

Производные трехвалентного фосфора в синтезе глицерофосфатидов и родственных фосфолипидов

Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителев

Московский государственный педагогический университет им.В.И.Ленина,
Химический факультет
119021 Москва, Несвижский пер., 3, факс (095) 248–0162

Обзор посвящен анализу одной из новых тенденций в фосфолипидном синтезе. Сделана попытка показать перспективность работ, направленных на создание междисциплинарной области, связывающей интересы и возможности химии липидов и химии трехвалентного фосфора.

Библиография — 218 ссылок.

Оглавление

I. Введение	73
II. Фосфорилирование производных глицерина и родственных олигоолов реагентами трехвалентного фосфора	74
III. Синтез фосфолипидов на основе эфиров и амидов глицерофосфористых кислот	77
IV. Заключение	89

I. Введение

Природные глицерофосфолипиды и их синтетические аналоги, в молекулах которых фосфорные функции модифицированы, составляют большую группу сложных по структуре соединений. Многие из этих веществ имеют большое значение для развития физико-химической биологии, а также некоторых современных разделов медицины и техники, поэтому их синтезу сегодня уделяется большое внимание.^{1–10}

Среди других проблем, решаемых при получении глицерофосфолипидов и их аналогов, наиболее трудной представляется проблема создания фосфорного узла этих сложных полифункциональных систем. На протяжении большого промежутка времени во всех исследовательских центрах мира для синтеза фосфолипидов использовались лишь реагенты пентавалентного фосфора; заметим, что аналогичная стратегия применялась и при получении нуклеиновых кислот и других фосфорсодержащих природных соединений. Такое положение можно объяснить относительной доступностью реагентов пентавалентного фосфора, их изученностью в тот период и очевидностью применения в целях тонкого органического синтеза. Между тем, эти реагенты часто обладали существенными недостатками. Так, они обеспечи-

вали лишь малые скорости фосфорилирования и проявляли склонность к алкилированию имеющихся в реакционной системе электрофилов и к другим побочным процессам, кроме того, реагенты пентавалентного фосфора имеют узкий диапазон синтетических возможностей.

В связи со сказанным выше в химии фосфолипидов постепенно стала складываться тенденция переориентации на реагенты трехвалентного фосфора, отличающихся от соответствующих окисленных форм значительно большей фосфорилирующей способностью, препаративной результативностью и широтой дизайна. Очень важно, что в последний период к исследованию актуальных задач химии фосфолипидов стали подключаться специалисты, активно работающие в области химии трехвалентного фосфора, которым удалось в сравнительно короткий срок найти серию оригинальных и плодотворных решений.

Первые результаты по исследованию методов химии трехвалентного фосфора в синтезе глицерофосфатидов, их тио- и селенофосфатных, а также других аналогов были суммированы и обсуждены авторами настоящей статьи в начале 80-х годов.^{11, 12} В последующий период внимание к этой проблеме резко возросло, и поэтому появилась потребность вторично обратиться к теме с целью обобщения собственных и литературных данных и выявления надежно складывающихся тенденций.

Анализ опубликованных за последние годы научных фактов показывает не только количественные, но и качественные изменения в общем потоке проводимых исследований. Это обстоятельство продиктовало необходимость переработать прежнюю структуру обсуждения материала. В настоящем обзоре мы выделили две основные проблемы. Первая — фосфорилирование производных глицерина и родственных полиолов с использованием реагентов трехвалентного фосфора. Сюда же можно отнести и некоторые другие реакции производных трехвалентного фосфора, приводящие к введению фосфорильной функции в систему

Э.Е.Нифантьев. Доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии МПГУ. Круг научных интересов: пограничные области, объединяющие химию трехвалентного фосфора и стереохимию, координационную химию, химию природных соединений. Телефон 246–5790.

Д.А.Предводителев. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Круг научных интересов включает проблемы химии фосфорорганических соединений, химии фосфолипидов и макромолекулярной химии.

Дата поступления 22 ноября 1993 г.

глицерина. Вторая — превращение полученных фосфитов в природные фосфолипиды или их аналоги за счет реакций, затрагивающих атомы трехвалентного фосфора.

II. Фосфорилирование производных глицерина и родственных олигоэлов реагентами трехвалентного фосфора

Введение реагентов трехвалентного фосфора в синтетическую химию липидов первоначально представлялось проблематичным по нескольким причинам. Так, в литературе отсутствовала надежная информация по использованию производных фосфористой кислоты и других кислот трехвалентного фосфора для фосфорилирования полифункциональных систем. Отсутствовал и опыт по идентификации и выделению сложных по строению глицерофосфатидов и родственных соединений. Наконец, настораживала перспектива легкого диспропорционирования несимметричных глицерофосфитов подобно тому, как это происходит при работе с простейшими несимметричными фосфитами.¹³ С учетом сказанного на первых этапах исследования применялись преимущественно модельные системы, на которых отрабатывались необходимые методические вопросы. В качестве таких моделей чаще всего выбирались 1,2-О-изопропилиден-глицерин и другие подобные ацетали. Очень важно, что в дальнейшем был найден рациональный путь превращения этих ацеталей,^{14–16} а также циклических ортоэфиров¹⁷ и оксазолидинов¹⁸ в фосфолипидные системы.[†]

В качестве фосфорилирующих средств в проведенных работах использовались различные реагенты, относящиеся к производным трехкоординационного фосфора и гидрофосфорильным соединениям.²¹ Каждый из классов этих двух типов реагентов часто демонстрировал существенные химические особенности, поэтому в настоящем обзоре мы старались предметно обсуждать опубликованный материал и показать своеобразие наиболее важных фосфорилирующих средств.

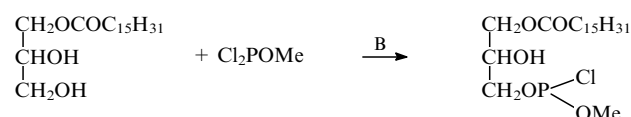
1. Фосфорилирование средними производными фосфористой кислоты

а. Фосфорилирование хлорангидридами

При получении простейших средних эфиров фосфористой кислоты обычно применяют в качестве фосфорилирующих реагентов треххлористый фосфор и хлорфосфиты. Эти вещества использовались и в фосфолипидных синтезах. Так, диарил-²² и диацилглицерины^{23–25} обрабатывали треххлористым фосфором с образованием глицеродихлорфосфитов. К сожалению, продукты этих реакций в чистом виде выделить не удалось и они были гидролизваны до соответствующих первичных фосфитов. Трудности с выделением отмечены и при фосфорилировании диацилглицеринов 4-метил-2,6-ди-*трет*-бутилфенилдихлорфосфитом,²⁶ диметил- и дифенилхлорфосфитами.^{27, 28} В этих случаях первичные продукты реакции сразу же переводились окислением и последующим гидролизом (алкоголизом) в соответствующие фосфаты. К сожалению, мы должны отметить, что использование хлорфосфитов в целях построения сложных липидных систем не всегда проводилось по обоснованным схемам, а в ряде случаев не сопровождалось доказательством строения. Так, в работе²⁷ описывается взаимодействие α -монопальмитоилглицерина с метилдихлорфосфитом. Авторы фиксируют направление монофосфорилирования с образованием спиртохлорангидрида (схема 1).

[†] Для названий фосфолипидов нами использованы, с некоторыми упрощениями, правила комиссии ИЮПАК-ИЮБ по химической номенклатуре.^{19, 20}

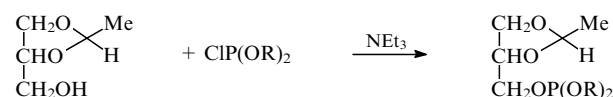
Схема 1



Скорее всего такой продукт должен либо циклизироваться с образованием 1,3,2-диоксафосфоринана, либо превращаться в олигофосфит. Поэтому вероятность, что упомянутый хлорангидрид будет существовать какое-то время и далее фосфорилировать посторонний нуклеофил, как это утверждают авторы работы²⁷, мала.

Более четкие результаты были достигнуты при использовании монохлорфосфитов. Первую работу в этом направлении выполнили Б.А.Арбузов и Д.Х.Ярмухаметова,²⁹ синтезировавшие из 1,2- и 1,3-О-этиленглицеринов и диалкилхлорфосфитов диалкилглицерофосфиты (схема 2).

Схема 2



В дальнейшем было показано, что результативнее происходит фосфорилирование при использовании амидохлорфосфитов,^{30–37} а также доступных и удобных в работе циклических хлорангидридов — алкиленхлорфосфитов,^{38–51} алкиленамидохлорфосфитов^{52–54} и алкилендиамидохлорфосфитов,⁵⁴ а также салицилхлорфосфитов.⁵⁵ В этом случае удалось с хорошими выходами получить серию средних фосфитов и амидофосфитов ацетальных и диацильных производных глицерина^{38–50, 52–55} и тиоглицерина.⁵¹

В литературе имеются данные об аналогичных синтезах фосфолипидов на основе этриола,⁵⁶ пентаэритрита,⁵⁷ аскорбиновой кислоты,⁵⁸ гликолей,^{59–61} высших жирных спиртов,^{62–65} сфингофосфолипидов^{66–68} и фрагментов липида А.⁶⁹

Использование треххлористого фосфора и хлорфосфитов в целях тонкого органического синтеза не всегда является оправданным. При построении сложных липидных систем применение реагентов, использование которых связано с выделением хлористого водорода, опасно, поскольку в этом случае могут проходить изомеризации, деструкции лабильных связей и другие неприятные процессы. Кроме того, некоторые фосфорхлориды, например, содержащие бензильные радикалы, проявляют склонность к перегруппировкам; использование таких реагентов может привести даже к взрывам.⁷⁰ В связи со сказанным, в последнее время определялась тенденция использовать при получении полифункциональных фосфорсодержащих природных соединений, в том числе фосфолипидов, мягкодействующие фосфорилирующие реагенты.

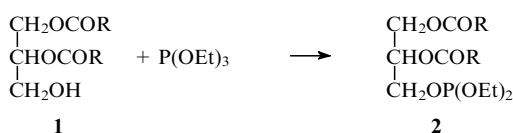
б. Фосфорилирование эфирами

Первые эксперименты по рассматриваемой проблеме были проведены с модельными фосфорилирующими реагентами — эфирами фосфинистых кислот, в молекулах которых содержится лишь одна фосфорилирующая функция. Было установлено, что фосфиниты легко и результативно перэтерифицируются 1,2- и 1,3-алкилиденглицеринами.⁷¹ В дальнейшем в перэтерификацию были введены трифенил-⁷² и триэтилфосфиты.^{14–16, 73, 75}

Фосфорилирование триэтилфосфитом применялось и на примере 1,2-диацилглицеринов (схема 3).⁷⁴

Наряду с этим, перэтерификация была применена и для получения фосфитов некоторых других полиолов (см., например,⁷²).

Схема 3



1

2

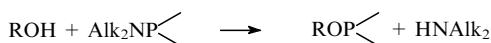
R = C₁₇H₃₅

Метод перэтерификации является более мягким по сравнению с хлорангидридным, однако и он имеет препаративные недостатки. Так, при работе с частично ацилированными олигоолами из-за высокой температуры основной реакции он может сопровождаться побочными, например, ацильными миграциями. Поэтому внимание исследователей было сосредоточено на поиске новых способов фосфорилирования. Оптимальный из них рассмотрен ниже.

в. Фосфорилирование амидами и амидоэфирами

Амиды и амидоэфиры оказались особенно мягкими и удобными в работе. Их использование обеспечивало максимальную направленность и результативность фосфорилирования. Заметим также, что при применении фосфамидов кроме целевых эфиров образуются амины, которые легко эвакуируются из реакционной смеси и не разрушают исходные вещества и продукты реакции (схема 4).¹³

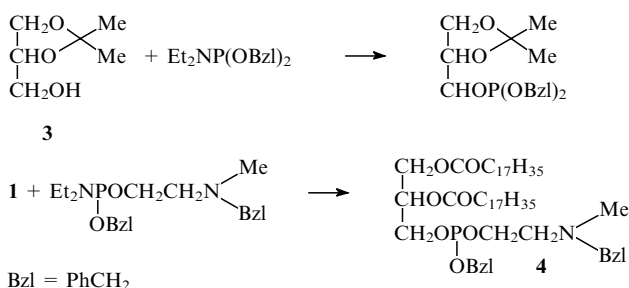
Схема 4



Обратим внимание еще на одно обстоятельство. Было показано, что скорость фосфорилирования нуклеофилов амидами фосфористой кислоты можно регулировать катализаторами. В качестве таковых предложено применять хлориды аминов,^{76, 77} соли диалкилдитиокарбамининовых кислот^{78, 79} и слабые кислоты, например тетразол.^{25, 28, 30–32, 34–37, 66–68, 80–82} Имеется указание об активизирующем действии в фосфорилировании малых добавок иода;^{83–85} по-видимому, в таких экспериментах в реакционной смеси появляется иодистый водород и затем его аммонийные соли, которые и являются катализаторами.

Сегодня фосфамиды используются в синтезах при создании различных липидных систем. Так, предложено применять моноамиды фосфористой кислоты для фосфорилирования ацеталей глицерина^{26, 74, 86, 87} и соответствующих сложных эфиров (схема 5).^{25, 26, 46, 74, 80, 87}

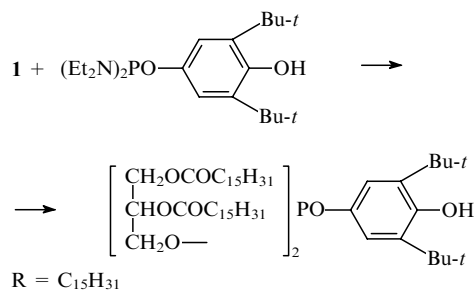
Схема 5



Особенно удобными в работе и перспективными для дальнейших превращений являются амиды циклических фосфитов и амидофосфитов. К настоящему времени изучена серия реакций с амидами фосфоланов,^{88, 89} фосфоринанов,^{43, 45, 90} фосфепанов,^{91, 92} а также оксаазафосфоланов^{93–96} и оксаазафосфоринанов.⁵²

Еще шире используются диамида фосфористой кислоты, на их основе предложено получать моно-^{26, 74, 86, 87, 97–102} и фосфодиглицериды.^{26, 87} Последнюю возможность проиллюстрируем синтезом соединения, в структуру которого включен фрагмент пространственно-затрудненного фенола (схема 6).²⁶

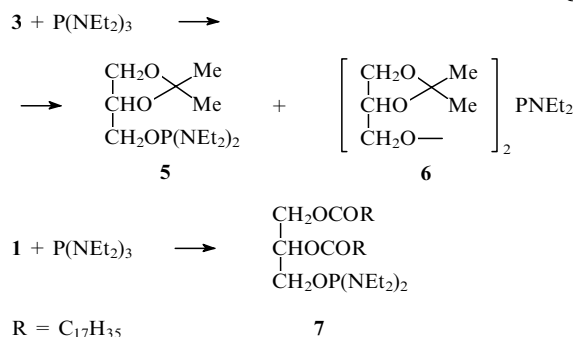
Схема 6



Это и другие подобные соединения могут встраиваться в биологические мембраны и осуществлять их защиту от гомолитического окисления.¹⁰³

Как фосфорилирующие средства предложено использовать и триамиды фосфористой кислоты. В этом случае в зависимости от соотношения реагентов можно получать моно- или диглицероамидофосфиты^{74, 85, 88, 94, 95, 104, 105} (схема 7).

