

В. П. ШЕВЧЕНКО, М. Л. ЦИРЕНИНА, Ю. Г. МОЛОТКОВСКИЙ,
член-корреспондент АН СССР Л. Д. БЕРГЕЛЬСОН

СИНТЕЗ НЕНАСЫЩЕННЫХ РАЗНОКИСЛОТНЫХ ФОСФОИНОЗИТИДОВ

Полифосфоинозитиды — фосфатидилинозитфосфат и фосфатидил-инозитидифосфат — важные компоненты растительных и животных тканей, намного превосходящие все другие фосфолипиды по интенсивности метаболизма (¹, ²). В последнее время интерес к полифосфоинозитидам значительно возрос. Показано, что они участвуют в процессах нервной проводимости (³⁻⁵), транспорте ионов (⁶) и фагоцитозе (⁷).

Характерной особенностью природных фосфатидилинозитфосфатов является их высокая ненасыщенность. Поскольку индивидуальные молекулярные виды этого класса фосфолипидов пока еще не могут быть выделены из природных источников, разработка их полного синтеза представляет собой актуальную проблему.

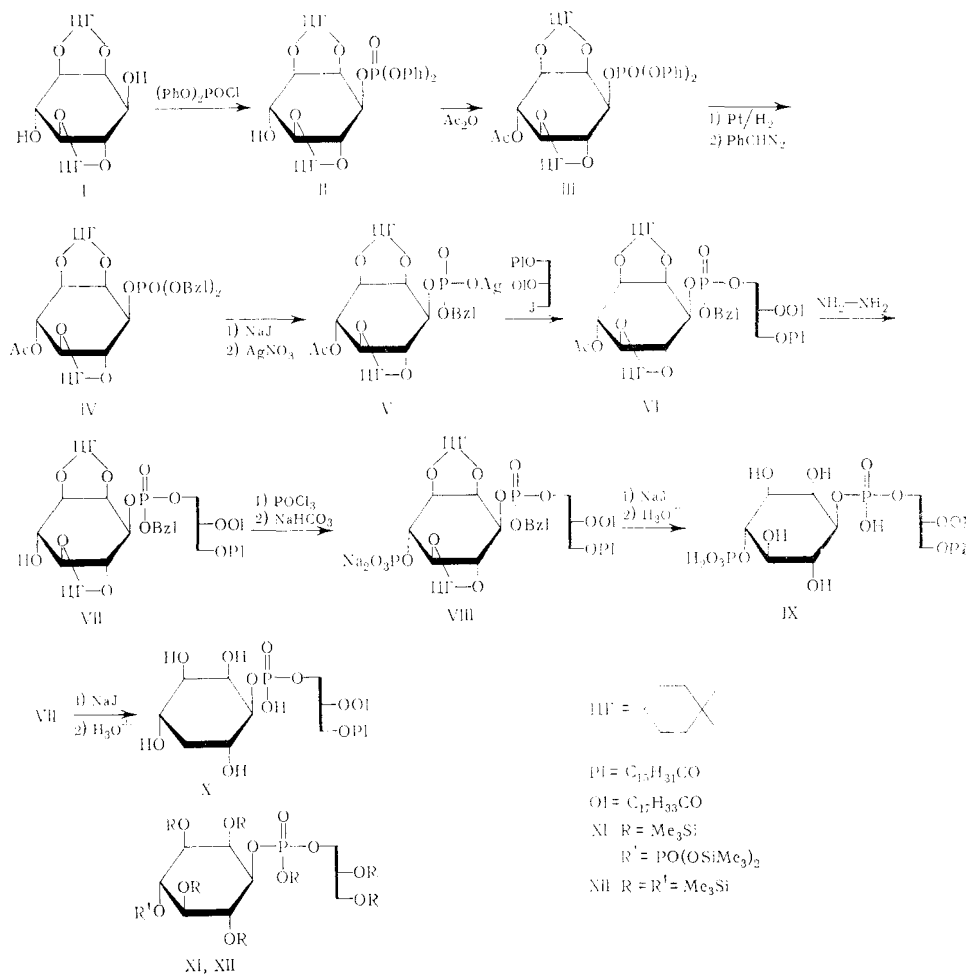
Синтез рацемического «однокислотного» фосфатидилинозитфосфата был осуществлен в нескольких вариантах (⁸⁻¹⁰). Все эти синтезы включают стадию гидрогенолиза защитных фенильных групп, что делает их непригодными для получения фосфатидилинозитфосфата с остатками ненасыщенных жирных кислот.

В настоящей работе описан синтез ненасыщенного фосфатидилинозитфосфата, содержащего остаток оптически активного ненасыщенного ди-глицерида (1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицерина) природной конфигурации. Для защиты фосфатной функции нами была применена бензильная защита, которая легко может быть удалена анионным дебензилированием, не затрагивающим ненасыщенные жирнокислотные остатки. В качестве исходного вещества был использован гас-1,2;4,5-ди-О-циклогексалиденмиоинозит (I), полученный ранее Эдджизлом (¹¹) (см. схему).

