



УДК 547.953 : 547.241.057

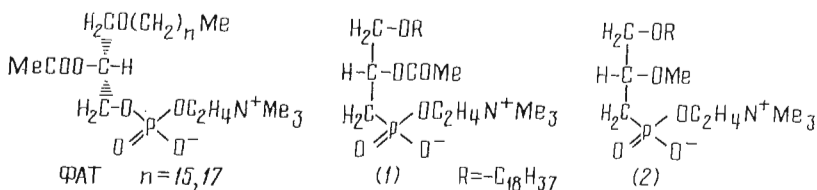
© 1992 г. А. Н. Чувиллин, В. Г. Трусов,  
Г. А. СеребренниковаСИНТЕЗ ФОСФОНОАНАЛОГОВ ФОСФОЛИПИДНОГО ФАКТОРА  
АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ*Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова*

Синтезированы структурные аналоги фосфолипидного фактора активации тромбоцитов: (2-ацетокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфонохолин и (2-метокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфонохолин. Продемонстрирована высокая эффективность привитого к полимеру дибензо-18-краун-6-эфира как катализатора в реакциях O-алкилирования. Показано, что при взаимодействии аллилоктадецилового эфира с метанолом и иодом в присутствии окиси цинка образуется смесь 1-иод-2-метокси- и 1-метокси-2-иодпропил-3-ового эфира октадеканова в соотношении 3 : 1.

К числу фосфолипидов, обладающих высокой физиологической активностью и широким спектром действия на организм, относится фактор активации тромбоцитов (ФАТ). Он действует не только на тромбоциты [1], но и на большинство форменных элементов крови [2] и клетки внутренних органов, понижает артериальное давление [3], стимулирует сокращение бронхов, участвует в аллергических, воспалительных и иммунных реакциях, инициирует сокращение скелетных мышц, оказывает селективную цитотоксичность против некоторых раковых клеток, в частности саркомы и лейкемии [4, 5]. Клиническое использование дополнительных свойств ФАТ затруднено тем, что в организме он в первую очередь действует как тромбоцитактивирующий и противогипертонический агент, поскольку проявляет эти свойства при наименьших концентрациях. Полагают, что различные биологические эффекты ФАТ вызываются как действием его на разные рецепторы, так и участием в различных звеньях метаболизма [6] (возможные механизмы физиологического действия ФАТ обсуждались в обзоре [5]). Поэтому перспективен в настоящее время синтез структурных аналогов ФАТ и изучение их свойств с целью получения новых физиологически активных препаратов.

В качестве активного противоракового агента известен метильный структурный аналог ФАТ — *гас*-1-О-октадецил-2-О-метилглицеро-3-фосфохолин. Он угнетает рост или даже уменьшает размеры колоний лейкемических клеток в опытах *in vitro* [7–8] и тормозит развитие опухолей *in vivo*, а при увеличении дозы способствует их рассасыванию [9]. Отметим, что в последнем случае проявляется и токсическое действие фосфолипида на животных. Исследователи [7–9] считают, что лизофосфолипиды алкильного типа (очевидно, и лизо-ФАТ) не только вызывают лизис раковых клеток, селективно накапливаясь в их мембранах, но и повышают иммунитет организма, активируя макрофаги, а также способствуют превращению мутантных клеток в обычные, с нормальной дифференциацией.

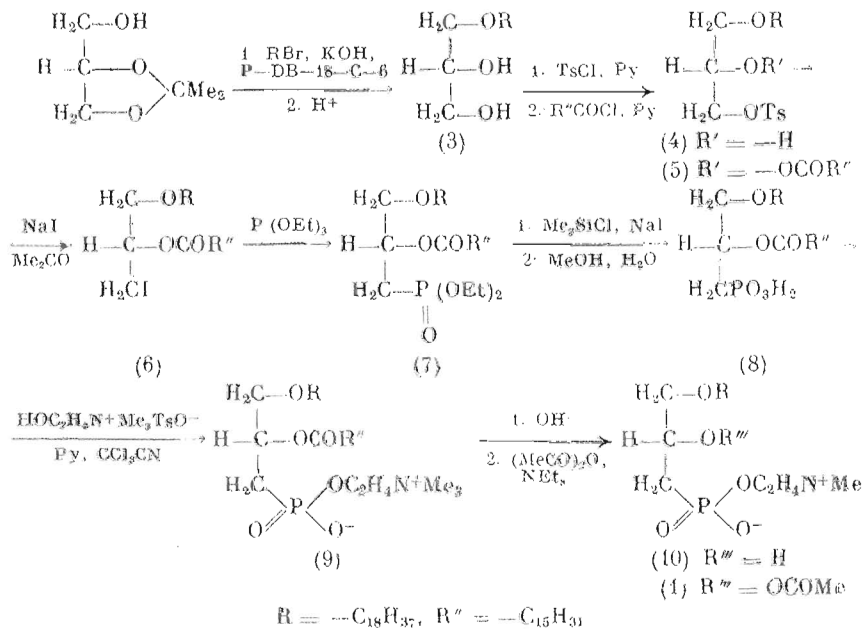
Один из вариантов модификации ФАТ — синтез его фосфонатных аналогов, ацетил-(1) или метилсодержащих (2). Можно предполагать, что фосфоноаналоги ФАТ будут более стойкими в организме, поскольку обладают химически и ферментативно устойчивой связью С–Р.



