



УДК 547.241 + 547.953.057

© 1990 г.

*Э. Е. Нифантьев, Д. А. Предводителев, Е. Н. Расакина,
Г. Г. Козлова*

ДИОЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ. I. СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ФОСФАТИДИЛГОМОХОЛИНОВ И БИСФОСФАТИДНЫХ КИСЛОТ

Московский государственный педагогический институт им. В. И. Ленина

Предложен простой синтез диольных аналогов фосфатидилгомохолинов и бисфосфатидных кислот из доступного 2-оксо-2-(3-гидроксипропилокси)-1,3,2-диоксафосфоринана, который легко ацилируется хлорангидридами высших жирных кислот. Ацилоксипропилокси-диоксафосфоринан алкилирует триметиламин с образованием диольного фосфогомохолина и стеарат калия с образованием бис(пропиленгликоль)фосфатидной кислоты.

Диольные фосфолипиды — обширный класс природных липидов, функции которых в мембранных процессах до конца пока остаются недостаточно ясными. Однако установлено, что они обладают значительной и многообразной биологической активностью [1—3], причем в последние годы появились данные о применении таких липидов не только в мембранологии, но и в практической медицине. Так, они предложены для использования в качестве лекарственных, в частности противоопухолевых, препаратов (см., например, [4, 5]). Из-за небольшого содержания диольных фосфолипидов в природных источниках и трудности их выделения в индивидуальном виде по причине близости физико-химических свойств со свойствами глицерофосфолипидов и других родственных веществ актуальной задачей биоорганической химии остается разработка препаративных способов синтеза таких фосфолипидов.

Первый диольный фосфолипид — 2-ацилоксиэтилфосфохолин был синтезирован Бэром в 1953 г. [6]. Позднее получение ряда фосфолипидов этого класса, таких, как фосфатидные кислоты, фосфатидилхолины и -этанолламины, было неоднократно описано [1]. При этом применялись традиционные способы липидного синтеза — реакции производных пятивалентного фосфора (методы смешанных ангидридов и серебряных солей). В дальнейшем в этой области стали применяться новые методы создания фосфорного узла, первоначально разработанные при синтезе глицерофосфолипидов [7—13]. Примеры успешного использования новых методов в ряду диольных фосфолипидов даны в работах [14, 15]. К сожалению, мы еще не можем говорить о широком развитии этого направления, равно как и о разнообразии типов полученных диольных фосфолипидов.

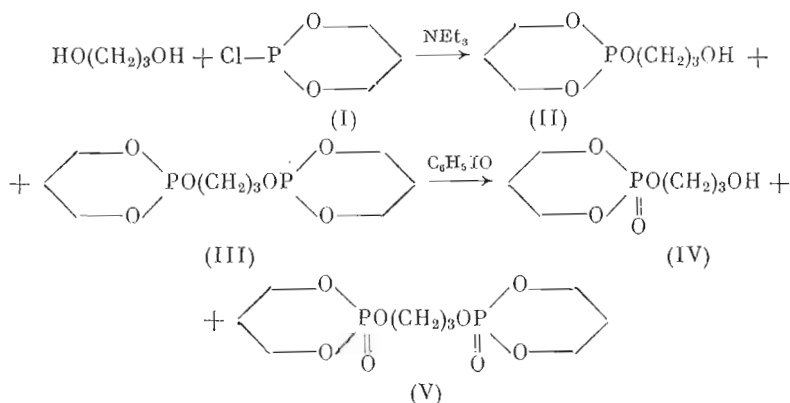
Учитывая сказанное, мы поставили задачу развить новые возможности синтеза природных и модифицированных диольных фосфолипидов с использованием современного арсенала химии трехвалентного фосфора.

