

Ацилирование ацеталей и родственных геминальных систем. Использование этой реакции в синтезе фосфолипидов

Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителев

Московский государственный педагогический университет им. В.И.Ленина,
Химический факультет
119021 Москва, Несвижский пер., 3, факс (095)246–7766

Рассмотрены синтетические возможности ацилирования ацеталей, ортоэфиров и их азааналогов (оксазолинов). Основное внимание уделено применению этой реакции в дизайне глицерофосфатидов и других типов фосфолипидов. Показано, что использование ацилирования указанных геминальных алкоксидов и оксазолинов в тонком органическом синтезе приводит к оптимизации стратегии синтеза полифункциональных эфирных систем. Библиография — 76 ссылок.

Оглавление

I. Введение	47
II. Ацетали как нуклеофилы	47
III. Синтез фосфолипидов на основе ацеталей глицерина	49
IV. Синтез липидных систем на основе фосфатидных и 5,6-ди- <i>O</i> -ациласкорбиновых кислот	52
V. Синтез фосфолипидов на основе ацеталей три- и тетраметилолалканов	53
VI. Синтез фосфолипидов на основе ортоэфиров	54
VII. Синтез фосфолипидов на основе оксазолинов	54
VIII. Заключение	55

I. Введение

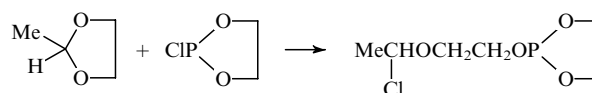
Ацетали,[†] ортоэфиры и другие геминальные алкоксиды представляют интерес как стабильные производные соответствующих карбонильных соединений, которые получают на определенных стадиях синтетических схем.^{1–3} Кроме того, они применяются в качестве эффективных доноров α -замещенных карбокатионов при создании углерод-углеродных^{1,4,5} или углерод-водородных^{6,7} связей в дизайне сложных полифункциональных систем. Во всех перечисленных случаях алкоксильная часть рассматриваемых соединений частично или полностью теряется как синтетический материал.

Между тем геминальные алкоксиды могут выступать и в другом качестве — как удобные для синтетического использования производные многоатомных спиртов (олигоолов). Такая возможность была принципиально установлена еще в прошлом столетии, но введена в препаративную практику лишь в последние годы, при этом наибольшее внимание было уделено проблеме превращения циклических ацеталей

олигоолов в сложные липиды. Основные итоги этих работ обсуждены в настоящем обзоре.

II. Ацетали как нуклеофилы

Простейшие и функционализированные ацетали могут реагировать с галогенидами фосфора и серы, а также с фосгеном с образованием соответствующих α -галогенэфиров.^{1,8,9} Механизм этих реакций подробно не изучался. Однако можно полагать, что он включает в себя электрофильную атаку фосфором, серой или углеродом по ацетальному кислороду с образованием оксониевых соединений, которые непосредственно или через ряд стадий переходят в α -галогенэфиры. Параллельно с этим отщепившаяся алкоксильная группа превращается в галогенфосфит(фосфат), -сульфит(сульфат) или -карбонат либо в соответствующие этим соединениям алкилгалогениды. Такое понимание химизма процесса подтверждается результатами исследования реакции этиленацетала ацетальдегида с этиленхлорфосфитом.¹⁰



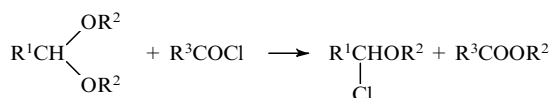
В литературе имеются сообщения и о случаях взаимодействия ациклических ацеталей с галогенангидридами простейших карбоновых кислот в присутствии кислот Льюиса, также приводящих к α -галогенэфирам.^{11–16}

Э.Е.Нифантьев. Доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии МГПУ. Телефон (095)246–5790. Область научных интересов: пограничные области, объединяющие химию трехвалентного фосфора и химию природных соединений, стереохимию, координационную химию.

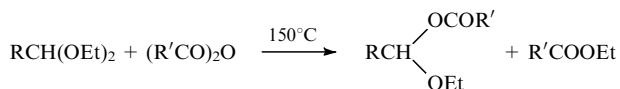
Д.А.Предводителев. Доктор химических наук, профессор той же кафедры. Телефон (095)246–5453. Область научных интересов: проблемы химии фосфорорганических соединений, фосфолипидов, углеводов и макромолекулярной химии.

Дата поступления 16 октября 1996 г.

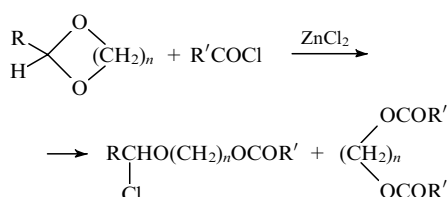
[†] В настоящей статье термин «ацетали» используется для обозначения геминальных алкоксидных производных альдегидов и кетонов.



Аналогичным образом с расщеплением С—О-связи ацетали, как это показал еще Кляйзен,¹⁷ взаимодействуют с ангидридами.¹⁸

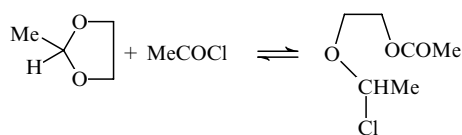


Рассматриваемые реакции были исследованы и применительно к циклическим ацеталам: 1,3-диоксоланам и 1,3-диоксанам. Было установлено, что ацилирование циклических соединений является сложным процессом и обычно приводит к смеси продуктов.^{19–26}



$n = 2, 3$.

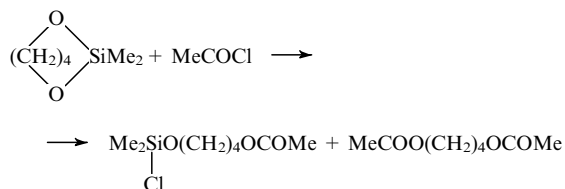
В ряде экспериментов показано, что ω -ацилоксиалкил-хлорэфиры склонны к циклизации, что приводит к установлению равновесия, например²³



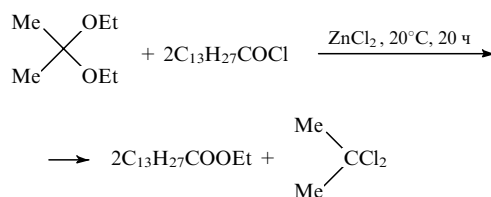
Кроме того, было отмечено дегидрохлорирование упомянутых α -хлорэфиров.¹⁰

Ацилирование этилиденных производных моносахаридов уксусным ангидридом в присутствии трифторуксусной кислоты с последующим гидролизом первичнообразующегося ацилалля-ацетала предложено использовать Н.К.Кочетковым и сотр.²⁷ для снятия ацетальных защит.

