

皮膚への作用性を有する各種糖脂質の合成

千葉大学薬学部

中川昌子

Synthesis of four diastereomeric cerebroside B_{1a} (1a) and B_{1b} (1b) has been achieved. The crucial step in the synthesis of cerebroside B_{1b} consists in a regio- and stereoselective formation of the *erythro*-sphingosine moiety by the reaction of dienal 4 with 2-nitroethanol followed by resolution with optically active α -hydroxypalmitic acids. Using the aglycone thus obtained, the first total synthesis of optically active cerebroside B_{1a} and B_{1b} was accomplished. The absolute configuration of 1b was determined to be (2S, 3R, 4E, 8Z, 2'R)-1-O-(β -D-glucopyranosyl)-N-(2'-hydroxyhexadecanoyl)-4,8-sphingadienine.

Our developed methods for preparation of *erythro*-sphingosine has been applied to the first total synthesis of symbioramide(2), a novel ceramide obtained from the cultured dinoflagellate *Symbiodinium sp.*, which is the first example of SR Ca²⁺-ATPase activator of marine origin and also exhibits antileukemic activity and simultaneously established the complete stereostructure of 2 to be (2S, 3R, 2'R, 3'E)-N-(2'-hydroxy-3'-octadecenoyl)-dihydro-sphingosine.

A new sphingosine derivative(3) isolated and characterized as an N-lauroyl derivative from *Anemonia sulcata* collected near Sousse, was also synthesized and the L-*erythro* configuration of 3 was firmly established.

はじめに

糖脂質は生体膜の主要な構成成分であり生体における生物認識に重要な役割を果たしていることが近年の細胞表層の分子生物学の発展に伴い明らかになってきた。糖脂質のなかにスフィンゴシン塩基を含むスフィンゴ糖脂質がある。

最近蕃香や大豆などから単離されたセレブロシド B_{1a} および B_{1b} はスフィンゴ糖脂質であり、抗潰瘍性があることが見出された。

一方、近年海洋天然物からも種々の生物活性を示す新規なセラミドが単離されている。これらのものは微量のため絶対構造が決定されておらず、また十分な生物活性を検討するに到っていないものが多々知られている。

さらにこれらのスフィンゴ糖脂質やセラミドには皮膚への保湿剤としての効果も期待される。

本研究においては、以下に示す種々の糖脂質、および関連化合物の合成とともに対応する非天然型セレブロシド、セラミドの合成も行い、これらの生物活性について検討する¹⁰⁾。

1. セレブロシド B_{1a} (1a) および B_{1b} (1b) の合成とその絶対構造の決定

スフィンゴシン、セラミド、セレブロシド類の簡易合成法の開発

2. Ca²⁺-ATPase 活性作用を有する(+)シビオラミド(2)の合成

このセラミドは沖縄産二枚貝に共生する渦べん毛藻 *Symbiodinium sp.* より単離された。Ca²⁺-ATPase を活性化する初めての海産由来の物質

Synthesis of Sphingolipids Which Affect Physiological Function of Skin

Masako Nakagawa

である。この脂肪酸部分である α -ヒドロキシ- β , γ -不飽和脂肪酸の不斉合成も合わせて行う。

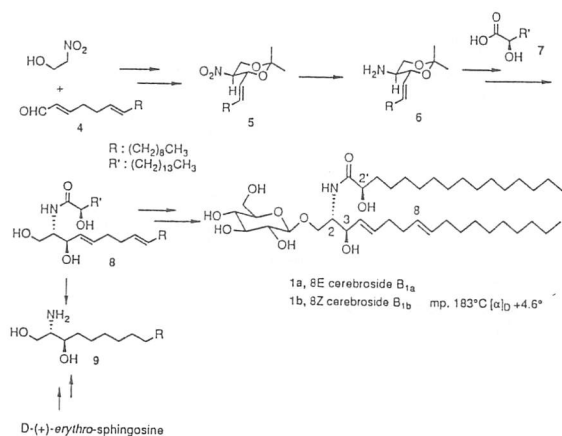
3. (+)Erythro-N-lauroyldocosasphingina-4,8-dienine(3)の合成とその絶対構造の決定
3はチュニジア近海で採取したイソギンチャク *Anemonia sulcata* の繊毛より単離されたセラミドである。不斉合成と光学分割の両経路による光学活性スフィンガジエニン(3)の簡易合成を行う。

