



БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

том 7 * № 9 * 1981

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 547.953+547.915

ПРОИЗВОДНЫЕ ТРЕХВАЛЕНТНОГО ФОСФОРА И ФОСФО(V)ЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ В ФОСФОЛИПИДНОМ СИНТЕЗЕ

Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А.

Московский государственный педагогический институт им. В. И. Ленина

Обзор посвящен рассмотрению и анализу новых методов создания фосфорного фрагмента, являющегося центральной частью многих липидов. Основное внимание уделено реакциям, базирующимся на особенностях химии фосфо(V)циклических систем и производных трехвалентного фосфора.

Содержание обзора

1. Введение.
2. Синтез фосфолипидов на основе циклофосфорилированных глицеринов и гликолей.
3. Синтез фосфолипидов на основе эфиров и амидоэфиров фосфористой кислоты.

1. Введение

Современные тенденции развития биоорганической химии, потребности медицины и некоторых отраслей промышленности привели к расширению исследований по синтезу фосфолипидов. Параллельно поставлен вопрос о совершенствовании арсенала используемых препаративных методов и создании новых принципов планирования синтеза. В связи со сказанным могут представить интерес обзоры, затрагивающие не только общие вопросы химии фосфолипидов, но и некоторые специальные проблемы. Одна из них касается создания фосфорного узла, являющегося центральным фрагментом молекул фосфолипидов. В большинстве опубликованных работ эта задача решается с применением только двух химических методов — смешанных ангидридов и серебряных солей [1–8]. В экспериментальном отношении оба способа относительно сложны и не всегда дают хорошие результаты; с их использованием трудно получать тиофосфолипиды и некоторые другие типы веществ, интересных для работ в области мембранологии.

В последнее десятилетие в ряде научных центров предложены новые решения по созданию фосфорного узла в фосфолипидах, базирующиеся, в частности, на особенностях химии фосфо(V)циклических систем и производных трехвалентного фосфора. Новые подходы уже прошли проверку при получении сложных природных фосфолипидов и их аналогов, которые все больше применяются в биофизических, биохимических и других исследованиях.

Рассмотрению и анализу этих новых возможностей фосфолипидного синтеза и посвящен настоящий обзор. Он включает в себя две главы, ох-

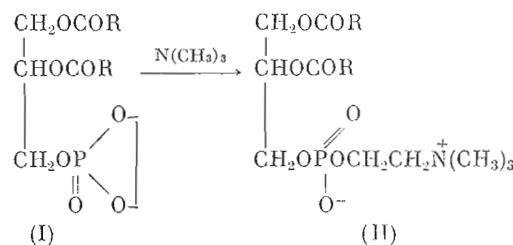
вавывающие материал по получению фосфолипидов на основе циклофосфорилированных глицеринов (гликолей) и глицерофосфитов разных типов. В каждой из глав сначала будут рассмотрены фосфолипидные синтезы, а далее — получение исходных веществ.

2. Синтез фосфолипидов на основе циклофосфорилированных глицеринов и гликолей

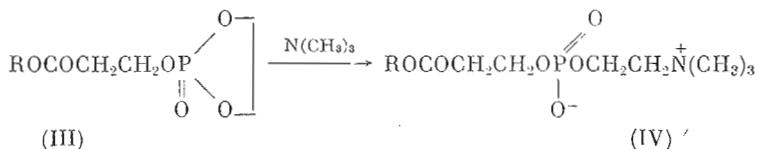
Начиная с 1974—1975 г. для получения фосфолипидов стали использовать пяти- и шестичленные циклофосфаты (тиофосфаты), циклоамидофосфаты, а также циклические ендиоффосфаты глицерина и гликолов. Соответственно этому опубликованный литературный материал будет обсужден нами по трем линиям, демонстрирующим особенности и возможности каждого из перечисленных типов исходных соединений.

2.1. Использование циклофосфатов и циклотиофосфатов

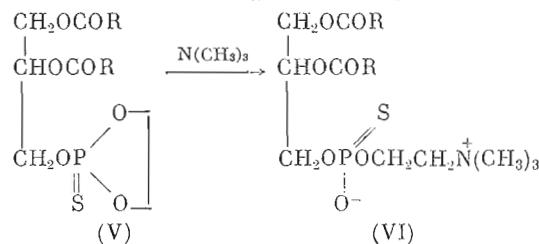
1,3,2-Диоксафосфоланы и -фосфоринаны, в которых атом пятивалентного фосфора связан с остатками частично замещенных глицеринов и гликолов, можно рассматривать как системы, содержащие в скрытой форме основные структурные элементы многих типов фосфолипидов. При действии нуклеофилов эти соединения легко раскрывают циклы, превращаясь с высокими выходами в необходимые дизамещенные эфиры фосфорной кислоты. Так, в нашей лаборатории [9—11], а затем группой французских исследователей [12, 13] было показано, что пятичленные циклофосфаты диацилглицеринов (I) с триметиламином дают фосфатидилхолины (II). В дальнейшем эти работы были развиты в других лабораториях [14, 15].



Соответствующие производные моноацилэтilenгликоля (III) образуют днольные липиды (IV) [12, 13].



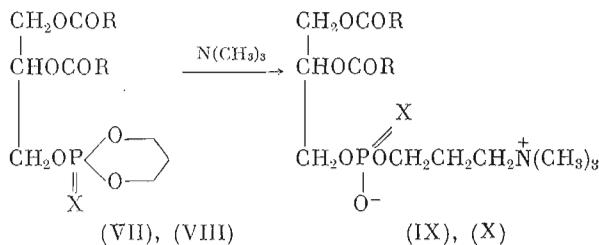
Если триметиламин вводится во взаимодействие с циклотионфосфатами (V), то получаются холинтионфосфоглицерины (VI) [9—11, 16].



Тионфосфолипиды, ставшие доступными по описанной реакции, нашли применение для изучения мембран [17—19]: продемонстрирована

возможность использования тионфосфатидилхолинов (VI) в качестве зондов в исследованиях с помощью ^{31}P -ЯМР как озвученных, так и неозвученных водных дисперсий фосфолипидов. Использование тиолипидов (VI) дает возможность изучать поведение отдельных классов фосфолипидов в мембране, их латеральное разделение в бислое, а также исследовать состав внутриклеточных частиц липидной природы и др.

Шестичленные циклофосфаты (VII) [11, 13] и циклотионфосфаты (VIII) [11] в реакции с триметиламином образуют фосфатидилгомохолины (IX) и тионфосфатидилгомохолины (X):



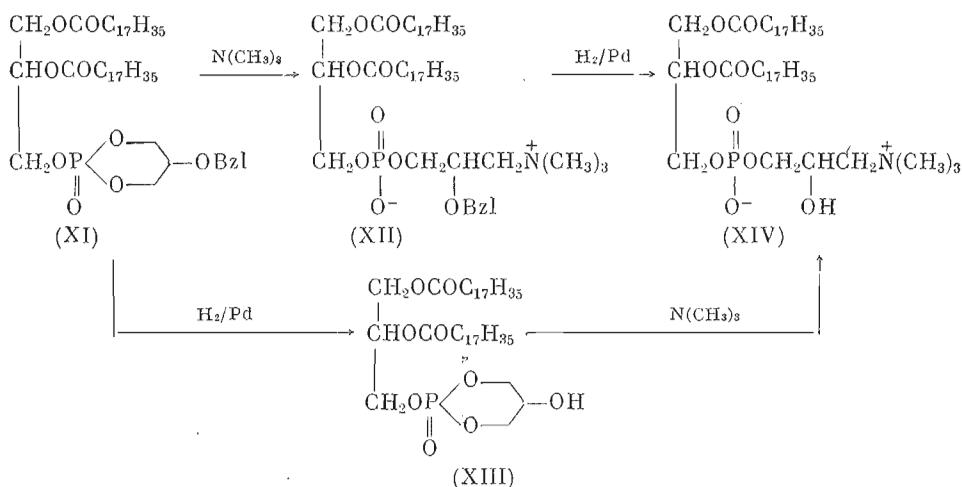
VII), (IX) X = O; (VIII), (X) X = S

Алкилирование триметиламина осуществляется при 50–90° С за несколько часов. Обнаружено, что пятичленные циклы раскрываются легче, чем шестичленные; алкилентионфосфаты более пассивны в реакции, чем алкиленфосфаты. Выход фосфатидилхолина при этом достигает 70% на исходный диглицерид, в то время как по классическим схемам он составляет 20–40% [1–3, 6, 7].

В описанные выше превращения введены рацемические глицириды, содержащие остатки высших жирных кислот с насыщенными и ненасыщенными радикалами [9–14, 16], а также оптически активные глицириды алкильного и альдегидогенного типа [14, 15]. Кроме синтеза α -лецитинов удалось получить и β -лецитины [12].

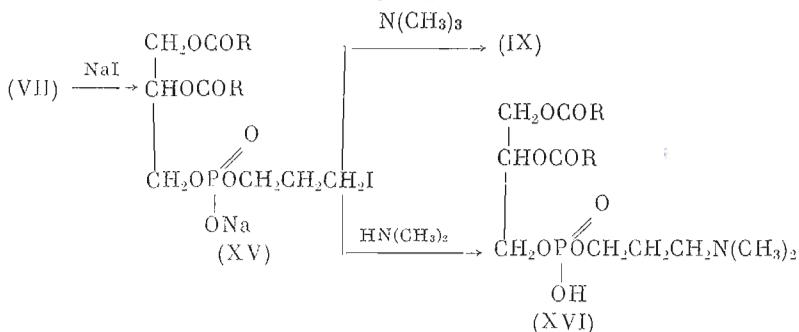
В реакцию с триметиламином введены также шестичленные циклофосфаты, кольцо которых построено на основе глицирина (XIII) или 2-бензилглицирина (XI), причем получен труднодоступный другими способами фосфатидилоксигомохолин (XIV), который можно рассматривать и как производное фосфатидилглицирина [20] (схема 1).

Схема 1



Фосфатидиламиноспирты разной природы (IX), (XVI) предложено синтезировать и по двухступенчатой схеме 2 [21, 22].

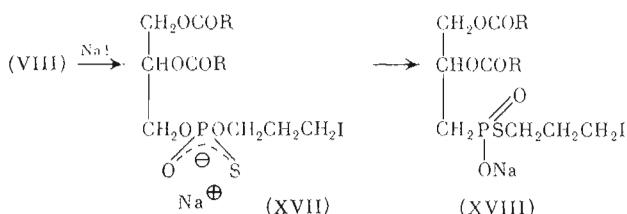
Схема 2



Основным достоинством этой схемы является то, что с ее использованием легко и с высокими выходами получаются фосфатидилдиметилалкалиамины, которые плохо образуются при взаимодействии циклофосфатов с диметиламином [23]. Существенно, что реакция аминов с иодидами (XV), получение которых по классическим схемам представляет значительные затруднения, в отличие от аминолиза хлор- и бромэтилглицерофосфатов [1–7] проходит в мягких условиях (20°C) и приводит к высоким выходам продуктов [22]. По-видимому, описанные высокореакционноспособные иодалкильные производные (XV) перспективно вводить в серию превращений с разными нуклеофилами, включая аминокислоты (белки), сахара, нуклеиновые кислоты.

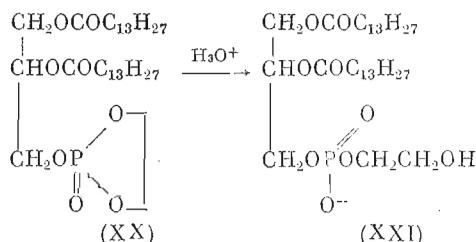
Заслуживает особенного внимания взаимодействие глицероциклических фосфатов (VIII) с иодистым натрием [22]. В этом случае в отличие от реакции с триметиламином [16, 22] на 90% происходит тион-тиольная изомеризация, о чем свидетельствуют данные спектров ^{31}P -ЯМР (схема 3).

Схема 3



Смесь солей (XVII), (XVIII) при обработке триметиламином образовывала тиолфосфатидилгомохолин (XIX) (60%) и его тионный изомер (X) (8%). В работе [22] тиолфосфолипиды (XIX) получены впервые. Можно предположить, что подобно другим тиолфосфатам они должны обладать высокой фосфорилирующей способностью и поэтому могут использоваться как переносчики глицерофосфатной группы [24, 25].

