



УДК 547.952/953.057

© 1991 г.

*А. Ю. Франтова, А. С. Бушнев, Е. Н. Звонкова,
В. И. Швец*

Н-ФОСФОНАТНЫЙ И ФОСФИТТРИЭФИРНЫЙ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ СФИНГОФОСФОЛИПИДОВ

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

С использованием Н-фосфонатного и фосфиттриэфирного методов фосфорилирования осуществлены синтезы сфингомиелина, сфингоэтанолamina, тионаналогов сфингомиелина и сфингоэтанолamina и диметильного аналога сфингомиелина.

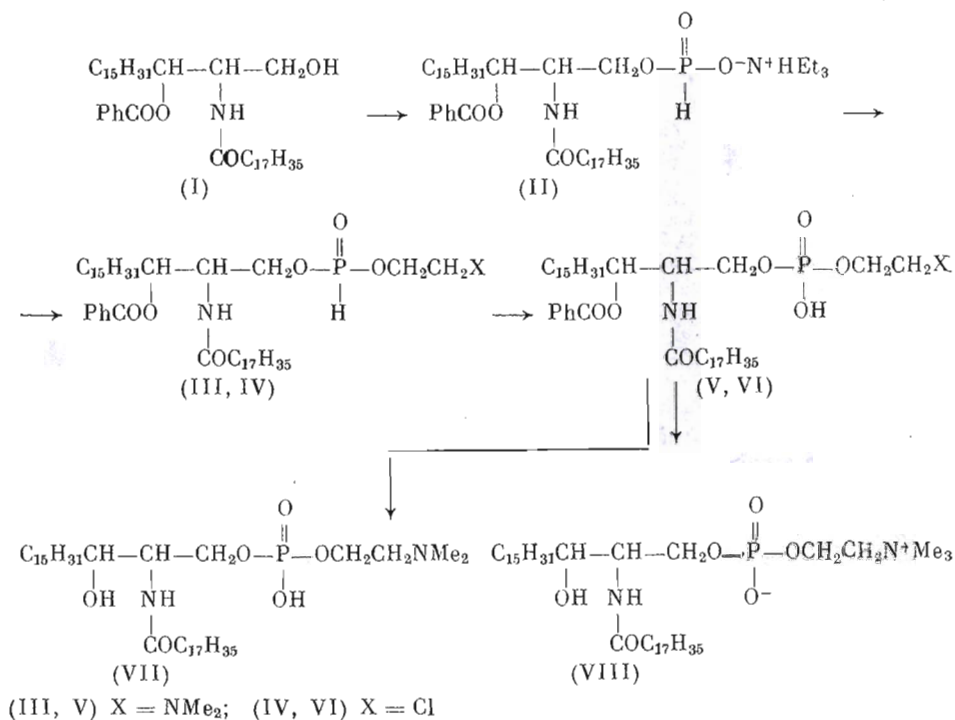
Многие природные биологически активные соединения существуют в виде эфиров фосфорной кислоты и при их химическом синтезе фосфатное звено обычно вводится в виде защищенных производных фосфорной кислоты, защитные группы в которых должны быть устойчивыми не только при фосфорилировании, но селективно и количественно удаляться в мягких условиях. Не все известные методы фосфорилирования применимы к синтезу лабильных природных соединений, в том числе и сфингофосфолипидов. Создание фосфодиэфирной структуры сфингофосфолипидов из исходной молекулы церамида с защищенной вторичной гидроксильной группой до недавнего времени было принято осуществлять двумя путями — либо фосфорилированием 3-бензоильных (реже 3-ацетильных) производных церамидов моноалкилфосфодихлоридами с последующей модификацией нецерамидного алкильного остатка, либо реакциями 3-бензоилцерамид-1-фосфатов или соответствующих пиродифосфатов с защищенными спиртовыми компонентами [1, 2]. Эти методы, включающие в себя стадии фосфорилирования 3-защищенных церамидов, дают неплохие результаты. Однако их проведение часто осложняется образованием побочных продуктов вследствие соседства в молекулах исходных защищенных церамидов амидной и гидроксильной групп, что обуславливает их способность легко превращаться в оксазолиновые производные под действием большинства фосфорилирующих и конденсирующих реагентов [2]. Поэтому создание церамидфосфатных связей возможно только в строго контролируемых условиях — при пониженной температуре, большом избытке фосфорилирующего реагента хлорфосфатного типа и при небольшой продолжительности самого процесса фосфорилирования. По этим причинам применение для синтеза сфингофосфолипидов более сложного строения альтернативных методов фосфорилирования соединениями трехвалентного фосфора, разработанных и нашедших широкое применение в химии олигонуклеотидов, представляет большой интерес.

Настоящая работа посвящена изучению условий Н-фосфонатного и фосфиттриэфирного методов фосфорилирования 3-бензоилцерамидов. Первый подход привлекает доступностью реагентов, их высокой активностью и простотой экспериментального осуществления, что уже было продемонстрировано на примере синтеза нуклеотидов [3, 4] и глицерофосфолипидов [5]. Метод заключается в использовании на стадии создания фосфодиэфирной структуры Н-фосфонатов, легко получающихся фосфитили-

Сокращения: TPS — 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорид; PivCl — пивалоилхлорид; SCP — 2-хлоро-4Н-1,3,2-бензодифосфорин-4-он (салицилхлорфосфит); NpCl — 5,5-диметил-2-оксо-2-хлоро-1,3,2-диоксафосфоринан.

рованием гидроксильной группы субстрата фосфотрихлоридом в присутствии имидазола [5—7] или салицилхлорфосфитом (SCP) [8] в качестве фосфорилирующих реагентов. Преимуществами метода являются также устойчивость Н-фосфонатов, что позволяет выделять их в индивидуальном состоянии колоночной хроматографией, а также простота последующих превращений в конечные продукты с применением конденсирующих реагентов. Этим способом исходя из рацемического 3-бензоилцерамида (I) мы осуществили синтезы N,N-диметильного аналога дигидросфингомиелина (VII) и дигидросфингомиелина (VIII) (схема 1). Оба соединения ранее были получены как хлорфосфатным методом (фосфорилированием с β-хлорэтилфосфодихлоридом и последующим замещением галогена на триметиламинную или диметиламинную группы) [9, 10], так и через промежуточные рацемические фосфаты или пиррофосфаты 3-бензоилцерамида [10, 11].

