



УДК 547.593.261:118.057

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ФОСФАТЫ *мио*-ИНОЗИТА© 1996 г. А. Е. Степанов[#], В. И. ШвецМосковская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова,
117571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 14.03.96 г.

Обсуждены основные проблемы и результаты синтетических исследований биологически важных фосфорнокислых эфиров *мио*-инозита. Показано развитие методов синтеза и рассмотрены современные тенденции в методологии получения фосфатов *мио*-инозита химическим путем.

Ключевые слова: *мио*-инозит, фосфаты *мио*-инозита, фосфорилирование.

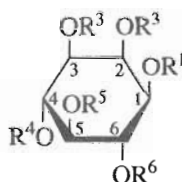
мио-Инозит, компонент мышечной ткани млекопитающих, был открыт Шерером еще в середине прошлого столетия в начальный период становления биохимии и химии природных соединений как самостоятельных научных дисциплин [1]. Впоследствии *мио*-инозит и его производные были найдены во всех типах живых организмов [2–5]. Но лишь немногим более 10 лет назад в результате основополагающих работ Берриджа [6–9] стало ясным фундаментальное значение фосфоинозитидов и фосфатов *мио*-инозита в механизмах информационно-передаточных потоков и регуляции физиологического состояния клетки. В последние годы исследования по биологии и химии фосфоинозитидов и инозитфосфатов вышли на первое место по цитируемости в научных публикациях в области медико-биологического комплекса наук (за исключением молекулярной биологии) [10]. Узкоспециальный интерес к изучению природных инозитсодержащих липидов быстро превратился в стремительно развивающийся междисциплинарный научный поиск, проводимый в настоящее время в десятках лабораторий многих стран мира. В результате интенсивных исследований последнего десятилетия было установлено, что фосфаты *мио*-инозита не только служат базовыми элементами структуры природных фосфо- и гликофосфоинозитидов, но и выполняют важную роль в жизнедеятельности клетки в качестве главных метаболитов биологического цикла фосфоинозитидов [11–16]. Инозитсодержащие липиды и их структурные фрагменты незаменимы как субстраты в исследованиях фосфоинозитидного цикла, поэтому требуются достаточные количества образцов этих соединений. В природных источниках фосфоинозитиды обычно представляют минорную составляющую фосфолипидных пулов, выделение их из биологического сырья весьма трудоемко, не-

экономично и значительно осложняется наличием множества гомологов и изомеров в разделяемых смесях и гидролизатах. Например, для фосфатов *мио*-инозита возможно существование 63 изомерных структур, что демонстрирует сложность задачи получения чистых индивидуальных веществ такого типа. В конечном итоге этот подход не может дать нужный субстрат в количествах, которые требуются для выполнения полномасштабного комплекса биологических и физико-химических экспериментов. Кроме того, методология биологических исследований во многих случаях связана с применением соответствующих меченых соединений и субстратов с модифицированной молекулярной структурой. Однако для фосфоинозитидов и фосфатов *мио*-инозита введение дополнительных функциональных элементов в циклитный остов молекулы затруднительно либо невозможно произвести путем биотрансформации или полусинтетическими методами. Поэтому в последние годы различными группами исследователей широко развивается синтетический подход, который привел к существенным результатам при получении индивидуальных производных *мио*-инозита природного строения и их модифицированных аналогов [5, 17–25].

В нашей стране систематические исследования путей направленного синтеза биологически активных инозитсодержащих природных соединений были впервые начаты в конце 60-х годов по инициативе профессора Н.А. Преображенского (1896–1968 гг.) в Московском институте тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова и впоследствии получили широкое развитие в работах его последователей. В обзоре кратко представлено состояние работ по химии инозитфосфатов и рассмотрены различные аспекты существующих подходов к синтезу этого своеобразного класса биологически активных соединений, являющихся важным объектом фундаментального

[#] Автор для переписки.

Природные и синтетические фосфаты *мио*-инозита*



Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
(1)	H	H	H	H	H	H	(18)	H	H	<i>P</i>	<i>P</i>	H	H
(2)	<i>P</i>	H	H	H	H	H	(19)	H	H	<i>P</i>	H	H	<i>P</i>
(3)	<i>P</i>	H	H	<i>P</i>	H	H	(20)	H	H	H	<i>P</i>	<i>P</i>	H
(4)	<i>P</i>	H	H	<i>P</i>	<i>P</i>	H	(21)	H	H	H	H	<i>P</i>	<i>P</i>
(5)	<i>P</i>	<i>P</i>	H	H	<i>P</i>	<i>P</i>	(35)	<i>P</i>	H	<i>P</i>	<i>P</i>	H	H
(6)	<i>P</i>	H	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	H	(36)	<i>P</i>	H	<i>P</i>	H	H	H
(7)	H	H	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	(37)	H	<i>P</i>	H	<i>P</i>	<i>P</i>	H
(8)	<i>P</i>	H	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	(40)	<i>P</i>	H	H	H	<i>P</i>	<i>P</i>
(9)	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>P</i>	(41)	<i>P</i>	H	<i>P</i>	<i>P</i>	H	<i>P</i>
(11)	H	H	<i>P</i>	H	H	H	(49)	<i>P</i>	H	H	<i>P</i>	H	<i>P</i>
(16)	H	H	H	<i>P</i>	H	H	(50)	<i>P</i>	H	<i>P</i>	H	<i>P</i>	H
(17)	<i>P</i>	H	H	H	H	<i>P</i>							

* Для хиральных и рацемических фосфатов *мио*-инозита с идентичным числом и месторасположением фосфатных групп используются одинаковые номера.