1. Cerebroside B_{1a}(1a)とB_{1b}(1b)の全合成とその絶対構造の決定

1.1 序論

セラブロシドB_{1a}(1a)およびB_{1b}(1b)は1983年蕃香(ツルナ)より単離された抗潰瘍性を示す糖脂質であるが、8位の二重結合に対しての*trans*(B_{1a})と*cis*(B_{1b})の異性体がある¹⁾。両者の分離は極めて困難であり、天然からは極微量しか得られない。1の平面構造はスペクトルデータにより決定されたが、2位、3位、2'位の立体構造については明らかでなく、天然のスフィンゴシンがD-erythro系であることから、また天然の α -ヒドロキシ脂肪酸がR配合であることから1の構造が推定されていた。

筆者は既に共役アルデヒドとニトロエタノール



Scheme 1

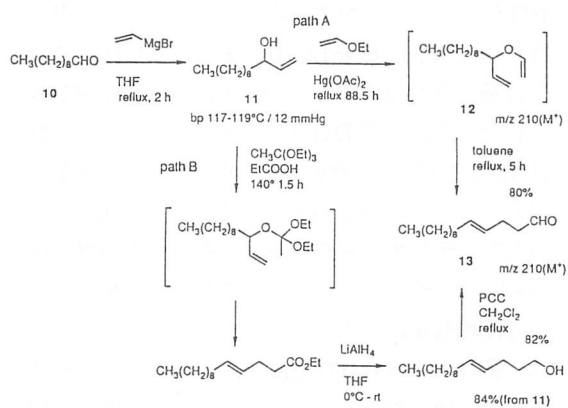
のアルドール反応で、選択的に*erythro*-付加体(5)を得る条件を見出し sphingosine の簡易合成法を開発し1bの全合成を行い、立体構造を明らかにした²⁾。

そこで今回この方法を適用して*trans*-dienal 4から5を経由して6に導き、これに(R)または(S)の光学活性 α -ヒドロキシ脂肪酸7を反応させて光学活性セラミド(8)を合成する。8は2つのジアステレオマーの混合物であるが、これらを分離し、それぞれにグリコシル化を行い、セラブロシドB_{1a}(1a)とその異性体23を合成することを計画した。

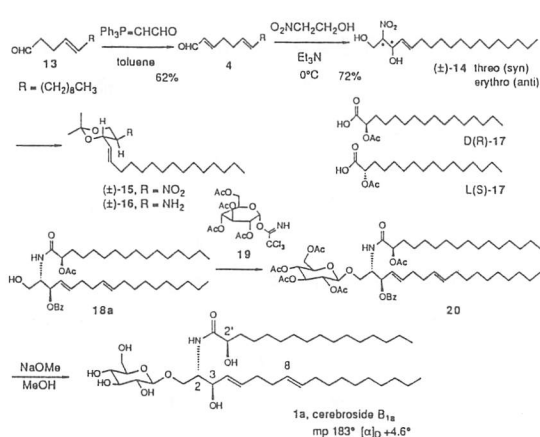
さらに市販のD-(+)-エリスロースフィンゴシンを9に誘導し8から得られる9と同定することによって、1aの絶対構造を決定することにした。

1.2 Hexadec-2(E), 6(E)-dienalの合成

セラブロシドB_{1a}の1,4-*trans* diene部を構築するために必要な*trans*-enal 13を得るために、ビニールアルコール11からpath Aで示されるアリルエーテル12のクライゼン転位によるルートと、オルト酢酸トリエチルエステルの転位ルートpath Bを検討した。その結果Scheme 2に示されるような反応条件で比較的容易に*trans*-enal 13が得られることが明らかになった。



