

УДК 547.953.1

УСПЕХИ В ОБЛАСТИ СИНТЕЗА СЛОЖНОЭФИРНЫХ ГЛИЦЕРИНФОСФАТИДОВ

B. I. Швец

Дан обзор современного состояния в области синтеза сложнозифирных глицеринфосфатидов — сложных эфиров фосфорной кислоты, несущих на глицериновом остатке сложнозифирные группы, одних из основных представителей биологически важного класса веществ — липидов. Освещены основные принципы и последние достижения синтетического получения классических диэфирных глицеринфосфатидов типа кефалинов, лецитинов, фосфатидилсеринов, кардиолипинов, фосфатидилглицеринов и их аминокислотных производных и др., а также комплексных фосфатидов, содержащих в своем составе аминокислоты, пептиды, сахара. Особо рассматриваются вопросы синтеза оптически активных асимметрично замещенных мионизитов, к которым относятся такие представители глицеринфосфатидов как моно-, ди- и трифосфонизиты и сложные комплексы на их основе.

Библиография — 246 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	625
II. Синтез глицеринфосфатидов на основе 1,2-диглицеридных структур	626
III. Синтез глицеринфосфатидов ацилированием замещенных глицеринфосфорных кислот	638
IV. Синтез комплексных глицеринфосфатидов	640
V. Пути синтеза оптически активных фосфонизитов	643

I. ВВЕДЕНИЕ

Химия важнейших природных соединений — липидов, в том числе ее раздел — химия сложнозифирных глицеринфосфатидов, за последние 20 лет достигла больших успехов, что дало возможность окончательно выяснить строение основных представителей классических сложнозифирных глицеринфосфатидов — фосфатидных кислот, фосфатидилэтаноламинов (кефалинов), фосфатидилхолинов (лецитинов), фосфатидилсеринов, фосфонизитов различных типов (моно-, ди- и трифосфонизитов), фосфатидилглицеринов, *bis*-фосфатидилглицеринов (кардиолипинов), аминокислотных производных фосфатидилглицерина и т. д.^{1,2}.

Это в значительной степени позволило поставить проблему изучения участия глицеринфосфатидов в процессах, происходящих в живой клетке (мембранные процессы, цепь переноса электронов, передача нервных импульсов, метаболические механизмы и т. д.) на молекулярный уровень, что в ближайшее время обещает решение многих кардинальных вопросов биологии, где глицеринфосфатидам отводят важную роль³.

Одним из основных вкладов в химическое исследование глицеринфосфатидов были синтетические работы в этой области. Главные направле-

ния этих исследований отражены в нескольких обзорах⁴⁻¹², которые посвящены отдельным вопросам синтетической химии глицеринфосфатидов и поэтому не дают полной картины, и, кроме того, в большинстве указанных обзоров практически не рассматриваются работы по синтезу глицеринфосфатидов в Советском Союзе, которые в настоящее время широко развиваются и по целому ряду проблем значительно обогатили синтетическое направление в химии глицеринфосфатидов. Эти обстоятельства и послужили основанием для опубликования настоящего обзора.

Синтетическое получение глицеринфосфатидов стало по существу на современный уровень лишь за последнее десятилетие в связи с широким внедрением в химию липидов физико-химических методов очистки, идентификации и установления строения органических соединений. В этом смысле большую роль в успехах последних лет по синтезу глицеринфосфатидов сыграли адсорбционная, бумажная, тонкослойная, газо-жидкостная хроматография, ИК-спектроскопия, а в последнее время — масс-спектроскопия, ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и дисперсия оптического вращения.

Синтез диэфирных глицеринфосфатидов типа кефалинов, лецитинов, фосфатидилсеринов, которые часто называют классическими, в настоящее время не представляет затруднений, что во многом обусловило последние успехи по синтезу триэфирных глицеринфосфатидов¹³⁻¹⁵, фосфатидопептидов¹⁶⁻²¹ и других комплексных глицеринфосфатидов²²⁻²⁶, сообщения о выделении которых из природных источников начали появляться.

Применяемые в настоящее время методы синтеза глицеринфосфатидов заключаются в последовательном наращивании отдельных структурных частей молекулы (фосфорнокислые эфиры азотистых оснований и аминокислот, жирные кислоты и т. д.) на основе различных производных асимметрично замещенного глицерина.

Все описанные методы синтеза глицеринфосфатидов можно разделить на два направления: 1) синтез глицеринфосфатидов, исходя из 1,2-диглицеридных структур — предполагает первоначальное создание 1,2-диглицеридной части молекулы, т. е. в этом случае введение жирных кислот в молекулу замещенного глицерина предшествует фосфорилированию; 2) синтез глицеринфосфатидов на основе глицеринфосфорных эфиров характеризуется обратным порядком реакций этерификации и фосфорилирования.

II. СИНТЕЗ ГЛИЦЕРИНФОСФАТИДОВ НА ОСНОВЕ 1,2-ДИГЛИЦЕРИДНЫХ СТРУКТУР

Данная группа методов включает два самостоятельных варианта. Общим для них является то, что вначале создается 1,2-диглицеридная структура либо в виде 1,2-диацил-*sn*-глицеринов*, либо в форме 1,2-диацил-3-дезокси-3-iod(бром)-*sn*-глицеринов. Для образования фосфоэфирных связей с первой группой соединений используются широко известные методы фосфорилирования²⁷, со второй — реакции с серебряными солями замещенных фосфорных кислот²⁸.

* Номенклатура оптически активных асимметрично замещенных производных глицерина дается по правилам IUPAC — JUB [European. J. Biochem., 2, 127 (1967)]

1. Синтез 1,2-диглицеридов

Получение 1,2-диглицеридов представляет значительные трудности. Это объясняется большей реакционной способностью 1,3-гидроксильных групп глицерина по сравнению с 2-ОН, а также легкостью миграции ацильных остатков из 2- в 1- и 3-положения²⁹. Поэтому многие опубликованные ранее синтезы 1,2-диглицеридов приводили не к чистым веществам, а к смесям 1,2- и 1,3-диглицеридов.

Указанные обстоятельства потребовали особых синтетических подходов к получению 1,2-диглицеридов, которые дали бы возможность обойти эти затруднения. Суть существующих подходов заключается в следующем.

В связи с тем, что в молекуле глицерина 1,3-гидроксильные группы обладают большей по сравнению с 2-ОН реакционной способностью, приходится прибегать к временной защите 3-гидроксильной группы. Наиболее часто применялись карбобензоксильная³⁰, тритильная³¹⁻³⁵, бензильная³⁹, тетрагидропиранильная^{34, 37}, этоксиэтильная³⁴, 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонильная^{38, 39} защиты.

Соответствующие 3-O-производные глицерина ступенчато или исчерпывающе этерифицировались, на последней стадии защиты удалялись каталитическим гидрогенолизом^{30-32, 36} или мягким кислотным гидролизом, исключающим миграцию жирнокислотных остатков^{33-35, 38, 39}. При этом были получены одно- или разнокислотные 1,2-диглицериды. Вопрос избирательного введения различных жирнокислотных остатков, а также возможности получения высоконенасыщенных 1,2-диглицеридов будут особо рассмотрены в последующих разделах.

Другой подход к синтезу 1,2-диацилглицеринов заключается в использовании 2-моноглицеридов, полученных при удалении бензилиденовой защиты каталитическим гидрогенолизом^{40, 41} или мягким гидролизом с борной кислотой^{42, 43} соответствующих ацильных производных 1,3-O-бензилidenглицерина. 2-Моноглицериды избирательно этерифицировались до 1,2-диглицеридов. Метод дает возможность получать рацемические 1,2-диглицериды любой структуры и степени ненасыщенности.

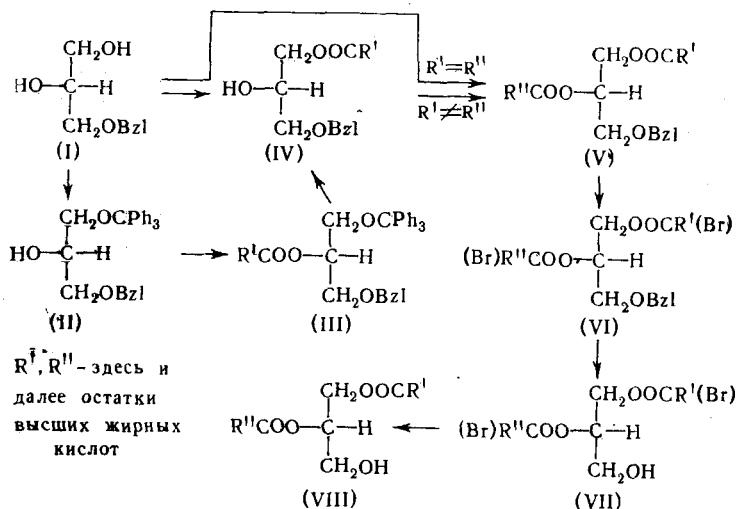
Ни один из рассмотренных методов не обладает универсальностью: в одних не заложена возможность (или заложена ограниченно) получать 1,2-диглицериды с остатками высоконенасыщенных жирных кислот^{30-32, 36}, широко распространенных в природных источниках и наиболее ценных в биологическом смысле^{1, 2}; другие — не приспособлены для получения оптически активных 1,2-диацил-sn-глицеринов^{30-33, 37, 44-47}, в форме которых они участвуют в различных биологических процессах в живой клетке^{1, 2}.

Дальнейшее рассмотрение синтетических подходов к 1,2-диглицеридам будет построено таким образом, чтобы показать, какие же методы наиболее приемлемы для получения насыщенных и ненасыщенных, одно-кислотных и разнокислотных 1,2-диацил-sn-глицеринов.

Наиболее часто для синтеза 1,2-диацил-sn-глицеринов применяли бензильный метод, предложенный для насыщенных 1,2-диглицеридов³⁶.

Для получения ненасыщенных 1,2-диглицеридов, чтобы предотвратить гидрирование двойных ($-\text{C}=\text{C}-$) связей ацильных радикалов, которое происходит при каталитическом дебензилировании (VI \rightarrow VII), их предварительно защищают бромом (V \rightarrow VI), который после дебензилирования удаляется дебромированием цинковой пылью (VII \rightarrow VIII), давая исходные двойные связи без изменения их конфигурации с получением 1,2-диацил-sn-глицеринов (VIII)⁴⁸⁻⁵⁷ (схема 1).

Схема 1



Существуют два варианта синтеза разнокислотных диглицеридов, которые отличаются методами введения жирных кислот в 1- и 2-положения: 1) ступенчатое ацилирование ($I \rightarrow IV \rightarrow V$)^{51, 52, 54, 56, 57}; при прямой этерификации ($I \rightarrow V$) образуются однокислотные диглицериды^{48, 50, 52, 55}; 2) предварительная защита 1-OH тритильтным остатком ($I \rightarrow II$), который после введения жирнокислотного радикала по 2-OH ($II \rightarrow III$) удаляется хлористым водородом с миграцией ацильного остатка из 2- в 1-положения ($III \rightarrow IV$) с последующей этерификацией освободившейся 2-гидроксильной группы ($IV \rightarrow V$)^{49, 53, 54}.

В случае высоконенасыщенных жирных кислот типа линолевой или линоленовой бензильный метод синтеза диглицеридов имеет значительные ограничения⁵⁰⁻⁵⁷ и совсем неприемлем, когда нужно получать 1,2-диацил-*sn*-глицерины с жирными кислотами еще большей степени ненасыщенности, например арахидоновой. Это обусловлено тем, что большое количество брома, введенное по двойным ($-\text{C}=\text{C}-$) связям жирных кислот приводит к затруднению дебензилирования из-за отравления катализатора, а также из-за плохой растворимости образующихся бромидов.

В последнее время сделано несколько попыток модифицировать схему бензильного метода синтеза 1,2-диглицеридов с целью использования ее для получения 1,2-диацил-*sn*-глицеринов любой степени ненасыщенности.

Первая из этих попыток заключается в замене бензильной защиты 3-О-бензил-*sn*-глицерина (I) тритильной, тетрагидропиранильной, этоксиэтильной группировками (I→XII); эти группировки легко удаляются мягким кислотным гидролизом соединений типа (XIII), получаемых этирификацией 3-О-производных *sn*-глицерина (XII), с образованием 1,2-диглицеридов (VIII) (схема 2)³⁴.

Другие работы^{35, 38, 39} также предполагают замену бензильной группы в 3-О-замещенном глицерине (XII) на более приемлемые для синтеза высоконенасыщенных 1,2-диглицеридов — тритильную³⁵ и 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонильную^{38, 39} (первая удаляется при хроматографии на кремневой кислоте³³, вторая — цинком в уксусной кислоте^{38, 39}) (схема 3).

Схема 2

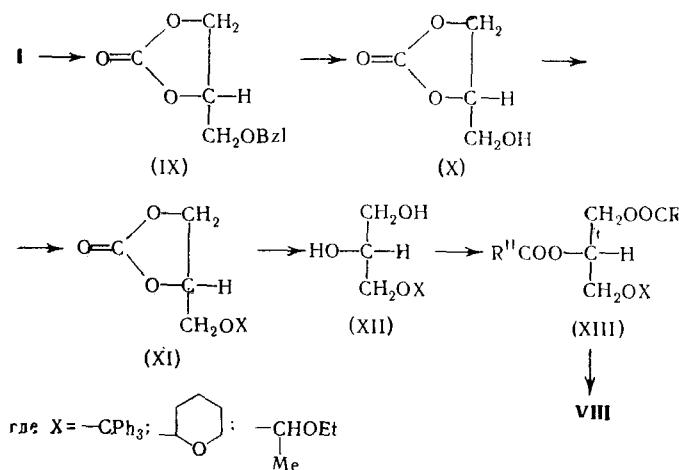
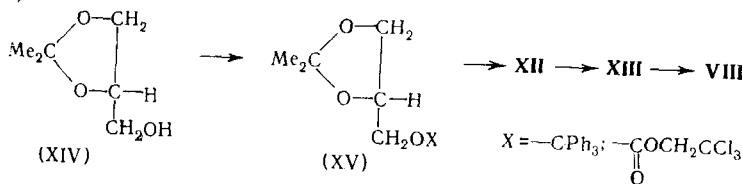


Схема 3

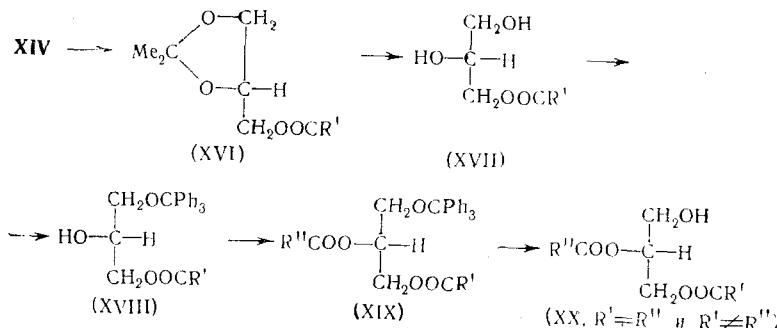


Основные трудности в этих синтезах представляет удаление изопропилиденовой защиты в присутствии тритильной и 2,2,2-трихлорэтилоксикарбонильной ($\text{XV} \rightarrow \text{XII}$); в первом случае³⁵ это достигается при действии трихлоруксусной кислоты, во втором — борной кислоты^{38, 39}. Поскольку как изопропилиденовая, так и обе защитные группы^{35, 38, 39} чувствительны к кислотному гидролизу, хотя и в различной степени, трудно рассчитывать на полную избирательность удаления кетальной группы, что значительно снижает возможности этого метода.