Схема 1



Фосфитилирование 3-бензоилцерамида (I) осуществляли в условиях, описанных в работах [5, 6, 8], — с использованием 2—3-кратного избытка треххлористого фосфора или SCP при 0°С с последующим разложением реакционной массы смесью воды с триэтиламинном. В обоих случаях образующийся Н-фосфонат (II) выделяли в виде кристаллической триэтиламониевой соли после колоночной хроматографии на силикагеле с выходами 80—90%. Данные ³¹P-ЯМР-спектроскопии соединения (II) (см. табл. 1) свидетельствуют о направленности реакции фосфитилирования в указанных условиях и отсутствии побочных продуктов. Строение Н-фосфоната (II) подтверждается также данными ¹H-ЯМР- и ИК-спектроскопии (см. табл. 2 и 3). Последующее превращение Н-фосфоната (II) в Н-фосфонатдиэфиры (III) и (IV) проводили реакциями с диметиламиноэтанолом и β-хлорэтанолом в пиридине в присутствии в качестве конденсирующих реагентов хлорангидридов TPS, PivCl или NpCl. Диэфиры (III) и (IV) без выделения в индивидуальном состоянии окисляли добавлением воды в водном пиридине, а образующиеся продукты (V) и (VI) выделяли хроматографией на силикагеле. Данные ³¹P-, ¹H-ЯМР- и ИК-спектроскопии, подтверждающие строение этих соединений, приведены в табл. 1—3. Сфингомиелин (VIII) получали из фосфодиэфира (VI) по методу [9].

Данные спектров ^{31}P -ЯМР синтезированных соединений

Соединение	δ , м.д.
II	7,20 ($^1J_{\text{PH}}$ 626 Гц)
V	0,8
VI	0,4
VIII	-0,97
IX	10,11 и 9,80 ($^1J_{\text{PH}}$ 701 Гц)
X	3,35
XI	63,69 и 63,41
XII	0,52
XIII	60,15
XV	60,04 и 59,80
XVI	150,5 и 149,8
XVII	148,4 и 147,6
XVIII	10,74 и 10,34 ($^1J_{\text{PH}}$ 706 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 11 Гц)
XIX	8,22 и 9,33 ($^1J_{\text{PH}}$ 718 Гц, $^3J_{\text{PH}}$ 10 Гц)
XX	141,06
XXI	141,20
XXII	141,1
XXIII	140,30
XXVI	-1,7
XXVII	0,98
XXVIII	180,8
XXIX	124,9
XXX	70,34 и 70,50
XXXI	68,26 и 68,45
XXXII	59,25 и 58,87
XXXIII	59,18 и 58,90

Среди активирующих агентов наиболее подходящим оказался хлорфосфат NpCl , являющийся устойчивым кристаллическим веществом, удобным в хранении и приготовлении [12]. Реакции конденсации с его использованием протекали за 1,0—1,5 ч без побочных превращений с выходами соединений (III) и (IV) 90% и выше. При использовании TPS значительно (до 40 ч) увеличилось время реакции, что привело в результате к окислительному фосфорилированию [13, 14] и уменьшению выходов до 50—60%. К тому же результату приводило повышение температуры реакции до 50° С (6 ч). PivCl , широко распространенный конденсирующий реагент в олигонуклеотидном синтезе, в нашем случае, по-видимому, оказался слишком реакционноспособным, в результате чего наблюдалось образование значительных количеств побочных продуктов и уменьшение выходов целевых соединений до 30—40%.

Следует также иметь в виду, что смешанные ангидриды, первоначально образующиеся при взаимодействии активирующих агентов (TPS или PivCl) с H -фосфонатами [15], довольно неустойчивы и могут вступать в дальнейшее взаимодействие с избытком активирующего хлорангидрида с образованием бисацилфосфитов [3, 16], последующие превращения которых приводят к накоплению нежелательных продуктов. Образование диэфиров при реакции смешанного ангидрида фосфористой кислоты с OH -компонентом является для реакции конденсации лимитирующей стадией и, по-видимому, нуклеофильно катализируемой. Поэтому путем решения этой проблемы (кроме снижения избытка конденсирующего реагента и применения агентов с объемистыми заместителями) может быть использование более слабого, чем пиридин, нуклеофила, что должно снизить скорость образования бисацилфосфита в процессе преактивации H -фосфоната пивалоилхлоридом или другим активирующим хлорангидридом. H -Фосфонатный метод тем не менее привлекает также отсутствием необходимости защит у атома фосфора, что упрощает удаление защитных групп в других положениях искомого соединения, и при соответствующем подборе активирующего агента (в данном случае NpCl) реакция конденсации с OH -компонентом будет проходить быстро и селективно.