Схема 7



В процессе изучения фосфамидного метода фосфорилирования диацилглицеринов возникли опасения по поводу возможности ацильных миграций. Действительно, выделяющийся вторичный амин как сильный нуклеофил должен хотя бы частично присоединяться по карбонильным группам сложных эфиров, что, вообще говоря, может привести к перегруппировкам. Экспериментальные данные подтверждали реальность этого опасения: в некоторых экспериментах с 1,2- и 1,3-диацилглицеринами наблюдались изомеризации, затрагивающие до 10% исходных продуктов. С учетом высказанных выше соображений о возможной природе миграций было проведено исследование по поиску оптимальных условий фосфорилирования и обнаружено, что проведение фосфорилирования в слабом вакууме (300 мм рт. ст.) обеспечивает своевременное эвакуирование выделяющегося амина и предохраняет ацилглицериновую систему от побочных реакций.¹⁰⁷

Амиды фосфористой кислоты успешно использовались и при синтезе неглицериновых фосфолипидов — производных аскорбиновой кислоты,¹⁰⁸ 1,1,1-триметилалканов,^{18, 56} пентаэритрита,^{17, 57, 109} гликолей^{78, 79, 83, 110} фрагментов липида А,⁶⁹ а также церамида.^{68, 81, 82}

Амидо- и диамидофосфиты олигоолов привлекают к себе внимание не только в связи с их легкой доступностью и удобством в работе. Они являются оптимальными полупродуктами синтеза широкого набора фосфолипидов, поскольку хорошо фосфорилируют нуклеофилы, вводящие в фосфолипидные системы, холиновые, аминокислотные, углеводные, ацилглицериновые, аминокислотные и другие важные синтоны. Эта сторона проблемы будет рассматриваться ниже.

В заключение раздела остановимся на вопросах устойчивости глицерофосфитов, а также на некоторых особенностях экспериментальной работы с ними. В зависимости от молекулярной массы и природы образующихся фосфитов глицеринов их можно выделять путем вакуумной (высоковакуумной) перегонки или хроматографически. Однако в

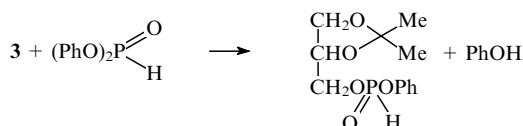
большинстве случаев это излишне. Учитывая высокую и мягкую фосфорилирующую способность производных трехвалентного фосфора, а следовательно, и хорошую результативность рассматриваемых процессов, целесообразно глицерофосфиты не выделять, а сразу вводить в последующие превращения. Следует отметить важную препаративную особенность глицерофосфитов. Эти соединения, в отличие от простейших несимметричных производных фосфористой кислоты,¹³ термически стабильны, т.е. плохо симметризируются при нагревании.

2. Фосфорилирование кислотными производными фосфористой кислоты

а. Фосфорилирование диэфрами и диамидами

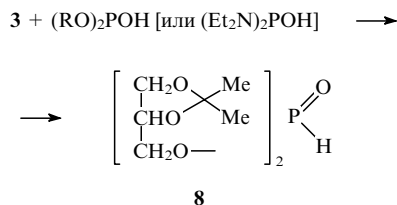
В литературе показана принципиальная возможность использования метода перэтерификации для получения симметричных и несимметричных дизамещенных фосфитов, содержащих в своей структуре глицериновые фрагменты. Так, на основе 1,2-О-изопропилиденглицерина (3) и дифенилфосфита был синтезирован глицерофенилфосфит (схема 8).⁷²

Схема 8



Подобно реагирует с дифенилфосфитом и изопропилиденметриол.⁷² В дальнейшем реакция была распространена на алифатические фосфиты. Примером получения симметричных диглицерофосфитов может быть полная перэтерификация диметил(этил)фосфитов 1,2-О-изопропилиденглицерином.^{45, 75, 111, 112} При этом было показано, что перэтерификация ускоряется производными ортотитановой кислоты (схема 9).¹¹²

Схема 9



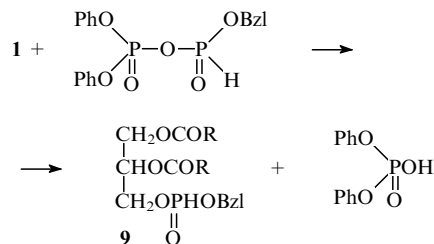
Аналогичный результат получен при применении тетраэтилдиамида фосфористой кислоты.¹¹¹ Диглицерофосфит 8 из-за наличия двух хиральных и псевдохирального центров в молекуле в спектрах ЯМР ³¹P характеризуется относительно сложными спектральными картинками. Следует отметить, что упомянутое соединение было первым среди гидрофосфорильных продуктов, в молекулах которых фиксировался псевдохиральный атом фосфора.⁷⁵

б. Фосфорилирование моноэфрами фосфористой кислоты

Перспективный метод получения сложных дизамещенных эфиров фосфористой кислоты основан на использовании первичных фосфитов. Идея этого метода заключается в следующем. Доступные и удобные в работе соли первичных фосфитов обрабатываются сильными электрофилами, обычно галогенангидридами элементоорганических и карбоновых кислот. При этом алкилфосфиты активируются как фосфорилирующие средства за счет образования смешанных ангидридов. Последние при контакте со спиртами дают вторичные фосфиты. Применение хлорангидридов элементоорганических кислот на примере дифенилхлорфосфита ввели в практику Корби, Кеннер и Тодд.¹¹³ Этот вариант

фосфорилирования нашел использование в химии природных соединений, в том числе и в химии липидов. Для иллюстрации приведем следующий пример, в результате которого получен 1,2-диацилглицеробензилфосфит (9) (схема 10).^{114–117}

Схема 10



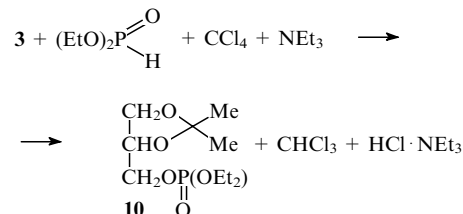
Применение для активации моноалкилфосфитов хлорангидридов карбоновых кислот было предложено Роговиным и авторами настоящего обзора.^{118, 119} Этот вариант, по-видимому, представляется для химии природных соединений особенно интересным.[†] Он уже хорошо зарекомендовал себя в синтезе фосфорилированной целлюлозы,^{118, 119} нуклеиновых кислот,^{120–122} гликозилфосфатсахаров.¹²³ В последнее время рассматриваемый подход входит и в арсенал химии фосфолипидов для фосфорилирования глицеринов первичными фосфитами разной природы и для фосфорилирования фосфитами глицерина спиртовых составляющих сложных фосфолипидов (см. гл. III).

3. Использование реагентов трехвалентного фосфора для окислительного введения фосфора в систему глицерина и родственных олигоолов

Приведенные выше реакции прямого фосфорилирования не исчерпывают всех возможностей использования реагентов трехвалентного фосфора для создания фосфоглицериновых структур. Наряду с этими реакциями исследованы и окислительные процессы, основанные на применении ди- и тризамещенных эфиров фосфористой кислоты, что позволяет просто получать глицерофосфаты, глицеротиолофосфаты и глицерофосфонаты.

Большое синтетическое значение имеет реакция Тодда–Аттертона.¹²⁴ Она была подробно изучена на примере фосфорилирования 1,2-О-изопропилиденглицерина (3) и 1,3-О-бензилиденглицерина диэтил(метил)фосфитами в присутствии четыреххлористого углерода.^{14, 15, 74} В качестве примера приведем синтез 1,2-изопропилиденглицеродиетилфосфата (10) (схема 11).

Схема 11

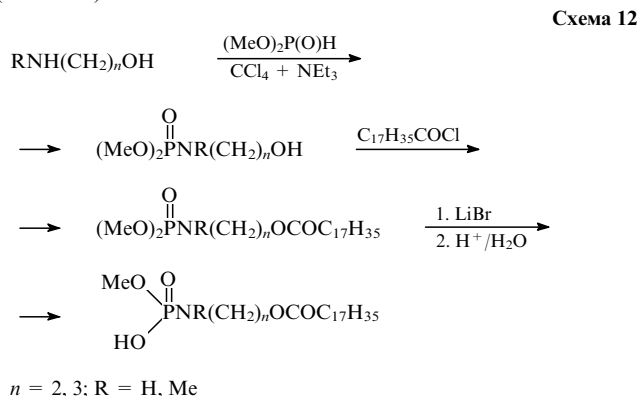


Процесс основан на использовании легко доступных исходных соединений, осуществляется в мягких условиях и характеризуется высокими выходами целевых продуктов. Обращаясь к реакции Тодда–Аттертона следует иметь в виду ее широкие синтетические возможности. Укажем, что в окислительном фосфорилировании глицероацеталей и диацилглицеринов хорошие результаты получены не только с алифатическими, но и ароматическими фосфитами.¹⁴ Кроме того, в препаративной практике были использованы алки-

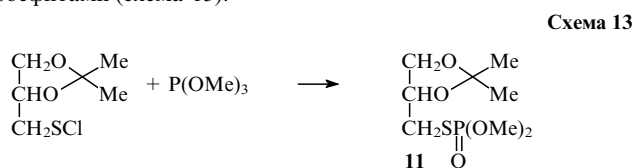
[†] Такой метод в литературе иногда не совсем точно называется «Н-фосфонатным», более точным названием может быть «гидрофосфорильный».

ленфосфиты,⁴⁵ алкилентифосфиты⁴⁰ и алкиленамидофосфиты.¹²⁵ В то же время вместо производных глицерина можно применять гликоли и получать диольные фосфолипиды и их дифосфорные аналоги.^{56–61, 126}

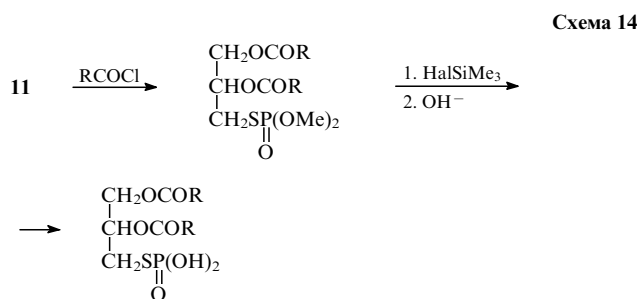
Важные результаты достигнуты и при фосфорилировании первичных и вторичных аминоспиртов.¹²⁷ Эта реакция позволила предложить новую стратегию синтеза важного, хотя сегодня еще мало исследованного класса фосфолипидов (схема 12).



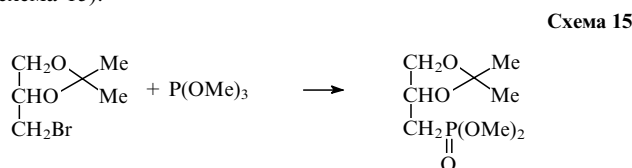
Изящный синтез труднодоступных липидов, например, 1,2-изопропилидентииглицеродиметилтиолофосфата **11** описали Млотковская и Марковская,^{128–130} обратившиеся к реакциям глицериновых сульфохлоридов со средними фосфитами (схема 13).



Из таких фосфоацеталей можно легко получить аналоги природных фосфоглицеринов,^{14–16} в молекуле которых глицериновый остаток соединен с фосфором лабильной тиоловой «вставкой», что представляет большой интерес для энзимологических исследований, например (схема 14).¹²⁸

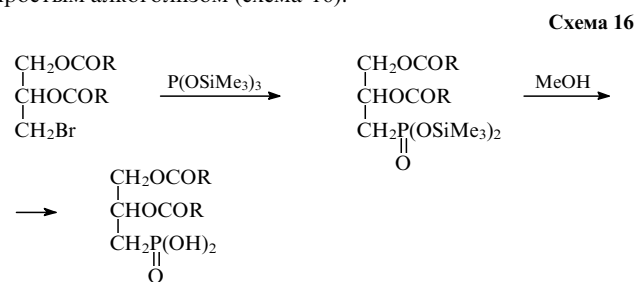


Оригинальные системы, в молекулах которых дезоксиглицериновый фрагмент непосредственно соединен с фосфором, предложено получать с привлечением реакции Арбузова (схема 15).



По вопросам использования этой реакции опубликованы специальные обзоры,^{5, 131, 132} что избавляет нас от необходимости подробного цитирования работ. Отметим только особую перспективу применения в качестве фосфористой компоненты трисилилфосфитов. Такой вариант реакции

осуществляется особенно легко благодаря большой нуклеофильности силилфосфита и позволяет на заключительной стадии получать фосфоновые аналоги фосфатидных кислот простым алкохолизом (схема 16).^{133–135}

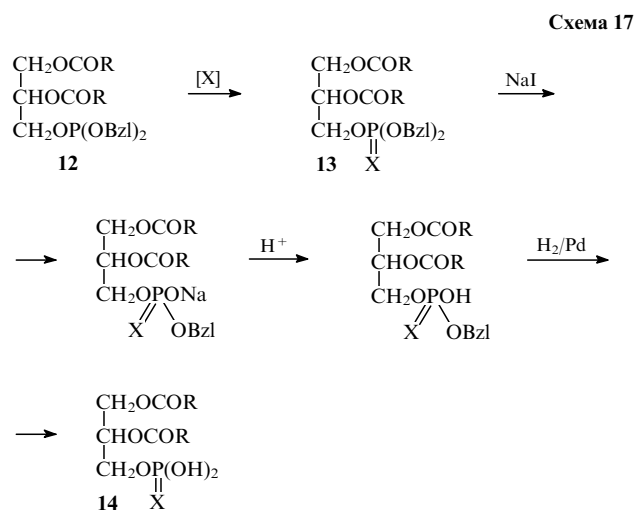


III. Синтез фосфолипидов на основе эфиров и амидов глицерофосфористых кислот

В настоящей главе литературный материал обсужден в трех разделах. Каждый из них посвящен превращениям важнейших классов производных глицерофосфористых кислот, выступающих в качестве ключевых веществ в липидных синтетах: средних глицерофосфитов, кислых глицерофосфитов и глицероамидофосфитов. Иногда рассматриваемые типы соединений связаны между собой простыми превращениями, на что будет специально указано.

1. Превращения средних глицерофосфитов

В первую очередь рассмотрим фосфолипидные синтезы на основе средних моноглицерофосфитов.[†] Простейшие из этих соединений — нециклические эфиры предложено использовать для получения фосфатидных кислот.⁷⁴ Так, 1,2-диацилглицеродибензилфосфиты (**12**) окисляются[‡] окислами азота или иодозобензолом с образованием соответствующих дибензилфосфатов **13** ($\text{X} = \text{O}$), которые ранее получались по значительно более сложной схеме: взаимодействием серебряных солей дибензилфосфорной кислоты с труднодоступными и неудобными в работе 1,2-диацилгалогенгидридами глице-



$\text{R} = \text{C}_{15}\text{H}_{31}, \text{C}_{17}\text{H}_{35}; \text{X} = \text{O, S}$

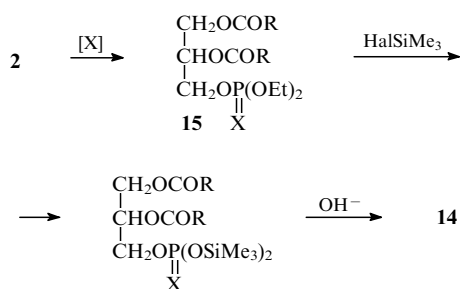
[†] В этом разделе рассматриваются также некоторые реакции амидофосфитов, в процессе которых изменяется только валентное состояние атома фосфора. Превращениям за счет связей $\text{P}-\text{N}$ посвящен раздел 3.