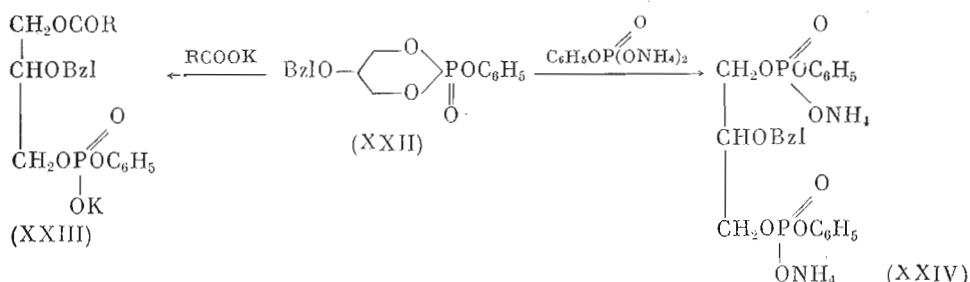
На основе циклофосфорилированных глицеринов (XX) предложено получать и фосфатидилгликоли (XXI) [21], которые активно изучаются [26]:



Вариантом описанных выше превращений является алкилирование фенил-2-бензилокси-1,3-пропиленфосфатом (XXII) солей карбоновых и

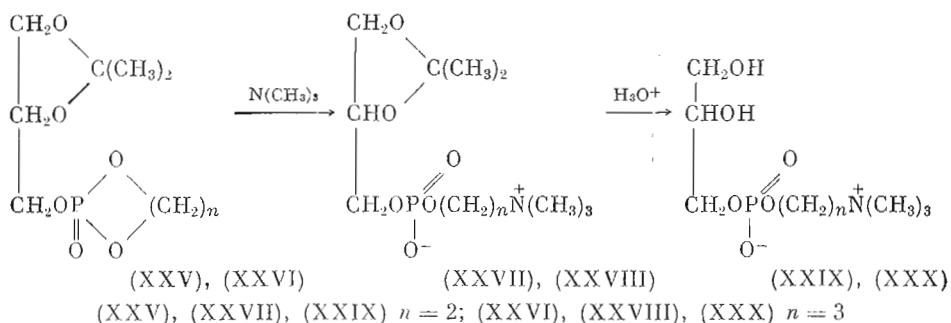
фосфорных кислот [27] с образованием продуктов (XXIII), (XXIV), которые просто переводятся в фосфолипиды (схема 4).

Схема 4



Кроме описанных синтезов на основе диацилглициеринов те же реакции были проведены и с циклофосфорилированными системами (XXV), (XXVI), полученными из 1,2-изопропилен-*rac*-глицирина. В этом случае синтез заканчивался гидролизом фосфокеталей (XXVII), (XXVIII) до диолов (XXIX), (XXX) [11, 23, 28], которые можно далее ацилировать классическими методами [1–3, 7] (схема 5).

Схема 5



В самое последнее время предложен новый синтетический подход, делающий еще более привлекательной идею использования глициероциклофосфатов для фосфолипидного синтеза. Показано, что доступные алкилциклофосфаты 1,2-изопропиленглицирина (XXV), (XXVI), (XXXI) без труда превращаются в производные (XXVII), (XXVIII), (XXXII), которые далее можно ацилировать галоидангидридами карбоновых кислот [20, 22] (схема 6).

В другом варианте синтеза можно осуществлять ацилирование кетальциклофосфатов с последующим раскрытием цикла [20]. Закономерности ацилирования 1,2-изопропиленфосфоглициринов описаны в работах [29, 30] *.

Циклофосфорилированные глицирины, которые использованы в синтезе фосфолипидов, вполне доступные соединения. Для их получения предложено три метода. Первый, наиболее простой и универсальный способ, основан на окислении и сульфуризации соответствующих пятичлененных [9–11, 15, 16, 28] или шестичленных [11, 20] фосфитов ** (схема 7).

В качестве окислителей описано применение окиси и двуокиси азота, кислорода, озона. Сульфуризация соединений легко осуществляется при действии измельченной серы. Выходы в окислительных реакциях высо-

* Непосредственным ацилированием кислотами и их хлорангидридами кеталей и ацеталей производных глицирина могут быть получены 1,2(1,3)-диацил-3(2)-бензил-*rac*-глицирины, что делает эти важные соединения значительно более доступными [29, 30].

** Синтез исходных фосфитов будет описан в разделе 3.1.

Схема 6

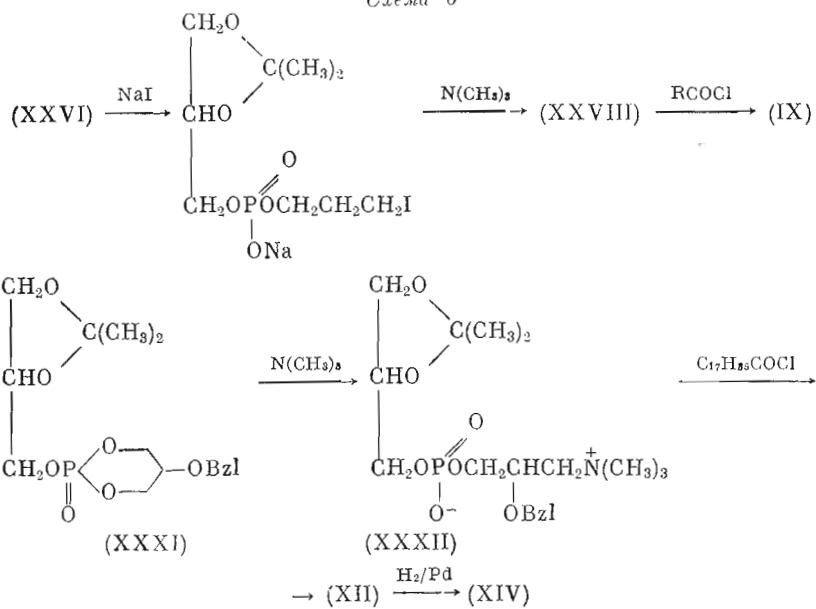
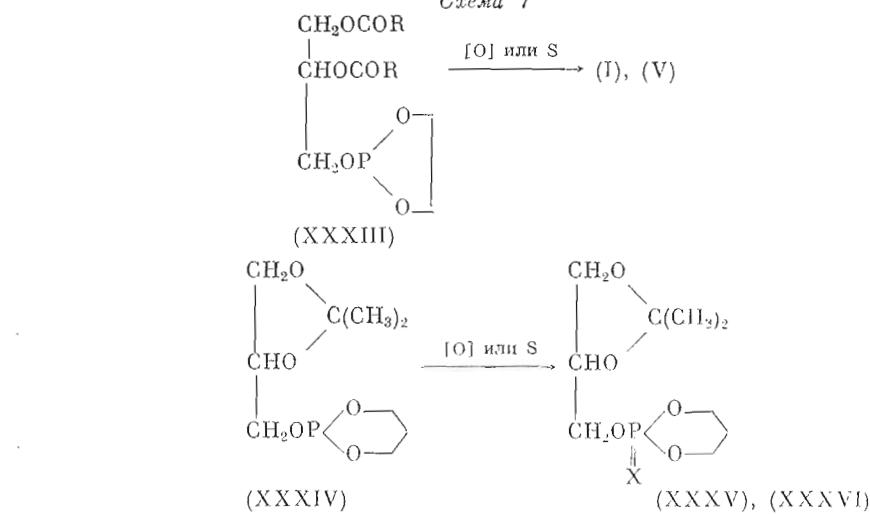


Схема 7

(XXXV) $X = O$; (XXXVI) $X = S$

кие, обычно 65–95 %. Перевод в соединения пятивалентного фосфора контролируется по различной хроматографической подвижности трех- и пятивалентного фосфора и данным ^{31}P -ЯМР.

Рассматриваемые циклофосфаты можно синтезировать также путем фосфорилирования частично защищенных полиолов алкиленхлорфосфатами [12–14, 23]; метод прост, однако фосфорилирующие реагенты не всегда доступны и устойчивы. Тиофосфаты по этой схеме получаются плохо [22]. В то же время некоторые тионциклофосфаты, например (XXXVI), (XXXIX), образуются с приемлемыми выходами при окислительном фосфорилировании производных глицерина по Тодду — Аттертону с использованием циклических тиофосфитов [31] (схема 8).

Третий метод синтеза предполагает фосфорилирование частично защищенного глицерина избытком хлорокиси фосфора с последующим взаимодействием образовавшегося дихлораидрида (XL) с гликолем [21] (схема 9).

Схема 8

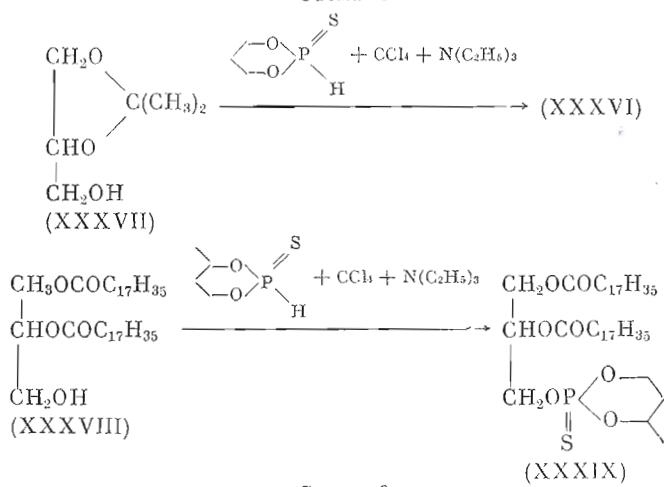
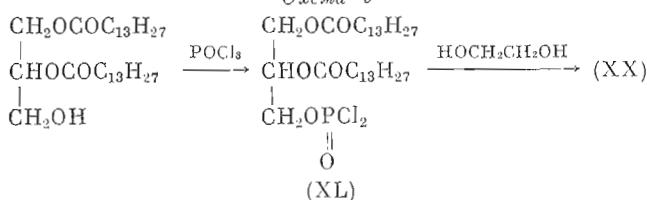


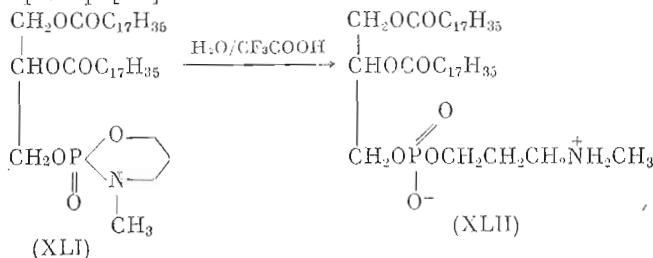
Схема 9



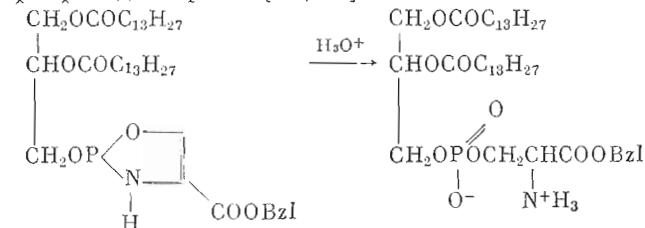
Этот синтетический вариант использован только в одной работе. Понятно, он наименее предпочтителен из-за неустойчивости промежуточного глициеродихлорфосфата (XL).

