



УДК 547.593.261

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ПРОИЗВОДНЫХ
АСИММЕТРИЧНО ЗАМЕЩЕННОГО МИОИНОЗИТА.XIII. СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО РАЗНОКИСЛОТНОГО
ФОСФАТИДИЛИНОЗИТА ПРИРОДНОЙ СТРУКТУРЫ
С НЕНАСЫЩЕННОЙ КИСЛОТОЙ **Лютлик А. И., Суханов В. А., Швец В. И.,
Евстигнеева Р. И.**Институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва*

Осуществлен синтез природного фосфатидилинозита со стеариновой и олеиновой кислотами с использованием метода активирования монофосфатов в присутствии мезитилсульфохлаорида для создания фосфодиэфирной структуры глицеринфосфатида.

Синтез фосфоинозитидов, важнейших липидов мембран нервных тканей [3], в отличие от синтезов других сложноэфирных глицеринфосфатидов, стал реальным только в последние годы. Это обусловлено отсутствием методов получения оптически активных асимметрично замещенных производных миоинозита. Данные соединения стали доступны совсем недавно благодаря разработке способов деления рацемических соединений миоинозита на антиподы через диастереомерные производные с моносахаридами [4] и классическими методами [5].

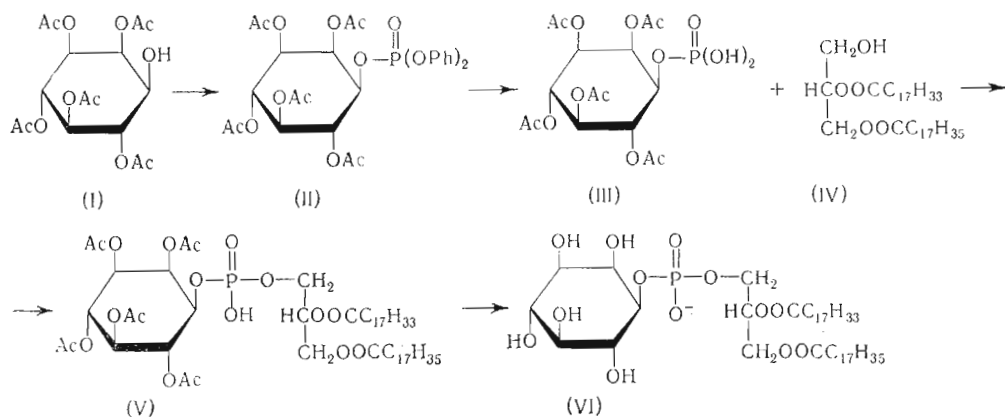
В настоящее время известны синтезы насыщенного и ненасыщенного фосфатидилинозитов с использованием 2,3,4,5,6-пента-0-бензил- и ацетил-*sn*-миоинозитов [5, 6] **. Синтез дифосфоинозитидов проведен только в форме диастереомеров [2, 8], хотя получение 2,3:5,6-ди-0-циклогексиден-*sn*-миоинозита [1] открывает путь к получению оптически активного производного. Синтезы трифосфоинозитидов и маннофосфоинозитидов пока не осуществлены, хотя соединения миоинозита, на основе которых можно планировать создание таких фосфолипидов, в настоящее время доступны [9, 10].

В данной работе сообщается способ получения оптически активного разнокислотного фосфатидилинозита с ненасыщенной кислотой в положении 2 глицеридной части, структуры, наиболее характерной для природных фосфоинозитидов [3], с использованием для образования фосфодиэфирной структуры метода активирования фосфомоноэфиров в присутствии

* Краткое сообщение см. [1]; сообщение XII — [2].

** Для производных асимметрично замещенного миоинозита в работе использована стереоспецифическая номенклатура [7].

арилсульфохлоридов [11]. В отличие от известного синтеза ненасыщенного фосфатидилинозита [5], где применяется способ серебряных солей, данный метод фосфорилирования обладает значительными преимуществами. Он проще в экспериментальном отношении, имеет более короткую химическую схему и использует более доступные исходные вещества.



