



УДК 547.435'29.9'118.5.057

© 1992 г.

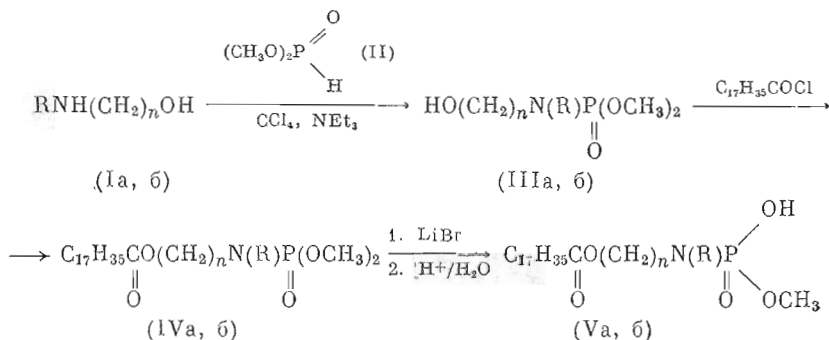
Е. Н. Расадкина, Д. А. Предводителев, Э. Е. Нифантьев

АМИДОФOSFATНЫЕ ДИОЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ

Московский педагогический государственный университет им. В. И. Ленина

В последние годы на основе соединений трехвалентного фосфора разработаны удобные методы синтеза различных типов природных и синтетических фосфолипидов [1–4]. Относительно скромно в этих исследованиях представлены данные по получению соответствующих амидофосфатных производных. До настоящего времени известен только один тип таких соединений — это аналоги глицерофосфатидов, в молекулах которых фосфамидная связь находится между фосфорным узлом и гидрофильной частью липида [1, 5]. По нашему мнению, представляют определенный интерес и фосфолипиды, содержащие P–N-связь между полиолевой частью молекулы и фосфорной функцией. Важно, что такие фосфолипиды могут обладать повышенной биологической активностью за счет реакционной P–N-связи. Кроме того, они могут найти применение в качестве зондов при изучении мембранных структур методом ³¹P-ЯМР-спектроскопии. Укажем, что химические сдвиги ядер фосфора в таких фосфамидных соединениях отличаются на 9–12 м. д. от таковых в природных фосфолипидах.

В настоящей работе мы сообщаем о синтезе первых представителей аналогов диольных фосфолипидов, содержащих фосфамидную связь в гидрофобной части молекулы. Получение таких липидов было осуществлено на примере амидофосфатных аналогов диольных фосфатидных кислот. Синтетическая схема проста и основана на использовании доступных соединений:



$n = 2, R = \text{CH}_3$ (а); $n = 3, R = \text{H}$ (б).

Фосфорилирование N-метилэтаноламина (Ia) и пропаноламина-1,3 (Iб) проводили диметилфосфитом (II) по Тодду — Атертону. Фосфорилирующий реагент вводили в раствор аминспирта и триэтиламина в CCl_4 , который использовался в данной реакции как реагент и как растворитель. В выбранных нами условиях реакция проходила региоселективно, что приводило к образованию только N-фосфорилированных аминспиртов (IIIa, б). Их выделяли хроматографией на силикагеле в системе $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$, 5 : 1 (A). Получены амидофосфат (IIIa), выход 78%, n_D^{20} 1,4455, R_f 0,44 (A) на силигфоле, δ_r 13,47 в CHCl_3 ; и его измер (IIIб), выход 80%, n_D^{20} 1,4500, R_f 0,33 (A), δ_r 12,73 м. д.

Заметим, что ранее при фосфорилировании ряда аминспиртов простейшими диалкилфосфитами по Тодду — Атертону и хлордиалкилфосфатами было также фиксировано N-фосфорилирование [6—8].