Фосфоноаналоги ФАТ (1, R=C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>- и C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>-) были синтезированы через соответствующие фосфоновые кислоты (8, R'=Me) [10]. Однако схема не гарантирует отсутствия в кислотах (8) примесей 2-алкилпроизводных. Невысокие выходы аналогов (1) (9–18%) в расчете на исходные липопроизводные (8), по-видимому, объясняются легкостью отщепления ацетильной группы. Показано, что фосфонаты (1) практически не действуют на тромбозиты; сведения о других активностях этих веществ не приведены. Фосфонохолин (2) проявил существенно более низкую противоопухолевую активность, чем соответствующий фосфохолин [11].

Наш путь синтеза фосфоно-ФАТ (1) основан на предварительном получении фосфонового аналога фосфатидилхолина, содержащего остаток пальмитиновой кислоты, и последующих дезацилировании и ацетилировании (схема 1).

Схема 1

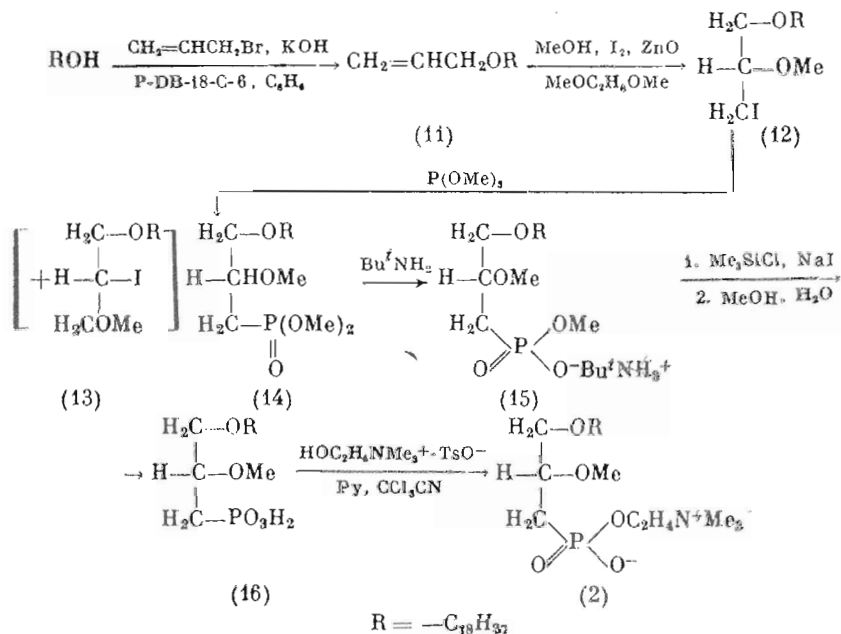


Батилон (3) получен алкилированием избытка изопропилидеглицерина октадецилбромидом в присутствии избытка КОН и привитого к полимеру дибензо-18-краун-6-эфира (P-DB-18-C-6) — с последующим кислотным гидролизом кетальной группировки. Избирательное тозилрование эфира (3) по первичному гидроксилу (метод [12]) и ацилирование 3-тозилпроизводного (4) пальмитонилхлоридом привело к тозилату (5). Об-

работкой (5) избытком иодида натрия в кипящем ацетоне получен иодид (6), который выдерживали при 140°С в избытке триэтилфосфита. Образовавшийся фосфонат (7) промывали холодным ацетонитрилом (при этом удалялись низкомолекулярные фосфорсодержащие примеси) и вводили в реакцию с триметилхлорсиланом в присутствии NaI по методу [13]. Последующий гидролиз промежуточных силиловых эфиров приводил к фосфоновой кислоте (8). Конденсация последней с *n*-толуолсульфонатом холина в смеси пиридин — трихлорацетонитрил дала замещенный фосфонохолин (9). Щелочной гидролиз фосфоната (9) и обработка полученного лизосоединения (10) уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина привели к целевому фосфоноаналогу (1).