научного поиска современной физико-химической биологии.

Определенные сложности при образовании фосфодиэфирных связей в ряду производных *мио*-инозита в значительной степени предопределяются особенностями строения и химических свойств молекулы *мио*-инозита (1), представляющей собой циклогексановое кольцо, в котором каждый углеродный атом связан с гидроксигруппой. Шесть гидроксильных групп обладают разной реакционной способностью, что затрудняет региоспецифичность образования фосфодиэфирной связи при синтезе инозитфосфатов с различным числом и положением фосфатных групп.

В ходе синтеза в зависимости от строения целевого фосфата необходимо создать от одной до шести фосфодиэфирных связей на циклитном остове. В таблице приведены структуры некоторых биологически важных природных и синтетических фосфатов *мио*-инозита.

Таким образом, для получения инозитфосфата определенной структуры необходимо в качестве исходного соединения синтезировать производное *мио*-инозита с таким соотношением и взаиморасположением блокированных и свободных гидроксигрупп, которое обеспечит направленность реакции фосфорилирования. Фосфорилирующие агенты должны быть достаточно эффективными в реакциях с изолированными гидроксильными группами, а также обеспечивать исчерпывающее фосфорилирование по видциальным гидроксилам; при этом следует считаться с возможностью образования лабильных пятичленных циклических фосфатов.

Для получения фосфатов *мио*-инозита с природной стереохимической конфигурацией молекулы необходимо использовать хиральные стартовые вещества либо проводить оптическое расщепление рацематов на одной из стадий синтеза*. При выборе оптимальных методов и условий образования фосфодиэфирных связей следует тщательно учитывать совокупность перечисленных факторов.

В первых работах по синтезу фосфатов *мио*-инозита в качестве фосфорилирующего агента неоднократно использовался дифенилхлорфосфат, а исходными соединениями служили частично замещенные производные *мио*-инозита со свободными гидроксигруппами, подлежащими фосфорилированию. Для защиты остальных гидроксильных групп наиболее часто применяли циклические кетали, бензильные, ацетильные группы в различных сочетаниях [5].

Реакцию фосфорилирования субстрата проводили в пиридине при комнатной температуре, при этом образовывались, как правило, кристаллические фосфотриэфиры, которые гидролизом на платиновых катализаторах переводили в свободные фосфаты. Этот метод был применен в первых синтезах рацемических 1(3)-фосфата [28-34], 2-фосфата [35], 4(6)-фосфата [36], 5-фосфата [28, 36], 1(3),4(6)-, 1(3),6(4)-, 4(6),5-дифосфатов *sn*-*мио*-инозита [34, 37, 38]. Позднее дифенилхлорфосфат использовали для синтеза хиральных инозитфосфатов. Например, фосфорилированием

* Для рацемических и хиральных производных *мио*-инозита использована стереоспецифическая номенклатура [25, 27].

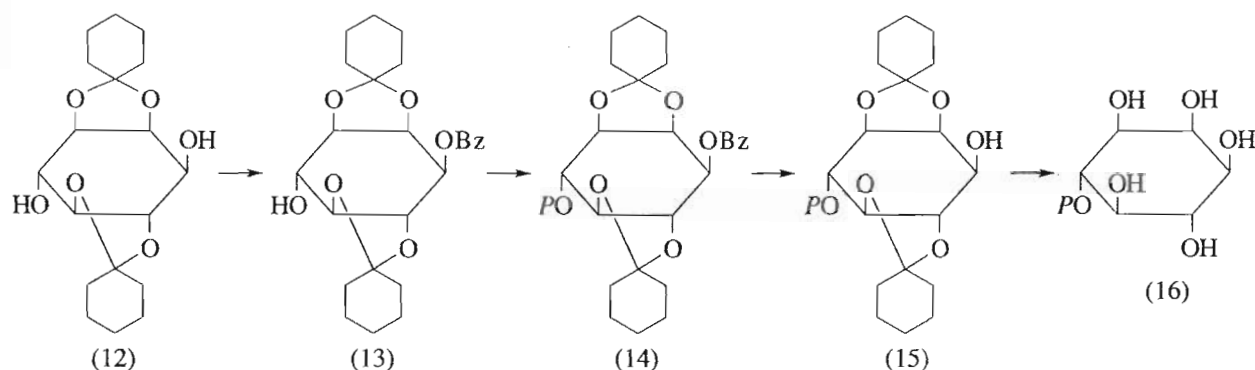


Схема 1.

2,3,4,5,6-пента-*O*-бензил-*sn*-*мио*-инозита (10) с последующим удалением защитных групп был получен 1-фосфат *sn*-*мио*-инозита (2) [39, 40], аналогичным путем синтезирован его оптический антипод – 3-фосфат *sn*-*мио*-инозита (11) [30, 41].

Синтез 4(6)-фосфата *sn*-*мио*-инозита (16) выполнен на основе 1(3),2:4(6),5-ди-*O*-циклогексилиден-*sn*-*мио*-инозита (12), в котором селективно блокировали гидроксигруппу в положении 1(3) и полученное моногидроксильное производное (13) фосфорилировали. Последующее снятие защитных групп приводило к целевому фосфату (16) [42] (схема 1).

