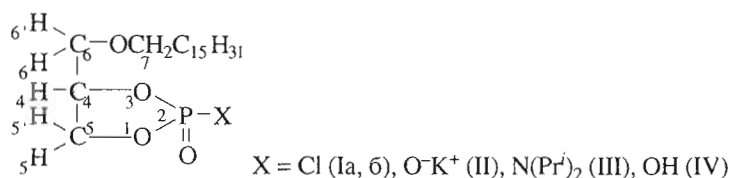




Параметры спектров  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - и  $^{31}\text{P}$ -ЯМР синтезированных 2-замещенных-2-оксо-1,3,2-диоксафосфоланов (Ia, б)–(IV)



Спектральные параметры ( $\delta$ , м. д.; $J$ , Гц)	Атом	(I)		(II)	(III)	(IV)
		(a)	(б)			
$\delta \text{ } ^1\text{H}$	H4	4.840	4.833	4.601	4.676	4.601
	H5	4.540	4.272	3.971	4.194	3.952
	H5'	4.462	4.525	3.312	4.396	4.302
	H6	–	3.579	3.510	3.640	3.483
	H6'	–	3.507	3.410	3.563	3.379
$\delta \text{ } ^{31}\text{P}$		21.4	21.9	16.4	18.2	15.75
$\delta \text{ } ^{13}\text{C}$	C4	77.55	78.69	71.82	–	75.76
	C5	68.17	67.93	64.29	–	66.25
	C6	69.57	69.01	71.60	–	70.19
	C7	72.29	72.19	70.49	–	70.92
$J_{\text{H, H}}$	4,5	6.800	9.00	5.85	6.50	–
	4,5'	–	6.85	6.58	–	6.56
	5,5'	–	9.25	8.99	9.30	8.94
	4,6	–	3.79	–	5.11	–
	4,6'	–	4.01	–	6.00	–
$J_{\text{H, P}}$	4, P	7.33	7.72	6.34	8.10	6.05
	5, P	9.00	4.13	8.46	9.30	8.45
	5', P	16.48	23.12	13.20	12.50	13.32
$J_{\text{C, P}}$	6, P	–	1.19	–	–	–
	4, P	1.50	0.95	1.45	–	1.90
	5, P	0.95	1.91	–	–	1.00
	6, P	6.68	5.72	6.12	–	6.00

Примечание. Соединения (Ia, б) и (III) растворены в  $\text{C}^2\text{HCl}_3$ , соединение (II) – в  $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{SO}$ , соединение (IV) – в  $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{NC}^2\text{NO}$ . Величины  $J_{\text{H, H}}$  в эписмере (Ia) не определены из-за наложения более интенсивных сигналов эписмера (Iб). Приведены абсолютные значения величин КССВ. Их знаки не определены.

хлороформ), устойчивое при 0–5°C в течение нескольких суток.

Фосфолан (I) содержит два хиральных атома (углерод C4, фосфор); поэтому теоретически должны существовать четыре изомера, из которых в спектрах ЯМР могут быть различимы только два эписмера с аксиальным и экваториальным расположением атома хлора. Это и зарегистрировано нами при изучении строения фосфолана (I) методом спектроскопии  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - и  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (см. таблицу).

Спектр  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$ -ЯМР состоит из двух сигналов при  $\delta$  21.4 и 21.9 м. д. с соотношением интенсивностей 1 : 9, отнесенных нами к эписмерам (Ia) и (Iб) соответственно. В спектре, полученном без развязки от протонов (рис. 1), сигнал при  $\delta$  21.4 м. д. (Ia) проявляется в виде мультиплета со значениями КССВ  $^3J_{\text{P, H}}$  7.33, 9.00 и 16.48 Гц, а сигнал при  $\delta$  21.9 м. д. (Iб) дает мультиплет с величинами

КССВ  $^3J_{\text{P, H}}$  4.13, 7.72 и 23.12 Гц. На основании литературных данных [4] КССВ большей величины (23.12 Гц) отнесена нами к эписмеру (Iб) с аксиальным расположением атома хлора. Эписмер с экваториальной ориентацией атома хлора (Ia) отличается более низкими и близкими между собой значениями  $^3J_{\text{P, H}}$ , что, возможно, указывает на существование быстрой инверсии цикла.

В спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР эписмеров (Ia) и (Iб) (см. таблицу) в согласии с циклической структурой соединений сигналы атомов углерода глициринового скелета обнаруживают характерное расщепление из-за спин-спинового взаимодействия с ядром  $^{31}\text{P}$ , причем, как и следовало ожидать, максимальное значение наблюдается для вицинальных констант  $^3J_{\text{P, C6}}$ .

Необходимо отметить, что преобладание эписмера (Iб) не является неожиданным. Аксиальная ориентация электроотрицательного заместителя



преобладает и для 2-замещенных 2-оксо-1,3,2-диоксафосфоринанов [5–8], причем только один эпимер с аксиальным расположением атома хлора был обнаружен при синтезе 2-оксо-2-хлор-1,3,2-диоксафосфоринана [5, 7].

В ИК-спектре смеси эпимеров (Ia, Ib) наблюдаются две сильные полосы поглощения ( $1305$  и  $1258$   $\text{см}^{-1}$ ), относящиеся к колебаниям фосфорильной группы. Наличие двух полос можно объяснить более низким значением частоты группы  $\text{P}=\text{O}$  для эпимера (Ib), чем для эпимера (Ia). Аналогичное явление наблюдается для экваториальных и аксиальных эпимеров в 2-оксо-1,3,2-диоксафосфоринанах [6, 8].

Нами были изучены некоторые химические превращения фосфолаана (Ia, Ib) (схема). В исследуемых реакциях не обнаруживается разница в химическом поведении двух эпимеров. При реакции фосфолаана (I) с водным раствором гидрокарбоната калия при pH 9–10 с выходом 85% образуется калиевая соль (II). Взаимодействие фосфолаана (I) с вторичным амином с выходом 80% привело к соответствующему 2-диизопропиламинофосфолану (III). Строение продуктов (II) и (III) подтверждено спектрами  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (см. таблицу). Для соединения (III) возможно существование двух эпимеров, однако спектры ЯМР показали наличие одного сигнала  $^{31}\text{P}$  и одного набора сигналов протонов. Вероятно, это указывает на образование только одного из возможных эпимеров.

При взаимодействии фосфолаана (I) с водой или тозилатом холина вначале также происходит замещение атома хлора. Образующиеся при этом промежуточные продукты (IV) или (VII) были зарегистрированы методом  $^1\text{H}$ - и  $^{31}\text{P}$ -ЯМР. Вид спектра  $^{31}\text{P}$ -ЯМР фосфолаана (IV), снятого при  $3^\circ\text{C}$  после добавления  $^2\text{H}_2\text{O}$  к раствору фосфолаана (Ia, Ib) в дейтерированном DMF (рис. 2), свидетельствует о сохранении соединением циклической структуры. В спектре  $^{31}\text{P}$ -ЯМР реакционной массы, полученной при добавлении тозилата холина к раствору фосфолаана (I) в пиридине, зафиксирован сигнал с  $\delta$  15.7 м. д., отнесенный нами к фосфолану (VII). При повышении температуры до комнатной происходит гидролиз продукта (IV), приводящий к получению смеси *rac*-1-гексадецилглицеро-2(3)-фосфатов (V) и (VI) с суммарным выходом 95% и соотношением (V)/(VI) = 1.2 : 1 по данным  $^{13}\text{P}$ -ЯМР. Гидролиз продукта (VII) приводит к образованию смеси изомеров (VIII) и (IX) с выходом 84% и соотношением (VIII)/(IX) = 1 : 1.7 по данным  $^{31}\text{P}$ -ЯМР. Сигналы ядер  $^{31}\text{P}$ -ЯМР изомеров (VIII) и (IX) при отсутствии развязки от протонов представляют собой соответственно квартет и квинтет. Аналогичная мультиплетность наблюдается для фактора активации тром-