Попытки заменить бензильную защиту тритильной делались и раньше (схема 4)^{56, 58}.

Синтез диглицеридов осуществляли на основе 1,2-О-изопропилиден-*sn*-глицерина (IV), который превращался в 3-моноглицерид (XVII), подвергался далее тритилированию и доацилированию (XVII → XVIII → XIX) и после мягкого удаления³³ тритильной защиты превращался, как и ожи-

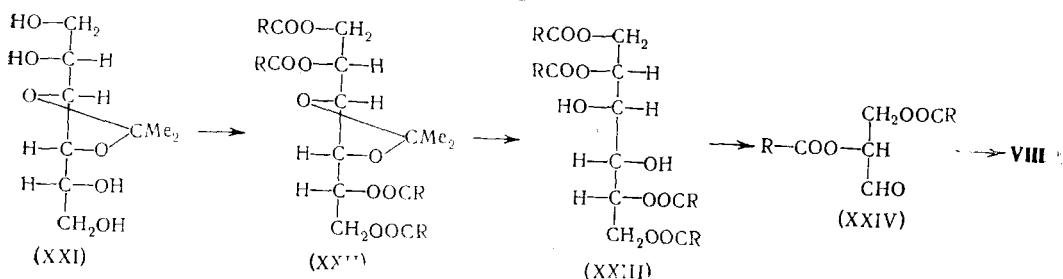
Схема 4



далось, в антипод природного диглицерида — 2,3-диацил-*sn*-глициерин (XX). Возможность синтеза 1,2-диацил-*sn*-глициеринов по этому методу с использованием в качестве исходного сырья *L*-манинта (в остальных синтезах применяли *D*-манинта) оказалась малоосуществимой в связи с большой дефицитностью *L*-манинта.

И, наконец, недавно предложен новый метод синтеза 1,2-диацил-*sn*-глициеринов⁵⁹, использующий в качестве исходного сырья 3,4-O-изопропилиден-*D*-манинта (XXI), получаемый на основе *D*-манинта через стадию образования 1,2 : 3,4 : 5,6-три-O-изопропилиден-*D*-манинта (схема 5)⁶⁰.

Схема 5



3,4-O-изопропилиден-*D*-манинт (XXI) при этерификации превращался в тетраацильное производное (XXII). После мягкого кислотного гидролиза кетальной защиты диол (XXII') окислялся тетраацетатом свинца в 1,2-диацил-*sn*-глициеральдегид (XXIV). Восстановление **XXIV** водородом в присутствии никеля Ренея (для получения насыщенных диглицеридов) или боргидридом натрия (для получения ненасыщенных диглицеридов) приводило к 1,2-диацил-*sn*-глициеринам (VIII).

Узким местом этого метода является недостаточная избирательность удаления изопропилиденовой защиты в присутствии сложноэфирных групп (особенно когда они образованы кислотами с длинными углеродными цепями) в соединении (XXII'), что приводит к большим экспериментальным трудностям при выделении диола (XXII') и значительно снижает общий выход диглицерида (VIII).

Подводя итоги этого раздела, следует сказать, что несмотря на обилие работ, посвященных синтезу 1,2-диацил-*sn*-глициеринов, в настоящее время нельзя предложить универсального метода получения 1,2-диацил-*sn*-глициеринов любой структуры и степени ненасыщенности. Но определенную специализацию методов провести все же можно. Для получения насыщенных и невысоко ненасыщенных диглицеридов наиболее приемлем бензильный метод. Карбонатный метод следует рекомендовать для синтеза высоконенасыщенных диглицеридов. И, наконец, методы на основе 3-O-тритил,-(2',2',2'-трихлорэтилоксикарбонил)-*sn*-глициеринов и 3,4-O-изопропилиден-*D*-манинта при дальнейшем усовершенствовании могут приобрести общее значение.

2. Синтез глицеринфосфатидов на основе 1,2-диглицеридов

Следующей ступенью в синтезе глицеринфосфатидов является создание эфирных связей диглицеридов, фосфорной кислоты, а также азотистых оснований (этаноламин, холин), оксиаминокислот и спиртов (глицерин, миоинозит).

Для фосфорилирования в случае насыщенных соединений применяют чаще всего фенилдихлорфосфат⁶¹⁻⁷⁴, в случае ненасыщенных — хлор-

окись фосфора^{39, 57, 75–93}. Использование хлорокиси фосфора обычно снижает выход конечных глицеринфосфатидов из-за образования большого количества побочных продуктов. Выделение соединений требуемой структуры из сложной реакционной смеси осуществляется чаще всего с помощью адсорбционной хроматографии на кремневой кислоте.

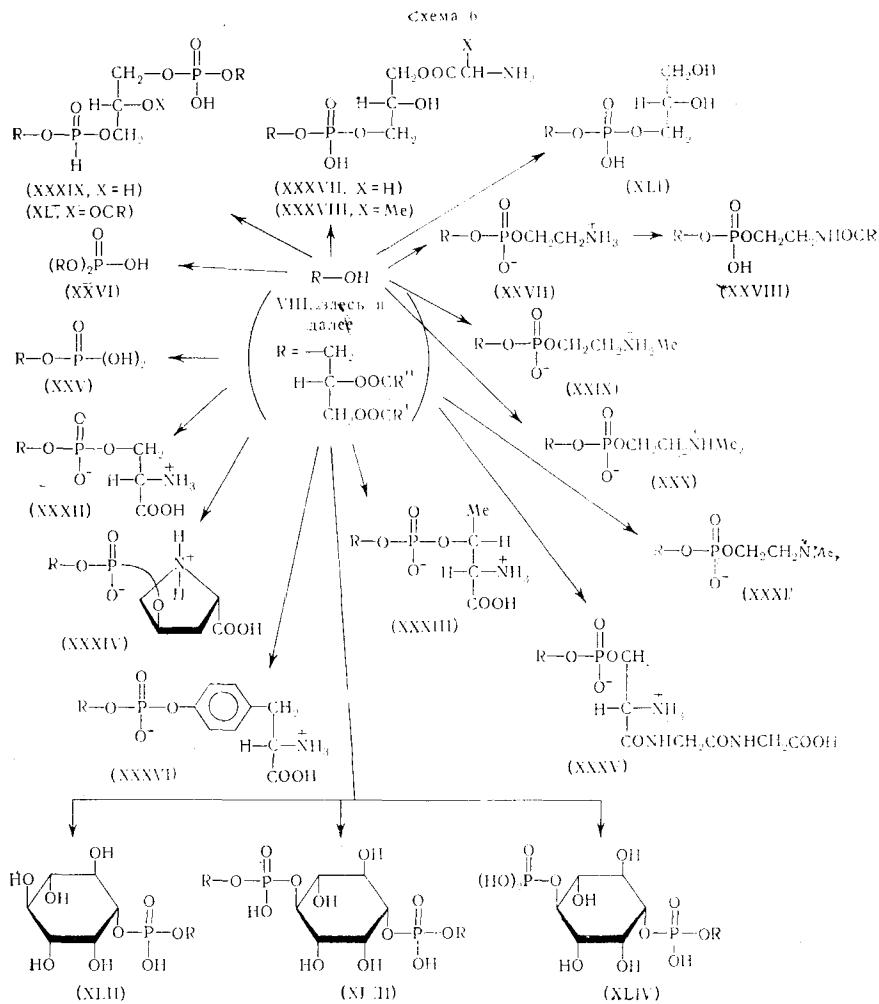
Существует несколько модификаций фосфорилирования, которые дают возможность обеспечить однозначность этого процесса в некоторых частных случаях. Так, для синтеза кефалинов и триэфирных глицеринфосфатидов был использован β -фталимидоэтилдихлорфосфат^{13–15, 21, 44, 47, 55, 58, 94–97} [в последнее время для этих целей был применен β -(2,2,2-трихлорэтоксикарбонил)-аминоэтилдихлорфосфат⁹⁸], для синтеза лецитинов, N-метил- и N-, N'-диметилкефалинов — β -хлор- (или бром) этилхлорфосфат^{99–102}. Кроме того, известны случаи использования пирофосфатных производных при синтезе кефалинов¹⁰³, фосфатидилсеринов¹⁰³, дифосфоинозитидов¹⁰⁴, О-аминокислотных производных фосфатидилглицерина¹⁰⁵, аминокислотных производных фосфатидной кислоты и кефалина фосфоамидного типа^{24, 26}. Интересные варианты методов создания связи Р—О — азотистое основание (чаще всего этаноламин) были разработаны в последнее время. К ним относятся реакции фосфатидных кислот с этиленимином и его производными^{106, 107}, а также с азотистыми основаниями в присутствии трихлорацетонитрила³⁹, 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорида¹⁰⁸ и дициклогексилкарбодиимида¹⁰⁹. Последний реагент нашел применение и при получении фосфатидилглицерина и дипирофосфатидной кислоты на основе фосфатидной кислоты^{93, 100}.

Для того чтобы обеспечить однозначность фосфорилирования, все функциональные группы азотистых оснований, оксаминоокислот, глицерина, миоинозита, за исключением фосфорилируемых гидроксильных групп, блокируются защитными группировками. Для защиты аминогрупп применяют карбобензоксильную^{13, 14, 19, 25, 64, 66, 67–72, 85}, фталильную^{13, 14, 15, 44, 45, 47, 55, 58, 77, 78, 84, 86, 94–97, 105}, трет.-бутилоксикарбонильную^{39, 81, 83, 90, 91, 109}, анизилоксикарбонильную⁹², 2,2,2-трихлорэтоксикарбонильную⁹⁸, 4-хлорбутироильную⁸⁷ группировки. Карбоксильные группы аминокислот блокируют бензильной^{15, 24, 26, 66, 67, 59, 70, 103}, трет.-бутильной^{83, 86, 90}, фталимидометильной^{81, 87, 92} защитами, гидроксильные функции глицерина и миоинозита — бензильной^{73, 88, 105, 111–113}, трет.-бутильной⁹¹, изопропилденовой⁷⁵, циклогексилиденовой^{104, 114}, ацетильной^{13, 16, 21, 115}, бензоильной^{104, 116, 117}, тозильной^{118, 119}, тетрагидропирианильной^{111, 116} группами.

Карбобензоксильная, бензильная и тозильная защиты удаляются на последних стадиях гидрогенолизом, что исключает их применение для синтеза ненасыщенных глицеринфосфатидов. Но появившиеся методы электрохимического мягкого удаления этих групп, несомненно, позволят преодолеть ограничения указанных защитных группировок^{20, 120, 121}. Остальные защиты снимаются в условиях, позволяющих рекомендовать их для получения как насыщенных, так и ненасыщенных глицеринфосфатидов. Так, фталильная, фталимидометильная, ацетильная и бензоильная группы отщепляются при мягком гидразинолизе; трет.-бутильная, трет.-бутилоксикарбонильная, анизилоксикарбонильная, 4-хлорбутироильная, изопропилиденовая, циклогексилиденовая и тетрагидропирианильная — мягким кислотным гидролизом; 2,2,2-трихлорэтоксикарбонильная — цинком в уксусной кислоте.

Большой набор защитных средств и фосфорилирующих агентов позволяет получать глицеринфосфатиды любой структуры, если она была заложена в исходных диглицеридах, а также во второй структурной едини-

нице фосфатида (азотистые основания, оксиаминокислоты, глицерин, миоинозит и т. д.).



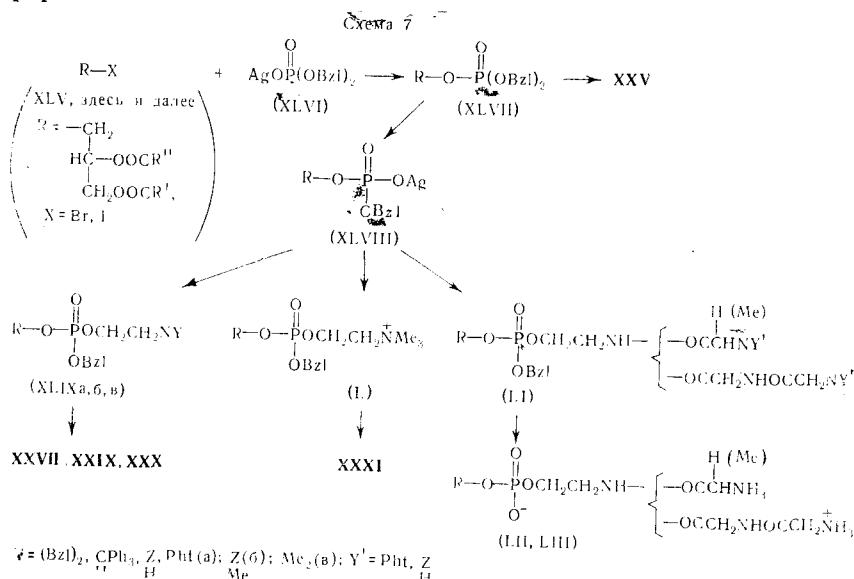
Как показано на схеме 6, в настоящее время синтезировано большое количество глицеринфосфатидов, в том числе фосфатидные (XXV) и бисфосфатидные (XXVI) кислоты^{65, 75, 76, 82, 89, 92, 93, 110, 122, 123}, кефалины (XXVII)^{39, 44, 45, 47, 55, 58, 63, 64, 77, 78, 84, 85, 94–98, 103, 107–109}, на основе которых в последнее время получены N-ацилкефалины (XXVIII)¹²⁴, N-метилкефалины (XXIX)^{68, 101, 108}, N,N'-диметилкефалины (XXX)^{57, 101, 108}, лецитины (XXXI)^{61, 62, 79, 80, 99, 100, 102}, фосфатидилсерины (XXXII)^{66, 81, 83, 89, 87, 13c}, а также ряд фосфатидов, содержащих треонин (XXXIII)⁷⁰, оксипролин (XXXIV)^{69, 92}, серилглицилглицин (XXXV)⁹⁷. Принципиально те же методы положены в основу получения высоконенасыщенных фосфатидилтироцина (XXXVI)⁹⁰, O-аминокислотных производных фосфатидилглицерина (XXXVII, XXXVIII)^{73, 91, 105}, кардиолипина и его ацильных производных (XXXIX, XL)^{88, 89}, фосфатидилглицеринов (XL)^{75, 88, 110}, а также рацемических моно- (XLII)¹¹⁵ и дифосфоинозитидов различного строения (XLIII, XLIV)^{104, 114} (о синтезе оптически активных фосфоинозитидов будет сказано особо).

