イノシトール ポリリン酸の合成

尾崎 庄一郎*・渡辺 裕*

Synthesis of Inositol Polyphosphates.

Shoichiro OZAKI* and Yutaka WATANABE*

Synthesis of optically active D-*myo*-inositol 1,4,5-trisphosphate (Ins(1,4,5)P₃), and its metabolites, Ins(1,3,4)P₃, Ins(1,2-cyclic, 4,5)P₃, and Ins(1,3,4,5)P₄ which are involved in an intracellular signal transduction system were accomplished starting from *myo*-inositol.

In the process of these synthesis, two phosphorylation methods of vicinal diols and sterically hindered alcohols were devised. That is, combination of tetrabenzyl pyrophosphate and butyllithium was found to be an efficient phosphorylation reagent. The other is the stepwise phosphorylation which employs phosphorus trichloride, benzyl alcohol, and *t*-butyl hydroperoxide successively.

For the optical resolution, diastereomeric menthoxyacetic esters and chiral column were effectively employed.

1. はじめに

ミオ-イノシトール 1,4,5-トリリン酸(1, Ins(1,4,5)P₃ と略す)が細胞内の情報伝達を司る新しいセカンドメッセンジャーとして各方面から注目されている。ホルモン、神経伝達物質、光等の刺激が細胞膜のレセプターに到達すると、ホスホリパーゼC(PLC)が働き膜の微量成分であるホスファチジルイノシトールグリニン酸(PIP₂)が加水分解されて Ins(1,4,5)P₃ とジアシルグリセロール(DG)が生成する。

Fig. 1

1983年にケンブリッジ大学の Berridge らは¹⁾、透過しやすくした肝細胞を使って、Ca⁺⁺ イオン濃度を測定した。Ins(1,4,5)P₃ を加えると小胞体から Ca⁺⁺ が遊離して小胞体内の Ca⁺⁺ 濃度は減少し、小胞体の外の Ca⁺⁺ 濃度は増加することを見出し、細胞質内に遊離された Ca⁺⁺ は数多くの酵素を活性化し生理作用が発現するとして Ins(1,4,5)P₃ がセカンドメッセンジャーであるという説を提出した。

PIP₂ の他の分解成分であるジアシルグリセロールが Ca⁺⁺ 依存性プロテインキナーゼCを活性化するセカンドメッセンジャーであることが西塚らにより明らかにされている²⁾。

従って、刺激→PIP₂ の代謝回転(DG と Ins(1,4,5)P₃ の生成)→Ca⁺⁺ の動員→刺激発動(生理作用の発現)という一連のプロセスが考えられている。

その後多くの研究者により、他の各種組織細胞においても Ins(1,4,5)P₃ により Ca⁺⁺ が動員される情報伝達系が存在することが明らかにされ、刺激の発動として筋肉の収縮、アクチンの重合、ウニの卵の活性化等が起こることが報告されている。また、Ins(1,4,5)P₃ は成長、脳内の情報の蓄積等にも関係するといわれている。従って、ますます多くの生化学者、医学者の関心が、この物質と関連代謝物の生理作用とその作用機構の解明、病気との関連等、イノシトールリン酸の関わる情報伝達系に集中

* 愛媛大学工学部 ( )

* Faculty of Engineering, Ehime University ( )

Fig. 2

するようになった。*Chem. Abstr.* でみると半年間に約200の報告が出されている。

PIP₂は赤血球、脳等に含まれている。牛の脳からPIP₂を取り出し、それを加水分解してIns(1,4,5)P₃を得ることは25年前に行われている³⁾。しかし、PIP₂の含有量が少ない上に、Ins(1,4,5)P₃が分離精製しにくい⁴⁾、この方法によりIns(1,4,5)P₃を大量に得ることは困難である。