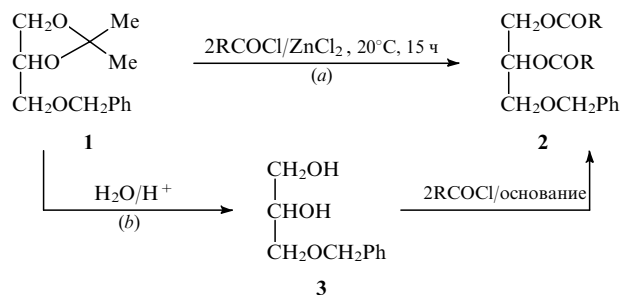
Развитием рассмотренной реакции является ацилирование кремниевых аналогов циклических ацеталей — 1,3,2-диоксасилаккланов. Такие соединения при взаимодействии с галогенангидридами образуют продукты моно- и диацилирования.²⁸



Итак, исследование ацилирования ацеталей хлорангидридами и ангидридами простейших карбоновых кислот привело к наблюдению интересных химических явлений, но не ознаменовалось созданием новых препаративных методов для органического синтеза. Такие методы были разработаны позднее при изучении реакции ацеталей с хлорангидридами высших жирных кислот в присутствии хлорида цинка и других кислот Льюиса, например, при реакции диэтилацетала ацетона с хлорангидридом миристиновой кислоты.²⁹



Большое препаративное значение имеет один из вариантов этой реакции, заключающийся в ацилировании циклических ацеталей. Например, этот метод был применен для получения на основе доступного 1,2-*O*-изопропилиден-3-*O*-бензилглицерина (**1**) важных в химии липидов 1,2-ди-*O*-ацил-3-*O*-бензилглицеринов (**2**) (путь *a*).^{29,30} Ацеталь **1** традиционно использовали в синтезах липидов: его гидролизовали до диола **3**, а последний после выделения и очистки ацилировали до необходимых сложных эфиров **2** (путь *b*). Синтез осуществляли с использованием больших количеств растворителей и дополнительных реагентов. Выход эфиров **2** достигал только 40–45% на исходный ацеталь **1**.³¹

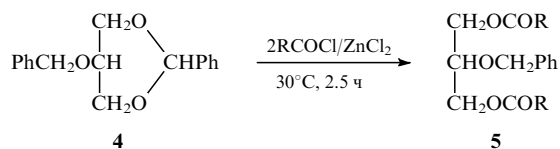


$\text{R} = \text{C}_{15}\text{H}_{31}, \text{C}_{17}\text{H}_{35}$.

Новый синтетический метод, заключающийся в прямом ацилировании ацетала **1**, является значительно более простым и результативным — выходы сложных эфиров **2** достигают 65%. Обычно реакции проводят в небольшом количестве эфира либо хлороформа или без растворителя.

Увеличение температуры ацилирования до 60°C приводит к понижению выходов глицеридов **2** из-за частичного дебензилирования. Существенно, что глицериды **2** получаются не только при использовании 2 молей хлорангидрида на 1 моль ацетала **1**, но и при эквимолярном соотношении реагентов. Однако в последнем случае около половины исходного ацетала не вступает в реакцию[‡] (см.^{29,30}).

Полное ацилирование ацеталей можно использовать и для превращения 1,3-диоксанов, например 1,3-*O*-бензилиден-2-*O*-бензилглицерина (**4**), в соответствующие сложные эфиры **5**.^{30,32}



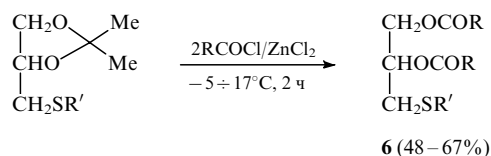
$\text{R} = \text{C}_{15}\text{H}_{31}, \text{C}_{17}\text{H}_{35}$.

Изомерные глицериды **2** и **5** были исследованы методом прецизионной спектроскопии ЯМР. При этом отмечено отсутствие ацильной миграции по глицериновой системе в

[‡] Превращение бензилацетала **1** в эфир **2** можно осуществить и действием карбоновых кислот в присутствии *n*-толуолсульфокислоты. Однако в препаративном отношении этот вариант является более сложным: он требует нагревания до 110°C и отгонки выделяющихся воды и ацетона.³⁰

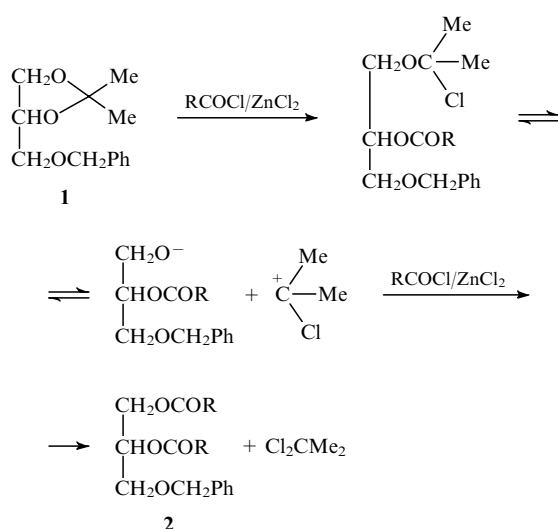
процессе их получения.³² Таким образом, показана препаративная полезность метода для его дальнейшего применения в направленных синтезах более сложных липидов.

Рассмотренный метод был использован для получения других природных систем, например, диацильных производных *S*-алкилтиоглицерина **6**.³³

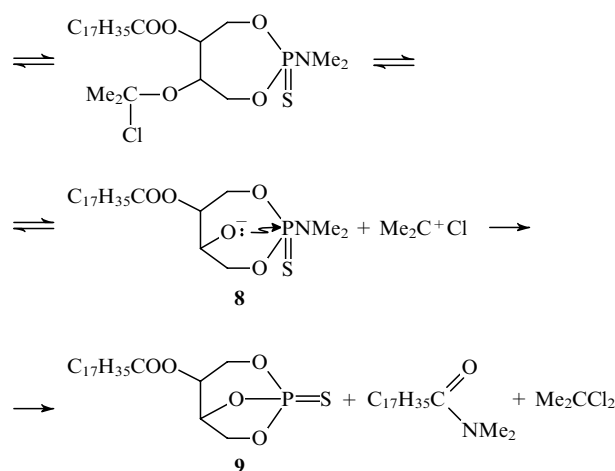
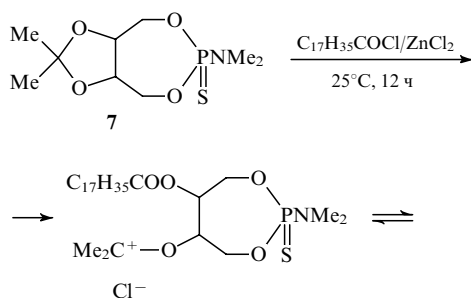


R = C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅; R' = C₁₆H₃₃, C₁₈H₃₇.

Полное ацилирование циклического ацетала **1**, по-видимому, является двухстадийным процессом, который можно представить следующим образом:³⁰



В пользу приведенного механизма свидетельствует выделение 2,2-дихлорпропана. Кроме того, для подтверждения предложенного механизма был специально «сконструирован» модельный ацеталь, структура которого должна была обеспечить сближение в пространстве отрицательно заряженного атома кислорода (если бы он возник на первом этапе ацилирования) с электрофилом. Электрофил должен «перехватывать» алкокси-анионный центр, препятствуя тем самым диацилированию. В качестве модели был выбран 2-диметиламидо-5,6-изопропилидендиокси-2-тионо-1,3,2-диоксафосепан (**7**). Это соединение на первом этапе ацилирования генерирует алкокси-анион **8**, который в связи с близостью диметиламидотиофосфорильной группы эффективно взаимодействует с ней по механизму нуклеофильного замещения. В результате второй акт ацилирования не происходит и вместо диацилата образуется фосфорный каркас **9**.^{34, 35}

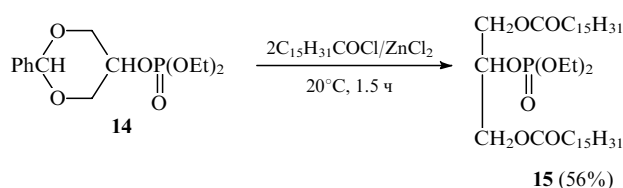
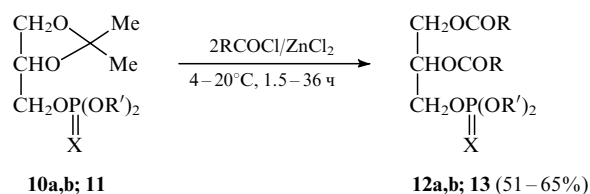


Ортоэфиры и другие геминальные алкоксиды также проявляют нуклеофильность и склонны к ацилированию. При работе с ними были обнаружены интересные химические особенности, поэтому их ацилирование будет рассмотрено отдельно в последующих разделах обзора.