Данные спектров ¹H-ЯМР синтезированных соединений

Соединение	δ, м.д.
(II) (CDCl ₃)	8,0–7,40 (м, 5H, C ₆ H ₅), 8,30 (д, ¹ J _{PH} 626 Гц, P–H, 1H), 6,87 (кв, 1H, NH амида), 5,28 (кв, 1H, 3-CH), 4,40 (м, 1H, 2-CH), 3,93 (м, 2H, 1-CH ₂), 3,43 (м, 1H, N ⁺ H), 3,0 (м, 6H, α-CH ₂), 2,17 (т, 2H, 3'-CH ₂), 1,92 (м, 9H, β-CH ₂), 1,70 (м, 2H, 4-CH ₂), 1,60 (м, 2H, 4'-CH ₂), 1,22 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 0,85 (т, 6H, CH ₃)
(VIII) (CDCl ₃ -CD ₃ OD, 1 : 1)	4,22 (м, 2H, α-CH ₂), 4,12 (м, 1H, 3-CH), 3,88 (м, 2H, 1-CH ₂), 3,62 (м, 1H, 2-CH), 3,56 (м, 2H, β-CH ₂), 3,20 (с, 9H, γ-CH ₃), 2,20 (т, 2H, 3'-CH ₂), 1,57 (4H, м, 4-CH ₂ , 4'-CH ₂), 1,26 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 0,85 (т, 6H, CH ₃)
(IX) (CDCl ₃)	7,95–7,20 (м, 15H, C ₆ H ₅), 6,90, 6,84 (2д, ¹ J _{PH} 715 Гц, P–H, 1H), 5,22 (кв, 1H, 3-CH), 4,48 (м, 1H, 2-CH), 4,15 (м, 2H, α-CH ₂), 4,08 (м, 2H, 1-CH ₂), 2,75 (м, 2H, β-CH ₂), 2,15 (м, 2H, 3'-CH ₂), 1,70 (м, 2H, 4-CH ₂), 1,55 (м, 2H, 4'-CH ₂), 1,20 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 0,84 (т, 6H, CH ₃)
(XV) (CDCl ₃ -CD ₃ OD, 1 : 1)	4,25 (м, 2H, α-CH ₂), 4,10 (м, 3H, 3-CH, 1-CH ₂), 3,58 (м, 1H, 2-CH), 3,12 (т, 2H, β-CH ₂), 2,20 (т, 2H, 3'-CH ₂), 1,58 (м, 2H, 4-CH ₂), 1,50 (м, 2H, 4'-CH ₂), 1,26 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 0,85 (т, 6H, CH ₃)
(XVI) (CDCl ₃)	8,00–7,50 (м, 5H, C ₆ H ₅), 6,30 и 6,00 (2д, 1H, N–H), 5,25 (м, 1H, 3-CH), 4,40 (м, 1H, 2-CH), 3,53 (м, 2H, α-CH), 3,38 (м, 3H, OCH ₃), 2,21 (м, 2H, 3'-CH ₂), 1,74 (м, 4H, 4-CH ₂ , 4'-CH ₂), 1,30 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄ , 12H, β-CH ₃), 0,88 (т, 3H, CH ₃)
(XVII) (CDCl ₃)	8,0–7,40 (м, 5H, C ₆ H ₅), 6,12 (д, 1H, NH), 5,27 (кв, 1H, 3-CH), 4,45 (м, 1H, 2-CH), 3,83 (кв, 2H, α-CH ₂), 3,71 (кв, 2H, 1-CH ₂), 3,50 (м, 2H, α'-CH), 2,60 (т, 2H, β-CH ₂), 2,22 (т, 2H, 3'-CH), 1,75 (м, 2H, 4-CH ₂), 1,60 (м, 2H, 4'-CH ₂), 1,25 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 1,10 (м, 12H, CH ₃), 0,90 (т, 6H, CH ₃ цепи)
(XVIII) (CDCl ₃ -CD ₃ OD, 2 : 1)	7,90–7,35 (м, 5H, C ₆ H ₅), 6,61 и 6,57 (2д, ¹ J _{PH} 712 Гц, ³ J _{PH} 11 Гц, P–H, 1H), 5,10 (кв, 1H, 3-CH), 4,32 (м, 1H, 2-CH), 4,0 (м, 2H, 1-CH ₂), 3,18 (м, 3H, α-CH ₃), 2,06 (т, 2H, 3'-CH ₂), 1,58 (м, 2H, 4-CH ₂), 1,46 (м, 2H, 4'-CH ₂), 1,10 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 0,70 (т, 6H, CH ₃)
(XIX) (CDCl ₃ -CD ₃ OD, 2 : 1)	7,85–7,30 (м, 5H, C ₆ H ₅), 6,72 и 6,67 (2д, ¹ J _{PH} 726 Гц, ³ J _{PH} 10 Гц, P–H, 1H), 5,08 (кв, 1H, 3-CH), 4,31 (м, 1H, 2-CH), 4,12 (м, 2H, 1-CH ₂), 3,95 (м, 2H, α-CH ₂), 2,59 (кв, 2H, β-CH ₂), 2,09 (т, 2H, 3'-CH ₂), 1,56 (м, 2H, 4-CH), 1,45 (м, 2H, 4'-CH), 1,10 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 0,72 (т, 6H, CH ₃)
(XXVII) (CDCl ₃ -CD ₃ OD, 1 : 1)	8,00–7,50 (м, 5H, C ₆ H ₅), 5,25 (кв, 1H, 3-CH), 4,39 (м, 1H, 2-CH), 4,16 (м, 2H, α-CH ₂), 3,97 (м, 2H, 1-CH ₂), 3,52 (м, 2H, β-CH ₂), 2,20 (т, 2H, 3'-CH ₂), 1,70 (м, 2H, 4-CH ₂), 1,53 (м, 2H, 4'-CH ₂), 1,30 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 0,95 (т, 6H, CH ₃)
(XXXII) (CDCl ₃ -CD ₃ OD, 2 : 1)	7,80–7,30 (м, 5H, C ₆ H ₅), 5,08 (кв, 1H, 3-CH), 4,20 (м, 2H, α-CH ₂), 4,05 (м, 2H, 1-CH ₂), 3,75 (м, 1H, 2-CH), 3,25 (м, 2H, β-CH ₂), 2,94 (с, 9H, γ-CH ₃), 1,98 (т, 2H, 3'-CH ₂), 1,43 (м, 2H, 4-CH ₂), 1,32 (м, 2H, 4'-CH ₂), 1,0 (м, 54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₄), 0,60 (т, 6H, CH ₃)
(XXXIII) (CDCl ₃ -CD ₃ OD, 2 : 1)	4,30 (м, 2H, α-CH ₂), 4,20 (м, 1H, 3-CH), 3,85 (м, 2H, 1-CH ₂), 3,57 (м, 3H, 2-CH, β-CH ₂), 3,18 (с, 9H, γ-CH ₃), 2,15 (т, 2H, 3'-CH ₂), 1,57 (м, 2H, 4-CH ₂), 1,50 (м, 2H, 4'-CH ₂), 1,22 (54H, (CH ₂) ₁₃ и (CH ₂) ₁₅), 0,83 (т, 6H, CH ₃)

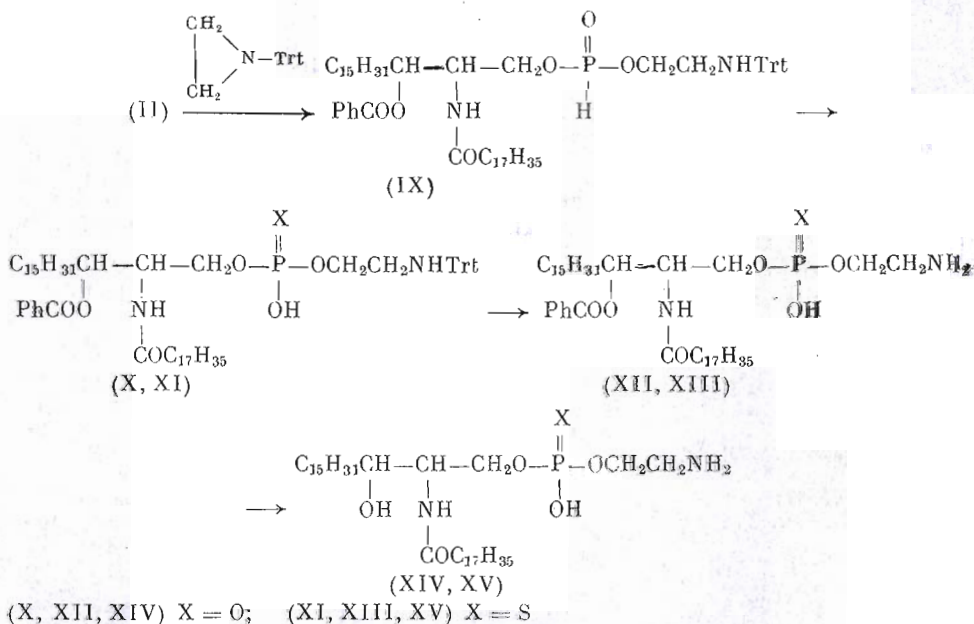
С использованием Н-фосфонатного метода фосфорилирования нами были осуществлены синтезы сфингоэтаноламинов (XIV) и (XV), заключающиеся во введении аминоэтильного остатка реакцией Н-фосфоната (II) с тритилазиридином (схема 2). Данные превращения подобны синтезу сфингоэтаноламина (XIV) [17], ранее осуществленному по методу Анейя и др. [18], но отличаются от синтеза [17] и других известных способов получения сфингоэтаноламинов [19] возможностью получения тионпроизводных,