В работе [43] применена модификация ранее разработанного подхода [15, 16] для синтеза хиральных 1- и 4-фосфатов *sn*-*мио*-инозита: пентабензиловый эфир (10) фосфорилировали дифенилхлорфосфатом в присутствии 4-диметиламинопиридина, полученный с 90% выходом дифенилфосфат соединения (10) подвергали переэтерификации бензиловым спиртом, что дало соответствующее дибензилфосфатное производное пентабензилового эфира (10), последующий гидронолиз количественно приводил к монофосфату (2). Этот же реагент использовался для синтеза алкильных производных 1(3)-фосфата *sn*-*мио*-инозита (2) [44].

Исследовалась возможность использования дифенилхлорфосфата для одновременного фосфорилирования двух гидроксильных групп – как изолированных, так и вицинальных, что было продемонстрировано на примерах синтеза хиральных 1,4-, 1,6-, 3,4-, 3,6-, 4,5-, 5,6-дифосфатов (3, 17–21) *sn*-*мио*-инозита из дициклогексилиденовых производных *мио*-инозита [38]. Сравнение полученных данных показало, что эффективность фосфорилирования дифенилхлорфосфатом зависит от строения исходного соединения и дает приемлемый результат лишь для производных с незначительным различием в реакционной способности гидроксильных групп [45, 46].

В другой работе изучалось фосфорилирование вицинальных гидроксильных групп в 1(3),4(6)-ди-*O*-бензил-2,3(1)-*O*-циклогексилиден-*sn*-*мио*-инозите

(22) при действии хлорфосфатов различного строения (схема 2) [47]. Использование, например, ди(*n*-нитробензил)хлорфосфата и дибензилхлорфосфата показало их слабую активность. При применении хлорокси фосфора и *o*-фениленхлорфосфата реакционные смеси содержали набор различных производных, эффективное разделение которых было затруднительно. Дифенилхлорфосфат и ди(2,2,2-трихлорэтил)хлорфосфат фосфорилируют в диоле (22) преимущественно более реакционноспособную гидроксигруппу в положении 6, в образовавшемся фосфотриэфире (23) происходит быстрое отщепление одной фенильной группы фосфата, приводящее к фосфодиэфиру (24). Соединение (24) легко образует циклический фосфат (25), который неустойчив и при размыкании пятичленного цикла дает смесь изомерных фосфодиэфиров (24) и (26) (схема 2).

Более эффективное фосфорилирование вицинальных гидроксильных групп производных *мио*-инозита стало возможным при использовании условий, приводящих к образованию в результате реакции не фосфотриэфиров, а производных фосфорной кислоты иной структуры. Для этой цели сделаны попытки применения, например, фенилфосфорной кислоты, однако неустойчивость получаемых соединений затруднила их использование для дальнейшего синтеза [47].

При синтезе полифосфатов *мио*-инозита в качестве фосфорилирующих агентов изучались полифосфорная и *N*-бензоилфосфамидная кислоты. Применение последнего реагента исключало возможность образования циклических фосфатов, что привело к успеху при синтезе 2,3(1),4(6),5,6(4)- и 1(3),2,3(1),5,6(4)-пентафосфатов и гексафосфата *мио*-инозита (фитина 9) [48]. Однако ввиду жестких условий реакции применение *N*-бензоилфосфамидной кислоты оказалось возможным только в случае достаточно устойчивых исходных соединений *мио*-инозита.

Другим примером такого подхода служит использование дианилидохлорфосфата для фосфорилирования вицинальных гидроксильных групп частично

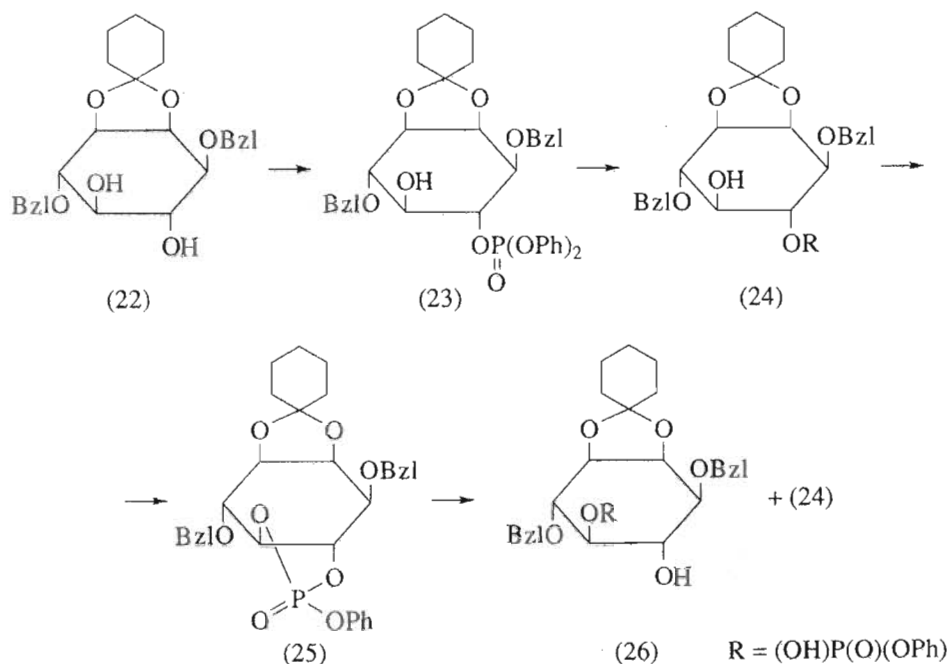


Схема 2.

