

リゾホスファチジルイノシトール (4,5) ビスリン酸の合成研究

(東工大生命理工¹・東工大化生研²・東京医科歯科大難研³) ○植原 彩奈¹・盛田 大輝^{1,2}・佐々木 雄彦³・中村浩之^{1,2}

Synthetic Study of Lysophosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate (¹Laboratory for Chemistry and Life Science, Tokyo Institute of Technology, ²School of Life Science and Technology, Tokyo Institute of Technology, ³Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University)

○Ayana Uehara,¹ Taiki Morita,^{1,2} Takehiko Sasaki,³ Hiroyuki Nakamura^{1,2}

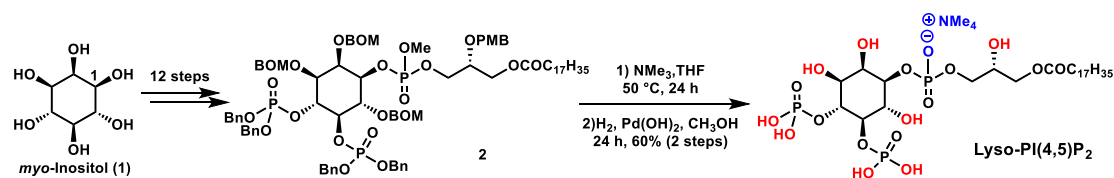
Phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate (PI(4,5)P₂) is a component of cell membranes and a biologically important lipid molecule involved in a variety of signaling pathways. A lyso form of PI(4,5)P₂ with only one fatty acyl chain is also expected to exhibit crucial physiological function. However, the poor availability of lyso-PI(4,5)P₂ have hampered investigations to elucidate it. In fact, the total synthesis of lyso-PI(4,5)P₂ have not been achieved, though many synthetic efforts have been made to provide phosphoinositide molecules. Herein, we wish to report our synthetic studies on the total synthesis of lysophosphatidylinositol (4,5) bisphosphate.

Towards total synthesis of lyso-PI(4,5)P₂, we prepared the phosphate **2** from myo-inositol (**1**) in 12 steps including optical resolution and phosphorylation that conjugates an inositol unit with a glycerol unit. All the protecting groups of the phosphate **2** were removed by demethylation using trimethylamine and subsequent Pd-catalyzed hydrogenation, and we succeeded in synthesizing lyso-PI(4,5)P₂ as a tetramethylammonium cation form.

Keywords : Phosphatidylinositol; Lysophospholipid; Phosphorylation; myo-Inositol

ホスファチジルイノシトール (4,5) ビスリン酸は細胞膜の構成成分の 1 つとして様々なシグナル伝達に関与する脂質分子であり¹⁾、その生物学的重要性からイノシトールリン脂質の全合成が数多く報告されてきた。一方、脂肪鎖ユニットを 1 つのみ有するリゾ体もまた生理活性を示すと期待されるが、その詳細は未解明である。これは天然からの入手及び合成が困難なためであり、実際に全合成の報告例は無い。そこで本研究では、リゾ体の生理活性を解明することを目的に、リゾホスファチジルイノシトール (4,5) ビスリン酸の全合成を検討した。

myo-イノシトール(**1**)を出発原料とし、光学分割及びリン酸化を介した脂質部位との連結を含む 12 工程を経て、リン酸エステル **2** を単一のエナンチオマーとして合成した。さらに、トリメチルアミンを用いてリン酸エステル部位のメチル基を除去し、続く水素添加反応によって残るすべての保護基を除去することで、リゾホスファチジルイノシトール (4,5) ビスリン酸の合成を達成した。



1) Clarke, O. B.; Tomasek, D.; Jorge, C. D.; Dufrisne, M. B.; Kim, M.; Banerjee, S.; Rajashankar, K. R.; Shapiro, L.; Hendrickson, W. A.; Santos, H.; Mancina, F. *Nat Commun.* **2015**, *6*, 8505.