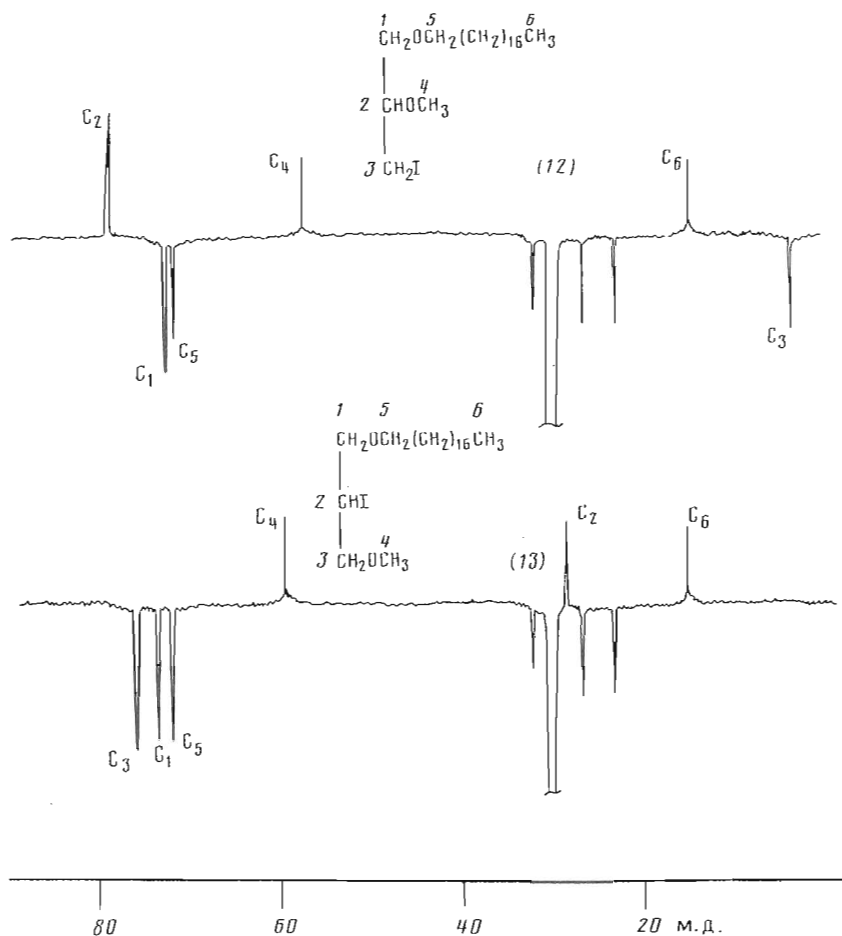
Метилсодержащий фосфоноаналог ФАТ (9) синтезировали по схеме 2.

Схема 2



Аллиловый эфир (11) получили кипячением в бензоле октадеканола с трехкратным избытком аллилбромидом в присутствии избытка щелочи и полимерного DB-18-C-6. Реакция эфира (11) с метанолом и иодом в присутствии окиси цинка по методу [14] дала смесь 3-иодпроизводного (12) и его изомера положения (13) в соотношении 3 : 1. Авторами работы [14] образование изомера (13) и очистка от него целевого синтона (12) не описаны, поэтому полученная ими фосфоновая кислота (10) должна была содержать примесь 2-фосфоно-3-метилпроизводного (это косвенно подтверждается тем, что температура плавления иодида (12), приведенная в работе [14], ниже, чем у любого из полученных нами изомеров (12, 13)). Разделения изомеров (12, 13) мы добились сочетанием колоночной хроматографии и ВЭЖХ, причем изомеры имели практически тождественные ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры. Надежно идентифицировать изомеры (12, 13) удалось с помощью спектров <sup>13</sup>C-ЯМР, снятых в режиме спинового эха (рисунок). На спектре сигналы атомов углерода, связанных с четным или нечетным количеством протонов, расположены по разные стороны от базовой линии.

В результате взаимодействия иодида (12) с триметилфосфитом образовался диметилфосфонат (14), который не удалось очистить обработкой



Спектры  $^{13}\text{C}$ -ЯМР октадецилметоксифосфонов (12, 13), записанные в режиме спинового эха

ацетонитрилом. Известно, что метилсодержащие фосфотриэфиры можно монодеметилировать анилином (на примере триметилфосфата) [15] или *трет*-бутиламином (на примере (гликозил)метилфосфатов) [16]. Мы без дополнительной очистки деметилировали (14) кипячением в *трет*-бутиламине. Полученная соль монометилфосфоната (15) хорошо кристаллизовалась из ацетона. Последовательная обработка соли (15) триметилхлорсиланом и NaI привела к фосфоновой кислоте (16) с выходом 82% (62% на иодид (12)); ранее [14] кислоту (16) получали из (12) через ее диэтиловый эфир кипячением последнего в смеси соляной и уксусной кислот с выходом 53% на две стадии). Кислота (16) образовывалась более гладко, чем кислота (8), и не требовала хроматографической очистки. Фосфонохолин (2) получили конденсацией кислоты (16) с *n*-толуолсульфонатом холина.