そこでこの物質を化学合成する試みがBerridgeらの報告以来世界各地で始まった⁵⁾。我々の研究室ではミオ-イノシトール(2)を出発原料として1985年初めより合成研究に着手し、1985年12月末に光学活性Ins(1,4,5)P₃の最初の合成に成功した⁶⁾。続いてイノシトールポリリン酸(InsP_x)の合成に際して最も重要な課題であるリン酸化の研究を行った⁷⁾。その結果、Ins(2,4,5)P₃(3)の合成⁸⁾、Ins(1,4,5)P₃の代謝産物といわれる⁹⁾ Ins(1,3,4,5)P₄(5)¹⁰⁾、Ins(1,3,4)P₃(4)¹¹⁾、さらにIns(1,2-cyclic, 4,5)P₃(6)¹²⁾の合成にも成功した。これらの合成ルートについて述べる。次に光学分割、グルクロノラクトンを原料にして光学分割の過程を必要としない光学活性イノシトール類の合成法¹³⁾、4,5-ジリン酸エステル誘導体を鍵中間体とするIns(1,4,5)P₃および関連誘導体の合成についても述べる¹²⁾。

2. ミオ-イノシトール ポリリン酸の合成の概要

イノシトール ポリリン酸を合成するには、イノシトールのリン酸化とフィチン酸(イノシトールヘキサリン酸)の部分加水分解が考えられる。ミオ-イノシトールポリリン酸(InsP_x)の異性体は、InsP₁が6種、InsP₂が15種、InsP₃が20種、InsP₄が15種、InsP₅が6種、InsP₆が1種、合計63種ある。このように多くの異性体があるので、ミオ-イノシトールのランダムなリン酸化

あるいはフィチン酸のランダムな加水分解によって目的物を得ることは困難と考えられる。実際、多くの試みが報告されているがいずれも複雑な混合物が得られている。そのうちフィチン酸のフィターゼによる加水分解では、得られる各種InsP_xのうちミオ-イノシトールトリリン酸類は1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 1,2,6-異性体であって1,4,5-トリリン酸は生成しないことが報告されている¹⁴⁾。そこでミオ-イノシトールを原料にして段階的に化学合成することにした。

ミオ-イノシトールポリリン酸のリン酸基で置換されていない水酸基を保護した化合物を合成し、リン酸化を行い、その後で保護基を除去する合成手順を原則とした。そのためには、選択的な水酸基の保護、効果的な光学分割、効率のよいリン酸化法の選択が重要な課題である。

1) 水酸基の保護と脱保護 シクロヘキシリデン、ベンジル、メトキシベンジル、アリル、ベンゾイル、レブリンル、トリエチルシリル基等の保護基に6つの水酸基を確実に見わけさせながら保護、脱保護を組み合わせた。

2) 光学分割 メソ型化合物であるミオ-イノシトールを原料として光学活性なInsP_xを合成するには、適当な分割法の検討が必要であった。メントキシ酢酸エステルとするジアステレオマー法とキラルカラムを適当に使い分けした。

3) リン酸化剤 最初、Ins(1,4,5)P₃の合成に塩化ジアニリノリン酸を使用した。しかし、この試薬は他のイノシトール誘導体に対しては良好な結果が得られなかった。そこでジベンジルリン酸エステルとする2つの方法を開発した。

以上のように課題を解決することによって各種InsP_xの合成が可能となった。

3. ミオ-イノシトール 1,4,5-トリリン酸(1)の合成

ミオ-イノシトールよりD-2,3,6-トリベンジル-ミオ-イノシトール(16)を得、これをリン酸化する工程を計画した。

ミオ-イノシトールに酸の存在下エトキシシクロヘキセンを作用させると、シクロヘキシリデン基が1,2:3,4-, 1,2:4,5-, 1,2:5,6-位に2個入ったものの混合物7が得られる。このうち必要とする1,2:4,5-ビスシクロヘキシリデン誘導体7aは、結晶性がよく容易に単離できた。残渣を酸の存在下エタノールと処理して1,2体8にした後、リサイクルして1,2:4,5体7aにすることが出来た。7aの3,6位の水酸基をベンジル化して9を得た。9を等モルのエチレングリコールとp-トル