Данные спектров ИК синтезированных соединений

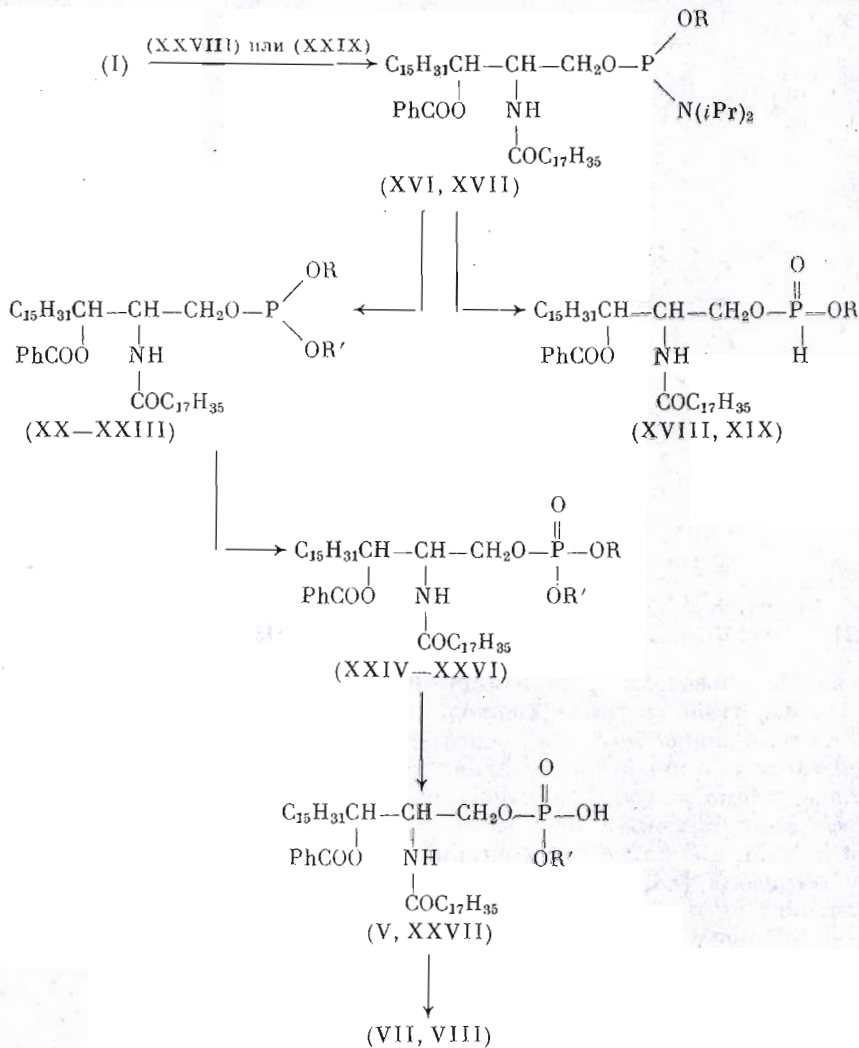
Соединение	см ⁻¹
(II)	3300 шир., 2430 сл., 1720 с., 1625 с., 1520 с., 1280 с., 1200 с., 1100 шир., 1160 шир., 1110 с., 1060 с., 810 ср.
(V)	3300 с., 1730 с., 1650 с., 1550 с., 1220 с., 1070 шир.
(VI)	3300 с., 1720 с., 1650 с., 1550 с., 1260 с., 1225 с., 1100 с., 1050 шир.
(VIII)	3300 шир., 1640 с., 1545 с., 1240 шир., 1090 шир., 1040 шир., 830 ср.
(IX)	3380 шир., 2410 сл., 1715 с., 1640 с., 1540 с., 1460 с., 1270, 1180, 1110 шир., 1070 шир., 1020 с.
(XIV)	3300 шир., 1640 с., 1560 с., 1230 с., 1080 шир., 1030 шир., 840 ср.
(XVI)	3300 с., 1710 с., 1630 с., 1540 с., 1260 с., 1190 с., 1100 с., 1060 с., 1020 с., 710 с.
(XVII)	3250 с., 2220 сл., 1715 с., 1630 с., 1540 с., 1260 шир., 1170 с., 1100 с., 1040 шир., 820 ср., 710 с.
(XVIII)	3330 с., 2420 сл., 1710 с., 1650 с., 1530 с., 1260 с., 1180 ср., 1140 с., 1050 шир., 810 с.
(XIX)	3310 с., 2420 сл., 2320 сл., 1715 с., 1640 с., 1540 с., 1260 с., 1110 с., 1070 шир., 830 ср.
(XXVII)	3240 с., 1720 с., 1640 с., 1560 с., 1250 с., 1180 ср., 1080 шир., 1050 шир., 820 ср.
(XXXII)	3360 шир., 1720 с., 1645 с., 1540 с., 1270 с., 1160 шир., 1110 шир., 1050 шир., 810 ср., 640 ср.
(XXXIII)	3300 шир., 1640 с., 1540 шир., 1260 шир., 1160 шир., 1090 шир., 1050 шир., 650 ср.

Строение промежуточных соединений — диэфира (IX), продуктов окисления (X) и (XI) и конечного тионсфингоэтаноламина (XV) — подтверждено данными ³¹P-, ¹H-ЯМР и ИК-спектроскопии; строение сфингоэтаноламина (XIV) подтверждено сравнением с литературными данными [17].

Схема 2



Более сложным представляется альтернативный метод получения диэфиров фосфорной кислоты — фосфиттриэфирный, посредством селективного присоединения алкоксильной функции к атому фосфора фосфорамидита [20, 21]. Такой синтез требует более тщательного экспериментального исполнения и предусматривает наличие специально синтезируемого фосфорилирующего агента. По этому методу нами осуществлен синтез сфинго-



(XXVIII) = $i\text{Pr}_2\text{N}-\text{P}(\text{OMe})\text{Cl}$

(XXIX) = $(i\text{Pr}_2\text{N})_2\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$

(XVI, XVIII, XX, XXI, XXIV) R = Me

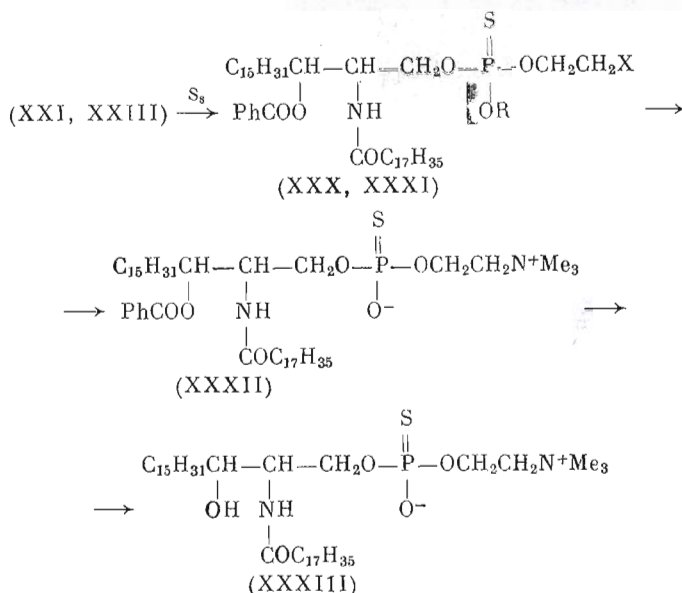
(XVII, XIX, XXII, XXIII, XXV, XXVI) R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$

(V, XX, XXII, XXIII, XXIV, XXV) R' = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$

(XXI, XXIII, XXVI) R' = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{Me}_3\text{Ts}^-$