[‡] Для контроля за реакциями окисления, а также для распознавания веществ с близкими значениями R_f рекомендован способ избирательного проявления соединений трехвалентного фосфора на ТСХ с помощью раствора нингидрина.¹³⁶

рина.^{1, 3, 8, 10} Дибензилфосфаты **13**, $X = O$, далее превращаются в фосфатидные кислоты **14**, $X = O$. Параллельно было показано, что 1,2-диацилглицеродибензилфосфиты **12** гладко присоединяют серу, превращаясь в тиофосфаты **13**, $X = S$, последние дебензилируются до тиофосфатидных кислот **14**, $X = S$ (схема 17).

Другой, по-видимому, более перспективный вариант получения фосфатидных кислот **14** основан на использовании глицерофосфитов **2** с этильными защитными группами в фосфорной функции.^{14–16, 73} 1,2-Диацилглицеродиэтилфосфиты **2** без осложнений окисляются до фосфатов **15** аналогично уже упомянутым дибензиловым эфирам **12**. Далее этильные защитные группы удаляются силилированием аналогично тому, как это делается на примере простейших эфиров фосфорных кислот.^{137–141} Схема заканчивается гидролизом триметилсилиловых производных фосфатидных кислот (схема 18).

Схема 18



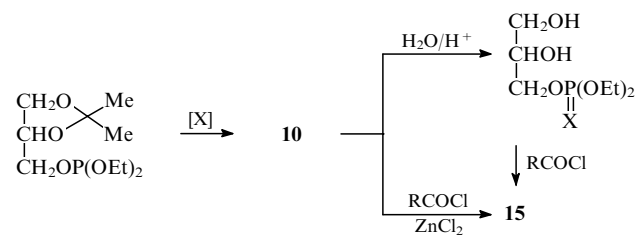
$R = C_{15}H_{31}, C_{17}H_{35}; X = O, S$

С лучшим выходом (до 56%) фосфатидные кислоты **14** получали при применении раствора эквимольных количеств триметилхлорсилана и иодида натрия.

Заметим, что ранее алкильные группы уже рассматривались как временные защиты кислых гидроксильных групп в некоторых липидных синтезах. При этом предлагалось проводить их удаление в жестких условиях, например, гидролизом гидроксидом лития, что связано с большими осложнениями.^{142, 143} Новый метод — деэтилирование с помощью триметилгалогенсиланов — осуществляется в мягких условиях и обеспечивает хорошие выходы липидов. Поэтому в настоящее время он стал широко использоваться во многих лабораториях.^{14–16, 60, 73, 75, 106, 128, 144–149}

Фосфатидные эфиры **15** могут быть получены с использованием в качестве исходного соединения диэтил(1,2-О-изопропилиденглицеро-3)фосфита путем его окисления или сульфуризации до фосфатов (тиофосфатов) **10**, мягкого гидролиза ацетоновой защиты и ацилирования образующихся при этом фосфодиолов.^{14–16, 73} Дальнейший прогресс этого направления определен открытием принципиально новых решений ацилирования глицерофосфоацеталей **10**, что резко упрощает схему синтеза (схема 19).^{14–16, 73}

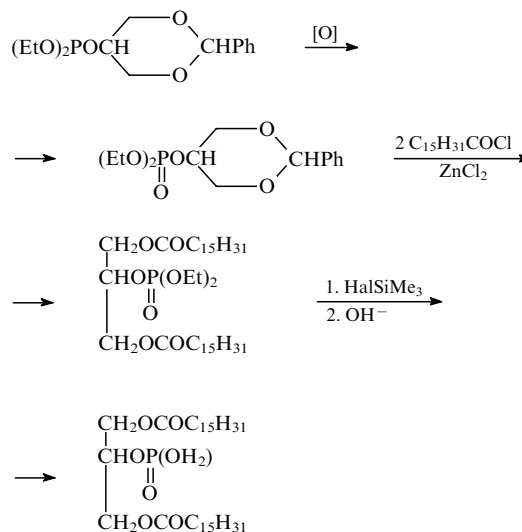
Схема 19



Приведенная на схеме 19 реакция ($X = S$) является удобным препаративным примером получения тиофосфатидных кислот.

Рассмотренный вариант может быть распространен и на получение мало изученных β -фосфатидных кислот (схема 20).^{14, 15}

Схема 20

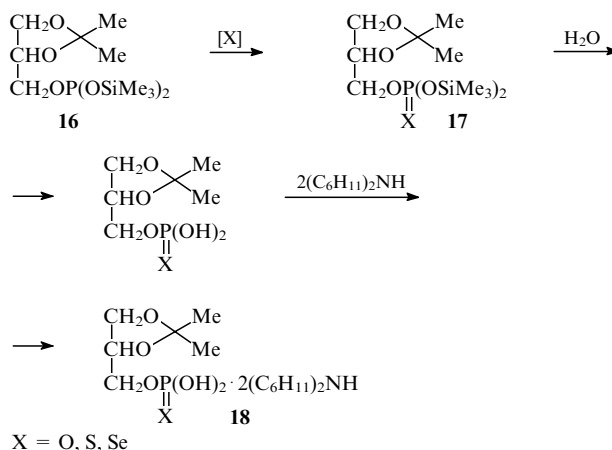


Цикл работ по ацилированию 1,2- и 1,3-ацеталей глицеринов был завершён доказательством отсутствия ацильных миграций в этих ответственных стадиях синтеза.¹⁵

Вероятно, новый метод ацилирования ацеталей глицеринов заслуживает широкого использования, уже сегодня он успешно применен для получения ряда сложноэфирных фосфолипидов.^{14–16, 26, 45, 56, 57, 73, 75, 87, 91, 92, 106, 109, 128, 150–155}

Еще более простой вариант получения фосфатидных кислот, их тио-, а также неизвестных ранее селеноаналогов основан на использовании доступного бис(триметилсилил)(1,2-О-изопропилиденглицеро-3)фосфита (**16**) (см. ниже). Этот силлфосфит окислением (присоединением кислорода, серы и селена) переводился в соответствующие фосфаты, тиофосфаты и селенофосфаты **17**. Соединения **17** выделены высоковакуумной перегонкой с выходом до 81%. Гидролизом средних силлэфиров **17** получены кислые глицерофосфаты, а затем и их соли **18** (схема 21).^{106, 156}

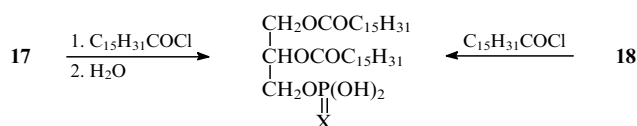
Схема 21



Полученные соли (или силлфосфаты) легко ацилируются и превращаются в конечном счете в фосфатидные кислоты (схема 22).

По данным ЯМР ^{31}P тио- и селенофосфатидные кислоты существовали в хлороформных растворах в тион- и селенофосфорильных формах. Аналогичный вывод о строении селенокислот сделан и при анализе прямых констант спин-спинового взаимодействия $^{77}\text{Se} - ^{31}\text{P}$.

Схема 22

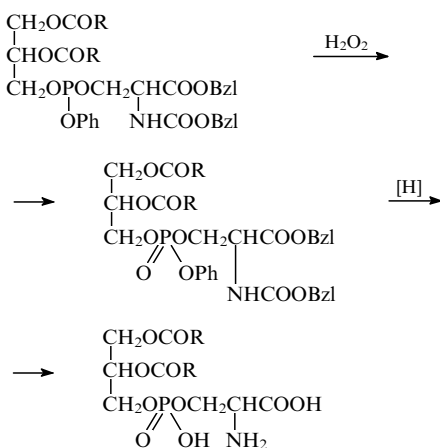


Рассмотренный способ получения фосфатидных кислот и их халькогенных аналогов был применен и для синтеза оптически активного продукта: 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфата; в этом случае исходным соединением служил 1,2-О-изопропилиден-*sn*-глицерин.¹⁰⁶

Полученные по предложенным схемам тионфосфатидные кислоты сразу же нашли себе применение в липидологии. Так, использование тионфосфатидной кислоты в качестве зондов ЯМР ^{31}P — $\{^1\text{H}\}$ (δ_{P} , 59 м.д.) дало возможность изучить полиморфные превращения фосфатидных кислот и включающих их фосфолипидных смесей.^{157–161} Тионфосфатидные кислоты оказались также полезными при изучении проницаемости бислойных липидных мембран при фазовых переходах и решении других биофизических вопросов.^{162–164} В связи со своими спектральными особенностями селенонфосфатидные кислоты (δ_{P} 55 м.д.) могут быть также применены в качестве ЯМР ^{31}P зондов при исследовании мембран. При этом дополнительная информация о строении мембран может быть получена путем регистрации сплитов, вызванных спин-спиновым расщеплением сигнала ^{31}P — ^{77}Se . Селенонфосфатидные кислоты могут представлять интерес и как трегеры селена в биологические мембраны, а также для решения других задач в физико-химической биологии.^{165, 166}

Окислительные реакции средних фосфитов глицеринов использовались в разных лабораториях и для получения диэфирных фосфатидов. Так, описано окисление глицеро-аминоспиртовых и аминокислотных фосфитов с использованием пероксида водорода (схема 23).^{27, 28}

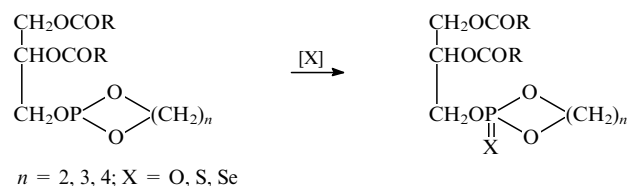
Схема 23



Снятие фенильной защиты в фосфатном центре, как это показано в приведенной выше схеме, не всегда дает хорошие результаты. Поэтому сегодня исследователи обычно выбирают альтернативные решения, включающие в себя получение средних глицерофосфитов, в молекулах которых имеются β -цианэтильные^{60, 69, 167} или метильные^{28, 60, 127} группы. После окисления фосфитов до соответствующих средних фосфатов эти группы легко и избирательно снимаются методами, хорошо разработанными в химии нуклеиновых кислот.

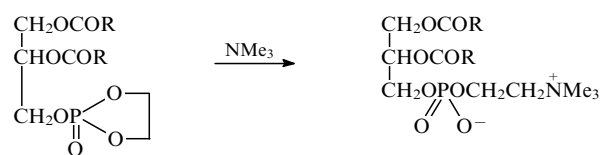
В окислительных реакциях особенно перспективным оказалось использование циклофосфитов. Они гладко и результативно реагируют с оксидом и диоксидом азота, кислородом, озоном, иодозобензолом, серой, селеном, образуя циклические фосфаты, тион- и селенонфосфаты (схема 24).^{41–46, 47, 49, 51, 88, 150, 168}

Схема 24



Благодаря этим процессам внимание специалистов по химии фосфолипидов было фиксировано на фосфоциклических глицеринах. Такая ориентация оказалась очень плодотворной. Было установлено, что полученные 1,3,2-диоксацикланы являются чрезвычайно полезными донорами алкилов, способными к оригинальным превращениям в важнейшие классы фосфолипидов. Проиллюстрируем сказанное очень простым синтезом фосфатидилхолинов (схема 25).^{41, 43, 44, 46, 47, 49, 50, 88, 89, 169, 170}

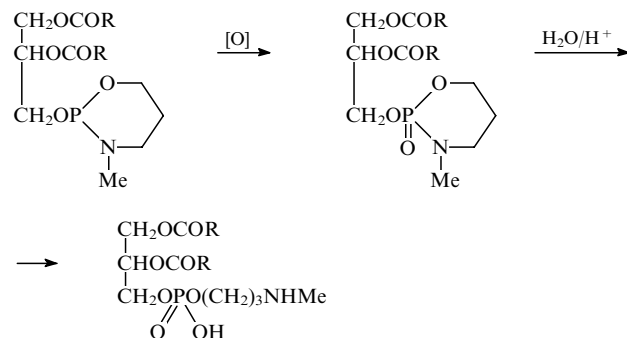
Схема 25



В подобных реакциях можно использовать и ацетали, превращая их в искомые сложноэфирные системы на наиболее удобных этапах синтеза.^{38–40, 45, 49, 88, 91, 150, 152–154, 171, 172} Существенно, что алкилирование было использовано и для получения неглицериновых фосфолипидов, например, диольных,^{59–61} этриольных^{56, 109} и др.^{17, 18, 57, 58, 62, 108, 167}

В настоящее время исследованы окислительные реакции с циклоамидофосфатами^{52, 54, 64, 65, 93, 95, 125, 173–178} и циклодиамидофосфатами.^{54, 63} Фосфазотистые производные пентавалентного фосфора также очень перспективны для последующих превращений. Например, их можно гидролизовать с образованием труднодоступных фосфатидилалканолламинов, представляющих большой интерес для липидологии (схема 26).^{54, 63}

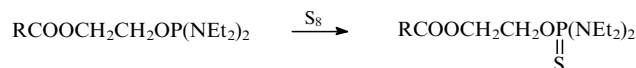
Схема 26



Первые работы по использованию циклофосфатов и амидоциклофосфатов в синтезе липидных систем вскоре были продолжены в разных научных центрах и отражены в многочисленных публикациях, которые мы не будем рассматривать в настоящем обзоре.

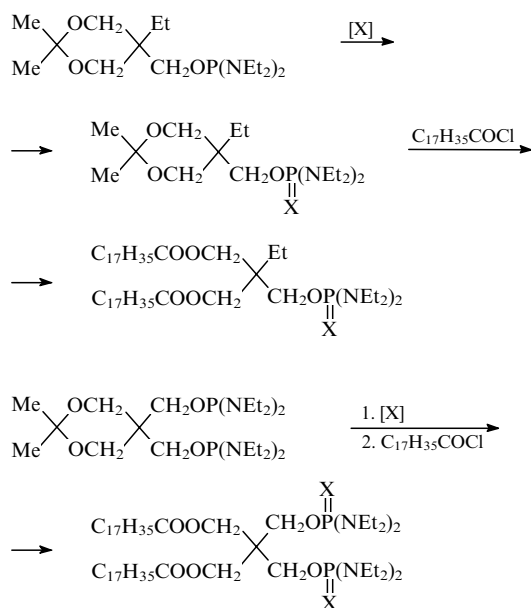
Окислительные реакции, аналогичные описанным выше, были применены и для превращения фосфитов, относящихся к другим классам фосфорилированных олигоолов. Так, осуществлена сульфуризация диамидов моноацилглицеролей (схема 27).^{78, 79, 83, 110}

Схема 27



Более глубоко исследованы возможности использования амидофосфитов этиола и пентаэритрита. Здесь удалось скомбинировать разные новые синтетические методы, например представленные на схеме 28.^{56, 57, 109}

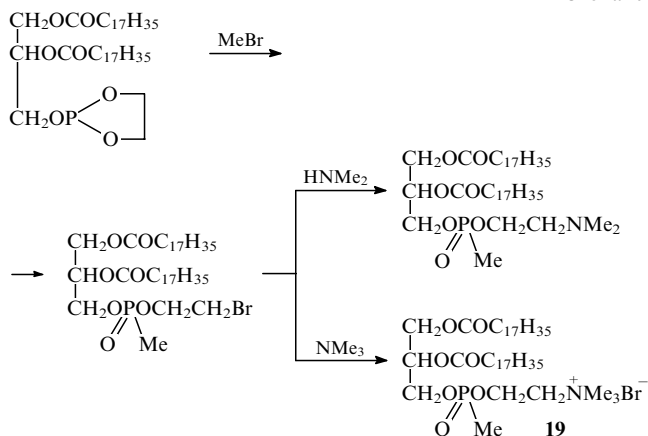
Схема 28



X = O, S, Se

Специфическим направлением использования циклофосфитов глицерина является вовлечение их в реакцию Арбузова. В этом случае основным направлением процесса является раскрытие цикла и образование глицерофосфонатной системы. Следует обратить внимание на то, что фосфораннанные глицериды превращаются значительно лучше фосфоринанновых, это объясняется, по-видимому, большей склонностью пятичленного цикла раскрываться на второй стадии реакции. Первично образующиеся галогениды предложено использовать для получения соответствующих фосфонатных аналогов фосфатидилдиметилэтанолamina и фосфатидилхолина (схема 29).^{39, 88}

Схема 29



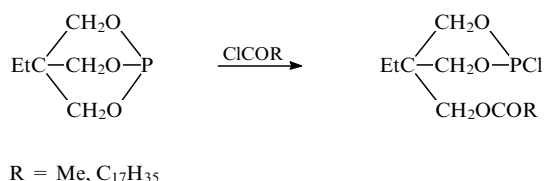
Существенно, что при проведении реакции Арбузова в молекулах рацемических глицерофосфонатов формируется второй хиральный центр — атом фосфора. Благодаря этому возникает смесь двух пар диастереомеров, проявляющаяся по отдельности в спектрах ЯМР $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$.