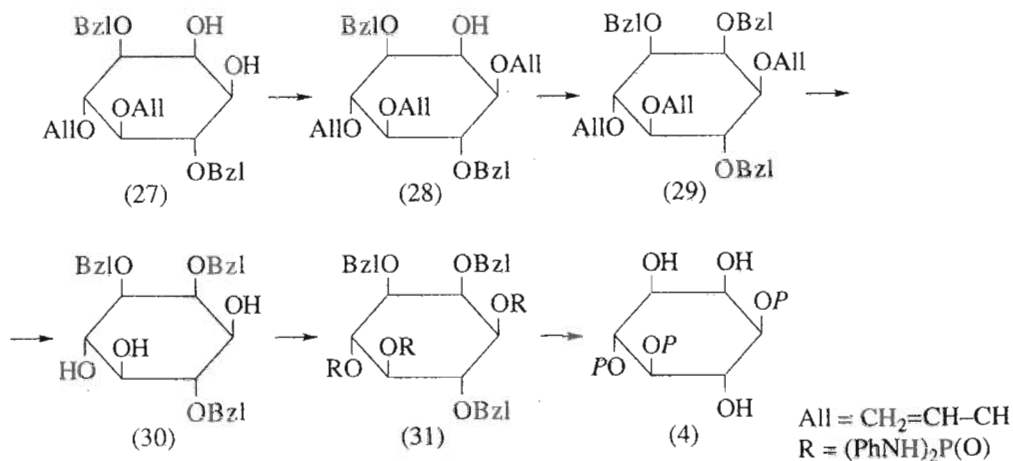


Схема 3.

замещенных *мио*-инозитов [49]. Данный реагент был применен в первых полных синтезах хирального 1,4,5-трифосфата *sn-мио*-инозита (4) и его антипода [49, 50], хиральных 4,5- и 5,6-дифосфатов *sn-мио*-инозита (20, 21) [51].

3,6-Ди-*O*-бензил-4,5-ди-*O*-аллил-*sn-мио*-инозит (27) селективным аллилизацией превращали в триаллиловое производное (28), которое бензилированием переводили в соединение (30) с полностью заблокированными гидроксигруппами, далее избирательно удаляли аллильные группы и полученный триол (30) обрабатывали дианилидохлорфосфатом в присутствии 4-диметиламинопиридина. После удаления блокирующих групп выделяли 1,4,5-трифосфат (4) (схема 3).

Дифосфаты (20) и (21) были получены расщеплением на антиподы рацемического 1(3),4(6)-дибензил-5,6(4)-дианилидохлорфосфата (32). Анилидная защита фосфата в промежуточных соединениях (33) и (34) удалялась действием изоамилолитрифта в смеси пиридин-уксусная кислота (схема 4).

Ряд работ по синтезу инозитфосфатов был выполнен с использованием тетрабензилпирофосфата. Этот реагент успешно применялся при синтезе 1,4,5-трифосфата *sn-мио*-инозита (4) [52, 53], рацемического и хирального 1,3,4-трифосфата (35) [54], 1,3-дифосфата (36) [55], 2,4(6),5-трифосфата (37) [56], 1,3,4(6),5-тетрафосфата *sn-мио*-инозита (36) [55, 56]. Для повышения эффективности реакции

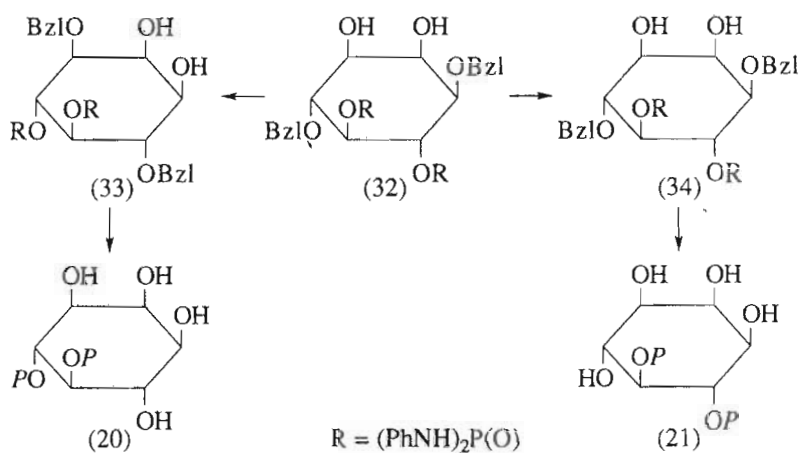


Схема 4.

фосфорилирования было предложено использовать в качестве стартовых веществ алкоголяты частично замещенных производных *мио*-инозита.

При обработке триола (38) избытком гидрида калия в тетрагидрофуране при 60°C с последующим фосфорилированием тетрабензилпирофосфатом (4 ч, комнатная температура) был получен 1,4,5-трифосфат *sn*-*мио*-инозита (4) с выходом 65% [52] (схема 5). В аналогичных условиях были синтезированы 2,4(6),5-трифосфат (37) (для образования алкоголята исходного триола в этом синтезе использовали гидрид натрия [56]), 1,3,4-трифосфат (35) [54] и дезоксипроизводные 1,4,5-трифосфат *sn*-*мио*-инозита (4) [57]; наилучшие выходы фосфатов были достигнуты при использовании *n*-бутиллития [58, 59]. Недостатком этого метода является проведение реакции в сильноосновных условиях, что может вызывать преждевременное удаление наиболее часто используемых бензильных защитных групп. Для одновременного фосфорилирования гидроксильных групп при синтезе 1,5,6-трифосфата (40) и 1,3,4,6-тетрафосфата (41) применялся фосфорилирующий реагент циклического строения – 2-диметиламино-5,6-бензо-1,3,2-диоксофосфепан [60, 61].