2.2. Использование амидоциклофосфатов

1,3,2-Окаазафосфоланы и -фосфоринаны производных глицерина с химической точки зрения могут быть отнесены к фосфатам фосфориламинопиридинов. Фосфамидная связь в них относительно лабильна по отношению к кислотам, и поэтому они легко претерпевают гидролиз с образованием лигидров, например [32]:

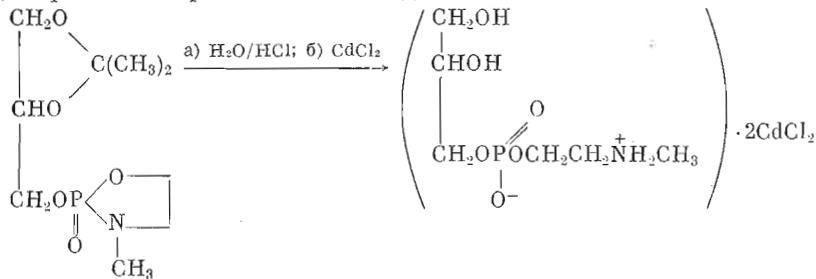


Таким путем предложено получать и более сложные производные, в частности фосфатидилсерины [24, 33]:



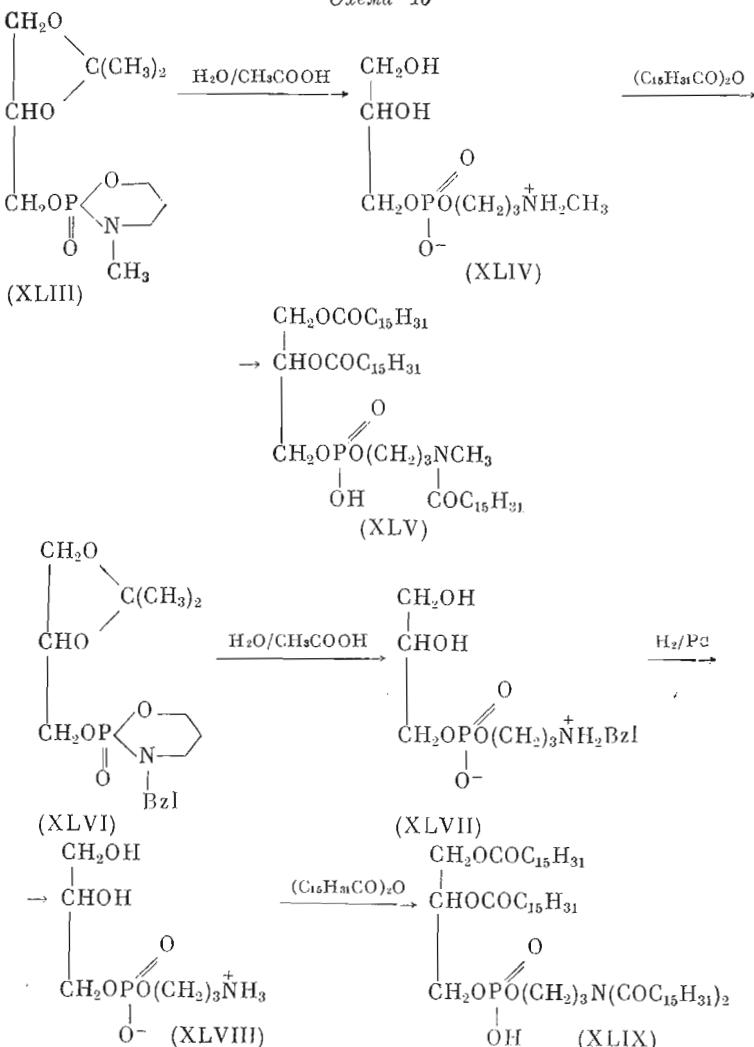
Синтез фосфолигидов и тиоаналогов по рассматриваемому методу может быть осуществлен и с использованием в качестве исходных соедине-

ний циклофосфамидов 1,2-изопропилиденглицерина [34–38]. В этом случае образующиеся фосфобетаины выделяют, например, в виде кадмievых комплексов [36]. Последние, по литературным данным [1, 2, 7], можно ацилировать с образованием липидов:



Амидоциклофосфатные системы 1,2-изопропилиденглицерина (XLIII), (XLVI) участвуют и в более сложных синтетических схемах, например при получении N-ацильных производных фосфолипидов (XLV), (XLIX) [32, 38] (схема 10).

Схема 10



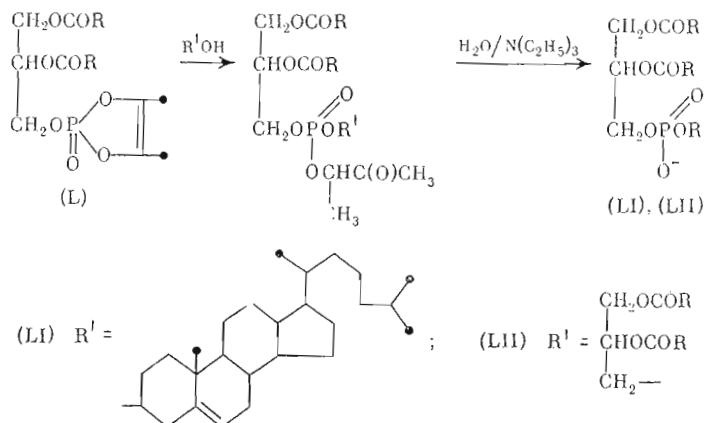
Исходные для липидных синтезов циклофосфамиды синтезируют окислением (сульфуризацией) циклических амидофосфитов глицерина [32,

34–38] или по двухступенчатой схеме, осуществляя фосфорилирование диацилглицеринов избытком хлорокиси фосфора с последующей обработкой образующихся дихлорангидридов (XL) аминоспиртом или эфиром серина [24].

2.3. Использование циклических ендиолоfosфатов

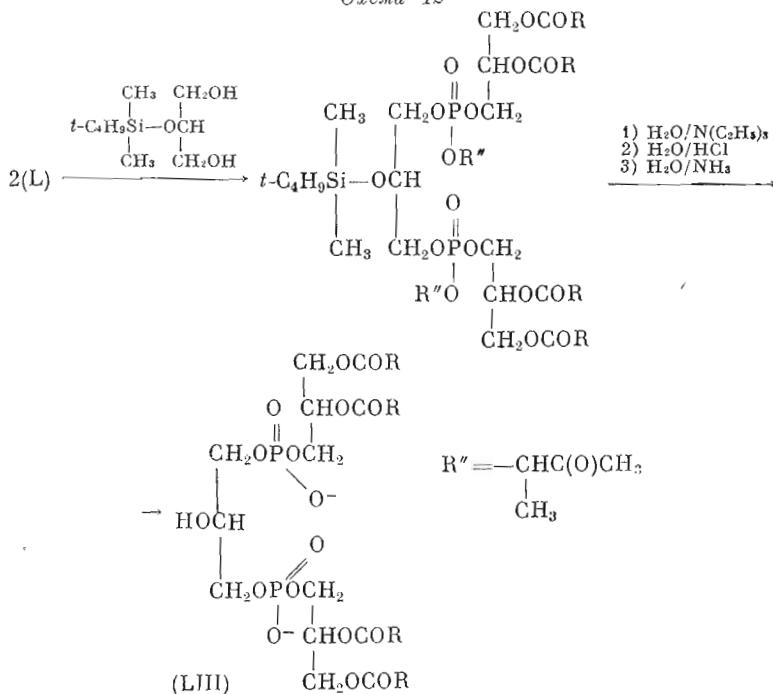
Ендиолоциклофосфаты 1,2-диацилглицеринов в присутствии оснований легко фосфорилируют спирты с образованием несимметричных эфиров. Одна из эфирных групп — остаток α -оксикетона — легко удаляется при обработке водным амином, при этом сложноэфирные группы липида не затрагиваются. Эта общая идея хорошо зарекомендовала себя в синтезе нескольких сложных липидов. В частности, таким образом получены фосфатидилхолестерины (LI) [39, 40] и бисфосфатидные кислоты (LII) [40, 41] (схема 11).

Схема 11



Ендиолофатный метод использован в простом и изящном синтезе оптически активных кардиолипидов (LIII) [40–44] (схема 12).

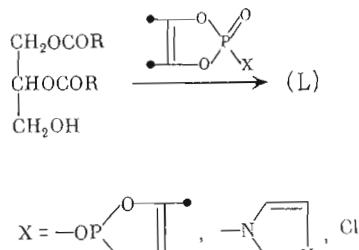
Схема 12



Позднее по этому методу были получены меченные ^{14}C фосфолипиды: фосфатидные кислоты, фосфатидилглицерин и фосфатидилэтаноламины [45].

Исходные ендиолфосфаты (L) образуются при взаимодействии 1,2-диацилглицеринов с ендиолпирофосфатами или родственными веществами [40, 41] (схема 13).

Схема 13



3. Синтез фосфолипидов на основе эфиров и амидов фосфористой кислоты

В настоящей главе отражены проводимые в последние годы исследования по использованию достижений химии трехвалентного фосфора в синтезе различных типов фосфолипидов. Известно, что реагенты трехвалентного фосфора обладают более высокой фосфорилирующей способностью по сравнению с соответствующими производными пятивалентного фосфора. Кроме того, реагенты трехвалентного фосфора обычно более удобны и доступны в работе. Очень важно, что соединения трехвалентного фосфора, выступающие в качестве промежуточных продуктов фосфолипидного синтеза, легко фосфорилируют нуклеофильы, окисляются, присоединяют серу, алкилируются и т. д. [24]. Все это открывает широкие возможности получения фосфолипидов разных классов на основе сравнительно узкого круга ключевых веществ *.

В настоящей главе литературный материал обсужден по трем разделам. Каждый раздел посвящен основным классам производных фосфористой кислоты, которые используются в качестве ключевых веществ в липидном синтезе, а именно: средним глициерофосфитам, кислым глициерофосфитам и глициероамидофосфитам. Иногда рассматриваемые типы соединений связаны между собой простыми превращениями, на что будет специально указано.

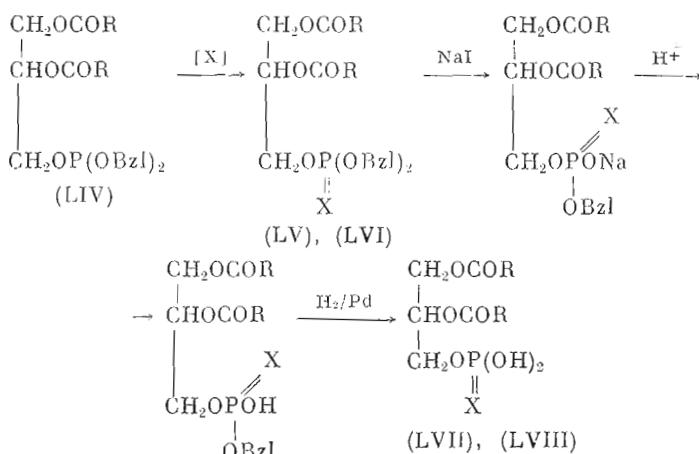
3.1. Использование средних глициерофосфитов

В первую очередь рассмотрим фосфолипидные синтезы на основе средних моноглициерофосфитов. Простейшие из этих соединений (нециклические эфиры) предложено использовать для получения фосфатидных кислот. Так, 1,2-диацил-*rac*-глициеродибензилфосфиты (LV) легко окисляются окислами азота или подозобензолом с образованием соответствующих дибензилфосфатов (LV) [46], которые ранее получались взаимодействием серебряных солей дибензилфосфорной кислоты с 1,2-диацилгалоидгидринаами глицерина [1–8]. Дибензилфосфаты (LV) превращаются в фосфатидные кислоты (LVII) путем последовательной обработки иодистым натрием, ионообменной смолой в H^+ -форме и гидрогенолиза над паллади-

* Фосфитолипиды и амилофосфитолипиды, являясь промежуточными веществами в синтезах, имеют и другие перспективы использования. По-видимому, эти соединения могут применяться в биоорганической химии как акцепторы свободных радикалов, комплексообразователи и т. д.

ем. 1,2-Диацилглицеродибензилфосфиты (LIV) гладко присоединяют серу, превращаясь в тионфосфаты (LVI); последние при дебензилировании образуют тиофосфатидные кислоты (LVIII) [46] (схема 14).