В качестве основной реакции использовано взаимодействие фосфата пентаацетата миоинозита (III) с 1,2-диглицеридом (IV) в присутствии мезитиленсульфохлорида. Как показано нами ранее [2], такой порядок создания фосфодиэфирной структуры приводит к выходам фосфоэфиров не ниже, чем в известном методе [11], где для этой же цели применялась реакция фосфатидных кислот со спиртовыми компонентами в присутствии 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорида, реагента менее доступного, чем мезитиленсульфохлорид. В то же время изменение порядка образования каждой из фосфоэфирных связей в нашем случае оправдано, поскольку фосфаты миоинозита легче получить, чем фосфатидные кислоты.

1-0-Фосфорил-2,3,4,5,6-пента-0-ацетил-*sn*-миоинозит (III) был синтезирован путем фосфорилирования 2,3,4,5,6-пента-0-ацетил-*sn*-миоинозита (I) [12] дифенилхлорфосфатом в пиридине. Выделенный при этом хроматографией на кремневой кислоте 1-0-дифенил-фосфорил-2,3,4,5,6-пента-0-ацетил-*sn*-миоинозит (II) при гидрогенолизе в смеси 99%-ного спирта и хлороформа (4 : 1) в присутствии катализатора Адамса был переведен в фосфат (III), очищенный с помощью кристаллизации в спирте.

Реакция фосфорилирования при взаимодействии в пиридине 1-0-стеароил-2'-0-олеоил-*sn*-глицерина (IV) [13], фосфата (III) и мезитиленсульфохлорида в соотношении 2 : 1 : 3 давала 1-0-(1'-0-стеароил-2'-0-олеоил-*sn*-глицерил-3'-0-фосфорил)-2,3,4,5,6-пента-0-ацетил-*sn*-миоинозит (V). Избыток гидроксилсодержащего соединения (IV) добавлялся с целью подавить образование побочных пирофосфатных соединений, Фосфоэфирное производное (V) выделяли из реакционной массы с помощью хроматографии на кремневой кислоте. Выход соединения (V) достигал 70—73%.

1-0-(1'-0-Стеароил-2'-0-олеоил-*sn*-глицерил-3'-0-фосфорил)-*sn*-миоинозит (VI), выделенный после кристаллизации из смеси хлороформа и спирта (1 : 2) в виде аммониевой соли, был получен гидразинолизом производного (V) в спирте при кипении.

Оптически активный разнокислотный фосфатидилинозит с олеиновой кислотой (VI) по своим физико-химическим свойствам, хроматографической подвижности, $[\alpha]_D$ и кривой ДОВ, а также ИК-спектру близок при прямом сравнении подобному глицеринфосфатиду с двумя остатками пальмитиновой кислоты [6]. Некоторые отличия в ИК-спектрах этих соединений связаны с двойной связью олеиновой кислоты ($\nu_{=CH}$ 3010 cm^{-1}).

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на приборе «Perkin-Elmer» (США), модель 257, в вазелиновом масле. Кривые ДОВ и $[\alpha]_D$ измеряли на спектрополяриметре СПУ-М (растворители и концентрации указаны в каждом конкретном случае). Адсорбционную хроматографию проводили на «водной» кремневой кислоте марки «ч». Для ТСХ использовали следующие системы: хлороформ — ацетон, 1 : 2 (А), хлороформ — ацетон — метанол, 40 : 5 : 5 (Б), хлороформ — метанол — 4 н. аммиак, 9 : 7 : 2 (В). Пятна веществ на пластинках обнаруживали опрыскиванием серной кислотой (уд. вес 1,84) или реактивом на фосфорсодержащие соединения [14] с последующим прокаливанием при 300—400°.

1-О-Дифенилфосфорил-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-сп-миоинозит (II). К раствору 0,38 г 2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-сп-миоинозита (I, т. пл. 188—189°, $[\alpha]_D^{20} - 11,2^\circ$) [12] в 2 мл пиридина при перемешивании и 0° добавляли 0,85 г дифенилхлорфосфата (т. кип. 147—148° при 1,3 мм) [15] в течение 20 мин. После 20 ч выдержки при 18—20° смесь выливали в лед, экстрагировали хлороформом (3 × 30 мл), промывали водой (3 × 10 мл). Хлороформный раствор сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на кремневой кислоте, смывая соединение (II) градиентной системой хлороформ — метанол. После упаривания растворителей и сушки вещества при 40° и 1 мм в течение 4 ч получили фосфотриэфир (II) в виде бесцветного масла. Выход 0,54 г (86%), $[\alpha]_D^{20} - 12,8$ (С 0,1, хлороформ), R_f 0,67 (А). ИК-спектр, см^{-1} : 3100, 3040, 1600, 1500 (бензольные кольца), 1760 (C=O в ацетатах), 1226 (P=O), 1050, 1030 (C—O в C—O—C, P—O—C). Найдено, %: С 54,16; Н 5,09; Р 4,98. $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_{14}\text{P}$. Вычислено, %: С 54,02; Н 4,98; Р 4,98.