В химии фосфатов *мио*-инозита нашли применение подходы к фосфорилированию гидроксильной функции, ранее разработанные для синтеза нуклеотидов. Так, например, *N*-фосфонатный метод, широко апробированный в нуклеотидной химии [62, 63], затем был успешно введен в химию глицерофосфолипидов [64]. Метод состоит в конденсации моноэфира фосфористой кислоты (*N*-фосфоната) с гидроксилсодержащим компонентом (производное глицерина или *мио*-инозита) с последующим окислением фосфитдиэфира в соответствующий фосфат. Для получения рацемического 1,4,5-трифосфата (4) применили аммониевую соль бензил-*N*-фосфоната (43) (схема 6).

2,3(1),6(4)-Три-*O*-бензил-*sn*-*мио*-инозит (42) при взаимодействии с *N*-фосфонатом дает произ-

водное (43), из которого после анионного дебензилирования и окисления получают трифосфат (4) [65]. *N*-Фосфонаты замещенного *мио*-инозита (45) были получены для синтеза гликозилфосфатидилинозитов в работе [66] (схема 7). Получаемые с хорошими выходами в качестве промежуточных веществ *N*-фосфонатные производные *мио*-инозита и глицерина – устойчивые соединения, которые путем окисления в мягких условиях превращаются в соответствующие фосфаты: на основе *N*-фосфонатов достаточно просто приготовить различные модифицированные аналоги фосфолипидов и их структурных фрагментов.

Широкие перспективы при получении биологически активных инозитфосфатов и их структурно-модифицированных аналогов открывает использование соединений трехвалентного фосфора для образования фосфорной структуры [67–77]. Из относительно простых реагентов этого типа применяют треххлористый фосфор, с помощью которого в работе [78] был синтезирован хиральный 2,4,5-трифосфат *sn*-*мио*-инозита (37). Нетрадиционный подход предложен в работе [79], где напрямую фосфорилировали свободный *мио*-инозит (1) аминобициклофосфаном с последующим окислением полученного 5-координационного бициклофосфорана, кислотный гидролиз последнего привел к смеси 1- и 2-фосфатов *sn*-*мио*-инозита

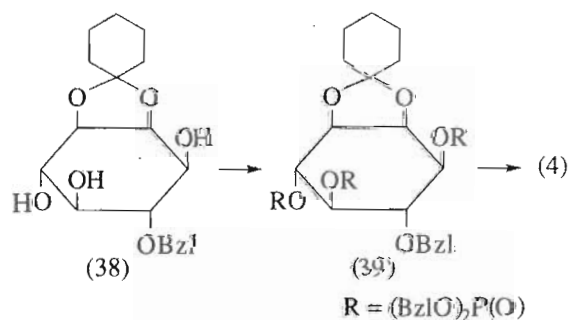


Схема 5.

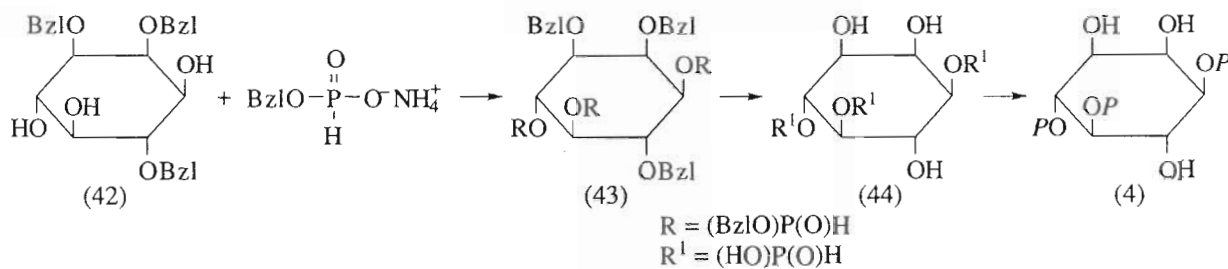


Схема 6.

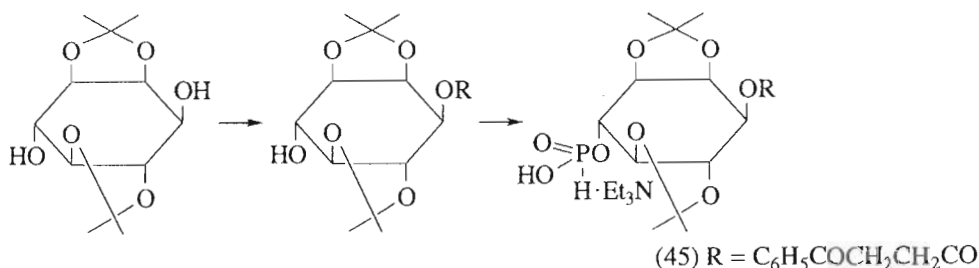


Схема 7.

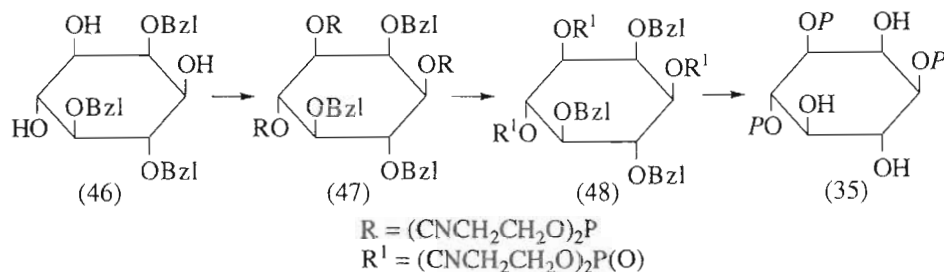


Схема 8.