エンスルホン酸の存在下室温で4時間処理すると、4,5位のトランス型のシクロヘキシリデン基が選択的に除去されて10が得られた。10をアリル化した後、1,2位のシクロヘキシリデン基を除去して4,5-ジアリル-3,6-ジベンジル-ミオ-イノシトール(DL-12)を得た。これはラセミ混合物である。そこでこのラセミ混合物をジアステレオマーとして分割する方法を後述のように種々検討した結果、DL-12をメントキシ酢酸エステルとするのが適していることを見出した。即ち、DL-12に塩化 ι -メントキシアセチル(MntAcCl)を作用させてジアステレオマー混合物13(および他方のジアステレオマー)へ誘導したところ、両者のシリカゲルクロマトグラフィーでのRf値の差が大きく、容易に分離できた。更に幸運にも目的とする異性体の方が結晶性がよく1回の再結晶で純粋な13が得られた。

メントキシアセチル基を除去して光学的に純粋なジオール **d-12** を得、**d-12** に臭化アリルを作用させ 1 位のアリル化された化合物 **14** を得た。これは 1 位の水酸基がエカトリアルに配向しており、2 位のアキシアル水酸

基に比べて反応性が高いためである。ついで 14 に塩化ベンジルを作用させて 2 位をベンジル化し D-1,4,5-トリアルル-2,3,6-トリベンジル-ミオ-イノシトール 15 を得た。

アリル基の除去法はいくつか知られている。Wilkinson 触媒[トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウムクロリド]とDABCOと加熱して1-プロペニル基へ異性化しメタノール中塩酸と加熱する方法が最も良いことが判り、光学活性な2,3,6-トリベンジル-ミオ-イノシトール(16)が得られた。

次は 16 のリン酸化である。イノシトールの水酸基は立体的に混み合い反応性が乏しく、かつ隣接する 2 つの水酸基の一方にリン酸基が導入されると、隣の水酸基のリン酸化に優先して分子内エステル交換反応がおこって 5 員環状リン酸エステルを生成し易い。従って、イノシトール類のリン酸化は一般に困難とされ適当な方法が報告されていなかった。そこで 16 のリン酸化についてリン酸塩化物を中心に各種のリン酸化剤を用いて種々検討した。その結果、塩化ジアニリノリン酸をピリジン中室

Fig. 4

温で反応させた場合に比較的好収率で1,4,5-トリス(ジアニリノホスホリル)-2,3,6-トリベンジル-ミオ-イノシトール(17)を得ることができた。17を亜硝酸イソミルでニトロソ化した後、水と処理してジアニリノ基を除去後、精製することなくPd/C存在下で加水素化分解して目的とするIns(1,4,5)P₃(1)が合成できた。この時1-ホスホ-4,5-ピロホスホ-ミオ-イノシトール(18)が副生した。得られたIns(1,4,5)P₃の構造は¹H-, ¹³C-, ³¹P-NMRにより、特にJ分解スペクトルにより確認された。また、天然品と同等の生理活性を示すことも判った。

その後、16のリン酸化は、4章でのべるようにブチリチウムとピロリン酸テトラベンジルを用いることでより容易に行えることが判った⁷⁾。また、後述(8章)の63を用いても容易にIns(1,4,5)P₃が得られるようになった¹²⁾。

我々のIns(1,4,5)P₃の最初の合成以来Ins(1,4,5)P₃の合成が、イギリスのGiggとPotter¹⁵⁾、Reese¹⁶⁾、アメリカのメルク社¹⁷⁾、デュボン社¹⁸⁾、Fraser-Reid¹⁹⁾、オランダのvan Boom²⁰⁾により報告されている。

4. リン酸化法の検討

1,2-ジオール12から上述と同じ手順で19を経由して1,3,6-トリオール20が得られるので、これからPIP₂のアルカリ加水分解の際Ins(1,4,5)P₃に副生して得られるIns(2,4,5)P₃の合成を試みた。しかし、Ins(1,4,5)P₃の合成の場合とは異なり塩化ジアニリノリン酸を20に作用させても対応するトリリン酸エステルはもとよりモノリン酸やジリン酸らしき生成物もTLC上で殆ど確認できないという結果に終わった。この原因のひとつとして、20の2位のアキシャル水酸基の反応性が乏しいことが考えられる。このようにイノシトール誘導体は一般に立体的に混み合っている場合が多く元来反応性に乏しい塩化ジアニリノリン酸はイノシトール類のリン酸化剤としては適応範囲が限られると思われる。そこで、10