В ходе синтеза аналога (2) были достигнуты более высокие выходы соответствующих производных, чем в синтезе фосфоната (1). Это легко объяснить частичным дезацилированием соединений (6–9 и 1), которое мы фиксировали с помощью ТСХ. С другой стороны, выход целевого фосфоно-ФАТ в расчете на исходную кислоту (8) по нашей схеме 1 составил

36%. В работе [10], несмотря на отсутствие стадий дезацилирования и ацетилирования, выходы аналога (1) в расчете на ацетилпроизводные (8,  $R''=Me$ ) составляли 19–23%. Кроме того, наш фосфоно-ФАТ безусловно не содержит примеси 2-октадецилпроизводного.

### Экспериментальная часть

В работе использовали октадецилбромид (Алтайский филиал Госниихимфотопроекта, Славгород), поли(дibenзо-18-краун-6-эфир) с содержанием краунэфирных группировок 1,3 ммоль/г (НПО «Биохимреактив», Олайне), октадеканол (Serva), трихлорацетонитрил (Merck).

ИК-спектры записаны на спектрофотометре Shimadzu IR-435 (Япония) в вазелиновом масле, если не указано отдельно; приведены  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ . Спектры ЯМР получены на импульсном фурье-спектрометре Bruker MSL-200 (ФРГ), рабочие частоты: для  $^{13}C$  – 62,3 МГц, для  $^{31}P$  – 81,0 МГц; вещества растворяли в  $CDCl_3$ . Химические сдвиги приведены в миллионных долях. Спектры  $^{13}C$ -ЯМР для иодидов (12, 13) записаны в режиме епинового эха.

Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier, ЧСФР) в системах: гептан – эфир, 3 : 1 (А), гептан – эфир, 5 : 1 (Б), хлороформ (В), хлороформ – метанол, 20 : 1 (Г), хлороформ – метанол – вода, 65 : 25 : 4 (Д), хлороформ – метанол – 25%  $NH_4OH$ , 65 : 25 : 4 (Е). Хроматографическую очистку соединений проводили (если не указано отдельно) на открытых колонках с силикагелем L 40/100 мкм (Chemapol, ЧСФР).

Разделение методом ВЭЖХ иодпроизводных (12, 13) проводили на приборе Liqueschrom (Венгрия), снабженном рефрактометрическим детектором RIDK 101 (Ково, ЧСФР). Аналитическое разделение осуществляли на колонке фирмы Клауер (Германия) (4×250 мм), упакованной силикагелем LiChrospher Si-100 (размер частиц 5 мкм). Подвижная фаза – 5% эфира в гептане, расход 1 мл/мин. На колонку наносили раствор 0,1–0,2 мг исследуемой смеси в 20 мкл подвижной фазы. Для препаративного разделения использовали колонку (10×250 мм) с Silasorb-600 (ЧСФР, размер частиц 8 мкм), изготовленную КНПО «Диагностикум» (Москва). Подвижная фаза – 4% эфира в гептане, расход 4 мл/мин. На колонку наносили раствор 80–90 мг смеси в 500 мкл подвижной фазы.

Все полученные вещества высушивали над  $P_2O_5$  в вакууме 1–2 гПа не менее 4 ч при 35–45°С.

*гас-1-Октадецилглицерин (3)*. Смесь 12,8 мл (3-кратный избыток) изопропилиденглицерина, 30 мл бензола, 4,0 г (5-кратный избыток) КОН, 4 мл воды, 4 г полимерного краун-эфира и 10,5 г октадецилбромида кипятят 5 ч при перемешивании. Осадок отсасывают, промывают эфиром (4×15 мл), фильтрат промывают водой до pH 7, сушат  $Na_2SO_4$ . Остаток после упаривания растворяют в 35 мл метанола, добавляют 0,2 г *n*-толуолсульфокислоты, раствор выдерживают 3 ч при 50°С и охлаждают до 5–10°С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 4×10 мл метанола (5–10°С), тщательно высушивают и перекристаллизовывают из гептана. Из суммы метанольного и гептанового маточных растворов хроматографией на колонке (2×20 см) с окисью алюминия (Reanal, Венгрия) получают дополнительное количество эфира (3), вымывая его смесью хлороформ – эфир (2 : 1). Выход 9,01 г (83%). Т. пл. 70–71°С (лит. данные [17]; т. пл. 70,5–71,5°С). *R*, 0,2 (хлороформ – эфир, 2 : 1), 0,15 (А).