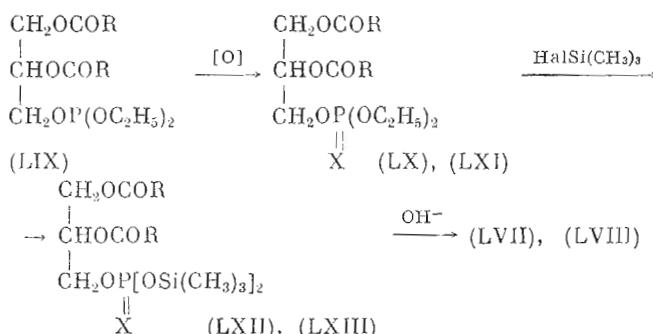
Схема 14



LV), (LVII) X = O; (LVI), (LVIII) X = S

Другой, по-видимому более перспективный, вариант получения фосфатидных кислот (LVII) основан на использовании глициеродиэтилфосфитов (LIX) [29, 30]. 1,2-Диацил-*rac*-глициеродиэтилфосфиты окисляют аналогично дибензиловым эфирам (LIV). Далее этильные защитные группы в фосфатном фрагменте удаляют силилированием — новым приемом в химии липидов. Синтез заканчивается гидролизом или алкоголизом образующихся триметилсilyловых производных фосфатидных кислот (LXII) (схема 15).

Схема 15

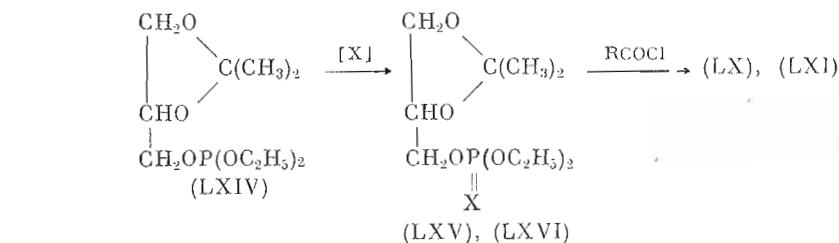


LX), (LXII) X = O; (LXI), (LXIII) X = S

Один из промежуточных продуктов синтеза — диэтиловый эфир фосфатидной кислоты (LX) — удобно получать и на основе реакции Тодда — Аттертона [46].

Рассмотренный синтез α -фосфатидных кислот недавно был модифицирован с учетом уже упомянутой выше возможности ацилирования ацеталей и кеталей глицерина в присутствии кислот Льюиса [29]. Новый вариант предполагает использование в качестве исходного соединения доступного и удобного в работе 1,2-изопропилдиенглициеродиэтилфосфита (LXIV), который обычным образом окисляется или сульфуризуется. Кетальфосфат (тионфосфат) (LXV), (LXVI) при ацилировании образует диэфироглицерофосфаты (LX), (LXI), а последние превращаются в α -фосфатидные (тионфосфатидные кислоты) через триметилсilyловые производные (LXII) (LXIII) (схема 16).

Схема 16

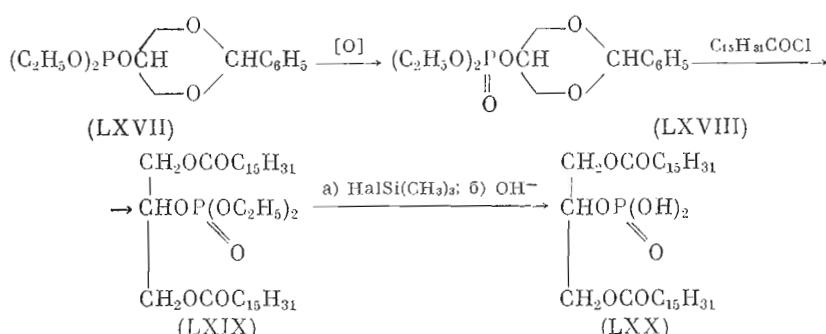


(LXV) X = O; (LXVI) X = S

Полученные по предложенной схеме тионфосфатидные кислоты (LVIII) (ранее они были неизвестны) сразу же нашли себе применение в липидологии. Так, они с успехом использовались при изучении полиморфных превращений фосфатидных кислот и фосфолипидных смесей, содержащих фосфатидные кислоты, методом ^{31}P -ЯМР [19].

Малоизученные ранее β -фосфатидные кислоты (LXX) получены с использованием в качестве исходного вещества 1,3-бензилдиглицерофосфита (LXVII) [30] (схема 17).

Схема 17

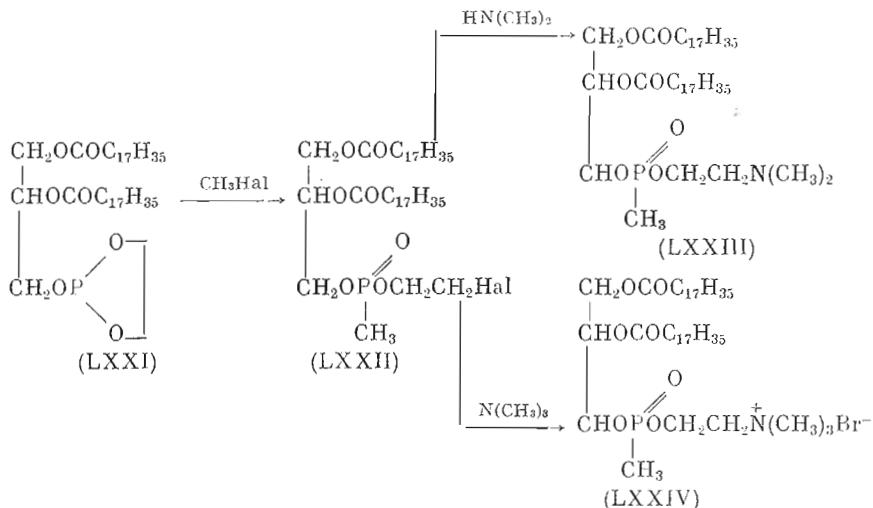


В связи с тем что в описанных выше экспериментах использовались кислоты Льюиса — активные изомеризующие реагенты, — необходимо было строго доказывать индивидуальность и строение полученных фосфатидных эфиров (LX), (LXIX) и фосфатидных кислот (LVII), (LXX). Это было сделано с использованием в первую очередь методов ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{31}P) и ТСХ, причем показано, что эфирного обмена или других изомеризационных процессов при ацилировании не происходит [30].

Среди моноглицерофосфитов заслуживают отдельного рассмотрения циклические пяти- и шестичленные эфиры. Об окислении их до глицероалкиленфосфатов и последующем синтезе на их основе фосфатидиламиноспиртов уже говорилось выше (см. раздел 2.4). Теперь покажем оригинальные возможности получения на основе алкиленглицерофосфитов фосфонатных аналогов азотсодержащих фосфолипидов. Для этого использовалась реакция Арбузова [28, 47]. При алкилировании этиленфосфита (LXXI) по Арбузову иодистым или бромистым метилом раскрывается эндоциклическая эфирная связь и образуется фосфонат (LXXII), при реакции которого с диметиламином получен аналог фосфатидилдиметилэтаполамина (LXXIII), а при реакции с trimетиламином — аналог фосфатидилхолина (LXXIV) (схема 18).

В спектрах ПМР соединений (LXXIII), (LXXIV) хорошо видны сигналы протонов метильной группы, связанной с фосфором, которые имеют характерные химические сдвиги и геминальные константы спин-спинового взаимодействия $^2J_{\text{p}-\text{p}}$. Кроме того, сигнал этих соединений в спектрах ^{31}P -ЯМР существенно отличается от сигналов природных липидов. Эти обстоятельства позволяют надеяться, что метилфосфонатные липиды будут

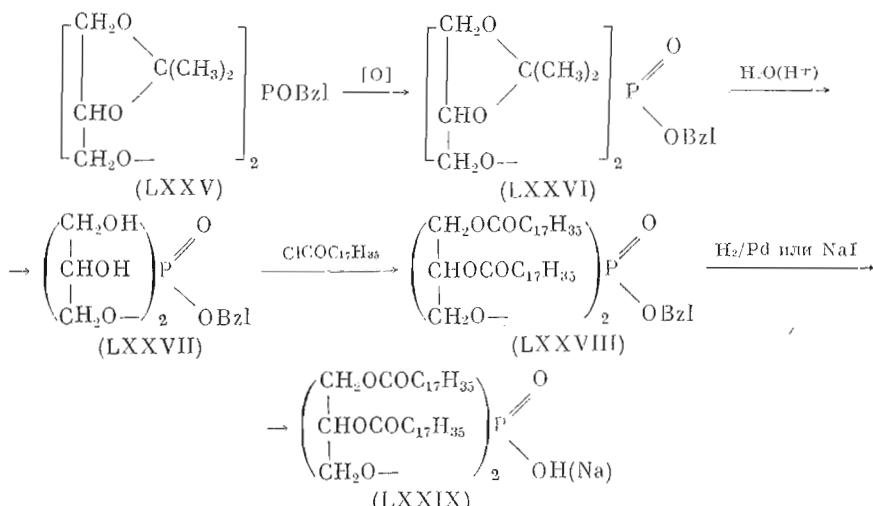
Схема 18



так же, как тиофосфолипиды, с успехом использоваться в мембранных исследованиях. Кроме того, эти вещества представляют интерес как посредники биологически активных соединений, а также для создания селективно проводящих бисмоляйных мембран. Например, в плоских липидных мембранах, сформированных из соединения (LXXIV), впервые фиксированы анионселективные каналы [48].

В фосфолипидном синтезе последних лет начали использоваться и средние диглицерофосфиты. Отметим работы [49, 50] по получению бис- α -фосфатидных кислот (LXXIX) на основе [бис-(1,2-изопропилиден-расглицеро)]бензилфосфита (LXXV) (схема 19).

Схема 19



Все стадии синтеза дают хорошие выходы. В связи с этим обращает на себя внимание устойчивость промежуточно образующегося среднего фосфата (LXXVII), обладающего вицинальными гидроксильными группами. Ранее в литературе сообщалось, что средние фосфаты глицерина с двумя свободными вицинальными гидроксилами являются лабильными веществами [51].

По близкой изложенной выше схеме с использованием кислых фосфитов получена и бис- β -фосфатидная кислота (см. раздел 3.2).

Для получения средних фосфитов ряда глицерина (LIX), (LXIV), (LXVII) использовали стандартные, хорошо зарекомендовавшие себя методы, в первую очередь переэтерификацию триэтилфосфита замещенными глицеринами. Для получения хороших выходов соединений (LIX), (LXIV), (LXVII) необходимо использовать избыток триэтилфосфита. В случае применения эквимолекулярного соотношения реагентов в реакционной смеси всегда появляются бисглицероэтилфосфиты [29, 30, 46]. Дибензилглицерофосфиты (LIV) предложено получать фосфорилированием производных глицерина дибензилдиэтиламинофосфитом [46]. Циклические фосфиты глицерина можно синтезировать фосфорилированием производных глицерина производными гликольфосфористых кислот [9–11, 15, 16, 20, 28], лучше всего их амидами. Кроме того, многие циклические и нециклические фосфиты глицерина образуются при алкоголизе глицеродинамиофосфитов (см. раздел 3.3).

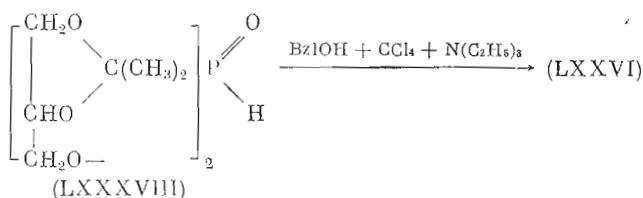
В заключение остановимся на вопросах устойчивости глицерофосфитов, а также на некоторых особенностях работы с ними. В зависимости от молекулярной массы и природы фосфитов глицеринов их можно выделять путем вакуумной перегонки или хроматографически. Однако в большинстве случаев это излишне. Как оказалось, целесообразно глицерофосфиты не выделять, а вводить в последующие превращения. Следует отметить важную особенность глицерофосфитов, используемых в качестве полупродуктов фосфолипидного синтеза. Эти соединения в отличие от простейших лесимметрических производных фосфористой кислоты [24] термически стабильны, т. е. не симметризуются при нагревании. Таким образом, синтезы в ряду глицерофосфолипидов с применением методов фосфитной химии имеют свои специфические достоинства.

3.2. Использование кислых фосфитов

Большие возможности для фосфолипидного синтеза заложены в использовании кислых фосфитов глицеридов. Фосфиты (LXXX), например, могут быть окислены по Тодду — Аттертону до фосфатов (LXXXI), (LXXXII), (LXXXIII) и амилофосфатов, в том числе ($P \rightarrow N$) аминокислотных фосфолипидов (LXXXIV) [52–54] (схема 20).