1-О-Фосфорил-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-сп-миоинозит (III). 0,48 г 1-О-дифенилфосфорил-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-сп-миоинозита (II) растворяли в 8 мл смеси 99% спирт — хлороформ (4 : 1) и гидрировали в присутствии катализатора Адамса (0,1 г) до прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровывали, промывали 2 мл 99%-ного спирта, растворитель упаривали. Остаток обрабатывали 5 мл эфира, отделяли примеси, эфир упаривали. Остаток — маслообразное вещество — сушили при 30° и 0,1 мм в течение 4 ч. Вещество при стоянии кристаллизуется. Для окончательной очистки его перекристаллизовывали из спирта. Выход 0,25 г (69,3%). Т. пл. 152—153° (разлож.), $[\alpha]_D^{20} - 8,00^\circ$ (С 0,08, хлороформ), R_f 0,25 (Б). ИК-спектр, см^{-1} : 2720 (P—OH), 1770, 1720 (C=O в ацетатах), 1220 (P=O), 1040 (C—O в C—O—C, P—O—C). Найдено, %: С 40,93; Н 4,83; Р 6,35. $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_{14}\text{P}$. Вычислено, %: С 40,85; Н 4,89; Р 6,59.

1-О-(1'-О-Стеароил-2'-О-олеоил-сп-глицерил-3'-О-фосфорил)-сп-миоинозит (V). К раствору 0,48 г 1-О-стеароил-2-О-олеоил-сп-глицерина (IV, $[\alpha]_D^{20} - 2,8^\circ$) [13] и 0,6 г мезитилсульфохлорида (т. пл. 55—56°) [16] в 6 мл пиридина добавляли 0,18 г 1-О-фосфорил-2,3,4,5,6-пента-О-ацетил-сп-миоинозита (III) при перемешивании и выдерживали смесь 48 ч при 18—20°. Добавляли 1,2 мл воды, перемешивали 15 мин, упаривали, остаток сушили при 40° и 1 мм в течение 3 ч, а затем обрабатывали 50 мл эфира. Отделяли нерастворившуюся часть, эфир упаривали, маслообразное вещество хроматографировали на кремневой кислоте. 1-О-(1'-О-Стеароил-2'-О-олеоил-сп-глицерил-3'-О-фосфорил)-сп-миоинозит элюировали градиентной системой хлороформ — ацетон. Выход 0,59 г (72,7%), $[\alpha]_D^{20} + 2,3^\circ$ (С 0,3, хлороформ), R_f 0,64 (Б). ИК-спектр, см^{-1} : 3020 (=CH в CH=CH), 1760 (C=O в COOR), 1230 (P=O), 1050 (C—O в C—O—C, P—O—C). Найдено, %: С 61,65; Н 9,12; Р 2,56. $\text{C}_{55}\text{H}_{95}\text{O}_{18}\text{P}$. Вычислено, %: С 61,40; Н 8,84; Р 2,89.

Аммонийная соль 1-О-(1'-О-стеароил-2'-О-олеоил-сп-глицерил-3'-О-фосфорил)-сп-миоинозит (VI). Раствор 0,48 г фосфотриэфира (V) в 15 мл спирта нагревали при кипении с 0,42 мл гидразингидрата в течение 3 ч. Подкисляли реакционную массу 85%-ной муравьиной кислотой до pH 4, упари-