19

20

Fig. 5

から図6に従って誘導した23の反応性の乏しいアキシャル水酸基を反応性の極めて高い三塩化リンでまずジクロロ亜リン酸エステルとした後ベンジルアルコールに続きtert-ブチルペルオキシドで処理したところ24が定量的に得られることが判った。次に4,5-ジオール25へ誘導し、その両水酸基を一度にリン酸化するため塩化ジアニリノリン酸をはじめ二、三のリン酸化剤を検討した。しかし、いずれも良い結果は得られなかった。そこで、一たん4位あるいは5位のいずれか一方の水酸基をレプリニル基で保護した後他方の水酸基を三塩化リンを用いる同様の方法でリン酸化を行い位置異性体の混合物27aおよび27bを得た。これからレプリニル基を除去するためヒドラジンを作用させると円滑に脱保護され隣接するリン酸エステルを損なうことなく対応するアルコール28aおよび28bが収率良く得られた。次にこの混合物を同様の三塩化リン法でリン酸エステル29としIns(2,4,5)P₃の全保護体が合成できた⁸⁾。

このように立体障害の大きいアルコール類のリン酸化法としてこの三塩化リン法は極めて有効であると思われる。効果的に利用できた例として30のリン酸化を示す。即ち、30の5位水酸基はシリル基上のイソプロピル基によってかなり立体的にかさ高くベンゾイル化も困難であるが当リン酸化法によって対応するリン酸エステル31が容易に合成できた。なお、31を脱保護することによって他のイノシトールモノリン酸に比べ合成が困難であった5位モノリン酸32が効率良く合成できた²¹⁾。

レプリニル基が1,2-ジオールの段階的リン酸化に有用な保護基となりうることが判ったが、そのものの導入と除去を必要とする。そこで、そのような煩雑さをさけるために次のようなことを試みた。即ち、1,2-ジオールを1当量のブチリチウムで処理するとキレート安定化

Fig. 6

したモノリチウム塩 33 がジリチウム塩に優先して生成しこれがリン酸化剤と反応すれば事前に保護基を導入することなくモノリン酸エステル 34 が生成することが期待される。このような考えの基に 10 に等モル量のブチルリチウムを -78°C で作用させた後リン酸化剤として 1.1 モル当量のピロリン酸テトラベンジルを 0°C で反応させたところ、予期に反して対応するモノリン酸エステルは全く得られず代わりにビス体 35 が 26 % の収率で得られた。また同時に約半分量の原料 10 が回収された。そこで、2.1 モル当量のブチルリチウムと 2.5 モル当量のピロリン酸テトラベンジルを用い同様に反応を行ったところ、ビス体の収率は 65 % に向上することが判った。当初この反応はモノエステルを得るつもりで行ったが思い

Fig. 9

Fig. 7

Fig. 8

がけず最終目的物のジリン酸エステルが一举に得られることが明らかとなった。そこで、モデル化合物を用いてこの反応の最適化について種々検討を加えた。その結果、金属塩としてリチウム塩が他のナトリウム塩やカリウム塩などに比べて格段に良い結果を与えることが判った。また、純度が低下したブチルリチウムを用いると良い結果が得られない。リチウム塩の調製には図 10 に示すように、三種の強塩基を試したがそれほど優位差はなく操作の簡便性からブチルリチウムによるものが最も良いと思われる。このようにして -78°C に冷却したイノシトール誘導体にブチルリチウムを加え 5 分前後攪拌後ピロリン酸テトラベンジルを加え 0°C の冷却浴に替え 1~2 時間反応を行う手順が良いということが判った。そこ