и 1,2-циклофосфата, разделенной на компоненты с помощью ВЭЖХ.

В последнее время для образования фосфорного узла в производных *мио*-инозита все более широкое распространение получает фосфитный метод, основанный на взаимодействии исходного гидроксилсодержащего субстрата с фосфитирующими агентами и последующим окислением промежуточного фосфита в целевой фосфат. Этот подход также ранее был разработан для синтеза олигонуклеотидов [80, 81]. Фосфиттриэфирным методом с использованием бис(-2-цианоэтил)хлорфосфита получен рацемический 1,3,4-трифосфат (35) [82] (схема 8).

Образование фосфиттриэфира (47) из исходного триола (46) проходило за 20 мин при комнатной температуре, последующее окисление соединения (47) гидропероксидом *трет*-бутила давало соответствующий фосфотриэфир (48) с выходом 90%, после удаления защитных групп выделяли целевой фосфат (35). В синтезе рацемического 1,4,5-трифосфата (4) в качестве фосфитирующего агента применили (N,N-диэтиламино)-бис(2-

цианоэтил)фосфит. Реакцию проводили в присутствии тетразола при комнатной температуре, далее обработкой в условиях синтеза фосфата (35) получили целевой трифосфат (4) [83]. Рацемические 1,4(6)-, 4(6),5-дифосфаты (3, 20) и 1,4(6),5-трифосфат-*sn*-*мио*-инозита (4) синтезированы в подобных условиях с использованием для фосфитирования (N,N-диизопропиламино)-2-цианоэтилхлорфосфита [84–86]. Для получения рацемического 1(3),4(6),5-трифосфата (4) также применяли диметилхлорфосфин [87]. В синтезах ди- и трифосфатов хорошие результаты при фосфитировании дали (N,N-диизопропиламино)дибензилфосфит [69] и (N,N-диэтиламино)дибензилфосфит [88]. Для синтеза рацемического и хирального 1,4,6-трифосфата (49) применили *o*-ксилилен(N,N-диэтиламино)фосфит [89], а синтез 1,3,5-трифосфата (50) был реализован с помощью трис-(N,N-диэтиламино)фосфита [90]. В ряде синтезов инозитфосфатов продемонстрирована результативность сочетания поочередного использования фосфорилирующих реагентов на базе соединений 3- и 5-валентного фосфора [91, 92].

Рассмотренный подход характеризуется мягкими условиями проведения реакций, небольшим числом стадий синтеза, высокими выходами целевых соединений и возможностью получения набора модифицированных инозитфосфатов. Приведенные примеры синтезов показывают перспективность дальнейшего использования фосфиттриэфирной методологии в химии инозитсодержащих фосфолипидов.

За короткое время, прошедшее с момента открытия важнейшей роли фосфатов *сп-мио*-инозита в молекулярной биологии клетки, развернут широкий фронт работ по изучению строения, биологических свойств и синтезу инозитсодержащих природных соединений. Исследования различных аспектов функционирования биологического цикла фосфоинозитидов находятся на передовых направлениях современной науки о живом. Очевидно, что в ближайшем будущем можно ожидать появления новых фактов и гипотез в области всестороннего изучения инозитфосфатов, а дальнейший прогресс на этом пути будет определяться результатами совместных усилий представителей биоорганической химии, биологии и биохимии.