Хотелось бы отметить, что на основе алкилирования по Арбузову удалось получить группу уникальных липидов, имеющих электроположительный молекулярный остов (19). Между тем природные соединения и ранее полученные синтетические соединения этого типа имеют молекулярный остов в виде электроотрицательной или нейтральной

частицы. Поэтому описанные липиды представляют интерес как носители биологически активных соединений, а также для создания селективно проводящих мембран. Например, в плоских липидных бислоиных мембранах, сформированных из соединения 19, впервые фиксированы анионселективные каналы.¹⁷⁹

В целях фосфолипидной химии было исследовано взаимодействие среднего фосфита важного олигоола — этиола с галогенангидридами карбоновых кислот. Такого рода процессы, но с использованием триалкилфосфитов, ранее были хорошо исследованы М.И.Кабачником.¹⁸⁰ Им было показано, что при ацилировании электрофильной атаке подвергается атом фосфора и образуются α -кетофосфонаты. Очень интересно, что этиолфосфит ведет себя при ацилировании своеобразно: электрофильная атака направлена не на фосфор, а на кислород, и при этом образуется сложный эфир с фосфор(III)иновым заместителем (схема 30).¹⁸¹

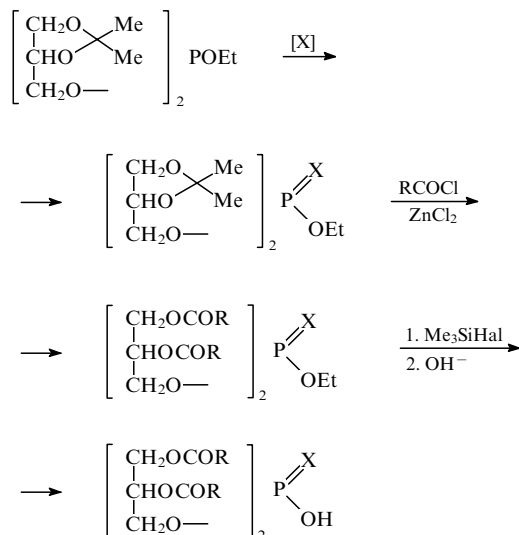
Схема 30



Дальнейшие превращения позволили получить из этого продукта необычные фосфолипидные соединения, в молекулах которых содержится фосфоцикл с пятивалентным атомом фосфора.

Для получения фосфолипидов начали использовать и средние диглицерофосфиты. Так, с помощью рассмотренных выше принципиально новых синтетических решений (ацилирования производных глицерина по ацетальным связям и снятия алкильных защит силилированием с последующим гидролизом) на основе этилдиглицерофосфита был разработан удобный метод получения бисфосфатидных и ранее неизвестных тиобисфосфатидных кислот (схема 31).⁷⁵

Схема 31



R = C₁₃H₂₇; C₁₇H₃₅; X = O, S; Hal = Br, Cl

В проведенной работе подробно исследовано влияние температуры и типа растворителей на результативность ацилирования фосфобисглицерокеталей и других стадий синтеза.

В настоящем обзоре уже рассматривалось ацилирование фосфоглицеринов, молекулы которых содержали только один глицерокетальный фрагмент. Материал, иллюстриро-

ванный последним уравнением, существенно расширил границы применения нового метода перехода к сложноэфирным производным глицерина.

2. Превращения кислых глицерофосфитов

Интересные перспективы для фосфолипидного синтеза открывает использование кислых глицерофосфитов, к ним обычно относят ди- и монозамещенные эфиры фосфористой кислоты, а также тиофосфористой кислоты.

Среди этих соединений первоначально наибольшее внимание было уделено дизаменным эфирам (вторичным фосфитам), которые целесообразно подразделить на две группы — моно- и диглицероэфиры. В такой последовательности мы и будем обращаться к этим веществам при рассмотрении их превращений.

Сегодня известны различные виды вторичных моноглицерофосфитов: в их молекулах могут содержаться остатки диацилглицеринов, алкилглицеринов и соответствующих ацеталей. Между тем структурные особенности перечисленных систем существенно не сказываются на закономерностях их превращений, т.е. все они повторяют общие свойства гидрофосфорильных соединений. Так, ацетальные системы широко вступают в окислительное фосфорилирование по Тодду–Аттертону.¹²⁴ В качестве примера можно привести синтезы разных по сложности липидов: три- и диэфироамидофосфатов на основе изоприлиденглицерофосфитов **20** и **21** (схема 32).^{94, 182–184}

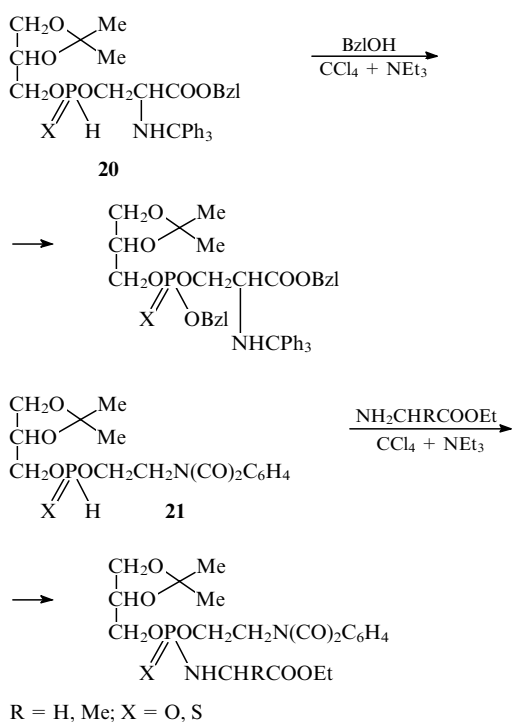


Схема 32

В случае необходимости реакцию Тодда–Аттертона можно останавливать на промежуточной стадии образования хлорфосфатов.¹⁰⁴ Хлорфосфаты предложено получать также хлорированием фосфитов N-хлорсукцинимидом (схема 33).^{114–117}

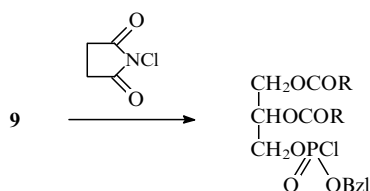


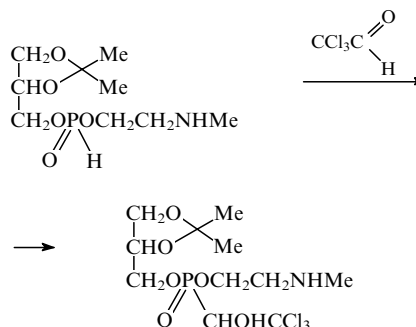
Схема 33

Полученные хлорфосфаты обычно без выделения используют для фосфорилирования различных нуклеофилов, при этом после дебензилирования получают фосфатидные кислоты, фосфатидилэтаноламины и фосфатидилсерины, фосфатидные аналоги аминокислотных фосфолипидов и другие важные типы фосфолипидов.^{114–117}

Приведенные выше окислительные реакции начали исследовать и применительно к моноглицеротиофосфитам, что открывает простой путь синтеза средних липидных тиофосфатов и амидотиофосфатов.^{184, 185}

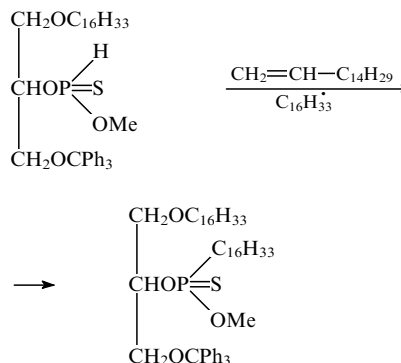
На основе кислых глицерофосфитов предложено получать α-оксифосфонаты с использованием реакции Абрамова (схема 34).^{174, 186}

Схема 34



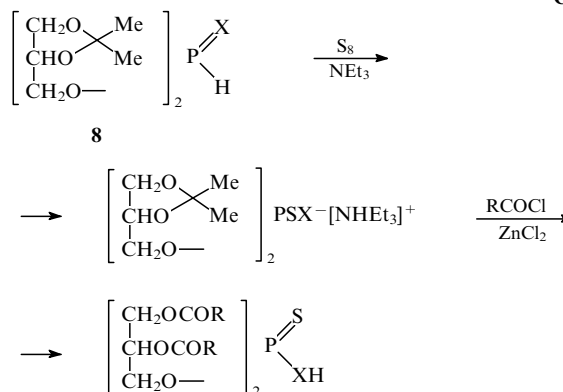
Фосфоруглеродная связь в липидных системах может образовываться и путем свободнорадикального тиогидрофосфорилирования олефинов, например (схема 35).³³

Схема 35

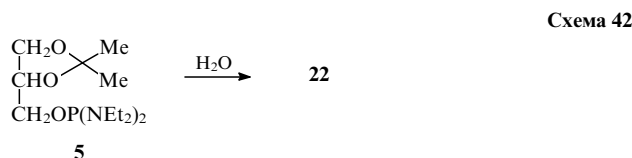
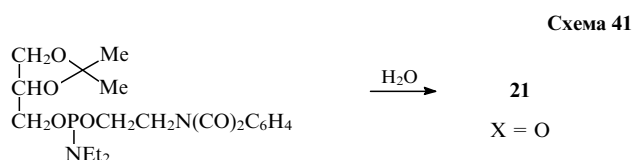


Вторичные бисглицерофосфиты и их тиоаналоги, представленные 1,2-О-изопропилиден- и 1,3-О-бензилиденновыми производными, исследованы в реакциях окислительного фосфорилирования по Тодду–Аттертону более подробно, чем моноглицерофосфиты. На их основе получены α- и

Схема 36



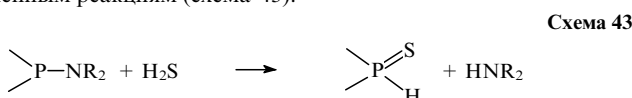
R = C₁₃H₂₇, C₁₇H₃₅; X = O, S



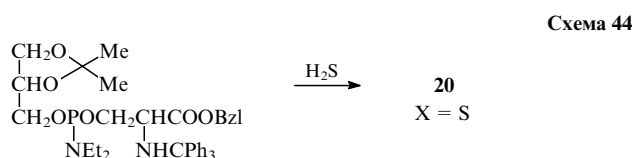
фосфамидные связи и образуются монозамещенные фосфиты, например, **22** (схема 42).^{106, 156}

Гидролиз амидофосфитов ускоряется минеральными и органическими кислотами и в этом варианте проводится без нагревания. Фактически данная реакция является лучшим методом синтеза таких кислых фосфитов.

Большие препаративные перспективы имеет сульфид-гидролиз глицерофосфамидов, относящийся пока что к малоизученным реакциям (схема 43).



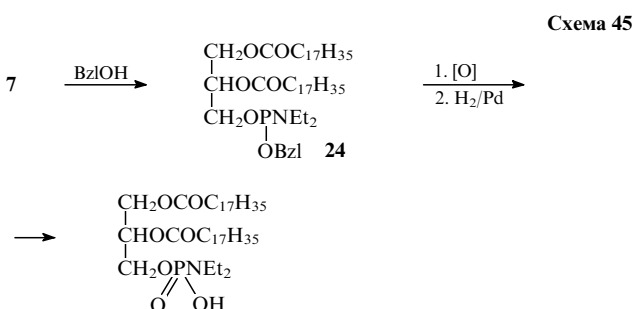
Расщепление связи P—N под действием сероводорода было открыто на простейших примерах.^{187, 188} В дальнейшем эта реакция на более сложных примерах исследована в нашей лаборатории, где ее удалось ввести в практику фосфолипидного синтеза.^{40, 104, 184, 190} Так, показаны возможности работы с системами, в структуру которых входят ацетальные, сложноэфирные и тритильные защиты (схема 44).¹⁸⁴



Тиогидрофосфорильный фрагмент в этом и других подобных соединениях проявляет высокую химическую активность, например, в окислительном фосфорилировании, присоединении серы.^{40, 75, 104, 184, 185, 190}

В дальнейшем удалось осуществить сульфидролиз диамидов фосфористых кислот, сопровождающийся расщеплением двух связей P—N и приводящий к образованию дитиофосфитов, труднодоступных другими путями.¹⁸⁹ Эти соединения могут быть использованы в создании совершенно новых типов фосфолипидов.

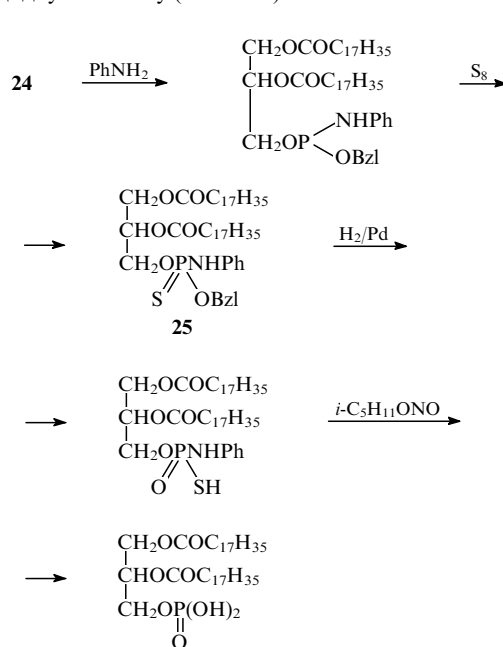
Специальный цикл работ был посвящен исследованию бензилолиза глицероамидофосфитов и глицеродиамидофосфитов. Эти работы в основном сочетались с задачей получения фосфатидных и других липидных кислот. Так, показано,



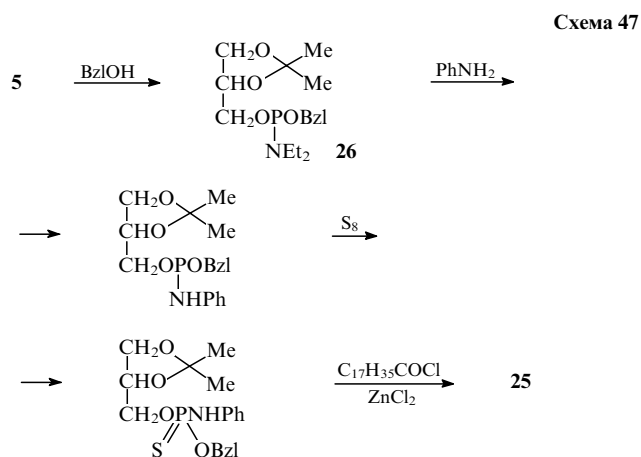
что тетраэтилдиамидное производное 1,2-дистеароилглицерина **7** легко превращается при обработке двумя эквивалентами бензильного спирта в средний фосфит **12**, который легко переводится в фосфатидную кислоту (см. выше).⁷⁴

Если бензилолиз диамидофосфита **7** проводить эквивалентным количеством спирта, то происходит избирательное монофосфорилирование. Полученный продукт **24** после окисления и снятия защиты был превращен в кислый амидофосфат — представитель редкого класса фосфолипидов (схема 45).⁷⁴

В приведенных схемах в качестве окислителей использовались доступные и эффективные реагенты — оксиды азота(II) и иодозобензол. К сожалению, работа с ними не всегда удобна. Поэтому был предложен другой переход от глицероамидофосфитов к фосфатидным кислотам. Идея синтеза заключалась в том, что глицеробензиламидофосфит, например **24**, вводится в переамидирование с анилином,[†] с образованием анилида, который легко присоединяет серу с образованием среднего анилидотионфосфата **25**. Это соединение сочетанием каталитического дебензилирования и окислительного деаминирования превращается в фосфатидную кислоту (схема 46).⁹⁹



Некоторое удлинение синтетического пути в этом случае по сравнению с предыдущим вполне компенсируется удоб-

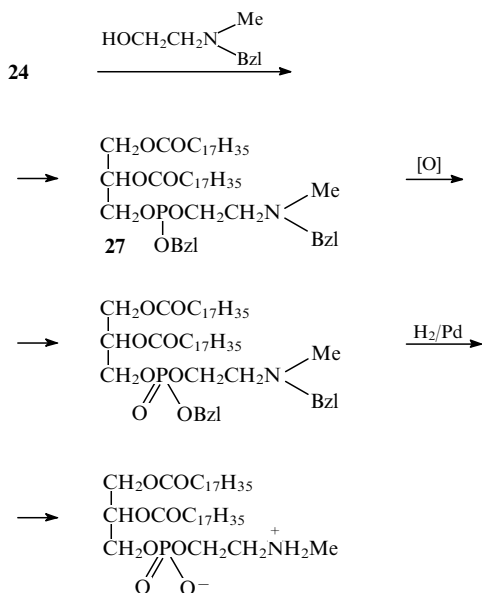


[†] Переамидирование простейших диалкиламидов фосфористой кислоты анилином описано в работе¹⁹¹.

