

УДК 547.9+547.36+546.183+546.185

## ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ПОЛИПРЕНОЛОВ ПРОИЗВОДНЫМИ 1,3,2-ДИОКСАФОСФОРИНАНОВ

© М.А. Маленковская, Е.Н. Расадкина\*, Н.М. Пугашова, Э.Е. Нифантьев

Московский педагогический государственный университет,  
Несвижский пер., 3, Москва, 119021 (Россия), e-mail: chemdept@mail.ru

Изучено фосфорилирование полипренолов хлор- и амидоциклофосфитами по гидроксильной группе. Были получены и выделены хроматографически фосфоциклофосфиты, фосфаты и тиофосфаты полипренола. Показано, что они образуются в виде конформеров и цис-транс изомеров. Проведена реакция алкилирования триметиламина полипренил-2-тио-1,3,2-диоксафосфоринаном с целью получения оригинальных гомохолоинов, которые существуют в виде тионной и тиольной форм, однако разделить их не удалось. Гидролизом того же тиофосфата в присутствии триэтиламина получена аммониевая соль в виде тионной формы. Строение всех полученных веществ было доказано методами ЯМР  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии с использованием двойного магнитного резонанса и гетероядерной коррекционной спектроскопии (NETCOR  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ).

*Ключевые слова:* полипренол, фосфорилирование, хлорангидриды и амиды 1,3,2-диоксафосфоринанов, окисление, сульфуризация, алкилирование аминов, гидролиз.

### Введение

Известно, что только фосфорилированные полипренолы являются метаболически активными, участвуют в ряде биологических процессов, и в этом их главное и существенное преимущество по сравнению с нефосфорилированными производными. Они способны стимулировать выброс стволовых кроветворных клеток в кровоток, по последним данным полипренилфосфаты обладают и противовоспалительной активностью, являясь ингибиторами липооксигеназы, что представляется чрезвычайно перспективным в применении этой группы химических веществ как нового класса иммуномодуляторов для лечения атеросклероза. В терапевтических дозах фосфорилированные полипренолы обладают и противовирусным действием [1, 2].

В нашем предыдущем исследовании [3] были получены новые представители фосфорилированных полипренолов – моно- и диамиды тиофосфорной кислоты, которые отличались легкостью получения и выделения и представляли интерес как регуляторы метаболизма.

В настоящей работе мы продолжили изучение фосфорилирования полипренолов, но уже производными циклофосфитов, так как известно, что фосфорилирование спиртов производными циклофосфитов

---

*Маленковская Маргарита Александровна* – ведущий научный сотрудник, кандидат химических наук, тел.: (499) 246-57-90, e-mail: chemdept@mail.ru  
*Расадкина Елена Николаевна* – старший научный сотрудник, кандидат химических наук, тел.: (499) 246-57-90, e-mail: rasadkinaelena@mail.ru  
*Пугашова Нина Михайловна* – ведущий научный сотрудник, кандидат химических наук, тел.: (499) 246-57-90, e-mail: chemdept@mail.ru  
*Нифантьев Эдуард Евгеньевич* – член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой органической химии, тел.: (499) 246-57-90, e-mail: chemdept@mail.ru

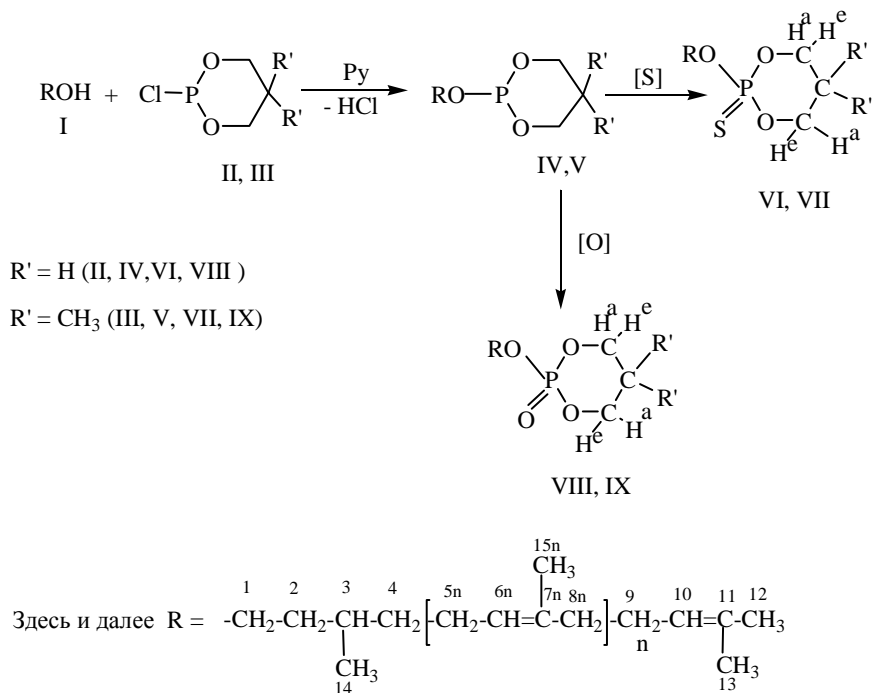
дает возможность получения целого ряда соединений, которые могут быть использованы как биологически активные и лекарственные препараты. Так, например, циклический аденозинмонофосфат и противоопухолевое средство – циклофосфам, относятся к 1,3,2-диоксафосфоринанам [4]. Кроме того, известно, что катионные фосфоамфили липидного типа могут быть использованы для создания на их основе геносом, а также в качестве медикаментозных препаратов [5, 6] и т.д.