*гас-1-Тозил-3-октадецилглицерин (4)*. К раствору 8,53 г эфира (3) в 100 мл безводного пиридина при 0°С и перемешивании прибавляют по каплям раствор 6,55 г (50% избыток) хлористого тозила в пиридине в течение 20 мин и перемешивают 24 ч при 5–10°С. Реакционную массу

выливали в 500 мл воды со льдом, перемешивали 15 мин. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и тщательно высушивали на воздухе. Тозилат (4) выделяли последовательной кристаллизацией из гептана и метанола; из маточных растворов на колонке (2×20 см) выделяли дополнительное количество, вымывая смесью толуол — хлороформ, 10:1. Общий выход 8,17 г (66,2%).  $R_f$  0,4 (А). Т. пл. 66–67,5°С. ИК-спектр: 3498 (О—Н), 3020 ( $C_{ар}$ —Н), 1580 и 1476 (С— $C_{ар}$ ), 1370 и 1306 (S=O), 1184, 1093 и 1071 (С—О—С).

*гас-1-Тозил-2-пальмитоил-3-октадецилглицерин (5)*. К раствору 7,15 г тозилата (4) в смеси безводных хлороформа и пиридина (50+10 мл) при перемешивании (5–10°С) прибавляли по каплям раствор 4,56 г (16% избыток) пальмитоилхлорида в хлороформе, перемешивали 5 ч при той же температуре и 4 ч при 18–20°С. В реакционную массу добавляли 10 мл воды, перемешивали 30 мин. Водный слой отделяли, экстрагировали 10 мл хлороформа, объединенный органический экстракт промывали 5% HCl до pH 3–3,5 и водой до pH 7, сушили  $Na_2SO_4$ , упаривали. Остаток дважды перекристаллизовывали из гептана. Выход 10,01 г (94,7%). Т. пл. 53–54°С.  $R_f$  0,7 (А), 0,3 (Б). ИК-спектр: 3020 ( $C_{ар}$ —Н), 1740 (C=O), 1590 и 1457 (С— $C_{ар}$ ), 1380 (S=O), 1180 (С—О—С).

*гас-1-Иод-2-пальмитоилокси-3-октадецилоксипропан (6)*. Раствор 10,01 г тозилата (5) и 11,5 г безводного NaI (5-кратный избыток) в 100 мл ацетона кипятили при интенсивном перемешивании 6 ч. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном (4×5 мл). Остаток от упаривания фильтрата растворяли в смеси эфир — хлороформ (5:1), раствор промывали 5%  $Na_2S_2O_3$  до обесцвечивания, водой до pH 7, сушили  $Na_2SO_4$ . Вещество выделяли на колонке (3×20 см), вымывая его смесью гептан — хлороформ (15:1), затем переосаждали метанолом из эфира при 5–10°С. Выход 6,86 г (73,2%). Т. пл. 41–41,5°С.  $R_f$  0,65 (Б). ИК-спектр (в пленке): 2880 и 2825 (С—Н), 1724 (C=O), 1154 (С—Н), 1120 (С—О—С), 452 (С—I).

*Диэтиловый эфир гас-(2-пальмитоилокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфоновой кислоты (7)*. Раствор 2,49 г иодида (6) в 25 мл триэтилфосфита выдерживали 48 ч в атмосфере сухого аргона при 140–145°С, отгоняя подэтан. Триэтилфосфит отгоняли в вакууме, остаток растворяли в смеси эфир — гептан (1:1), промывали 5% HCl (3×5 мл), водой до pH 7, сушили  $Na_2SO_4$ . Остаток после упаривания раствора затирали с ацетонитрилом (0°С), выдерживали 1 ч при 0°С. Осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом (3×5 мл) при 0°С. Выход 2,15 г (85,1%). Для аналитических целей часть вещества хроматографировали на колонке (2×20 см), вымывая его смесью хлороформ — метанол (9:1).  $R_f$  0,25 (В), 0,85 (Г). Т. пл. 29–30°С. Спектр  $^{31}P$ -ЯМР: –17,1. ИК-спектр (в пленке): 2907 (С—Н), 1733 (C=O), 1250 и 1160 (P=O), 1065 (P—O—C), 1019 (С—P—O).

*гас-(2-Пальмитоилокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфоновая кислота (8)*. Раствор 2,15 г фосфоната (6) и 0,9 мл триметилхлорсилана в 10 мл безводного ацетонитрила перемешивали 2,5 ч в присутствии 1,17 г NaI в атмосфере сухого аргона при 40°С. Смесь разбавляли 40 мл хлороформа, осадок отфильтровывали и промывали 3×4 мл хлороформа. Фильтрат упаривали, остаток растворяли в смеси диоксан — вода (10+2 мл), выдерживали 2 ч при 40–45°С, затем упаривали, остаток растворяли в смеси хлороформ — метанол (8:5), промывали 5%  $K_2S_2O_8$  до обесцвечивания, водой до pH 6, сушили  $Na_2SO_4$ . Кислоту (8) выделяли на колонке (2,2×28 см), вымывая смесью хлороформ — метанол (6:1). Выход 1,045 г (52,8%). Т. пл. 75–76,5°С.  $R_f$  0,85 (Д), 0,25 (Е). Спектр  $^{31}P$ -ЯМР: –29,1. ИК-спектр: 2670 (P—O—H), 1740 (C=O), 1276, 1237 и 1170 (P=O), 1121 (С—О—С), 1045 (С—P—O).