Fig. 10

で、同様にして各種のイノシールリン酸の合成を行った。この際、出発原料のイノシール誘導体が THF に難溶な場合もありそのような時には補助溶媒として DMSO を添加すれば良いということが判った。これらの結果を図 10 に示す⁷⁾。

以上のように、このポリリン酸化法は迅速で収率も良好でありこれまでイノシールリン酸合成における最大の問題点であった効率の良いリン酸基の導入法の課題に対して一つの解決手段が得られた。本法によって得られるリン酸エステルはベンジル基で保護されており接触水素添加の条件で加水素化分解によって簡便に脱保護でき、高い極性で水溶性のイノシールリン酸類の合成には特に好都合である。これらの特長を生かしてベンジルーエテルで保護されたイノシール誘導体をポリリン酸化後加水素化分解により一挙に脱保護を行い Ins (1,4,5)P₃, Ins (2,4,5)P₃ さらに Ins (1,3,4)P₃¹¹⁾ および Ins (1,3,4,5)P₄¹⁰⁾ などの合成に成功した。

なお、期せずして同時期に英国²²⁾と米国^{17,23)}の両メルク社の研究グループが我々の用いたリチウム塩の代わりにナトリウムあるいはカリウム塩を用いピロリン酸テトラベンジルと組み合わせて同様にイノシールリン酸類の合成を行っている。これらの塩の比較は今後の課題であるが、ブチリチウムによる塩の調製は他の二者よりも低い温度で行えるのでアシル基など比較的塩基性条件に弱い保護基が存在してもリチウム塩の利用が出来る点が本法の一つの利点と思われる。

5. ミオ-イノシール 1,3,4,5-テトラリン酸(5)の合成

Ins (1,3,4,5)P₄(5)は Ins (1,4,5)P₃ の 3 位水酸基が 3-キナーゼによりリン酸化された代謝物であることが認められている。5 もセカンドメッセンジャーと推測されているが、未だその生理的役割は明らかにされていない。このような重要と思われる Ins (1,3,4,5)P₄ の合成を試みた。

3,6-ジベンジル-ミオ-イノシール(45)のリン酸化によって 5 を得ることを計画した。従って 45 の合成のためにはいかにして 6 位を選択的にベンジル化するかがキーポイントとなる。

1,2:4,5-ビスシクロヘキシリデン-ミオ-イノシール(7a)の選択的 3 位ベンゾイル化を種々検討した。7a にピリジン中塩化ベンゾイルを作用させると、3 位ベンゾイル体 36 がやや優先するが 6 位体 37 および 3,6-ジベンゾイル体 38 も生成した。一方、安息香酸無水物を用いると、逆に 6 位体がやや優先したがこの場合にも選択性はなかった。そこで親電子剤の活性を低下させるためベンゾイルイミダゾールを用い、かつ水酸基の活性化にフッ化セシウムを共存させて反応を種々検討したところ、6 位体はまったく生成せず、フッ化セシウムを制限することにより 3,6-体も全く生成せず、3 位が選択的にベンゾイル化された 36 を得ることが出来た。ついで 36 にベンジルトリクロロアセトイミデートをトリフルオロ

Fig. 11

メタンスルホン酸存在下に反応させて 39 を得た。なおベンジル化に Williamson 法 (NaH/PhCH₂Cl/DMF) を用いるとベンゾイル基が 6 位に転移した化合物 39a が主生成物となり、39 は全く得られなかった。

39 の 4,5 位のシクロヘキシリデン基を除去後、4,5 位をベンゾイル化し、ついで 1,2 位のシクロヘキシリデン基を除去して 42 を得た。42 に MntAcCl を作用させて 1 位を MntAc 化し、ジアステレオマーを中圧シリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離して望みの立体配置をもつ 43 を得た。43 の MntAc 基は酸でも塩基でも 2 位へ転移し易いが、ベンジルトリクロロアセトイミデートを過剰量用いトリフルオロメタンスルホン酸による反応系内の酸性度を低く保ちながら注意深く反応を行うことにより、2 位をベンジル化することが出来た。ついですべてのアシル基をナトリウムメトキシドを作用させて除去すると D-2,6-ジベンジル-ミオ-イノシトール (45) が得られた。