(XXVII) R' = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{Me}_3$

фосфолипидов (VII) и (VIII) (схема 3) и тионового аналога сфингомиелина (XXXIII) (схема 4). Ранее Брузжиком и др. [22, 23] были синтезированы ненасыщенные сфингомиелины фосфорилированием хлор(N,N -диизопропиламино)метоксифосфином (XXVIII). Этим же методом были осуществлены синтезы ряда глицерофосфолипидов [24—26]. Все эти синтезы отличаются высокими выходами на ключевых стадиях построения фосфодиаэфирной структуры молекул фосфолипидов, а также возможностью создания тио- и селенфосфодиаэфирной структуры. Для превращения 3-бензоилцерамида (I) в фосфорамидиты (XVI) и (XVII) мы применили два фосфорилирующих реагента с различными защитными алкоксигруппами у атома фосфора: хлор(N,N -диизопропиламино)метоксифосфин (XXVIII) и бис(N,N -диизопропиламино)-2-цианэтоксифосфин (XXIX). Первый является высокоактивным монофункциональным фосфитилирующим агентом, однако удаление метильной защиты с фосфотриэфира проводится обычно обработкой неприятно пахнущим тиофенолом [27] или триметиламином, что огра-



(XXX) R = Me, X = N⁺Me₃Ts⁻

(XXXI) R = CH₂CH₂CN, X = N⁺Me₃Ts⁻

ничивает использование реагента для синтеза в растворе. Удаление цианэтильной защитной группы происходит обычно в мягких щелочных условиях [28], что можно совместить со снятием бензонильной группы в положении С3 церамида на последних стадиях синтеза.

Общая схема синтеза заключается в конденсации 3-бензоилцерамида (I) с фосфорилирующим реагентом (XXVIII) в присутствии третичного амина [22, 24, 29] или с фосфорилирующим реагентом (XXIX) в присутствии тетразола [28, 30] или его диизопропиламмониевой соли [6, 31] как мягкого кислотного катализатора. Продукты рассматриваемых реакций — фосфорамидиты (XVI) и (XVII) — получали в чистом виде после колоночной хроматографии с выходами более 90%. Тщательно высушенные фосфорамидиты вводили в реакцию со вторым гидроксильным компонентом (N,N-диметиламиноэтанолом, тозилатом холина) в присутствии 2–3 эквивалентов тетразола. За ходом реакций следили хроматографически и с помощью спектроскопии ³¹P-ЯМР.

Последующие реакции окисления *трет*-бутилгидроперекисью соединений (XX)–(XXIII) проводили без выделения их в индивидуальном состоянии. Строение образующихся фосфотриэфиров (XXIV)–(XXVI) также подтверждается данными ³¹P-ЯМР-спектроскопии. Обработкой промежуточных соединений (XXI) и (XXIII) избытком элементарной серы нами были получены тиофосфотриэфиры (XXX) и (XXXI) соответственно. Последние достаточно было обработать безводным *трет*-бутиламином для удаления метильной и цианэтильной защитных групп с тиофосфата. Для удаления цианэтильной защитной группы с фосфотриэфиров (XXV) и (XXVI) также не требуется жестких условий [32] и оказывается достаточной кратковременная обработка триэтиламином или *трет*-бутиламином. Фосфорильное соединение (XXIV) более устойчиво и требует применения либо более сильного нуклеофила, либо повышенной температуры и более долгого реакционного времени для снятия метильной защитной группы с фосфата [27, 33].

Следует иметь в виду, что удаление защитных групп проводится с соединений, представляющих собой лабильные фосфотриэфиры, что было показано ранее [2]. В связи с этим во избежание побочного их превращения в оксазолиновые производные 3-бензоилцерамида эти операции нужно проводить в достаточно мягких условиях. Поэтому применение фосфорилирующего реагента (XXIX) для создания фосфодиефирной структуры

исходя из 3-защищенного церамида кажется нам наиболее удачным. Полученные 3-бензоильные производные сфингомиелина (XXVII) и тионсфингомиелина (XXXII) превращали в искомые соединения (XVIII) и (XXXIII) стандартной обработкой 0,1 н. раствором метилата натрия в смеси метанол — хлороформ.

Важно отметить, что на выходы целевых веществ на всех стадиях сильно влияет наличие следов воды или других протонных примесей в реагентах и растворителях. Основными продуктами гидролиза фосфорамидитов (XVI) и (XVII) вследствие присутствия следов воды являются Н-фосфонатдиэфиры (XVIII) и (XIX) соответственно (см. схему 3). Для подтверждения эти соединения получены специально гидролизом фосфорамидитов (XVI) и (XVII) в присутствии тетразола. Их структура доказана данными ^{31}P - и ^1H -ЯМР-спектроскопии (см. табл. 1 и 2).

Фосфиттриэфирный метод создания фосфодиэфирной структуры, несмотря на сложность проведения, имеет ряд преимуществ перед Н-фосфонатным — высокую реакционную способность фосфорилирующих реагентов (в нашем случае фосфамидов (XXVIII) и (XXIX)) и промежуточных фосфорамидитов (XVI) и (XVII), отсутствие побочных превращений на стадии конденсации, быстрое протекание реакций фосфорилирования и конденсации с участием нецерамидного спиртового компонента, более легкое и быстрое проведение реакций окисления триэфиров кислородом или серой.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H -ЯМР записывали на импульсном ЯМР-спектрометре Bruker MSL-200 (ФРГ) с рабочей частотой 200 МГц в дейтерированных растворителях с гексаметилдисилоксаном в качестве внешнего стандарта. Спектры ^{31}P -ЯМР записывали на спектрометре Bruker MSL-250 (ФРГ) с фурье-преобразованием на частоте 101,05 МГц в безводных органических растворителях с широкополосным гетероядерным подавлением спин-спинового взаимодействия ^{31}P - $\{^1\text{H}\}$ (для соединений со связью P—H также и без подавления); сдвиги приведены относительно 85% ортофосфорной кислоты (внешний стандарт).

ИК-Спектры получены на приборе Shimadzu IR-435 (Япония) в вазелиновом масле для кристаллических веществ и в пленке для маслообразных.

