



УДК 547.915.5 : 542.91 + 542.95

СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ НЕНАСЫЩЕННЫХ
ФОСФАТИДАЛЬЭТАНОЛАМИНОВ И ФОСФАТИДАЛЬХОЛИНОВ

Чебышев А. В., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.

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

Синтезированы *цис*-1-0-(1-гексадеценил)-2-олеоил-*sn*-глицерин, *цис*, *цис*-1-0-(1,9-октадекаденил)-2-стеаронл-*sn*-глицерин, *цис*, *цис*-1-0-(1,9-октадекаденил)-2-олеоил-*sn*-глицерин. На основе полученных *цис*-1-0-(1-алкенил)-2-ацил-*sn*-глицеринов синтезированы ненасыщенные фосфатидальэтанолламины фосфорилированием диглицеридов β -фталимидоэтилдихлорфосфатом или β -фталимидоэтилфосфатом в присутствии триизопрпилбензолсульфохлорида, а также ненасыщенные фосфатидальхолины путем фосфорилирования *цис*-1-0-(1-алкенил)-2-ацил-*sn*-глицеринов β -хлорэтилфосфатом в присутствии триизопрпилбензолсульфохлорида с последующей обработкой триметиламином. Разработаны условия фосфорилирования и очистки ненасыщенных альдегидогенных соединений и изучены их физико-химические свойства.

В составе плазмалогенов всех органов и тканей человека и животных наряду с насыщенными альдегидами состава C_{16} , C_{18} в значительных количествах обнаружен *цис*-*n*-9-октадеценаль (олеиновый альдегид) [1], содержание его в некоторых отделах центральной нервной системы достигает 50% от суммы альдегидов суммарной фракции плазмалогенов [2].

Изучение жирнокислотного состава плазмалогенов животного организма показало, что в составе этих липидов преобладают ненасыщенные кислоты с четным числом атомов углерода C_{18} — C_{22} , содержание которых в большинстве случаев достигает 80—90% [3]. Среди них отмечено высокое содержание олеиновой кислоты, особенно в составе плазмалогенов мембран (до 40—50%) [4]. Присутствие ненасыщенных гидрофобных компонентов, по-видимому, существенно для функционирования плазмалогенов в мембранах. В связи с этим нами проведены исследования по разработке методов получения фосфатидальэтанолламинов и фосфатидальхолинов, основных представителей альдегидогенных фосфолипидов, с остатками олеинового альдегида и олеиновой кислоты, которые ранее не были синтезированы.

Синтез *цис*-1-0-(1-алкенил)-2-ацил-*sn*-глицеринов

Одна из основных проблем синтеза фосфорсодержащих плазмалогенов связана с выбором способа фосфорилирования. В настоящее время в синтезе альдегидогенных липидов реализованы методы фосфорилирования, применяемые в химии липидов со сложноэфирной связью. Среди них следует отдать предпочтение методам фосфорилирования с использованием замещенных дихлорфосфатов и особенно фосфатов в присутствии активирующих агентов. Эти способы применены нами при получении фосфатидаль-

этаноламинов и фосфатидальхолинов с остатками ненасыщенных кислот и альдегидов. В качестве исходных соединений использованы *цис*-1-О-(1-алкенил)-2-ацил-*sn*-глицерин (VIa — в), удобный путь получения которых, предложенный нами ранее для синтеза диглицеридов с остатками насыщенных кислот и альдегидов, основан на применении трифенилсилильной защитной группы [5]. *цис*-1-О-(1-Гексадеценил)-*sn*-глицерин (I) и *цис*, *цис*-1-О-(1,9-октадекаденил)-*sn*-глицерин (II) подвергали взаимодействию с трифенилхлорсиланом в безводном CCl_4 , полученные силильные производные (III, IV) без выделения ацилировали хлорангидридами стеариновой и олеиновой кислот. Снятие трифенилсилильной защитной группы с соединений (Va — в) производили путем обработки кислым фтористым аммонием в водно-ацетоц-пиридиновом растворе.

В результате были синтезированы *цис*-1-О-(1-гексадеценил)-2-олеил-*sn*-глицерин (VIa), *цис*, *цис*-1-О-(1,9-октадекаденил)-2-стеарил-*sn*-глицерин (VIб), *цис*, *цис*-1-О-(1,9-октадекаденил)-2-олеил-*sn*-глицерин (VIв) с общим выходом 79—85% на исходные *цис*-1-О-(1-алкенил)-*sn*-глицерины (I, II). Отсутствие ацильной миграции при снятии трифенилсилильной защиты доказано с помощью ТСХ на силикагеле, импрегнированном борной кислотой. Структура диглицеридов (VIa — в) подтверждена спектральными методами и сравнением с помощью ТСХ этих соединений с аналогами, включающими остатки насыщенных альдегидов и кислот. В ИК-спектрах соединений (VIa — в) наблюдаются полосы поглощения (ν , cm^{-1}): 3400 (ОН), 3020 ($CH=CH$), 1750 ($C=O$), 1675 (*цис*- $O-C=O$), 1175—1060 ($C-O-C$); полосы поглощения, характерные для группировок *транс*- $CH=CH$ - ($975\ cm^{-1}$) и *транс*- $O-CH=CH$ -цепи ($930\ cm^{-1}$), в спектрах отсутствуют.