III. Синтез фосфолипидов на основе ацеталей глицерина

Полное ацилирование ацеталей наиболее подробно и широко исследовано в связи с развитием работ по синтезу глицерофосфолипидов и их аналогов. В этих работах в качестве исходных соединений обычно использовали 1,2-*O*-изопропилиден- или 1,3-*O*-бензилиденглицерины, которые последовательно вводили в фосфорилирование, прямое ацилирование и последующие «служебные» превращения в полярной части молекул. Было установлено, что ацилирование фосфорилированных ацеталей осуществляется в мягких условиях, соответствующих ацилированию простейших циклических ацеталей, эффективно и имеет широкое синтетическое значение. Следует отметить, что изучение ацилирования ацеталей глицерина шло параллельно с развитием новых методов создания липидного фосфорного узла.^{36, 37} Эти два направления удачно дополнили друг друга и позволили достичь большого прогресса в синтетической химии фосфоглицеридов.

Рассмотрим ацилирование ацеталей глицерина применительно к синтезу фосфатидных кислот и их тио- и селеноаналогов. Эта задача может решаться с использованием в качестве исходных веществ доступных соединений, например, фосфатов (**10a**, **10b**, **14**) и тионфосфатов (**11**) ацеталей.^{29, 30, 32, 38}



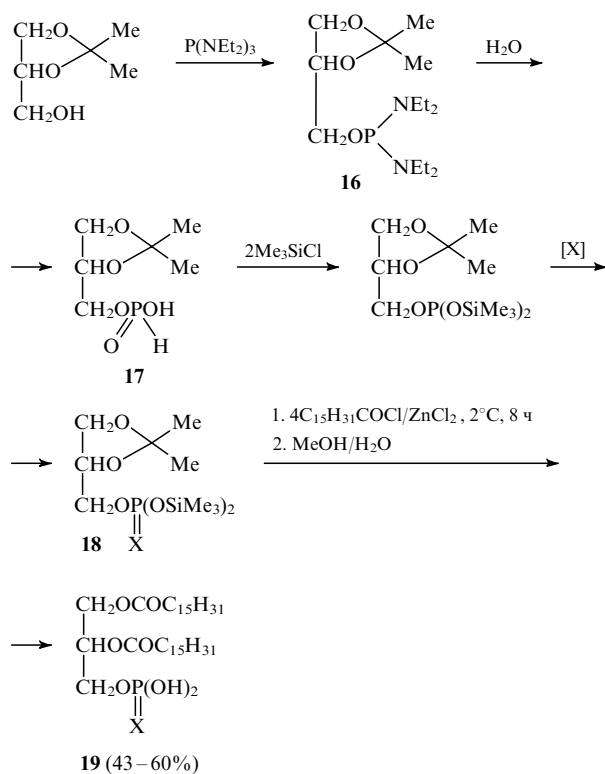
R' = Et (**10a**, **11**, **12a**, **13**), Ph (**10b**, **12b**); X = O (**10**, **12**), S (**11**, **13**).

Увеличение мольного количества хлорангидрида (более 2 молей хлорангидрида на 1 моль ацетала **10a**) не оказывает значительного влияния на выход фосфатов **12a**. Повышение температуры реакции ($> 50-60^\circ\text{C}$) приводит к образованию различных побочных продуктов. Например, в случае ацетала **10a** образуются значительные количества этиловых эфиров карбоновых кислот, а в случае ацетала **10b** — 1,2-ди-*O*-ацил-3-хлор-3-дезоксиглицеринов.³⁰

С целью выяснения возможности протекания миграционных процессов при ацилировании исследованы хроматографическая подвижность и ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P этиловых эфиров α -фосфатидной кислоты **12a** и ее β -изомера **15**. На основе хроматографических данных и сопоставления спектров сделано заключение, что ацильной миграции в процессе синтеза не происходит.³²

Полученные фосфаты **12a**, **15** и тионфосфаты **13** были превращены в фосфатидные кислоты, например, **19** и их тионаналоги путем их превращения в силиловые эфиры под действием Me_3SiX и последующего гидролиза образующихся силильных производных.^{29, 30, 32, 38}

Другим вариантом получения фосфатидных кислот **19** является ацилирование ацетала силилового эфира глицерофосфата **18**. В этом случае синтетическая схема начинается с получения амидофосфитов 1,2-*O*-изопропилиденглицерина (**16**), их гидролиза до первичных фосфитов **17**[§] и силилирования последних. Далее проводится окисление либо присоединение серы (селена), ацилирование и десилилирование.^{39, 40}

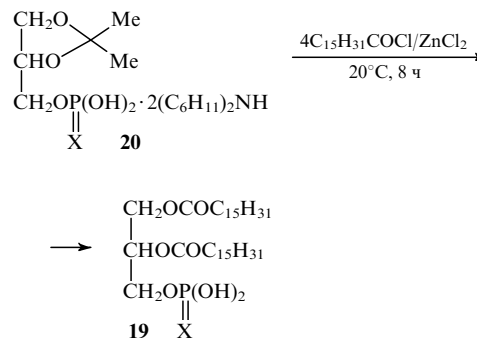


X = O, S, Se.

В этом случае, как и в описанных выше, установлена более высокая эффективность ацилирования для тионных, а меньшая — для селеновых производных. С использованием последнего варианта синтеза была получена и оптически активная фосфатидная кислота — 1,2-ди-*O*-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфат. Изменения хиральности глицериновой системы при этом не происходило.³⁹

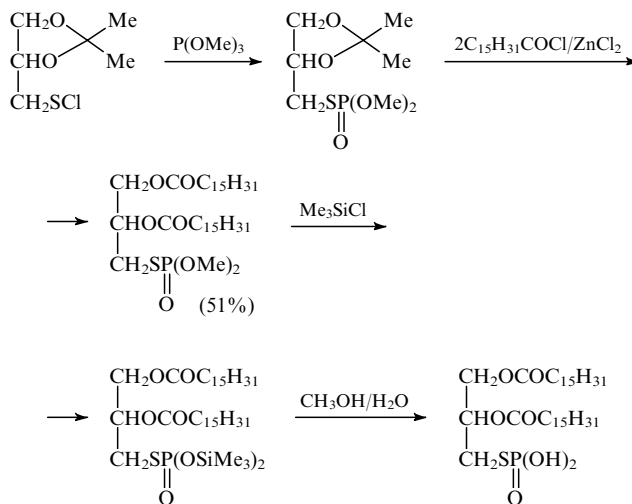
§ Такие соединения, на наш взгляд, часто не очень удачно называют *H*-фосфонатами.