В качестве первоначальных объектов исследования были выбраны диольные аналоги фосфатидилгомохолинов и бисфосфатидных кислот, а в качестве основной реакции — монофосфорилирование 1,3-пропандиола циклическими фосфитами. Промежуточно образующийся в этой реакции циклофосфит гликоля дал возможность использовать одно и то же ключевое соединение 2-оксо-2-(3-гидроксипропилокси)-1,3,2-диоксафосфоринан для синтеза двух разных классов диольных фосфолипидов. Существенно, что в процессе создания фосфолипидов мы проводили фосфорилирование не

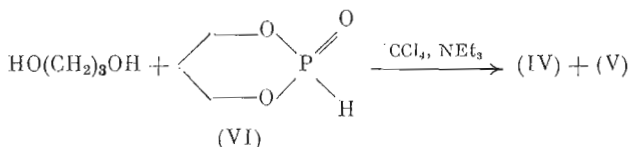
моноацилированных гликолей, как авторы более ранних работ [1], а самих гликолей с последующим ацилированием. Это увеличило выход липидов на исходный гликоль и существенно упростило схему синтеза.

Ранее в литературе было описано фосфорилирование незащищенных диолов пирокатехинхлорфосфитами [16] и ациклическими хлорфосфинитами [17], ацетилфосфитами [18] и кислыми фосфитами [19]; эти синтезы проводили с целью получения только дифосфорилированных продуктов. Монофосфорилированные диолы практически не были изучены в связи с возникающими трудностями при их получении или выделении. Так, при взаимодействии эквимольных количеств гликолей с ацетилфосфитами фиксировали в основном образование диэфиров, а кислые монофосфиты диолов при выделении и очистке циклизовались в процессе вакуумной перегонки.

Нами проведено препаративное фосфорилирование 1,3-пропандиола эквимольным количеством пропиленхлорфосфита (I) в присутствии триэтиламина. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ и ^{31}P -ЯМР. При этом был обнаружен сигнал только в фосфитной области, относящийся к соединениям (II, III). Отсутствие резонанса в спирофосфорановой области указывает на то, что фосфит (II) в условиях реакции не вступает в кольчато-цепную таутомерию с переносом протона от кислорода к фосфору. Ранее такой вид таутомерии обсуждался в литературе для близких по структуре оксалькилциклофосфитов [20]. Образующиеся моно- и дифосфиты (II, III) без выделения окисляли иодозобензолом до фосфатов (IV, V), которые были очищены колоночной хроматографией на силикагеле. В основном получен монофосфат (IV), выход которого составлял более 70%.



Получение фосфорилированных диолов (IV, V) нами было проведено также окислительным фосфорилированием по Тодду — Аттертону.

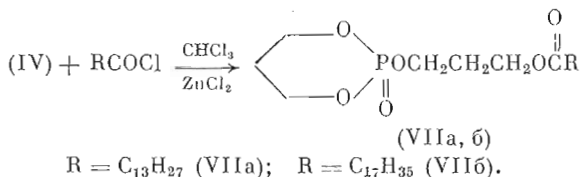


В качестве растворителя был использован CCl_4 , в котором хорошо растворялись исходные соединения. Было показано, что при медленном добавлении (~ 1 ч) пропиленфосфита (VI) к раствору смеси гликоля и триэтиламина в CCl_4 в результате реакции образуются моно- и диэфиры (IV, V). Если пропиленфосфит (VI) вводить в раствор гликоля с основанием в CCl_4 одновременно, то диэфир (V) не образуется — единственным продуктом реакции является моноэфир (IV). Этот экспериментальный факт, вероятно, можно объяснить тем, что при быстром добавлении кислого фосфита образующийся на первой стадии фосфорилирования моноэфир (IV), плохо растворимый в CCl_4 , в виде масла адсорбируется на выпадающем солянокислом триэтиламине и не конкурирует с гликолем за кислый фосфит. Следует отметить, что реакция крайне чувствительна даже к следам паров

воды, наличие которых приводит к образованию пирофосфата 1,3-пропиленгликоля ($\delta^{31}\text{P} = -20$ м.д.).