С помощью этого метода был синтезирован также ряд модифицированных глициеринфосфатидов, содержащих в своем составе 2-аминопропанол-1⁷², 2-амино-2-метилпропанол-1⁷¹, α -метилхолин⁷⁴ и некоторые цитотоксические группировки¹²⁵.

3. Синтез глициеринфосфатидов на основе 1,2-диацилгалоидгидрина *sn*-глициерина

По сравнению с 1,2-диглицеридами получение 1,2-диацилгалоидгидринов *sn*-глициерина представляет значительно меньшие трудности. Их синтезируют из 1,2-О-изопропилиден-*sn*-глициерина (XIV) через ряд стадий, последней из которых является этерификация, причем замена гидроксильной группы на галоид (иод, бром) осуществляется с использованием тозильных производных в качестве промежуточных веществ^{28, 126-130}.

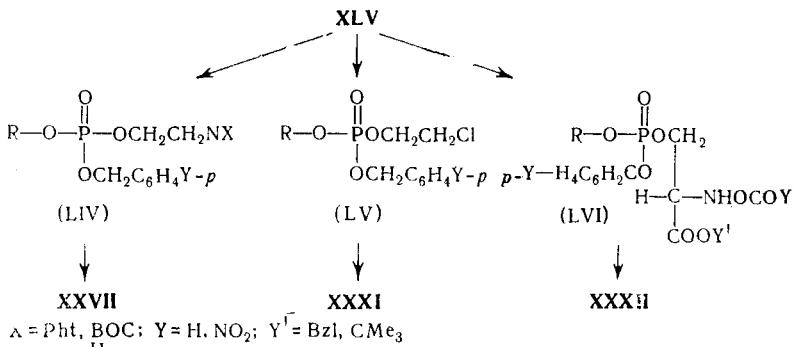
Далее фосфоэфирные связи создаются при взаимодействии 1,2-диацилгалоидгидринов *sn*-глициерина с серебряными солями замещенных фосфорных кислот²⁸.



Возможны два варианта синтеза. В первом случае (схема 7) структура глициеринфосфатида создается следующим образом. При реакции 1,2-диацилгалоидгидринов *sn*-глициерина (XLV) с фосфатом серебра (XLVI) получают дibenзиловые эфиры фосфатидных кислот (XLVII), которые после анионного монодебензилирования иодистым натрием, фтористым литием или подобными реагентами¹³¹ превращаются в соли щелочных металлов, а затем в серебряные соли бензилфосфатидных кислот (XLVIII). Последние (XLVIII) при взаимодействии с галоидными производными азотистых оснований образуют защищенные глициеринфосфатиды (XLIX—LI). Бензильная группа (иногда вместо нее применяют *p*-нитробензильную) удаляется катализитическим гидрогенолизом или повторным анионным дебензилированием, которое удобно в данном случае проводить третичным основанием типа N-метилморфолина. Блокирование аминных и карбоксильных функций проводят теми же группировками, что и при синтезе глициеринфосфатидов на основе 1,2-диглицеридов. Дополнительно применяли для защиты аминогрупп бензильную¹³²⁻¹³⁴ и тритильную группы¹³⁵. Этот вариант оказался наиболее удобным

для синтеза ряда фосфатидных кислот (XXV) ^{28, 130, 136–140}, кефалинов (XXVII) ^{128, 132–135, 141}, N-метилкефалинов (XXIX) ¹³⁵, N,N'-диметилкефалинов (XXX) ¹⁴², лецитинов (XXXI) ^{127, 128, 143–145}, а также фосфатидопептидов (LII, LIII) ^{17–20}. Подобным образом были получены серии лизофосфатидов типа лизокефалинов, лизолецитинов ^{146, 147}.

Схема 8



Во втором варианте метода (схема 8) молекулы защищенных глицеринфосфатидов (LIV—LVI) создаются при конденсации 1,2-диацилгидигидрина *sn*-глицерина (XLV) и серебряных солей замещенных фосфорных кислот, в которых уже заложена фосфоэфирная связь с азотистыми основаниями или серином.

Принципиальные различия рассмотренных методов незначительны; последний вариант также нашел применение при синтезе кефалинов (XXVII) ^{129, 127, 148–153}, лецитинов (XXXI) ¹⁵⁴, а также, в отличие от первого варианта, и для получения фосфатидилсеринов (XXXII) ^{126, 155, 156}. Особенно удобным этот метод синтеза оказался при получении высоконенасыщенных фосфатидов ^{148–154, 156}, причем для защиты аминогрупп использовалась *трет.*-бутилоксикарбонильная группировка ^{151, 156}, а карбоксильной функции — *трет.*-бутильная ¹⁵⁶.

Обменная реакция производных иодгидрина глицерина и серебряных солей фосфорных кислот широко использована при синтезе О-аминокислотных производных фосфатидилглицерина. Метод нашел применение для получения как ненасыщенных ^{91, 157, 158}, так и насыщенных соединений с различной конфигурацией отдельных частей молекулы ^{159–161} и заключается в конденсации серебряных солейベンзилфосфатидных кислот (XLVIII) с иодгидринами глицерина, защищенными в положении 2 и этирифицированными в 1- или 3- положении защищенными аминокислотами (LVII). Защитные группы, как обычно, удалялись на последней стадии (LVIII→XXXVIII, LX) (схема 9).

Этот же принцип был положен в основу синтеза кардиолипина и его О-ацильного производного (XXXIX, XL) ^{162, 163} (схема 10). Структуры молекул (LXI), содержащих три глицериновых остатка, соединяемых фосфорной кислотой, создавались либо взаимодействием двух молекул серебряной солиベンзилфосфатидной кислоты (XLVIII) с 2-O-*трет.*-бутили ацил-1,3-дезокси-1,3-иодглицерином (LX), либо соединением двух молекул 1,2-диацилиодгидринов *sn*-глицерина (XLV) с ди-серебряной солью 2-O-*трет.*-бутил- или ацил-1,3-дibenзилфосфата глицерина (LXII), полученных реакцией 2-O-*трет.*-бутил- или ацил-1,3-дезокси-1,3-иодглицерина (LX) с серебряной солью дibenзилфосфата (XLVI) с последующим частичным дебензилированием и переводом в соответствующую серебряную соль (LXII). Защитные группы обычным способом удалялись в конце (LXI→XXXIX, XL).

Схема 9

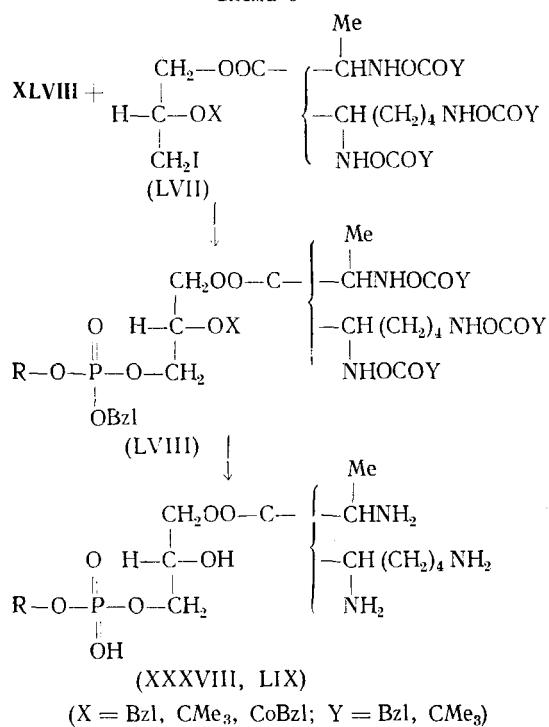
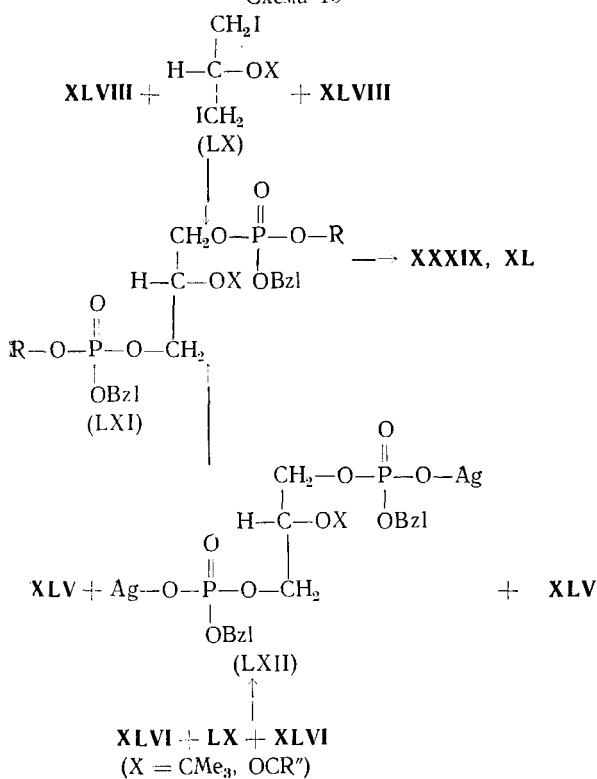
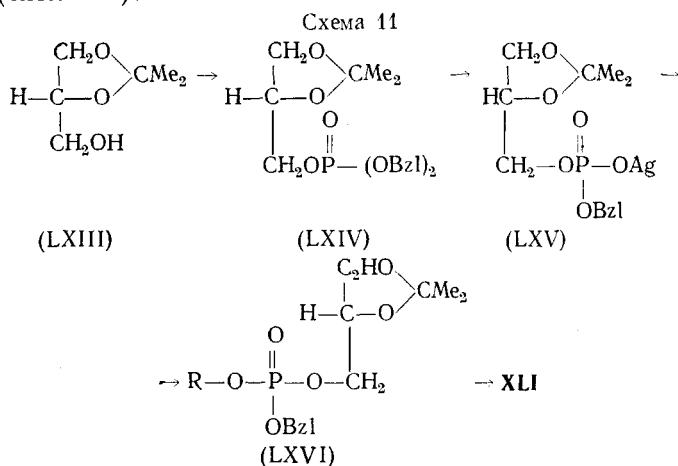


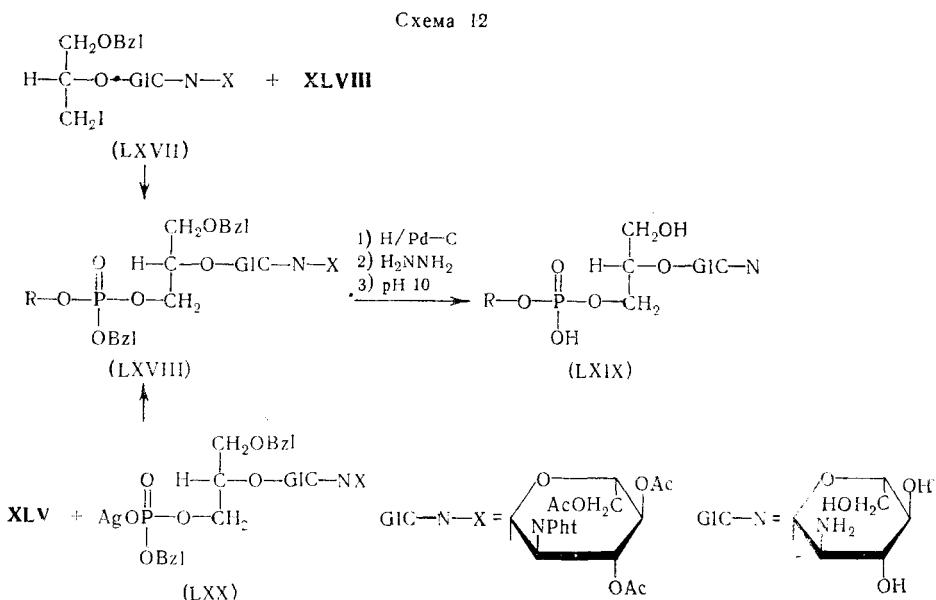
Схема 10



Подобным образом был осуществлен синтез фосфатидилглицерина (XLII)¹⁶⁴ (схема 11).

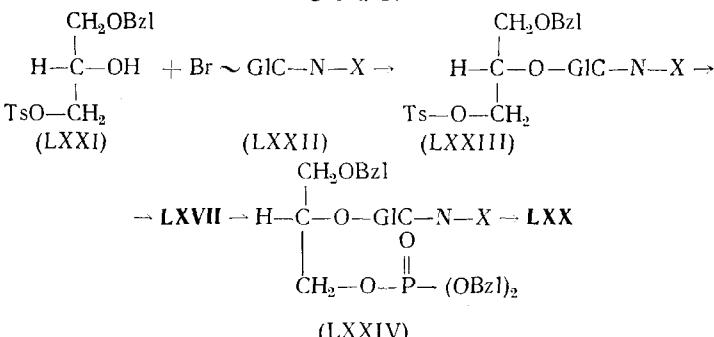


В последние годы рассматриваемый метод был использован при синтезе некоторых гликолипидов. Первая синтетическая работа в этом направлении была посвящена глюкозоаминовому производному фосфатидилглицерина (LXIX)²², гликолипида, найденного в *Bacillus megaterium*^{23, 165} (схема 12).



