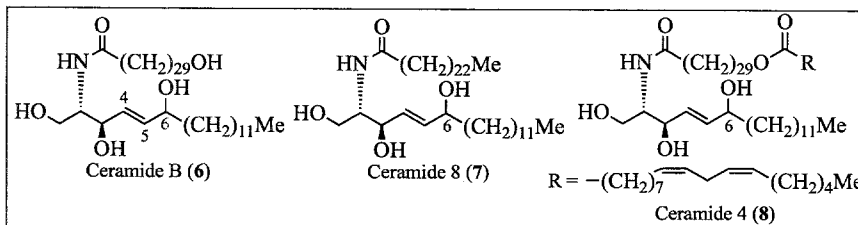


当研究室における過去のスフィンゴ脂質合成法に従い、香料として使用されている15-pentadecanolide (**2**) を出発原料として10段階で脂肪酸部分である活性化エステル **3** を合成した。これと Garner aldehyde **4** より導いたスフ

インゴシン部分 **5** とを縮合し、その後脱保護を行ない目的化合物セラミド **1** (**1**) の合成を達成した。

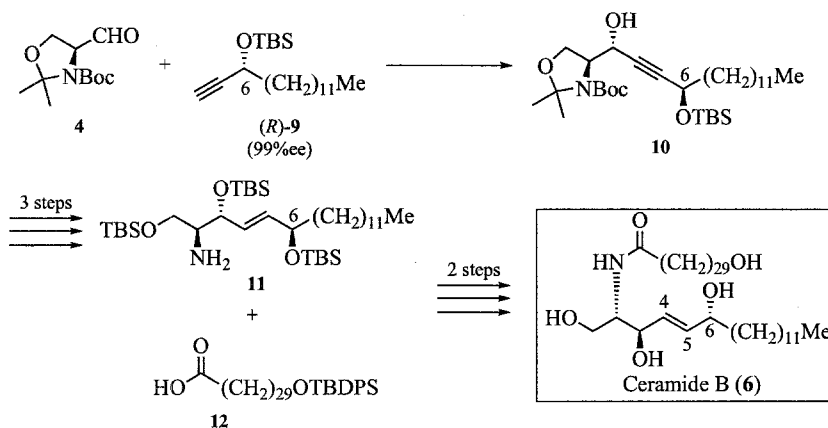
合成した目的化合物と天然物の  $^1\text{H-NMR}$  は極めて良い一致を示した。

## 2) 高齢者特異的な皮膚セラミドの合成及び構造決定<sup>2),3)</sup>



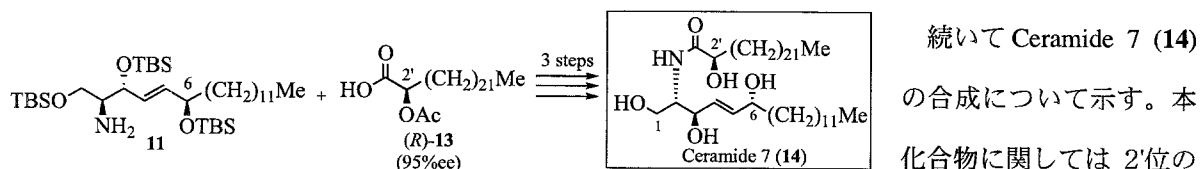
角層セラミドの特徴は、脂肪酸の鎖長が長く20から36にわたっていること、ヒドロキシル化さ

れたものが60%以上に及んでいることである。また高齢者ではこのヒドロキシル化されたセラミドの割合が増加することも確認され、老化現象とセラミドの関連性も示唆され興味深い。それらのセラミド類 **6**, **7**, **8**, **14** は1994年に Downing らにより単離され構造が提示されたが、6位及び2'位の水酸基の絶対立体配置は未確定であった。そこでこれらの構造決定も目的としてこれら新規セラミド類の合成に着手した。



まず、目的化合物 **6**, **7**, **8** の合成について示す。立体が不明である6位の水酸基に関しては、酵素反応を用いた光学分割により純粋に **9** の両鏡像体を合成することができた。Garner aldehyde **4** と  $(R)\text{-9}$  とのカップリン

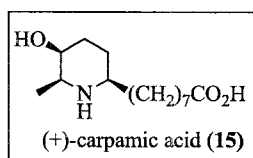
グにより **10** へと導いた後に3段階で重要中間体 **11** を得る事に成功した。この重要中間体 **11** と別途調製したカルボン酸 **12** を縮合し、天然物の <sup>1</sup>H-NMR と極めて良い一致を示す Ceramide B (**6**)を得た。一方、鏡像体 (*S*)-**9** を用いて同様に 6-*epi*-Ceramide B まで導いて <sup>1</sup>H-NMR を比較したところ、二重結合部分である4位と5位に明確な差異が見受けられた。したがって不明であった6位の水酸基の絶対配置は *R* であると決定することができた。さらに重要中間体 **11** とそれぞれ対応するカルボン酸を用いて Ceramide 8 (**7**)及び Ceramide 4 (**8**)の合成にも成功した。