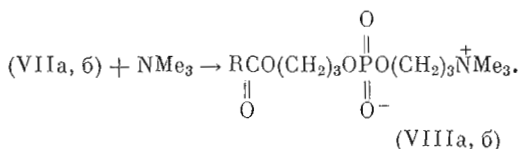
Циклические фосфаты (IV, V) выделены нами как индивидуальные соединения, что следует из данных спектров ^{31}P -ЯМР (синглеты в области $-6,09$ и $-6,82$ м.д.) [21] и результатов ТСХ. В спектрах ^1H -ЯМР этих соединений имеются характерные сдвиги аксиальных и экваториальных протонов в 5-м положении цикла (1,72 и 2,21 м.д.), отличающиеся от центральных метиленовых протонов в алкильной части молекулы (1,86 м.д.). В спектре монофосфата (IV) имеется также синглет в области 3,2 м.д., относящийся к протону ОН-группы.

Для перехода к объектам липидной химии нами проведено ацилирование свободной гидроксильной группы в оксипропиленгликофосфате (IV).



Ацилирование проводили хлорангидридами миристиновой и стеариновой кислот в хлороформе как в присутствии каталитических количеств безводного хлорида цинка, так и для сравнения традиционным методом в присутствии пиридина. Оказалось, что первый метод более удобен и результативен. По второму методу не удалось выделить эти фосфаты в препаративных количествах, видимо, потому, что в процессе реакции или обработки реакционной смеси водой для удаления хлоргидрата пиридина фосфоринановый цикл разрушается. Структура ацилоксипропиленгликофосфоринанов была установлена методом ^1H -ЯМР, которым показано наличие фосфатных и жирнокислотных остатков (см. «Экспериментальную часть»).

Алкилирование фосфатами (VIIa, б) триметиламина было использовано нами для получения неизвестных ранее ацилпропиленгликольфосфогомохолинов:



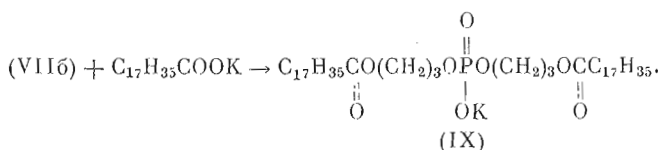
Выход липидов достигал 65%. Отметим высокую результативность этой реакции, благодаря которой выделение в аналитически чистом виде фосфогомохолинов (VIIIa, б) можно проводить без привлечения адсорбционной хроматографии.

В спектрах ^1H -ЯМР диольных фосфогомохолинов (VIIIa, б), имеющих в своем составе два структурно одинаковых пропиленовых фрагмента, проявлялся ряд особенностей в резонансах протонов этих радикалов. Так, центральные метиленовые протоны этих двух фрагментов и метиленовые протоны, находящиеся у атома фосфора, имели различные химические сдвиги (1,87; 2,09 и 3,86; 3,92 м.д. соответственно). В то же время их константы спин-спинового взаимодействия $^3J_{\text{P-H}}$ были одинаковы и составляли 7,35 Гц. Кроме того, характерная особенность спектров гомохолинов — синглет метиленовых протонов у атома азота в области 3,28 м.д.

Существенно, что сравнение выходов (до 40%) фосфогомохолинов (VIIIa, б) на исходный диол, полученных по предложенному методу, с выходами диольных фосфатидилхолинов (от 2 до 18%), синтезированных классическими реакциями [6, 22, 23], показывает большую результативность разработанного нами метода.

Отметим, что диольные фосфогомохолины с остатками стеариновой кислоты дают в воде эмульсии, а с остатками миристиновой кислоты — растворы, устойчивые в течение месяца.

Полученный циклофосфат (VIIб) оказался удобным исходным соединением также для получения еще одного фосфолипида — бисфосфатидной кислоты (IX). Синтез этого липида был проведен реакцией циклофосфата (VIIб) со стеаратом калия:



Калиевую соль фосфолипида (IX) очищали последовательной отмывкой ацетоном и хлороформом. Химический сдвиг фосфолипида (IX) в спектре ^{31}P -ЯМР соответствует диэфирам фосфорной кислоты. Так как молекула липида симметрична, то ее 1H -ЯМР-спектр в области резонанса метиленовых протонов пропиленовых радикалов оказался прост: центральные метиленовые протоны, а также метиленовые протоны у атома фосфора двух ее пропиленовых фрагментов имели одинаковые химические сдвиги и константы $^3J_{P-H}$.