В спектрах ПМР соединений (VIa — в) проявляются пики со сдвигами при δ 0,98 (CH_2CH_3), 1,25 (CH_2 -цепи), 3,80 (ОН), 4,32 (мультиплет, *цис*- $O-CH=CH$), 5,23 (триплет, J 4,5 Гц, *цис*- $CH_2CH=CHCH_2$) и 5,81 м.д. (дублет, J 6,1 Гц, *цис*- $O-CH=CH$). Отношение интегральных интенсивностей поглощения α -протона *цис*- $O-CH=CH$ к протонам *цис*- $CH=CH$ -групп в составе альдегидной и кислотной цепей составило 1 : 1,95 (VIa), 1 : 2,1 (VIб) и 1 : 4,1 (VIв), что хорошо согласуется с теоретическими значениями (соответственно 1 : 2, 1 : 2, 1 : 4). Данные ДОВ соединений (VIa — в) и ранее синтезированного *цис*-1-О-(1-гексадеценил)-2-стеарил-*sn*-глицерина [5] близки, хотя в случае ненасыщенных соединений абсолютные значения удельных вращений меньше.

Синтез ненасыщенных фосфатидальэтаноламинов

Ранее нами был синтезирован фосфатидальэтаноламин с остатками насыщенного альдегида и насыщенной кислоты путем фосфорилирования *цис*-1-О-(1-алкенил)-2-ацил-*sn*-глицерина β -фталимидоэтилдихлорфосфатом (VII) [6]. В настоящей работе этот метод реализован для получения ненасыщенных фосфатидальэтаноламинов (XIa — в). Однако данный способ, несмотря на высокие выходы на стадии фосфорилирования (80—82%), имеет некоторые недостатки: трудность контроля прохождения реакции с помощью ТСХ, длительность реакции (10—12 ч).

Более удобен в экспериментальном осуществлении метод, основанный на фосфорилировании диглицеридов (VIa — в) β -фталимидоэтилфосфатом (VIII) в присутствии триэтилолбензолсульфохлорида. Реакция в этом случае завершается в течение 1 ч, выходы составляют 82—83%. Полученные натриевые соли (IXa — в) очищали хроматографированием на силикагеле. Фталонильную защитную группу удаляли действием гидразингидрата в растворе вода — метанол — хлороформ. Выходы натриевых солей *цис*-1-О-(1-алкенил)-2-ацил-*sn*-глицеро-3-фосфорилэтаноламинов (Xa — в) составили 79—82% (после хроматографирования на силикагеле). Натриевые соли (Xa — в) переводились в цвиттерионную форму (XIa — в).

Структура и индивидуальность синтезированных соединений (IXa, б, в — XIa, б, в) была доказана с помощью ИК- и ПМР-спектроскопии, сравнением хроматографических подвижностей соединений (XIa — в) с ранее синтезированным фосфатидальэтаноламином с остатками насыщенной кислоты и насыщенного альдегида [6]. В ИК-спектрах соединений (Xa — в) наблюдаются полосы поглощения в области 3600 и 3400 (NH_2), 3020 ($\text{CH}=\text{CH}$), 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1670 (*цис*- $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$), 1250 ($\text{P}=\text{O}$), 1100 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$) cm^{-1} .

