



УДК 547.655.1'418.057

ФОСФОРНЫЕ ЭФИРЫ 2-МЕТИЛ-3-ФИТИЛНАФТОГИДРОКИНОНА-1,4 (ДИГИДРОВИТАМИНА K₁)

*Жукова Е. Э., Захарова Е. И., Сарычева И. К.,
Евстигнеева Р. П.*

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

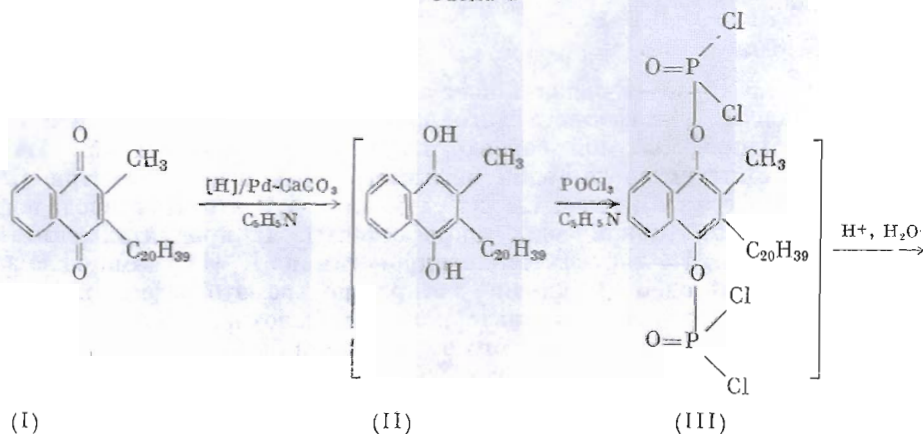
Изучено фосфорилирование дигидровитамина K₁ хлорксидом фосфора. Установлено, что получение 1,4-дифосфата дигидровитамина K₁ сопровождается частичным образованием симметричного пирфосфата дигидровитамина K₁ и 4-монофосфата дигидровитамина K₁, идентификация которых достигнута сравнением их спектральных характеристик с соответствующими показателями синтетических образцов. Осуществлен синтез других фосфорсодержащих производных дигидровитамина K₁: циклического фосфата дигидровитамина K₁, 1-монофосфата дигидровитамина K₁ и фосфата нафто-токоферола.

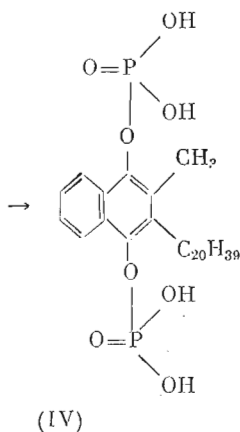
Фосфорные эфиры витамина K₁ и близкие им по структуре фосфаты убихинонов, пластохинонов и др. рассматриваются в качестве промежуточных соединений в процессах окислительного фосфорилирования и переноса электронов в дыхательной цепи [1]. Наряду с этими общими свойствами фосфатов липидных хинонов они интересны с точки зрения их специфического фармакологического действия: отмечена антигеморрагическая активность фосфорных эфиров дигидровитамина K₁ [2, 3], причем 1,4-дифосфат дигидровитамина K₁ (IV) и 4-монофосфат дигидровитамина K₁ (VIII), оказывая быстрый терапевтический эффект при инъекционном введении, обладают менее пролонгированным действием по сравнению с эмульсией витамина K₁.

Однако эти соединения не выделены из биологических объектов. Единственным способом их получения является синтез, который основывается на введении в молекулу нафтогидрохинона (гидрохинона, хроманола и т. п.) фосфатных групп. С этой целью используют реакции нуклеофильного замещения у атома фосфора в активированных фосфатах, применяемых также в синтезах других биологически активных соединений (нуклеотиды, коферменты, фосфолипиды и т. п.) [4, 5].

Гидрохиноновую систему обычно фосфорилируют фосфорными кислотами, их эфирами и ангидридами, хлорксидом фосфора и хлорангидридами замещенной фосфорной кислоты, а также вторичными фосфитами [6, 7]. Нами был осуществлен синтез 1,4-дифосфата дигидровитамина K₁ [8] с использованием в качестве фосфорилирующего агента хлороксида фосфора в пиридине (схема 1).