Экспериментальная часть

Спектры 1H -ЯМР растворов соединений (II—VIII) в дейтерохлороформе, а соединения (IX) в смеси дейтерохлороформ — дейтерометанол (1 : 1) записаны на приборе Bruker WH-400 (400 МГц). Отнесение сигналов протонов проведено на основании данных двойного магнитного резонанса. Спектры ^{31}P -ЯМР соединений (II—VIII) в хлороформе, а соединения (IX) в смеси хлороформ — метанол (1 : 1) получены на спектрометре Bruker WP-80SY на частоте 32,4 МГц относительно внешнего стандарта — 85%-ной фосфорной кислоты.

Все синтезы с применением соединений трехвалентного фосфора проводили в атмосфере сухого аргона.

Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле L 100/400 (ЧССР), ТСХ — на пластинах Silufol с использованием систем бензол — диоксан, 3 : 1 (А), хлороформ — метанол, 5 : 1 (Б), хлороформ — метанол — вода, 65 : 25 : 4 (В). Обнаружение веществ на пластинах проводили молибденовым синим [24], а также их прокаливанием.

1,3-Пропиленхлорфосфит (I) получали по методу [25], а 1,3-пропиленфосфит (VI) — по методу [26]. Эти соединения имели указанные в литературе константы.

2-Оксо-2-(3-гидроксипропилокси)-1,3,2-диоксафосфоринан (IV) и 1,3-бис-О-(2-оксо-1,3,2-диоксафосфоринан)пропилен (V). а. К раствору смеси 2,9 г 1,3-пропиленгликоля и 3,9 г триэтиламина в 7 мл сухого бензола добавляли по каплям при перемешивании и охлаждении до 10° С раствор 5,4 г 1,3-пропиленхлорфосфита (I) в 5 мл бензола. Затем поднимали температуру до комнатной и выдерживали реакционную смесь 1 ч, хлоргидрат амина отсасывали. К раствору фосфитов (II, III) (^{31}P -ЯМР, 129,8 м. д.; R_f 0,51 в системе Б) добавляли 9,0 г иодозобензола и нагревали 2 ч при 80° С, раствор охлаждали, отделяли непрореагировавший иодозобензол фильтрованием, а бензол отгоняли в вакууме. Выделение фосфатов (IV, V) (вязкие масла) проводили на колонке с силикагелем, элюируя фосфат (V) хлороформом, а фосфат (IV) системой хлороформ — метанол, 10 : 1. Выход фосфата (IV) 5,3 г (71 %), n_D^{20} 1,4552, R_f 0,52 (Б). Спектр 1H -ЯМР (δ , м. д.): 1,72 м, 2,21 м (2H, $OCH_2CH_2CH_2OR$), 1,86 м (2H, $POCH_2CH_2CH_2OH$), 3,20 с (1H, OH), 3,68т (2H, CH_2OH), 4,18м (2H, $POCH_2CH_2CH_2OH$, $^3J_{P-H}$ 8,3 Гц), 4,33 м (4H, $OCH_2CH_2CH_2OR$). Спектр ^{31}P -ЯМР (δ , м. д.): —6,09 с. Найдено, %: С 36,61; Н 6,68; Р 15,73. $C_6H_{13}O_5P$. Вычислено, %: С 36,75; Н 6,63; Р 15,81. Выход фосфата (V) 1,45 г (12 %), n_D^{20} 1,4655, R_f 0,66 (Б). Спектр 1H -ЯМР (δ , м. д.): 1,73 м, 2,20 м (4H, $OCH_2CH_2CH_2OR$), 2,06 м (2H, $POCH_2CH_2CH_2OR$), 4,18 м (4H,

$\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$, $^3\text{J}_{\text{P-H}}$ 7,35 Гц), 4,33 м, 4,36 м (8Н, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$).