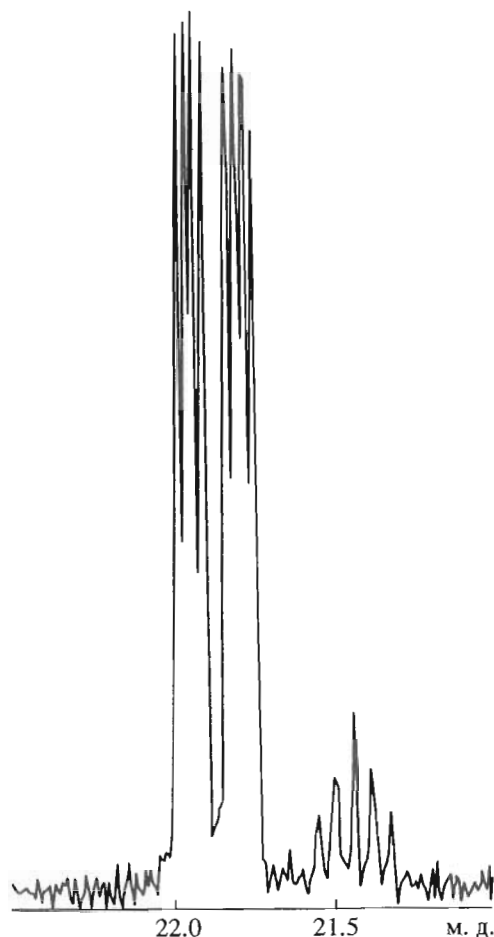


Рис. 1. Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР без развязки от протонов смеси эпимеров (Ia, Ib) в  $\text{C}^2\text{HCl}_3$ .

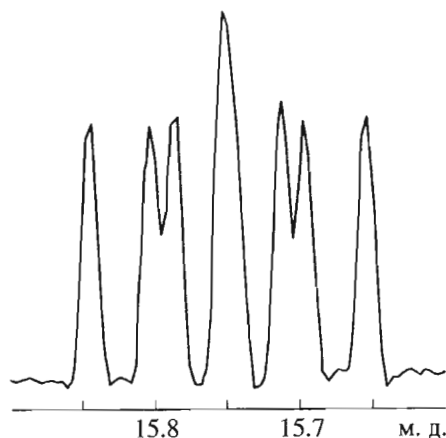


Рис. 2. Спектр  $^{31}\text{P}$ -ЯМР без развязки от протонов фосфолаана (IV) в дейтерированном DMF при  $3^\circ\text{C}$ .

боцитов и его структурного изомера [9]. Попытки разделения изомеров (V) и (VI), (VIII) и (IX) методами ТСХ и ВЭЖХ в обоих случаях не привели к желаемому результату.

