



УДК 547.593.261'118

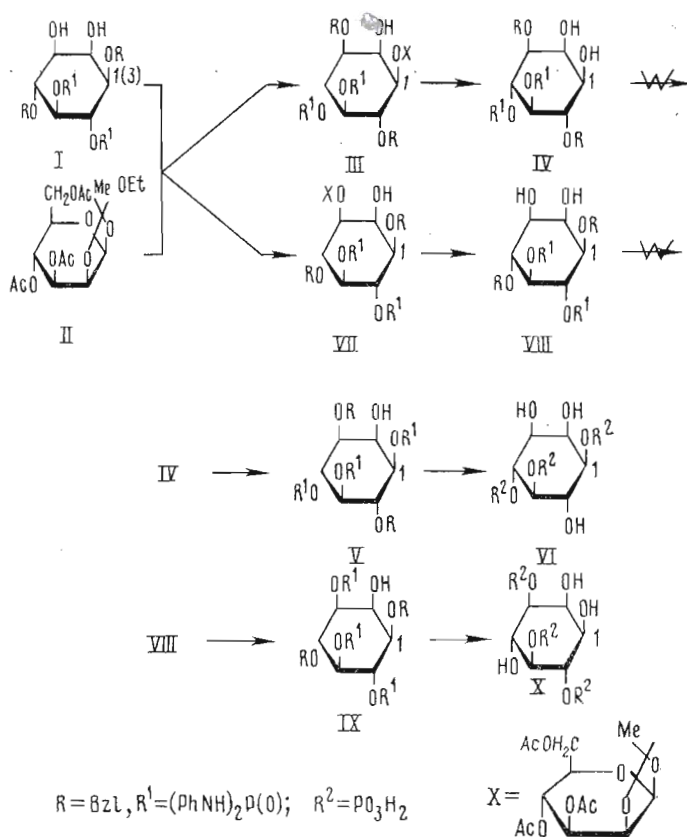
## СИНТЕЗ 1,4,5-ТРИФОСФАТА *sn*-МИО-ИНОЗИТА

Степанов А. Е., Рунова О. Б., Крылова В. Н.,  
Бочков В. Н.\*, Швец В. И.

Московский институт тонкой химической технологии  
им. М. В. Ломоносова;

\* Всесоюзный кардиологический научный центр Академии  
медицинских наук СССР, Москва

Изучение механизмов и путей передачи внутриклеточной информации, связанное с функционированием цикла фосфоинозитидов, в последнее время является предметом интенсивных исследований. Среди главных продуктов стимулированного внешним воздействием распада полифосфоинозитидов идентифицирован 1,4,5-трифосфат *sn*-мио-инозита (VI), для которого установлена роль вторичного посредника как при передаче, так и при последующем разветвлении путей передачи сигнала от поверхности клетки к ее эффекторным системам [1, 2]. В ходе метаболических превращений из трифосфата (VI) образуется ряд других фосфатов мио-инозита. Фосфаты мио-инозита являются малодоступными соединениями при выделении их из природного материала, поэтому особые усилия направлены на разработку подходов к химическому синтезу этих биофосфатов [3-7].



В продолжение наших работ по синтезу фосфатных производных *мио*-инозита в данном сообщении представлен полный синтез хирального 1, 4, 5-трифосфата *мио*-инозита (VI).

Недавно выполнено несколько синтезов трифосфата (VI) [3–6]; нами разработан подход, отличающийся меньшим числом стадий, высоким выходом главных промежуточных соединений, использованием легкодоступных ортоацетатов моносахаридов в качестве хиральных расщепляющих агентов, новым способом выделения целевого хирального трифосфата (VI).

Исходным соединением служил ранее описанный 3(1), 6(4)-ди-*O*-бензил-4(6), 5-бис-*O*-(данилидо)фосфо-*sn*-*мио*-инозит (I) [8].