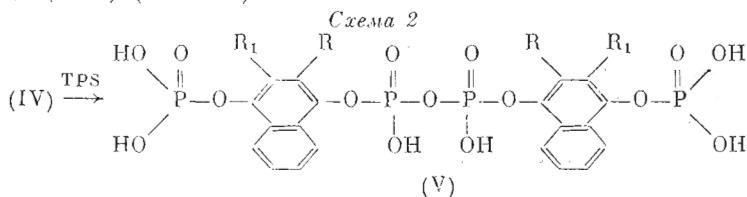
Схема 1





Фосфорилирование дигидровитамина K_1 (II) хлороксидом фосфора удобно в экспериментальном отношении, однако может сопровождаться побочными реакциями. Нами с помощью ТСХ и ^{31}P -ЯМР-спектроскопии было зафиксировано образование двух примесных соединений: А и Б. Специфическая реакция с молибденовым реагентом [9] при обнаружении на тонкослойных хроматограммах и значения хроматографической подвижности (см. табл. 2.) позволили считать вещество А пиррофосфорным производным 2-метил-3-фитилнафтогидрохинона-1,4, соединение же Б могло быть либо монофосфорным производным, либо диэфиром фосфорной кислоты. Применение избытка хлороксида фосфора и сухих растворителей практически исключало побочные реакции при фосфорилировании дигидровитамина K_1 . Контроль этой реакции с помощью ^{31}P -ЯМР-спектроскопии подтвердил данное предположение. Таким образом, возникновение соединений А и Б могло иметь место в ходе гидролиза промежуточного тетрахлордифосфата (III) (схема 1) за счет реакций конденсации соединения (III) с его частично гидролизованной формой и отщепления фосфатной группы с образованием пиррофосфорных и монофосфорных производных дигидровитамина K_1 , а также его фосфодиэфиров. С целью отнесения выделенных примесей к одному из этих производных был осуществлен синтез возможных побочных соединений и проведена их идентификация.

Синтез пиррофосфорного производного дигидровитамина K_1 (соединения А) основывался на межмолекулярной конденсации 1,4-дифосфата дигидровитамина K_1 (IV) в присутствии триизопропилбензолсульфохлорида (TPS) (схема 2).



где а — $R = \text{CH}_3$, $R_1 = \text{C}_{20}\text{H}_{39}$ или
 б — $R = \text{C}_{20}\text{H}_{39}$, $R_1 = \text{CH}_3$.

Образование $\text{P}-\text{O}-\text{P}$ -связи может происходить при различной ориентации молекул 1,4-дифосфата дигидровитамина K_1 (IV) относительно друг друга. Пиррофосфатной связью могут быть соединены как 1,4'-, 1,1'- и 4,4'-атомы углерода (один несимметричный и два симметричных линейных пиррофосфата), так и 1,4' : 1',4- и 1,4' : 4,1'-атомы углерода нафталиновых циклов (циклические пиррофосфаты). В продуктах синтеза наряду с исходным 1,4-дифосфатом дигидровитамина K_1 (IV) нами было зафиксировано лишь одно соединение, которое по хроматографической подвижности и спектральным характеристикам было идентично соединению А (табл. 1 и 2). Структура этого пиррофосфата была определена на основании данных его ^{31}P -ЯМР-спектра. Соединение А и синтезированный пиррофосфат имели в спектре два синглета с хим. сдвигами δ 17,9 и 6,0 м.д.

Спектральные характеристики фосфорных эфиров дигидровитамина K₁

Соединение	УФ-спектр (метанол) $\lambda_{\text{макс}}, \text{нм}$ ($E_{1\%}^{1\text{см}}$)	ИК-спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$	^{31}P -ЯМР-спектр ($\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$, 1:1), $\delta, \text{м.д.}$
А	235 (660)	1260 (P=O), 1110 (P-O-C), 1050 (P-O-C), 970 (P-O-P)	17,9 6,0
Б	240 (810)	2970 (CH_3-), 1260 (P=O), 1100 (P-O-C), 1060 (P-O-C)	4,5
(IV)	235 (1062)	1260 (P=O), 1100 (P-O-C)	5,0
(V)	236 (660)	1260 (P=O), 1110 (P-O-C), 1050 (P-O-C), 970 (P-O-P)	17,9 6,0
(VI)	237 (570)	1260 (P=O), 1090 (P-O-C), 1040 (P-O-C)	9,2
(VII)	241 (790)	1260 (P=O), 1100 (P-O-C)	3,2
(VIII)	240 (810)	2970 (CH_3-), 1260 (P=O), 1100 (P-O-C), 1060 (P-O-C)	4,5
(IX) методы А и Б	245 (700)	1260 (P=O), 1100 (P-O-C)	1,7