ством работы. Существенно и то, что последняя схема дает хорошие результаты в случае использования в качестве исходного вещества амидофосфитов изопропилиденглицерина **5** (схема 47).⁹⁹

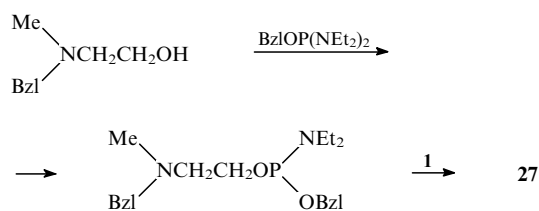
В данном случае обращает на себя внимание еще одно обстоятельство: ацилирование ацеталей тиофосфорного производного глицерина обеспечивает лучшую результативность, чем ацилирование соответствующего фосфорильного продукта.^{14, 16, 73} Таким образом, в пользу последней схемы мы можем привести еще один аргумент.

Очень разнообразны и химически содержательны синтезы фосфолипидов, заключающиеся в ступенчатом взаимодействии глицеродиамидофосфитов с двумя различными спиртами. При этом часто используется такая стратегия: первоначально вместо одной из амидогрупп вводится остаток аминокспирта, оксиаминокислоты, замещенного глицерина, углевода, инозита или иных важных компонентов сложных природных липидов либо родственных им синтетических веществ, далее вместо другой амидогруппы вводится новая группа, защищающая гидроксил. В ряде случаев используется и обратная последовательность в фосфорилировании. В некоторых экспериментах применялось и первичное фосфорилирование спиртовой компоненты с последующей конденсацией полученного моноамидофосфита и производного глицерина. Все перечисленные синтезы заканчиваются окислительными процессами, снятием защит и, в случае необходимости, молекулярными реорганизациями типа замены ацетальных фрагментов на сложноэфирные. Рассмотрим наиболее важные данные об этих превращениях. Подробно описано в литературе использование глицероамидофосфитов для синтеза фосфатидиламиноспиртов,^{46, 104, 175, 176, 182} например, фосфатидил-N-метил-этанолamina. Для этого ключевое соединение, фосфатид **7** превращают с бензиловым спиртом в моноамид **24**, который обрабатывают метилбензилэтанолamiном. После этого промежуточный средний фосфит **27** окисляют и дважды дебензилируют (схема 48).⁴⁶

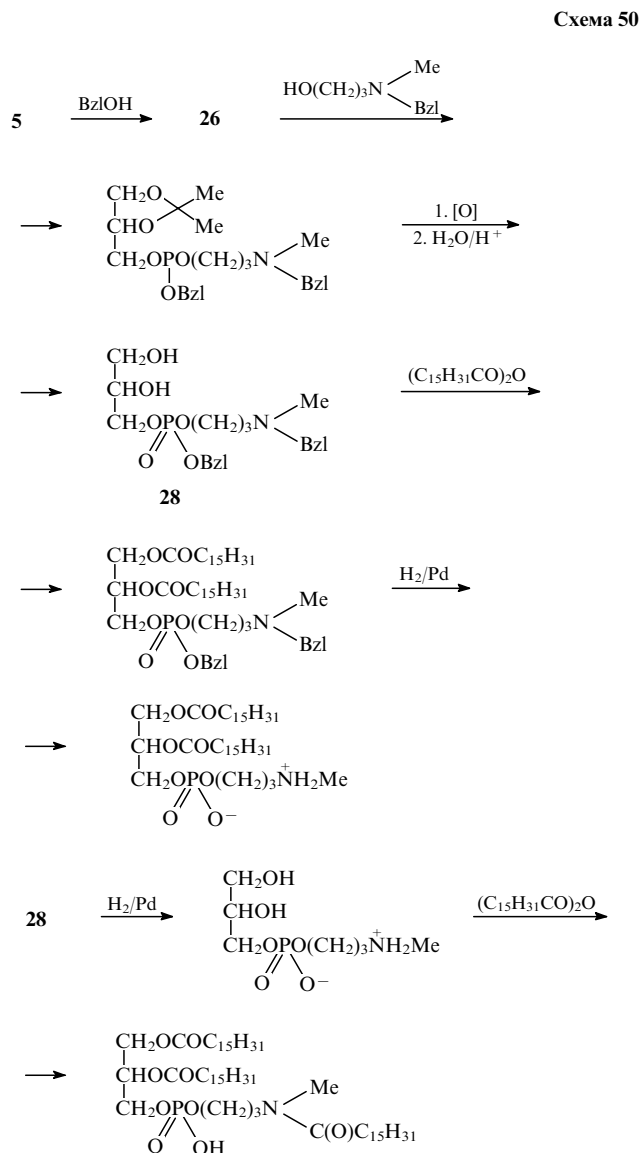


Заметим, что определенные препаративные достоинства имеет альтернативная схема, предполагающая первоначальное фосфорилирование диамидом фосфористой кислоты метилбензилэтанолamina (схема 49).⁴⁶

Принципиально отличный путь синтеза фосфатидиламиноспиртов предполагает использовать в качестве исходного соединения диамидофосфиты 1,2-О-изопропилиденглицерина **5**. В этом направлении выполнены эксперименты, связанные с гидролизом 1,2-изопропилиденглицерофосфата



до незащищенного в глицериновом остатке фосфата **28** и его последующим ацилированием (схема 50).^{175, 176}

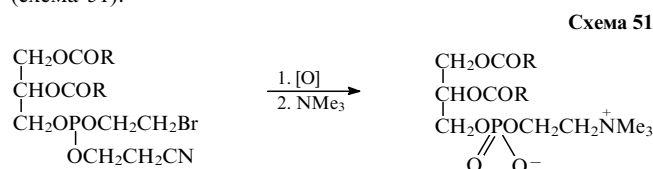


К сожалению, до настоящего времени еще никто не исследовал возможность использования в этом случае ацилирования фосфорсодержащего ацетала с образованием сложноэфирных систем, минуя стадию диола.

На примере синтеза рассматриваемых аминокспиртовых липидов ряд авторов усовершенствовали классическую схему полезным нововведением — в качестве продуктов вместо бензилфосфитных производных использовали метилфосфитные. Последние легко окисляются до метилфосфатов, которые обладают прекрасным метилирующим действием, и легко теряют метил при действии, например, аммиака в толуоле либо другого нуклеофила.^{30–32} С использованием такого синтетического варианта были получены аминокспиртовые производные тиофосфатидных кислот, в том числе, в виде индивидуальных стереоизомеров с хиральными ато-

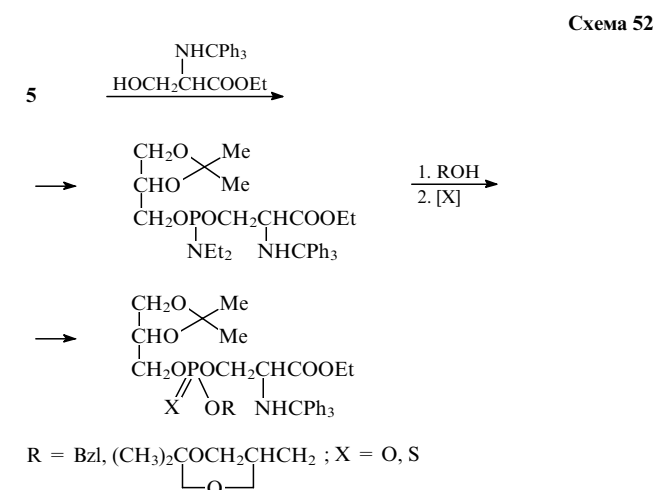
мами фосфора.³² Эти стереоиндивидуальные тиофосфолипиды в настоящее время активно используются в биохимических исследованиях для выяснения механизма действия фосфолипаз.^{32, 192–194}

Имеется еще один вариант описанного выше метода. Он отличается использованием средних фосфитов с защитной β -цианэтильной группой. Эта защита удаляется мягче, чем метильная, что и определяет внимание к предложенной модификации. Таким путем был получен фосфатидилхолин. Дополнительным достоинством этой схемы является одновременность двух реакций с триметиламином: удаление цианэтильной и формирование аммониевой групп (схема 51).^{60, 69, 80, 167}

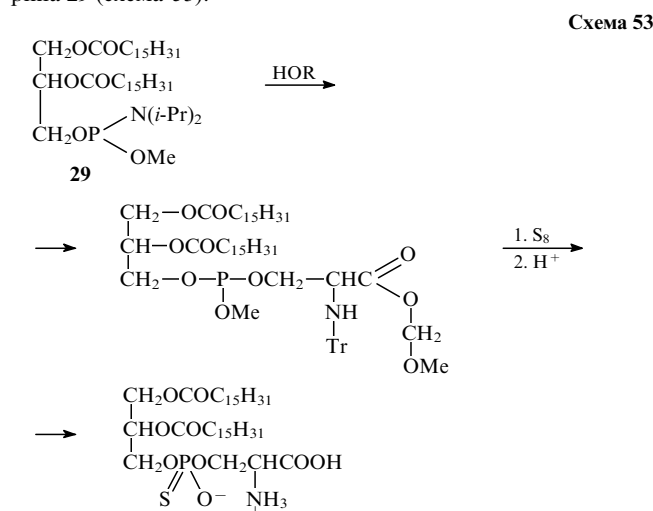


Приведенные выше схемы были использованы также для синтеза сфинголипидов.^{66–68, 81, 82}

Амидофосфитный способ был использован для получения моделей липидов, содержащих в своем составе остатки аминокислот, например, серина (схема 52).^{100, 183, 184}



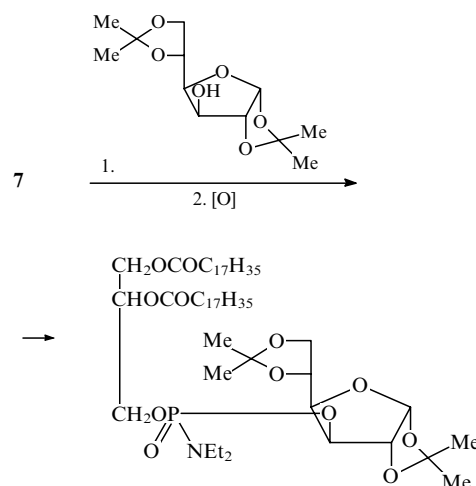
Подобные реакции осуществлялись и с использованием диизопропиламидометилфосфита 1,2-дипальмитойлглицерина **29** (схема 53).³⁵



Особенно ценно использование глицероамидофосфитов для синтеза углеводовсодержащих фосфолипидов, которые последнее время привлекают все большее внимание.^{90, 195, 196}

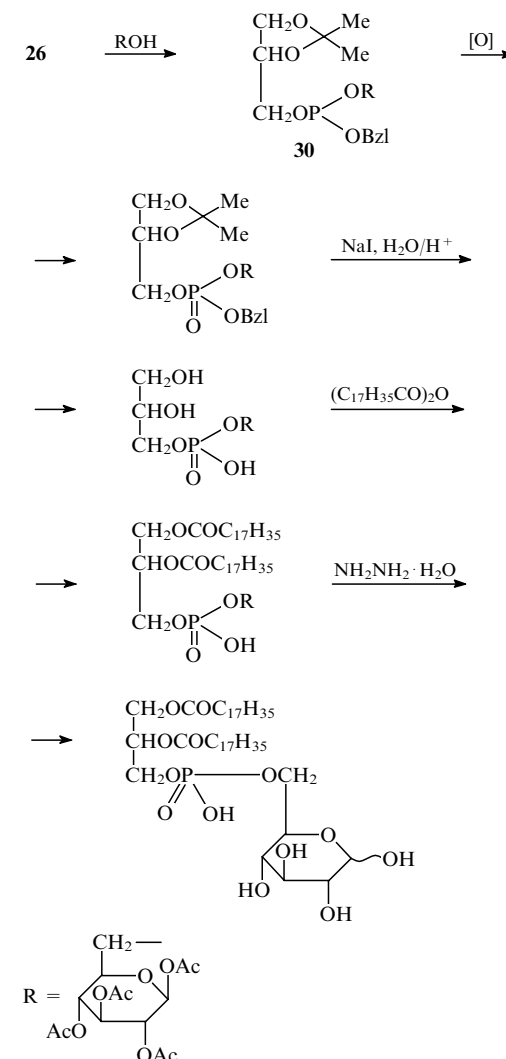
Простой путь к этим системам показывает превращение, показанное на схеме 54 (см.^{90, 96, 197, 198}).