Ключевой стадией синтеза хирального трифосфата (VI) являлось расщепление замещенного дифосфата (I) на энантиомеры путем образования промежуточных диастереомеров с ортоацетатами моносахаридов. В качестве хирального расщепляющего агента использовали 3, 4, 6-три-*O*-ацетил-1, 2-*O*-этилортоацетил- $\beta$ -*D*-маннопирапозу (II), перэтерификация которой диолом (I) в стандартных условиях приводила к соответствующим диастереомерным ортоэфирным производным (III) и (VII). При разделении продукта перэтерификации ВЭЖХ на силикагеле (система петролейный эфир – изопропанол, 10:1) выделяли диастереомерный ортоэфир (III) с выходом в расчете на прореагировавший дифосфат (I) 23,2% (т. пл. 192–193° С (из эфира),  $[\alpha]_D^{20} +27^\circ$  (с 2,2, хлороформ),  $R_f$  0,68 (езде на силикагеле, хлороформ – ацетон – метанол, 17:2:2, система А)) и второй изомер (VII) с выходом 22,9% (т. пл. 202–203° С (из эфира),  $[\alpha]_D^{20} -21,1^\circ$  (с 1,8, хлороформ),  $R_f$  0,71 (А)). Индивидуальные диастереомеры (III) и (VII) обрабатывали 0,2 н.  $H_2SO_4$  в 90% водном ацетоне, из гидролизатов с помощью колоночной хроматографии на силикагеле выделяли энантиомерные фосфаты (IV) (выход 82%,  $[\alpha]_D^{20} +35^\circ$  (с 2,1, хлороформ)) и (VIII) (выход 81,5%,  $[\alpha]_D^{20} -34^\circ$  (с 2,1, хлороформ,  $R_f$  0,43 (А)). Данные ИК-, УФ-спектров и элементного анализа энантиомеров (IV) и (VIII) были идентичны. Фосфорилированием соединений (IV) и (VIII) с помощью данилидохлорфосфата и последующей препаративной ТСХ на силикагеле выделены защищенные трифосфатные производные (V) с выходом в расчете на прореагировавшие антиподы (IV) и (VIII) 44,3% (т. пл. 235–236° С (из спирта),  $[\alpha]_D^{20} +16,2^\circ$  (с 3,5, ацетон)) и (IX) с выходом 44,1% (т. пл. 236° С (из спирта),  $[\alpha]_D^{20} -17^\circ$  (с 3,3, ацетон),  $R_f$  0,75 (А)).

Анилидную и бензильную защитные группы фосфатов (V) и (IX) удаляли последовательным действием раствора изоамилнитрита в смеси пиридин – уксусная кислота (1:1) и гидрированием спиртового раствора веществ над палладиевой чернью. После обычной обработки смесь продуктов очищали и фракционировали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (сорбент Versapak  $C_{18}$ ; Altech, США) в линейном градиенте метанол – 0,1 М формиат аммония (0→60%). Элюаты анализировали на содержание фосфора, в качестве стандарта применяли 1, 4, 5-[ $^{32}P$ ]трифосфат *sn*-*мио*-инозита (Amersam, Англия). В результате были выделены целевые хиральные трифосфаты (VI) и (X) в виде аммониевых солей, выход 21%,  $R_f$  0,3 (25% водный аммиак – этанол – бутанол – вода, 10:36:30:24), для изомера (VI)  $[\alpha]_D^{20} -28^\circ$  (с 1, вода pH 10) и для антипода (X)  $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$  (с 1, вода, pH 10). При прямом сравнении синтезированного производного (VI) и образца выделенного из мозга быка трифосфата *мио*-инозита методами ВЭЖХ, анионообменной и бумажной хроматографии [9, 10] была показана их полная идентичность.

Предложенный подход в дальнейшем может быть применен для синтеза хиральных фосфатов *мио*-инозита другой структуры, а также для получения меченых и модифицированных производных этого ряда.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berridge M. J., Irvine R. F. // Nature. 1984. V. 132. № 5992. P. 315–321.
2. Швец В. И., Степанов А. Е., Крылова В. Н., Гулак П. В. *мио*-Инозит и фосфоинозитиды. М.: Наука, 1987.

3. Ozaki S., Watanabe Y., Ogasawara T., Kondo Y., Shiotani N., Nishii H., Matsuki T. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 27. P. 3157–3160.
4. Vacca J. P., de Solms S. J., Huff J. R. // J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 3478–3479.
5. Reese C. B., Ward J. G. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 20. P. 2309–2312.
6. Dreef C. E., Tuinman R. J., Elie C. J. J., van der Marel G. A., van Boom J. H. // Rec. Trav. Chim. Pays-Bas. 1988. V. 107. № 5. P. 395–397.
7. Степанов А. Е., Рунова О. Б., Крылова В. Н., Швец В. И. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. № 6. С. 1342–1343.
8. Степанов А. Е., Рунова О. Б., Крылова В. Н., Усманова М. М., Швец В. И. Синтез 4(6),5-дифосфата *sn*-мио-инозита.— Деп. в ОНИИТЭХИМ (г. Черкассы), № 262—ХП88. (Библ. указатель ВИПИТИ «Депонированные научные работы». 1988. № 6. С. 171).
9. Binder H., Weber P. C., Siess W. // Anal. Biochem. 1985. V. 148. № 1. P. 220–227.
10. Соболев А. М. // Физиология растений. 1962. Т. 9. № 6. С. 649–651.

Поступило в редакцию  
13.XII.1988

### SYNTHESIS OF MYO-INOSITOL 1, 4, 5-TRIPHOSPHATE

STEPANOV A. E., RUNOVA O. B., KRYLOVA V. N.,  
BOCHKOV V. N.\*, SHVETS V. I.

*M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow;*  
*\*All-Union Cardiology Research Centre, Academy of Medical Sciences*  
*of the USSR, Moscow*

A new synthesis of chiral myo-inositol 1,4,5-triphosphate has been developed.