При необходимости фосфатидные кислоты и их тионные аналоги **19** можно получить ацилированием солей 1,2-*O*-изопропилиденглицеро-3-фосфатов **20**.^{39, 40}



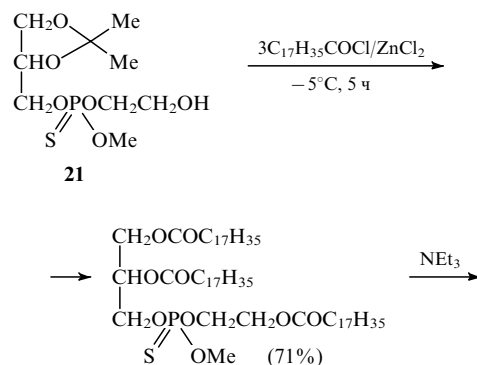
X = O, S.

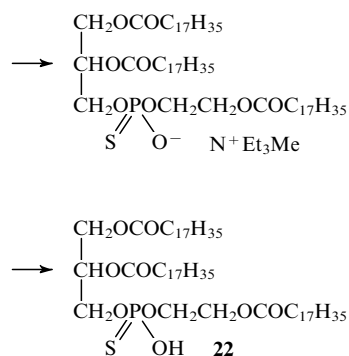
В последние годы в связи с потребностью энзимологии стали исследовать тиоловые аналоги природных фосфатных систем. Такие производные получены изящным синтезом и в ряду фосфатидных кислот.⁴¹



Другое направление фосфолипидного синтеза с использованием ацилирования ацеталей было посвящено дизайну природных эфиров фосфатидных кислот и их *S*-аналогов. С этой целью разработана препаративная схема, включающая первоначальное создание ацеталей глицерина с защищенными фосфатными группами. Такие фосфатоацетали сначала ацилируют, а затем снимают защиту. В качестве протекторных групп чаще всего используют метильные, этильные и бензильные.

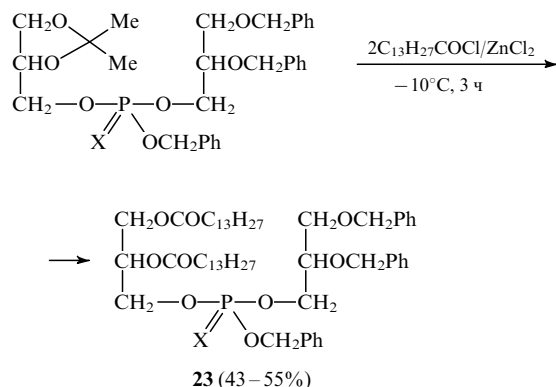
Для иллюстрации рассмотрим синтез тионфосфатидил-ацилглицеролей типа **22**.⁴²





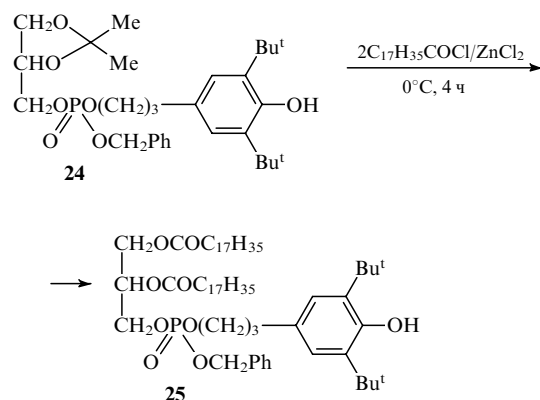
Ацилирование фосфатоацетата **21** проводили трехкратным мольным избытком пальмитоилхлорида, поэтому ацилировались и ацетальная группа, и спиртовой гидроксил.

Синтез фосфатидилэтиленгликолевых систем **22** был дополнен получением фосфатидилглицериновых производных **23**. Для этого использовали несложный путь, который оказался препаративно результативным.⁴³



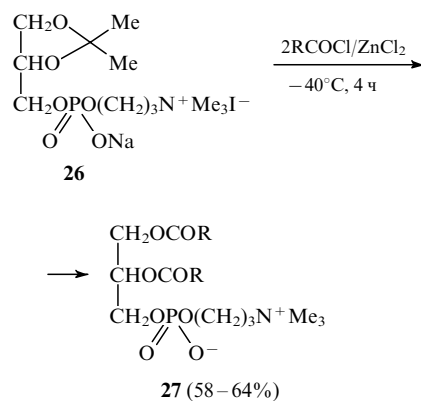
X = O, S.

Глицерофосфаты с защищенной фосфатной группой были применены также для создания мембраноадресованных антиоксидантов путем химического комбинирования фосфатидных кислот и пространственно-затрудненных фенолов. Так, фосфатидилионолы **25**, содержащие в качестве протекторного начала 4-γ-оксипропил-2,6-ди(*т*рет-бутил)фенол, были получены ацилированием ацетата **24** хлорангидридом стеариновой кислоты.⁴⁴



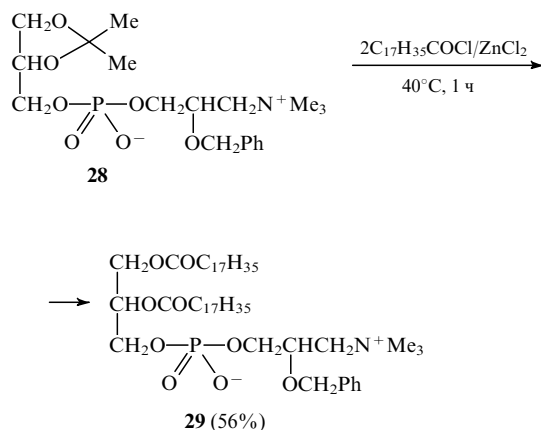
Отметим, что при ацилировании пространственно-затрудненный фенольный гидроксил не затрагивается.

Ацилирование ацеталей глицерина с целью синтеза липидных фосфодиэфиров можно проводить и без защиты фосфатного гидроксила. Так, получение фосфатидилгомохолинов **27** результативно осуществлено ацилированием натриевой соли глицерогомохолинфосфата **26**.⁴⁵

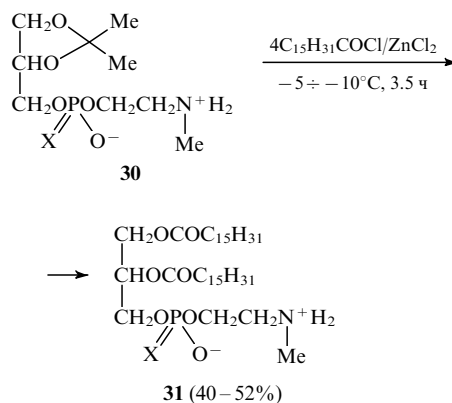


R = C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅.

Более сложные производные лецитина **29**, содержащие остаток гидросигмохолина, были также синтезированы ацилированием фосфоацеталей типа **28**.⁴⁶

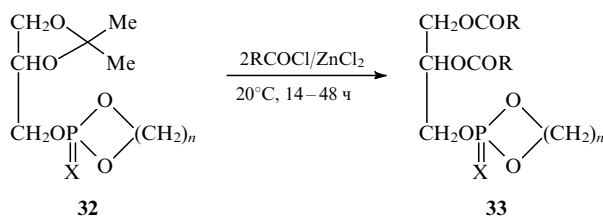


Ацилирование было применено и в синтезе фосфатил-*N*-метилэтанолamines и их тионалогов **31**.⁴⁷ Для этого *N*-метиламиноэтилфосфат **30** обрабатывали избытком хлорангидрида пальмитиновой кислоты. Существенно, что в процессе реакции не происходит *N*-ацилирование.



X = O, S.