---

\* Автор, с которым следует вести переписку.

## Обсуждение результатов

В качестве полипренолов был использован препарат «РОПРЕН» (сумма полипренолов не менее 95%) (I), а в качестве фосфорилирующих реагентов – 2-хлор-1,3,2-диоксафосфоринан(II), неопентилен-хлорфосфит (III) и 2-диэтиламино-4-метил-1,3,2-диоксафосфоринан (X). Фосфорилирование препарата (I) хлорфосфитами (II) и (III) проводили при 0 °С в присутствии пиридина, как адсорбента выделяемого в процессе реакции хлористого водорода.

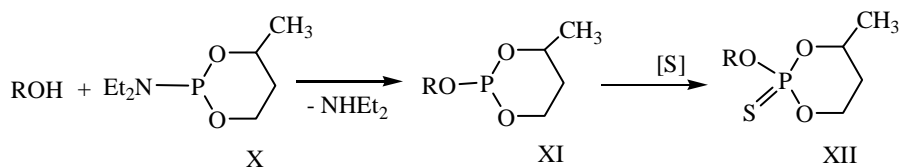


Образование фосфитов (IV,V) контролировали методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta_{\text{P}}$  131,1 с, 123,75 м.д. с соответственно). После очистки фосфитов от гидрохлорида пиридина и побочных продуктов пропусканием реакционного раствора через фильтр с силикагелем и удалении растворителя к выделенному продукту добавляли серу или проводили окисление с помощью пероксида мочевины. Образовавшиеся продукты (VI, VII) очищали колоночной хроматографией, а соединения (VIII, IX) – многократным переосаждением гексаном. Выходы составляли около 50%, что связано как с упаковкой молекул в образце полипренола, которая затрудняет в некоторых случаях подход фосфорилирующего реагента к гидроксильной группе, так и с наличием остатков воды, которая образует прочные водородные связи между молекулами изопренолов.

В спектрах ЯМР  $^{31}\text{P}$  тионфосфатов (VI, VII) наблюдалось по два синглетных сигнала в области  $\delta_{\text{P}}$  63,54, 63,70 м.д. и 61,39, 62,52 м.д. соответственно. Как мы полагаем, это связано с наличием относительно устойчивых конформеров, которые при проведении серийных опытов образуются в различных соотношениях.

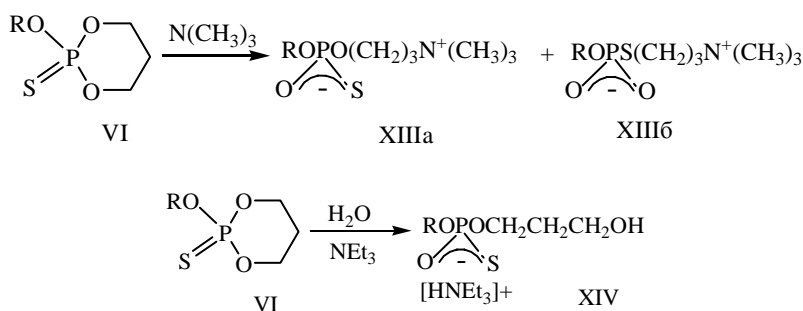
В спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  фосфата (VIII) наблюдался только один синглетный сигнал (-6,21 м.д.), что связано с большей скоростью перехода конформеров, чем для фосфата (IX), где наблюдались два синглетных сигнала ( $\delta_{\text{P}}$  7,50–7,18 м.д.). Что касается спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  всех полученных образцов, то они полностью подтвердили предложенные структуры.

2-Полипренил-2-тио-4-метил-1,3,2-диоксафосфоринан (XII), в отличие от двух предыдущих тионфосфатов (VI, VII), получали с использованием фосфоамида (X) в диоксане при нагревании в течение 4 ч при 90–100 °С с отгонкой выделяемого в процессе реакции диэтиламина и последующего присоединения серы при комнатной температуре.