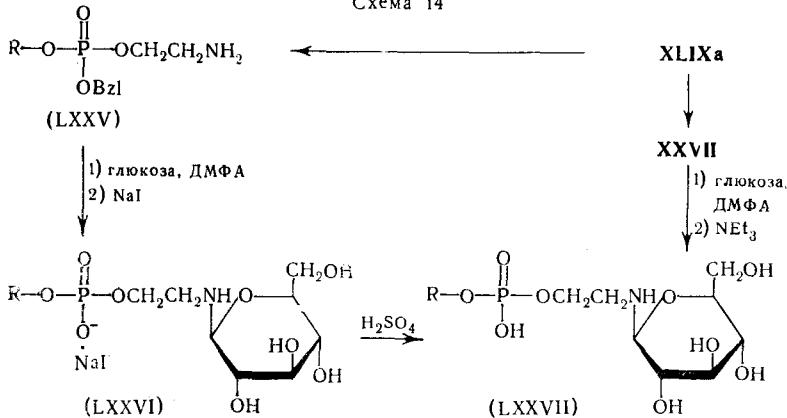
Гликозидная связь аниомерного гидроксила глюкозоамина с гидроксильной группой во 2-положении глицерина создавалась по Кенигсу — Кнорру при взаимодействии соответствующего производного глицерина (LXXI) и бромида глюкозоамина (LXXII); полученное соединение (LXXIII) известными методами переводилось в галоидгидрин (LXVII), серебряную соль (LXX), которые использовались как основные промежуточные соединения в синтезе глюкозоаминового производного фосфатидилглицерина (LXIX) (схема 13).

Схема 13



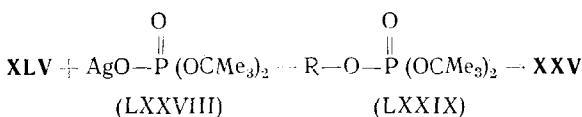
Другим примером является синтез N-гликозида фосфатидилэтаноламина (LXXVII)¹⁶⁶ на основе синтетического кефалина (XXVII)¹³⁵ (схема 14).

Схема 14



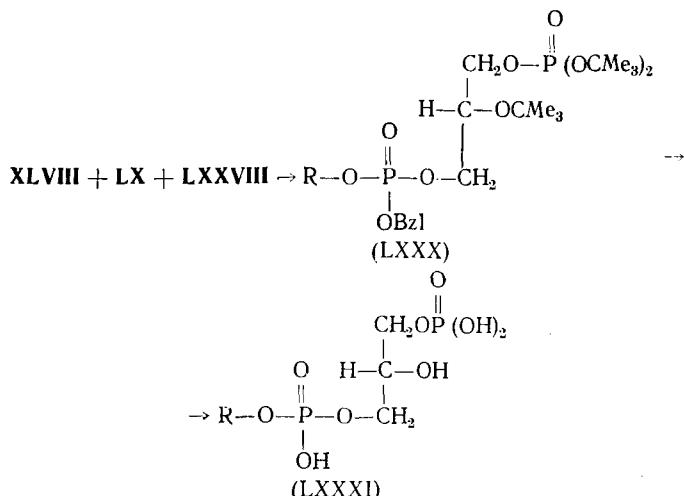
Дальнейшее развитие метода заключается в применении для фосфорилирования серебряной соли ди-*тет*-бутилфосфата (LXXVIII) в тех случаях, когда нужно получатьmonoэфиры фосфорной кислоты, в связи с легкостью удаления *тет*-бутильной группировки хлористым водородом (схема 15). Так была получена фосфатидная кислота (XXV) при реакции 1,2-диацилиодгидрина *sn*-глицерина (XLV) с названной серебряной солью (LXXVIII)¹⁶⁷:

Схема 15



Эта же серебряная соль (LXXVIII) была использована для синтеза фосфатидилглицерофосфата (LXXXI)¹⁶⁷. Конденсация серебряной соли бензилфосфатидной кислоты (XLVIII) с динодигидрином глицерина (I.X) и серебряной солью ди-*трет.*-бутилфосфата (LXXVIII) с последующим удалением защит приводит к фосфатидилглицерофосфату (LXXXI) (схема 16).

Схема 16



Метод получения фосфатидов на основе обменной реакции различных галоидгидринов глицерина и серебряных солей производных фосфорных кислот по сравнению с синтезами на основе 1,2-диацил-*sn*-глицеринов отличается направленностью и, следовательно, большими выходами реакций создания фосфоэфирных связей. Однако другой его характерной чертой является многостадийность и серьезные экспериментальные трудности при получении многих исходных веществ, что часто не позволяет ему конкурировать с методом получения фосфатидов с использованием 1,2-диглицеридов.

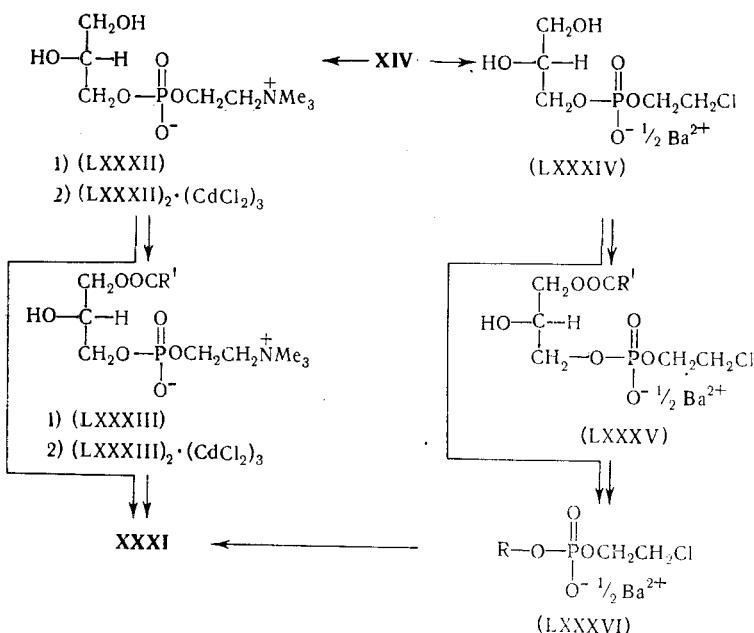
III. СИНТЕЗ ГЛИЦЕРИНФОСФАТИДОВ АЦИЛИРОВАНИЕМ ЗАМЕЩЕННЫХ ГЛИЦЕРИНФОСФОРНЫХ КИСЛОТ

Первая группа методов синтеза глицеринфосфатидов характеризуется многостадийностью, что часто снижает их препаративные возможности. Второе направление, у которого по сравнению с первой группой обратный порядок реакций фосфорилирования и ацилирования, позволяет получать диэфирные глицеринфосфатиды по более короткому пути и в значительных количествах непосредственно из 1,2-О-изопропилиден-*sn*-глицерина (XIV).

Рассматривая этерификацию глицеринфосфорных эфиров защищенных этаноламина, холина и серина, нужно иметь в виду, что этот процесс проходит со значительными трудностями и в основном приводит к лизофосфатидам^{62, 168, 169}. Но в последние годы были найдены методы, которые позволили провести избирательную или исчерпывающую этерификацию глицеринфосфорных эфиров азотистых оснований^{145, 169–192}. Чаще всего с этой целью при синтезе лецитинов (XXXI) в качестве исходного сырья использовался или кадмиеевый комплекс 3-*sn*-глицерилфосфорилхолина [(LXXXII)₂·(CdCl₂)₃]^{145, 169, 171–177, 179} или барниевая соль 3-*sn*-глицерилфосфорилэтиленхлоргидрина (LXXXIV)^{170, 178}, получаемые доступными методами на основе 1,2-О-изопропилиден-*sn*-глицерина (XIV). Соединения [LXXXII, (LXXXII)₂·(CdCl₂)₃, LXXXIII, (LXXXIII)₂·(CdCl₂)₃, LXXXIV, LXXXV] ацилировались избирательно или исчерпывающе хлорангидридами жирных кислот^{169–179} или с помощью ферментной этерификации^{180, 181}. В случае кадмииевых комплексов [(LXXXII)₂·(CdCl₂)₃, (LXXXIII)₂·(CdCl₂)₃]^{145, 169, 171–177, 179} это сразу дает лецитины (XXXI) или лизолецитины (LXXXIII) в зависимости от степени эти-

рификации. При использовании бариевых солей (LXXXIV, LXXXV)^{170, 173} четвертичную аммониевую группу лецитинов (XXXI) вводят путем взаимодействия ацилированной бариевой соли (XXXVI) с trimетиламином (схема 17).

Схема 17

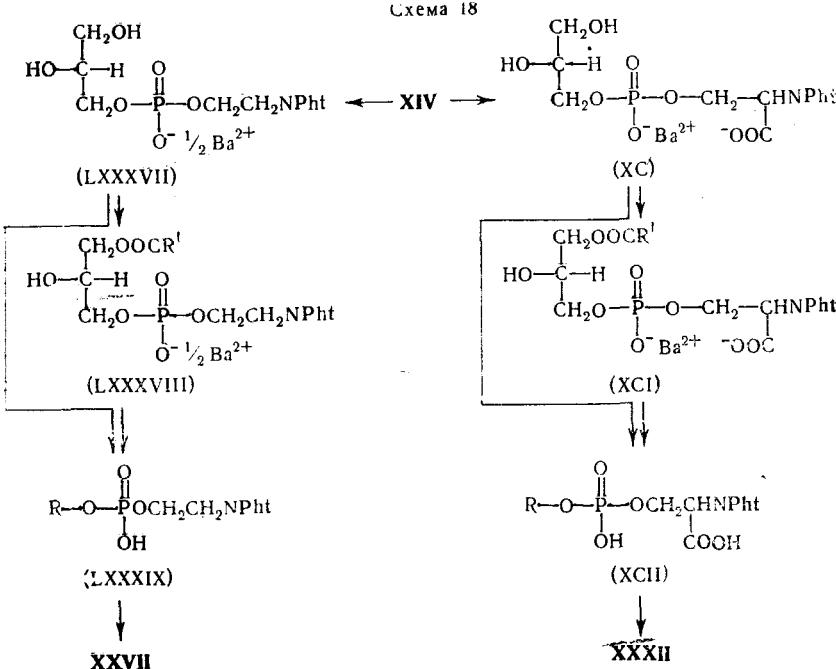


В случае синтеза кефалинов (XXVII)¹⁸²⁻¹⁸⁵ и фосфатидилсеринов (XXXII)¹⁸⁶ на основе 1,2-О-изопропилиден-*sn*-глицерина (XIV) получают бариевые соли 3-*sn*-глицерилфосфорил-N-фталоилэтаноламина (LXXXVII) и N-фталоилсерина (XC), которые при ступенчатой (LXXXVII→LXXXVIII→LXXXIX, XC→XCI→XCII) или полной (LXXXVII→LXXXIX, XC→XCII) этерификации переводились во фталоильные производные кефалина (LXXXIX) и фосфатидилсерина (XCII), защитные группировки которых удалялись мягким гидразинолизом (XXVII, XXXII) (схема 18). Подобный принцип был использован при получении ненасыщенного фосфатидилсерина на основе бариевой соли глицеринфосфорного эфира N-анизилоксикарбонилсерина фталimidометилового эфира¹⁸⁷.

Рассмотренный путь синтеза глициеринфосфатидов, кроме более короткой схемы по сравнению с первой группой методов, имеет и другую положительную сторону — универсальность, т. е. он применим для получения фосфатидов как с насыщенными, так и с ненасыщенными жирными кислотами.

Следует упомянуть о попытках непосредственного ацилирования глициеринфосфорных эфиров азотистых оснований с помощью ангидридов кислот. Если первая работа такого типа¹⁸⁸ имеет только историческое значение, то последние исследования по ацилированию 3-*sn*-глицерофосфата¹⁸⁹, 3-*sn*-глицерилфосфорил-N-фталоилэтаноламина¹⁹⁰, полученного омылением природных кефалинов с последующей защитой аминогруппы фталоильной группой, 3-*sn*-глицерилфосфорилхолина^{191, 192} ангидридами жирных кислот в присутствии их тетраэтиламмониевых солей вполне могут претендовать на препартивное использование.

Схема 18



IV. СИНТЕЗ КОМПЛЕКСНЫХ ГЛИЦЕРИНФОСФАТИДОВ

Все рассмотренные работы в основном касались синтеза так называемых классических диэфирных глициеринфосфатидов. Исключение составляют синтезы аминокислотных производных некоторых фосфатидов (XXXIII, XXXIV, XXXVI—XXXVIII, LIX)^{69, 70, 73, 90—92, 105, 157—161}, фосфатидопептидов (XXXV, LII, LIII)^{16—21, 67}, глюкозоаминового производного фосфатидилглицерина (LXIX)²², N-гликозида фосфатидилэтаноламина (LXXVII)¹⁶⁶, необходимость изложения которых в предыдущих разделах продиктована только методологическими соображениями. Последние соединения уже не могут быть отнесены к классическим глициеринфосфатидам. Фосфатиды, в состав которых кроме традиционных структурных частей входят аминокислоты, пептиды, углеводы и др., часто называют комплексными фосфатидами, причем, возможно, классические глициеринфосфатиды являются фрагментами этих сложных липидных структур, содержащихся в нативных тканях и легко разрушающихся при выделительных процедурах^{193—199}. Другой особенностью этих соединений является предполагаемое наличие триэфирной структуры фосфатной части^{193—199}. Успехи синтеза классических глициеринфосфатидов позволили вплотную подойти к получению некоторых классов комплексных фосфатидов. Основные работы этого направления, кроме некоторых, изложенных в предыдущих разделах, будут описаны ниже.