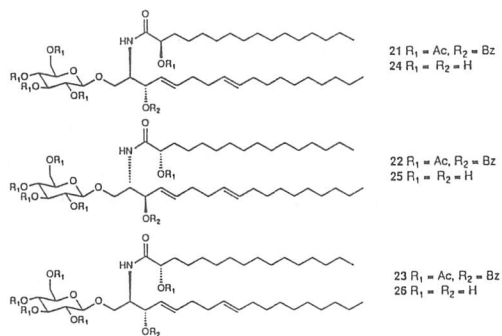
Scheme 2



Scheme 3

1.3 Cerebroside B_{1a}の合成

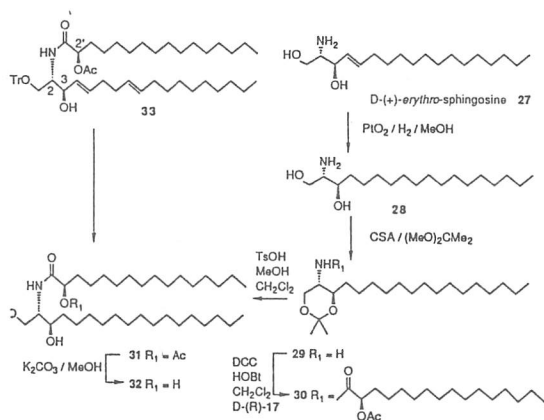
ニトロアルドール反応に必要な dienal **4** は先に得られた enal **13** を Wittig 試薬 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ とトルエン中加熱還流することにより得た。次に **4** とニトロエタノールの反応を種々に検討した結果、 Et_3N 溶媒中、 0°C で4日間放置すると位置選択的に1, 2付加体 **14** が *syn*, *anti* 体の混合物として72%の収率で得られることが判った。この時点における **14** の *syn*, *anti* ジアステレオ選択性は良好ではないが、この混合物を分離することなく acetonide に導いた後、 Et_3N と加熱すると、*syn* 体より安定な *anti* 体、即ち、スフィンゴシンと同じ相対関係をもつ *erythro* 体 **15** に、容易に異性化させることができる。このようにして得られた acetonide **15** を LiAlH_4 または $\text{Al}(\text{Hg})$ でニトロ基のみを還元すると aminoacetonide **16** が得られた。次に **16** を D(R)-アセトキシカルボン酸 D(R)-**17** と縮合させ2つのジアステレオマーからなるセラミド体 **18** を得た。**18** をトリチル化後2つのジアステレオマーを分離し、その一方の異性体 **18a** をイミデート法により **19** でグリコシル化し、次で保護基をはずすとセレブロシド B_{1a} **1a** が得られ、蕃香から得られた標品と、スペクトルデータ、融点が一致した。一方 **18b** からは **21** を経由して **24** を、また (±)-**16** と L(S)-**17** からは **22** と **23** を經由



してそれぞれセレブロシド B_{1a} の異性体、**25**, **26**の合成に成功した。

1.4 セレブロシド B_{1b}の絶対配置の決定

セレブロシド B_{1a} の全合成に成功したので、次に2位と3位の絶対配置を決定するために、天然の D-(+)-エリスロー スフィンゴシン **27** から **30** に導き加溶媒分解し **31** にした。一方セレブロシド B_{1b} 合成中間体 **33** を還元後、脱トリチル化して得られた **31** は天然品より誘導された **31** とスペクトルデータ、融点 ($\text{mp} 121.5\text{--}124^\circ\text{C}$), $[\alpha]_D +9.6^\circ$ が完全に一致することから、セレブロシド B_{1b} および B_{1a} の2位と3位は天然のスフィンゴシンと同じ D-*erythro* 型の絶対配置を有していることが証明された。2位については既に D(R)-**17** を用いていることからセレブロシド B_{1a} と B_{1b} の絶対構造は **1b** が (2S, 3R, 4E, 8Z, 2'R)-1-O-(β-D



Scheme 4

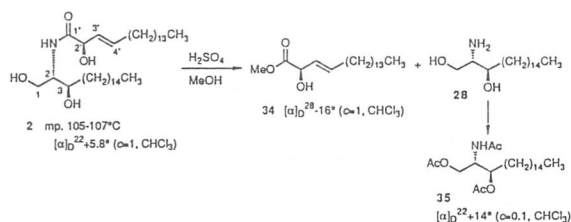
-glucopyranosyl)-N-(2'-hydroxyhexadecanoyl)-4,8-sphingadinenine, 1aは4E, 8E-異性体であると決定した。

2. Ca²⁺-ATPase 活性作用を有する (+)シンビオラミド(2)の合成

2.1 序論

セラミド類を始めとするスフィンゴシン誘導体は、古くから細胞膜の構成成分として知られているが、近年ではそれ自身生理活性を有することが見出され、注目を集めている³⁾。また動・植物より多様な構造と生物活性を有するスフィンゴシン類が数多く見出され、構造決定されているが、特に近年では海産動物および海産微小生物の生物活性物質の探索が進展し、海洋産のスフィンゴシン誘導体も数多く見出されている⁴⁾。