Данные ^{31}P -ЯМР-спектров 1- и 4-монофосфатов дигидровитамина K₁ показали, что фосфатные группы неэквивалентны (табл. 1). Этот факт, а также синглетность сигналов в ^{31}P -ЯМР-спектре изучаемых пирофосфатов позволили сделать вывод, что соединение А, как и синтезированный пирофосфат (V), имеет симметричную структуру (V), в которой P—O—P-связь расположена между 1,1'- или 4,4'-атомами углерода нафтогидрохиноновой системы. Что касается возможности приписать веществу А структуру циклического пирофосфата (симметричного или несимметричного), то она была отвергнута. Во-первых, по хроматографической подвижности такое соединение должно быть близким к 1,4-дифосфату дигидровитамина K₁ (IV); во-вторых, титрование соединений А и (V) раствором метилата натрия в метаноле, проведенное по методике [10], подтвердило наличие в их структуре шести кислотных гидроксильных групп. Расщепление пи-

Таблица 2

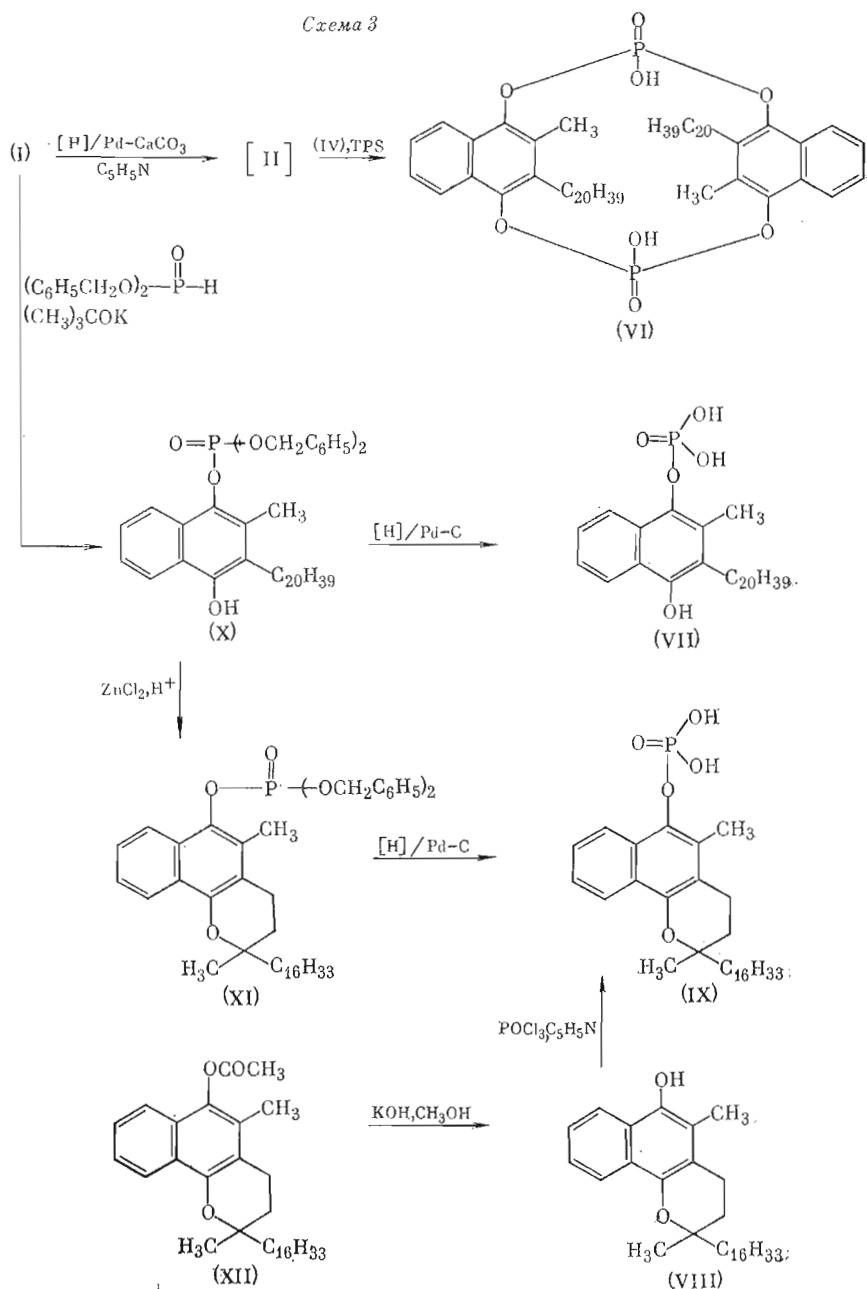
Физико-химические свойства фосфорных эфиров дигидровитамина K₁