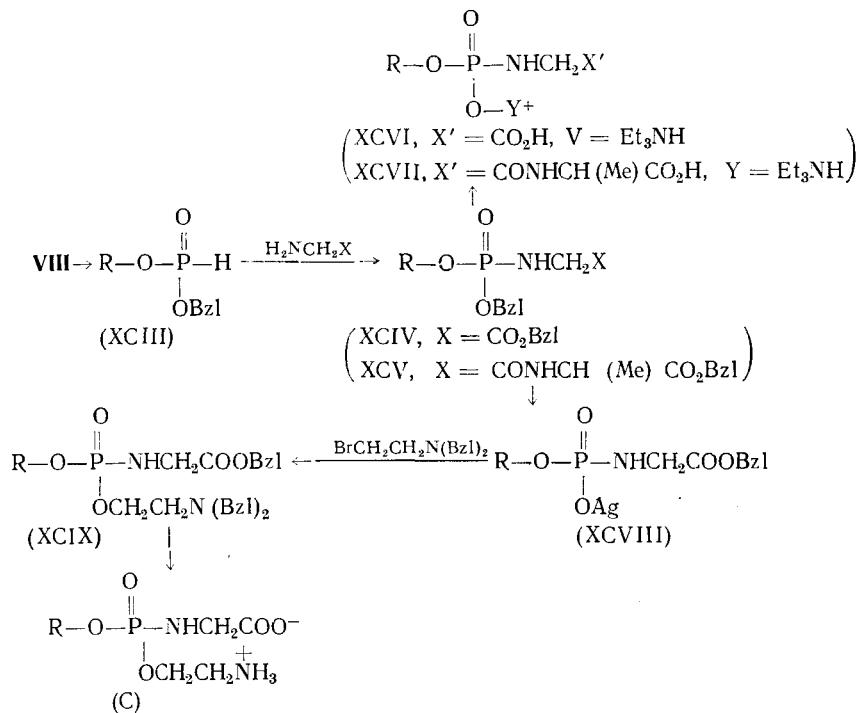
Одними из наиболее широко распространенных комплексных фосфолипидов являются аминокислотные и пептидные производные глициеринфосфатидов. Кроме уже рассмотренных аминокислотных производных фосфатидилглицерина (XXXVII, XXXVIII, LIX), фосфатидилпептидов на основе кефалинов и фосфатидилсеринов (XXXV, LII, LIII), а также кардиолипина¹⁹⁹, можно предположить возможность ковалентного присоединения аминокислот и пептидов к фосфорной кислоте глициеринфосфати-

дов посредством фосфоамидной и ацилфосфатной связей. Определенные указания на возможность такого комплексирования в настоящее время имеются²⁰⁰.

1. Синтез аминокислотных и пептидных производных фосфатидной кислоты и фосфатидилэтаноламина фосфоамидного и ацилфосфатного типа

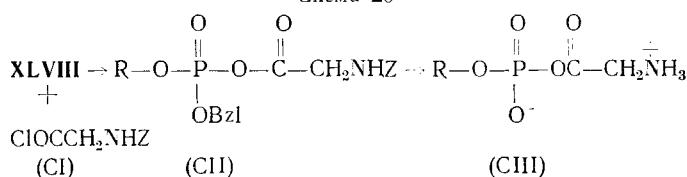
Для получения (на основе 1,2-диглицеридов) фосфатидиламинокислот (ХCVI)²⁴ и фосфатидилпептидов (ХCVII)²⁴ с фосфоамидной связью взят метод, широко используемый в химии нуклеотидаминокислот и пептидов²⁰¹ с применением синтетических средств, характерных для глицеринфосфатидов. Для получения (Р→N)-глицилфосфатидилэтаноламина (С) соответствующее защищенное производное фосфатидной кислоты (ХCIV) приемами, описанными в разделе II, превращали в серебряную соль (ХCVIII), на основе которой создавалась кефалиновая структура (ХCIX)²⁶ (схема 19).

Схема 19



Глициновое производное фосфатидной кислоты ацилфосфатного типа (СIII) создавалось при взаимодействии серебряной соли бензилфосфатной кислоты (XLVIII) с хлорангидридом N-кбз-глицина (CI) с последующим удалением защитных групп (СII→СIII)²⁵ (схема 20).

Схема 20



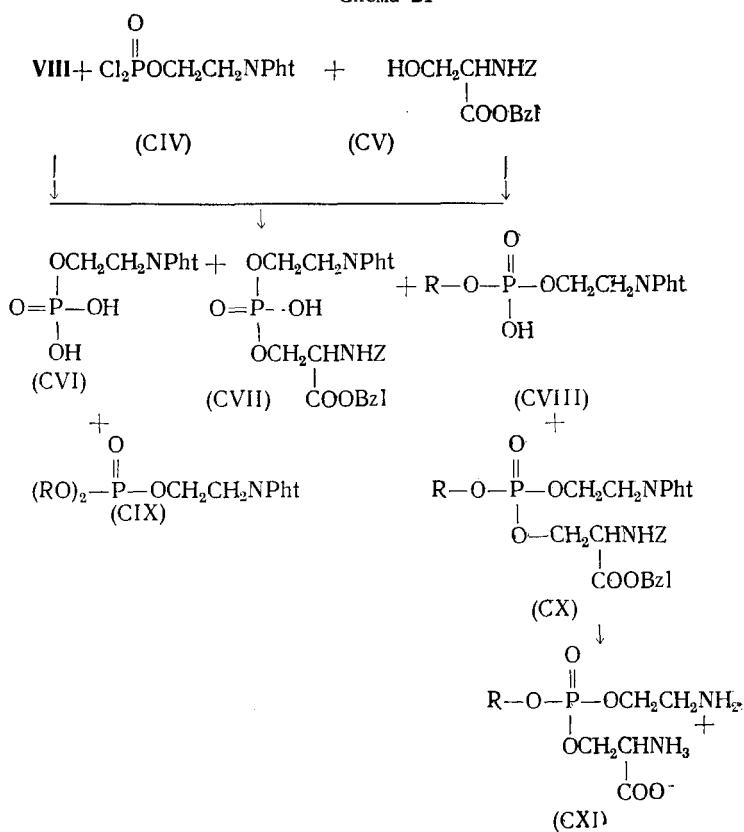
Проведенные исследования²⁴⁻²⁶ свойств в сравнимых условиях классических глицеринфосфатидов и аминокислотных и пептидных производных фосфатидной кислоты и фосфатидилэтаноламина (ХCVI, ХCVII, С, СIII) показали меньшую гидролитическую устойчивость последних. Лабильными являются и ацилфосфатидная, и фосфоамидная связи даже в слабокислых средах. Изучение структуры и свойств синтезированных аминокислотных и пептидных производных глицеринфосфатидов (ХCVI, ХCVII, С, СIII) дает возможность предположить существование такого комплексирования в природных липопротеинах, но исключительная лабильность указанных структур создает серьезные трудности при их выделении из природных источников в нативном состоянии из-за чего вопрос о наличии подобного типа соединений в природных липидно-белковых комплексах до сих пор дискутируется.

2. Синтез триэфирных фосфатидов и фосфатидопептидов

В основу получения триэфирных фосфатидов и фосфатидопептидов был положен метод синтеза диэфирных глицеринфосфатидов на основе 1,2-диглицеридов.

Фосфатидиламиноэтилсерин (СXI) — триэфирный глицеринфосфатид, наличие которого предполагается в микросомах мозговой ткани^{202, 203}, синтезирован при взаимодействии 1,2-диглицерида (VIII), β-фталимидоэтилдихлорfosфата (CIV) и бензилового эфира N-кбз-серина (CV) с последующим удалением защитных групп (СХ→СXI)¹⁵ (схема 21).

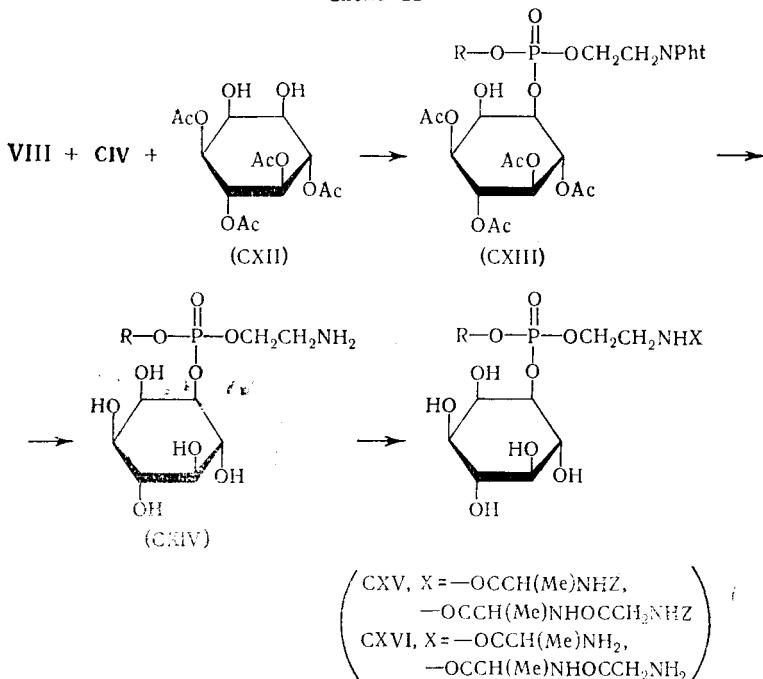
Схема 21



Реакция протекает неоднозначно и сопровождается образованием целого ряда моно- (CXI), ди- (CXII, CXIII) и трифосзоэфирных соединений CXIV, в связи с чем выход фосфатидиламиноэтилсерина (CXI) после удаления защит не превышает 2—3%.

Подобным образом создавалась структура фосфатидиламиноэтил-1-O-миоинозита (CXIV)¹³. На основе синтезированного триэфира (CXIV) были получены фосфатидопептиды (CXVI)^{16, 21} — структурные элементы липидного комплекса мозга быка¹⁹⁸ — при конденсации аминогруппы аминоэтильного остатка соединения (CXIV) с азидами N-кбз-аланина и N-кбз-глицилаланина и удалении известными способами защитных групп (CXV→CXVI) (схема 22).

Схема 22



Изучение устойчивости синтетических триэфирных фосфатидов (CXI, CXIV, CXVI) показало их большую лабильность по сравнению с входящими в их состав кефалинами, фосфатидилсеринами, фосфатидилинозитами^{13, 15, 16, 21}, что находится в полном соответствии с литературными данными^{193—199} о свойствах триэфирных фосфатидов. Триэфиры (CXIV, CXVI), в состав которых входит миоинозит, значительно устойчивее триэфира (CXI)^{13, 15, 16, 21}, что подтверждают предполагаемые данные об особой роли миоинозита для образования и функционирования комплексных фосфатидов и фосфатидопептидов¹⁹⁸.

V. ПУТИ СИНТЕЗА ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ФОСФОИНОЗИТИДОВ

Особо следует остановиться на проблеме получения оптически активных фосфоинозитидов (все указанные до сих пор фосфоинозитиды синтезированы в оптически неактивной форме).

В природных фосфоинозитидах молекула миоинозита асимметрично замещена в 1-экваториальном положении фосфатидильным остатком и вследствие этого обладает оптической активностью. Это доказано как для инозитофосфатидов простого строения^{204—208}, так и для сложных комплексов^{209—212}.

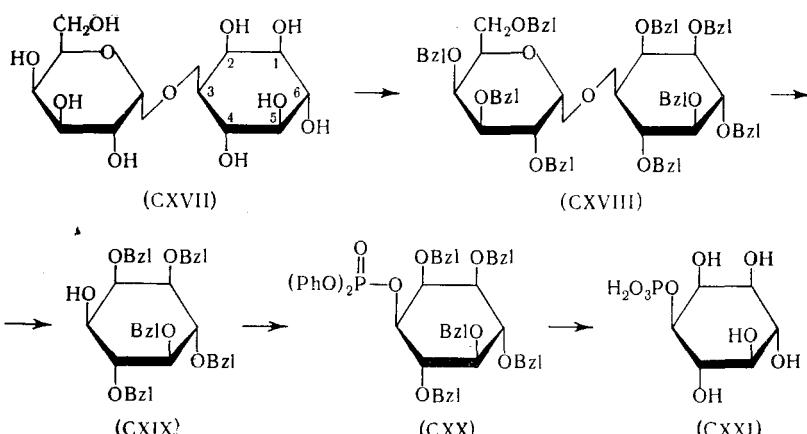
Задача синтеза оптически активных фосфоинозитидов является по существу частным случаем более широкой проблемы — получения оптически активных производных миоинозита.

В данный период существуют два подхода к решению этого вопроса: 1) использование природных веществ (галактин, квебрахит, борнезит и т. д.), в молекулах которых молекулярная асимметрия уже заложена, для дальнейшего их превращения в оптически активные асимметрично замещенные миоинозиты заданного строения; 2) расщепление рацемических асимметрично замещенных миоинозитов, полученных синтезом на основе миоинозита, на антиподы.

1. Первое направление

В 1959 г. Баллоу²⁰⁷ сообщил о синтезе оптически активного 3-фосфата *sn*-миоинозита*. Исходным сырьем в этом синтезе являлся галактин, который полностью бензилировался (CXVII→CXVIII); метанолиз 1% -ным раствором соляной кислоты приводил к разрушению α -гликозидной связи в нонабензилгалактине (CXVIII); полученный 1,2,4,5,6-пента-О-бензил-*sn*-миоинозит (CXIX) фосфорилировался дифенилхлорфосфатом; после снятия защитных групп был выделен 3-фосфат *sn*-миоинозита (CXXI)²¹⁵ (схема 23).

Схема 23

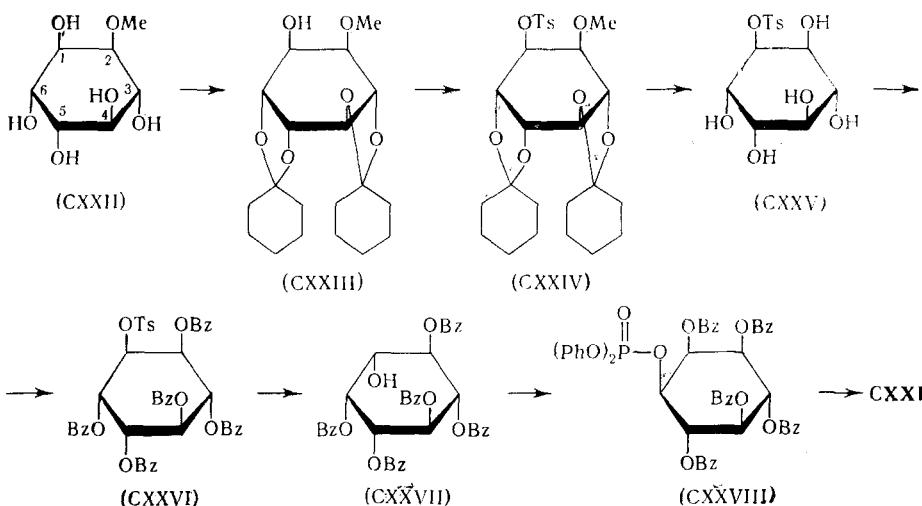


Недавно Геро¹¹⁷ предложил другой путь к оптически активному 3-фосфату (CXXI), исходя из квебрахита — 2-О-метил(—)-инозита (CXXII). Из квебрахита (CXXII) был получен 3,4 : 5,6-ди-О-циклогексилиденквебрахит (CXXXIII), который далее превращался в 3,4 : 5,6-ди-О-циклогексилиден-2-О-метил-1-О-тозил-(—)-инозит (CXXIV). Последний после отщепления метильной группы треххлористым бором дал 1-О-тозил-(—)-инозит (CXXV). После его бензоилирования (CXXV→CXXVI) и удаления тозильного остатка с обращением конфигурации гидроксильной группы в положении 3 был получен 1,2,4,5,6-пента-О-бензоил-*sn*-миоинозит (CXXVII), который методами, описанными Баллоу²⁰⁷, превращался в 3-фосфат *sn*-миоинозита (CXXI) (схема 24).