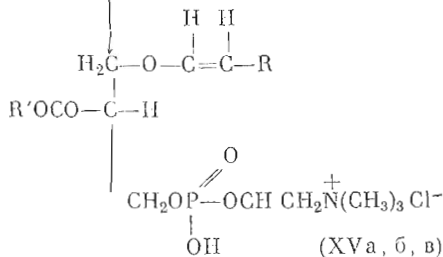
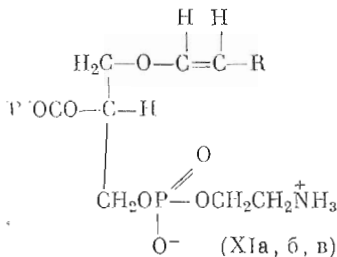
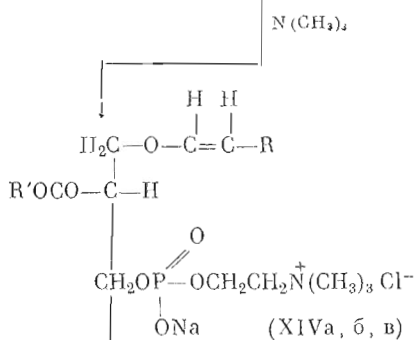
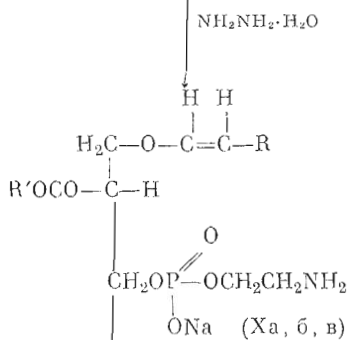
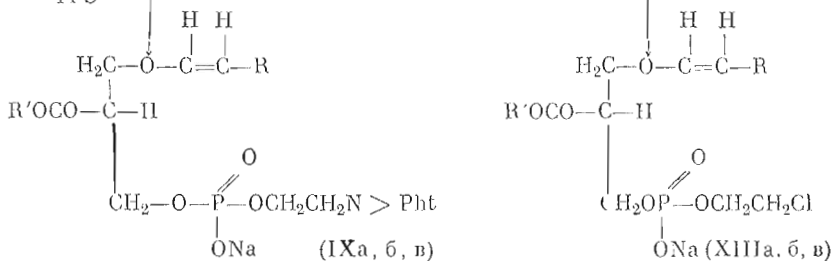
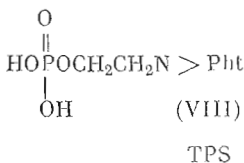
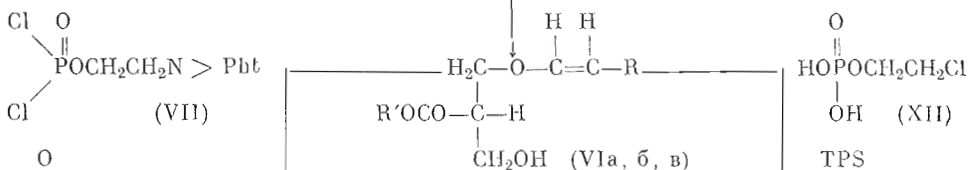
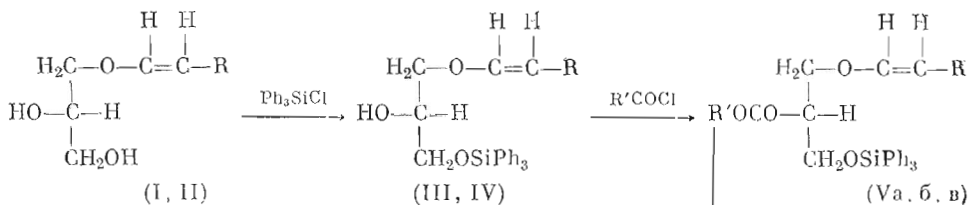
В ПМР-спектрах соединений (Xa — в) проявляются пики с химическими сдвигами при δ 0,93 (CH_2CH_3), 1,25 ($-\text{CH}_2-$ цепи), 4,05 (мультиплет, CH_2 -глицерина), 4,26 (мультиплет, *цис*- $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$), 5,25 (триплет, J 4,5 Гц, *цис*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,79 (дублет, J 6,2 Гц, *цис*- $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$) и 8,23 м. д. (NH_2). Анализ данных ДОВ для соединений (IXa, б, в — XIa, б, в) позволил установить определенные закономерности. Так, при переходе от натриевых солей фосфатидальэтаноламинов (Xa — в) к их цвиттерионным формам (XIa — в) наблюдается изменение знака удельного вращения на противоположный. Кроме того, следует отметить, что кривые ДОВ фосфатов с остатками пальмитинового (IXa — XIa) и олеинового (IXб, в — XIб, в) альдегидов располагаются в противоположных по знаку областях.

Синтез ненасыщенных фосфатидальхолинов

Ранее нами был осуществлен синтез *цис*-1-О-(1-гексадеценил)-2-стеароил-*sn*-глицеро-3-фосфорилхолина [7] фосфорилированием соответствующего альдегидогенного диглицерида β -хлорэтилдихлорфосфатом, выход на стадии фосфорилирования составил 61%. В настоящей работе получение ненасыщенных фосфатидальхолинов достигалось путем фосфорилирования диглицеридов (VIa — в) β -хлорэтилфосфатом (XII) в присутствии триизопропилбензолсульфохлорида в среде пиридина, при этом выходы натриевых солей (XIIIa — в) составили 85—86%. Превращение натриевых солей фосфатов (XIIIa — в) в натриевые соли фосфатидальхолинов (XIV a — в) осуществлялось реакцией последних с триметиламином. Натриевые соли (XIVa — в) очищались хроматографированием на кремневой кислоте, содержащей 7—10% несвязанной воды, которая более подходит для этой цели, так как позволяет сократить процесс хроматографирования с 10—12 до 2—3 ч, что важно в случае лабильных альдегидогенных липидов.