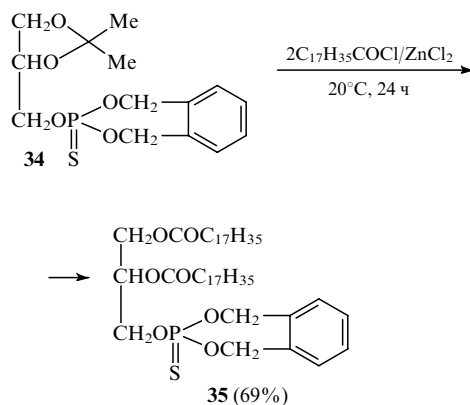
Отдельную линию составило исследование ацилирования веществ, содержащих в своем составе фосфациклы (они имеют особое значение в синтетической химии фосфолипидов).³⁷ Так, было проведено ацилирование ацеталей, содержащих 6- и 7-членные циклы с фосфорильными, тио- и селенофосфорильными группами.^{48–51}



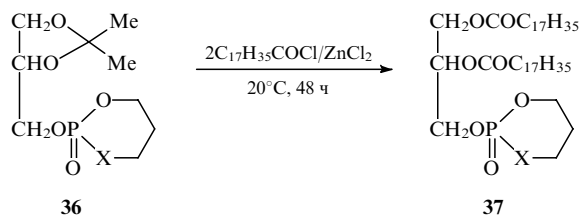
X = O, S, Se; n = 3, 4; R = C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅.

Подчеркнем, что ацилирование не сопровождалось раскрытием фосфациклов. Выходы искоемых соединений **33** определялись размерами кольца. Для фосфоринанов они достигали 68%, а для простейших фосфепанов — лишь 25–58%.

Конденсированные фосфепаны более удобны для работы, чем их моноциклические аналоги **32**. Так, например, фосфепан **34** легко и результативно превращается в липидную систему **35**.⁵²



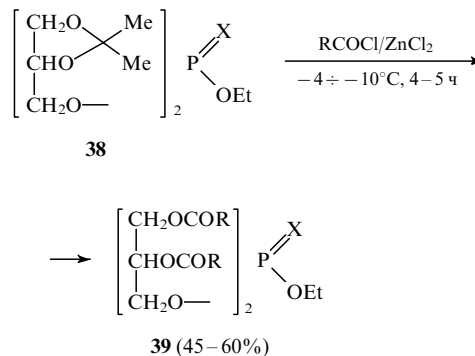
Исследовано также ацилирование кольчатых систем **36**, в состав колец которых наряду с атомами фосфора и кислорода входят атомы серы или селена.⁴⁹ Выходы целевых продуктов **37** в этой реакции были относительно низкими (45–47%), что, возможно, связано с частичным ацилированием сульфидных или селенидных центров исходных фосфатов **36**.



X = S, Se.

Большой интерес представляет ацилирование диацеталей, которые представлены диглицерофосфатными системами **38**. Их ацилирование хлорангидридами миристиновой и стеариновой кислот приводит к эфирам бисфосфатидных кислот и их тионалогов **39**.⁴³

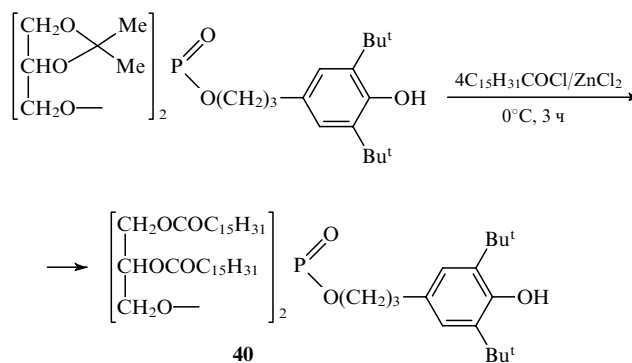
Работа с диацетальными системами требует тщательного подбора условий ацилирования применительно к отдельным представителям. Так, например, установлено, что при ацилировании фосфатоацеталей **38** хлорангидридом стеариновой кислоты повышение температуры от –10°C (выход 50–60%) до комнатной приводит к значительному уменьшению выхода (5–10%). В то же время при работе с хлорангидри-



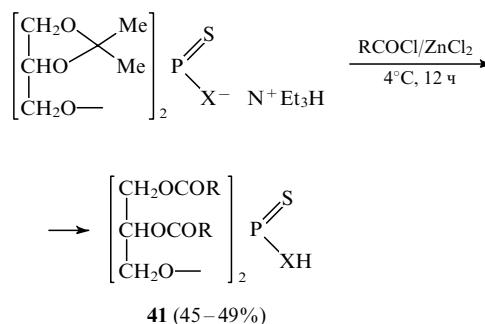
X = O, S; R = C₁₃H₂₇, C₁₇H₃₅.

дом миристиновой кислоты повышение температуры от –4°C (выход 45–50%) до комнатной приводит к меньшему падению выхода (20–25%).

Ацилирование бисацетальных производных было применено также для синтеза диглицерофосфатных липидных антиоксидантов **40**.⁴⁴



Осуществлен синтез тио- и дитиобисфосфатидных кислот **41** без использования фосфатных защитных групп.⁴³



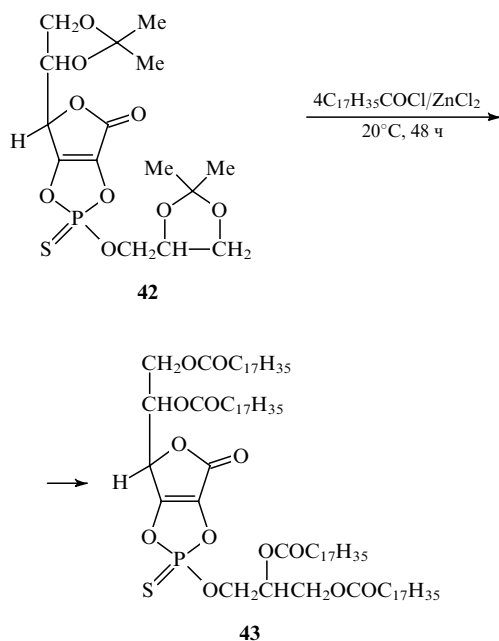
X = O, S; R = C₁₃H₂₇, C₁₅H₃₁.

Таким образом, ацилирование ацеталей глицерофосфатов является удобным и перспективным методом синтеза многих типов фосфатидов.

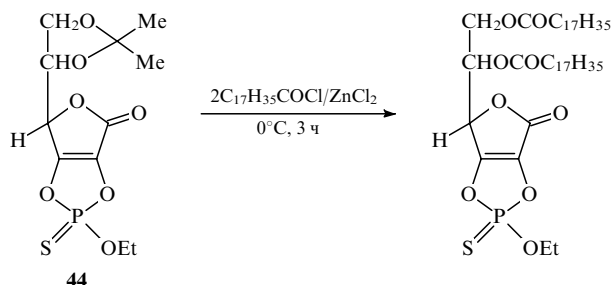
IV. Синтез липидных систем на основе фосфатидных и 5,6-ди-О-ациласкорбиновых кислот

В решении некоторых задач биорегуляции могут представить интерес производные фосфатидных кислот, в молекулах которых фосфатная функция связана с остатком гидрофобной 5,6-диациласкорбиновой кислоты **43**. Их предложено получать на основе синтетических методов, изложенных

выше. В качестве основных исходных соединений используются 5,6-*O*-изопропилиден-*L*-аскорбиновая кислота и 1,2-*O*-изопропилиденглицерин, которые предварительно химически комбинируются с образованием диацетальной тионфосфоленовой системы **42**. Заключительным этапом синтеза является полное ацилирование этой системы.^{53, 54}