Symbioramide 2は1988年小林らにより、沖縄産二枚貝ヒシガイの一種 *Fragum sp.* のえら細胞内に共生する渦べん毛藻 *Symbiodinium sp.* より単離構造決定された新規セラミドである。生物活性については、SR Ca²⁺-ATPase 活性化作用を有することが知られており、海産物由来では最初の例である。またその構造については、メタノリシスにより D-erythro-dihydro-sphingosine 28 と methyl 2-hydroxyoctadec-3(E)-enoate 34 が得られることから決定されている。2位、3位の絶対配置については、28 をトリアセチル体 35 に導き D-erythro 型、すなわち (2S, 3R) 配置と決定されたが、2'位の絶対配置、すなわち α -hydroxy- β , γ -unsaturated ester 34 の絶



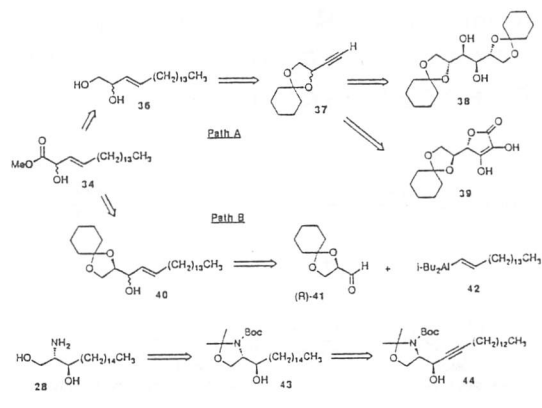
Scheme 5

対構造については未決定のままであった⁵⁾ (Scheme 5)。

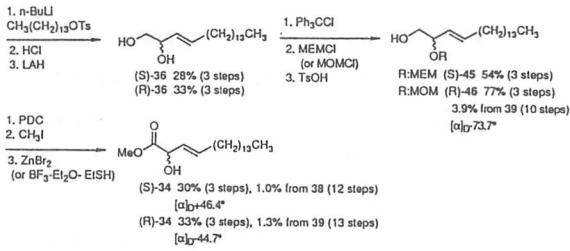
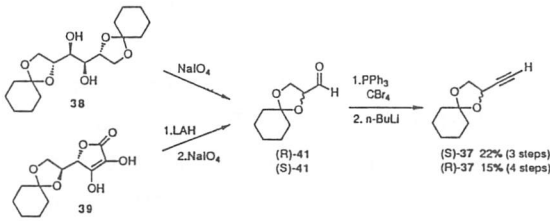
筆者は以上のことを考慮のうえ symbioramide 2 の全合成に着手した。光学活性な α -hydroxy- β , γ -unsaturated ester 34 の合成については、まず Path A に示されるように、絶対構造を明確にする目的で出発原料として、D-マンニトール誘導体 38、または L-アスコルビン酸誘導体 39 を用いた。これらをそれぞれ対応する光学活性なアルケン 37 とし、さらにアルケンジオール 36 を経て、(S)-34 および (R)-34 へ導くこととした。また別ルート Path B として、D-グリセルアルデヒド誘導体 41 とアラナート 42 との反応により光学活性なアリルアルコール 40 を合成し、これを 34 へ導くこととした。またアミノジオール、即ちスフィンゴシン骨格の合成については、S.Nimkar ら、H.-E.Radunz らの L-セリン誘導体 44⁶⁾ を用いて、これをテトラヒドロ体 43 とした後、28 へ導くこととした (Scheme 6)。

2.2 光学活性 α -ヒドロキシ不飽和脂肪酸エステル 34 の合成

光学活性な脂肪酸エステル 34 の合成は、出発原料として D-マンニトール誘導体 38 および L-アスコルビン酸誘導体 39 を用いた。これらをアルデヒド (R)-41、(S)-41 とし、さらにアルケン (S)