Спектр ^{31}P -ЯМР (δ , м.д.): —6,82 с. Найдено, %: С 33,95; Н 5,63; Р 19,59. $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_5\text{P}_2$. Вычислено, %: С 34,19; Н 5,69; Р 19,61.

б. К раствору 0,5 г 1,3-пропиленгликоля и 0,67 г триэтиламина в 5 мл CCl_4 при 10° С добавляли в течение 1 ч по каплям при перемешивании 0,8 г 1,3-пропиленфосфита (VI) в 4 мл CCl_4 . Затем температуру реакционной смеси повышали до комнатной и перемешивали 4 ч. Выпавший осадок хлоргидрата триэтиламина отсасывали, промывали ацетоном, раствор упаривали и выделяли фосфаты как описано в методе «а». Выход фосфата (IV) 0,83 г (65%), а фосфата (V) 0,25 г (20,5%).

в. К раствору 0,5 г 1,3-пропиленгликоля и 0,67 г триэтиламина в 5 мл CCl_4 при 0° С добавляли при интенсивном перемешивании одномоментно 0,8 г 1,3-пропиленфосфита (VI) в 4 мл CCl_4 , температуру реакционной смеси повышали до комнатной и перемешивали 5 ч. Образовавшийся моноэфир (IV) выделяли как описано в методе «а». Выход фосфата (IV) 1,05 г (85%).

2-Оксо-2-(3-миристоилоксипропилокси)-1,3,2-диоксафосфоринан (VIIa). К раствору 0,5 г фосфата (IV) в 5 мл сухого хлороформа добавляли 0,65 г миристоилхлорида, 0,03 г безводного хлорида цинка и выдерживали реакционную смесь в токе аргона при комнатной температуре 24 ч. Растворитель упаривали, а фосфат (VIIa) выделяли на колонке с силикагелем, элюируя системой бензол — диоксан, 5 : 1. Выход 0,77 г (75%), т. пл. 41—42° С, R_f 0,43 (А), 0,73 (Б). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0,83 т (3Н, CH_3), 1,25 м (20Н, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}$), 1,57 м (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 1,73 м, 2,21 м (2Н, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 2,01 м (2Н, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 2,26 т (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 4,14 м (2Н, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$, $^3\text{J}_{\text{P-H}}$ 6,25 Гц), 4,15 м (2Н, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 4,34 м (4Н, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}$). Спектр ^{31}P -ЯМР (δ ,

м. д.); —7,97 с. Найдено, %: С 59,01; Н 9,49; Р 7,59. $\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 59,13; Н 9,6; Р 7,63.

2-Оксо-2-(3-стеарилоксипропилокси)-1,3,2-диоксафосфоринан (VIIб). Аналогично синтезу фосфата (VIIa) из 0,5 г фосфата (IV) и 0,8 г стеарилохлорида получали фосфат (VIIб). Выход 0,85 г (73%), т. пл. 50—51° С. Спектр ^1H -ЯМР аналогичен спектру фосфата (VIIa), кроме интегральной интенсивности области 1,25 м.д. (метиленовые протоны жирнокислотного остатка), которая больше на 8Н. Спектр ^{31}P -ЯМР (δ , м.д.); —7,81 с. Найдено, %: С 62,31; Н 10,01; Р 6,61. $\text{C}_{24}\text{H}_{47}\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 62,35; Н 10,16; Р 6,7.