Однако проведенные синтезы^{117, 207, 215} обладают весьма серьезными ограничениями, что не позволяет рекомендовать их для получения оптически активных фосфоинозитидов природного строения. Помимо трудной доступности галактина и квебрахита, выделяемых из растительных источ-

* Для оптически активных производных миоинозита используется предложенная нами номенклатура^{213, 214}

Схема 24



ников, недоступных в Советском Союзе, многостадийности синтезов и малых выходов оптически активных асимметрично замещенных миоинозитов, необходимо указать на еще один существенный недостаток. Нетрудно заметить, что применение получаемых из галактина и квебрахита асимметрично замещенных миоинозитов для синтеза оптически активных фосфоинозитидов приведет к фосфатидам с фосфатидильным остатком в 3-положении миоинозита, т. е. неприродной конфигурации.

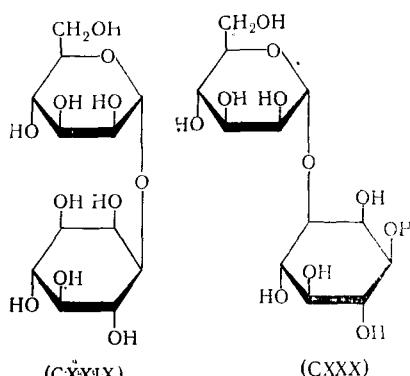
Этим недостатком не обладает метод получения 2,3,4,5,6-пента-О-тозил-*sn*-миоинозита на основе (—)-борнезита, 1-О-метил-*sn*-миоинозита^{118, 119}, основанный на исчерпывающем тозилировании его с последующим удалением метильной группы трехбромистым бором. Однако попытки создания на основе 2,3,4,5,6-пента-О-тозил-*sn*-миоинозита фосфатидил-инозита встретились с непреодолимыми трудностями¹¹⁸.

2. Второе направление

Чисто химических методов получения оптически активных производных миоинозита обоих рядов к настоящему времени не было разработано ввиду большой трудности разделения их рацемических смесей на антиподы. Опубликованы единичные сообщения о неудачных попытках разделения¹¹³. Все же следует отметить работу Энжиала²¹⁶ по синтезу маннозилмиоинозитов, которые были получены реакцией Кенигса — Кнорра * с незначительным выходом (4,5%) и разделены кристаллизацией на два диастереоэмера — 1- и 3-O- α -D-маннопиранозил-*sn*-миоинозиты (CXXIX, CXXX). С применением для создания гликозидной связи ортоэфирного метода гликозилирования²¹⁷, удалось значительно повысить выход (до 10—12%) диастереоэмерных маннозилмиоинозитов (CXXIX, CXXX)²¹⁸. Маннозид (CXXIX) мог бы служить исходным соединением для получения оптически активных 1-O-замещенных производных миоинозита, однако этому препятствует малый выход его при основной реакции.

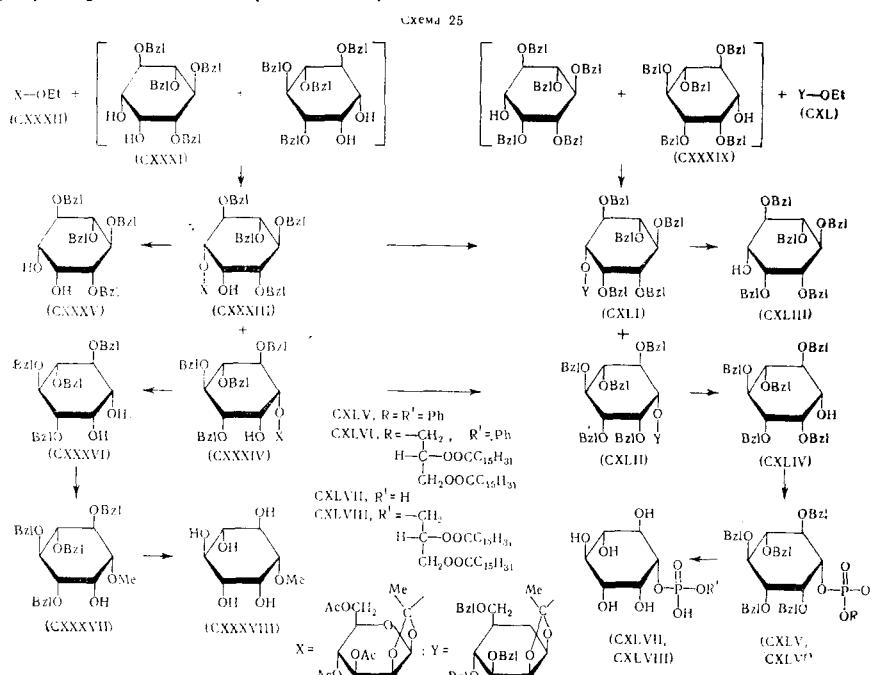
В последнее время в нашей лаборатории разработан способ разделения рацематов асимметрично замещенных миоинозитов через диастереоэмерные ортоацетаты с D-маннозой²¹⁹, открывший путь к получению оптически активных фосфоинозитидов.

* На основе реакции Кенигса — Кнорра был также синтезирован и галактин с выходом 2,1%. Разделение диастереоэмеров достигалось в этом случае затравкой кристаллического природного галактина²¹⁶.



При переэтерификации 1,4,5,6-тетра-О-бензилмионозита (CXXXI) с ортоацетатом *D*-маннозы (CXXXII) были получены диастереомерные ортоэфиры (CXXXIII, CXXXIV), разделение которых осуществлялось кристаллизацией или хроматографией.

Кислый гидролиз ортоэфиров (CXXXIII, CXXXIV) привел к 1,4,5,6- и 3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-миоинозитам (CXXXV, CXXXVI), абсолютная конфигурация которых была установлена переводом эфира (CXXXVI) в метиловый эфир (CXXXVIII), который сравнивался с образцами (+)- и (-)-борнезитов²²⁰ (схема 25).



Попытка использования 3,4,5,6-тетра-О-бензил-*sn*-мионизита (CXXXVI) для синтеза монофосфонозита успеха не имела вследствие наличия в соединении (CXXXVI) вицинальных гидроксильных групп, что заставило искать пути синтеза соответствующих пентабензиловых замещенных.

2,3,4,5,6-Пента-О-бензил-sn-миоинозит (CXLIV) был получен на основе 1,2,4,5,6-пента-О-бензилмиоинозига (CXXXIX)^{111, 113, 221} методом, раз-

работанным для разделения 1,4,5,6-тетра-О-бензилмионозита (CXXXI) ²²¹ (схема 25).

В связи с тем, что ортоэфиры (CXLI, CXLII) имеют очень близкие физико-химические свойства и поэтому трудно разделяются, синтез пентабензиловых эфиров (CXLIII, CXLIV) был изменен ²²². В качестве исходных веществ были взяты ортоэфиры (CXXXIII, CXXXIV), легко получаемые при переэтерификации 1,4,5,6-тетра-О-бензилмионозита (CXXXI) ²²⁰. В этом случае образование ортоацетата с D-маннозой использовалось как для расщепления рацемических соединений, так и для временной защиты гидроксильных групп в положениях 1 и 3 мионозита. Используя устойчивость ортоэфирной группировки в щелочных условиях, ортоэфиры (CXXXIII, CXXXIV) исчезали бензилировались (CXLI, CXLII) и обычным образом гидролизовались до пентабензиловых эфиров (CXLIII, CXLIV). Применение новой углеводной ортоэфирной защиты позволило получать оптически активные пентабензиловые эфиры мионозита в препаративных количествах (схема 25).

Исходя из 2,3,4,5,6-пента-О-бензил-sn-мионозита (CXLIV) осуществлен направленный синтез (схема 25) структурного элемента всех фосфонозитидов — 1-фосфата sn-мионозита (CXLVII) ²²¹, оказавшегося идентичным 1-фосфату sn-мионозита, выделенному из фосфатидов соевых бобов ²⁰⁷.

Эти исследования завершились первым химическим синтезом оптически активного фосфатидилиниозита ^{222, 223} (схема 25). Для получения монофосфонозитида (CXLVIII) пентабензиловый эфир (CXLIV) конденсировался с 1,2-дипальмитоил-sn-глицерином и фенилдихлорфосфатом, что привело к веществу (CXLVI), гидрированием которого был получен фосфатидилиниозит (CXLVIII). Свойства синтетического фосфатидилиниозита (CXLVIII) оказались близки свойствам монофосфонозитидов, выделенных из различных природных источников ^{224, 225}.

За время подготовки рукописи к печати опубликован ряд работ, посвященных синтезу глицеринфосфатидов и их структурных частей.

Разработан новый метод синтеза 1,2-диацил-sn-глицеринов на основе 1,2-ди-O-карбонат-sn-глицерина ^{226, 227}, полученного, в отличие от известного способа ³⁴, по более короткому пути из 3,4-O-изопропилен-D-маннита.

Способ синтеза 1,2-диглицеридов, заключающийся в прямой этерификации 3,4-O-изопропилен-D-маннита ⁵⁹ и не позволяющий получать соединения с остатками высших жирных кислот, освобожден от этого недостатка ²²⁸.

На основе полученных диглицеридов ^{226–228} осуществлен синтез природных гликолипидов ²²⁹ — маннозил- и глюкозилдиглицеридов ²³⁰. Синтез галактозилдиглицеридов выполнен исходя из 2,5-O-метилен-D-маннита ²³¹. Это же соединение явилось исходным веществом для нового синтеза 1,2-диацил-sn-глицеринов, выполненного в нашей лаборатории и позволяющего получать однокислотные и разнокислотные, насыщенные и ненасыщенные 1,2-диглицериды.

В области синтеза азотсодержащих глицеринфосфатидов за последнее время принципиально новых работ не появилось, хотя некоторые из них вносят определенный вклад в дальнейшее развитие синтетических методов.

Так, метод ¹⁰⁸, использующий для создания фосфозифирной связи в качестве конденсирующего агента 2,4,6-триизопропилбензоилсульфохлорид, был распространен на фосфатидильное производное L-треонина ²³², причем в этом синтезе вначале была создана глицеринфосфорная структура, а затем вводились сложнозифирные радикалы ангидридами жирных кислот по методу Лапидота ¹⁸⁹.

Ряд работ посвящен способам непосредственного ацилирования 3-sn-глицерилфосфорилхолина. Так, на основе кадмевого комплекса замещенного в 1-положении 3-sn-глицерилфосфорилхолина была проведена исчезающая этерификация 2-положения ¹⁴C меченой олеиновой кислотой ²³³.

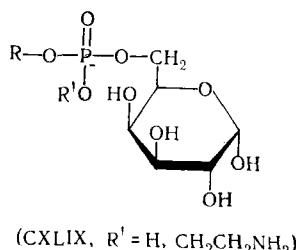
Работа Анейя и Чадха ²³⁴ посвящена исследованию механизма этерификации 3-sn-глицерилфосфорилхолина хлорангидридами высших жирных кислот. Показано, что при синтезе, кроме лецитина, образуется несколько побочных продуктов, которые полярнее лецитина и значительно влияют на общий выход лецитина ⁶. Один из них является лизолецитином, второй, которому ранее приписывали структуру циклического лизолецитина ⁶, представляет собой смесь изомерных моноацил-дезоксихлор-глицерил-

фосфорилхолинов, причем побочные продукты образуются из общего промежуточного соединения.

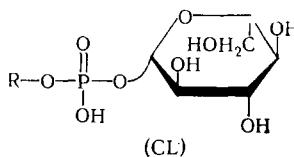
Из методологических работ следует упомянуть разработку мягкого удаления с помощью цинка в уксусной кислоте фталимидометильной группы²³⁵, широко применяемой для блокирования карбоксильной функции аминокислот в синтезе фосфатидилсеринов, фосфатидилоксипролинов^{81, 87, 92}.

Ряд работ, выполненных по синтезу некоторых модифицированных глицеринфосфатидов, имел своей задачей приготовление объектов для исследования ферментных превращений с фосфатидами, их участия в построении биологических мембран и т. д. Так, с целью изучения липидно-белковых взаимодействий с помощью ЭПР-спектроскопии при исследовании липополитических ферментов был синтезирован О-(1,2-дистеароил-sn-глицерин-3-фосфорил)-3'-оксиметил-2',2',5',5'-тетраметилпирролидин-1'-оксид при взаимодействии соответствующей фосфатидной кислоты с 3-оксиметил-2,2,5,5-тетраметилпирролидин-1-оксидом в присутствии 2,4,6-триизопропилбензольсульфохлорида²³⁶. 3-Пальмитоил-sn-глицерил-1-фосфорилхолин (лизолецитин неприродного строения)²³⁷, а также 2,3,4,5-тетрастеароил-1,6-дифосфорилхолин-D-маннит (аналог лецитина неприродного строения)²³⁸ были синтезированы из 3,4-O-изопропилен-D-маннита и D-маннита методами, которые оставляют желать лучшего с точки зрения современной химии глицеринфосфатидов. Полученные глицеринфосфатиды были исследованы как субстраты для фосфолипаз и ацилтрансфераз. По подобным методикам были получены аналоги лизолецитинов на основе триметиленгликоля²³⁹ и исследованы как компоненты искусственных мембран.

Ряд работ относится к синтезу новых представителей глицеринфосфатидов. Так, осуществлены подходы с помощью метода серебряных солей к диэфирным и триэфирным гликофосфолипидам, наличие которых в природных источниках предполагается¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Синтезированные гликофосфолипиды (CXLIX) содержат в своем составе D-галактозу, связанную эфирной связью с фосфатидильным остатком^{240, 241}.