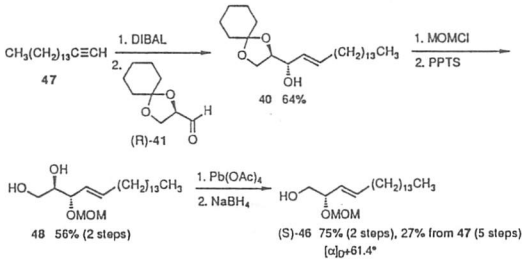


Scheme 6

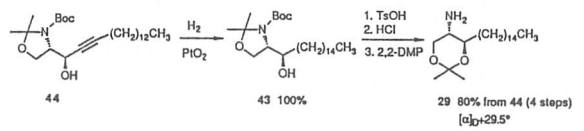


Scheme 7

-37 (22% (3工程)), (R)-37 (15% (4工程))へと導いた。これらをアルキル化, 脱保護, 三重結合の還元により, アルケンジオール(S)-36 (28% (3工程)), (R)-36 (33% (3工程))へ変換し, さらにトリチル化, MEM化(MOM化), 脱トリチル化を経て(S)-45 (54% (3工程)), (R)-46 (77% (3工程)), 39から3.9% (10工程)とした。これらを酸化, メチル化の後脱保護すると, 2-ヒドロキシ-3-オクタデセン酸メチル(S)-34 (30% (3工程))が, 38から1.0% (12工程), (R)-34 (33% (3工程))が, 39から1.3% (13工程)の収率でそれぞれ得られた。比旋光度を天然物由来の34と比較することにより, symbioramideの構成脂肪酸2の絶対配置は, L-アスコルビン酸誘導体39由来の34, 即ち(R)配置であることが判った(Scheme 7)。



Scheme 8



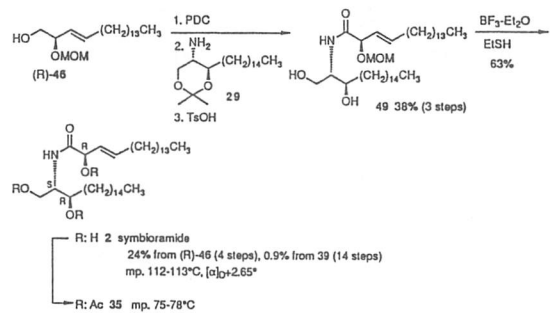
Scheme 9

また別ルートとしてアラナートを用いた反応について検討した。1-ヘキサデシン47をアラナートとした後アルデヒド(R)-41を反応させると, 光学活性なアリルアルコール40が得られ(64%), MOM化, 脱保護により, ジオール48とし(56% (2工程)), さらに酸化, 還元を経てアルコールを得た[75% (2工程), 47から27% (5工程)]が, 比旋光度の符号から, 非天然型の脂肪酸(S)-46であることが判った(Scheme 8)。

2.3 (+)-シンビオラミド(2)の全合成⁷⁾

アミノジオール骨格についてはL-セリン誘導体44⁶⁾を出発原料に使い, 接触還元でテトラヒドロロ体43とし(100%), さらに脱アセトニド化, 脱Boc化, アセトニド化によりアミノアセトニド29とした[44から80% (4工程)] (Scheme 9)。

アスコルビン酸由来のアルコール(R)-46を酸化, 29との縮合, 脱アセトニド化を経て49とした(38% (3工程))。次で49を脱MOM化すると, 目的とする(2S, 3R, 2'R)配置をもつ symbioramideを得ることができた[(R)-46から24% (4工程), 39から0.9% (14工程)]。合成した2は天然



Scheme 10

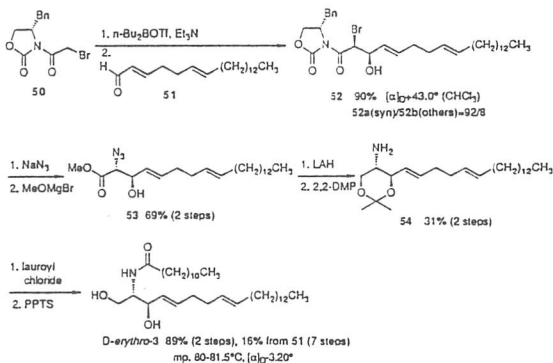
物と完全に一致し、また2をトリアセチル体47に導き、天然物のトリアセチル体と完全に一致したことで確認した(Scheme10)。

