

## C26 セラミドと C22:6 リゾホスファチジン酸の合成法の確立

医薬分子化学研究室 山本 善範

### 【背景・目的】

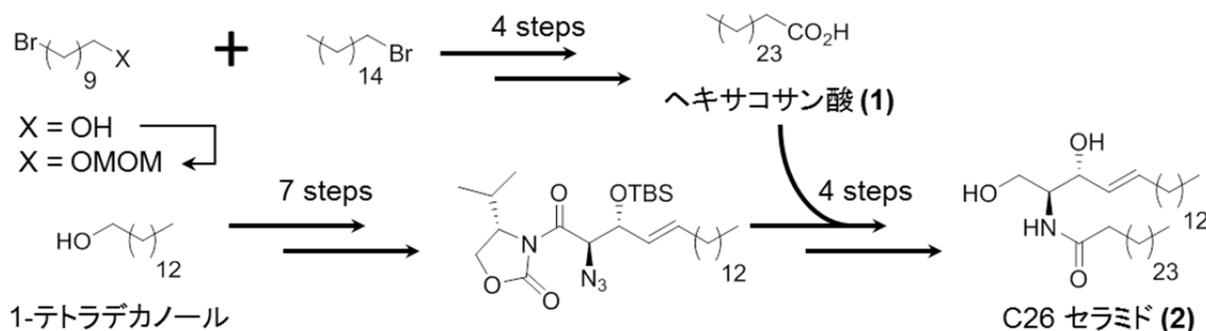
長鎖脂肪酸や長鎖脂肪酸を含有する脂質は、生体の恒常性に関わる必要不可欠な生体分子と位置付けられている。長鎖脂肪酸は、炭素鎖の長さや二重結合の位置が多様であることに加えて、それらの酸化体等の代謝産物が存在するため、多くの種が存在している。近年、質量分析の発達に伴い微量の脂肪酸や脂質を同定することが可能となった。そのため、脂肪酸に関する研究は幅広い分野で盛んに行われるようになってきた。疾患との関連も研究されており、機能解明のためには純度の高い化合物の供給が求められている。著者は、疾患との関連が示唆されているヘキサコサン酸 (1)、C26 セラミド (2) および C22:6 リゾホスファチジン酸 (LPA) (3, 4) に着目し、合成法の確立を行い機能解明に貢献したいと考えた。

ヘキサコサン酸 (1) は極長鎖飽和脂肪酸であり、副腎白質ジストロフィー (ALD)、副腎脊髄神経障害 (AMN)、アテローム性動脈硬化症、冠状動脈疾患、老化、メタボリックシンドロームなどとの関連が示唆されている。脂肪酸は炭素鎖の違いにより物性が大きく異なることから、多様な炭素鎖長の脂肪酸に適用可能な合成法は構造活性相関研究に寄与できると考えられる。また、極長鎖飽和脂肪酸は、細胞膜の柔軟性に影響を及ぼしていることが示唆されている。セラミドは細胞構成成分の一種であり、セカンドメッセンジャーとしての生物活性が報告されていることから、ヘキサコサン酸 (1) を含有する C26 セラミド (2) の合成も合わせて行うこととした。

2-アシル型 C22:6 LPA (3) は *sn*-2 位に DHA が縮合した LPA であり、急性心筋梗塞や不安定狭心症との関連が示唆されている<sup>1</sup>。しかし、高度不飽和脂肪酸を含有するリゾホスファチジン酸の合成は報告されていない。また、2-アシル型 LPA はアシル基転移反応の抑制が合成上の課題となっている。そのため、生体内では転移型の 1-アシル型 LPA も存在することも考えられる<sup>2,3</sup>。そこで、位置異性体である 1-アシル型 C22:6 LPA (4) の合成も合わせて行うこととした。