Кроме того, описано их превращение в диглицерипиевые системы (LXXXVII), причем для увеличения выхода конечных продуктов хлорфосфат (LXXXV) предложено переводить в сложный пирофосфат (LXXXVI) [55] (схема 21).

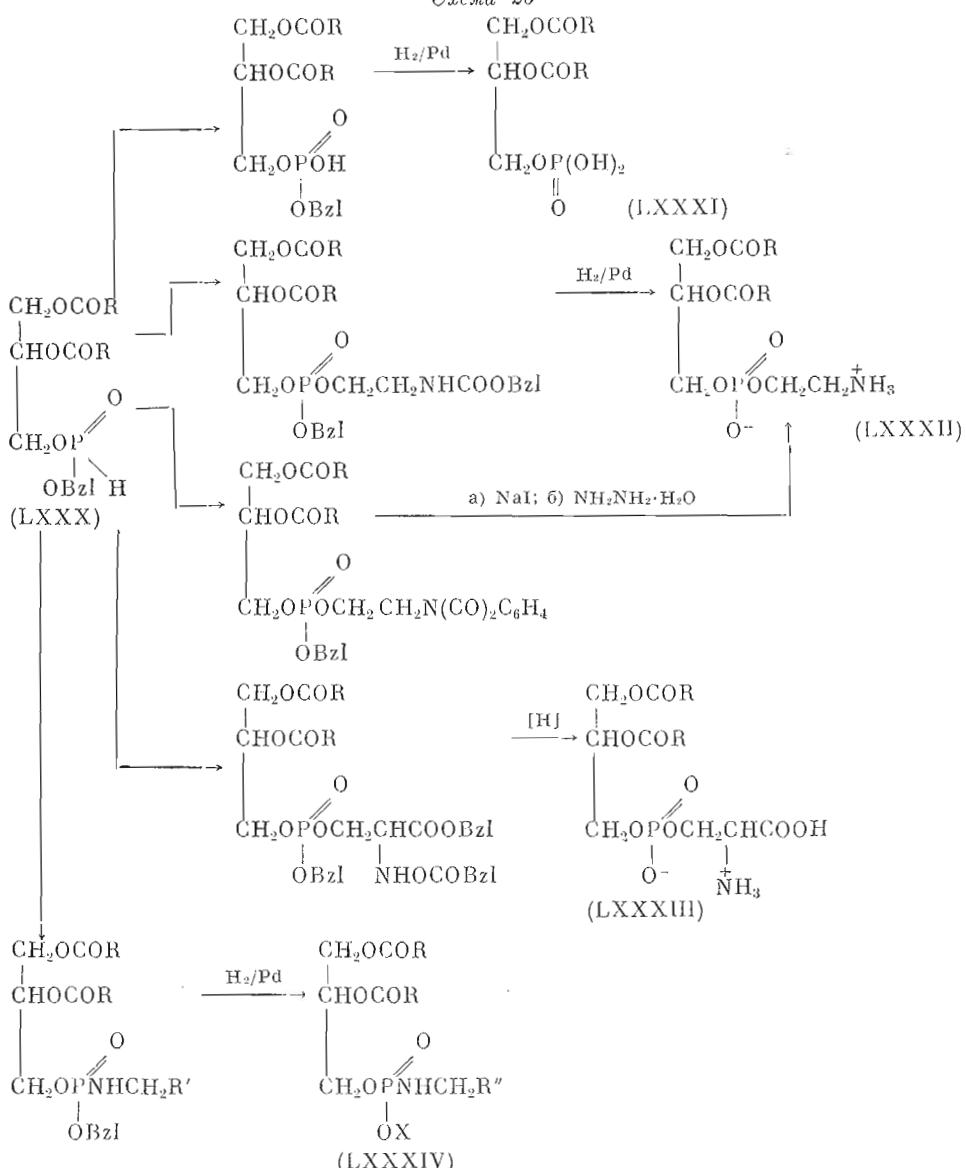
В литературе описаны синтезы на основе глицерофосфитов и других типов фосфолипидов [33, 36, 37, 49, 50, 56]. Например, кислый фосфит (LXXXVIII) был применен для получения фосфата (LXXXVI), являющегося базовым соединением при получении бис- α -фосфатидной кислоты (LXXIX) (см. раздел 3.1) [50]:



Кислый фосфит (LXXXIX) использован для получения бис- β -фосфатидной кислоты (XCIII) [50] (схема 22).

Существенно, что при получении α - и β -фосфатидных кислот ацильная миграция не происходит. Отсутствие миграции при получении тетраолов (LXXVII), (XCII) было подтверждено хроматографическим анализом бисфосфатидных кислот (LXXIX), (XCIII). Дополнительно отсутствие миграции в этом процессе, а также при ацилировании диолов хлорангид-

Схема 20



$\text{R}' := \text{COOBzI}, \text{CONH}(\text{CH}_3)\text{COOBzI};$

$\text{R}'' := \text{COOH}, \text{CONHCH}(\text{CH}_2)\text{COOH};$

$\text{X} = \text{H}, (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$

рядом кислоты было подтверждено хроматографическим анализом продуктов щелочного дезацилирования фосфатов (LXXXVIII), (XCII).

Для синтеза кислых фосфитов, например (LXXX), используется фосфорилирование 1,2-диацилглицеринов дифенилбензилсубфосфатами [52–55]. Реакция проходит легко, однако возможности синтеза ограничиваются сложностью получения и нестабильностью субфосфата.

Кроме того, кислые фосфиты (тиофосфиты) производных глицерина можно получать гидролизом (сульфогидролизом), формолизом, ацидолизом соответствующих глицероамидофосфитов, алкоголизмом кислых тетраалкилдиамидофосфитов или переэтерификацией диалкил(арил)фосфитов производными глицерина. Например, кислый фосфит (LXXXVIII) получен ацидолизом амидафосфита (XCIV), а фосфит (LXXXIX) – формолизом амидафосфита (XCV) [49, 50] (схема 23).

Схема 21

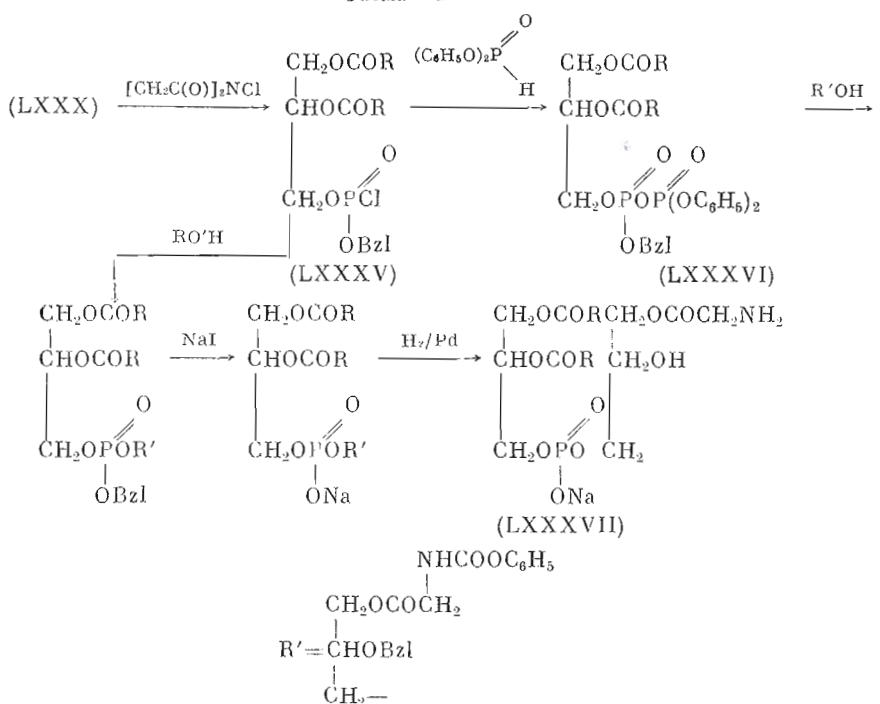


Схема 22

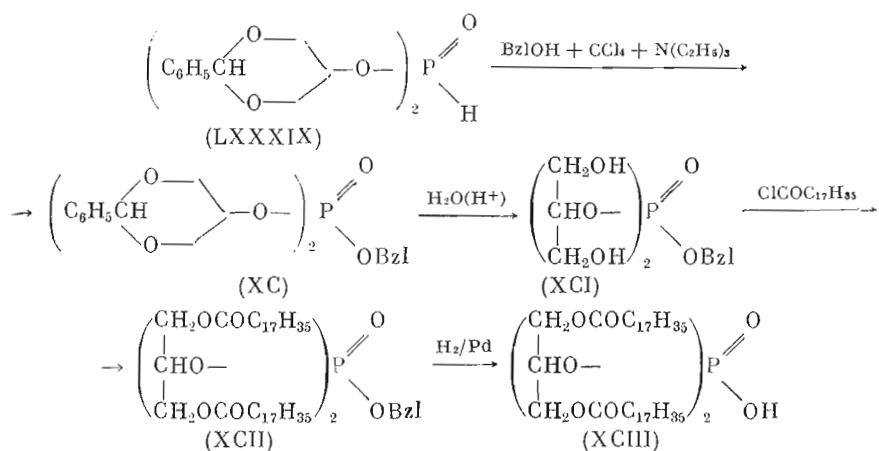
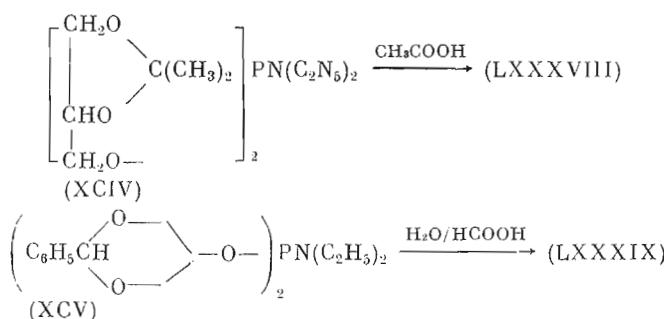


Схема 23

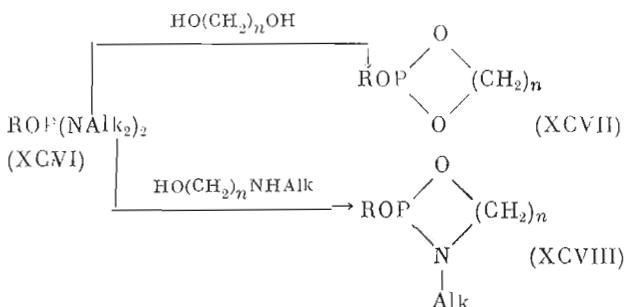


Синтез амидофосфитов (XCIV), (XCV) описан в разделе 3.3.

3.3. Использование амидофосфитов

Интересные перспективы для фосфолипидного синтеза открывает использование глицероамидофосфитов, в частности тетраалкилдиамидофосфитов замещенных глициеринов (ХСVI) [32, 35, 37, 47, 57]. Эти соединения подобно другим производным трехвалентного фосфора, рассмотренным ранее в обзоре, легко вступают в разнообразные окислительные процессы. Кроме того, они проявляют высокую фосфорилирующую способность, которая заключается в легком замещении одной или обеих аминогрупп на нуклеофильные остатки реагентов, обладающих подвижным атомом водорода. Таким образом, глицероамидофосфиты легко могут быть превращены во многие структурно родственные вещества, что делает их ценными ключевыми продуктами в синтезах фосфолипидов разных типов.