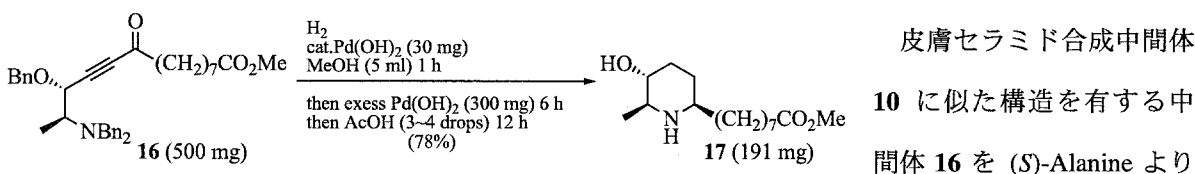
### 3) ピペリジナルカロイド骨格の効率的な合成

先に述べた、高齢者特異的な皮膚セラミドの合成において6位に水酸基を有する新規スフィンゴ脂質の合成法を確立することができた。この酸素官能基を足がかりに分子内環化反応を行なうことにより、ピペリジナル骨格の合成にもスフィンゴシン合成の手法が応用可能ではないかと考えた。

そこで目的化合物としてパパイヤ科の植物 *Carica papaya* より単離され民間解熱薬として使用され

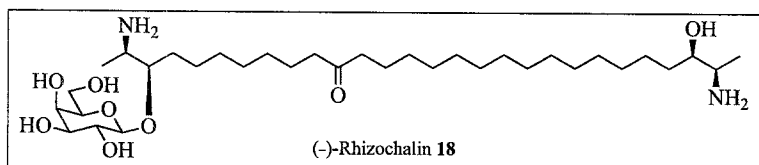


てきた Carpine の単量体成分(+)-Carpamic Acid (**15**) を目的化合物として選択し、効率的かつ幅広い応用が可能なピペリジナルカロイド骨格構築法の確立を目指し研究を行った。



8段階で導き、鍵反応である分子内環化反応の検討を行なった。種々検討の結果上図の様にパラジウム触媒を大過剰に用いる条件で反応を行なえば高収率でピペリジナルカロイド骨格を有する中間体 **17** を得られることを見いだした。この中間体 **17** を5段階で目的化合物 (+)-Carpamic Acid (**15**) へと変換した。合成品と天然物の <sup>1</sup>H-NMR は極めて良い一致を示した。

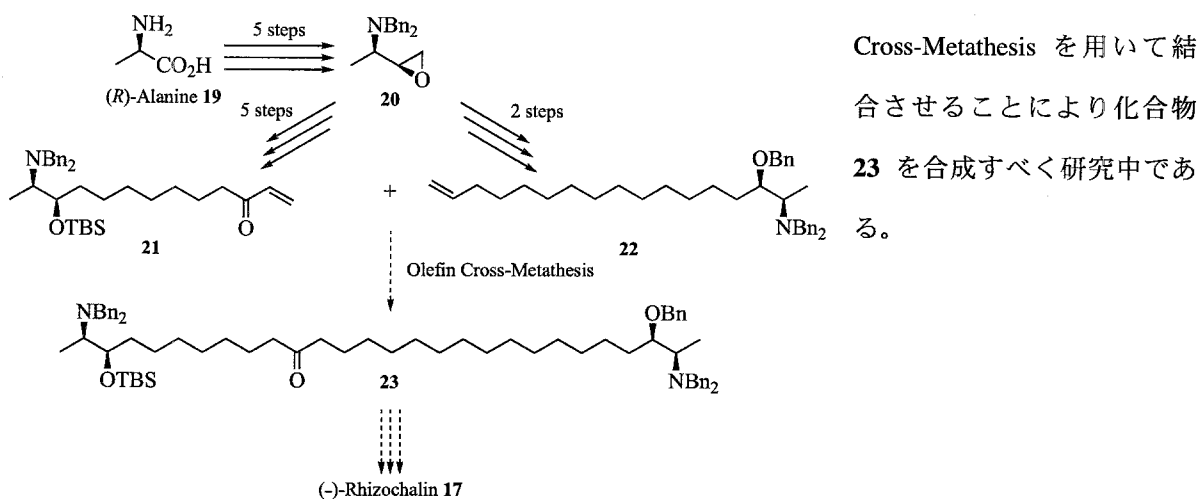
#### 4) (-)-Rhizocalin の合成研究



(-)-Rhizocalin 18 は 1989 年に海綿 *Rhizochalina incrnstata* より単離された抗菌性物質であり、

絶対立体配置は 2000 年に決定されている。(-)-Rhizocalin 18 はスフィンゴシンが二量化していると思われるが非対称な構造をしている。この特異な構造に興味を持ち、合成に着手した。

出発原料として(*R*)-Alanine 19 を用いて 5 段階で共通中間体であるエポキシド 20 へと変換した。このエポキシド 20 を 5 段階で左側部分 21 へ、2 段階で右側部分 22 へとそれぞれ変換し両者を Olefin



以上、天然からの供給量が限られているスフィンゴ脂質を中心に合成研究を行ってきた。人間皮膚より単離された新規セラミド類の合成ではその絶対立体配置を決定するだけでなく、合成した試料を生物学者、医学者に提供した。これらのサンプルを元に新たな知見が得られれば幸いである。また応用研究として(+)-Carpamic Acid、(-)-Rhizocalin の合成を達成することによりスフィンゴ脂質合成法の有用性を高めることができるのではないかと考えている。

#### References

- 1) Yui Masuda and Kenji Mori *J. Indian. Chem. Soc.*, **2003**, *80*, 1081-1083.
- 2) Kenji Mori and Yui Masuda, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 9197-9200.
- 3) Yui Masuda and Kenji Mori, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4789-4800.