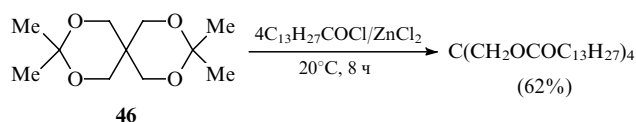
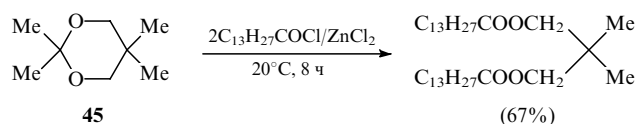
Необходимо обратить внимание, что ацетальные фрагменты моносахарида и глицерина в соединении **42** обладают различной нуклеофильностью. Первый из них может ацилироваться уже при 0°C, как это было показано на модельной системе **44**.⁵⁴



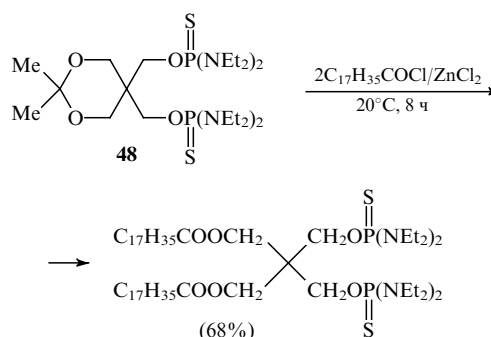
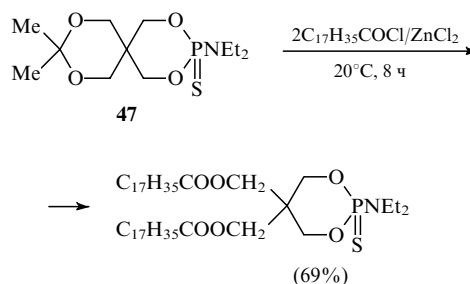
V. Синтез фосфолипидов на основе ацеталей три- и тетраметиолоалканов

В современной липидологии определилось новое направление, посвященное исследованию систем, являющихся производными необычных олигоолов. К таковым можно отнести ацилфосфопентаэритриты и родственные им производные. В синтезе этих липидов было активно использовано ацилирование моно- и диацеталей олигометиолоалканов.

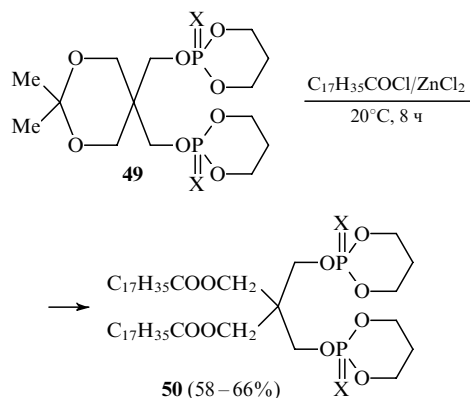
Дизайну новых фосфолипидов предшествовало изучение ацилирования модельных систем **45** и **46** на основе 2,2-диметил-1,3-диоксана. Проведенные эксперименты показали, что выбранные моно- и диацетали **45** и **46** мягко и эффективно ацилировались по описанному выше методу.^{55, 56}



Далее было показано, что столь же успешно ацилируются моно- **47** и дитиофосфамидные **48** ацетали пентаэритрита.^{55, 56}



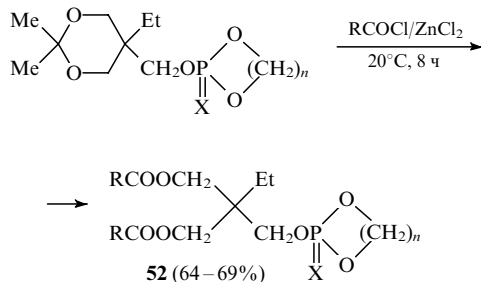
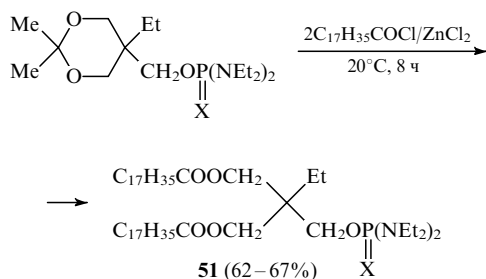
Для получения бис(диоксафосфоринановых) производных диацилпентаэритрита **50** соответствующие ацетали **49** были введены в реакцию со стеарилхлоридом в стандартных условиях.^{55, 56}



X = O, S.

Дистеарилбисфосфаты **50** обладают важной структурной особенностью — они содержат в своем составе два фосфопропиленовых цикла. Это позволило использовать их для получения фосфолипидов, в молекулах которых имелись два гидрофильных остатка.^{55, 56} В последнее время подобные липиды с обогащенной гидрофильной частью привлекли к себе внимание исследователей в связи с особенностями их поведения в некоторых ферментативных реакциях,⁵⁷ модификациях мембран,^{58–60} а также в связи с перспективой применения в медицине.⁶¹

Рассмотренные выше реакции ацилирования были распространены и на синтез эритриолофосфолипидов — амидофосфитного (соединение **51**) и фосфатного (соединение **52**) типов.⁶²



X = O, S, Se; n = 2, 3; R = C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅.

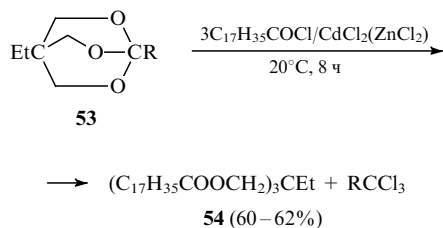
Заметим, что результативность ацилирования в случае фосфорильных, тион- и селенонфосфорильных производных эритриола является близкой. Этот факт отличает триметилольные фосфолипиды от глицерофосфолипидов.

VI. Синтез фосфолипидов на основе ортоэфиров

Ортоэфиры являются классическими реагентами тонкого органического синтеза и широко используются в препаративной практике, особенно при получении гетероциклов. Обычно их превращения связаны с образованием стабилизированных карбокатионов, которые атакуются нуклеофилами.^{2,3,5} Значительно меньше известны реакции ортоэфиров с электрофилами.

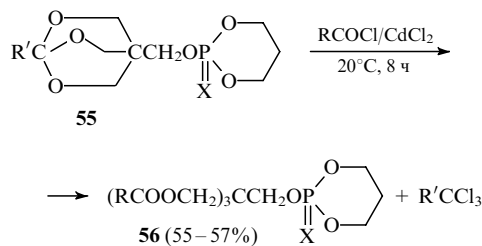
В работах^{63–65} описано взаимодействие ортоэфиров с галогенидами фосфора и серы, приводящее к эфирам соответствующих минеральных кислот. Имеются данные и о реакции ортоэфиров с карбоновыми кислотами, их ангидридами и хлорангидридами, а также ациланидами.^{66–70} В этих случаях образуются смеси сложных эфиров и других продуктов. Так, например, при смешении при 20°C этилортоформиата и хлористого ацетила образуются этилформиат, этилацетат и хлористый этил.⁶³ При использовании в ацилировании хлорангидридов высших жирных кислот получены аналогичные результаты.⁷¹

Иначе происходит взаимодействие хлорангидридов с бициклическими ортоэфирами **53**. В этом случае имеет место только полное ацилирование с образованием триэфиров **54**.⁷¹



R = H, Me.