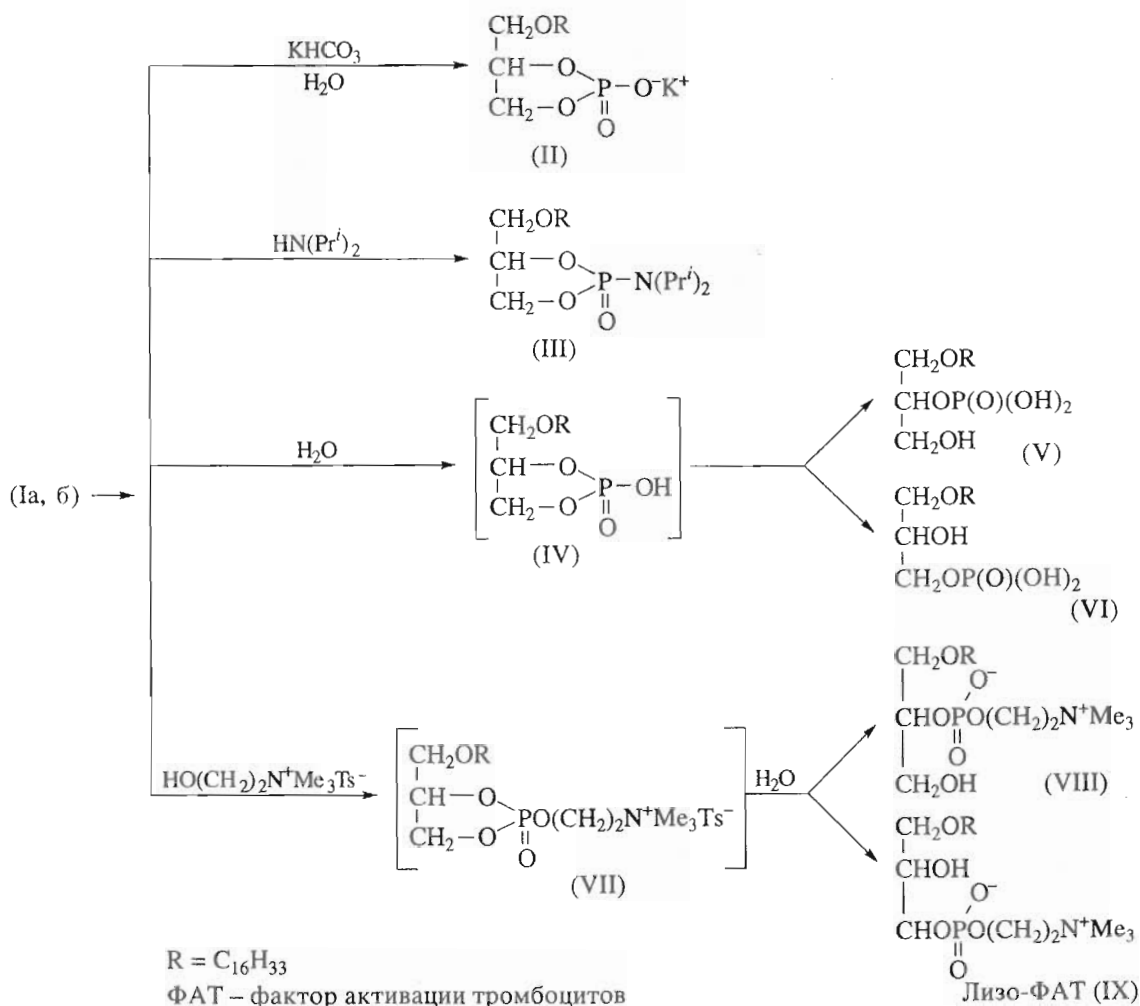
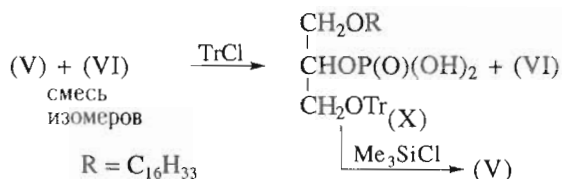


Схема. Химические превращения 4-(гексадецилокси)метил-2-оксо-2-хлор-1,3,2-диоксафосфолана.