Выходы натриевых солей фосфатидальхолинов (XIVa — в) колеблются в пределах 55—75% и, как правило, уменьшаются с увеличением степени ненасыщенности соединения. Натриевые соли фосфатов (XIVa — в) подвергались деканионизации в соединения (XVa — в). Структура и индивидуальность соединений (XIIIa, б, в — XVa, б, в) подтверждена спектральными методами и сравнением хроматографической подвижности фосфолипидов (XIVa — в) на ТСХ с образцом насыщенного фосфатидальхолина [7]. В ИК-спектрах фосфолипидов (XIVa, б, в) наблюдаются полосы поглощения в области 3020 ($\text{CH}=\text{CH}$), 1740 ($\text{C}=\text{O}$), 1670 (*цис*- $\text{OCH}=\text{CH}$), 1245 ($\text{P}=\text{O}$), 1098 ($\text{P}-\text{O}-\text{C}$) и 980 cm^{-1} (NMe_3). В ПМР-спектрах соединений (XIVa — в) обнаружены сигналы при δ 0,96 (CH_2CH_3), 1,23 ($-\text{CH}_2-$ цепи), 3,27 (NMe_3), 3,93 (мультиплет, CH_2 глицерина), 5,28 м. д. (триплет, J 4,5 Гц, *цис*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$) и 5,89 м. д. (дублет, J 6,1 Гц, *цис*- $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$) (схема).

При определении соотношения интегральных интенсивностей сигналов α -протонов *цис*- $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$ -группы к протонам *цис*-двойных изолированных связей у натриевых солей фосфатидальэтаноламинов (XIV a — в) и фосфатидальхолинов (XIVa — в) мы наблюдали в спектрах ПМР данных соединений, что найденные значения \sim в 1,5 раза меньше вычисленных. Этот факт, по-видимому, можно объяснить образованием мицелл фосфолипидов



I, III) R = -(CH₂)₁₃CH₃

II, IV) R = -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃

a) R = -(CH₂)₁₃CH₃
R' = -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃

б) R = -(CH₂)₆CH=CH(CH₂)₇CH₃
R' = -(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃

б) R = -(CH₂)₆CH=CH(CH₂)₇CH₃
R' = -(CH₂)₁₆CH₃

в растворах CDCl_3 [8], причем $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ группы, примыкающие к глицериновой части молекулы, более плотно упакованы, чем длинноцепные остатки, содержащие изолированные двойные связи. Следствием этого могло явиться уширение сигналов α -протонов *cis*- $-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-$ группы и уменьшение их интенсивности.

Дополнительным доказательством структуры и индивидуальности фосфатидальэтаколаминов (XIa — в) и фосфатидальхолинов (XVa — в) служило наличие интенсивных пиков ионов ($M + 1$)⁺ при использовании масс-спектрометрии десорбцией сильным электрическим полем*.

Фосфатидальэтаколамины (XIa — в) и фосфатидальхолины (XVa — в), а также их натриевые соли (Xa — в; XIVa — в) — высокоплавкие вещества, имеющие температуры плавления в пределах 140—170 и 170—200° соответственно, причем для всех фосфолипидов наблюдается переход через мезофазу при 30—40°.

Экспериментальная часть

Данные ДОВ получены на фотоэлектрическом спектрополяриметре СПУ-М (при 20°) в 1% растворах: в CHCl_3 для соединений (VIa — в), в смеси CHCl_3 — метанол, 9 : 1, для соединений (IXa, б, в — XIa, б, в, XIIa, б, в — XIVa, б, в). Спектры ПМР сняты в CDCl_3 на спектрометре Bruker WP60 (ФРГ) при 60 МГц, ИК-спектры сняты в тонком слое для веществ (VIa — в; IXa — в, XIIa — в) и в вазелине для соединений (Xa — в; XIa — в; XIVa — в; XVa — в) на спектрофотометре Perkin-Elmer 257 (США). Масс-спектры десорбцией полем получены на приборе Varian MAT 731 (США). ТСХ проведена на силуфол в системе петroleйный эфир — эфир, 2 : 1 (А), силикагеле Л 5/40 μ Chemarol (ЧССР), импрегнированном борной кислотой (12%) в системе петroleйный эфир — эфир, 1 : 2 (Б), силикагеле Л 5/40 μ Chemarol (ЧССР) в системах CHCl_3 — метанол — ацетон — конц. NH_4OH , 15 : 7 : 5 : 1 (В), 12 : 4 : 4 : 1 (Г), CHCl_3 — метанол — вода, 6 : 3 : 0,5 (Д). Колоночная хроматография выполнена на силикагеле Л 100/160 μ Chemarol (ЧССР), для соединений (XIVa — в) — на кремневой кислоте. Данные элементного анализа удовлетворительно соответствовали расчетным. β -Фталимидоэтилфосфат (VII) и β -хлорэтилфосфат (XII) были получены гидролизом соответственно β -фталимидоэтилдихлорфосфата [9] и β -хлорэтилдихлорфосфата [10].