3-Миристоилоксипропилендиол-1-О-фосфогомохолин (VIIIa). Раствор 0,3 г циклофосфата (VIIa) и 0,5 г триметиламина в 5 мл абсолютного бензола нагревали в запаянной ампуле 20 ч при 115—120° С. Выпавшие из раствора при охлаждении до 20° С бесцветные кристаллы фильтровали, растворяли в метаноле, отделяли нерастворимые примеси, а метанол упаривали. Затем остаток последовательно промывали бензолом и ацетоном и сушили 1 ч при 50° С в вакууме 130 Па. Выход 0,22 г (65%), т. пл. 252—253° С, R_f 0,00 (Б), 0,12 (В). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0,85 т (3Н, CH_3), 1,23 м (20 Н, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{10}$), 1,55 м (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COO}$), 1,87 м (2Н, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 2,09 м (2Н, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_3$), 2,24 м (2Н, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$), 3,28 с (9Н, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$), 3,68 м (2Н, CH_2NMe_3), 3,86 м (2Н, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$, $^3\text{J}_{\text{P-H}}$ 7,35 Гц), 3,92 м (2Н, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_3$, $^3\text{J}_{\text{P-H}}$ 7,35 Гц), 4,11 т (2Н, $\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$). Спектр ^{31}P -ЯМР (δ , м.д.): 0,00 с. Найдено, %: С 59,21; Н 10,25; Р 6,48. $\text{C}_{23}\text{H}_{48}\text{NO}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 59,37; Н 10,31; Р 6,66.

3-Стеарилоксипропилендиол-1-О-фосфогомохолин (VIIIб). Аналогично синтезу липида (VIIIa) из 0,3 г циклофосфата (VIIб) и 0,5 г триметиламина получили фосфогомохолин (VIIIб). Выход 0,2 г (63%), т. пл. 244—245° С. Спектр ^1H -ЯМР аналогичен спектру соединения (VIIIa), кроме интегральной интенсивности метиленовых протонов жирнокислотного остатка в области 1,23 м.д., которая больше на 8Н. Спектр ^{31}P -ЯМР (δ , м.д.):

0,03с. Найдено, %: С 61,93; Н 10,61; Р 5,74. $C_{27}H_{56}NO_6P$. Вычислено, %: С 62,20; Н 10,74; Р 5,95.

Калиевая соль бис(3-стеароилоксипропилокси)фосфорной кислоты (IX). Смесь 0,2 г циклофосфата (VIIб) и 0,14 г стеарата калия нагревали 10 ч при 120° С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали последовательно хлороформом и ацетоном и сушили 1 ч при 50° С в вакууме 130 Па. Выход 0,24 г (75%), т. пл. 170—171° С, R_f 0,00 (В). Спектр 1H -ЯМР (δ , м.д.): 0,84т (6H, CH_3), 1,23м (56 H, $CH_2(CH_2)_{14}$), 1,57м (4H, CH_2CH_2OSO), 1,91м (4H, $POCH_2CH_2CH_2OSO$), 2,01м (4H, $POCH_2CH_2CH_2OSO$), $^3J_{P-H}$ 6,62 Гц), 4,16т (4H, $POCH_2CH_2CH_2OSO$). Спектр ^{31}P -ЯМР (δ , м.д.): 0,54с. Найдено, %: С 64,03; Н 10,12; Р 4,00. $C_{42}H_{82}KO_8P$. Вычислено, %: С 64,28; Н 10,45; Р 3,95.