Для разделения изомерных кислот (V) и (VI) был разработан метод, заключающийся в обработке полученной смеси трифенилхлорметаном:



В реакцию с трифенилхлорметаном вступает только изомер (V), содержащий гидроксильную группу при первичном атоме углерода. Контроль за ходом реакции осуществляли по данным спектров  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (без развязки от протонов) раствора продуктов реакции в пиридине. В спектре реакционной массы сигнал изомера (VI) оставался без изменения. Сигнал  $^{31}\text{P}$ -ЯМР изомера (V)  $\delta$  2.2 м. д. (д,  $J_{\text{P,H}}$  8.5 Гц) уступал место сигналу с  $\delta$  1.8 м. д. (д,  $J_{\text{P,H}}$  9.0 Гц), отнесенному нами к тритильному производному (X). При препаративном проведении этой реакции было обнаружено, что изомер

(VI) нерастворим в гексане при низкой температуре и может быть отделен фильтрацией. Соединение (X) было выделено из фильтрата с помощью колоночной хроматографии в индивидуальном виде, его строение подтверждено спектрами  $^1\text{H}$ - и  $^{31}\text{P}$ -ЯМР. Затем тритильную группу удаляли с применением триметилхлорсилана и получали индивидуальный изомер (V).

Описанный метод позволил получить *rac*-1-гексадецилглицеро-3-фосфат существенно проще, чем известными из литературы способами: гидролизом 1-гексадецилглицеро-3-фосфохолина фосфолипазой D [10] или восстановлением 3-гексадецил-2-оксопропилфосфата с помощью  $\text{NaBH}_4$  [11]. В настоящее время проверяется применимость предложенного нами метода для разделения изомерных фосфохолинов (VIII) и (IX).

Таким образом, показано, что реакции фосфолана (I) позволяют найти новые пути для синтеза биологически активных глицерофосфатов и фосфохолинов.



## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы хлороксид фосфора, триэтиламин, пиридин и диэтиловый эфир отечественного производства, очищенные перегонкой, тритилхлорид (Fluka, Швейцария). Дейтерированные хлороформ, метанол и диметилсульфоксид (Merck, Германия), вода и диметилформамид (Государственный институт прикладной химии) использованы без дополнительной очистки. *rac*-1-Гексадецилглицерид был синтезирован по известной методике [12], *n*-толуолсульфонат холина – по методу [13].

Спектры  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - и  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $\delta$ , м. д.) получены на фурье-спектрометре Bruker AM-360 на частотах 360.13, 90.58 и 145.78 МГц соответственно. Внутренний эталон для ядер  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$  – тетраметилсилан, внешний эталон для ядер  $^{31}\text{P}$  – 85%-ная  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Для улучшения разрешения сигналов фосфора в спектрах  $^{31}\text{P}$ -ЯМР использовали весовые функции, преобразующие лоренцову форму сигналов в гауссову [14]. КССВ показаны в герцах (Гц). Данные спектров ЯМР приведены в таблице. ТСХ осуществляли на пластинках Kieselgel 60 (Merck, Германия) в системе хлороформ–метанол–вода, 65 : 25 : 4 (А), пятна обнаруживали молибденовым синим.

***rac*-4-(Гексадецилокси)метил-2-оксо-2-хлор-1,3,2-диоксафосфолан (Ia, Ib).** К раствору 2.9 г (18.9 ммоль)  $\text{POCl}_3$  в 30 мл абс. эфира при перемешивании и охлаждении ( $-20^\circ\text{C}$ ) добавляли в течение 0.5 ч раствор 1.5 г (4.7 ммоль) *rac*-1-гексадецилглицерина и 1.9 г (18.9 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 70 мл абсолютного эфира. После выдерживания реакционной массы в течение 0.5 ч при  $3-4^\circ\text{C}$  осадок  $\text{Et}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$  отделяли фильтрацией под аргоном и фильтрат упаривали в вакууме досуха. К остатку дважды добавляли сухой циклогексан и упаривали в вакууме. Получали 1.6 г (86%) соединения (I) в виде смеси двух эпимеров (Ia и Ib) в соотношении 1 : 9 (см. рис. 1).

**Калиевая соль *rac*-1-гексадецилглицеро-2,3-циклофосфата (II).** К раствору 0.45 г (1.1 ммоль) фосфолана (Ia, Ib) в 10 мл диоксана прибавляли по каплям насыщенный водный раствор  $\text{KHCO}_3$  до pH 9–10 и выдерживали при этой температуре 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме. Выход соли (II) 0.4 г (85%). Т. пл.  $87-88^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.35 (А).