cis-1-О-(1-Гексадеценил)-2-олеоил-*sn*-глицерин (VIa). К раствору 1 г *cis*-1-О-(1-гексадеценил)-*sn*-глицерина (I) в 15 мл безводного CCl_4 и 10 мл безводного пиридина прибавляли по каплям при перемешивании в течение 30 мин раствор 0,9 г трифенилхлорсилана в 10 мл безводного CCl_4 . Реакционную массу перемешивали 1 ч при 20°, затем прибавляли 1,7 г хлорацетата олеиновой кислоты, перемешивали 1 ч при 40°, фильтровали через слой окиси алюминия (I ст. акт., 10 г), промывали CCl_4 (250 мл). Фильтрат упаривали, к остатку добавляли 20 мл ацетона, 0,5 мл пиридина, 0,8 мл воды, 0,8 г кислого фтористого аммония и кипятили 30—40 мин до полного снятия трифенилсилильной защиты (контроль ТСХ). Реакционную массу обрабатывали смесью 100 мл воды и 150 мл эфира, эфирный слой отделяли, упаривали. Остаток хроматографировали на колонке (20 г). Вещество элюировали смесью петroleйный эфир — эфир, 3 : 1. Выход 1,45 г (79,1%). Т. пл. 14—16°. R_f 0,35 (А), 0,81 (Б). ДОВ: $[\alpha]_{589} -2,8^\circ$, $[\alpha]_{467} -3,6^\circ$, $[\alpha]_{397} -5,6^\circ$, $[\alpha]_{354} -8,6^\circ$.

cis,*cis*-1-О-(1,9-Октадекаденил)-2-стеароил-*sn*-глицерин (VIб) получили, как описано выше. Выход 84,6%. Т. пл. 12—13°. R_f 0,35 (А), 0,81 (Б). ДОВ: $[\alpha]_{539} -3,2^\circ$, $[\alpha]_{467} -4,0^\circ$, $[\alpha]_{397} -6,1^\circ$, $[\alpha]_{354} -7,4^\circ$.

* Результаты масс-спектрометрии альдегидогенных фосфолипидов десорбцией сильным электрическим полем являются предметом отдельной публикации.

цис,цис-1-О-(1,9-Октадекадиенил)-2-олеоил-сп-глицерин (VIб) получали аналогично. Выход 79,5%. Т. пл. 5—6°. R_f 0,35 (А), 0,81 (Б). ДОВ: $[\alpha]_{589} -3,6^\circ$, $[\alpha]_{467} -4,3^\circ$, $[\alpha]_{397} -6,0^\circ$, $[\alpha]_{354} -8,7^\circ$.

Натриевая соль цис-1-О-(1-гексадеценил)-2-олеоил-сп-глицеро-3-фосфорил-β-фталимидоэтанолamina (IXа). а) К раствору 2 г β-фталимидоэтилдихлорфосфата (VII) в 20 мл безводного CHCl_3 прибавляли по каплям при перемешивании раствор 1 г *цис-1-О-(1-гексадеценил)-2-олеоил-сп-глицерина (VIа)* в 10 мл безводного CHCl_3 и 1 мл пиридина (30 мин, 0°) и перемешивали 12 ч при 20°. К реакционной массе добавили при перемешивании при -5° раствор 1,5 г NaHCO_3 в 5 мл воды, перемешивали 1 ч при 0° и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 100 мл эфира, фильтровали, упаривали, полученное масло хроматографировали на колонке с 20 г силикагеля. Примеси элюировали CHCl_3 , вещество — смесью CHCl_3 — метанол, 19 : 1. Выход 1,2 г (81,2%). R_f 0,71 (Г), 0,66 (В). $[\alpha]_{D^{20}} -1,2^\circ$.