*гас-(2-Пальмитилокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфонохолин (9)*. Смесь 0,398 г фосфоновой кислоты (8) и 1,350 г *n*-толуолсульфоната холина трижды высушивали с безводным пиридином (0,5 мл), удаляя его в вакууме (1–2 гПа, 40–45°С) над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Прибавляли затем 20 мл безводного пиридина и 15 мл трихлорацетонитрила, смесь перемешивали 50 ч при 50–55°С, упаривали в вакууме, к остатку добавляли СНCl<sub>3</sub> (3×5 мл), отгоняя его каждый раз досуха. Остаток растворяли в 45 мл смеси хлороформ – метанол (2:1), раствор промывали водой (4×5 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фосфонохолин (9) хроматографировали на колонке (2,5×30 см), вымывая его смесью хлороформ – метанол (3:1). От солей вещество отделяли, растворяя в смеси (Д) и пропуская раствор через колонку с ионообменником смешанного типа (МВ-3, 100 мл), и в заключение пересаждали фосфонохолин ацетоном из минимального количества хлороформа. Выход 0,221 г (49,1%). Т. пл. 210–217°С. R<sub>f</sub> 0,45 (Д), 0,40 (Е). ИК-спектр (гидрат, в пленке): 3460 (H<sub>2</sub>O), 1741 (C=O), 1260 и 1180 (P=O), 1050 (O–P–C). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР: –18,9.

*гас-(2-Гидрокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфонохолин (10)*. Раствор 0,180 г фосфонохолина (9) в смеси (Д) пропускали через колонку с анионитом Amberlite IRA-400 [OH<sup>-</sup>] (50 мл), вымывая этой же смесью со скоростью 2–3 мл/мин. Элюат упаривали и тщательно высушивали, остаток перекристаллизовывали из ацетона. Выход 0,107 г (88,1%). Т. пл. 216–224°С (разл.). R<sub>f</sub> 0,20 (Д), 0,14 (Е). ИК-спектр: 3500 (ОН), 1245 и 1175 (P=O), 1045 (O–P–C). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР: –21,0.

*гас-(2-Ацетокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфонохолин (1)*. Раствор 72 мг изопроизводного (10), 0,5 мл уксусного ангидрида и 0,5 мл триэтиламина в 2 мл безводного хлороформа кипятили 8 ч. Реакционную массу упаривали в вакууме, остаток растворяли в хлороформе, раствор промывали водой (2×7 мл) и сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фосфоно-ФАТ выделяли на колонке (1,2×15 см), последовательно элюируя ее смесями В, Г, хлороформ – метанол (65:25), хлороформ – метанол – вода (65:25:2) и далее смесь Д. От солей липид (1) отделяли на колонке с 40 мл смолы МВ-3. Выход 65 мг (83,2%). Т. пл. 203–211°С (смокает около 195°С). R<sub>f</sub> 0,22 (А), 0,20 (Е). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР: –21,8. ИК-спектр (гидрат, в пленке): 3460 (H<sub>2</sub>O), 1738 (C=O), 1465 (CH<sub>3</sub>–CO), 1250 и 1180 (P=O), 1050 (O–P–C).

*Аллилоктадециловый эфир (11)*. В 100 мл бензола перемешивали при кипячении 20,0 г октадеканола, 18,0 г (избыток 300%) КОН, 20,0 мл (избыток 200%) бромистого аллила и 6 г полимерного краун-эфира в течение 6 ч. Осадок отфильтровывали, промывали эфиром (5×10 мл). Фильтрат промывали водой до pH 7, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Вещество выделяли на колонке (6×25 см), элюент – СCl<sub>4</sub>. Выход 22,05 г (96,3%). Вязкая бесцветная жидкость, кристаллизующаяся при хранении. Т. пл. 27–28°С (лит. данные [17]: застывает при 28,7°С). R<sub>f</sub> 0,8 (Б).