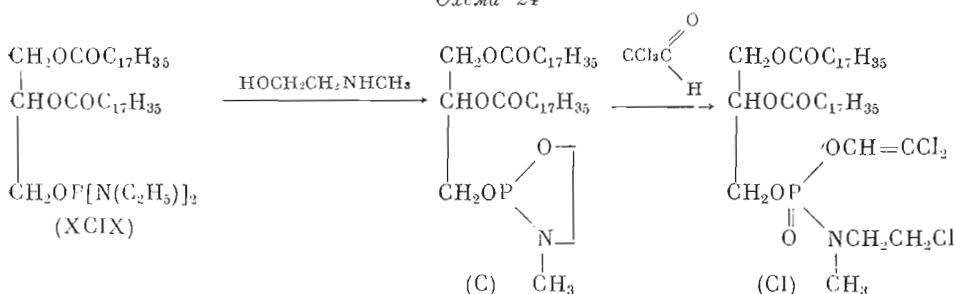
Основные фосфолипидные синтезы на основе диамиглицерофосфитов удобно рассмотреть в два этапа. Первый из них посвящен таким работам, в которых амиды первоначально использовались для фосфорилирования дифункциональных нуклеофилов — гликолов и аминоспиртов — с образованием циклических соединений:



R — остаток защищенного глициерина; n = 2 или 3.

Циклические фосфиты глициерина (ХСVII), как и соответствующие им фосфаты, обсуждены выше (раздел 2.1), поэтому обратимся к синтетическому применению циклических амидафосфитов * (ХСVIII). По схеме 24, включающей в себя промежуточное образование циклических амидафосфитов (C), которые далее вводились в реакцию Перкова, удалось получить необычные фосфолипиды (CI) [57].

Схема 24

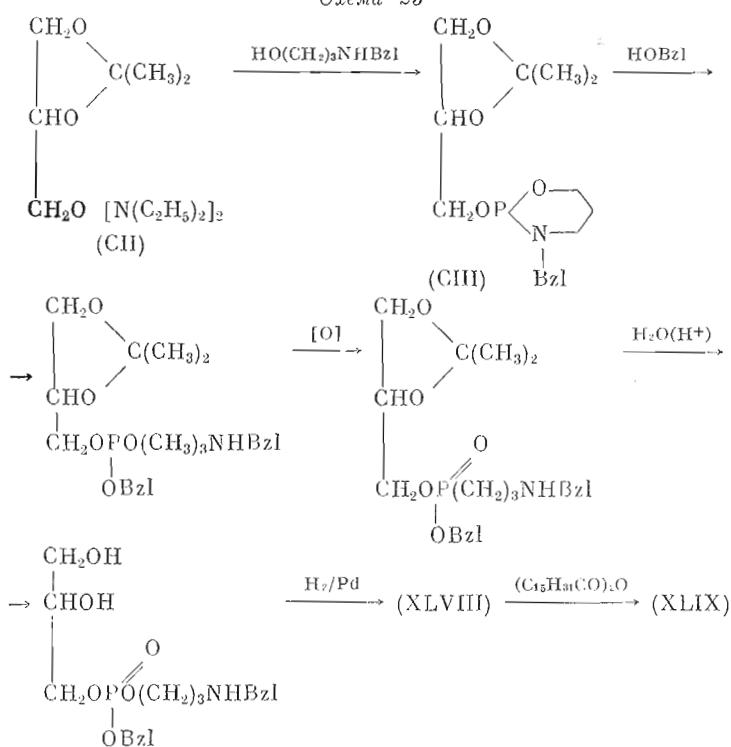


Фосфорный центр молекул вещества (CI) сочетает в себе структурные признаки молекул известных алкилирующих ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) [58] и фосфорилирующих ($\text{P}(\text{O})\text{OCH=CCl}_2$) препаратов [25, 58]. Вероятно, липиды, обладающие такой функцией, могут рассматриваться как инструменты исследования строения и функции биомембран.

* Циклические амидафосфиты были получены также фосфорилированием замещенных глициеринов кольчатыми производными фосфористых кислот [37, 57].

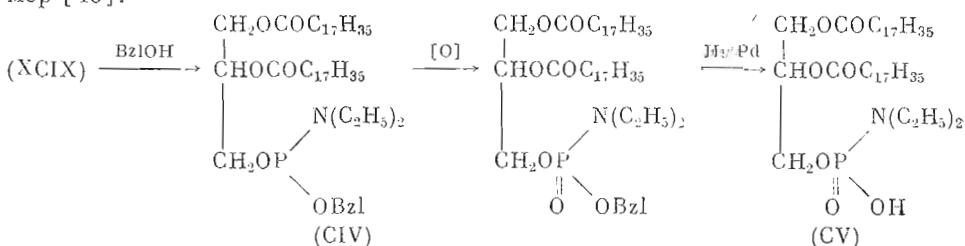
Интересные типы липидов предложено получать через циклические амилофосфитные производные (СIII) по схеме 25, включающей в себя алкоголиз связи Р—N и последующие обычные превращения [32, 38].

Схема 25



Описаны реакции циклоамилофосфитов (ХCVIII) с 1,2-изопропилден-глицинерином и эфирами N-тритилсерина, в процессе которых также разрушается эндоциклическая связь Р—N и образуются фрагменты сложных фосфолипидов триэфирной структуры [37, 56].

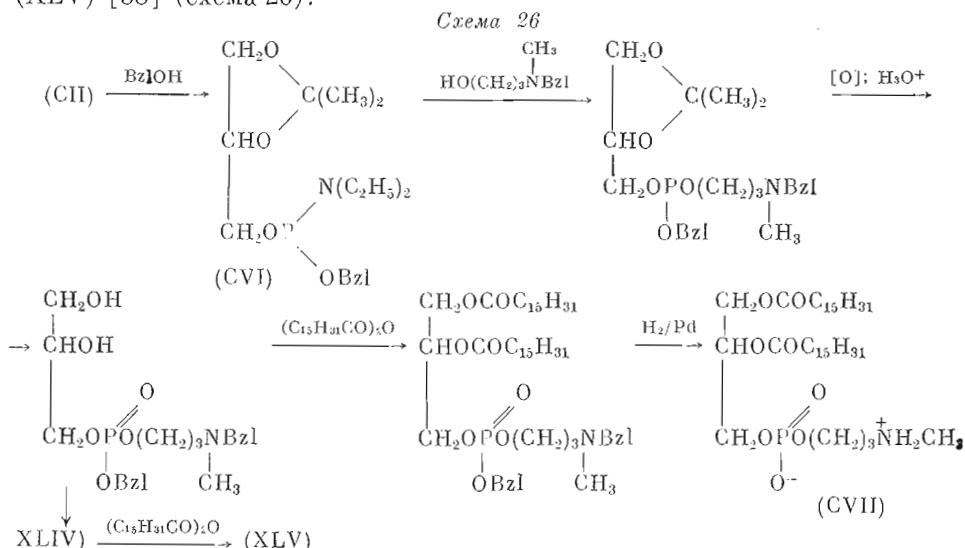
Второй этап рассмотрения синтетического использования глицеродиамилофосфитов (ХCVI) касается случаев избирательного фосфорилирования за счет удаления одной амидогруппы или постепенного фосфорилирования двух разных нуклеофилов, сопровождающегося разрывом двух связей Р—N. Из реакций, затрагивающих только одну амидную группу, чаще всего используют бензилолиз. Этот процесс является начальной стадией получения амидных аналогов фосфатидных кислот (CV), например [46]:



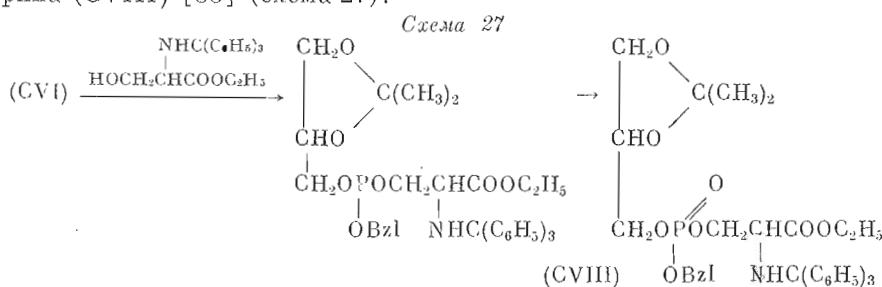
Очень разнообразны и синтезы фосфолипидов, сопровождающиеся полным дезаминированием глицеродиамилофосфитов. Общая стратегия используемых схем заключается в том, что вместо одной из амидогрупп в глицеринсодержащую молекулу вводится остаток аминоспирта [32, 38], аминокислоты [33, 56] или сахара [59–64] — важных компонентов сложных липидов. Вместо другой амидогруппы вводится остаток бензилового спирта,

который после окисления фосфита и последующего гидрогенолиза обеспечивает появление в молекуле кислофосфатной функции*.

Иллюстрацией является синтез аминосциртовых фосфолипидов (CVII), (XLV) [38] (схема 26).



Аминофосфитный способ был использован и для получения моделей липидов, содержащих в своем составе остатки аминокислот, например серина (CVIII) [33] (схема 27).



При необходимости такое модельное соединение (CVIII) может быть использовано как промежуточное вещество при получении сложных липидов. В этом случае осуществляется снятие кетальной и других защит и ацилирование.

Особенно ценно использование глицероаминофосфитов для синтеза углеводсодержащих фосфолипидов, которые до самого последнего времени относились к малоисследованным соединениям [1, 2, 6, 8]. Простой путь к этим системам показывает схема 28 [59].

Иной вариант создания сложного липида — фосфатидил- β -глюкозы (CXI) — основан на применении в качестве исходных соединений аминофосфита 1,2-изопропилиденглицерина (CVI) и тетраацетата глюкозы (CIX) [60] (схема 29).

Несимметричный глицерогликобензильфосфит (CX), использованный в этой работе, можно получать и при первоначальном фосфорилировании сахара (CIX) тетраэтилдиамидобензилфосфитом с последующим включением в фосфорный узел остатка 1,2-изопропилиденглицерина (XXXVII). Подобное решение фигурирует в полном синтезе фосфатидил- β -галактозы (CXII) [61] (схема 30).

* Порядок фосфорилирования бензилового спирта или другого нуклеофила может быть выбран такой, который более удобен для конкретного синтеза. Это общее правило, однако, не всегда справедливо при получении сложных гликофосфолипидов.

Схема 28

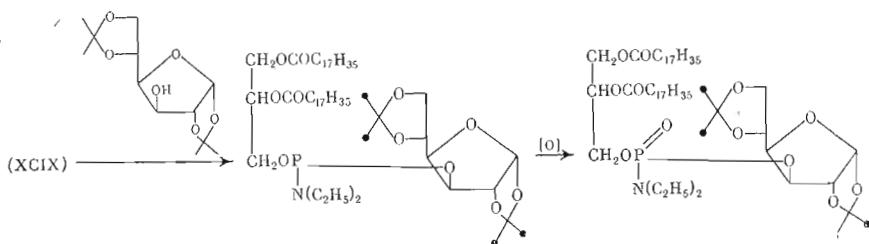


Схема 29

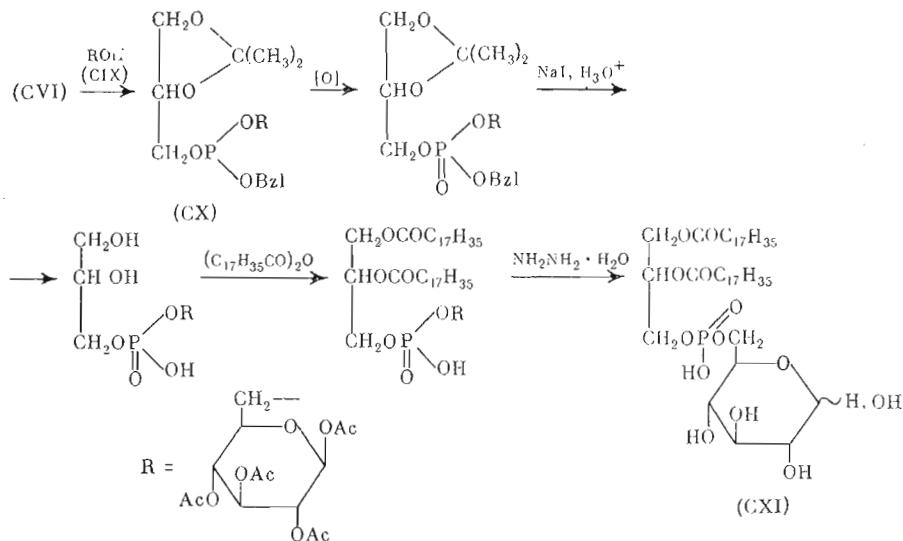
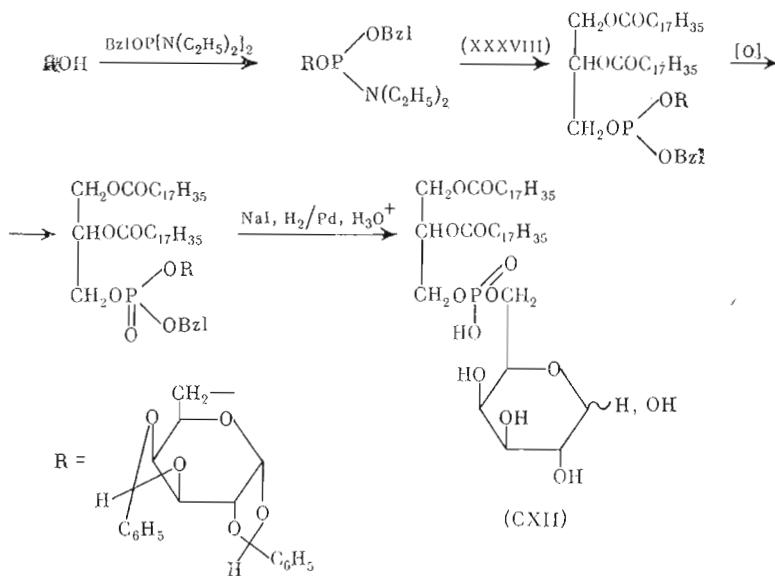