***rac*-4-(Гексадецилокси)метил-2-оксо-2-диизопропиламино-1,3,2-диоксафосфолан (III).** К 1 г (2.5 ммоль) фосфолана (Ia, Ib) добавляли при перемешивании и охлаждении ( $5-10^\circ\text{C}$ ) 0.5 г (5.0 ммоль) диизопропиламина в 20 мл абс. толуола. Реакционную массу выдерживали 8 ч при комнатной температуре, фильтровали, упаривали в вакууме, добавляли сухой циклогексан. Осадок отфильтровывали, сушили в вакууме и получали 0.9 г (80%) соединения (III).

***rac*-1-Гексадецил-2- и -3-фосфаты (V), (VI).** К 1.6 г (4.1 ммоль) фосфолана (Ia, Ib) добавляли 5 мл воды, перемешивали 3 ч при комнатной температуре. Смесь экстрагировали хлороформом, хлороформный слой отделяли и упаривали в вакууме, к осадку добавляли ацетон, отфильтровывали и сушили в вакууме над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Получали 1.5 г (95%) вещества, представляющего собой, по данным спектров  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - и  $^{31}\text{P}$ -ЯМР, смесь изомеров (V) и (VI) в соотношении 1.2 : 1 соответственно.

***rac*-1-Гексадецилглицеро-2- и -3-фосфохолины (VIII) и (IX).** Смесь 0.6 г (1.5 ммоль) фосфолана (Ia, Ib), 0.73 г (3.0 ммоль) тозилата холина в 5 мл сухого пиридина перемешивали 1 ч при комнатной температуре (в спектре  $^{31}\text{P}$ -ЯМР реакционной массы наблюдали сигнал при 15.6 м. д.), добавляли 3 мл воды, перемешивали еще 0.5 ч. Затем реакционную массу разбавляли хлороформом (50 мл) и промывали последовательно 3%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (10 мл), 5%  $\text{HCl}$  (10 мл), водой (10 мл), добавляя метанол для разделения эмульсии. Органический слой упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, вещество элюировали смесью хлороформ–метанол–вода (65 : 25 : 4). Получали 0.55 г (84%) вещества, которое, по данным  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (раствор в  $(\text{C}^2\text{H}_5)_2\text{SO}$ ), представляет собой смесь изомеров (VIII) и (IX) в соотношении 1 : 1.7; (VIII): 1.6 м. д. (квартет,  $J_{\text{P,H}}$  6.8), (IX): 0.89 м. д. (квинтет,  $J_{\text{P,H}}$  6.3).

## Разделение изомеров фосфатов (V) и (VI)

а) ***rac*-1-Гексадецилглицеро-2-фосфат (VI).** К 1.5 г (3.7 ммоль) смеси изомеров (V) и (VI) добавляли 1.5 г (5.5 ммоль)  $\text{TlCl}$ , 5 мл сухого пиридина и перемешивали 24 ч при комнатной температуре, разбавляли 50 мл хлороформа, промывали водой ( $2 \times 20$  мл) и упаривали. К остатку добавляли гексан, фильтровали и фильтрат охлаждали до  $-18^\circ\text{C}$ . Выпавший осадок фосфата (VI) отделяли, промывали метанолом, эфиром и сушили в вакууме. Получали 0.6 г фосфата (VI) с содержанием основного вещества 90% (по данным спектра  $^{31}\text{P}$ -ЯМР). После дополнительной очистки на колонке с силикагелем выделено 0.45 г фосфата (VI) (70%, считая на содержание его в исходной смеси изомеров).  $R_f$  0.15 (А).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР ( $(\text{C}^2\text{H}_5)_2\text{SO}$ ):  $-0.7$  (т,  $J_{\text{P,H}}$  6.7),  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $(\text{C}^2\text{H}_5)_2\text{SO}$ ): 66.9 ( $J_{\text{C,P}}$  5.6, C3 Gro), 68.6 ( $J_{\text{C,P}}$  7.5, C2 Gro), 70.5 ( $\text{OCH}_2$ ), 71.5 (C1 Gro).  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $(\text{C}^2\text{H}_5)_2\text{SO}$ ): 0.86 (3H, т,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (26H, м,  $(\text{CH}_2)_{13}$ ), 1.39 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.37 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.39 (2H, м,  $\text{OCH}_2$ ), 3.76 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ), 3.82 (1H, м,  $\text{CHO}$ ).