*гас-1-Иод-2-метокси-3-октадецилоксипропан (12)*. 1,155 г аллилового эфира (11), 0,746 г (130% избыток) ZnO и 2,31 г (130% избыток) I<sub>2</sub> перемешивали с обратным холодильником в смеси метанол – диметилцеллозольв (5+9 мл) 6 ч при 50–55°С. При 18–20°С приливали 15 мл эфира, осадок отфильтровывали, промывали 4×5 мл эфира. Фильтрат промывали 5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> до обесцвечивания, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Иодид (12) выделяли на колонке (2,1×40 см), вымывая его смесью гептан – эфир, 19:1. Головные фракции содержали смесь изомеров, которую разделяли ВЭЖХ. I<sub>r</sub> изомера (12) 7,3 мин; общий его выход 0,973 г (55,3%). Т. пл. 29,5–30,5°С (лит. данные [14]: т. пл. 25,5–26,5°С). R<sub>f</sub> 0,60 (гептан – эфир, 9:1). ИК-спектр (в пленке): 2910 и 2850 (C–H), 1115 и 1085 (C–O–C), 618 (HC–I). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 79,5 (C<sub>2</sub>), 72,5 (C<sub>4</sub>), 72,2 (C<sub>5</sub>), 58,3 (C<sub>4</sub>),

32,5 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 30–31 ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>, 25,8 и 23,4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 14,9 ( $\text{C}_6$ ), 7,1 ( $\text{C}_3$ ).

*гас-1-Метокси-2-иод-3-октадецилоксипропан (13)* отделен ВЭЖХ от нодида (12), *t*, 5,0 мин. Выход 0,315 г (17,9%). Т. пл. 28–29° С. *R*<sub>f</sub> 0,69 (гептан – эфир, 9:1). ИК-спектр (в пленке): 2910 и 2850 (C–H), 1110 и 1095 (C–O–C), 616 (HC–I). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 74,7 ( $\text{C}_3$ ), 72,8 ( $\text{C}_1$ ), 72,1 ( $\text{C}_2$ ), 59,6 ( $\text{C}_4$ ), 32,7 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 30–31 ( $\text{CH}_2$ )<sub>n</sub>, 29,6 ( $\text{C}_2$ ), 25,9 и 23,5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 15,0 ( $\text{C}_6$ ).

*Метилловый эфир гас-(2-метокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфоновой кислоты, трет-бутиламмониевая соль (15)*. Раствор 2,022 г 1-иод-2-метокси-3-октадецилоксипропана (12) в 15 мл триметилфосфита выдерживали 48 ч при 120–125° С в атмосфере сухого азота, отгоняли иодистый метил. Фосфит отгоняли в вакууме, остаток встряхивали (18–20° С) с 10 мл 5% HCl, продукт экстрагировали эфиром (4×15 мл). Экстракт промывали полунасыщенным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до pH 7, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. *R*<sub>f</sub> образовавшегося диметилового эфира (2-метокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфоновой кислоты (14) 0,15 (B), 0,50 (Г). Остаток после упаривания эфирного раствора кипятили в 6 мл безводного трет-бутиламина, амин отгоняли, остаток дважды перекристаллизовывали из ацетона. Выход 1,664 г (75,6% на исходное подпроизводное (12)). Т. пл. 69–70,5° С. *R*<sub>f</sub> 0,90 (Д), 0,55 (Е). ИК-спектр: 2825 ( $\text{OCH}_3$ ), 2730, 2610, 2525, 2400 и 1547 ( $\text{N}^+ - \text{H}$ ), 1398 и 1249 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1235 и 1175 (P–O<sup>-</sup>), 1065 и 1030 (P–O–C и C–P–O). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР: –20,0.

*гас-(2-Метокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфоновая кислота (16)*. К раствору 0,745 г соли (15) в 10 мл безводного CHCl<sub>3</sub> прибавляли по каплям при перемешивании 0,75 мл (4-кратный избыток) триметилхлорсилана, перемешивали 0,5 ч при 18–20° С. Далее добавляли 0,502 г (4-кратный избыток) NaI, реакционную массу перемешивали 5 ч при 50–55° С. Осадок отфильтровывали, промывали безводным CHCl<sub>3</sub> (4×6 мл). Фильтрат промывали 5% водным Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и дважды водой, упаривали, к остатку приливали 10 мл метанола и 2 мл воды, смесь перемешивали 2 ч при 45–50° С и вновь упаривали досуха. Остаток растворяли в смеси CHCl<sub>3</sub> – метанол (8:5), раствор промывали 5% K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> до обесцвечивания и полунасыщенным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до pH 7, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Продукт дважды перекристаллизовывали из ацетона в присутствии 1–2 капель безводного пиридина. Выход 0,509 г (82,4%). Т. пл. 60–61° С. *R*<sub>f</sub> 0,75 (Д), 0,14 (Е). ИК-спектр: 2820 (O–CH<sub>3</sub>), 2600 (P–O–H), 1490 ( $\text{OCH}_3$ ), 1250 и 1180 (P=O), 1120 (C–O–C), 995 (C–P–O). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР: –23,8.

