

財団使用欄

令和6年4月30日受理
No. 3

完了報告書
(兼 会計報告書)

2024年4月23日

公益財団法人 BOMU健康財団
理事長 塩野谷 貫一 殿

個人の方

氏名 矢倉 隆之



団体の方

団体名

代表者



貴財団より助成いただいた活動が完了いたしましたので、下記のとおり報告します。

活動内容	生活の質 (QOL) 向上のための皮膚のバリア機能の改善を目指したスフィンゴシン関連アトピー性皮膚炎治療薬の開発研究
------	--

※今後の連絡に必要となりますので、全ての項目にご記入ください。

提出者に関する事項	(フリガナ) 氏名又は団体名	ヤクラ タカ ユキ 矢倉 隆之	生年月日 又は設立年月日	
	(フリガナ) 提出担当者			
	住所			
	連絡先 ・ 郵送先	〒930-0194 富山市杉谷 2630 富山大学薬学部 (TEL) 076-434-7555 (FAX) 076-434-5053 (E-mail) yakura@pha.u-toyama.ac.jp		

※提出後の住所・連絡先変更の際は、速やかに事務局までご連絡ください。

I. 活動成果及び今後の課題

(注) 各項目の記述には必要な分量のスペースを使ってください。

<p>(1) 活動成果</p> <p>まず、White らのアリル位ヒドロキシ化の脱酢酸工程の改良を検討した。その結果、White 酸化生成物のラクトン部を水素化ジイソブチルアルミニウム (<i>i</i>-Bu₂AlH, DIBAL-H) で還元してラクトールを得たのち、硝酸アンモニウムセリウム (IV) (Ce(NH₄)₂(NO₃)₆, CAN) で酸化的処理すると、2 工程 72% でジオールへ変換できた (図 1)。従来法では取り扱いの難しいヨウ化サマリウムや毒性の強いヘキサメチルリン酸トリアミドを用いて 4 工程で 54%であったことから、効果的な改良脱酢酸法の開発となった。そして、本改良脱酢酸法を用いて、市販のガーナーアルデヒドから立体選択的アリル化、立体選択的 White アリル位ヒドロキシ化、炭素鎖の延長、そして改良脱酢酸法を用いて <i>D</i>-lyxo-フィトスフィンゴシンの合成に成功した (図 2)。</p>	<p>White 酸化生成物 改良脱酢酸法: 72% in 2 steps, 従来法: 54% in 4 steps <i>syn</i>-diol</p>
<p>(2) 今後の課題</p> <p>当初計画していた合成ルートの特長は 1) 4 種のフィトスフィンゴシンを容易に高収率で選択的に得られる、2) 毒性の強い反応剤を使用せず、環境調和型の合成である、3) 様々なアルキル基側鎖をもつフィトスフィンゴシン誘導体の合成が可能で、より広範囲のスフィンゴミエリンデアシラーゼ阻害剤探索が期待できることであった。しかし、現状では 2) の環境調和型の合成であることだけが達成できたに過ぎず、高活性誘導体創製のための効率的な合成法の確立とは言い難い。そこで、今後の課題として、(1) まずは <i>ribo</i>-, <i>xylo</i>-, <i>arabino</i>-の 3 種のフィトスフィンゴシンの合成を達成し、本方法での化合物供給の実現を目指す。(2) さらに、当初の合成計画である合成終盤でのアルキル基導入ルートへの転換を試みなければならない。ガーナーアルデヒドから導いた White 酸化生成物のラクトン部を改良脱酢酸法を用いてジオールへの変換を試みたが、効率よく進行する反応条件が見いだせていない。それゆえ、先に側鎖の延長をおこない <i>D</i>-lyxo-フィトスフィンゴシンの合成を達成できた。この場合でもアセタール部や窒素保護基の影響で改良脱酢酸法における酸化段階でわずか 6% でしか目的物が得られなかったが、最終的には 55% まで収率が向上したので、脱酢酸段階のさらなる改良は十分に達成可能である (図 3)。そして、様々なアルキル基側鎖をもつフィトスフィンゴシン誘導体を合成、さらにスルホンアミド誘導体に誘導して、その活性試験をおこない、高活性誘導体の創製へと展開する。</p>	<p>図 1 White らのアリル位ヒドロキシ化の改良</p> <p>図 2 フィトスフィンゴシン合成</p>
<p>図 3 脱酢酸反応のさらなる改良</p>	<p>図 3 脱酢酸反応のさらなる改良</p>