Схема 54



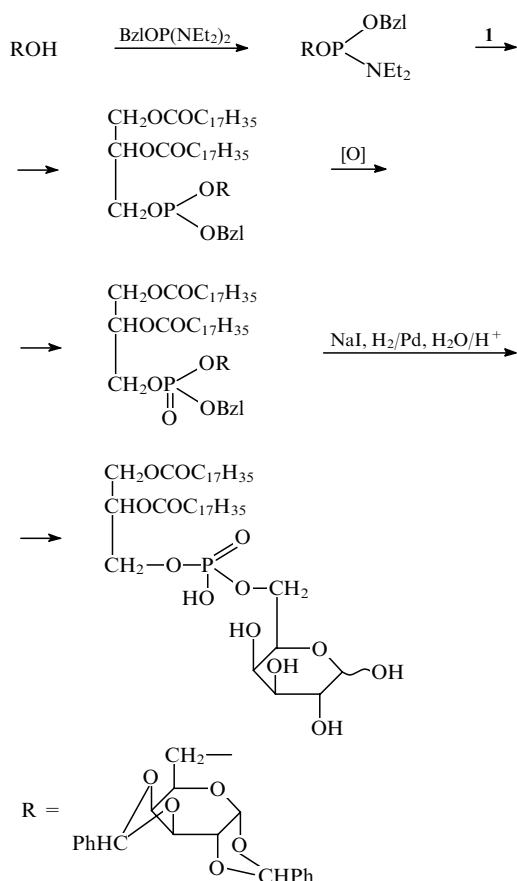
Иной вариант создания сложного липида фосфатидил-6-глюкозы основан на применении в качестве исходных соединений амидофосфита 1,2-О-изопропилиденглицерина **26** и 1,2,3,4-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозы (схема 55).⁸⁶

Схема 55



Несимметричный глицерогликобензилфосфит **30**, использованный в этой работе, можно получать и при первоначальном фосфорилировании сахара тетраэтилдиамидобензилфосфитом с последующим включением в фосфорный узел остатка 1,2-О-изопропилиденглицерина. В случае использования сахара с ацетатными защитами эта последовательность фосфорилирования менее предпочтительна, так как предполагает длительное нагревание реакционной смеси, что приводит к заметному осмолению и, соответственно, снижению выхода несимметричного фосфита. В то же время данный метод целесообразно использовать при синтезе гликофосфолипидов на основе устойчивых бензилиденовых производных сахаров, например, 1,2,3,4-ди-О-бензилиден- α -D-галактопиранозы, поскольку в этом случае более лабильный диглицеридный фрагмент фосфорилируется в последнюю очередь и в меньшей степени подвергается термическим и химическим воздействиям. Подобное решение фигурирует в полном синтезе фосфатидил-6-галактозы (схема 56).⁹⁷

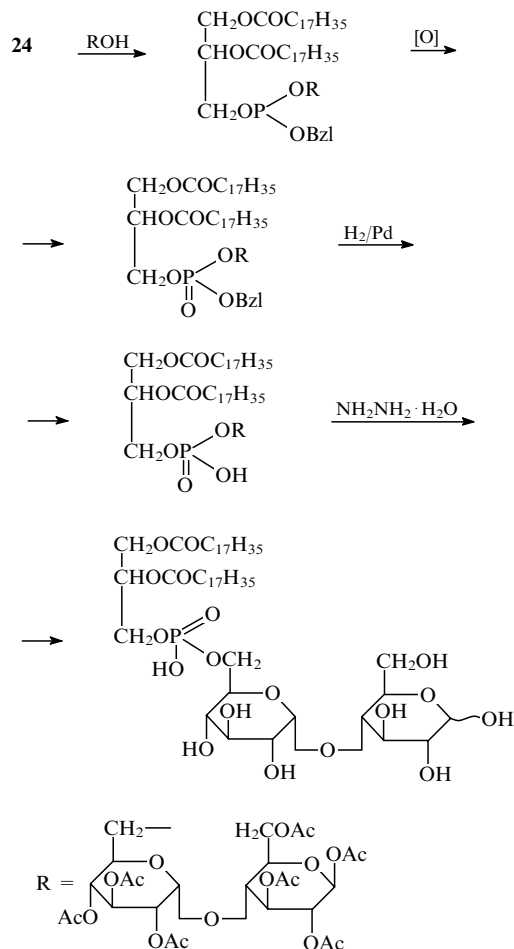
Схема 56



Использование изложенных выше синтетических идей сделало доступными и очень важные дисахаридные производные глицерофосфолипидов.^{199, 200} Покажем это на примере получения 6'-(1,2-дистеароилглицеро-3-фосфо)мальтозы (схема 57).⁹⁸

Рассмотренные в настоящем разделе методы синтеза гликофосфолипидов отличаются простотой. Основное преимущество «амидофосфитного» метода создания фосфорного узла по сравнению с наиболее распространенным классическим методом «серебряных солей» заключается в малостадийности. Так, чтобы осуществить фосфорилирование диглицерида или частично защищенного углевода со свободной гидроксильной функцией по методу «серебряных солей», необходимо предварительно перевести их в галоген-дезоксисоединения, выход дезоксипроизводных обычно не превышает 50%. Кроме того, применяющиеся в качестве

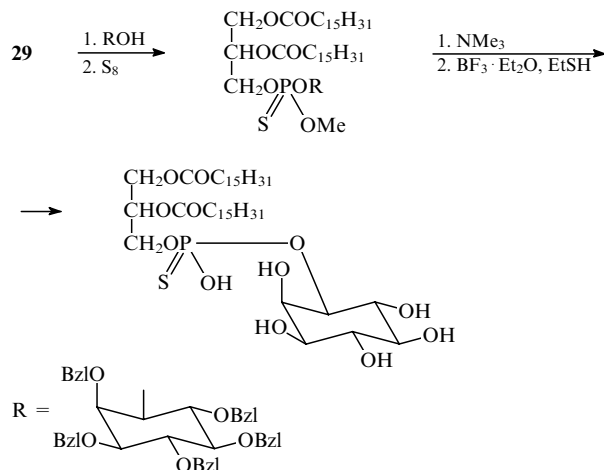
Схема 57



фосфорилирующих агентов алкилдибензилфосфаты должны быть превращены сложными процедурами в серебряные соли монобензилфосфатов.^{1, 195, 196} Амидофосфитный метод позволяет непосредственно осуществлять фосфорилирование диглицеридов и частично защищенных углеводов амидофосфитами в мягких условиях и с высокими выходами на решающих стадиях.

Последнее время амидофосфитный метод использовали для получения инозиттиофосфатидов. В этом случае, как и при получении азот- и углеводовсодержащих глицерофосфолипидов, синтез проводился как на основе амидофосфитов производных глицерина **29**, так и производных миоинозита (схема 58).^{34, 36, 37}

Схема 58



В этом случае на примере среднего тиофосфата для оптически активного глицерина в спектрах ЯМР $^{31}\text{P}-\{^1\text{H}\}$ фиксированы сигналы двух диастереомеров. Эти соединения удалось разделить хроматографически. Их структура доказана ферментативным анализом.

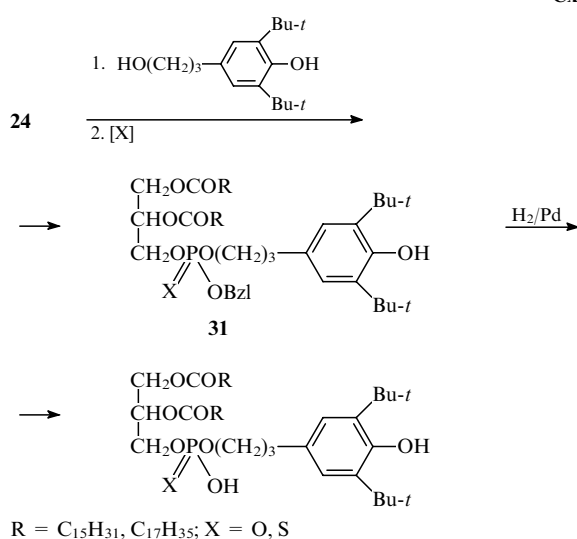
Для синтеза оптически активного природного фосфатидилинозитдифосфата и фрагмента микробактериального фосфолипида — фосфатидилманноинозита применены в качестве исходных средние амидофосфиты с бензильными защитами, аналогичные описанным ранее.^{101, 102}

Амидофосфитный метод был использован и для получения других родственных сложных липидов, например, церамидфосфоинозита и его тионаналога,^{68, 81, 82} а также диольных фосфолипидов, содержащих в своем составе холистерин и некоторые другие стероиды.^{78, 84, 110}

Следующее направление в использовании амидофосфитов посвящено получению липидных антиоксидантов. Такие соединения были созданы путем химического комбинирования пространственно-затрудненных фенолов и фосфатидных кислот. Заметим, что ранее рядом исследователей при изучении пероксидного окисления липидов было показано, что в регулировании этого процесса существенную роль играют природные ингибиторы радикальных реакций. Эти природные биоантиоксиданты в качестве протекторного начала содержат в своем составе остатки пространственно-затрудненных фенолов.^{201–206} Представляло интерес изучить регулирование пероксидного окисления липидов в присутствии синтетических антиоксидантов, также являющихся производными пространственно-затрудненных фенолов. Такие работы были проведены в разных лабораториях и в случае использования ионола привели к положительным результатам.^{201–204, 206–210} К сожалению, ионол и его аналоги по своей химической природе не родственны липидам, что препятствует легкому транспорту антиоксидантов в мембрану.^{206, 211} Учитывая сказанное, была поставлена задача создания мембраноадресованных антиоксидантов, содержащих в своем составе фосфатидные радикалы и остатки пространственно-затрудненных фенолов: 4-γ-окипропил-2,6-ди-(*трет*-бутил)фенола, 2,6-ди-(*трет*-бутил)гидрохинона и ионола.

С целью поиска удобного препаративного метода создания фосфатидилоксиалкилфенолов исследовались различные пути синтеза. Одна из использованных схем включала в себя фосфорилирование амидофосфитами **24** γ-окипропилфенола (схема 59).⁸⁷

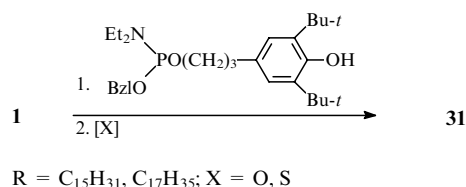
Схема 59



Из двух гидроксильных замещенного фенола в реакцию с амидофосфитом вступает спиртовой.²¹² Согласно другому варианту ключевые соединения **31** получены фосфорили-

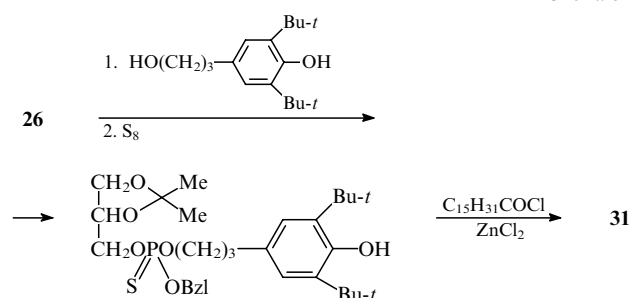
рованием 1,2-диацилглицеринов **1** диэтиламинобензилфосфитом γ-окипропилфенола (схема 60).

Схема 60



Липидный антиоксидант был синтезирован и при использовании в качестве исходного соединения вместо амидофосфита **24** доступного амидофосфита 1,2-О-изопропилиден-глицерина **26** (схема 61).

Схема 61



Наиболее важным моментом синтеза является направленность ацилирования фенолофосфоацетала. Показано, что при ацилировании двумя молями пальмитоилхлорида фенольные гидроксильные группы не затрагиваются.

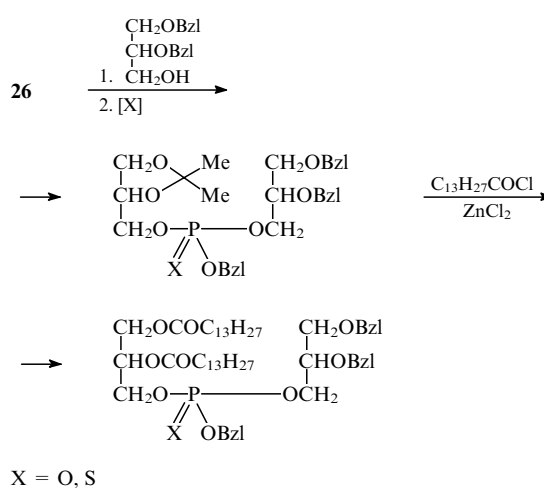
Был исследован и синтез липидных антиоксидантов, содержащих в своем составе остаток 2,6-ди-(*трет*-бутил)-гидрохинона. Для этого использованы схемы, приведенные выше.²⁶

Оказалось, что липидные антиоксиданты, содержащие в своем составе остатки пространственно-затрудненных фенолов, обладают эффективными антиокислительными свойствами.¹⁰³ В связи с этим в перспективе с помощью этих фосфолипидов (антиоксидантов) могут быть поставлены новые задачи в изучении пероксидного окисления мембран.

Определенный интерес для синтеза нового типа антиоксидантов представляет фосфорилирование тетраалкилдиамидофосфитами токоферола, являющегося носителем антирадикальных свойств.^{78, 83, 110}

В процессе поиска липидных антиоксидантов установлен очень интересный факт. Оказалось, что некоторые глицериды, содержащие в своем составе остатки тиофосфорных кислот также являются ингибиторами свободнорадикальных

Схема 62



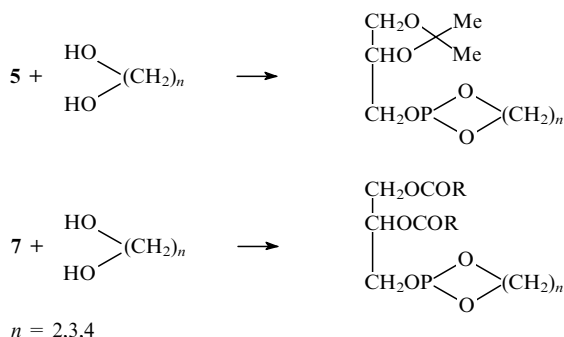
реакций.¹⁰³ По-видимому, после углубленного изучения таких тиофосфатов арсенал липидологии пополнится новым классом доступных и удобных в работе антиоксидантов.

Выше мы рассмотрели использование моноглицероамидофосфитов для получения глицерофосфатидов, молекулы которых содержали один остаток глицерина. Теперь перейдем к обсуждению синтезов фосфолипидов, содержащих два глицериновых остатка.^{30, 75, 105} Так, амидофосфиты были использованы для получения фосфатидилглицеринов (схема 62).⁷⁵

Полученные средние бензиловые эфиры фосфатида и тиофосфатида тотальным дебензилированием с учетом работ^{1, 3, 8, 10} могут быть переведены в фосфатидилглицерин (тиофосфатидилглицерин).

Другое направление в синтетическом использовании глицероамидофосфитов посвящено работам по циклофосфорилированию дифункциональных нуклеофилов, в первую очередь, гликолей (схема 63).

Схема 63

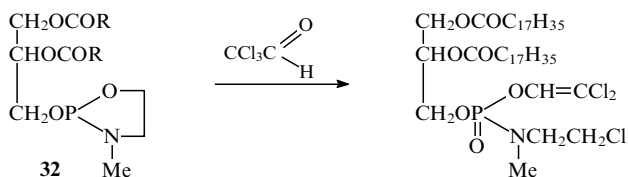


Большое влияние на результативность циклизации оказывает выбор диола; 1,2- и 1,3-гликоли реагируют согласно приведенной схеме и с высокими выходами дают глицероалкиленфосфиты (до 70%).^{46, 88} 1,4-Бутандиол в реакции с диамидом **5** также превращается в ожидаемый глицеро-1,3,2-диоксафосфепан с выходом 55%. Однако в этом случае параллельно образуется смесь циклоолигомеров, которые легко отделяются от целевого продукта.^{91, 92} Интересно, что глицерофосфепан является стабильным соединением, в то время как его аналоги, содержащие у атома фосфора хлор, диалкиламидогруппы и другие простейшие заместители, очень лабильны и легко олигомеризуются.^{214–218} Последнее обстоятельство объясняет низкую результативность получения глицерофосфепанов по альтернативной схеме, заключающейся в фосфорилировании замещенных глицеринов упомянутыми хлор- и диалкиламидофосфепанами.^{91, 92}

Глицерофосфо(III)цикланы являются перспективными полупродуктами в синтезе разных типов фосфолипидов, материал по этому вопросу уже рассмотрен выше в разделе 1 данной главы.