Колоночную хрома тографию проводили на силикагеле L 40/100 Chromarol, ЧСФР). ТСХ осуществляли на стеклянных пластинках с силикагелем марки КСКГ 5/20 мкм (р/к «Ляэне Калур», ЭССР) в системах растворителей: хлороформ — метанол — 25% водный аммиак, 30 : 5 : 1 (А); хлороформ — метанол — вода, 66 : 33 : 4 (Б); гексан — триэтиламин, 20 : 1 (В); гексан — этилацетат — триэтиламин, 10 : 2 : 0,5 (Г); хлороформ — метанол, 80 : 20 (Д); этилацетат — гексан — уксусная кислота, 3 : 1 : 0,1 (Е); этилацетат — гексан, 1 : 1 (Ж); обнаружение пятен — молибденовым реактивом с прокаливанием при 250—300° С. Температуры плавления измеряли на приборе Voetius (ГДР). Ацетонитрил, триэтиламин, диизопропиламин, диизопропилэтиламин, тетрагидрофуран (ТНФ), толуол очищали кипячением и перегонкой над гидридом кальция. Пиридин очищали от аминов кипячением с *n*-толуолсульфокислотой и последующей перегонкой над металлическим натрием. Хлористый метилен перегоняли над пятиокисью фосфора непосредственно перед использованием. Имидазол кристаллизовали из сухого толуола, TPS — из сухого гексана. Тетразол сушили многократным переупариванием с сухим ацетонитрилом. Рацемический 3-бензоилцерамид (I) с т. пл. 78—80° С получали по методу Шаширо и др. [1]. Салицилхлорфосфит синтезирован по методу [34], фосфорилирующие агенты NPrCl — по методу [12], хлор(N,N-диизопропиламино)метоксифосфин и бис(N,N-диизопропиламино)-2-цианозтоксифосфин — по методам [35, 36] и [37, 38] соответственно. Диизопропиламмонийтетразолид получали по методу [6]. Данные элементного анализа соединений (V), (VI), (VIII), (XV), (XVI), (XVII), (XXVII), (XXXII) и (XXXIII) на С, Н, N, P и S удовлетворительно совпали с вычисленными значениями.

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-Н-фосфонат, триэтиламмониевая соль (II). А. К раствору 0,69 г (10,13 ммоль) имидазола в 5 мл хлористого метилена при 0° С прибавляли по каплям 0,19 мл (2,25 ммоль) фосфотрихлорида и 0,84 мл (6,0 ммоль) триэтиламина, перемешивали 10 мин, температуру понижали до -10° С, в течение 30 мин прибавляли раствор 0,5 г (0,75 ммоль) 3-бензоилцерамида (I) в 10 мл хлористого метилена, через 1 ч реакционную массу разлагали добавлением 5 мл воды, разбавляли 100 мл смеси хлороформ — триэтиламин (97 : 3), промывали водой (2 × 50 мл), упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, вымывая продукт смесью хлороформ — метанол — триэтиламин, 50 : 1 : 1. Выход 0,52 г (85%), т. пл. 40,0—40,5° С (без кристаллизации).

Б. К раствору 0,5 г (0,75 ммоль) 3-бензоилцерамида (I) в 5 мл THF по каплям прибавляли 0,57 мл (7,0 ммоль) пиридина, затем раствор 0,76 г (3,75 ммоль) SCP в 5 мл THF, через 30 мин смесь разбавляли 100 мл смеси хлороформ — триэтиламин — вода (95 : 3 : 2), промывали водой (3 × 50 мл), упаривали в вакууме, из остатка хроматографией (см. А) выделяли 0,52 г (85%) продукт (II). R_f 0,4 (А). Т. пл. 40—40,5° С.

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-(2-N,N-диметиламиноэтил)фосфат (V). А. К раствору 0,12 г (0,14 ммоль) триэтиламмониевой соли Н-фосфоната (II) в 1 мл пиридина прибавляли 0,04 мл (0,4 ммоль, 3 экв.) диметиламиноэтанола и 75 мг (0,4 ммоль, 3 экв.) $NPCl$, через 1,5 ч добавляли 1 мл 0,2 М раствора I_2 в смеси THF — пиридин — вода (5 : 5 : 1), выдерживали 15 мин, реакционную смесь разбавляли хлороформом, промывали раствором бисульфита натрия, органический слой сушили сульфатом натрия, упаривали, остаток хроматографировали, элюируя продукт смесью хлороформ — метанол — вода, 100 : 25 : 2. Выход 98 мг (90%), R_f 0,3 (А). Т. пл. 90—92° С. Лит. данные [20]: т. пл. 91—92,5° С.

Б. К раствору 0,493 г (0,59 ммоль) триэтиламмониевой соли Н-фосфоната (II) в пиридине прибавляли 0,24 мл (2,4 ммоль) диметиламиноэтанола и 0,22 мл (1,76 ммоль) $PivCl$, через 6 ч реакционную смесь разлагали водой, обрабатывали 0,2 М раствором I_2 в смеси THF — пиридин — вода, 5 : 5 : 0,1, выделяли (см. метод А). Выход 0,27 г (56%).

В. Аналогично методике Б проводили синтез с использованием TPS в качестве активирующего агента. Выход 65%.

Г. Получали из амидофосфита (XVII), как описано для фосфолипида (XXVII), с использованием на стадии конденсации N,N-диметиламиноэтанола. Выход 65%.

Д. Получали из амидофосфита (XVI) аналогично синтезу фосфодиэфира (XXVII) с использованием на стадии конденсации N,N-диметиламиноэтанола. Фосфотриэфир (XXIV) растворяли в смеси хлористый метилен — трет-бутиламин (1 : 3), выдерживали 24 ч, растворитель удаляли, остаток хроматографировали, вымывая вещество смесью хлороформ — метанол — вода, 100 : 25 : 2. Выход 50%.

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-(2-хлорэтил)фосфат (VI) получали аналогично фосфату (V) с TPS в качестве активирующего агента и заменой диметиламиноэтанола β-хлорэтанолом. Выход 50%, т. пл. 97—98° С (хлороформ — ацетон). Лит. данные [20]: т. пл. 97—98° С. R_f 0,30 (А).

2-Стеароил-гас-сфинганин-1-(2-N,N-диметиламиноэтил)фосфат (VII) получали из фосфодиэфира (V) обработкой метилатом натрия в метаноле по методу [19].

2-Стеароил-гас-сфинганин-1-фосфолин (VIII). А. Получали кватернизацией диэфира (VI) под действием триметиламина в соответствии с [9].

Б. Получали из производного (XXVII) обработкой метилатом натрия в метаноле, как описано для фосфата (XXXIII). Выход 97%, т. пл. 197—198° С, R_f 0,2 (Б).

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-(N-трифенилметиламиноэтил)-Н-фосфонат (IX). К раствору 0,12 г (0,14 ммоль) Н-фосфоната (II) в 3 мл смеси CH_2Cl_2 — THF (1 : 1) добавляли 0,1 г (0,35 ммоль) N-третилазиридина; смесь выдерживали 20 ч при 20—25° С, растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, вымывая продукт смесью гексан — этилацетат (2 : 1). Выход 0,12 г (80%), R_f 0,6 (Ж).

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-тионфосфоэтаноламин (XIII). К раствору 0,1 г (0,1 ммоль) фосфоната (IX) в 3 мл смеси толуол — пиридин (1 : 1) добавляли 0,07 г (2 ммоль) серы, выдерживали 12 ч при 20° С, упаривали, несколько раз упаривали с толуолом, остаток (тиондиэфир (XI), R_f 0,73 и 0,79 (смесь диастереомеров по фосфору) (A)) растворяли в 2 мл хлороформа, добавляли 2 мл 95% CH_3COOH , кипятили 2,5 ч, разбавляли 30 мл хлороформа, органический слой промывали водой, упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле, вымывая вещество смесью хлороформ — метанол, 10 : 1. Выход 0,40 г (51%), R_f 0,3 (A) и 0,76 (D).