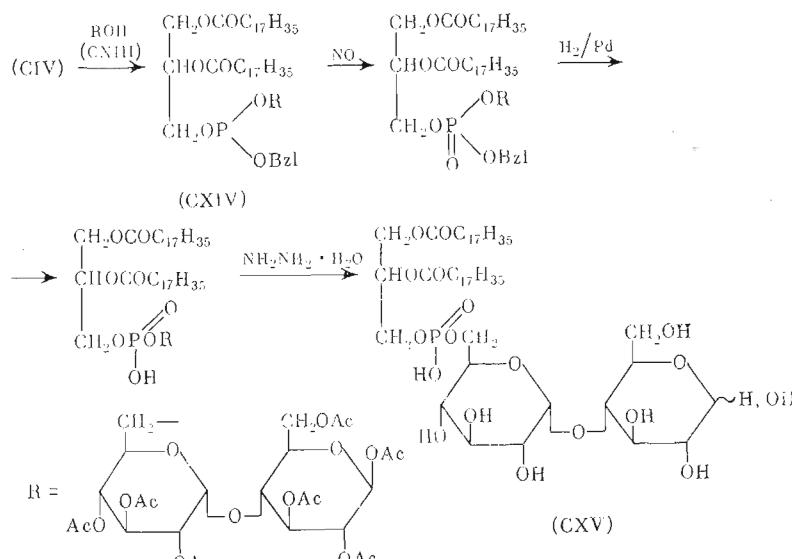
Схема 30



Изложенные выше методы были применены и для синтеза дисахаридных производных глицерофосфолипидов, например 6'-(1,2-дистеароил-*рас*-глицеро-3-фосфо)мальтозы (CXV) [62] (схема 31).

Центральным моментом синтеза является конденсация гентаацетата мальтозы (CXIII) с бензиламидафосфитом 1,2-дистеароил-*рас*-глицерина

Схема 31

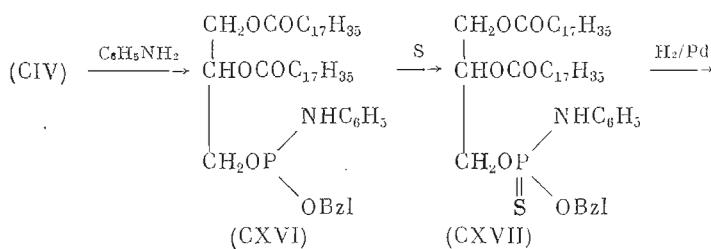


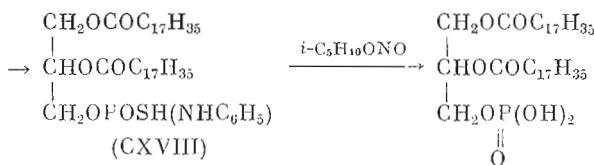
(CIV), сопровождающаяся выделением диэтиламина. На специальных модельных системах, а далее и основной реакции с использованием ряда методов, в том числе ЯМР (¹H, ¹³C, ³¹P), было показано, что при этом не происходит дезацилирования или ацильных миграций.

Как уже отмечалось, одним из наиболее важных способов доказательства индивидуальности и строения фосфолипидов является метод ЯМР, в частности на ядре ³¹P. Активное внедрение спектроскопии ЯМР в фосфолипидную химию произошло недавно и в значительной степени было связано с развитием новых синтетических идей, которым и посвящен настоящий обзор. При разработке синтезов углеводсодержащих глицерофосфолипидов удалось обнаружить явление диастереоизомерной анизохронности в спектрах ¹H и ³¹P [60–64], которое было исследовано и на других фосфоглицеридах [46, 47, 65–69]. Наблюдение соответствующего расцепления в спектрах очень важно для оценки чистоты полученных соединений, а также для решения других проблем. В частности, анализ диастереомерной анизохронности открыл путь исследования асимметрической индукции при фосфорилировании рацемическими производными фосфоглицерина оптически активных углеводов [63, 64].

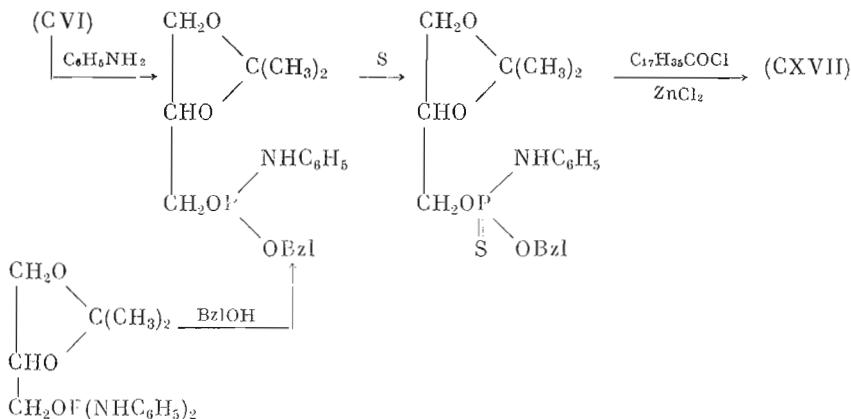
Во всех рассмотренных выше амидофосфитных синтезах диэфириных фосфолипидов всегда фигурирует общий preparative элемент. Он заключается в том, что одна из dialкиламидных групп фосфорного узла заменяется на бензилоксильную; далее, на заключительных стадиях, происходит дебензилирование с образованием кислофосфатного фрагмента. Это решение часто целесообразно. Однако в ряде случаев оно может быть дополнено и другими. Так, были показаны удобство и эффективность работы с анилидиной защитой. Иллюстрацией этому служит получение фосфатидных кислот [69] (схема 32).

Схема 32





Полупродукт (CXVII) можно синтезировать и иначе:



Важной особенностью приведенной анилидной схемы является одновременность снятия защиты и окислительной десульфуризации в продукте (CXVIII) под действием изоамилнитрита. Поскольку в некоторых экспериментах окисление фосфитных промежуточных продуктов происходит с осложнениями и дает худшие результаты, чем сульфуризация, можно предполагать рассматриваемый переход от среднего амидофосфита (C XVI) к тионамидофосфату (CXVII) как препаративно целесообразный.

Рассмотренные выше фосфорилирующие реагенты — глицеротетраалкиламидаfosфиты и глицеродиалкиламидобензилфосфиты — являются доступными и удобными в работе реагентами. Они получаются в мягких условиях при взаимодействии соответствующего замещенного глицерина с гексаалкилтриамидами фосфористой кислоты или тетраалкилдиамидобензилфосфитами [32, 35, 46, 56, 57, 62]. В отдельных случаях можно применять и другие фосфорилирующие реагенты этого ряда, например трианилид фосфористой кислоты, имеющий некоторые препаративные достоинства [69].

Заканчивая обзор новых методов фосфолипидного синтеза, отметим, что исследования последних лет сделали доступными многие классические и модифицированные глицерофосфаты и частично диольные фосфолипиды. Ряд этих веществ уже стал использоваться для решения ответственных биохимических и биофизических задач.

Авторы полагают, что с учетом обсужденных в обзоре работ могут быть изменены акценты в планировании синтезов фосфолипидов и поставлены новые проблемы по использованию этих веществ в липидологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Slootboom A. J., Bonsen P. P. M. Recent development in the chemistry of phospholipids.—Chem. Phys. Lipids, 1970, v. 5, № 4, p. 301—398.
2. Швец В. И. Успехи в области синтеза сложноксифирных глицеринфосфатидов.—Успехи химии, 1971, т. 40, № 4, с. 625—653.
3. Jensen R. G., Gordon D. T. Synthesis of phosphoglycerides.—Lipids, 1972, v. 7, № 9, p. 611—621.
4. Rosenthal A. F. Chemical synthesis of phospholipids and analogs of phospholipids containing carbonphosphorus bonds.—Methods Enzymol., 1975, v. 35, Pt. B, p. 429—529.

5. Engel R. Phosphanates as analogs of natural phosphates.— Chem. Rev., 1977, v. 77, № 3, p. 349—367.
6. Евстигнеева Р. П. Синтез липидов.— Изв. АН СССР. Сер. биол., 1978, № 5, с. 707—716.
7. Eibl H. Synthesis of glycerophospholipids.— Chem. Phys. Lipids, 1980, v. 26, № 4, p. 405—429.
8. Gigg R. Synthesis of glycolipids.— Chem. Phys. Lipids, 1980, v. 26, № 4, p. 287—404.
9. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х. Способ получения кислород- и серусодержащих лецитинов.— Авт. свид. 577211 от 25.06.1975. Бюлл. изобр. № 39 (1977).
10. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х. Способ получения кислород- и серусодержащих лецитинов.— Авт. свид. 586643 от 25.06.1975. Бюлл. изобр. № 38 (1978).
11. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х. Синтез липидов и их моделей на основе алкиленфосфитов глицерина. II. Фосфатидилхолины и их аналоги.— Ж. орган. химии, 1978, т. 14, № 1, с. 63—71.
12. Phuong N. H., Thuong N. T., Chabrier P. Nouvelle méthode de préparation des glycolécithines et des lécithines.— C. r. Acad. sci., ser. C, 1976, t. 283, № 5, p. 229—231.
13. Phuong N. H., Thuong N. T., Chabrier P. Préparation de phospholipides dérivés de l'homocholine.— C. r. Acad. sci., ser. C, 1976, t. 283, № 7, p. 323—325.
14. Чупин В. В., Малина Е. В., Василенко Н. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. Синтез иенасыщенных фосфатидилхолинов с простой и сложной эфирной связью.— Ж. орган. химии, 1980, т. 16, № 1, с. 31—33.
15. Вавер В. А., Симонова Т. Н., Титеева Г. Р. Синтез 2,3-ди-O-фитапил-sn-глицеро-1-фосфорилхолина.— Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 1, с. 146—148.
16. Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х., Нифантьев Э. Е. Синтез иенасыщенного тионфосфатидилхолина на основе глицероэтиленфосфита.— Ж. орган. химии, 1980, т. 16, № 7, с. 1549—1550.
17. Чупин В. В., Василенко Н. А., Предводителев Д. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. Использование тионфосфатидилхолина в исследовании фосфолипидных мембран с помощью ^{31}P -ЯМР.— Докл. АН СССР, 1979, т. 248, № 1, с. 235—237.
18. Чупин В. В., Василенко Н. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. Изучение с помощью ^{31}P -ЯМР фазовых переходов в одно- и двухкомпонентных фосфатидилхолиновых мембранах.— Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 8, с. 1219—1224.
19. Чупин В. В., Василенко Н. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. Использование тионных аналогов фосфолипидов в исследовании модельных мембран методом ^{31}P -ЯМР.— Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 5, с. 768—772.
20. Предводителев Д. А., Чубкар Т. Г., Зеленева Т. П., Нифантьев Э. Е. Синтез липидов и их моделей на основе алкиленфосфитов глицерина. V. Циклический фосфатидилглицерит и фосфатидилоксигомохолин.— Ж. орг. химии, 1981, т. 17, № 6, с. 1305—1315.
21. Eibl H. Phospholipid synthesis: oxazaphospholanes and dioxaphospholanes as intermediates.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1978, v. 75, № 9, p. 4074—4077.
22. Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х., Нифантьев Э. Е. Синтез липидов и их моделей на основе алкиленфосфитов. IV. Синтез фосфатидил(тиофосфатидил)-гомохолинов и N,N-диметилгомоэтаполаминов.— Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 7, с. 1087—1093.
23. Phuong N. H., Thuong N. T., Chabrier P. Nouvelle méthode de préparation des α et β glycérylphosphorylcholines et de leurs homologues et analogues.— Bull. Soc. chim. France, 1975, № 9—10, p. 2326—2328.
24. Нифантьев Э. Е. Химия фосфорорганических соединений. М.: Изд-во МГУ, 1971.
25. Брайан Р. О. Токсичные эфиры кислот фосфора. М.: Мир, 1964.
26. Вавер В. А., Ушаков А. Н., Бергельсон Л. Д. Диольные липиды — новый тип природных липидных веществ.— В сб.: Успехи биологической химии. М.: Наука, 1973, т. 14, с. 227—252.
27. Baran J. S., Langford D. D., Laos I. Displacement reaction of cyclic sulfites and phosphates by salts of weak acids applicable to the synthesis of phospholipids and other natural substances.— J. Org. Chem., 1977, v. 42, № 13, p. 2260—2264.
28. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х. Синтез липидов и их моделей на основе этиленфосфитов глицерина. I. Этиленфосфит 1,2-изопропиленглицерина. Новый подход к синтезу лецитинов.— Ж. общ. химии, 1976, т. 46, № 4, с. 912—916.
29. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Смирнова Л. И., Фурсенко Н. В. Ацилирование ацеталей и кеталей глицеринов. Новый синтез 1,2- и 1,3-диацилбензилглицеринов и фосфатидных кислот.— Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 9, с. 1346—1353.
30. Предводителев Д. А., Смирнова Л. И., Смирнов М. Б., Нифантьев Э. Е. К вопросу об ацильной миграции при синтезе фосфатидных кислот на основе ацеталей и кеталей фосфоглицеринов.— Докл. АН СССР, 1981, т. 256, № 2, с. 402—406.
31. Предводителев Д. А., Афанасьев Д. Н., Нифантьев Э. Е. Эфиры алкилентион-