Соединение	Т. пл., °C	ТСХ R_f (система А)	Найдено, %			Брутто-формула	Вычислено, %		
			С	Н	Р		С	Н	Р
А	—	0,28	61,57	8,29	10,19	$\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{O}_{15}\text{P}_4$	61,68	8,18	10,26
Б	126–128	0,66	69,83	9,32	5,76	$\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{P}$	69,90	9,27	5,82
(IV)	198–200	0,56	60,75	8,20	10,04	$\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{P}_2$	60,77	8,23	10,11
(V)	—	0,28	61,59	8,21	10,18	$\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{O}_{15}\text{P}_4$	61,68	8,18	10,26
(VI)	—	0,72	72,15	9,31	6,00	$\text{C}_{62}\text{H}_{98}\text{O}_8\text{P}_2$	72,34	9,21	6,02
(VII)	114–116	0,66	69,79	9,22	5,71	$\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{P}$	69,90	9,27	5,82
(VIII)	126–128	0,66	69,85	9,33	5,76	$\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{P}$	69,90	9,27	5,82
(IX)									
метод А	146–147	0,70	69,75	9,29	5,76	$\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{P}$	69,90	9,27	5,82
метод Б	146–147	0,70	69,82	9,31	5,74	$\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{P}$	69,90	9,27	5,82

рофосфата известными методами [11—14] приводит к исходному 1,4-дифосфату дигидровитамина K₁ (IV). Из них наиболее удобен метод с использованием уксусного ангидрида в пиридине [11], так как в других случаях отмечалось не только разложение пирофосфата (V), но и частичная деградация 1,4-дифосфата (IV).

Второму соединению, Б, на основании спектральных характеристик и элементного анализа (см. табл. 1 и 2) могло быть приписано несколько структур: циклического фосфата дигидровитамина K₁ (VI), 1- и 4-монофосфатов дигидровитамина K₁ (VII) и (VIII) и фосфата нафтокоферола (IX). С целью идентификации соединения Б, образующегося при получении 1,4-дифосфата дигидровитамина K₁ (IV), был осуществлен направленный синтез всех предполагаемых побочных соединений (схемы 3 и 4).

Соединение (VI) было получено взаимодействием дигидровитамина K₁ (II) с активированным с помощью TPS 1,4-дифосфатом дигидровитамина K₁ (IV) (схема 3).

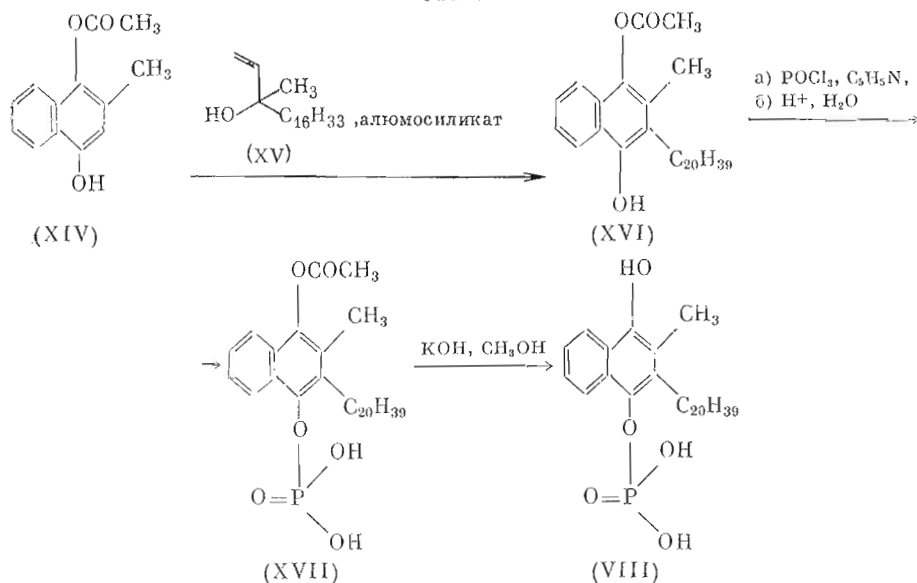


В ходе синтеза циклического фосфата (VI) возможно образование 1,1' : 4,4'- и 1,4' : 4,1'-диэфира. Идентификация синтезированного фосфата (VI) осуществлялась по данным ИК-, УФ- и ^{31}P -ЯМР-спектроскопии и хроматографической подвижности (табл. 1 и 2). В спектре ^{31}P -ЯМР соединения (VI) было зафиксировано наличие одного сигнала с хим. сдвигом 9,2 м.д. Учитывая различия фосфатов при С-1 и С-4 нафтогидрохиноновой системы, выделенному соединению можно приписать только структуру с неодинаковыми заместителями у фосфатных групп и одной осью симметрии второго порядка. Таким образом, в ходе конденсации 1,4-дифосфата дигидровитамина K_1 (IV) с дигидровитаминном K_1 (II) происходит ориентация молекул с преимущественным образованием циклического фосфата (VI).