Гидроксильную группу соединений (IIIa, б) подвергали ацилированию в присутствии кислоты Льюиса (ZnCl_2) или триэтиламина. Выходы ацилированных продуктов (IVa, б) после выделения их на колонке с силикагелем в хлороформе были практически одинаковы (73—75%). Для ацилированного фосфата (IVa) т. пл. 49—50° С, R_f 0,68 (A), δ_r 12,94 м. д.; для изомера (IVб) т. пл. 48—49° С, R_f 0,6 (A), δ_r 12,70 м. д.

Завершающим этапом синтеза явилось монодеалкилирование фосфатов (IVa, б) бромидом лития по методу [9]. Реакцию проводили в сухом метилэтилкетоне (2 ч при 60° С). Выпавшие при охлаждении литиевые соли отделяли, растворяли в системе $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH}$, 10 : 1, и обрабатывали катионитом в H^+ -форме. После удаления растворителей в вакууме получали монометиловые эфиры диольных амидофосфатидных кислот (Va, б) с выходом около 80%. Для липида (Va) т. пл. 73—74° С, R_f 0,58 (A), δ_r 11,11 м. д.; (Vб) — т. пл. 94—95° С, R_f 0,54 (A), δ_r 9,78 м. д. Строение полученных соединений было подтверждено данными элементного анализа и ^1H -ЯМР-спектроскопии.

Необходимо отметить структурное родство полученных монометилфосфамидных липидов с монометиловыми эфирами диольных фосфатидных кислот, имеющих выраженную фармакологическую активность [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А. // Биоорг. химия. 1981. Т. 7. № 9. С. 1285—1309.
2. Предводителев Д. А., Расадикина Е. Н., Беккер А. Р., Нифантьев Э. Е. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 58. Вып. 7. С. 1504—1512.
3. Stomatov S. D., Staneva V. K., Ivanov S. A. // Chem. and Phys. Lipids, 1988. V. 46. N 2. P. 199—203.
4. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Расадикина Е. Н., Козлова Г. Г. // Биоорг. химия. 1990. Т. 16. № 3. С. 407—412.
5. Предводителев Д. А., Маленковская М. А., Нифантьев Э. Е. // Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. Вып. 3. С. 588—593.
6. Greenhalgh R., Weinberger M. A. // Can. J. Chem. 1967. V. 45. № 5. P. 495—500.
7. Greenhalgh R., Heggie R. M., Weinberger M. A. // Can. J. Chem. 1970. V. 48. № 1. P. 1351—1357.
8. Пудовик М. А., Пудовик А. Н. // Журн. общ. химии. 1976. Т. 46. Вып. 1. С. 21—23.
9. Eibl H. // Chem. and Phys. Lipids. 1980. V. 26. № 4. P. 405—429.
10. Eibl H., Diembeck W., Kovatchev S.: Заявка 2717547. 1978. ФРГ // РЖХим. 1979. 20.06.

Поступило в редакцию
10.VII.1991

E. N. RASADKINA, D. A. PREDVODITELEV, E. E. NIFANTYEV

AMIDOPHOSPHATE DIOLOPHOSPHOLIPIDS

V. I. Lenin Moscow State Pedagogical University, Moscow

Previously unknown diolophospholipids containing a phosphoamide bond in the hydrophobic part of the molecule have been synthesized by means of the oxidative phosphorylation of substituted aminoalcohols followed by O-acylation and monodemethylation.

Технический редактор *Н. Н. Белая*

Сдано в набор 20.11.91 Подписано к печати 20.12.91 Формат бумаги 70×100^{1/16}
Высокая печать Усл. печ. л. 13,0 Усл. кр.-отт. 9,0 тыс. Уч.-изд. л. 14,8 Бум. л. 5,0
Тираж 683 экз. Зак. 2191 Цена 2 р. 60 к.

Адрес редакции: 117871, ГСП-7, Москва, В-437, ул. Давыдихо-Моклая, 16/10, корп. 32, комн. 306
Телефон: 330-00-38
2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6