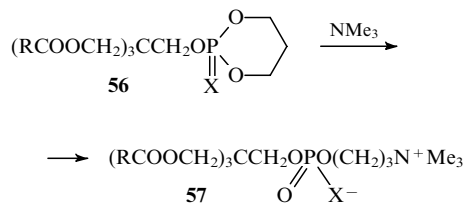
Данная реакция была применена в полном синтезе гомохолиновых пентаэритритофосфолипидов. Для этого фосфобиициклоортоэфиры **55** были переведены прямым ацилированием пальмитоил- и стеароилхлоридами в триаилфосфаты **56**.⁷¹



R' = H, Me; X = O, S; R = C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅.

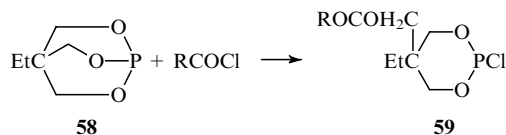
Включение этой реакции в схему синтеза фосфолипидов является целесообразным действием. В этом случае отпадает необходимость перед фосфорилированием пентаэритрита защищать три спиртовых гидроксильных, а после фосфорилирования — удалять защитные группы.

Рассматриваемая реакция имеет широкое синтетическое значение, так как в нее успешно вступают как фосфатные, так и тиофосфатные соединения. Ее ценность подчеркивается и тем, что полученные фосфоциклические продукты **56** оказались хорошими алкилирующими средствами. Благодаря этому они были использованы для получения ранее неизвестных пентаэритритогомохолинов **57**.⁷¹



X = O, S; R = C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅.

Подобно бициклическим ортоэфирам карбоновых кислот в ацилирование вступают и соответствующие ортоэфиры фосфористой кислоты **58** (бициклические фосфиты). При этом электрофильный реагент атакует не атом фосфора в соответствии с правилом реакции Арбузова, а атомы кислорода.⁷²



R = CH₃, C₁₅H₃₁, C₁₇H₃₅.

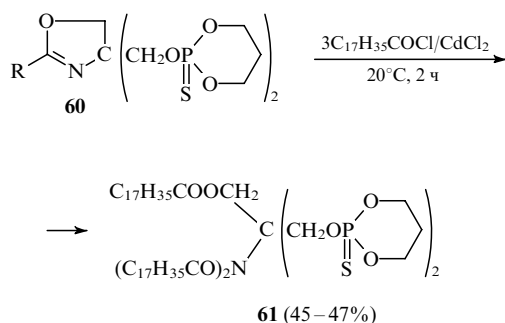
Особенностью бициклических фосфитов **58** является их относительная пассивность в ацилировании — вводится лишь одна ацильная группа.

Полученные циклические хлорфосфиты **59** были использованы в синтезе разнообразных липидоподобных соединений и других продуктов.⁷²

VII. Синтез фосфолипидов на основе оксазолинов

Расширение исследований по ацилированию ацеталей и родственных геминальных систем привело к введению в этот

процесс оксазолинов, которые ранее почти не рассматривались как нуклеофилы.^{3, 63} В последнее время было показано, что эти доступные и удобные в работе соединения оригинальным образом взаимодействуют с хлорангидридами высших карбоновых кислот, превращаясь в новые виды азотистых фосфолипидов. Так, например, реакция циклических бистиофосфатов ряда оксазолинов **60** с хлорангидридом стеариновой кислоты привела к продукту глубокого ацилирования **61**.⁷³



R = H, Me.

В настоящем случае объектами электрофильной атаки со стороны ацилирующего реагента являлись не только атомы кислорода оксазолина, но и атомы азота. Своеобразие этого примера определяется и двойным *N*-ацилированием.

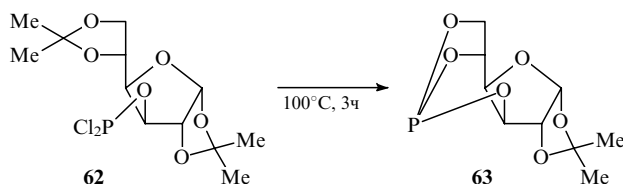
Заметим, что ранее введение остатков жирных кислот в молекулы липидов при получении *N*-моноацильных аналогов глицерофосфохолинов на основе D- и L-серинов с использованием оксазолиновой защиты осуществлялось в два этапа: снятие защиты в сильнокислой среде и ацилирование образующихся аминоспиртов ацилхлоридами, ангидридами или эфирами кислот.^{74, 75} Новая реакция прямого ацилирования оксазолинов существенно расширяет возможности фосфолипидного синтеза.

VIII. Заключение

Итогом настоящего обзора является вывод о том, что в арсенал тонкого органического синтеза введен новый метод *O*- и *N*-ацилирования, который может быть использован в дизайне липидов и других сложных полифункциональных систем. Метод прост в выполнении и потому перспективен. В то же время он своеобразен в аспекте построения синтетических схем, так как при его использовании может исключаться стадия получения промежуточных олигоольных структур.

Исследование ацилирования ацеталей проведено главным образом на примере получения эфиров карбоновых кислот. Между тем эта реакция имеет перспективу и для создания эфиров кислот фосфора и, по-видимому, эфиров кислот других типов. Выше уже упоминалось о взаимодействии 1,3-диоксоланов с этиленхлорфосфитом, заключающемся в *O*-фосфорилировании циклического ацетала.¹⁰ Работы последнего периода показали возможность осуществления родственного фосфорилирования. Речь идет о внутримолекулярной циклизации ацеталей **62**, в молекулах которых находится дихлорфосфитная группа.⁷⁶

Эта простая реакция является удобным методом синтеза каркасных бициклофосфитов углеводов **63**.