Синтез 1-монофосфата дигидровитамина K_1 (VII) проводили на основе известного метода фосфорилирования *n*-хинонов с использованием вторичных арилфосфитов [15]. Витамин K_1 (I) при действии дибензилфосфита в присутствии *трет*-бутилата калия превращали в 1-добензилфосфат (X), который мягким каталитическим гидрированием над палладием на угле переводили в 1-монофосфат (VII) (схема 3). Структура синтезированного соединения (VII) определена нами по спектральным данным, хроматографической подвижности в системе А (см. табл. 1 и 2), а также направленным превращением его эфира (X) в фосфат нафтотокоферола (IX) (схема 3). Фосфат нафтотокоферола (IX) был также получен из ацетата нафтотокоферола (XII) путем его дезацетилирования и последующего фосфорилирования промежуточного нафтотокоферола (XIII) хлороксидом фосфора (схема 3). Синтезированные образцы нафтотокоферола (IX) имели идентичные спектральные, хроматографические и физико-химические характеристики (см. табл. 1 и 2).

В качестве исходного соединения для синтеза 4-монофосфата дигидровитамина K_1 (VIII) был взят моноацетат менадиола (XIV), который конденсировали с изофитолом (XV) при катализе алюмосиликатом [16] (схема 4).

Схема 4



Полученный при этом 1-моноацетат дигидровитамина K_1 (XVI) далее фосфорилировали хлороксидом фосфора. Промежуточный 1-ацетокси-2-метил-3-фитилнафтил-4-фосфат (XVII) путем удаления ацетильной группы превращали в целевое соединение (VIII). Специфическая реакция на свободный фенольный гидроксил с динитридом железа [17] и данные ИК-, УФ- и ^{31}P -ЯМР-спектров позволили охарактеризовать полученное вещество как 4-монофосфат дигидровитамина K_1 (VIII) (см. табл. 1 и 2).

Сравнение физико-химических характеристик выделенного соединения Б с соответствующими показателями синтезированных соединений

(VI)—(IX) (см. табл. 1 и 2) позволило идентифицировать его как 4-монофосфат дигидровитамина K_1 (VIII).

Таким образом, при синтезе 1,4-дифосфата дигидровитамина K_1 (IV) путем фосфорилирования дигидровитамина K_1 (II) хлороксидом фосфора и последующего гидролиза промежуточного тетрахлордифосфата (III) образуются побочные продукты — симметричный пиррофосфат дигидровитамина K_1 (V) и 4-монофосфат дигидровитамина K_1 (VIII).

Экспериментальная часть

Для ТСХ и колоночной хроматографии применяли силуфол UV-254 (ЧССР) и силикагель L 40/100 и 100/160 мкм (ЧССР), а также сефадекс LH-20 (25—100 мкм, Pharmacia, Швеция) в следующих системах растворителей: *трет*-бутанол — вода — 25% NH_4OH , 10 : 6 : 1 (А); пропанол — бутанол — 25% NH_4OH , 5 : 2 : 3 (Б); хлороформ (В); хлороформ — метанол, 4 : 1 (Г); метанол (Д); хлороформ-метанол, 20 : 1 (Е); толуол (Ж); гексан — эфир, 2 : 1 (З). ИК-спектры сняты на спектрофотометре Perkin — Elmer 257 (США) в таблетках КВг и в тонкой пленке, УФ-спектры — на спектрофотометре Hitachi EPS-3Т (Япония) в метаноле. Спектры ^{31}P -ЯМР записаны на спектрометре Bruker WP-60 (ФРГ) с фурье-преобразователем на ЭВМ В-НС 28 на рабочей частоте 24,29 МГц в смеси дейтерохлороформ — дейтерометанол, 1 : 1 (внешний стандарт — 85% фосфорная кислота). Титрование растворов соединений А и (V) проводили с использованием лабораторного цифрового рН-метра ОР-211/1 (Radelkis, ВНР). Базовым раствором для приготовления титранта служил 0,5 н. метилат натрия в метаноле (Applied Sci. Lab., USA).