Соль хорошо растворима в смеси хлороформ — метанол (1 : 1) и не растворима в ацетоне, хлороформе, спиртах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вавер В. А., Ушаков А. Н., Бергельсон Л. Д. // Успехи биологической химии. М.: Наука, 1973. Т. 14. С. 227—253.
2. Бергельсон Л. Д. // Биол. мембраны. 1984. Т. 1. № 8. С. 794.
3. Северин С. Е., Товмасын Е. К., Швеиц В. Н., Молотковский Ю. Г., Бергельсон Л. Д. // Биол. мембраны. 1987. Т. 4. № 12. С. 1335—1336.
4. Ходзуми Мотоо, Номура Катао, Иосиока Иосио: Заявка 57—163387. 1982. Япония // РЖХим. 1983. 23028П.
5. Lauwenschläger H., Graf S., Leyck S.: Заявка 3307925. 1984. ФРГ // РЖХим. 1985. 13045П.
6. Baer E. // J. Amer. Chem. Soc. 1953. V. 75. № 22. P. 5533—5543.
7. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А. // Биоорган. химия. 1981. Т. 7. № 9. С. 1285—1309.
8. Stepanov A. E., Shvets V. I. // Chem. Phys. Lipids. 1986. V. 41. P. 1—51.
9. Nifantiev E. E., Predvoditelev D. A., Rasadkina E. N., Bekker A. R. // Phosph. and Sulfur. 1987. V. 34. P. 109—117.
10. Предводителев Д. А., Маленковская М. А., Нифантьев Э. Е. // Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. Вып. 3. С. 588—592.
11. Chandrakumar N. S., Hajdu J. // J. Org. Chem. 1983. V. 48. № 8. P. 1197—1202.
12. Bruzik K. S., Salamonszyk G., Stec W. J. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 12. P. 2368—3270.
13. Bhatia S. K., Hajdu J. // Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 3. P. 271—274.
14. Тадао Н., Мицуяки Я., Минори И.: Заявка 61—207395. 1986. Япония // РЖХим. 1987. 24034П.
15. Stomatov S. D., Staneva V. K., Ivanov S. A. // Chem. Phys. Lipids. 1988. V. 46. № 2. P. 199—203.
16. Мукменева Н. А., Курпичников А. А., Пудовик А. Н. // Журн. общ. химии. 1962. Т. 32. Вып. 7. С. 2193—2196.
17. Quin L. D., Anderson H. G. // J. Org. Chem. 1964. V. 29. № 7. P. 1859—1861.
18. Фурсенко Н. В., Бахвалов Г. Т., Нифантьев Э. Е. // Журн. общ. химии. 1968. Т. 38. Вып. 11. С. 2528—2532.
19. Нифантьев Э. Е., Завалишина А. И., Насоновский И. С., Комлев И. В. // Журн. общ. химии. 1968. Т. 38. Вып. 11. С. 2538—2541.
20. Пудовик М. А., Овчинников В. В., Черкасов Р. А., Пудовик А. Н. // Успехи химии. 1983. Т. 52. Вып. 4. С. 640—668.
21. Mark V., Dungan C. H., Crutchfield M. M., Van Wazer J. R. // Topics Phosphorus Chem. 1967. V. 5.
22. Кожухов В. И., Молотковский Ю. Г., Бергельсон Л. Д. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1969. № 7. С. 1559—1562.
23. Молотковский Ю. Г., Лазуркина Т. Ю., Бергельсон Л. Д. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1969. № 8. С. 1784—1789.
24. Ditter Y., Lester R. L. // J. Lipid Res. 1964. V. 5. № 1. P. 126—127.
25. Zwierzak A. // Can. J. Chem. 1967. V. 45. № 21. P. 2501—2512.
26. Нифантьев Э. Е., Насоновский И. С., Борисенко А. А. // Журн. общ. химии. 1971. Т. 41. Вып. 11. С. 2368—2371.

Поступила в редакцию
22.III.1989

E. E. NIFANTYEV, D. A. PREDVODITELEV, E. N. RASADKINA, G. G. KOZLOVA DIOLPHOSPHOLIPIDS. I. SYNTHESIS OF PHOSPHATIDYLHOMOCHOLINES AND BISPHOSPHATIDIC ACIDS ANALOGUES

V. I. Lenin State Pedagogical Institute, Moscow

A new method of obtaining diol analogues of phosphatidylhomocholines and bisphosphatidic acids from easily available 2-oxo-2-(3-hydroxypropyloxy)-1,3,2-dioxaphosphorinane (the latter is synthesised from 1,3-propanediol by monophosphorylation with cyclic phosphites) has been developed. Fatty carboxylic acid chlorides easily acylate the free hydroxyl group of oxyalkylcyclophosphate in the presence of Lewis salts. The obtained acyloxyalkyldioxaphosphorinanes alkylates trimethylamine to form diolophosphohomocholine and potassium stearate to form bis(propyleneglycol)phosphatidic acid.