45 の 4 個の水酸基を先に述べたように、ブチルリチウムとピロリン酸テトラベンジルの組み合わせでリン酸

化して 46 を得た。46 の 10 個のベンジル基を接触水添で一挙に除去してミオ-イノシトール 1,3,4,5-テトラリン酸 (5) を得ることが出来た¹⁰⁾。

5 の合成は、英国のメルク社²²⁾、米国のメルク社²³⁾、および我々によってほぼ同時に報告されたが、光学活性体は我々のもののみであった。その後、Fraser-Reid¹⁹⁾、デュボン社¹⁸⁾、van Boom²⁰⁾ によっても合成されている。

6. ミオ-イノシトール 1,3,4-トリリン酸 (4) の合成

4 は Ins (1,3,4,5)P₃ から生じるといわれている代謝物であり、2,5,6-トリベンジル-ミオ-イノシトール (56) のリン酸化による合成を試みた。

ミオ-イノシトールにエトキシシクロヘキセンを作用させて得られる 1,2:3,4-ビスシクロヘキシリデン-ミオ-イノシトール (7b) をベンジル化して 47 を得た。47 にエチレングリコール、p-トルエンスルホン酸を作用させると 3,4 位のシクロヘキシリデン基が選択的に除去されて 48 が得られた。48 に塩化 p-メトキシベンジル

a, $(HOCH_2)_2/TsOH$; b, $I_2/MeOH$; c, $n-Bu_2SnO/MOMCl/Et_3N$; d, $NaH/BnCl$; e, $aq. HCl/MeOH$

Fig. 12

(MOBnCl) を作用させると 3,4 位が MOBn 化された 49 が得られた。49 は 1,2 : 5,6-ビスシクロヘキシリデン-ミオ-イノシトール 7c の MOBn 化, 脱シクロヘキシリデン化, Bn 化によっても得られる。49 を塩酸-メタノールで処理して 1,2 位のシクロヘキシリデン基を除去すると DL-52 が得られた。DL-52 の光学分割を行うためこれまでと同様に 1-メントキシ酢酸エステルを合成した。しかしこのエステルはシリカゲルカラムで分離中, MntAc 基が 2 位に転移し易く分離には難航した。そこで, DL-52 そのものをキラルカラムによって分離することを検討したところ, キラルセル OD (ダイセル製) で良好な分離が出来ることが判った。このようにして得た光学活性な 52 にジブチル錫オキシドを作用させた後, 塩化メトキシメチル (MOMCl) を作用させると 1 位が選択的に MOM 化された 53 が得られた。53 に塩化ベンジルを作用させて 54 を得, 54 に DDQ を作用させて MOBn 基を除去, ついで塩酸-メタノールを作用させて MOM 基を除去して重要中間体 2,5,6-トリベンジル-ミオ-イノシトール (56) を得た。56 のリチウム塩にピロリン酸テトラベンジルを作用させて, 57 を得, 最後に 57 を接

触還元するとすべてのベンジル基が除去されてイノシトール-1,3,4-トリリン酸 (4) が得られた。

4 は, van Boom²⁴⁾, 米国のメルク社²³⁾によっても合成されている。

7. 光学活性イノシトール誘導体の調達

これまでのミオ-イノシトール誘導体の光学分割の例はいくつか報告されているがいずれも特定の誘導体の光学分割しか行われていない。唯一の例外として Shvets らによるマンノースのオルソエステル体に誘導する方法がありいくつかのミオ-イノシトール誘導体が光学分割されている²⁵⁾。しかし, この方法もジアステレオマーを合成する収率が一般に良くないことやオルソエステルのためシリカゲルクロマトグラフィーの利用に制限があるなどの問題点をもっている。そこで, 我々は光学活性イノシトールリン酸を得るために効率の良い光学分割法と光学活性物質を出発原料とする方法の両面から検討を行うことにした。