1,4-Дифосфат дигидровитамина K_1 (IV) получали восстановлением 5,00 г витамина K_1 (I) с последующим фосфорилированием дигидровитамина K_1 (II) хлороксидом фосфора в пиридине и кислотным гидролизом промежуточного тетрахлордифосфата (III) по методике [10]. Выход 5,30 г (78,6%) (см. табл. 1 и 2). Выделение побочных соединений А (0,25 г, R_f 0,28 в системе А) и Б (0,12 г, R_f 0,66 в системе А) осуществляли препаративной ТСХ на пластинках с силикагелем L 40/100 мкм в системе А с последующей обработкой стобранных фракций ионообменной смолой КУ-2-8 в H^+ -форме (см. табл. 1 и 2).

Симметричный пиррофосфат дигидровитамина K_1 (V). К раствору 0,65 г 1,4-дифосфата дигидровитамина K_1 (IV) в 20 мл сухого тетрагидрофурана добавляли 0,97 г TPS в 20 мл сухого тетрагидрофурана. Реакционную массу перемешивали 24 ч без доступа влаги при 18—20° С. Контроль реакции осуществляли с помощью ТСХ в системе А (накопление пятна с R_f 0,28; обнаружение — молибденовым реагентом [9]). Смесь упаривали, остаток экстрагировали 20 мл эфира; остаток из экстракта высушивали 3 ч при 10 Па и 48—20° С. Остаток растворяли в 3 мл хлороформа и наносили на колонку (12 × 300 мм) с сефадексом LH-20. Примеси элюировали системой В, а основное вещество — системой Г, получали 0,22 г пиррофосфата (V) (см. табл. 1 и 2).

Циклический бисфосфат дигидровитамина K_1 (VI). 0,50 г витамина K_1 (I) в 5 мл сухого пиридина гидрировали над катализатором Линдлара в течение 1 ч до поглощения расчетного количества водорода (24,6 мл при нормальных условиях), катализатор отделяли, фильтрат прибавляли под аргоном к смеси 0,67 г 1,4-дифосфата дигидровитамина K_1 (IV) и 2,00 г TPS в 15 мл сухого пиридина. Смесь перемешивали 2 ч в атмосфере аргона, добавляли 2 мл воды, перемешивали еще 30 мин и упаривали. Остаток растворяли в 200 мл эфира, промывали 5 н. HCl (5 × 50 мл) и водой (3 × 50 мл) и упаривали. Остаток (2,50 г) разделяли хроматографией на колонке (30 × 700 мм) с сефадексом LH-20. Примеси элюировали системой В, основное вещество — системой Г. Получали 0,18 г (16,0%) циклического фосфата (VI) с R_f 0,72 (система А) (см. табл. 1 и 2).

1-Монофосфат дигидровитамина K_1 (VII). К раствору 1,58 г витамина K_1 (I) в 15 мл сухого бензола добавляли при перемешивании 1,07 г дибензилфосфита [18] в 2 мл сухого бензола, а затем 0,41 г *трет*-бутилата калия в 4 мл смеси 10% бензола в *трет*-бутаноле. Смесь перемешивали 6 ч в атмосфере аргона при 18—20° С, выпадал осадок. Смесь разбавляли 30 мл петролейного эфира (т. кип. 70—100° С), осадок отделяли и промывали 20 мл петролейного эфира. Фильтрат последовательно промывали водой (3 × 50 мл), 0,5 н. соляной кислотой (2 × 50 мл) и водой (3 × 50 мл), высушивали серно-кислым натрием и упаривали. Получали 1,68 г 1-добензилфосфата (X) (R_f 0,79; система Б), который растворяли в 20 мл абсолютного этанола и гидрировали 2 ч над 0,20 г 10% Pd/C; контроль осуществляли по поглощению расчетного количества H_2 (53,8 мл при нормальных условиях) и ТСХ в системе Б. Продукт реакции хроматографировали на колонке (30 × 480 мм) с сефадексом LH-20, примеси элюировали системой В, основное вещество — системой Д. Получали 0,95 г (74,6%) 1-монофосфата (VII) (см. табл. 1 и 2).

1-Ацетат дигидровитамина K_1 (XVI). Смесь 2,60 г моноацетата менадиола (XIV) [19] и 5,20 г алюмосиликата АШНЦ-3 в 50 мл толуола нагревали до 120—130° С в токе азота при интенсивном перемешивании. В течение 45 мин отгоняли воду, а затем по каплям в течение 30 мин добавляли 20 мл толуольного раствора 1,80 г изофитола (XV) [20], выдерживали 30 мин. Затем смесь фильтровали, промывая катализатор 50 мл толуола, фильтраты упаривали, остаток кристаллизовали из 50 мл гексана (12—16 ч при 0—5° С). Раствор отделяли от осадка непрореагировавшего ацетата (XIV), промывали 2% KOH (5 × 50 мл) и водой до рН 7, высушивали сернокислым натрием, упаривали и остаток сушили (4 ч при 10 Па и 20° С). Выход 1-ацетата дигидровитамина K_1 (XVI) 2,45 г

(80,6%). ТСХ: R_f 0,36 (система Ж). ИК-спектр (пленка), ν , см^{-1} : 1730 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 80,02; Н 10,10. $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 80,11; Н 10,18.