С помощью этого же метода осуществлено получение фосфатидильного производного D-глюкозы, но в этом случае фосфатидильный остаток присоединен по аномерному гидроксилу (CL)²⁴².



В области синтеза фосфоинозитидов за этот период появились следующие работы. Осуществлено расщепление на антиподы рацемического 1,2:5,6-ди-O-циклогексилиденминоинозита²⁴³, причем каждый из антиподов — 1,2:5,6- и 2,3:4,5-ди-O-циклогексилиден-sn-миноинозит — может найти применение как основное исходное сырье для получения ди-, трифосфоинозитидов, а также других представителей этого класса фосфатидов.

Попытки деления 1,2:4,5-ди-O-циклогексилиденминоинозита на антиподы²⁴⁴, а также использования в качестве асимметрического реагента ортоацетата D-глюкозы вместо используемого для разделения ортоацетата D-маннозы²⁴⁴ к успеху не привели.

Молотковским²⁴⁵ осуществлен синтез рацемического фосфатидилинозита с ненасыщенными кислотами с использованием 1,2,4,5,6-пента-O-ацетилминоинозита как инозитного компонента; в качестве метода создания фосфодиэфирной связи была использована реакция 1,2-диацил-3-дезокси-3-подглицерина с серебряной солью бензилфосфата 1,2,4,5,6-пента-O-ацетилминоинозита.

Гигг с сотр.²⁴⁶ подробно рассмотрели возможности создания структуры рацемического фосфатидилинозита с использованием: 1) взаимодействия 1,2-диацил-3-дезокси-3-подглицерина с различными фосфатами серебра, в состав которых входит 1,2,4,5,6-пента-O-бензилминоинозит, присоединенный фосфодиэфирной связью, с последующим удалением защит гидрогенолизом и анионным дебензилированием; 2) реакции 1-фосфата 2,3,4,5,6-пента-O-бензилминоинозита (последний получен при фосфорилировании соот-

ветствующего пентазамещенного миоинозита ди-(2,2,2-трихлорэтил)-хлороfosфатом; защитные группировки удалены цинковой пылью в метиловом спирте) с 1,2-диглицеридом в присутствии 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорида. Показано, что последний метод имеет значительные преимущества перед первым.

ЛИТЕРАТУРА

1. D. Hana han, Lipide Chemistry, N. Y., 1960.
2. G. Ansell, J. Haworthone, Phospholipids, Amsterdam, 1964.
3. E. M. Krepis, Фосфолипиды клеточных мембран нервной системы в развитии животного мира, «Наука», Л., 1967.
4. P. Verkade, Bull. soc. chim. France, **1963**, 1993.
5. G. Haas, Glycerophosphatides, their chemical synthesis and application in lipid biochemistry, Utrecht, 1963.
6. L. Deenep, G. Haas, Adv. Lipid Res., **2**, 167 (1964).
7. E. Baer, J. Am. Oil Chem. Soc., **42**, 257 (1965).
8. L. Deenep, G. Haas, Ann. Rev. Biochem., **35**, 157 (1966).
9. Л. Д. Бергельсон, Успехи соврем. биологии, **64**, 355 (1967).
10. E. Baer, Trans. Roy. Soc. Canada, **20**, 231 (1967).
11. P. Verkade, Farnaco Ed. scient., **23**, 149 (1968).
12. Б. А. Клящицкий, С. Д. Соколов, В. И. Швец, Усп. химии, **38**, 740 (1969).
13. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **36**, 1029 (1966).
14. М. А. Грум-Гржимайло, Л. В. Волкова, Г. А. Серебренникова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **3**, 650 (1967).
15. В. И. Швец, М. К. Петрова, Р. Б. Теплинская, Н. В. Архангельская, Зияд Кафаль-Аззави, Е. В. Голубкова, Е. Г. Иванова, Н. А. Преображенский, Там же, **5**, 2033 (1969).
16. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **36**, 1031 (1966).
17. С. Я. Мельник, М. А. Миропольская, Г. И. Самохвалов, Там же, **36**, 1095 (1966).
18. С. Я. Мельник, М. А. Миропольская, Г. И. Самохвалов, Там же, **37**, 320 (1967).
19. С. Я. Мельник, М. А. Миропольская, Г. И. Самохвалов, Там же, **37**, 2452 (1967).
20. С. Я. Мельник, В. Г. Майрановский, М. А. Миропольская, Г. И. Самохвалов, Там же, **38**, 1495 (1968).
21. А. И. Лютик, А. В. Лукьянов, Е. С. Жданович, Н. А. Преображенский, Там же, **38**, 2251 (1968).
22. M. Gugg, R. Bonsen, J. Kamps, L. Deenep, Biochem. J., **108**, 211 (1968).
23. J. Kamps, R. Bonsen, L. Deenep, Biochim. biophys. acta, **176**, 298 (1969).
24. М. К. Петрова, В. И. Швец, В. А. Дацковская, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **5**, 1198 (1969).
25. М. К. Петрова, В. И. Швец, М. М. Воеводина, Н. Г. Колесова, Л. Г. Наташкина, Н. А. Преображенский, Там же, **5**, 1489 (1969).
26. М. К. Петрова, С. Д. Бакало, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, Там же, **5**, 1883 (1969).
27. Д. М. Браун, Успехи органической химии, **3**, 79 (1966).
28. L. Hessel, I. Morton, A. Todd, P. Verkade, Rec. trav. chim., **73**, 150 (1954).
29. D. Buchnea, Chem. Phys. Lipids, **1**, 113 (1967).
30. B. Daubert, C. King, J. Am. Chem. Soc., **61**, 3328 (1939).
31. P. Verkade, W. Cohen, A. Vroege, Rec. trav. chim., **59**, 1123 (1940).
32. A. Doerschuk, J. Am. Chem. Soc., **74**, 4202 (1952).
33. Л. Т. Дорофеева, Е. И. Kovшев, Л. В. Волкова, Н. А. Пресбраженский, ЖОХ, **33**, 2883 (1963).
34. J. Gigg, R. Gigg, J. Chem. Soc., **1967 C**, 431.
35. Юл. Г. Молотковский, Л. Ф. Никулина, Л. Д. Бергельсон, ХПС, **1969**, 210.
36. G. Sowden, H. Fischer, J. Am. Chem. Soc., **63**, 3244 (1940).
37. L. Krabisch, B. Borgström, J. Lipid Res., **6**, 156 (1965).
38. F. Pfeiffer, C. Miao, J. Weisbach, J. Org. Chem., **35**, 221 (1970).
39. S. Rakshit, J. Bagli, R. Degenghi, Canad. J. Chem., **47**, 2906 (1969).
40. M. Bergmann, N. Carter, Ztschr. physiol. Chem., **191**, 211 (1930).
41. B. Stimmel, C. King, J. Am. Chem. Soc., **56**, 1724 (1934).
42. G. Martin, Там же, **75**, 5482 (1953).
43. В. И. Швец, Г. Г. Запесочная, Н. А. Преображенский, ЖОХ, сб. Синтез природных соед., их аналогов и фрагм., 1965, стр. 16.

44. Н. А. Богословский, Г. И. Самохвалов, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **31**, 1143 (1961).
45. Н. А. Богословский, Г. И. Самохвалов, Н. А. Преображенский, Там же, **32**, 135 (1962).
46. Л. В. Волкова, В. И. Швец, С. Ф. Рыженкова, Н. Б. Варварина, И. В. Смоловик, Н. А. Преображенский, Там же, **32**, 1764 (1962).
47. В. И. Швец, С. Ф. Морозова, Л. В. Волкова, Н. А. Преображенский, Там же, **35**, 554 (1965).
48. Е. Ваег, D. Buchnea, J. Biol. Chem., **230**, 447 (1958).
49. D. Buchnea, E. Ваег, J. Lipid Res., **1**, 405 (1961).
50. В. И. Швец, Л. В. Волкова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **31**, 2181 (1961).
51. В. И. Швец, Л. В. Волкова, Н. А. Преображенский, Там же, **32**, 2474 (1962).
52. В. И. Швец, Л. В. Волкова, Э. Е. Лукашенко, Н. А. Преображенский, Там же, **32**, 2479 (1962).
53. В. И. Швец, Л. В. Волкова, В. В. Васильева, Л. М. Филонова, Н. А. Преображенский, Там же, **33**, 1848 (1963).
54. Л. В. Волкова, В. И. Швец, В. С. Хандкова, С. Ф. Рыженкова, Н. А. Преображенский, Там же, **33**, 1848 (1963).
55. Л. Т. Дорофеева, О. Н. Толкачев, Н. А. Преображенский, Там же, **33**, 2880 (1963).
56. В. И. Швец, Л. Т. Дорофеева, Л. В. Волкова, М. А. Грум-Гржимайло, И. С. Шмидт, Н. А. Преображенский, Там же, **34**, 3303 (1964).
57. Л. В. Волкова, В. И. Швец, Л. Т. Дорофеева, С. И. Лобанова, Н. В. Константинова, Н. А. Преображенский, Там же, **35**, 550 (1965).
58. Л. Т. Дорофеева, Т. В. Жарова, Л. В. Волкова, О. Н. Толкачев, Н. А. Преображенский, Там же, **34**, 2935 (1964).
59. В. И. Швец, М. А. Кабанова, Э. Г. Желвакова, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, **4**, 597 (1968).
60. L. Wiggins, J. Chem. Soc., **1946**, 13.
61. E. Ваег, M. Kates, J. Am. Chem. Soc., **70**, 1394 (1948).
62. E. Ваег, M. Kates, Там же, **72**, 942 (1950).
63. T. Bevan, T. Malkin, J. Chem. Soc., **1951**, 2667.
64. E. Ваег, J. Maugikas, M. Russell, J. Am. Chem. Soc., **74**, 152 (1952).
65. E. Ваег, J. Biol. chem., **198**, 853 (1952).
66. E. Ваег, J. Maugikas, Там же, **212**, 25 (1955).
67. E. Ваег, J. Maugikas, D. Clarke, Там же, **228**, 181 (1957).
68. E. Ваег, S. Raapala, Там же, **236**, 1269 (1961).
69. E. Ваег, A. Zschocke, Там же, **236**, 1273 (1961).
70. E. Ваег, F. Eskstein, Там же, **237**, 1449 (1962).
71. E. Ваег, K. Rao, Там же, **238**, 1941 (1963).
72. E. Ваег, J. Blackwell, Там же, **238**, 3591 (1963).
73. E. Ваег, K. Rao, Can. J. Biochem., **44**, 899 (1966).
74. E. Ваег, B. Pal, Там же, **45**, 309 (1967).
75. E. Ваег, D. Buchnea, J. Biol. Chem., **232**, 895 (1958).
76. E. Ваег, D. Buchnea, Arch. biochem. biophys., **78**, 294 (1958).
77. E. Ваег, D. Buchnea, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1758 (1959).
78. E. Ваег, D. Buchnea, Can. J. Biochem., **39**, 1471 (1961).
79. E. Ваег, A. Kindle, Biochemistry, **1**, 518 (1962).
80. В. И. Швец, Л. Т. Дорофеева, М. А. Грум-Гржимайло, И. С. Шмидт, Л. В. Волкова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **34**, 3983 (1964).
81. D. Tigrer, M. Silver, E. Baczyński, N. Giordano, J. Rodalewicz, J. Lipid Res., **34**, 3983 (1964).
82. В. И. Швец, Л. Т. Дорофеева, Б. А. Клящиков, Н. А. Преображенский, ЖОХ, сб. Синтез природных соед. и аналогов и фрагм., 1965, стр. 23.
83. М. К. Петрова, В. И. Швец, И. Н. Грачева, Н. А. Преображенский, Там же, 1965, стр. 27.
84. Л. В. Волкова, С. Ф. Морозова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **35**, 84 (1965).
85. D. Rehbinder, D. Greenberg, Апп., **681**, 182 (1965).
86. В. И. Швец, Л. В. Волкова, А. И. Мирошников, С. Ф. Морозова, В. Г. Гринева, В. А. Полянская, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **36**, 49 (1966).
87. D. Tigrer, M. Silver, E. Baczyński, J. Med. Chem., **9**, 771 (1966).
88. R. Saunders, H. Schwart, J. Am. Chem. Soc., **88**, 3844 (1966).
89. В. И. Швец, В. И. Чичерина, Л. В. Малышева, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, **3**, 1179 (1967).
90. В. И. Швец, Л. Ф. Погребная, А. А. Краевский, Н. А. Преображенский, Там же, **4**, 971 (1968).