2-Стеароил-гас-сфинганин-1-фосфоэтаноламин (XIV). К раствору 0,10 г (0,1 ммоль) диэфир-Н-фосфоната (IX) в 2 мл THF прибавляли 3 мл 0,5 М раствора йода в смеси THF — пиридин — вода (5 : 5 : 1), выдерживали 4 ч при 20° С, реакционную массу разбавляли 50 мл хлороформа, промывали раствором бисульфита натрия (5 мл насыщенного раствора в 30 мл воды), сушили сульфатом натрия, упаривали, остаток (соединение (X), R_f 0,7 (A)) растворяли в 2 мл хлороформа, добавляли 2 мл 95% CH_3COOH , смесь кипятили 2,5 ч, разбавляли 30 мл хлороформа, промывали водой, органический слой упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле, вымывая продукт смесью хлороформ — метанол, 10 : 3. Полученный таким образом 3-бензоилцерамидфосфоэтаноламин (XII), R_f 0,7 (B), растворяли в 2 мл смеси хлороформ — метанол (1 : 1), добавляли 2 мл 0,2 М раствора метилата натрия в метаноле, через 2 ч реакционную смесь нейтрализовали уксусной кислотой, разбавляли хлороформом, промывали водой, упаривали, остаток кристаллизовали из смеси хлороформ — метанол, 1 : 4. Выход 0,54 г (80% на фосфонат (IX), R_f 0,55 (B) [17].

2-Стеароил-гас-сфинганин-1-тионфосфоэтаноламин (XV) получали из производного (XIII) аналогично фосфолипиду (XXXIII). Очистку продукта проводили хроматографией на силикагеле, элюируя вещество смесью хлороформ — метанол, 10 : 2. Выход 97%. Т. пл. 167—168° С, R_f 0,7 (B) и 0,4 (D).

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-(N,N-диизопропиламино)метилфосфит (XVI). К раствору 0,5 г (0,75 ммоль) тщательно высушенного над P_2O_5 в вакууме (10 Па) 3-бензоилцерамида (I) в 5 мл хлористого метилена в атмосфере аргона шприцем через резиновую пробку вносили 0,44 мл (3,0 ммоль) диизопропилэтиламина и 0,3 мл (1,5 ммоль) хлор-(N,N-диизопропиламино)метоксифосфина (XXVIII), через 1 ч реакционную массу разлагали 0,5 мл метанола, разбавляли хлороформом, промывали 10% NaHCO_3 , насыщенным NaCl , хлороформный раствор сушили сульфатом натрия, упаривали, остаток хроматографировали, элюируя продукт смесью гексан — триэтиламин (96 : 4). Выход 0,56 г (90%). Т. пл. 33—34° С, R_f 0,60 и 0,66 (B) (смесь диастереомеров по фосфору).

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-(N,N-диизопропиламино)цианоэтилфосфит (XVII). К раствору тщательно высушенных в вакууме (10 Па), над P_2O_5 0,5 г (0,75 ммоль) 3-бензоилцерамида (I) и 86 мг (0,5 ммоль, 0,67 экв.) диизопропиламмонийтетразолида в сухом хлористом метилене в атмосфере аргона через резиновую пробку шприцем вносили 0,476 мл (1,5 ммоль, 2,0 экв.) бис(N,N-диизопропиламино)-2-цианоэтоксифосфина (XXIX), через 2 ч реакционную массу выливали в насыщенный раствор NaHCO_3 , экстрагировали хлористым метиленом, соединенные экстракты промывали насыщенным NaCl , сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали при ступенчатом элюировании системами растворителей гексан — этилацетат — триэтиламин, 10 : 1 : 0,5, 10 : 1,5 : 0,5 и 10 : 2 : 0,5. Выход 0,6 г (93%). Т. пл. 40,5—41,5° С. R_f 0,63 и 0,52 (Г) (смесь диастереомеров по фосфору).

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-(метил)-Н-фосфонат (XVIII). Раствор 0,33 г (0,44 ммоль) фосфорамидита (XVI) и 35 мг (0,5 ммоль) 10% водного тетразола в 4 мл THF и 4 мл ацетонитрила перемешивали 5 ч при 20—25° С, реакционную массу разбавляли хлороформом, органический слой промывали 10% NaHCO_3 , насыщенным NaCl , упаривали, трижды

кристаллизовали из смеси гексан — эфир, 2 : 1, Выход 0,17 г (58%), R_f 0,75 (E) и 0,55 (D).

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-(2-цианэтил)-Н-фосфонат (XIX). Раствор 0,56 г (0,65 ммоль) фосфорамидита (XVII) и 69 мг (0,98 ммоль) 10% водного тетразола в 5 мл THF и 7 мл ацетонитрила перемешивали 24 ч при 20—25° С, разбавляли хлороформом, промывали водой, хлороформный раствор сушили сульфатом натрия, упаривали, остаток трижды кристаллизовали из смеси гексан — эфир, 2 : 1. Выход 0,25 г (50%), т. пл. 84—85° С. R_f 0,64 (E).

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-фосфохолин (XXVII). К раствору 0,56 г (0,65 ммоль) тщательно высушенного в вакууме (10 Па) над P_2O_5 фосфорамидита (XVII) в 5 мл THF в атмосфере аргона через резиновую пробку шприцем вносили раствор 0,83 г (3,6 ммоль) тозилата холина в 10 мл ацетонитрила и 2 мл 0,5 М раствора тетразола (1 ммоль) в ацетонитриле. Через 2 ч упаривали реакционную смесь, содержащую фосфиттриэфир (XXIII) (выход 90% по данным ^{31}P -ЯМР-спектроскопии, R_f 0,40 (A)), повторно упаривали с сухим толуолом, остаток растворяли в том же растворителе, добавляли 0,16 мл (1,7 ммоль) *трет*-бутилгидроперекиси, гетерогенную смесь перемешивали при 20—25° С в течение 5 ч, упаривали, остаток (соединение (XXVI)) растворяли в хлороформе, промывали водой, упаривали, повторно упаривали с сухим толуолом, суспендировали в 5 мл хлористого метилена, добавляли 3 мл *трет*-бутиламина. Полученный раствор выдерживали 3 ч при 20—25° С, упаривали, остаток хроматографировали, вымывая вещество смесью хлороформ — метанол — вода (100 : 30 : 3). Выход 0,28 г (60%). R_f 0,30 (B), т. пл. 160—163° С.