Выражаем благодарность за поддержку работы Российскому фонду фундаментальных исследований (грант № 94-03-09044а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Scherer J. // *J. Liebig's Ann.* 1850. V. 73. S. 322–328.
2. Posternak T. *The Cyclitols*. Paris: Hermann, 1965. P. 283–290.
3. Michell R.H. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1975. V. 415. P. 81–147.
4. Гулак П.В. // *Успехи соврем. биологии*. 1981. Т. 91. С. 162–177.
5. Швец В.И., Степанов А.Е., Крылова В.Н., Гулак П.В. *мио*-Инозит и фосфоинозитиды. М.: Наука, 1987. С. 7–21.
6. Berrige M.J. // *Mol. Cell. Endocrinol.* 1981. V. 24. P. 115–140.
7. Berrige M.J. // *Biochem. J.* 1984. V. 220. P. 345–360.
8. Berrige M.J., Irvine R.F. // *Nature (London)*. 1984. V. 312. P. 315–321.
9. Berrige M.J. // *Ann. Rev. Biochem.* 1987. V. 56. P. 159–193.
10. Hokin L.E., Hokin-Neaverson M. // *Biochim. Biophys. Acta*. 1989. V. 1000. P. 465–469.
11. Abdel-Latif A.A. // *Pharmacol. Rev.* 1986. V. 38. P. 227–272.
12. Taylor C., Richardson A.W. // *Pharmacol. Ther.* 1991. V. 51. P. 97–137.
13. Berrige M.J. // *Advances in Second Messenger and Phosphoprotein Research*. V. 26. N.Y.: Raven Press, 1992. P. 1–7.
14. Fisher S.K., Heacock A.M., Agranoff B.W. // *J. Neurochem.* 1992. V. 58. P. 18–38.
15. Michell R.H. // *Trends Biochem. Sci.* 1992. V. 17. P. 274–276.
16. Berrige M.J. // *Nature (London)*. 1993. V. 361. P. 315–325.
17. Stepanov A.E., Shvets V.I. // *Chem. Phys. Lipids*. 1979. V. 25. P. 247–264.
18. Stepanov A.E., Shvets V.I. // *Chem. Phys. Lipids*. 1986. V. 41. P. 1–51.
19. Billington D.C. // *Chem. Soc. Rev.* 1989. V. 26. P. 83–122.
20. Gigg J., Gigg R. // *Topic Curr. Chem.* 1990. V. 154. P. 77–139.
21. Potter B.V.L. // *Natural Product Reports*. 1990. V. 7. P. 1–24.
22. *Inositol Phosphates and Derivatives: Synthesis, Biochemistry and Therapeutic Potential* / Ed. A.B. Reits. Washington: American Chemical Society Symposium Series. V. 463. 1991.
23. Billington D.C. *The Inositol Phosphates – Chemical Synthesis and Biological Significance*. N.Y.: VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim VCH Publishers, 1993.
24. Paltauf F., Hermetter A. // *Prog. Lipid. Res.* 1994. V. 33. P. 239–328.
25. Bittman R. // *Phospholipids Handbook* / Ed. G. Cevc. New York; Basel; Hong Kong: Marcel Dekker, Inc., 1993. P. 141–232.
26. Кляцицкий Б.А., Швец В.И., Преображенский Н.А. // *Журн. орган. химии*. 1969. Т. 5. С. 192–193.
27. Швец В.И., Евстигнеева Р.П. // *Журн. орган. химии*. 1972. Т. 8. С. 1550–1552.
28. Angyal S.J., Gilham P.T., MacDonald G.G. // *J. Chem. Soc.* 1957. Pt. 1. P. 1417–1422.
29. Kilgour G.L., Ballou C.E. // *J. Am. Chem. Soc.* 1958. V. 80. P. 3956–3960.
30. Ballou C.E., Pizer L.I. // *J. Chem. Soc.* 1960. V. 82. P. 3333–3335.
31. Gigg R., Warren C.D. // *J. Chem. Soc. (C)*. 1969. № 18. P. 2367–2371.
32. Кляцицкий Б.А., Пименова В.В., Башкатова А.И., Желвакова Э.Г., Соколов С.Д., Швец В.И., Евстигнеева Р.П., Преображенский Н.А. // *Журн. общ. химии*. 1970. Т. 40. С. 2482–2489.
33. Molotkovsky J.G., Bergelson L.D. // *Tetrahedron Lett.* 1971. № 50. P. 4791–4794.
34. Козлова С.П., Пекарская И.С., Кляцицкий Б.А., Швец В.И., Евстигнеева Р.П. // *Журн. общ. химии*. 1972. Т. 42. С. 702–708.
35. Iselin B.M. // *J. Am. Chem. Soc.* 1949. V. 71. P. 3822–3825.
36. Angyal S.J., Murdoch J.S., Tate M.E. // *Proc. Chem. Soc.* 1960. № 12. P. 416.
37. Angyal S.J., Tate M.E. // *J. Chem. Soc.* 1961. № 9. P. 4122–4128.
38. Крылова В.Н., Кобелькова Н.М., Олейник Г.Ф., Швец В.И. // *Журн. орган. химии*. 1980. Т. 16. С. 62–68.
39. Shvets V.I., Klyashchitskii B.A., Stepanov A.E., Evstigneyeva R.P. // *Tetrahedron*. 1973. V. 29. P. 331–340.
40. Bergelson L.D., Molotkovsky J.G. // *Chem. Phys. Lipids*. 1973. V. 11. P. 135–147.
41. Mercier D., Barnett J.E.G., Gero S. // *Tetrahedron*. 1969. V. 25. P. 5681–5687.
42. Тарусова Н.Г., Грошева В.В., Козлова С.П., Тенлинская Р.Б., Преображенский Н.А. // *Журн. орган. химии*. 1968. Т. 4. С. 967–971.
43. Billington D.C., Baker R., Kulagowski J.J., van Mawer M. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987. P. 314–316.
44. Russel M.G.N., Baker R., Billington D.C. // *Carbohydr. Res.* 1992. V. 324. P. 263–268.
45. Desai T., Fernandez-Mayoralas A., Gigg J., Gigg R., Payne S. // *Carbohydr. Res.* 1992. V. 234. P. 157–175.