*гас-(2-Метокси-3-октадецилокси)пропил-1-фосфонохолин (2)*: 0,340 г фосфоновой кислоты (16) и 1,498 г (5,5-кратный избыток) *n*-толуолсульфоната холина конденсировали, как и в синтезе фосфоната (9), в смеси трихлорацетонитрил – пиридин (3+5 мл) в течение 52 ч. Выделение и очистку продукта проводили в условиях получения фосфоно-ФАТ (1), колонка размером 2,2×20 см. Выход фосфонохолина (2) 0,324 г (79,3%). Т. пл. 218–225° С (смокает при 197–200° С). *R*<sub>f</sub> 0,20 (Д), 0,18 (Е). ИК-спектр (гидрат, в пленке): 3460 (H<sub>2</sub>O), 2825 ( $\text{OCH}_3$ ), 1180 (P=O), 1080 (C–O–C), 1040 (C–P–O), 955 (P–O–C). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР: –21,0.

Авторы выражают признательность М. В. Аникину за помощь при проведении ВЭЖХ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kater L. A., Austen K. F., Goetzel E. J. // Fed. Proc. 1975. V. 34. № 3. P. 985.
2. O'Flaherty J., Miller C. H., Lewis J. C., Wykle R. L., Waite M., Bass D. A., McCall C. E., DeChatelet L. R. // Amer. J. Pathol. 1981. V. 103. P. 70–78.



3. Blank M. L., Snyder F., Byers L. W., Brooks B., Muirhead E. E. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1979. V. 90. № 4. P. 1194-1200.
4. Hoffman D. R., Hajdu J., Snyder F. // Blood. 1984. V. 63. № 3. P. 545-552.
5. Гордеев К. Ю., Серебренникова Г. А., Евсугинцева Р. П. // Биоорганич. химия. 1984. Т. 10. № 12. С. 1589-1605.
6. Missner A. // J. Med. Chem. 1985. V. 28. № 9. P. 1181-1187.
7. Andreesen R., Modolell M., Welizein H. U., Eibl H., Common H. H., Lohr G. W., Munder P. G. // Cancer Res. 1978. V. 38. № 11. P. 3894-3899.
8. Honma Y., Kasukabe T., Hozumi M., Tsushima S., Nomura H. // Cancer Res. 1981. V. 41. № 8. P. 3211-3216.
9. Berger M. R., Munder P. G., Schmahl P., Westphal O. // Oncology. 1984. V. 41. № 1. P. 109-113.
10. Disselnkötter H., Lieb F., Oediger H., Wendisch D. // Arch. Pharm. 1985. B. 3187 № 8. S. 695-700.
11. Патент ЕР № 100499 (Eur. Pat. Appl.). Кл. C07 F9/10. Заявл. 30.07.1982. Оpubл. 16.02.1984. С. А. 1984. V. 101. № 22. P. 640. № 23888.
12. Лучинская М. Г., Волкова Л. В., Преображенский Н. А. // Журн. общ. химии. 1970. Т. 40. № 4. С. 915-918.
13. Нифангьева Э. Е., Предводителев Д. А., Смирнова Л. И. // Биоорганич. химия. 1980. Т. 6. № 9. С. 1346-1354.
14. Rosenthal A. F., Kosolapoff G. M., Geyer R. P. // Recueil trav. chim. 1964. V. 83. № 11. P. 1273-1283.
15. Thomas D. G., Billman J. H., Davis C. E. // J. Amer. Chem. Soc. 1946. V. 68. P. 895-896.
16. Ту Ч.-Ж., Кау Ш.-П., Янг З.-В. // Хуасюэ Сюэбао. 1985. Т. 43. № 1. С. 64-71.
17. Stegerhoek L. J., Verkade P. E. // Recueil trav. chim. 1956. V. 75. № 2. P. 141-163.

Поступила в редакцию  
18.IX.1991

A. N. CHUVILIN, V. G. TRUSOV, G. A. SEREBRENNIKOVA

#### SYNTHESIS OF PHOSPHONO ANALOGUES OF PHOSPHOLIPIDIC PLATELET ACTIVATING FACTOR

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

Structural analogues of phospholipidic platelet activating factor, (2-acetoxy-3-octadecyloxy)propyl-1-phosphonocholine and (2-methoxy-3-octadecyloxy)propyl-1-phosphonocholine, were synthesized. High efficiency of the polymer-bound dibenzo-18-crown-6-ether as the O-alkylation catalyst was demonstrated. Reaction of allyl-octadecyl ether with methanol and iodine in the presence of zinc oxide was shown to give a mixture of 1-iodo-2-methoxy- and 1-methoxy-2-iodoprop-3-yl ethers of octadecanol in the 3:1 ratio.