3-Бензоил-2-стеароил-гас-сфинганин-1-тионфосфохолин (XXXII). А. К раствору 0,53 г (0,63 ммоль) тщательно высушенного в вакууме (10 Па) над P_2O_5 фосфорамидита (XVI) в 5 мл THF шприцем вносили раствор 0,33 г (1,4 ммоль) тозилата холина в 3 мл ацетонитрила и 2,0 мл (1,0 ммоль) 0,5 М раствора тетразола в ацетонитриле, через 10 мин после полного превращения (по данным ТСХ и ^{31}P -ЯМР) исходного фосфорамидита (XVI) в продукт (XXI) (выход 80,0% по данным ^{31}P -ЯМР-спектроскопии, R_f 0,47 (A)) реакционную массу повторно упаривали с сухим толуолом, растворяли в том же растворителе, добавляли избыток серы. Гетерогенную смесь перемешивали 5 ч при 30° С, по окончании реакции (XXI) → (XXX) (данные ^{31}P -ЯМР-спектроскопии свидетельствуют об образовании тионфосфата (XXX)) толуол упаривали, остаток растворяли в хлороформе, промывали водой, сушили Na_2SO_4 , упаривали, повторно упаривали с сухим толуолом, суспендировали в хлористом метилене, добавляли 5 мл *трет*-бутиламина, выдерживали 5 ч при 20° С, упаривали в вакууме, остаток хроматографировали, вымывая продукт смесью хлороформ — метанол — вода (100 : 15 : 1). Выход 0,46 г (85%), т. пл. 91—92° С, R_f 0,60 (B).

Б. Получали из фосфорамидита (XVII) аналогично соединению (XXVII), за исключением того, что на стадии окисления использовали серу. Выход 86%. R_f 0,60 (B).

2-Стеароил-гас-сфинганин-1-тионфосфохолин (XXXIII). К раствору 0,19 г (0,23 ммоль) производного (XXXII) в 3 мл смеси хлороформ — метанол (1 : 1) прибавляли 3 мл 0,2 н. раствора метилата натрия в метаноле, выдерживали 1 ч при 20° С, растворитель удаляли в вакууме, остаток растирали на фильтре, промывали водой, ацетоном. Хроматографировали на силикагеле, вымывая вещество смесью хлороформ — метанол — вода (66 : 33 : 4). Выход 0,16 г (98%), R_f 0,40 (B), т. пл. 185—187° С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shapiro D. Chemistry of sphingolipids. Hermann, Paris, 1969. 111 p.
2. Евстигнева Р. П., Звонкова Е. Н., Серебренникова Г. А., Швец В. И. Химия липидов. М.: Химия, 1983. 296 с.
3. Garegg P. J., Lindh I., Regberg T., Stawinski J., Stromberg R. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 34. P. 4051—4054.
4. Froehler B. C., Ng P. G., Matteucci M. D. // Nucl. Acids Res. 1986. V. 14. № 13. P. 5399—5407.
5. Lindh I., Stawinski J. // J. Org. Chem. 1989. V. 54. № 6. P. 1338—1342.

6. Barone A. D., Tang J., Caruthers M. N. // Nucl. Acids Res. 1984. V. 12. № 10. P. 4051—4061.
7. Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Stromberg N. // Chem. scr. 1986. V. 26. № 1. P. 59—62.
8. Marugg J. E., Tromp M., Kuył-Yeheskiely E. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 72. № 23. P. 2661—2664.
9. Звонкова Е. Н., Мицнер Б. И., Бушнев А. С., Эллер К. И., Солдатова С. А., Евстигнеева Р. П. // Химия природ. соединений. 1974. № 5. С. 553—558.
10. Звонкова Е. Н., Мицнер Б. И., Бушнев А. С., Орлова Е. Г., Крупна Габор, Маркина Н. Н., Талагасва С. В., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1975. Т. 1. № 12. С. 1746—1754.
11. Карпышев Н. Н., Бушнев А. С., Василенко И. А., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1979. Т. 5. № 8. С. 1146—1150.
12. McConnel R. L., Coover H. W. // J. Org. Chem. 1959. V. 24. № 5. P. 630—635.
13. Sekine M., Mori H., Hata T. // Tetrahedron Lett. 1979. V. 20. № 13. P. 1145—1148.
14. Kume A., Fujii M., Sekine M., Hata T. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 12. P. 2139—2143.
15. Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Stromberg R. // Chem. scr. 1985. V. 25. № 3. P. 280—282.
16. Ефимов В. А., Дубей И. Я. // Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 2. С. 211—218.
17. Bushnev A. S., Zvonkova E. N., Evstigneeva R. P. // Chem. and Phys. Lipids. 1975. V. 14. № 3. P. 263—267.
18. Aneja R., Chadha J. S., Davies A. P., Rose C. A. // Chem. and Phys. Lipids. 1969. V. 3. № 3. P. 286—295.
19. Rabinsohn Y., Diver-Haber A., Kanjer J. N., Shapiro D. // Chem. and Phys. Lipids. 1968. V. 2. № 2. P. 223—226.
20. Matteucci M. D., Caruthers M. H. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 7. P. 719—722.
21. Matteucci M. D., Caruthers M. H. // J. Amer. Chem. Soc. 1981. V. 103. № 11. P. 3185—3191.
22. Bruzik K. S. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986. № 4. P. 329—331.
23. Bruzik K. S. // J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1988. № 3. P. 423—431.
24. Bruzik K. S., Salamonczyk G., Stec W. J. // J. Org. Chem. 1986. V. 51. № 12. P. 2368—2370.
25. Rosario-Jansen T., Jiang R. T., Tsai M. D. // Biochemistry. 1988. V. 27. № 13. P. 4619—4624.
26. Lamant V. C. H., Klæbe A., Perie J. J., Willson M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987. № 21. P. 1608—1609.
27. Uhlmann E., Engels J. // Chem. scr. 1986. V. 26. № 1. P. 217—219.
28. Nielsen J., Taagaard M., Marugg J. E., Boom J. H. van, Dahl O. // Nucl. Acids Res. 1986. V. 14. № 18. P. 7391—7403.
29. McBride L. J., Caruthers M. H. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 3. P. 245—248.
30. Nielsen J., Marrug J. E., Taagaard M., van Boom J. H., Dahl O. // Recueil trav. chim. 1986. V. 105. № 1. P. 33—34.
31. Bannawarth W. // Helv. chim. acta. 1988. V. 71. № 6. P. 1517—1527.
32. Sinha N. D., Biernat J., Koster H. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 52. P. 5843—5846.
33. Smith D. G. H., Ogilvie K. K., Gillen M. F. // Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 9. P. 861—864.
34. Young R. W. // J. Amer. Chem. Soc. 1952. V. 74. № 7. P. 1672—1673.
35. Atkinson T. // Oligonucleotide Synthesis: a Practical Approach / Ed. Gaiz M. J., Oxford, UK: J. R. L. Press, 1984. Chapter 3. P. 43—82.
36. Moore M., Beausage S. L. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 12. P. 2019—2025.
37. Bannawarth W., Trzeciak A. // Helv. chim. acta. 1987. V. 70. № 1. P. 175—186.
38. Nielsen J., Dahl O. // Nucl. Acids Res. 1987. V. 15. № 8. P. 3636.

Поступила в редакцию
3.IV.1991

A. Yu. FRANTOVA, A. S. BUSHNEV, E. N. ZVONKOVA, V. I. SHVETS

H-PHOSPHONATE AND PHOSPHOROAMIDITE METHODS FOR THE SYNTHESIS OF SPHINGOPHOSPHOLIPIDS

M. V. Lomonosov Moscow Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

Sphingomyelin, sphingoethanolamine, their thion-analogues and N,N-dimethyl-sphingoethanolamine have been synthesized with the use of H-phosphonate and phosphoramidite approaches.