вали, остаток обрабатывали 15 мл хлороформа. Осадок отделяли, хлороформ упаривали, остаток растворяли в 3 мл смеси хлороформ — спирт (1 : 1) и добавляли 4 н. водный раствор аммиака до pH 8. После удаления растворителя аммонийную соль 1-О-(1'-О-стеароил-2'-О-олеоил-*sn*-глицерил-3-О-фосфорил)-*sn*-миоинозита (VI) перекристаллизовывали из смеси хлороформ — спирт (1 : 2). Выход 0,21 г (55%). Т. пл. 174—176° (смокает при 86°), $[\alpha]_D^{20} +6,4^\circ$ (С 0,1, хлороформ), $+7,3^\circ$ (С 0,1, хлороформ — метанол, 2 : 1), R_f 0,44 (В). ИК-спектр, см⁻¹: 3350 (ОН), 3150, 3060, 1425 (N⁺H₄), 3010 (=СН в СН=СН), 1740 (С—О в COOR), 1215 (P=O), 1100 (P—O⁻), 1060 (С—О в С—О—С, P—О—С). Найдено, %: С 55,84; Н 10,74; N 2,01; P 3,64. C₄₅H₈₈O₁₃PN. Вычислено, %: С 56,34; Н 11,14; N 1,79; P 3,97.

Для 1-О-(1'-О-пальмитоил-2'-О-олеоил-*sn*-глицерил-3'-О-фосфорил)-*sn*-миоинозита [5], т. пл. 172—174° (смокает при 80°), $[\alpha]_D^{20} +6,1^\circ$ (хлороформ), $+7,5^\circ$ (хлороформ — метанол, 2 : 1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Садовникова М. С., Кузнецова З. П., Швец В. И., Евстигнеева Р. П., (1974) *Ж. общ. химии*, 44, 2593—2594.
2. Лютик А. И., Садовникова М. С., Швец В. И., Евстигнеева Р. П. (1974) *Ж. общ. химии*, 44, 2573—2579.
3. Кляшницкий Б. А., Соколов С. Д., Швец В. И. (1969) *Успехи химии*, 38, 740—758.
4. Shvets E. I., Klyashchitskii V. A., Stepanov A. E., Evstigneeva R. P., (1973) *Tetrahedron*, 29, 331—340.
5. Molotkovsku Jul. G., Bergelson L. D. (1973) *Chem. and Phys. Lipids*, 11, 135—147.
6. Кляшницкий Б. А., Желвакова Э. Г., Пименова В. В., Швец В. И., Евстигнеева Р. П., Преображенский Н. А. (1971) *Ж. общ. химии*, 41, 1386—1393.
7. Klyashchitskii V. A., Shvets V. I., Preobrazhenskii N. A. (1969) *Chem. and Phys. Lipids*, 3, 383—391.
8. Козлова С. П., Тарусова Н. Б. Преображенский Н. А. (1969) *Ж. общ. химии* 39, 2463—2467.
9. Кляшницкий Б. А., Страхова Г. Д., Швец В. И., Соколов С. Д., Преображенский Н. А. (1970) *Ж. общ. химии*, 40, 236—244
10. Лютик А. И., Крылова В. Н., Козлова С. П., Кляшницкий Б. А., Швец В. И., Евстигнеева Р. П., Жданович Е. С. (1971) *Ж. общ. химии*, 41, 2747—2753.
11. Швец В. И. (1971) *Успехи химии*, 40, 625—655.
12. Степанов А. Е., Тугорская О. О., Кляшницкий Б. А., Швец В. И., Евстигнеева Р. П. (1972) *Ж. общ. химии*, 42, 709—713.
13. Buchnea D., Baer E. (1960) *J. Lipid. Re.*, 1, 405—411.
14. Dittmer J., Lester R. (1964) *J. Lipid Res.*, 5, 126—127.
15. Baer E. (1949) in *Biochem. Preps.* (Edited H. Carter), vol. 1, pp. 50—56. J. Wiley and Sons, Inc., N. Y.
16. Jacob T., Khorana H. (1964) *J. Amer. Chem. Soc.*, 86, 1630—1635.

Поступила в редакцию *
19.XI.1974

STUDIES ON ASYMMETRICALLY SUBSTITUTED MYOINOSITOL DERIVATIVES XIII. THE SYNTHESIS OF OPTICALLY ACTIVE PHOSPHATIDYLINOSITOL POSSESSING NATURAL STRUCTURE AND DIFFERENT (ONE UNSATURATED) ACIDS

LYUTIK A. I., SUKCHANOV V. A., SHVETS V. I.,
EVSTIGNEEVA R. P.

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

Using 2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl chloride to form the phosphodiester bond, the stearoyl- and oleoyl-containing phosphatidylinositol of natural structure has been synthesized.

* Статья из портфеля редакции «Журнал общей химии»; дата поступления — 12.V.1974 г.