По схеме 63, но с использованием аминоспиртов,[†] предложено получать глицероциклоамидофосфиты — оксаазафосфоланы^{94, 177, 183} и оксаазафосфоринаны.^{52, 175} Эти

Схема 64

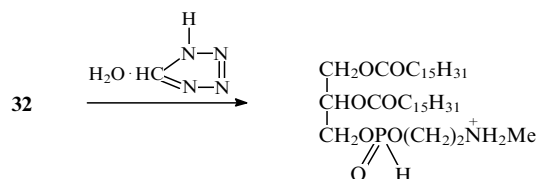


[†] Показана возможность использования в таких циклизациях и эфиров оксиаминокислот, например, серина.¹⁸³

вещества уже использовались в окислительных реакциях (см. выше) и в некоторых других синтезах. Так, при обработке глицерооксаазафосфоланов **32** хлоралем по Перкову они превращены в необычные липиды, относящиеся к классу енолфосфатов (схема 64).^{95, 186}

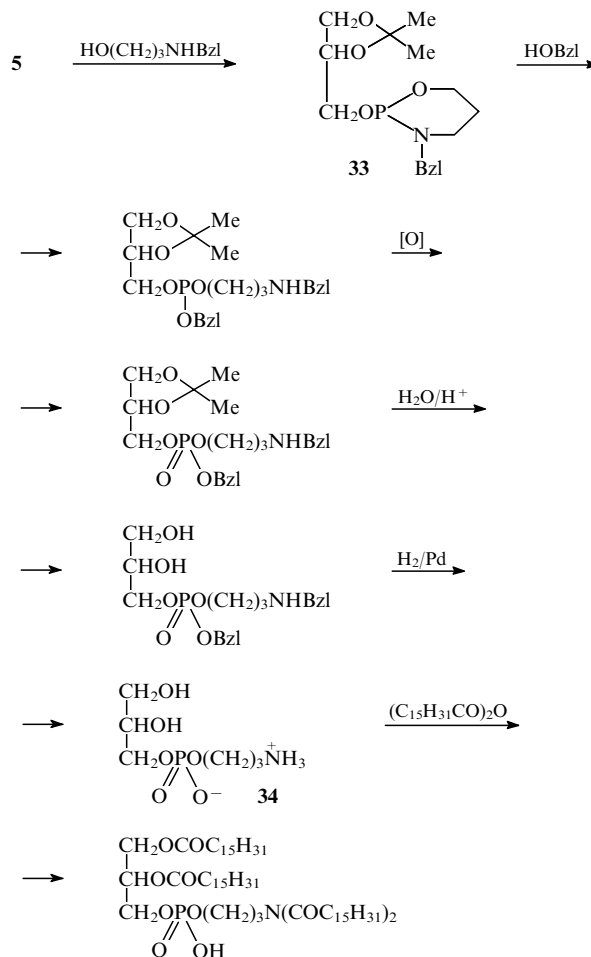
Фосфорный центр молекул глицероенолфосфатов сочетает в себе структурные признаки молекул известных алкилирующих ($>\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$) и фосфорилирующих ($>\text{P}(\text{O})\text{OCH}=\text{CCl}_2$) препаратов. Вероятно, липиды, обладающие такой функцией, могут рассматриваться как противоопухолевые средства и как инструменты исследования строения и функции биомембран. Фосфолипиды, содержащие алкилирующие группы, получены также по реакции Арбузова глицероамидофосфитов с иодистым метилом.¹⁸⁶

Схема 65



Другая возможность синтетического использования глицероамидофосфитов заключается в их превращениях за счет лабильной связи P—N. В этом случае сразу же происходит «обнажение» скрытого фосфорилированием фрагмента. Простейшим вариантом расщепления связи P—N является кислый гидролиз, например, моногидратами сульфокислоты^{52, 173} или тетразола,⁵³ и сульфогидролиз,¹⁸⁵ которые приводят к гидрофосфорильным (тиогидрофосфорильным) аналогам фосфатидиламиноспиртов (схема 65).⁵³

Схема 66



Рассмотренные циклоамидофосфиты хорошо реагируют и со спиртами разной химической природы, что позволяет решать оригинальные химические задачи. Так, при бензилолизе глицерооксаазафосфорина **33** образуется средний фосфит, окисление и деблокирование которого приводит к глицерофосфогомозтаноламину **34**. Этот полифункциональный продукт проацилирован ангидридом пальмитиновой кислоты и при этом получено труднодоступное другими способами тетрапальмитоилпроизводное фосфолипида (схема 66).^{54, 176}

Алкоголиз можно использовать и для создания необычных средних фосфитов, в молекулах которых атом фосфора окружен остатками глицерина, аминспирта и используемого реагента (углевод, оксиаминокислота, производное глицерина и т.д.). Полученные средние фосфиты можно стабилизировать в фосфатной либо тионфосфатной форме.^{96, 184, 196} Такие производные обсуждаются в литературе в связи с выяснением строения природных комплексов, включающих в свою структуру биополимеры и липиды.⁸ Ранее они были синтезированы лишь методами классической фосфолипидной химии. Новые предположения, основанные на использовании эффективных методов фосфорилирования, по-видимому, заслуживают широкого использования и могут привести к прогрессу в изучении упомянутых сложных систем.

IV. Заключение

Приведенный материал познакомил читателей с тем, как реализуется идея заменить в промежуточных стадиях фосфолипидных синтезов реагенты пятивалентного фосфора на ранее здесь практически не используемые реагенты трехвалентного фосфора. Обращение к новой стратегии синтеза повлекло за собой активное использование возможностей современной фосфорорганической химии для решения актуальных задач химии фосфолипидов, а в дальнейшем — к мембранологии. В то же время традиционные исследования производных трехвалентного фосфора получили серьезный стимул для своего дальнейшего развития. Все это позволяет сказать, что наметилась тенденция по созданию новой междисциплинарной научной области.

Подводимый итог проведенных работ показывает необходимость их дальнейшего расширения и углубления. Так, странным представляется отсутствие попыток синтеза гипофосфитных глицеролипидов, поскольку все ранее исследованные гипофосфиты оказались ценными ключевыми веществами синтеза. Кроме того, гипофосфитные глицерофосфолипиды как компоненты мембран могут защищать их от окисления и других нежелательных процессов. Разработка простых и эффективных методов синтеза глицерофосфитов и подобных соединений диктует необходимость постановки задач по получению и исследованию соответствующих металлокомплексов, в том числе, комплексов с переходными металлами. Такие координационные системы могут выполнять роль своеобразных трегеров и обеспечивать транспорт металлов в мембраны. Распределение металлов в липидных фазах мембран, по-видимому, будет иметь принципиальное значение, так как позволит по-новому решать ряд важных задач, например, регулирование в мембранах гомолитических реакций или связывание между собой отдельных молекул липидов за счет окислительного присоединения связей C—N к металлу.

Литература

1. Р.П.Евстигнеева, Е.Н.Звонкова, Г.А.Серебренникова, В.И.Швец. *Химия липидов*. Химия, Москва, 1983
2. Л.Д.Бергельсон. *Биол. мембраны*, **1**, 794 (1984)
3. H.Eibl. *Angew. Chem.*, **96**, 247 (1984)
4. К.Ю.Гордеев, Г.А.Серебренникова, Р.П.Евстигнеева. *Биоорг. химия*, **10**, 1589 (1984)

5. M.C.Moschides. *Prog. Lipid Res.*, **23**, 223 (1984)
6. F.Ramirez, J.F.Marecek. *Synthesis*, 449 (1985)
7. О.В.Остапенко, Г.А.Серебренникова, Р.П.Евстигнеева. *Биоорг. химия*, **12**, 1145 (1986)
8. A.E.Stepanov, V.I.Shvets. *Chem. Phys. Lipids*, **41**, 1 (1986)
9. H.K.Mangold. In *Progress in Biochemical Pharmacology*. (Ed. R.Paoletti). *Biologically Active Ether Lipids. V.22*. (Eds P.Braquete, H.K.Mangold, B.B.Vargattig). Karger, Basel, 1988. P.1
10. О.В.Богомолов, А.П.Каплун, В.И.Швец. *Успехи химии*, **57**, 684 (1988)
11. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей. *Биоорг. химия*, **7**, 1285 (1981)
12. Р.П.Евстигнеева, Е.Н.Звонкова, Г.А.Серебренникова, В.И.Швец. В кн. *Химия липидов*. Химия, Москва, 1983. С.78
13. Э.Е.Нифантьев. *Химия фосфорорганических соединений*. Изд-во МГУ, Москва, 1971
14. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, И.В.Фурсенко. *Биоорг. химия*, **6**, 1346 (1980)
15. Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Докл. АН СССР*, **256**, 402 (1981)
16. E.E.Nifantsev, D.A.Predvoditelev, I.V.Fursenko, L.I.Smirnova. *Synthesis*, 132 (1982)
17. Д.А.Предводителей, Г.А.Савин, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **62**, 2008 (1992)
18. Д.А.Предводителей, Г.А.Савин, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **30** (1994), в печати
19. IUPAC-IUB Commission of Biochemical Nomenclature (CBN). *Eur. J. Biochem*, **79**, 1 (1977)
20. *The Nomenclature of Lipids*, **21**, 141 (1978)
21. Э.Е.Нифантьев. *Химия гидрофосфорильных соединений*. Наука, Москва, 1983
22. D.R.Royd. *J. Chem. Soc.*, **79**, 122 (1901)
23. I.Lindh, J.Stavinski. *J. Org. Chem.*, **54**, 1338 (1989)
24. Ch.Murakata, O.Tomoya. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 101 (1991)
25. Ch.Murakata, T.Ogawa. *Tetrahedron Lett.*, **32**, 671 (1991)
26. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Золотов. *Биоорг. химия*, **8**, 1263 (1982)
27. S.F.Martin, J.A.Josey. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3631 (1988)
28. K.Inami, T.Teshima, J.Emura, T.Shiba. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 4033 (1990)
29. Б.А.Арбузов, Д.Х.Ярмухаметова. *Изв. АН СССР. Отд-е хим. наук*, 292 (1957)
30. K.S.Bruzik, G.Salamonczyk. *J. Org. Chem.*, **51**, 2368 (1986)
31. V.Zamant, H.Chap, A.Klaébe, J.J.Perie, M.Willson. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1608 (1987)
32. T.Rosario-Jansen, R.-T.Jiang, M.-D.Tsai, D.J.Hanahan. *Biochemistry*, **27**, 4619 (1988)
33. W.Yuan, K.Fearon, M.H.Gelb. *J. Org. Chem.*, **54**, 906 (1989)
34. G.Lin, M.-D.Tsai. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3099 (1989)
35. W.M.Loffredo, M.-D.Tsai. *Bioorg. Chem.*, **18**, 78 (1990)
36. G.Lin, C.F.Bennett, M.-D.Tsai. *Biochemistry*, **29**, 2747 (1990)
37. G.M.Salamonczyk, K.S.Bruzik. *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2015 (1990)
38. N.H.Phuong, N.T.Thuong, P.Chabrier. *Bull. Soc. Chem. Fr.*, 2326 (1975)
39. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон. *Журн. общ. химии*, **46**, 912 (1976)
40. Д.А.Предводителей, Д.Н.Афанасьева, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **46**, 40 (1976)
41. N.H.Phuong, N.T.Thuong, P.Chabrier. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **283**, 229 (1976)
42. N.H.Phuong, N.T.Thuong, P.Chabrier. *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, **283**, 323 (1976)
43. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон. *Журн. орг. химии*, **14**, 63 (1978)
44. Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **16**, 1549 (1980)
45. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, Т.П.Зеленева, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **17**, 1305 (1981)
46. Д.А.Предводителей, Е.Н.Расадкина, М.К.Грачев, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **18**, 1115 (1982)
47. K.Bruzik, S.M.Gupte, M.-D.Tsai. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4682 (1982)
48. Л.И.Мизрах, Л.Ю.Полонская, Е.Д.Воронцов. *Журн. общ. химии*, **53**, 426 (1983)