б) К раствору 0,5 г β-фталимидоэтилфосфата (VIII) в 20 мл безводного пиридина добавляли 1 г *цис-1-О-(1-гексадеценил)-2-олеоил-сп-глицерина (VIа)*, 0,75 г триизопропилбензолсульфохлаорида (мольное соотношение реагентов 1 : 1, 2 : 3), перемешивали 1 ч при 60°. Реакционную массу охлаждали до -5°, добавляли при перемешивании раствор 1 г NaHCO_3 в 5 мл воды, перемешивали 1 ч при 0°, обрабатывали 200 мл эфира. Эфирный слой отделяли, упаривали, остаток растворяли в 25 мл безводного эфира и охлаждали до 0°, осадок триизопропилбензолсульфоната натрия отделяли. Вещество очищали, как описано в предыдущем опыте. Выход 1,26 г (82,2%). R_f 0,66 (В), 0,71 (Г). ДОВ: $[\alpha]_{589} -1,3^\circ$, $[\alpha]_{467} -1,7^\circ$, $[\alpha]_{397} -2,2^\circ$, $[\alpha]_{354} -3,6^\circ$. ИК (ν , см^{-1}): 3020, 1815, 1755, 1675, 1250, 1100.

Аналогично предыдущим методикам (а, б) получили соединения (IXб, в).

Натриевая соль цис,цис-1-О-(1,9-октадекадиенил)-2-стеароил-сп-глицеро-3-фосфорил-β-фталимидоэтанолamina (IXб). Выход 80,5% (способ а), 81,9% (способ б). R_f 0,66 (В), 0,71 (Г). ДОВ: $[\alpha]_{589} +0,8^\circ$, $[\alpha]_{467} +1,2^\circ$, $[\alpha]_{397} +1,6^\circ$, $[\alpha]_{354} +2,4^\circ$.

Натриевая соль цис,цис-1-О-(1,9-октадекадиенил)-2-олеоил-сп-глицеро-3-фосфорил-β-фталимидоэтанолamina (IXв). Выход 79,8% (способ а), 81,4% (способ б). R_f 0,66 (В), 0,71 (Г). ДОВ: $[\alpha]_{589} +1,0^\circ$, $[\alpha]_{467} +1,4^\circ$, $[\alpha]_{397} +1,9^\circ$, $[\alpha]_{354} +2,6^\circ$.

Натриевая соль цис-1-О-(1-гексадеценил)-2-олеоил-сп-глицеро-3-фосфорилэтанолamina (Xа). К раствору 1 г натриевой соли (IXа) в 25 мл смеси метанол — вода — CHCl_3 (6 : 2 : 1) прибавляли 0,11 г гидразингидрата. Смесью кипятили 3 ч, растворитель упаривали в вакууме, остаток растворяли в 50 мл безводного эфира, охлаждали до 0°, осадок гидразида отделяли, фильтрат упаривали. Вещество хроматографировали на колонке (20 г). Примеси вымывали смесью CHCl_3 — метанол (19 : 1), вещество элюировали смесью CHCl_3 — метанол (7 : 3). Выход 0,69 г (79,8%). Т. пл. 162—164°. R_f 0,59 (В), 0,62 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} -1,3^\circ$, $[\alpha]_{467} -1,7^\circ$, $[\alpha]_{397} -2,1^\circ$, $[\alpha]_{354} -3,0^\circ$.

Натриевая соль цис,цис-1-О-(1,9-октадекадиенил)-2-стеароил-сп-глицеро-3-фосфорилэтанолamina (Xб). Получали, как описано выше. Выход 83,1%. Т. пл. 154—156°. R_f 0,59 (В), 0,62 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} +1,5^\circ$, $[\alpha]_{467} +2,0^\circ$, $[\alpha]_{397} +2,8^\circ$, $[\alpha]_{354} +3,5^\circ$.

Натриевая соль цис,цис-1-О-(1,9-октадекадиенил)-2-олеоил-сп-глицеро-3-фосфорилэтанолamina (Xв). Получали аналогично. Выход 82,5%. Т. пл. 146—148°. R_f 0,59 (В), 0,62 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} +5,6^\circ$, $[\alpha]_{467} +6,2^\circ$, $[\alpha]_{397} +7,4^\circ$, $[\alpha]_{354} +10,4^\circ$.

цис-1-О-(1-Гексадеценил)-2-олеоил-сп-глицеро-3-фосфорилэтанолamin (XIа). К раствору 0,3 г натриевой соли (Xа) в 5 мл смеси CHCl_3 — метанол — вода (3 : 6 : 1) прибавляли 2 г влажной ионообменной смолы IRC-50 (H⁺-форма) и перемешивали 1 ч при 20°. Смолу отфильтровывали, промывали CHCl_3 , фильтрат упаривали в вакууме, остаток перекристаллизо-

вывали из ацетона. Выход 0,26 г (91,5%). Т. пл. 146—152°. R_f 0,57 (В), 0,61 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} +1,6^\circ$, $[\alpha]_{467} +2,2^\circ$, $[\alpha]_{397} +3,4^\circ$, $[\alpha]_{351} +4,4^\circ$. ИК (см^{-1}): 3400, 3020, 1760, 1670, 1610, 1235, 1075. Масс-спектр (m/e): 703 ($M^+ + 1$) (100%). Аналогично получены соединения (XI б, в).