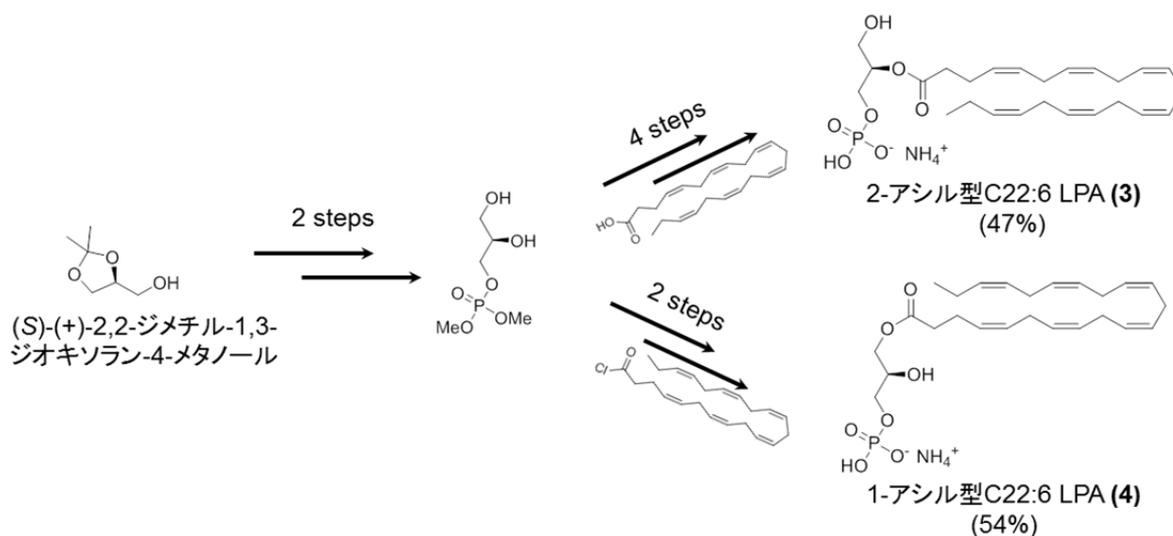
### 【方法・結果】

ヘキサコサン酸 (1) の合成は、構造活性相関研究および難溶という物理的性質に対し、少ない炭素数のユニット同士の結合による手法が有効であると考えられる。そこで、鍵反応としてグリニャール試薬を用いるクロスカップリング反応を適用し、合成を行い 5 工程、総収率 37% で 1 を得ることができた。また、脂肪酸 (1) を含有するセラミド (2) は、既知反応を駆使した立体選択的合成を行い 11 工程、総収率 19% で得ることができた (Scheme 1)<sup>4</sup>。



Scheme 1

2-アシル型 C22:6 LPA (3) の合成は以下の通り行った。(S)-(+)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノールを出発原料とし、2工程で光学活性なジオール体を得た。次いで *sn*-1 位の水酸基を TBDPS 基で選択的に保護した後、DHA との縮により、ホスホン酸ジメチル体を得た。しかし、TBDPS 基の脱保護とホスホン酸ジメチル基の脱保護を行ったところアシル基転移反応が進行し、2-アシル型 (3) は得られなかった。ここで著者は、転移反応の抑制に関する研究の重要性を認識し、重点的に検討を行うこととした。スキーム、温度、pH 等を含む種々の条件検討の結果、リン酸エステル基を塩とすることでアシル基転移反応が抑制されることが判明した。本法を用いることで、2-アシル型 (3) : 1-アシル型 (4) = 7 : 1 の割合で目的化合物 (3) を優先的に得ることに成功した。また、対応する 1-アシル型 (4) についても合成に成功した (Scheme 2)。



Scheme 2

以上の様に、ヘキサコサン酸 (1)、C26 セラミド (2) および C22:6 リゾホスファチジン酸 (LPA) (3, 4) の合成法を確立した。さらに、今まで困難であったアシル基転移の問題を解決することができた。本合成法および本手法は、脂肪酸および脂質に関する研究の発展に寄与できるものと考えられる。

#### 【参考文献】

- (1) Kurano, M.; Suzuki, A.; Inoue, A.; Tokuhara, Y.; Kano, K.; Matsumoto, H.; Igarashi, K.; Ohkawa, R.; Nakamura, K.; Dohi, T.; Miyauchi, K.; Daida, H.; Tsukamoto, K.; Ikeda, H.; Aoki, J.; Yatomi, Y. Possible Involvement of Minor Lysophospholipids in the Increase in Plasma Lysophosphatidic Acid in Acute Coronary Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **2015**, *35* (2), 463–470.
- (2) Xu, Y.; Prestwich, G. D. Concise Synthesis of Acyl Migration-Blocked 1,1-Difluorinated Analogues of Lysophosphatidic Acid. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67* (20), 7158–7161.
- (3) Qian, L.; Xu, Y.; Arai, H.; Aoki, J.; McIntyre, T. M.; Prestwich, G. D. Synthesis of Migration-Resistant Hydroxyethoxy Analogues of Lysophosphatidic Acid. *Organic Letters* **2003**, *5* (24), 4685–4688.
- (4) Yamamoto, Y.; Itoh, T.; Yamamoto, K. Chemical Synthesis of a Very Long-Chain Fatty Acid, Hexacosanoic Acid (C26:0), and the Ceramide Containing Hexacosanoic Acid. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **2015**, *61* (3), 222–227.