7.1. イノシトール誘導体の光学分割 光学分割は最終工程に近いほうが効率的と考え, まず, Ins (1,4,5) P₃ の

Fig. 13

Fig. 14

合成中間体である 14 を各種のジアステレオマーに誘導し分割を検討したが良い結果は得られなかった。そこで、分子間の相互作用を大きくするためひとつ手前の 1,2-ジオール DL-12 の 2 位水酸基を遊離の状態にし 1 位水酸基上でジアステレオマーを形成させるとし検討を加えたところ、既に述べたようにメントキシ酢酸エステルに誘導した場合に良い結果が得られた。

分割剤の塩化 1-メントキシセチルは光学活性物質のなかでは安価で反応中にラセミ化することもなく回収も容易という利点をもっており、本法が 1,2-ジオール誘導体の光学分割に一般的に利用できるものと思われる。

一方、ある場合には他の光学分割法を利用したほうがより良いのではないかと考え他の分割手段についても検討してきた。その結果、キラルカラムが有望であること

が判った。即ち、いくつかのキラルカラムを試したところ、キラルセル OD によって各種イノシトール誘導体の分割が可能であり、特に 1,2-ジオール誘導体に有用性が認められた。そこで、先述のジアステレオマー法では難航した 52 の分割を行ったところ、一度に大量分取が極めて簡単に出来ることが明らかとなった。しかし、同じ 1,2-ジオール誘導体でも 58 の場合では、それ自身のキラルカラムによる分取は困難であった。そこで、1-メントキシセチル体 59 に誘導後キラルカラムにかけたところ、両ジアステレオマーの保持時間の差が驚異的に大きくなり(保持時間: 4 分と 24 分)容易に分割して分取できることが判った。58 を 1-シクロヘキサンカルボン酸誘導体 60 と同様にクロマトグラフィーを行った場合、両エナンチオマーの保持時間の差はさほど大きくないことから 59 はカラム固定相のキラル場と自分自身のもつキラル中心の 2 つの不斉部位による認識(二重不斉認識)が行われ分割が容易に出来たものと思われる。セラム体をジアステレオマーに誘導してからキラルカラムで分離する方法は考えられてきたことと思われるが、ここに 1 つの光学分割手段としての有用性が例示できた。

7.2. グルクロノ-6,3-ラクトンから光学活性イノシトール誘導体の合成 適当な光学活性出発原料としてグルクロノ-6,3-ラクトン(61)を選んだ。即ち、61 は安価に入手でき水酸基が適度に保護された形を取っており当計画の出発原料として適当と考えた。ここでは、図 15 に概略のみ示す¹³⁾。このようにして糖からシクリトールへの変換が出来た。

実用的な光学活性イノシトール誘導体の入手法としては、メントキシ酢酸エステルとするジアステレオマー法とキラルカラムを用いる方法が良く、これによって各種イノシトール誘導体の光学分割が効果的に行えるものと思われる。

Fig. 15

9. おわりに

ミオ-イノシトールは、筋肉 (inosit, ギリシャ語) の中に含まれるアルコールからその名称が由来するともいわれる。ミオ-イノシトールおよびそのリン酸エステルが植物の種子 (米, 小麦等), 動物の脳, 骨髄に含まれており, 動植物の成長に必須な成分である²⁷⁾。多数見かけるドリンク剤の多くに 1 本に 100 mg ものイノシトールが入っている。またイノシトールヘキサニコチネートは循環器剤として使用されている。Ins (1,4,5) P₃ が注目されるようになって 5 年経過し, 細胞レベルの作用が多くの人々によって調べられているが, 未だ動物レベルの研究は殆んどない。Ins (1,4,5) P₃ の量が不足しているためであろう。Ins (1,4,5) P₃ の主要代謝経路に含まれる代謝物はすべて合成された。しかし, 選択的合成を含めて効率のよい実用的 InsP_x の合成はなお多くの研究を必要とする。また Ins (1,4,5) P₃ の周辺化合物の合成も必要であろう。Ins (1,4,5) P₃ やその他の化合物を存分に使う作用とその機序が解明され病気の予防, 根本的治療, 長寿等に役立つことを念願するものである。