цис,цис-1-О-(1,9-Октадекадиенил)-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфорилэтаноламин (XIб). Выход 91,2%. Т. пл. 144—148°. R_f 0,57 (В), 0,61 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} -2,0^\circ$, $[\alpha]_{467} -2,6^\circ$, $[\alpha]_{397} -3,2^\circ$, $[\alpha]_{351} -3,9^\circ$. Масс-спектр (m/e): 731 ($M^+ + 1$) (100%).

цис,цис-1-О-(1,9-Октадекадиенил)-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфорилэтаноламин (XIв). Выход 92,1%. Т. пл. 142—146°. R_f 0,57 (В), 0,61 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} -3,8^\circ$, $[\alpha]_{467} -5,0^\circ$, $[\alpha]_{397} -6,7^\circ$, $[\alpha]_{351} -8,0^\circ$. Масс-спектр (m/e): 729 ($M^+ + 1$) (100%).

Натриевая соль цис-1-О-(1-гексадеценил)-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфорил-β-хлорэтанола (XIIIа). К раствору 1 г *цис-1-О-(1-гексадеценил)-2-олеоил-sn-глицерина* (VIв) в 20 мл безводного пиридина добавляли 0,2 г β-хлорэтилфосфата (XII) и 0,8 г тринизопропилбензолсульфохлорида, перемешивали 1 ч при 60°. Реакционную массу охлаждали до -5° и медленно прибавляли раствор 1 г NaHCO_3 в 5 мл воды, перемешивали 1 ч при 0°, выливали в 100 мл эфира. Эфирный слой отделяли, упаривали, остаток растворяли в 50 мл безводного эфира, охлаждали до 0°. Осадок тринизопропилбензолсульфоната натрия отделяли, фильтрат упаривали. Остаток хроматографировали на колонке (20 г). Примеси вымывали CHCl_3 , вещество — смесью CHCl_3 — метанол, 93 : 7. Выход 1,11 г (86,4%). Т. пл. 6—8°. R_f 0,65 (В), 0,71 (Г). ДОВ: $[\alpha]_{589} -2,4^\circ$, $[\alpha]_{467} -3,6^\circ$, $[\alpha]_{397} -5,4^\circ$, $[\alpha]_{354} -8,2^\circ$. ИК (см^{-1}): 3020, 1745, 1670, 1235, 1090. ПМР (δ, м. д.): 0,94 (CH_2CH_3), 1,25 ($-\text{CH}_2-$ цепи), 3,50 (мультиплет, CH_2 глицерина), 5,26 (триплет, J 4,5 Гц, *цис*- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 5,83 (дублет, J 6,1 Гц, *цис*- $\text{O}-\text{CH}=\text{CH}$).

Аналогично получали соединения (XIIIб, в).

Натриевая соль цис,цис-1-О-(1,9-октадекадиенил)-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфорил-β-хлорэтанола (XIIIб). Выход 87,5%. Т. пл. 4—6°. R_f 0,65 (В), 0,71 (Г). ДОВ: $[\alpha]_{589} -1,8^\circ$, $[\alpha]_{467} -2,9^\circ$, $[\alpha]_{397} -4,2^\circ$, $[\alpha]_{354} -6,0^\circ$.

Натриевая соль цис,цис-1-О-(1,9-октадекадиенил)-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфорил-β-хлорэтанола (XIIIв). Выход 86,5%. Т. пл. 0—2°. R_f 0,65 (В), 0,71 (Г). ДОВ: $[\alpha]_{589} -2,0^\circ$, $[\alpha]_{467} -3,2^\circ$, $[\alpha]_{397} -4,8^\circ$, $[\alpha]_{354} -7,8^\circ$.

Натриевая соль цис-1-О-(1-гексадеценил)-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфорилхолина (XIVв). В ампулу с раствором 1 г натриевой соли (XIII в) в 5 мл безводного бензола при -20° добавляли 1 мл безводного триметиламина. Запаянную ампулу выдерживали 36 ч при 80°. Реакционную массу упаривали, остаток хроматографировали на колонке (20 г). Примеси вымывали смесью CHCl_3 — метанол (9 : 1), вещество — смесью CHCl_3 — метанол (3 : 1). Выход 0,76 г (70,1%). Т. пл. 193—195°. R_f 0,33 (В), 0,31 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} -1,5^\circ$, $[\alpha]_{467} -2,8^\circ$, $[\alpha]_{397} -5,6^\circ$, $[\alpha]_{354} -9,8^\circ$.