Литература

1. Л.А.Яновская, С.С.Юфит, В.Ф.Кучеров. *Химия ацеталей*. Наука, Москва, 1975
2. R.G.Bergstrom. In *The Chemistry of Ethers, Crown Ethers, Hydroxyl Groups and Their Sulfur Analogues. Pt 2.* (Ed. S.Patai). Wiley, New-York, 1980. P. 881
3. Л.А.Павлова, Ю.А.Давидович, С.В.Рогожин. *Успехи химии*, **55**, 1803 (1986)
4. T.Mukaiyama, M.Murakami. *Synthesis*, 1043 (1987)
5. L.Longobardo, E.Mobbili, E.Tagliavini, C.Trombini, A.Umani-Ronchi. *Tetrahedron*, **48**, 1299 (1992)
6. A.Srikrishna, R.Viswajunani. *Tetrahedron*, **51**, 3339 (1995)
7. H.Kofski. *Synlett*, 97 (1992)
8. А.В.Богданова, Г.И.Плотникова, М.Ф.Шостаковский. *Успехи химии*, **31**, 1165 (1962)
9. В.Т.Климко, Н.Е.Чуприянова, А.П.Сколдинов. *Журн. орг. химии*, **3**, 2145 (1967)
10. Б.А.Трофимов. *Гетероатомные производные ацетилена. Новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты*. Наука, Москва, 1981. С. 140
11. F.Straus, H.Heinze. *Ann. Chem.*, **493**, 191 (1932)
12. J.J.Spurlock, H.R.Hense. *J. Org. Chem.*, **4**, 234 (1939)
13. C.L.Stevens, R.L.McLean. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 119 (1959)
14. J.Cur , M.Gaudemar. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2962 (1970)
15. J.Cur , M.Gaudemar. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2968 (1970)
16. F.Dardoize, M.Gaudemar, N.Goasdoue. *Synthesis*, 567 (1977)
17. L. Claisen. *Berichte*, **31**, 1019 (1898)
18. W.B.Hughes, R.D.Kleene. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 5161 (1954)
19. Пат. 2377878 США (1945); *Chem. Abstr.* **39**, 4087 (1945)
20. M.Senkus. *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 734 (1946)
21. R.M.Hann, N.K.Richtmyer, H. W.Diehl, C.S.Hudsonf. *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 561 (1950)
22. Б.А.Арбузов, Э.Е.Ухватава. *Журн. общ. химии*, **29**, 503 (1959)
23. М.Ф.Шостаковский, А.С.Атавин, Б.А.Трофимов, С.Е.Орлова, В.В.Кейко. *Журн. общ. химии*, **34**, 2089 (1964)
24. А.С.Атавин, Б.А.Трофимов, С.Е.Орлова, В.В.Кейко. *Изв. СО АН СССР. Сер. хим. наук* (11), вып. 3, 111 (1965)
25. А.с. 172303 СССР; *Бюл. изобрет.*, (13), 15 (1965); *Chem. Abstr.*, **63**, 16145e (1965)
26. А.С.Атавин, Б.А.Трофимов, Г.И.Каган, С.Е.Орлова, В.В.Кейко. *Химия гетероцикл. соединений*, 462 (1966)
27. М.В.Овчинников, В.И.Бетанели, Л.В.Бакинский, Н.К.Кочетков. *Биоорг. химия*, **2**, 306 (1980)
28. М.Ф.Шостаковский, А.С.Атавин, Е.П.Вялых, Б.А.Трофимов, Н.И.Голованова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 375 (1966)
29. E.E.Nifantsev, D.A.Predvoditelev, I.V.Fursenko, L.I.Smirnova. *Synthesis*, 132 (1982)
30. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, И.В.Фурсенко. *Биоорг. химия*, **6**, 1346 (1980)
31. Р.П.Евстигнеева, Е.Н.Звонкова, Г.А.Серебренникова, В.И.Швец. *Химия липидов*. Химия, Москва, 1983
32. Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Докл. АН СССР*, **256**, 402 (1981)
33. Е.В.Малина, Г.А.Серебренникова, Р.П.Евстигнеева. *Журн. орг. химии*, **18**, 967 (1982)
34. М.А.Маленковская, А.Р.Беккер, С.В.Мешков, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **63**, 2458 (1993)
35. E.E.Nifantsev, D.A.Predvoditelev, M.A.Malenkovskaya, A.R.Bekker, S.V.Meshkov. *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **89**, 199 (1994)
36. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей. *Успехи химии*, **63**, 73 (1994)
37. Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **31**, 1761 (1995)
38. Д.А.Предводителей, Л.И.Смирнова, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **15**, 2223 (1979)
39. Д.А.Предводителей, И.В.Фурсенко, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **7**, 1426 (1981)
40. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, И.В.Фурсенко. *Журн. общ. химии*, **51**, 2435 (1981)
41. V.Mlotkowska, A.Markowska. *Liebigs Ann. Chem.*, 1 (1984)

42. Е.Н.Расакина, Д.А.Предводителей, М.Б.Смирнов, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **20**, 38 (1984)
43. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, М.А.Маленковская, Е.Н.Расакина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **17**, 2524 (1981)
44. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Золотов. *Биоорг. химия*, **7**, 1100 (1981)
45. Д.А.Предводителей, Х.Х.Аларкон, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **6**, 1087 (1980)
46. Д.А.Предводителей, Т.Г.Чукбар, Т.П.Зеленева, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **17**, 1305 (1981)
47. Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **21**, 498 (1985)
48. Д.А.Предводителей, Е.Н.Расакина, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **13**, 710 (1987)
49. Д.А.Предводителей, Е.Н.Расакина, А.Р.Беккер, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **58**, 1504 (1988)
50. Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **17**, 1149 (1991)
51. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская. *Журн. общ. химии*, **62**, 1985 (1992)
52. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская. *Журн. общ. химии*, **66**, 100 (1996)
53. Д.А.Предводителей, М.А.Маленковская, А.Р.Беккер, Л.К.Васянина, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **27**, 1655 (1991)
54. М.А.Маленковская, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **27**, 1668 (1991)
55. Г.А.Савин, Д.А.Предводителей, Э.Е.Нифантьев. *Биоорг. химия*, **17**, 280 (1991)
56. Д.А.Предводителей, Г.А.Савин, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **62**, 2445 (1992)
57. P.Klotz, L.A.Cuccia, N.Mhamed, G.Just, R.B.Lennox. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2043 (1994)
58. J.M.Delfino, Ch.J.Stankovic, S.L.Schreiber, F.M.Richards. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2323 (1987)
59. K.Yamauchi, Y.Sakamoto, A.Moriya, K.Yamada, T.Hosokawa, T.Higuchi, M.Kinoshita. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3188 (1990)
60. Z.-C.Li, F.-M.Li, S.Arase, S.Takeoka, E.Tsuchida. *Chem. Lett.*, 2199 (1994)
61. K.Yamauchi, M.Hihara, M.Kinoshita, M.Watanabe, T.Kondo, S.Kuwahara. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 969 (1989)
62. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Г.А.Савин. *Биоорг. химия*, **17**, 126 (1991)
63. H.W.Post. *The Chemistry of the Aliphatic Orthoesters*. Reinold Publ., New York, 1943
64. K.C.Brannock. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4953 (1951)
65. В.В.Межерский, Е.П.Олехнович, Г.Н.Дорофеев. *Успехи химии*, **42**, 896 (1973)
66. H.Böhne, H.Neidin. *Berichte*, **95**, 1859 (1962)
67. H.Cohen, J.D.Mier. *Chem. Ind. (London)*, 349 (1965)
68. R.P.Narain, R.C.Mehrotra. *Indian. J. Chem.*, **4**, 538 (1966)
69. С.В.Рогожин, Ю.А.Давидович, В.В.Коршак. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2858 (1969)
70. Ю.А.Давидович, Л.А.Павлова, С.В.Рогожин. *Журн. орг. химии*, **14**, 664 (1978)
71. Д.А.Предводителей, Г.А.Савин, Э.Е.Нифантьев. *Журн. общ. химии*, **62**, 2008 (1992)
72. Э.Е.Нифантьев, Д.А.Предводителей, Г.А.Савин. *Докл. АН СССР*, **320**, 905 (1991)
73. Д.А.Предводителей, Г.А.Савин, Э.Е.Нифантьев. *Журн. орг. химии*, **31**, 504 (1995)
74. N.S.Chandrakumar, J.Hajdu. *J. Org. Chem.*, **48**, 1197 (1983)
75. M.L.Garcia, J.Pascual, G.González, A.Palomer, M.Cabré, J.A.Andreu, D.Mauleón, G.Carganico. *Synth. Commun.*, **23**, 3165 (1993)
76. E.E.Nifant'ev, M.P.Korot'ev, S.A.Lysenko, N.K.Kochetkov. *Carbohydr. Res.*, **111**, 67 (1982)

ACYLATION OF ACETALS AND RELATED GEMINAL SYSTEMS. USAGE OF THIS REACTION IN THE SYNTHESIS OF PHOSPHOLIPIDS

E.E.Nifant'ev, D.A.Predvoditelev

*V.I.Lenin Moscow State Pedagogical University, Department of Chemistry
3, Nesvizhskii per., 119021 Moscow, Russian Federation, Fax +7(095)246-7766*

Synthetic possibilities for acylation of acetals, orthoesters and oxazolines are considered. The main attention is concentrated on the application of this reaction in the design of glycerophosphatides and other types of phospholipids. It is shown that the use of the acylation of the above geminal alkoxides in fine organic synthesis allows to optimise the strategy of the synthesis of polyfunctional ester systems.

Bibliography — 76 references.

Received 16th October 1996