- фосфорных кислот на основе 1,3-алкилентионфосфитов.— Ж. общ. химии, 1976, т. 46, № 1, с. 40—43.
32. Ницантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Грачев М. К. Подход к синтезу фосфатидилгомостаноламинов.— Биоорган. химия, 1977, т. 3, № 1, с. 68—75.
 33. Предводителев Д. А., Квантришвили В. Б., Ницантьев Э. Е. Новый подход к синтезу фосфатидил[Р→О]оксиаминоциклот.— Ж. орган. химии, 1976, т. 12, № 1, с. 38—44.
 34. Kodaira J., Mukaiyama T. New syntheses of phosphoryl aminoethanols.— J. Org. Chem., 1966, v. 31, № 9, p. 2903—2907.
 35. Предводителев Д. А., Поджунас Г. А., Ницантьев Э. Е. Этиленаминофосфиты 1,2-изопропилдиглицерина.— Ж. общ. химии, 1971, т. 41, № 10, с. 2187—2189.
 36. Урванцева Г. А., Предводителев Д. А., Ницантьев Э. Е. Этиленаминофосфиты производных глицерина. V. Синтез N-метиламиноэтилглицерофосфатов и фосфонатов.— Ж. общ. химии, 1973, т. 43, № 10, с. 2187—2189.
 37. Грачев М. К., Предводителев Д. А., Ницантьев Э. Е. 1,3,2-Оксаазафосфорианы в ряду глицерина.— Ж. общ. химии, 1976, т. 46, № 8, с. 1677—1684.
 38. Грачев М. К., Суханов В. А., Предводителев Д. А., Швец В. И., Ницантьев Э. Е. Синтез новых глицерофосфолипидов на основе 1,2,3-оксаазафосфорианов.— Ж. орган. химии, 1977, т. 13, № 9, с. 1830—1836.
 39. Ramirez F., Ioannou P. V., Marecek J. F. Synthesis of phospholiposteroids. Phosphatidylcholesterol.— Synthesis, 1977, № 10, p. 673—675.
 40. Ramirez F., Marecek J. F. Phosphorylation by means of cyclic enediol phosphates.— Accounts Chem. Res., 1978, v. 11, № 6, p. 239—245.
 41. Ramirez F., Ioannou P. V., Marecek J. F., Dodd G. H., Golding B. T. Synthesis of phospholipids by means of cyclic enediol pyrophosphates. Optically active monovalent and divalent cation salts of diphosphatidylglycerol (cardiolipin).— Tetrahedron, 1977, v. 33, № 6, p. 599—607.
 42. Ramirez F., Ioannou P. V., Marecek J. F. A new technique in phospholipid synthesis. Sequential removal of acetoxy (3-oxo-2-butyl) and t-butylidimethylsilyl groups from alkyl acetoxy 2-O-silylglyceryl phosphotriesters.— Synthesis, 1976, № 7, p. 483—484.
 43. Ramirez F., Ioannou P. V., Marecek J. F., Golding B. T., Dodd G. H. Application of cyclic enediol pyrophosphates to the synthesis of phospholipids. Diphosphatidylglycerol (cardiolipin).— Synthesis, 1976, № 11, p. 769—770.
 44. Dodd G. H., Golding B. T., Ioannou P. V. Preparation of glycerols protected at the 2-hydroxy-group and their application to the synthesis of lipids.— J. Chem. Soc., Perkin I, 1976, № 21, p. 2273—2277.
 45. Danan J. L., Pichat L. Synthese de phospholipides. Damarques au carbure 14 à l'aide du pyrophosphate d'enediol cyclique.— J. Labelled Compounds and Radiopharm., 1980, v. 17, № 2, p. 223—230.
 46. Смирнова Л. И., Маленковская М. А., Предводителев Д. А., Ницантьев Э. Е. Новый подход к синтезу фосфатидных кислот и их аналогов.— Ж. орган. химии, 1980, т. 16, № 6, с. 1170—1179.
 47. Аларкон Х. Х., Предводителев Д. А., Ницантьев Э. Е. Синтез липидов и их моделей на основе алкиленфосфитов. III. Метилфосфоновые аналоги фосфатидилхолинов и N,N-диметилфосфатидилэтаноламинов.— Биоорган. химия, 1978, т. 4, № 11, с. 1513—1519.
 48. Antonov V. F., Petrov V. V., Molnar A. A., Predvoditelev D. A., Ivanov A. S. The appearance of single-ion channels in unmodified lipid bilayer membranes at the phase transition temperature.— Nature, 1980, v. 283, № 5747, p. 585—586.
 49. Предводителев Д. А., Чубар Т. Г., Ницантьев Э. Е. Новый подход к созданию диглицерофосфатных, тиофосфатных и фосфонатных структур.— Ж. общ. химии, 1976, т. 46, № 2, с. 291—297.
 50. Предводителев Д. А., Чубар Т. Г., Ницантьев Э. Е. Новые методы синтеза бис- α - и β -фосфатидовых кислот.— Биоорган. химия, 1977, т. 3, № 1, с. 76—82.
 51. Brown D. M. Phosphate ester chemistry as applied to the phosphoinositides.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, v. 165, Art. 2, p. 687—694.
 52. Brown D. M., Hammond P. R. Phospholipids. Part VI. Synthesis of phosphatidic acids and cephalins.— J. Chem. Soc., 1960, p. 4232—4235.
 53. Петрова М. К., Дачковская В. А., Швец В. И., Преображенский Н. И. Синтез аминокислотных и пептидных производных фосфатидной кислоты фосфоамидного типа.— Ж. Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 1969, т. 14, № 4, с. 470—471.
 54. Петрова М. К., Швец В. И., Дачковская В. А., Преображенский Н. И. Исследования в области сложных липидов. XXXVI. Синтез фосфатидиламиноциклот и фосфатидилпептидов фосфоамидного типа.— Ж. орган. химии, 1969, т. 5, № 7, с. 1198—1202.
 55. Грум-Гржимайло М. А., Волкова Л. В., Комахона М. И., Преображенский Н. И. Исследования в области сложных липидов. XXXII. Синтез α' -глицинового эфира α,β -дистеароилфосфатидилглицерина.— Ж. орган. химии, 1968, т. 4, № 7, с. 1157—1161.
 56. Предводителев Д. А., Квантришвили В. Б., Ницантьев Э. Е. Синтез моделей триэфирных фосфатидил- и тиофосфатидил(Р→О) серинов.— Ж. орган. химии, 1977, т. 13, № 7, с. 1391—1397.

57. Предводителев Д. А., Урванцева Г. А., Нифантьев Э. Е. Этиленамидофосфиты производных глицерина. Синтез модифицированных в фосфорной части аналогов N-метилкефалина.— Ж. общ. химии, 1973, № 4, с. 949—950.
58. Росс У. Биологические алкилирующие вещества. М.: Медицина, 1964.
59. Шин В. А., Предводителев Д. А., Нифантьев Э. Е. Синтез гликоглициерофосфатов на основе амидоэфиров фосфористой кислоты.— Ж. орган. химии, 1978, т. 14, № 5, с. 948—953.
60. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Грачев М. К., Шин В. А. Синтез 6-фосфатидилглюкозы и ее аналогов.— Биоорган. химия, 1978, т. 4, № 9, с. 1213—1219.
61. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Шин В. А. Новый подход в синтезе гликогеносфолипидов.— Ж. Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева, 1978, т. 23, № 2, с. 220—221.
62. Предводителев Д. А., Грачев М. К., Смирнов М. Б., Нифантьев Э. Е. Синтез и спектры ЯМР 6'-{1,2-дистеарил-рас-глицеро-3-фосфо} мальтозы.— Биоорган. химия, 1979, т. 5, № 10, с. 1509—1514.
63. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Грачев М. К., Шин В. А. 2-Глико-1,3,2-диоксафосфораны. Синтез и явление диастереомерной анизохронности в спектрах ЯМР ^{31}P .— Докл. АН СССР, 1977, т. 235, № 3, с. 595—598.
64. Предводителев Д. А., Грачев М. К., Галахов М. В., Нифантьев Э. Е. Синтез и изучение диастереомерной анизохронности в спектрах ЯМР 2-глико-1,3,2-диоксафосфоранов.— Ж. общ. химии, 1979, т. 49, № 2, с. 285—295.
65. Henderson T. O., Glonek T., Myers T. C. Phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy of phospholipids.— Biochemistry, 1974, v. 13, № 3, p. 623—628.
66. Powell G. L., Jacobus J. The nonequivalence of the phosphorus atoms in cardiolipin.— Biochemistry, 1974, v. 13, № 19, p. 4024—4026.
67. Lammers J. G., van Boom J. H. Synthesis of phospholipids via phosphotriester intermediates.— Res. trav. chim., 1977, t. 96, № 7—8, p. 216—218.
68. Lammers J. G., van Boom J. H. Synthesis of phospholipids via phosphotriester intermediates.— Rec. trav. chim., 1979, t. 98, № 4, p. 243—250.
69. Предводителев Д. А., Грачев М. К., Нифантьев Э. Е. Анилидофосфиты — промежуточные вещества фосфолипидного синтеза.— Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 4, с. 601—605.

Поступила в редакцию
27.VI.1980

TRIVALENT PHOSPHORUS DERIVATIVES AND PHOSPHO(V)CYCLIC SYSTEMS IN PHOSPHOLIPID SYNTHESIS

NIFANTYEV E. E., PREDVODITELEV D. A.

V. I. Lenin State Pedagogical Institute, Moscow

The review concerns some novel approaches to constructing a phosphorus unit which is the essential part of many lipids. Main attention is given to the reactions based on the chemical features of phospho(V)cyclic systems or the trivalent phosphorus derivatives.