Аналогично получали соединения (XIV б, в).

Натриевая соль цис,цис-1-О-(1,9-октадекадиенил)-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфорилхолина (XIVб). Выход 65,2%. Т. пл. 187—189°. R_f 0,33 (В), 0,31 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} -1,8^\circ$, $[\alpha]_{467} -3,2^\circ$, $[\alpha]_{397} -5,6^\circ$, $[\alpha]_{354} -10,0^\circ$.

Натриевая соль цис,цис-1-О-(1,9-октадекадиенил)-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфорилхолина (XIV в). Выход 57,5%. Т. пл. 174—176°. R_f 0,33 (В), 0,31 (Д). ДОВ: $[\alpha]_{589} -1,7^\circ$, $[\alpha]_{467} -2,9^\circ$, $[\alpha]_{397} -4,8^\circ$, $[\alpha]_{354} -9,6^\circ$.

цис-1-О-(1-Гексадеценил)-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфорилхолин (XVa). 0,1 г натриевой соли (XIVа) растворяли в смеси 10 мл CHCl_3 — метанол — вода (3 : 6 : 1) и прибавляли 1 г влажной ионообменной смолы IRC-50 (H^+ -форма), перемешивали 30 мин при 30°. Смолу отфильтровывали, промывали CHCl_3 (10 мл), соединенные фильтраты упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из ацетона. Выход 0,08 г (90,4%). Т. пл.

204—206°. R_f 0,30 (B), 0,28 (D). ИК' (cm^{-1}): 3320, 3020, 1740, 1670, 1250, 1080, 980. Масс-спектр (m/e): 745 ($M^+ + 1$) (30%).

цис,цис-1-О-(1,9-Октадекадиенил)-2-стеароил-sn-глицеро-3-фосфорилхолин (XVб). Получали аналогично. Выход 91,2%. Т. пл. 196—198°. R_f 0,30 (B), 0,28 (D). Масс-спектр (m/e): 773 ($M^+ + 1$) (20%).

цис,цис-1-О-(1,9-Октадекадиенил)-2-олеоил-sn-глицеро-3-фосфорилхолин (XVв). Получали аналогично. Выход 89,2%. Т. пл. 192—194°. R_f 0,30 (B), 0,28 (D). Масс-спектр (m/e): 771 ($M^+ + 1$) (6%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Sun J. V., Hogrocks L. A. (1969) J. Lipid. Res., **10**, 153—155.
2. Schmid H. O., Fakuheski T. (1968) Biochim. et biophys. acta, **164**, 141—146.
3. Paltauf F., Polheim D. (1970) Biochim. et biophys. acta, **210**, 187—192.
4. O'Brien J. S., Fillecup D. L., Mead J. F. (1964) J. Lipid. Res., **5**, 329—331.
5. Василенко И. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П., (1975) Биоорганическая химия, **1**, 56—60.
6. Василенко И. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. (1975) Биоорганическая химия, **1**, 1307—1311.
7. Василенко И. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. (1976) Биоорганическая химия, **2**, 75—77.
8. Muller A., Bizkhakn F. (1971) J. Phys. Chem., **75**, 547—554.
9. Швец В. И., Петрова М. К., Теплинская Р. Б., Архангельская Н. В., Зянд Коф-фат-аль-Аззави, Голубкова Е. В., Иванова Е. Г., Преображенский Н. А. (1969) Ж. орган. химии, **5**, 2033—2039.
10. Розин А. Э., Еременко А. Е., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. (1976) Биоорганическая химия, **2**, 1547—1550.

Поступила в редакцию
26.II.1977

SYNTHESIS OF NATURALLY OCCURRING UNSATURATED PHOSPHATIDALETHANOLAMINES AND PHOSPHATIDALCHOLINES

CHEBYSHEV A. V., SEREBRENNIKOVA G. A., EVSTIGNEEVA R. P.

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

1-Hexadec-*cis*-1-enyl-2-oleoyl-*sn*-glycerols, 1-octadec-*cis*-1,9-dienyl-2-stearoyl-*sn*-glycerols, 1-octadec-*cis*-1,9-dienyl-2-oleoyl-*sn*-glycerols have been synthesized. Unsaturated phosphatidalethanolamine was obtained by phosphorylation of 1-alk-*cis*-1-enyl-2-acyl-*sn*-glycerols with phosphorodichloridate-2-phthalimidoethyl or with 2-phthalimidoethyl phosphate in the presence of triisopropylbenzenesulfonyl chloride (TPS). Unsaturated phosphatidalcholine was also prepared by phosphorylation of diglycerides by β -chloroethyl phosphate in the presence of TPS. The conditions for phosphorylation the aldehydogenic compounds were developed and their physical and chemical properties examined.