При фосфорилировании I дифенилхлорфосфатом в диоксане реагирует преимущественно оксигруппа при C₍₄₎. Образовавшийся фосфотриэфир (II) был очищен дробной кристаллизацией и ацетилирован. После повторной кристаллизации выделен гас-1-О-дифенилфосфорил-2,3;5,6-ди-О-циклогексалиден-4-О-ацетил-гас-миоинозит (III), т. пл. 167—169° (из эфира) *. Для доказательства строения и чистоты III подвергли последовательно гидрогенолизу над платиновым катализатором, основному и затем кислотному гидролизу. Полученное при этом вещество оказалось идентичным заведомому образцу 1-фосфата инозита (¹²) при хроматографии на бумаге в системе изопропиловый спирт — вода — 28% аммиак (7:2:1) и отчетливо отличалось от изомерного 4-фосфата инозита.

Фосфотриэфир (III) был подвергнут гидрогенолизу и последующей обработке фенилдиазометаном. Образовавшийся дибензиловый фосфотриэфир (IV), т. пл. 149—150° (из эфира), после анионного монодебензилирования действием иодистого натрия в ацетоне и последующей обработки азотнокислым серебром образовал серебряную соль (V); конденсация ее с 1-пальмитоил-2-олеоил-*sn*-глицерин-3-иодгидрином (¹³) привела к производному фосфатидилинозита (VI). Последнее было деацетилировано дей-

* Результаты элементного анализа всех полученных веществ удовлетворительно совпали с вычисленными значениями.



ствием гидразингидрата в этаноле, образовавшееся вещество со свободной оксигруппой при $\text{C}_{(4)}$ (VII) после фосфорилирования избытком хлорокиси фосфора в пиридине и обработки продукта реакции бикарбонатом натрия дало натриевую соль производного фосфатидилинозитфосфата (VIII). После снятия бензильной защиты анионным дебензилированием и удаления кетальных защит обработкой катионитом в H^+ -форме был получен синтетический ненасыщенный разнокислотный фосфатидилинозитфосфат (IX) выделенный в виде аммониевой соли, т. пл. 196° (из хлороформа — метанола).

При ТСХ на силикагеле синтетический дифосфоинозитид (IX) не отличался от природного фосфатидилинозитфосфата, выделенного из мозга крыс (¹⁴). Строение синтетического дифосфоинозида (IX) было подтверждено превращением его в нонакис-триметилсилильное производное (XI) путем щелочного деацилирования и исчерпывающего триметилсилилирования образовавшегося глицерофосфоринозитфосфата. Триметилсилильное производное (XI) и вещество, полученное тем же путем из природного фосфатидилинозитфосфата, были неотличимы по поведению при г.ж.х. и имели одинаковые масс-спектры, полностью совпадающие со спектром этого соединения, описанным ранее (¹⁴).

Мы также использовали промежуточный фосфотриэфир (VII) для синтеза фосфатидилинозита. С этой целью VII был подвергнут последовательному анионному дебензилированию и кислотному гидролизу; полученный

фосфатидилинозит (X) оказался хроматографически идентичным 1-пальмитоил-2-олеоилфосфатидилинозиту, синтезированному ранее (¹²). После щелочного дсацилирования и исчерпывающего триметилсилилирования X дал октакис-триметилсилильное производное (XII), не отличающееся по удерживаемому объему при г.ж.х. и по масс-спектру от триметилсилильного производного *sn*-глицеро-3-фосфорил-1'-*rac*-миоинозита (¹⁴).

Институт биоорганической химии
им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР
Москва

Поступило
2 IV 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ G. Hauser, J. Eichberg, F. Gonzalez-Sastre, *Biochim. et biophys. acta*, v. 248, 87 (1971). ² S. Steiner, R. L. Lester, *ibid.*, v. 260, 82 (1972). ³ A. C. Birnberger, K. L. Birnberger et al., *J. Neurochem.*, v. 18, 1291 (1971). ⁴ J. G. Salway, I. E. Hughes, *J. Neurochem.*, v. 19, 1233 (1972). ⁵ E. G. Lapetina, R. H. Michell, *FEBS Letters*, v. 31, 1 (1973). ⁶ M. Kai, J. N. Hawthorne, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 169, 761 (1969). ⁷ Jen-Sie Tou, R. L. Stjenholm, *Arch. Biochem. and Biophys.*, v. 160, 487 (1974). ⁸ А. В. Лукьянов, А. И. Лютик и др., *ДАН*, т. 165, 121 (1965). ⁹ С. М. Козлова, Н. Б. Тарусова, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, т. 39, 2463 (1969). ¹⁰ Л. И. Лютик, М. С. Садовникова и др., *ЖОХ*, т. 44, 2573 (1974). ¹¹ S. I. Angyal, M. E. Tate, S. D. Gero, *J. Chem. Soc.*, 4116 (1961). ¹² Jul. G. Molotkovsky, L. D. Bergelson, *Chem. Phys. Lipids*, v. 11, 135 (1973). ¹³ G. H. De Haas, L. L. M. van Deenen, *Rec. trav. Chim. Pays-Bas*, v. 80, 951 (1961). ¹⁴ T. J. Cicero, W. R. Sherman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 42, 428 (1971).