



УДК 547.914.4'118.57

© 1991 г.

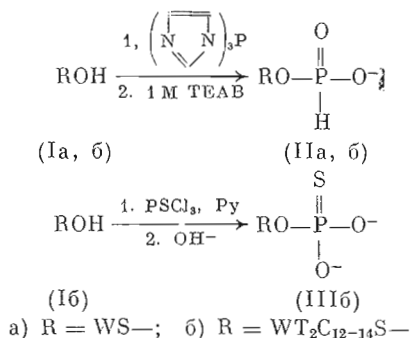
Л. Л. Данилов, С. Д. Мальцев, В. Н. Итибаев

СИНТЕЗ Н-ФОСФОНАТОВ И ТИОФОСФАТОВ 2,3-ДИГИДРОПОЛИПРЕНОЛОВ

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

Фосфорилированные производные полипренолов, промежуточные соединения при биосинтезе ряда углеводсодержащих биополимеров, играют важную роль в функционировании клеточных мембран живых организмов. Развитие в последние годы работ по изучению мембранной активности и физиологического действия полипренилсодержащих соединений настоятельно требует применения производных, несущих по фосфатному остатку маркер, минимально искажающий свойства молекулы. В этом плане значительный интерес могут представлять Н-фосфонаты и тиофосфаты как аналоги биологически активных фосфомоноэфиров, которые широко применяются в ряду нуклеотидов (см., например, [1, 2]). В то же время соответствующие производные полипренолов остаются пока недоступными.

Вышесказанное побудило нас обратиться к поиску аналогов полипренилфосфатов по фосфорильному радикалу, перспективных для этих целей. В настоящей работе мы сообщаем о синтезе Н-фосфоната и тиофосфата долихола (2,3-дигидрополипренола) и, в качестве модельного соединения при разработке метода синтеза Н-фосфонатов полипренолов, цитронеллил-Н-фосфоната *.



Н-Фосфонаты получали прибавлением в течение 30 мин при 0 ÷ -4° С раствора цитронеллола (Ia) или долихола (Iб) в абс. THF к 4-кратному избытку триимидазолилфосфита, получаемого *in situ* смешением 1 моль-экв. PCl₃, 3,3 моль-экв. имидазола и 3,5 моль-экв. Et₃N в абс. THF при указанной температуре. Смесь выдерживали 15 мин при 20° С и прибавляли 1,5 моль-экв. TEAB (1 М водный раствор) в течение 20 мин при той же температуре. Растворитель упаривали, остаток растворяли в верхней фазе уравновешенной смеси *n*-бутанол — вода и экстрагировали не содержащие пренильного остатка компоненты нижней фазой. Целевые фосфонаты (IIa) и (IIб) выделяли на колонке с DEAE-целлюлозой DE-52 (OAc⁻, Whatman, Англия), нанося вещество в виде раствора в смеси хло-

* Номенклатуру полипревольных структур см. Eur. J. Biochem. 1987. V. 167. № 2. P. 181—184.

роформ — метанол, 2 : 1, и элюируя 30 мМ раствором ацетата аммония в метаноле (для IIa) или указанной смеси растворителей (для IIб). После удаления соли экстракцией аналогично приведенному выше получали Н-фосфонат цитронеллола (IIa) с выходом 90% [R_f 0,35 при ТСХ на силикагеле 60 (Merck, ФРГ) в системе А (хлороформ — метанол — вода, 60 : 25 : 4), обнаружение парами иода и реагентом на фосфорные эфиры [3]] или долихола (IIб) с выходом 50%, R_f 0,66 (система А).

Структуру полученных соединений подтверждали данными спектроскопии ^{31}P -ЯМР. В спектрах в качестве единственных сигналов наблюдали дублеты при +4,8 м. д. (CDCl_3 , $J_{\text{H,P}}$ 622 Гц) и +5,1 м. д. (C_6H_6 , $J_{\text{H,P}}$ 637 Гц) для (IIa) и (IIб) соответственно, что характерно для моноэфирных Н-фосфонатов. Для соединения (IIa) был также снят и спектр ^1H -ЯМР, который отличался от спектра исходного цитронеллола (Ia) лишь наличием дополнительного сигнала $\text{H}-\text{P}$ при 7,0 м. д. (CDCl_3) в виде дублета с $J_{\text{H,P}}$ 620 Гц, а также присутствием мультиплета 1- H_2 при 3,95 м. д. (сдвиг сигнала в более слабое поле относительно цитронеллола). Это свидетельствовало о сохранении строения пренильного радикала в течение реакции и дополнительно подтверждало наличие Н-фосфонатной группы при С1-атоме.

Тиофосфат долихола (IIIб) получали по следующей схеме: раствор долихола (Iб) в абс. бензоле прибавляли к 25-кратному избытку эквимольной смеси PSCl_3 и пиридина в абс. бензоле при 20° С и перемешивании в течение 30 мин. Летучие компоненты удаляли лиофильным высушиванием реакционной смеси, остаток после растворения в абс. THF омыляли, прибавляя избыток 2 М водного раствора КОН и через 20 мин — сухого КОН до четкого разделения фаз. После упаривания отслоившейся верхней фазы остаток распределяли между верхней и нижней фазами уравновешенной смеси гептан — метанол и многократно экстрагировали верхний слой нижней фазой. После упаривания объединенного нижнего слоя выход тиофосфата (IIIб) составил 56%, R_f 0,65 (система А). В его ^{31}P -ЯМР-спектре присутствовал единственный синглет при +45,2 м. д. (C_6H_6 — MeOH, 3 : 1), сигналы в спектре ^1H -ЯМР соответствовали таковым для исходного долихола (Iб), за исключением мультиплета 1- H_2 при 3,83 м. д. (CDCl_3) (сдвиг в более слабое поле относительно долихола), что подтверждало наличие остатка тиофосфорной кислоты при С1-атоме неизмененного полипренильного радикала.

Синтезированные производные могут представлять самостоятельный интерес при изучении взаимодействия с ферментными системами и модифицирующего действия на биологические мембраны в качестве аналогов 2,3-дигидрополипренилфосфатов, а также служить исходными соединениями для дальнейших химических превращений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карамов Э. В., Лукашов В. В., Тарусова Н. Б., Корнилова Г. В., Родова М. А., Куханова М. К., Краевский А. А. // Молекулярн. биология. 1990. Т. 24. № 6. С. 1695—1701.
2. Eckstein F. // Annu. Rev. Biochem. 1985. V. 54. P. 367—402.
3. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin I. M. // J. Chromatogr. 1975. V. 114. № 1. P. 129—141.

Поступило в редакцию
4.II.1991

L. L. DANILOV, S. D. MALTSEV, V. N. SHIBAEV

SYNTHESIS OF 2,3-DIHYDROPOLYPRENYL H-PHOSPHONATES AND THIOPHOSPHATES

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

Dolichyl and citronellyl H-phosphonates were prepared in 90 and 50% yields, respectively, by reaction of the alcohols with triimidazolyl phosphite. Dolichyl O-thiophosphate was obtained via interaction of dolichol with thiophosphoryl chloride and pyridine in a yield of 56%.