б) ***rac*-1-Гексадецил-3-третилглицеро-2-фосфат (X).** Фильтрат после отделения осадка соли (VI) упаривали и остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя соединение



(X) смесью хлороформ–метанол (10 : 1). Выход 0.9 г (69%).  $R_f$  45 (A).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (( $\text{C}^2\text{H}_3$ ) $_2\text{SO}$ ): -1.2 (д,  $J_{\text{P,H}}$  9.5).  $^1\text{H}$ -ЯМР (( $\text{C}^2\text{H}_3$ ) $_2\text{SO}$ ): 0.86 (3H, т,  $\text{CH}_3$ ), 1.25 (26H, м, ( $\text{CH}_2$ ) $_{13}$ ), 1.38 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.19 (2H, м,  $\text{OCH}_2$ ), 3.35 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.58 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{OCPH}_3$ ), 4.38 (1H, м,  $\text{CHOP}$ ), 7.3 (15H, м, Ph).

в) **гас-1-Гексадецилглицеро-3-фосфат (V)**. Для удаления тритильной защитной группы в соединении (X) использовали метод [15]. К раствору 0.9 г (1.25 ммоль) соединения (X) в 20 мл безводного хлороформа добавляли 4 г активированного ( $120^\circ\text{C}$ , 4 ч) силикагеля, охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , добавляли по каплям охлажденный до  $-10^\circ\text{C}$  раствор 3 мл триметилхлорсилана в 20 мл безводного хлороформа, перемешивали при  $0^\circ\text{C}$ . Окончание реакции контролировали методом ТСХ в системе А по исчезновению пятна соединения (X). Затем реакционную массу отфильтровывали от силикагеля (силикагель промывали 50 мл хлороформа), фильтрат приливали к раствору 30 мл пиридина и 60 мл воды. Органический слой отделяли, промывали водой (3  $\times$  20 мл) и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ–метанол–вода, 65 : 25 : 4. Получили 0.5 г фосфата (V). Выход 60% (в расчете на содержание изомера (V) в исходной смеси).  $R_f$  0.15 (A).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (( $\text{C}^2\text{H}_3$ ) $_2\text{SO}$ ): -0.85 (д,  $J_{\text{P,H}}$  8.9).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (( $\text{C}^2\text{H}_3$ ) $_2\text{SO}$ ): 60.6 ( $J_{\text{C,P}}$  5.5, C3 Gro), 69.0 ( $J_{\text{C,P}}$  5.2, C1 Gro), 70.4 ( $\text{OCH}_2$ ), 75.6 ( $J_{\text{C,P}}$  5.7, C2 Gro).  $^1\text{H}$ -ЯМР (( $\text{C}^2\text{H}_3$ ) $_2\text{SO}$ ): 0.85 (3H, т,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (26H, м, ( $\text{CH}_2$ ) $_{13}$ ), 1.39 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.40 (2H, м,  $\text{OCH}_2$ ), 3.52 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.56 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.21 (1H, м,  $\text{CHOP}$ ).