1-Ацетокси-2-метил-3-фитилнафтил-4-фосфат (XVII). К раствору 2,30 г хлороксида фосфора в 5 мл сухого пиридина добавляли при интенсивном перемешивании раствор 2,45 г 1-ацетата дигидрорвитамина K_1 (XVI) в 5 мл сухого пиридина, перемешивали 45 мин при $-5-0^\circ\text{C}$, затем выливали в 100 мл ледяной воды и экстрагировали эфиром (3×50 мл). Эфирный экстракт промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водный слой промывали эфиром (2×50 мл) и подкисляли конц. HCl до pH 2 и экстрагировали эфиром (2×50 мл). Экстракт упаривали и сушили (3 ч при 10 Па и 20°C). Получали 2,07 г (72,2%) фосфата (XVII). ТСХ: R_f 0,58 (система Б). УФ-спектр (метанол), $\lambda_{\text{макс}}$, нм: 240 ($\epsilon_{1\text{см}}^{1\%}$ 1260). ИК-спектр (пленка), ν , см^{-1} : 2970 (CH_3), 1720 ($\text{C}=\text{O}$), 1250 ($\text{P}=\text{O}$), 1110 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$), 1060 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$). ^{31}P -ЯМР-спектр (дейтерохлороформ—дейтерометанол, 1 : 1), δ , м. д.: 2,3. Найдено, %: С 68,87; Н 9,07; P 5,33. $\text{C}_{33}\text{H}_{51}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 68,96; Н 8,96; P 5,39.

4-Монофосфат дигидрорвитамина K_1 (VIII). 1,20 г 1-ацетокси-2-метил-3-фитилнафтил-4-фосфата (XVII) в 30 мл смеси гексана и эфира (1 : 1) обрабатывали 20 мин при 20°C 50 мл раствора KOH (3 г KOH в 5 мл воды разбавляли до объема 50 мл метанолом) в токе азота. Щелочной слой промывали 20 мл гексана, подкисляли 60 мл 1 н. HCl до pH 1, экстрагировали эфиром, экстракт упаривали и остаток сушили (2 ч при 10 Па и 20°C). Получали 0,56 г (50,0%) 4-монофосфата (VIII) (см. табл. 1 и 2).

Фосфат нафтотокоферола (IX). Метод А. Смесь 1,12 г 1-дигенилфосфата дигидрорвитамина K_1 (X) и 0,20 г хлористого цинка в 10 мл хлороформа кипятили 45 мин в токе азота (через 15 мин от начала реакции добавляли каплю конц. H_2SO_4). После завершения реакции (контроль ТСХ в системе Б) реакционную массу промывали водой (3×50 мл), 2 н. HCl (3×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (2×50 мл), сушили сернокислым натрием, упаривали до объема 2 мл и хроматографировали на силикагеле L 40/100 мкм. Примесь элюировали системой В, основное вещество — системой Е. Получали 0,75 г (65,3%) дигенилфосфата нафтотокоферола (XI), R_f 0,85 (система Б), который растворяли в 10 мл абсолютного этанола и гидрировали 1 ч над 0,10 г 10% Pd/C (контроль осуществляли с помощью ТСХ в системе Б). Из остатка хроматографией на силикагеле L 100/160 мкм (элюирование системой В, затем системой Д) получали 0,35 г (59,7%) фосфата нафтотокоферола (IX), R_f 0,61 (система Б) (см. табл. 1 и 2).