3. (+) *Erythro*-N-lauroyldocosasphinga-4,8-dienine(3)の合成とその絶対構造の決定

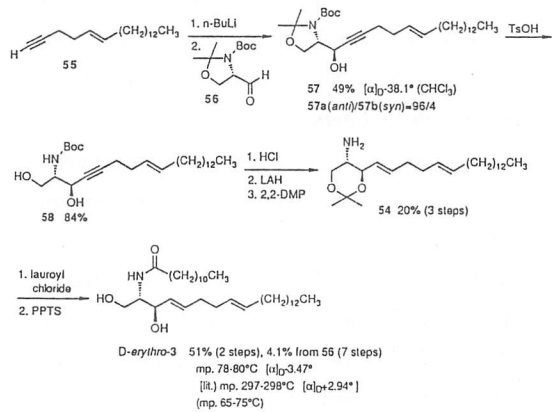
イソギンチャク的一种 *Anemonia sulcata* の触手より単離された新規セラミド(+)-*erythro*-N-lauroyldocosasphinga-4,8-dienine³⁾ について、2種の異なったキラル合成法によりD-*erythro*-3を合成し、その融点について真偽し、また絶対構造を決定した⁹⁾。

キラルなオキサゾリジノン50をボロンエノレートとした後、ジエナール51を反応させると立体選択的にβ-synのプロムヒドリン52が得られた(90%)。52をアジド置換した後、メタノリシスによりメチルエステル53とした[69%(2工程)]。53を還元、アセトニド化によりアミノアセトニド54とした後[31%(2工程)]、ラウロイル化、脱アセトニド化すると、D-*erythro*-3を得ることが出来た[89%(2工程)、54から16%(7工程)]。融点は、80°C前後の値を示し、また比旋光度は文献記載値とは逆の符号を示した(Scheme11)。

またアルキン55をリチオ化した後、L-セリナル誘導体56と反応させると、立体選択的に*anti*付加体57aが得られた(47%)。57aを脱アセ



Scheme 11



Scheme 12

トニド化により58とし(84%)、脱Boc化、三重結合の選択的還元、アセトニド化を経て、アミノアセトニド54とした後[20%(3工程)]、アシル化、脱保護すると、D-*erythro*-3を得ることが出来た[51%(2工程)、56から4.1%(7工程)]。融点はやはり80°C付近の値を示し、また比旋光度についても文献記載値と逆の符号を示した(Scheme12)。さらにこの2種のキラル合成で得られたD-*erythro*-3は、先に別途合成で得られた(-)-3と各種データが完全に一致した。また融点についても、Guyot博士より戴いた天然の標品について自ら測定したところ、合成品とほぼ同じ値を示した。

以上のことにより、天然物の文献記載の融点は誤りであり、実際は80°C付近の値であることが判った。またその絶対構造は、天然には非常に珍しいL-*erythro*型、すなわち(2R, 3S)配置であることが判った。今後生物活性についても検討する予定である。

文献

- 1) E. Okuyama and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2209(1983)
- 2) a) S. Kodato, M. Nakagawa, K. Nakayama, and T. Hino, *Tetrahedron*, **45** (no.23), 7247 (1989); b) S. Kodato, M. Nakagawa, and T. Hino, *ibid.*, **45**(No.23), 7263 (1989).

- For other total synthetic works of 1b: K. Mori and T. Kinsho, *Liebigs Ann. Chem.*, 807 (1988); c) N.P. Singh and R.R. Schmidt, *J. Carbohydrate Chem.*, 8, 199 (1989).
- 3) K. -A. Karlsson, in 'Biological Membranes,' ed. D. Chapman, Academic Press, London, 1982, Vol. 4, p. 1.
- 4) a) P. G. Nielsen, J. S. Carle, and C. Christophersen, *Phytochemistry*, 21, 1643 (1982) ; b) J. H. Cardellina and R. E. Moore, *Phytochemistry*, 17, 554 (1978).
- 5) J. Kobayashi, M. Ishibashi, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Yamasu, T. Sasaki, and Y. Ohizumi, *Experientia*, 44, 800 (1988).
- 6) S. Nimkar, D. Menaldino, A. H. Merrill, and D. Liotta, *Tetrahedron Lett.*, 29, 3037 (1988) ; H. -E. Radunz, R. M. Devant, and V. Eiermann, *Liebigs Ann. Chem.*, 1103 (1988).
- 7) a) M. Nakagawa, J. Yoshida, and T. Hino, *Chem. Lett.*, 1407 (1990) ; b) J. Yoshida, M. Nakagawa, H. Seki, and T. Hino, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 343 (1992).
- 8) K. Chebaane and M. Guyot, *Tetrahedron Lett.*, 27, 1495 (1986).
- 9) M. Nakagawa, A. Tsuruoka, J. Yoshida, and T. Hino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 603 (1990).
- 10) T. Hino and M. Nakagawa, *ファルマシア*, 27, No.11 (1991).