91. В. И. Швец, С. М. Преснякова, Л. В. Малышева, Н. А. Преображенский, ЖВХО, им. Д. И. Менделеева, **13**, №2 (1968).
92. D. Turneg, M. Silver, R. Holburn, E. Baczyński, Lipids, **3**, 228 (1968).
93. J. Begeacoechea, M. Faure, J. Anatol, Bull. Soc. chim. biol., **50**, 1561 (1968).
94. R. Hirt, R. Bergchtold, Helv. chim. acta, **40**, 1928 (1957).
95. В. И. Швец, Л. В. Волкова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **31**, 2184 (1961).
96. В. И. Швец, Л. В. Волкова, С. Ф. Рыженкова, Э. Е. Лукашенко, Н. А. Преображенский, Там же, **33**, 2876 (1963).
97. Ю. Б. Пятнова, И. К. Сарычева, Н. А. Преображенский, ЖОХ, сб. Синтез природных соед., их аналогов и фрагментов, 1965, стр. 21.
98. F. Pfeiffer, S. Cohen, J. Weisbach, J. Org. Chem., **34**, 2795 (1969).
99. R. Hirt, R. Bergchtold, Pharm. Acta Helv., **33**, 349 (1958).
100. Н. А. Богословский, Г. И. Самохвалов, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **32**, 2210 (1962).
101. D. Shapiro, Y. Robinson, Biochemistry, **3**, 603 (1964).
102. H. Eibl, D. Arnold, H. Weltzien, O. Westphal, Ann., **709**, 226 (1967).
103. D. Brown, R. Hammond, J. Chem. Soc., **1960**, 4232.
104. С. П. Козлова, Н. Б. Тарусова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **39**, 2463 (1968).
105. М. А. Грум-Гржимайло, Л. В. Волкова, М. И. Комахина, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **4**, 1157 (1968).
106. Ю. С. Цизин, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **33**, 2873 (1963).
107. R. Apeja, J. Chadha, A. Davies, C. Rose, Chem. Phys., Lipids, **3**, 286 (1969).
108. R. Apeja, J. Chadha, A. Davies, Biochim. biophys. acta, **218**, 102 (1970).
109. J. Barzilay, Y. Lapidot, Chem. Phys., Lipids, **3**, 280 (1969).
110. M. Coulon-Morelec, D. Girard, Bull. soc. chim. biol., **47**, 47 (1964).
111. Б. А. Кляшицкий, В. В. Пименова, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **39**, 1653 (1963).
112. Б. А. Кляшицкий, В. В. Пименова, В. И. Швец, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, Там же, **39**, 2373 (1969).
113. R. Gigg, C. Warrep, J. Chem. Soc., **1969C**, 2367.
114. А. В. Лукьянов, А. И. Лютик, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ХПС, **1966**, 230.
115. А. И. Лютик, В. Н. Крылова, Е. С. Жданович, Н. А. Преображенский, I Советско-индийский симпозиум по химии природных соединений, Ташкент, 1968, тезисы докладов, стр. 42.
116. Т. П. Зубкова, З. Я. Храпкова, И. К. Сарычева, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **4**, 2226 (1968).
117. D. Mergier, J. Varnett, S. Gero, Tetrahedron, **25**, 5681 (1969).
118. Э. Г. Желвакова, О. Г. Ульянова, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ХПС, **1970**, 163.
119. Э. Г. Желвакова, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **6**, 62 (1970).
120. Б. Г. Майрановский, А. Я. Вейнберг, Г. И. Самохвалов, ЖОХ, **38**, 665 (1968).
121. Б. Г. Майрановский, А. Я. Вейнберг, Г. И. Самохвалов, Там же, **38**, 667 (1968).
122. E. Baeg, J. Biol. Chem., **189**, 235 (1951).
123. J. Uhlenbrock, P. Verkade, Rec. trav. chim., **72**, 395 (1953).
124. R. Apeja, Chadha, J. Knaggs, Biochem. biophys. res. Com., **36**, 401 (1969).
125. С. Г. Батраков, Юл. Г. Молотовский, В. В. Дорогов, Л. Д. Бергельсон, ЖОХ, **37**, 426 (1967).
126. T. Bevan, T. Malkin, J. Tiplady, J. Chem. Soc., **1957**, 3086.
127. T. Baylis, T. Bevan, T. Malkin, Там же, **1958**, 2962.
128. G. Haas, L. Deenep, Rec. trav. chim., **80**, 951, (1961).
129. G. Haas, L. Deenep, Там же, **81**, 215 (1962).
130. R. Bird, J. Chadha, Tetrahedron Letters, **1966**, 4541.
131. L. Zervas, I. Dilaris, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5354 (1955).
132. M. Hoefnagel, L. Stegerhock, P. Verkade, Rec. trav. chim., **79**, 336 (1960).
133. M. Hoefnagel, L. Stegerhock, P. Verkade, Там же, **79**, 605 (1960).
134. A. Veen, P. Verkade, Там же, **79**, 1085 (1960).
135. J. Billimoria, K. Lewis, J. Chem. Soc., **1968C**, 1404.
136. T. Bevan, D. Brown, G. Gregory, T. Malkin, Там же, **1953**, 127.
137. J. Gielkens, M. Hoefnagel, L. Stegerhock, P. Verkade, Rec. trav. chim., **77**, 656 (1958).
138. N. Stanacev, M. Kates, Canad. J. Biochem. Physiol., **38**, 297 (1960).

139. G. Haas, L. Deenep, Rec. trav. chim., **80**, 1951 (1961).
140. M. Klepp, L. Schmid, Nahrung, **12**, 41 (1968).
141. T. Malkin, Fette, Seifen, Anstrichmittel, **60**, 930 (1958).
142. E. Baer, S. Pavanaram, J. Biol. Chem., **236**, 2410 (1961).
143. G. Haas, L. Deenep, Tetrahedron Letters, **9**, 1 (1960).
144. P. Verkade, Koninkl. Ned. Acad. Wetenschap., Proc., **65B**, 164 (1962).
145. P. Bird, G. Haas, C. Heemskerk, L. Deenep, Biochim. biophys. acta, **98**, 566 (1965).
146. A. Slotboom, G. Haas, L. Deenep, Rec. trav. chim., **82**, 469 (1963).
147. G. Haas, L. Deenep, Biochim. Biophys. Acta, **106**, 315 (1965).
148. В. М. Поляченко, Г. И. Самохвалов, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **32**, 396 (1962).
149. G. Haas, F. Daemen, L. Deenep, Biochim. biophys. acta, **65**, 260 (1962).
150. F. Daemen, G. Haas, L. Deenep, Rec. trav. chim., **81**, 348 (1962).
151. F. Daemen, G. Haas, L. Deenep, Там же, **82**, 487 (1963).
152. J. Maurikas, S. Kairys, C. Holland, Biochemistry, **2**, 397 (1963).
153. J. Chadha, Chem. Phys. Lipids, **2**, 415 (1968).
154. Юл. Г. Молотковский, Т. Ю. Лазуркина, Л. Д. Бергельсон, Изв. АН СССР, сер. хим., **1969**, 1784.
155. G. Haas, L. Deenep, Koninkl. Ned. Acad. Wetenschap., Proc., **64C**, 592 (1961).
156. G. Haas, H. Lutphen, P. Bonsen, L. Deenep, Rec. trav. chim., **83**, 99 (1964).
157. P. Bonsen, G. Haas, L. Deenep, Biochim. biophys. acta, **106**, 93 (1965).
158. P. Bonsen, G. Haas, L. Deenep, Biochemistry, **4**, 1114 (1967).
159. Юл. Г. Молотковский, Л. Д. Бергельсон, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 2321.
160. Юл. Г. Молотковский, Л. Д. Бергельсон, Там же, **1967**, 2498.
161. Юл. Г. Молотковский, L. Bergelson, Chem. Phys. Lipids, **2**, 1 (1968).
162. G. Haas, L. Deenep, Rec. trav. chim., **82**, 1163 (1963).
163. G. Haas, L. Deenep, Там же, **84**, 436 (1965).
164. P. Bonsen, G. Haas, L. Deenep, Chem. Phys. Lipids, **1**, 33 (1966).
165. J. Kamp, L. Deenep, Там же, **1**, 86 (1966).
166. J. Billimoria, K. Lewis, Chem. a. Ind., **1968**, 1731.
167. P. Bonsen, G. Haas, Chem. Phys. Lipids, **1**, 100 (1967).
168. D. Hanahan, J. Biol. Chem., **207**, 879 (1954).
169. N. Tattrie, C. Mc Arthur, Canad. J. Biochem. Physiol., **35**, 1165 (1957).
170. E. Baer, D. Buchnea, J. Am. Chem. Soc., **78**, 232 (1956).
171. E. Baer, D. Buchnea, Canad. J. Biochem., Physiol., **37**, 953 (1959).
172. F. Kögl, G. Haas, L. Deenep, Rec. trav. chim., **79**, 661 (1960).
173. D. Hanahan, H. Brockhoff, Arch. biochem. biophys., **91**, 326 (1960).
174. G. Haas, L. Deenep, Tetrahedron Letters, **22**, 7 (1960).
175. G. Haas, L. Deenep, Biochim. biophys. acta, **70**, 469 (1963).
176. N. Tattrie, J. Bennett, Canad. J. Biochem. Physiol., **41**, 1983 (1963).
177. В. И. Швец, Ласло Антал, Л. В. Волкова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **34**, 1908 (1964).
178. В. И. Швец, В. А. Клопова, Н. А. Преображенский, ХПС, **1966**, 225.
179. A. Brandt, N. Lands, Biochim. biophys. acta, **144**, 605 (1967).
180. H. Bosch, L. Golde, A. Slotboom, L. Deenep, Там же, **152**, 694 (1968).
181. H. Bosch, A. Slotboom, L. Deenep, Там же, **176**, 632 (1969).
182. E. Baer, Y. Suzuki, J. Blackwell, Biochemistry, **2**, 1227 (1963).
183. E. Baer, J. Blackwell, Там же, **3**, 975 (1964).
184. Л. М. Бова, В. И. Швец, Ф. Я. Шутова, Н. А. Преображенский, ЖОрХ, **1**, 1720 (1965).
185. В. И. Швец, В. А. Клопова, Н. А. Преображенский, ХПС, **1966**, 80.
186. В. И. Швец, М. К. Петрова, Г. А. Казенова, Н. А. Преображенский, ЖОХ, **37**, 1454 (1967).
187. D. Turner, M. Silver, E. Baczyński, Lipids, **1**, 439 (1966).
188. A. Avison, J. Chem. Soc., **1955**, 732.
189. Y. Lapidot, J. Barzilay, J. Hajdu, Chem. Phys. Lipids, **3**, 125 (1969).
190. R. Aneja, J. Chadha, E. Cubero Robles, R. Daal, Biochim. biophys. acta, **178**, 439 (1969).
191. E. Cubero Robles, H. Jongh, Rec. trav. chim., **86**, 762 (1967).
192. E. Cubero Robles, D. Berg, Biochim. biophys. acta, **187**, 520 (1969).
193. F. Collins, Nature, **188**, 297 (1960).
194. F. Collins, V. Shotlander, Biochem. J., **79**, 321 (1961).
195. D. Sinha, W. Gabay, J. Biol. Chem., **239**, 3668 (1964).
196. D. Galanos, V. Karoulias, Biochim. biophys. acta, **98**, 278 (1965).
197. D. Galanos, V. Karoulias, Там же, **98**, 293 (1965).
198. D. Galanos, V. Karoulias, Там же, **98**, 313 (1965).
199. В. С. Чигирев, В. И. Швец, Э. Н. Бенингер, ДАН, **181**, 747 (1968).

200. A. Koning, *Nature*, **200**, 1211 (1963).
201. З. А. Шабарова, Докт. диссерт., МГУ, 1965.
202. G. Porcellati, F. Jeso, M. Malcovati, *Life Sci.*, **5**, 769 (1966).
203. G. Porcellati, F. Jeso, M. Malcovati, M. Biasion, *Там же*, **5**, 1791 (1966).
204. L. Pizer, C. Ballou, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 915 (1959).
205. H. Brockhoff, D. Hanahan, *Там же*, **81**, 2591 (1959).
206. D. Brown, G. Hall, R. Letters, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3547.
207. C. Ballou, L. Pizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4745 (1959).
208. J. Hawthorne, R. Kemp, R. Ellis, *Nature*, **185**, 37 (1960).
209. H. Brockhoff, C. Ballou, *J. Biol. Chem.*, **236**, 1907 (1961).
210. R. Dawson, J. Dittmer, *Biochem. J.*, **81**, 540 (1961).
211. C. Grado, C. Ballou, *J. Biol. Chem.*, **236**, 54 (1961).
212. D. Brown, J. Stewart, *Biochim. Biophys. acta*, **125**, 413 (1966).
213. Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **5**, 192 (1969).
214. Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, *Chem. Phys. Lipids*, **3**, 393 (1969).
215. C. Ballou, L. Pizer, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 3333 (1960).
216. S. Angyal, B. Shelton, *J. Chem. Soc.*, **1966C**, 433.
217. N. Kochetkov, A. Khorlin, A. Bochkov, *Tetrahedron*, **23**, 693 (1967).
218. Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **40**, 1148 (1970).
219. Б. А. Кляшицкий, Г. Д. Страхова, В. И. Швец, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, *ДАН*, **185**, 594 (1969).
220. Б. А. Кляшицкий, Г. Д. Страхова, В. И. Швец, С. Д. Соколов, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **40**, 236 (1970).
221. Б. А. Кляшицкий, В. В. Пименова, А. И. Башкатова, Э. Г. Желвакова, С. Д. Соколов, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, *Там же*, **40**, 2482 (1970).
222. Б. А. Кляшицкий, Е. Г. Zhelvakova, V. I. Shvets, R. P. Evstigneeva, N. A. Преображенский, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 587.
223. Э. Г. Желвакова, Б. А. Кляшицкий, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **40**, 248 (1970).
224. G. Rouser, G. Kratchevsky, D. Heller, E. Lieber, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **40**, 425 (1963).
225. G. Colacicco, M. Rapport, *J. Lipid Res.*, **8**, 513 (1967).
226. Э. Г. Желвакова, В. А. Магнашевский, Л. И. Ермакова, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **6**, 1987 (1970).
227. Э. Г. Желвакова, Г. В. Смирнова, В. И. Швец, Н. А. Преображенский, *Там же*, **6**, 1992 (1970).
228. Э. Г. Желвакова, Кандид. диссерт. МИТХТ, 1970.
229. W. Lenatz, *Adv. Lipid Res.*, **4**, 175 (1966).
230. Г. В. Смирнова, А. И. Башкатова, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, *ЖОХ*, **6**, 1756 (1970).
231. H. Wehrli, Y. Romegall, *Chem. Phys. Lipids*, **3**, 357 (1969).
232. J. Mooge, M. Szekely, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 4423.
233. A. Poulos, *J. Lipid Res.*, **11**, 496 (1970).
234. Р. Анейя, Дж. Чадха, 7-й Междунар. симп. по химии природных соединений, тезисы докладов, 1970, стр. 295.
235. D. Tigray, E. Baczyński, *Chem. a. Ind.*, **1970**, 1204.
236. R. Apeja, A. Davies, *Chem. Phys. Lipids*, **4**, 60 (1970).
237. H. Eibl, O. Westphal, *Ann.*, **738**, 161 (1970).
238. H. Eibl, O. Westphal, *Там же*, **738**, 174 (1970).
239. H. Eibl, O. Westphal, *Там же*, **738**, 170 (1970).
240. М. Г. Лучинская, Л. В. Волкова, В. А. Ступникова, Н. А. Преображенский, *ЖОХ*, **40**, 915 (1970).
241. М. Г. Лучинская, Л. В. Волкова, А. С. Пышкин, Н. А. Преображенский, Ученые записки МИТХТ им. М. В. Ломоносова, **1**, 72 (1970).
242. H. Verheij, P. Smith, P. Bonsen, L. Deenep, *Biochim. Biophys. Acta*, **218**, 97 (1970).
243. Б. А. Кляшицкий, А. К. Старостина, В. И. Швец, Р. П. Евстигнеева, *ДАН*, **195**, 102 (1970).
244. В. И. Швец, Б. А. Кляшицкий, Н. А. Преображенский, см.²³⁴, стр. 293.
245. Ю. Г. Молотковский, *Там же*, стр. 291.
246. R. Gent, R. Gigg, C. Waggle, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 2575.