49. K.Bruzik, R.-T.Jiang, M.-D.Tsai. *Biochemistry*, 2478 (1983)
50. R.Garrigues. *Helv. Chim. Acta*, **71**, 274 (1988)
51. B.Molotkowska, A.Markowska. *Liebigs Ann. Chem.*, 833 (1991)
52. М.К.Грачев, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **46**, 1677 (1976)
53. R.Stumpf, P.Lemmen. *Z. Naturforsch., B Chem. Sci.*, **45**, 1729 (1990)
54. C.McGuigan, M.S.Anson, B.Swords. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2075 (1992)
55. R.-T.Jiang, Y.J.Shya, M.-D.Tsai. *Biochemistry*, **23**, 1661 (1989)
56. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Г.А.Савин. *Биоорг. химия*, **17**, 126 (1991)
57. Д.А.Предводителей, Г.А.Савин, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **62**, 2445 (1992)
58. Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская, А.Р.Беккер, Л.К.Васянина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **27**, 1655 (1991)
59. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Е.Н.Расадкина, Г.Г.Козлова. *Биоорг. химия*, **16**, 407 (1990)
60. Е.Н.Расадкина, Д.А.Предводителей, Г.Г.Козлова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **27**, 498 (1991)
61. Д.А.Предводителей, Е.Н.Расадкина, Г.Г.Козлова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **61**, 2497 (1991)
62. C.McGuigan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 533 (1986)
63. S.A.Anson, C.McGuigan. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 715 (1989)
64. C.McGuigan, B.Swords. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 783 (1990)
65. C.McGuigan, B.Swords. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 51 (1992)
66. K.S.Bruzik. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 329 (1986)
67. K.S.Bruzik. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 423 (1988)
68. А.Ю.Франтова, А.С.Бушнев, Е.Н.Звонкова. *Биоорг. химия*, **17**, 1562 (1991)
69. P.Werterduin, G.H.Veereman, J.H.Van Boom. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **106**, 601 (1987)
70. А.И.Разумов. *Журн. общ. химии*, **14**, 464 (1944)
71. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, Л.В.Хорхоянц. *Журн. общ. химии*, **31**, 2889 (1961)
72. К.А.Петров, Э.Е.Нифантьев, Л.В.Хорхоянц, И.Г.Щерба. *Журн. общ. химии*, **34**, 70 (1964)
73. Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **15**, 2223 (1979)
74. М.И.Смирнова, М.А.Маленковская, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **16**, 1170 (1980)
75. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, М.А.Маленковская, Е.Н.Расадкина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **17**, 2524 (1981)
76. Э.Е.Нифантьев, Н.Л.Иванова, Н.К.Близнюк. *Журн. общ. химии*, **36**, 765 (1966)
77. Е.Е.Нифантьев, М.К.Грачев, С.Ю.Бурмистров, Л.К.Васянина, М.Ю.Антипин, Ю.Т.Стручков. *Tetrahedron*, **47**, 9839 (1991)
78. S.D.Stamatov, S.A.Ivanov. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, **37**, 213 (1988)
79. S.D.Stamatov, S.A.Ivanov. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **45**, 73 (1989)
80. N.Hebert, G.Just. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1497 (1990)
81. F.Yu.Frantova, A.E.Stepanov, A.S.Bushnev, E.N.Zvonkova, V.I.Shvets. *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3539 (1992)
82. А.Ю.Замятина, А.Е.Степанов, А.С.Бушнев, Е.Н.Звонкова, В.И.Швец. *Биоорг. химия*, **19**, 347 (1993)
83. S.D.Stamatov, S.A.Ivanov. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, **40**, 167 (1988)
84. S.D.Stamatov. *Chem. Phys. Lipids*, **50**, 79 (1989)
85. S.D.Stamatov, S.Gronovitz. *Lipids*, **25**, 149 (1990)
86. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, В.А.Шин. *Биоорг. химия*, **4**, 1213 (1978)
87. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Золотов. *Биоорг. химия*, **7**, 1100 (1981)
88. X.Х.Аларкон, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **4**, 1513 (1978)
89. В.А.Вавер, Т.А.Симонова, Г.В.Титеева. *Биоорг. химия*, **6**, 146 (1980)
90. Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, М.В.Галахов, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **49**, 285 (1979)
91. Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **17**, 1149 (1991)
92. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская. *Журн. общ. химии*, **62**, 1985 (1992)
93. Y.Kodira, T.Makaiyama. *J. Org. Chem.*, **31**, 2903 (1966)
94. Д.А.Предводителей, Г.А.Поджунас, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **41**, 2195 (1971)
95. Д.А.Предводителей, Г.А.Урванцева, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **43**, 948 (1973)
96. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, В.А.Шин. *Журн. общ. химии*, **46**, 2369 (1976)
97. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, В.А.Шин. *Журн. Всесоюз. о-ва им. Д.И.Менделеева*, **23**, 220 (1978)
98. Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **5**, 1509 (1979)
99. Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **7**, 601 (1981)
100. Л.К.Никонорова, Н.П.Гречкин, Л.А.Желонкина. *Журн. общ. химии*, **51**, 1975 (1981)
101. C.E.Dreef, C.J.J.Elle, P.Hoogerhout, G.A.Van der Marel, J.H.Van Boom. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6513 (1988)
102. C.J.J.Elle, C.E.Dreef, R.Verduin, G.A.Van der Marel, J.H.Van Boom. *Tetrahedron*, **45**, 3477 (1989)
103. Т.В.Сотниченко, И.А.Василенко, Р.П.Евстигнеева, Д.А.Предводителей. *Хим.-фармацевт. журн.*, 561 (1983)
104. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **46**, 291 (1976)
105. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **3**, 76 (1977)
106. Д.А.Предводителей, И.В.Фурсенко, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **7**, 1426 (1981)
107. Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **18**, 1326 (1982)
108. М.А.Маленковская, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **27**, 1668 (1991)
109. Г.А.Савин, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **17**, 280 (1991)
110. S.D.Stamatov, V.K.Staneva, S.A.Ivanov. *Chem. Phys. Lipids*, **46**, 199 (1988)
111. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, Г.А.Урванцева, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **44**, 1203 (1974)
112. M.Froneman, T.A.Modro. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 5469 (1989)
113. N.S.Corby, G.W.Kenner, A.R.Todd. *J. Chem. Soc.*, 3669 (1952)
114. D.M.Brown, P.R.Hammond. *J. Chem. Soc.*, 4232 (1960)
115. М.А.Грум-Гржимайло, Л.В.Волкова, М.И.Комахина, Н.А.Преображенский. *Журн. орг. химии*, **4**, 1157 (1968)
116. М.К.Петрова, В.И.Швец, В.А.Дачковская, Н.И.Преображенский. *Журн. общ. химии*, **5**, 1198 (1969)
117. С.П.Козлова, Н.Б.Тарусова, Н.А.Преображенский. *Журн. общ. химии*, **39**, 2463 (1969)
118. Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев, З.А.Роговин. *Высокомолекулярные соединения*, **8**, 76 (1966)
119. Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев, З.А.Роговин. *Cellul. Chem. Technol.*, **1**, 179 (1967)
120. P.J.Garegg, T.Regberg, J.Stavinski, R.Stromberg. *Chem. Scr.*, **25**, 280 (1985)
121. В.С.Фрохлер, М.Д.Маттенци. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 469 (1986)
122. В.А.Ефимов, И.Я.Дубей. *Биоорг. химия*, **16**, 211 (1990)
123. А.В.Николаев, И.А.Иванова, В.Н.Шибайев, А.В.Ингатьенко. *Биоорг. химия*, **17**, 1550 (1991)
124. F.R.Atherton, Y.T.Openshaw, A.R.Todd. *J. Chem. Soc.*, 660 (1945)
125. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.К.Грачев. *Журн. общ. химии*, **44**, 2779 (1974)
126. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Е.Н.Расадкина, Г.Г.Козлова. *Журн. общ. химии*, **63**, 602 (1993)
127. Е.Н.Расадкина, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **18**, 302 (1992)
128. B.Mlotkovska, A.Markovska. *Liebigs Ann. Chem.*, 1 (1984)
129. B.Mlotkovska, A.Markovska. *Liebigs Ann. Chem.*, 191 (1988)
130. B.Mlotkovska. *Liebigs Ann. Chem.*, 1361 (1991)
131. A.F.Rosenthal. *Methods Enzymol., Part B*, **35**, 429 (1975)
132. R.Engel. *Chem. Rev.*, **77**, 349 (1977)
133. Y.-C.Tang, B.F.Tropp, R.Engel, A.F.Rosenthal. *Chem. Phys. Lipids*, **17**, 169 (1976)

134. P.W.Deroo, A.F.Rosenthal, L.A.Isiason, L.A.Vargus, R.Bittman. *Chem. Phys. Lipids*, **16**, 60 (1976)
135. P.W.Schwartz, B.E.Tropp, R.Engel. *Chem. Phys. Lipids*, **49**, 131 (1988)
136. Д.А.Предводителей, В.И.Иванов, Х.Х.Аларкон, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **48**, 1273 (1978)
137. M.E.Jung, M.A.Lysta. *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 968 (1977)
138. T.Marita, Y.Okamoto, H.Sakurai. *Tetrahedron Lett.*, 2523 (1978)
139. B.Boreska, J.Chojnowski, M.Cypryk, J.Michalski. *J. Organometal. Chem.*, **171**, 17 (1979)
140. K.Issleib, A.Balszuweit, B.Stiebitz. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **546**, 147 (1987)
141. L.Wozniak, J.Chojnowski. *Tetrahedron*, **45**, 2465 (1989)
142. A.F.Rosenthal, S.V.Chodsky, S.C.H.Nan. *Biochim. Biophys. Acta*, **187**, 385 (1969)
143. A.F.Rosenthal, L.A.Vargas. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 976 (1981)
144. K.C.Tang, E.Tropp, R.Engel. *Tetrahedron*, **34**, 2873 (1978)
145. А.С.Бушнев, Н.Т.Тазабекова, И.В.Николаевская, Е.Н.Звонкова, Р.П.Евстигнеева. *Биоорг. химия*, **9**, 553 (1983)
146. R.Bittman, A.F.Rosenthal, L.A.Vargas. *Chem Phys. Lipids*, **34**, 201 (1984)
147. L.A.Vargas, L.Z.Miao, A.F.Rosenthal. *Biochim. Biophys. Acta*, **796**, 123 (1984)
148. K.L.Mayer, J.Marasco Canio, S.L.Morris-Matsche, K.S.Ishag, C.Piantadosi. *J. Med. Chem.*, **34**, 1377 (1991)
149. А.Н.Чувиллин, В.Г.Трусов, Г.А.Серебренникова. *Биоорг. химия*, **18**, 862 (1992)
150. Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **6**, 1087 (1980)
151. Е.В.Малина, Г.А.Серебренникова, Р.П.Евстигнеева. *Журн. орг. химии*, **18**, 967 (1982)
152. Е.Н.Расадкина, Д.А.Предводителей, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **20**, 38 (1984)
153. Д.А.Предводителей, Е.Н.Расадкина, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **13**, 710 (1987)
154. Д.А.Предводителей, Е.Н.Расадкина, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **58**, 1504 (1988)
155. М.А.Маленковская, А.Р.Беккер, С.В.Мешков, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **63**, (1993), в печати
156. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, И.В.Фурсенко. *Журн. общ. химии*, **51**, 2435 (1981)
157. В.В.Чупин, И.А.Василенко, Д.А.Предводителей, Г.А.Серебренникова, Р.П.Евстигнеева. *Докл. АН СССР*, **248**, 235 (1979)
158. V.F.Eckstein. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **22**, 423 (1983)
159. V.F.Eckstein. *Angew. Chem.*, **95**, 431 (1983)
160. И.А.Василенко, Р.П.Евстигнеева. *Изв. АН СССР, Сер. биол.*, 550 (1986)
161. И.А.Василенко, В.Л.Боровягин. *Биолог. мембраны*, **7**, 677 (1990)
162. В.Ф.Антонов, Э.Т.Кожомкулов, Е.В.Шевченко, А.Н.Вассерман, Е.Ю.Смирнова, С.А.Вознесенский, Ю.В.Морозов. *Биофизика*, **31**, 252 (1986)
163. E.Yu.Smirnova, E.T.Kozhomkulov, A.N.Vasserman, S.A.Vosnesensky, E.V.Shevchenko, Yu.V.Morosoov, V.F.Antonov. *Chem. Phys. Lipids*, **41**, 173 (1986)
164. V.F.Antonov, E.Yu.Smirnova, E.V.Shevchenko. *Chem. Phys. Lipids*, **52**, 251 (1990)
165. F.Ursini, A.Bindoli. *Chem. Phys. Lipids*, **44**, 255 (1987)
166. Ф.И.Абдулаев. *Успехи соврем. биологии*, **108**, 279 (1989)
167. Е.Н.Расадкина, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **18**, 1559 (1992)
168. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **17**, 1547 (1981)
169. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон. А.с. СССР 577211 (1975); *Бюл. изобрет.*, **39** (1977)
170. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон. А.с. СССР 586643 (1975); *Бюл. изобрет.*, **38** (1978)
171. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Е.Н.Расадкина, А.Р.Беккер. *Журн. общ. химии*, **57**, 213 (1987)
172. E.E.Nifanteyev, D.A.Predvoditelev, E.N.Rasadkina, A.R.Bekker. *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.*, **34**, 109 (1987)
173. Э.Е.Нифантьев, Г.А.Поджунас, Д.А.Предводителей, Ю.Б.Филиппович. *Журн. общ. химии*, **42**, 1842 (1972)
174. Г.А.Урванцева, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **43**, 2187 (1973)
175. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.К.Грачев. *Биоорг. химия*, **3**, 68 (1977)
176. М.К.Грачев, В.А.Суханов, Д.А.Предводителей, В.И.Швец, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **13**, 1830 (1977)
177. Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **21**, 498 (1985)
178. Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **23**, 588 (1987)
179. V.F.Antonov, V.V.Petrov, A.A.Molnar, D.A.Predvoditelev, A.C.Ivanov. *Nature*, **283**, 585 (1980)
180. М.И.Кабачник, П.А.Российская. *Изв. АН СССР. Отд. хим. наук*, 364 (1945)
181. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Г.А.Савин. *Докл. АН СССР*, **320**, 905 (1991)
182. Д.А.Предводителей, В.Б.Квантришвили, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **11**, 1190 (1975)
183. Д.А.Предводителей, В.Б.Квантришвили, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **12**, 38 (1976)
184. Д.А.Предводителей, В.Б.Квантришвили, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **13**, 1392 (1977)
185. Д.А.Предводителей, Г.А.Урванцева, Ю.Б.Филиппович, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **43**, 1799 (1973)
186. Д.А.Предводителей, Г.А.Урванцева, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **43**, 1801 (1973)
187. К.А.Петров, В.П.Евдаков, М.И.Мизрах, В.П.Ромодин. *Журн. общ. химии*, **32**, 3062 (1962)
188. L.Maier. *Helv. Chim. Acta*, **49**, 1249 (1966)
189. G.Porritt, C.Reese. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4713 (1989)
190. Д.А.Предводителей, Д.Н.Афанасьева, Ю.Б.Филиппович, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **43**, 73 (1973)
191. Ю.Г.Гришин, В.Н.Чистоклетов, В.В.Косовцев, А.А.Петров. *Журн. общ. химии*, **11**, 1752 (1975)
192. M.-D.Tsai, R.-T.Jing, K.Bruzik. *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2478 (1983)
193. T.-C.Tsai, J.Hart, R.-T.Jing, K.Bruzik, M.-D.Tsai. *Biochemistry*, **24**, 3180 (1985)
194. T.Rosario-Jansen, H.Pownal, R.-T.Jiang, M.-D.Tsai. *Bioorg. Chem.*, **18**, 179 (1990)
195. R.Gigg. *Chem. Phys. Lipids*, **26**, 287 (1980)
196. J.Gigg, R.Gigg. *Top. Curr. Chem.*, **154**, 77 (1990)
197. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.К.Грачев, В.А.Шин. *Докл. АН СССР*, **235**, 595 (1977)
198. В.А.Шин, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **14**, 948 (1978)
199. J.J.Oltvoort, C.A.A.Van Boeckel, J.H.Koning, J.H.Van Boom. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **101**, 87 (1982)
200. C.E.Dreef, A.R.P.M.Valentijn, E.de Vroom, G.A.Van de Marel, J.H.Van Boom. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1199 (1988)
201. Е.Б.Бурлакова. *Успехи химии*, **44**, 1871 (1975)
202. В.В.Ершов, Г.А.Никифоров, А.А.Володькин. В кн. *Пространственно-затрудненные фенолы*. Химия, Москва, 1972. С.321
203. Н.А.Захарова, Г.Н.Богданов, М.Н.Запрометов, Н.А.Тюкавкина, К.Е.Круглякова, Н.М.Эмануэль. *Журн. общ. химии*, **42**, 1414 (1972)
204. R.M.Arneson. *Lipids*, **15**, 203 (1980)
205. С.Г.Батраков, Н.Н.Придачина, Е.Б.Кругляк, Е.Д.Новогрудская, Е.В.Чекасина. *Изв. АН СССР. Сер. биол.*, 177 (1984)
206. Е.Б.Бурлакова, Н.Е.Храпова. *Успехи химии*, **54**, 1540 (1985)
207. В.А.Беляков, В.А.Рогинский, Н.М.Эмануэль. *Докл. АН СССР*, **257**, 628 (1981)
208. Н.М.Эмануэль. *Успехи химии*, **50**, 1721 (1981)
209. V.H.Sies. *Angew. Chem.*, **98**, 1061 (1986)
210. А.П.Хохлов, К.Н.Ярыгин, Е.Б.Бурлакова. *Биолог. мембраны*, **6**, 133 (1989)
211. J.A.Rogers, S.S.Davis. *Biochim. Biophys. Acta*, **598**, 392 (1980)
212. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, А.П.Тусеев, М.К.Грачев, М.А.Золотов. *Журн. общ. химии*, **50**, 1702 (1980)
213. М.А.Золотов, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **50**, 2380 (1980)

214. А.Е.Арбузов, В.М.Зороастрова. *Изв. АН СССР. Отд. хим. наук*, 208 (1948)
215. А.Е.Арбузов, В.М.Зороастрова. *Изв. АН СССР. Отд. хим. наук*, 770 (1952)
216. D.C.Ayres, S.Rydon. *J. Chem. Soc.*, 1109 (1957)
217. О.Н.Нуретдинова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1808 (1979)
218. Б.А.Арбузов, Р.А.Кадыров, Р.П.Аршинова, И.Х.Шакиров, Р.Р.Шагидуллин. *Журн. общ. химии*, **55**, 1975 (1985)

DERIVATIVES OF TRIVALENT PHOSPHORUS IN THE SYNTHESIS OF GLYCEROPHOSPHATIDES AND RELATIVE PHOSPHOLIPIDS

E.E.Nifantsev, D.A.Predvoditelev

*Department of Chemistry, Moscow Lenin State Pedagogical University
3 Nesvizhsky pereulok, 119021 Moscow, Russian Federation, Fax (095)248-0162*

The review is dedicated to one of the new tendencies in phospholipid synthesis. It presents an attempt to reveal the perspective of works on creation of interdisciplin which combines interests and possibilities of phospholipid chemistry and chemistry of trivalent phosphorus.

Bibliography — 218 references.

Received 22nd November 1993