Метод Б. Раствор 0,40 г ацетата нафтотокоферола (XII) [21] в 10 мл этанола кипятили 2 ч с 0,01 мл конц. H_2SO_4 , добавляли 0,10 г алюмосиликата АШНЦ-3 и кипятили еще 40 мин (контроль осуществляли с помощью ТСХ в системе З). Смесь нейтрализовали 1,16 мл 25% NH_4OH и экстрагировали эфиром (2×25 мл). Экстракт промывали водой до pH 7, сушили сернокислым натрием и растворитель упаривали, получали 0,34 г (93,5%) нафтотокоферола (XIII), R_f 0,32 (система З), который растворяли в 5 мл сухого пиридина и добавляли по каплям при интенсивном перемешивании при -10°C к раствору 0,35 г (2,25 ммоль) хлороксида фосфора в 5 мл сухого пиридина. Реакция заканчивалась через 1 ч. Реакционную массу выливали на лед, добавляли 4 мл конц. HCl и 20 мл эфира. После отделения эфирного раствора водный слой промывали 30 мл эфира. Объединенные эфирные растворы промывали 10% HCl (3×30 мл), упаривали и удаляли следы воды отгонкой с бензолом, остаток сушили в вакууме (5 ч 10 Па и 20°C), хроматографией на силикагеле L 100/160 (элюирование системой В, затем системой Е) выделяли 0,20 г (50,0%) фосфата нафтотокоферола (IX) (см. табл. 1 и 2).

ЛИТЕРАТУРА

1. Murthy P. S. // World rev. nutr. diet. 1978. V. 31. P. 210—215.
2. Енишкева Д. А., Сарычева И. К., Жукова Е. Э., Евстигнеева Р. П., Тонконоженко В. И. // Хим.-фарм. журн. 1985. Т. XIX. № 2. С. 167—171.
3. Пат. 3051738 (США). 1962. НКИ 260—461.
4. Шабарова З. А., Богданов А. А. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов. М.: Химия, 1978. С. 480.
5. Химия биологически активных природных соединений / Ред. Евстигнеева Р. П., Преображенский Н. А. М.: Химия, 1976. С. 274—277.
6. Slotin L. A. // Synthesis. 1977. № 11. P. 737—752.
7. Нифантьев Э. Е. Химия фосфорорганических соединений. М.: МГУ, 1971. С. 58.
8. Евстигнеева Р. П. Тез. докл. на 2-м Международном симпозиуме по биофосфатам. Лодзь, 1986. С. 22.
9. Dittmer J. C., Lester R. L. // J. Lipid. Res. 1964. V. 5. № 1. P. 126—127.
10. Пат. 3065255 (США). 1962. НКИ 260—461.
11. Карпышев Н. Н., Бушнев А. С., Василенко И. А. // Биорган. химия. 1979. Т. 5. № 8. С. 1146—1150.
12. Khorana H. G., Vizsolyi J. P., Ralph R. K. // J. Amer. Chem. Soc. 1962. V. 84. № 3. P. 414—418.
13. Van Wazer J. R., Griffith E. J., Cullough J. F. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. № 2. P. 287—291.
14. Itoh T., Kaneko H. // J. Biochem. 1974. V. 75. № 6. P. 1291—1300.
15. Пат. 893172 (Великобритания). 1962. НКИ 2(3). С 3 А 12.
16. Щеголева А. А., Сарычева И. К., Евстигнеева Р. П. Синтез α -токоферола в присутствии цеолитсодержащих алюмосиликатов. Черкассы, 1982. Деп. в НИИТЭХИМ. 7.IX.82, № 4779-82.

17. Шмаль Э. Хроматография в тонких слоях. М.: Мир, 1964. С. 232.
18. Friedman O. M., Klass D. L., Seligman A. M. // J. Amer. Chem. Soc. 1954. V. 76 № 3. P. 916—917.
19. Kvila V., Weichet J., Trcka V. // Coll. Czech. Chem. Communs. 1957. V. 22. № 2. P. 583—586.
20. Маурит М. Е., Смирнова Г. В., Парфенов Э. А., Винковская Т. М., Преображенский Н. А. // Журн. общ. химии. 1962. Т. 32. № 8. С. 2483—2487.
21. Tishler M., Fieser L. F., Wendler N. L. // J. Amer. Chem. Soc. 1940. V. 62. № 8. P. 1982—1991.

Поступила в редакцию
11.II.1987
После доработки
18.VIII.1987

**2-METHYL-3-PHYTYLNAPIHTHOHYDROQUINONE-1,4
(DIHYDROVITAMIN K₁) PHOSPHATES**

ZHUKOVA E. Ye., ZAKHAROVA E. I., SARYCHEVA I. K., EVSTIGNEEVA R. P.

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

Dihydrovitamin K₁ upon phosphorylation with phosphoryl chloride has been shown to give not only its 1,4-diphosphate but also a symmetric pyrophosphate and 4-monophosphate, identified by spectral comparison with the authentic synthetic samples. Several other dihydrovitamin K₁ phosphorus-containing derivatives were also synthesised, viz. dihydrovitamin K₁ cyclic phosphate, dihydrovitamin K₁ 1-monophosphate, and naphthocopherol phosphate. Their compositions and structures were confirmed by IR, UV, ³¹P-NMR spectra and elemental analysis.