Авторы благодарят Международный научно-технический центр за финансовую поддержку настоящей работы (грант № 127).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Phuong N.H., Thuong N.T., Chabrier P.* // Bull. Soc. Chim. 1975. P. 1326.
2. *Нифантьев Э.Е., Предводителев Д.А., Аларкон Х.Х.* // Журн. орган. химии. 1978. Т. 14. С. 63–71.
3. *Кругляк Ю.Л., Малекин С.И., Быковская С.Н., Добрянский В.С., Киселевский М.В., Болвачева А.В., Шишков С.В., Львова Н.А., Носков В.Г.* // Хим.-фармацевт. журн. 1993. Т. 27. С. 24–27.
4. *Cox R.H., Newton M.G.* // J. Am. Chem. Soc. 1972. V. 94. P. 4212–4217.
5. *Gorenstein D.G., Rowell R., Findlay J.* // J. Am. Chem. Soc. 1980. V. 102. P. 5077–5081.
6. *Cooper D.B., Inch T.D., Lewis G.J.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1974. P. 1043–1048.
7. *Cooper D.B., Harrison J.M., Inch T.D., Lewis G.J.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1974. P. 1049–1052.
8. *Gorenstein D.G., Rowell R.* // J. Am. Chem. Soc. 1979. V. 101. P. 4925–4928.
9. *Чупин В.В., Остапенко В.Н., Клыкков В.Н., Аникин Г.А., Серебренникова Г.А.* // Биоорган. химия. 1993. Т. 19. С. 1111–1120.
10. *Simon M.-F., Chap H., Douste-Blazy L.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982. V. 108. P. 1743–1750.
11. *Bleasdale J.E., Davis C.S., Agranoff B.W.* // Biochim. Biophys. Acta. 1978. V. 528. P. 331–343.
12. *Davies W.N., Heilfron J.M., Jones W.E.* // J. Chem. Soc. 1934. P. 1232–1235.
13. *Rosenthal A.F.* // J. Lipid. Res. 1966. V. 7. P. 779–785.
14. *Дероум Э.* Современные методы ЯМР для химических исследований. М.: Мир, 1992. С. 322–327, 355–359.
15. *Чудинов М.В., Аникин М.В., Аникин А.В., Брагина Н.А., Чупин В.В., Серебренникова Г.А.* // Биоорган. химия. 1993. Т. 19. С. 250–260.

## Synthesis and Chemical Transformations of 4-Hexadecyloxymethyl-2-oxo-2-chloro-1,3,2-dioxaphospholane

S. I. Malekin, N. Yu. Khromova, A. V. Kisin, Yu. L. Kruglyak, and V. K. Kurochkin

State Research Institute of Organic Chemistry and Technology, sh. Entuziastov 23, Moscow, 111024 Russia

**Abstract**—Cyclophosphorylation of 1-hexadecylglycerol with phosphorus oxychloride afforded 4-hexadecyloxymethyl-2-oxo-2-chloro-1,3,2-dioxaphospholane (I) with high yield. By means of  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , and  $^{31}\text{P}$  NMR, this was shown to be a 1 : 9 mixture of two stable epimers with equatorial and axial configuration of the chlorine atom, respectively. Phospholane (I) entered into nucleophilic reactions with  $\text{KHCO}_3$  and  $\text{HN}(\text{Pr})_2$  to give 80–85% yields of the chlorine substitution products with the phospholane cycle remaining intact. Interaction of the phospholane (I) with water or choline tosylate also initially produced substituted phospholanes, as shown by NMR. Subsequent hydrolysis led to the cleavage of the phospholane ring and to formation of isomeric 1-hexadecylglycerol-2- and 3-phosphates and 1-hexadecylglycerol-2- and 3-phosphocholines, respectively. A method for the separation of isomeric phosphates was developed, which made it possible to isolate 1-hexadecylglycerol-2-phosphate and 1-hexadecylglycerol-3-phosphate.

**Key words:** 4-alkyloxymethyl-2-oxo-2-chloro-1,3,2-dioxaphospholane, 1-alkylglycerol-2-phosphate, 1-alkylglycerol-3-phosphate.