46. Noble N.J., Cooke A.M., Potter B.V.L. // *Carbohydr. Res.* 1992. V. 234. P. 177-187.
47. Крылова В.Н., Горнаева Н.П., Олейник Г.Ф., Швец В.И. // *Журн. орган. химии.* 1980. Т. 16. С. 315-322.
48. Angyal S.J., Russel A.F. // *Austral. J. Chem.* 1969. V. 22. P. 391-404.
49. Ozaki S., Watanabe Y., Ogasawara T., Kondo Y., Shiotani N., Nishii H., Matsuki T. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. P. 3157-3160.
50. Stepanov A.E., Runova O.B., Schlewer G., Spiess B., Shvets V. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. P. 5125-5128.
51. Степанов А.Е., Рунова О.Б., Крылова В.Н., Швец В.И., Бочков В.Н., Шлевер Ж., Спиесс Б. // *Биоорган. химия.* 1991. Т. 177. С. 258-267.
52. Vacca J.P., Solms S.J., Huff J.R. // *J. Am. Chem. Soc.* 1987. V. 109. P. 3478-3479.
53. Falck J.R., Yadagiri P. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. P. 5851-5852.
54. Ozaki S., Konho M., Nakahira H., Bunga M., Watanabe Y. // *Chem. Lett.* 1988. № 1. P. 77-80.
55. Billington D.C., Baker R. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987. № 13. P. 1011-1013.
56. Solms S.J., Vacca J.P., Huff J.R. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. P. 4503-4506.
57. Kozikowski A.P., Ognyanov V.I., Fauq A.H., Nahorski S.R., Wilcox R.A. // *J. Am. Chem. Soc.* 1993. V. 115. P. 4429-4434.
58. Ozaki S., Kondo Y., Nakahira H., Yamaoka S., Watanabe Y. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. P. 4691-4694.
59. Watanabe Y., Nakahira H., Bunya M., Ozaki S. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. P. 4691-4694.
60. Salamonczyk G.M., Pietrusiewicz K.M. // *Tetrahedron Lett.* 1994. V. 35. P. 4233-4234.
61. Watanabe Y., Komoda Y., Ebisuya K., Ozaki S. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. P. 255-256.
62. Garegg P.J., Redberg T., Stawinski J., Stromberg R. // *Chem. Scr.* 1985. V. 25. P. 280-282.
63. Garegg P.J., Lindh I., Redberg T., Stawinski J., Stromberg R., Henrichson C. // *Tetrahedron Lett.* 1986. V. 27. P. 4055-4058.
64. Lindh I., Stawinski J. // *J. Org. Chem.* 1989. V. 54. P. 1338-1342.
65. Dreef C.E., van der Marel G.A., van Boom J.H. // *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1987. V. 106. P. 512-513.
66. Шастина Н.С., Эйлиман Л.И., Степанов А.Е., Швец В.И. // *Биоорган. химия.* 1995. Т. 21. С. 641-650.
67. Perich J.W., Johns R.B. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. P. 101-102.
68. Perich J.W., Johns R.B. // *Synthesis.* 1987. P. 142-144.
69. Yu K.L., Fraser-Reid B.A. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. P. 979-982.
70. Нифантьев Э.Е., Предводителев Д.А. // *Успехи химии.* 1994. Т. 63. С. 73-92.
71. Нифантьев Э.Е., Грачев М.К. // *Успехи химии.* 1994. Т. 63. С. 602-637.
72. Desai T., Gigg J., Gigg R., Payne S. // *Carbohydr. Res.* 1992. V. 228. P. 65-79.
73. Gou D.-M., Liu Y.-C., Cheu C.-S. // *Carbohydr. Res.* 1992. V. 234. P. 51-64.
74. Marecek J.F., Estevez V.A., Prestwich G.D. // *Carbohydr. Res.* 1992. V. 234. P. 65-73.
75. Falck J.R., Abdali A. // *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* 1993. V. 3. P. 717-720.
76. Riley A.M., Payne R., Potter B.V.L. // *J. Med. Chem.* 1994. V. 37. P. 3918-3927.
77. Desai T., Gigg J., Gigg R., Martin-Zamora E. // *Carbohydr. Res.* 1994. V. 262. P. 59-77.
78. Watanabe Y., Ogasawara T., Shiotani N., Ozaki S. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. P. 2607-2610.
79. Dathu B., Honalla D., Wolf R. // *Can. J. Chem.* 1988. V. 66. P. 2965.
80. Letsinger R.L., Lunsford W.B. // *J. Am. Chem. Soc.* 1976. V. 98. P. 3655-3661.
81. Matteucci M.D., Caruthers M.H. // *Tetrahedron Lett.* 1980. V. 21. P. 719-722.
82. Dreef C.E., van der Marel G.A., van Boom J.H. // *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* 1987. V. 106. P. 161-162.
83. Reese C.B., Ward J.G. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. P. 2309-2312.
84. Hamblin M.R., Potter B.V.L., Gigg R. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1987. № 8. P. 626-627.
85. Cooke A.M., Potter B.V.L., Gigg R., Hill M. // *Tetrahedron Lett.* 1987. V. 28. P. 2305-2308.
86. Cooke A.M., Gigg R., Potter V.B.L. // *Biochem. Soc. Trans.* 1987. V. 15. P. 904-906.
87. Meek J.L., Davidson F., Hobbs F.W. // *J. Am. Chem. Soc.* 1988. V. 110. P. 2317.
88. 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. P. 395-397.
89. Watanabe Y., Ogasawara T., Ozaki S., Hirata M. // *Carbohydr. Res.* 1994. V. 258. P. 87-92.
90. Yuan C., Zhai H., Li Y., Wang S. // *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 1992. V. 69. P. 71-74.
91. Cooke A.M., Noble N.J., Payne S., Gigg R., Potter B.V.L. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1989. P. 269.
92. Cooke A.M., Noble N.J., Gigg R., Willcocks A.L., Strupish J., Nahorski S.R., Potter B.V.L. // *Biochem. Soc. Trans.* 1989. V. 16. P. 992.

Biologically Active myo-Inositol Phosphates (Review)

A. E. Stepanov and V. I. Shvets

Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

Abstract—The main problems and results of synthetic studies of biologically important myo-inositol phosphates were discussed. The development of the methods of synthesis was shown, and current trends in the methodology of obtaining myo-inositol phosphates by chemical methods were considered.

Key words: myo-inositol, myo-inositol phosphates, phosphorylation.