ここで述べた我々の研究は, 小笠原富夫技官, 近藤佳久, 塩谷直和, 中平博之, 松本智子, 三谷元宏他多くの学生諸君の協力によって行われたものであり感謝します。また, 文部省科学研究費, 旭硝子奨学金, 内藤記念科学振興財団助成金の援助に感謝します。

(昭和 63 年 11 月 4 日受理)

文 献

- 1) H. Streb, R.F. Irvine, M.J. Berridge, I. Schulz, *Nature*, 306, 67 (1983); M.J. Berridge, R.F. Irvine, *ibid.*, 312, 315 (1984)
- 2) Y. Nishizuka, *ibid.*, 308, 693 (1984)
- 3) C. Grado, C.E. Ballou, *J. Biolog. Chem.*, 236, 54 (1961); R.V. Tomlinson, C.E. Ballou, *ibid.*, 236, 1902 (1961)
- 4) 微結晶性セルロースカラムを用いる HPLC によって分離効率が改善されたことが今沢らによって報告されている: 今沢正興, 奥村展枝, 田口文子, 宮本侃治, 日本薬学会第 107 年会 講演要旨集, 3 B1 3-5 (1987)
- 5) イノシトールリン酸の化学, 生化学, 生理学に関して次ぎの成書がある: D.J. Cosgrove, G.C.J. Irving, "Inositol Phosphates", Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam (1980)
- 6) S. Ozaki, Y. Watanabe, T. Ogasawara, Y. Kondo, N. Shiotani, H. Nishii, T. Matsuki, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3157 (1986)
- 7) Y. Watanabe, H. Nakahira, M. Bunya, S. Ozaki, *ibid.*, 28, 4179 (1987)
- 8) Y. Watanabe, T. Ogasawara, N. Shiotani, S. Ozaki, *ibid.*, 28, 2607 (1987)
- 9) B. Michell, *Nature*, 319, 176 (1986)
- 10) S. Ozaki, Y. Kondo, H. Nakahira, S. Yamaoka, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4691 (1987)
- 11) S. Ozaki, M. Kohno, H. Nakahira, M. Bunya, Y. Watanabe, *Chem. Lett.*, 1988, 77
- 12) Y. Watanabe, T. Ogasawara, H. Nakahira, T. Matsuki, S. Ozaki, *Tetrahedron Lett.*, 29, 5259 (1988)
- 13) Y. Watanabe, M. Mitani, S. Ozaki, *Chem. Lett.*, 1987, 123
- 14) マテイ シレン, 日特開 昭 61-171,491 (1986)
- 15) A.L. Cook, B.V.L. Potter, R. Gigg, *Tetrahedron Lett.*, 28, 2305 (1987)
- 16) C.B. Reese, J.G. Ward, *ibid.*, 28, 2309 (1987)
- 17) J.P. Vacca, S.J. deSolms, J.R. Huff, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 3478 (1987)
- 18) J.L. Meek, F. Davidson, F.W. Hobbs, Jr., *ibid.*, 110, 2317 (1988)
- 19) K.-L. Yu, B.F.-Reid, *Tetrahedron Lett.*, 29, 979 (1988)
- 20) C.E. Deef, R.J. Tuinman, C.J.J. Elie, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 107, 395 (1988)
- 21) 三谷元宏, 後藤秀之, 渡辺 裕, 尾崎庄一郎, 日本化学会第 56 春季年会 講演予稿集 II, p.1136 (1988)
- 22) D.C. Billington, R. Baker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1011
- 23) S.J. deSolms, J.P. Vacca, J.R. Huff, *Tetrahedron Lett.*, 28, 4503 (1987)
- 24) C.E. Dreef, G.A. van der Marel, J.H. van Boom, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 106, 161 (1987)
- 25) V.I. Shvets, B.A. Klyashchitskii, A.E. Stepanov, R.P. Evstigneeva, *Tetrahedron*, 29, 331 (1973)
- 26) 石井秀美, 生化学, 58, 1400 (1986)
- 27) S.J. Angyal, *Vitamins*, 3, 345 (1971)