Образование фосфита (XI) контролировали методом ЯМР  $^{31}\text{P}$ . В спектре наблюдали два синглетных сигнала с соотношением интенсивностей 1 : 2 в характерной фосфитной области, причем  $\Delta\delta_{\text{P}}$  составила 3.97 м.д. Такая разница в  $\delta_{\text{P}}$  свидетельствует об образовании *цис*-, *транс*-изомеров ( $\delta_{\text{PT}}$  129,91 м.д.,  $\delta_{\text{PC}}$  133 м.д.\*). После хроматографического выделения тионфосфата (XII) в его спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  также наблюдалось два синглетных сигнала, однако  $\Delta\delta_{\text{P}}$  уже составила 5,0 м.д. ( $\delta_{\text{PT}}$  61,82 м.д.,  $\delta_{\text{PC}}$  66,86 м.д.). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  также подтвердили наличие двух изомеров в образце.

Тионфосфат (VI) был использован для получения оригинальных гомохолинов (XIII а, б) путем алкилирования им триметиламина, а также аммониевой соли (XIV) гидролизом его в присутствии органического основания – триэтиламина.

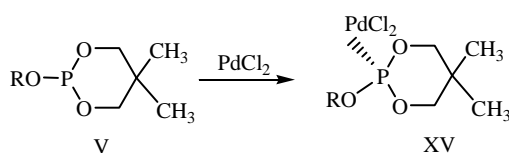


Обе реакции проводили в запаянных ампулах при температуре 100–140 °С 5–10 ч. Выделенный после удаления растворителей маслообразный продукт (XIII а, б) промывали бензолом и гексаном и сушили в вакууме, а маслообразный продукт (XIV) очищали переосаждением из диоксанового раствора гексаном.

Анализ спектра ЯМР  $^{31}\text{P}$  выделенной смеси гомохолинов (XIII а, б) показал наличие двух синглетных сигналов: в области  $\delta_{\text{P}}$  52,6 м.д. (XIII а), характерной для ациклических диалкилтионфосфатов, и  $\delta_{\text{P}}$  24,0 м.д. (XIII б), характерной для тиолфосфатов. Соотношение интенсивностей 1 : 2. Выделить в качестве индивидуальных продуктов тион- и тиолфосфат не удалось. Тион-тиольная изомеризация тионфосфатов подобного типа при повышении температуры является классической реакцией [7]. Строение фосфогомохолинов ((XIII а, б) было подтверждено и методами спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . В спектре сохраняются сигналы протонов полипренильного скелета молекулы и появляются сигналы метильных протонов аммониевой группы ( $\delta$  2,99 м.д.). Важной характеристикой спектра смеси соединений (XIII а, б) является химический сдвиг  $\alpha$ -метиленовых протонов фосфотиольного фрагмента ( $\delta$  2,55 м.д.) бетаина (XIII б).

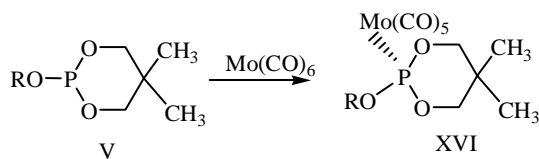
Фосфоциклическое соединение (VI) было подвергнуто гидролизу в растворе ацетонитрила и двадцатикратного избытка триэтиламина при 140 °С в запаянной ампуле. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  гексафосфоаммониевой соли (XIV) имел место только один сигнал с  $\delta_{\text{P}}$  53,95 м.д. Тион-тиольной изомеризации не наблюдалось. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  наряду с сигналами протонов полипренильного скелета молекулы наблюдались сигналы соответствующих протонов этиламмониевой группы. Особенностью спектра является дифференциация сигналов  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -метиленовых протонов группы  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .

Так как известно, что многие комплексы переходных металлов с органическими лигандами представляют интерес как биологически активные соединения, мы попытались получить комплексы с хлоридом палладия (II) и гексакарбонил молибденом (0) на основе фосфита (V). Для палладиевого комплекса по данному спектра ЯМР  $^{31}\text{P}$  было показано, что комплекс образуется ( $\delta_{\text{P}}$  68,47 м.д.), однако он существует только в растворе.



\* Здесь и далее: т – *транс*, ц – *цис*

При попытке его выделения из раствора дихлорида метана осаждением гексаном в полученном продукте, по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , не содержалась полипренильная часть.



Процесс декарбонилирования гексакарбонил молибдена (0) фосфитом (V) проводили при мольном соотношении лиганд-металл в диоксане в запаянной ампуле в атмосфере аргона при 90–100 °С. Через 3 ч в спектре ЯМР  $^{31}\text{P}$  реакционного раствора исчезал сигнал исходного фосфита ( $\delta_{\text{P}}$  123,7 м.д.) и наблюдалось два синглетных сигнала в области  $\delta_{\text{P}}$  153,32 и  $\delta_{\text{P}}$  156,64 м.д., характерной для молибденовых комплексов, с соотношением интенсивностей 5:1. Наличие двух сигналов с  $\Delta\delta$  3,32 м.д. свидетельствует об образовании цис-транс изомеров. Однако так же, как и в предыдущем случае, в процессе выделения комплекс разрушался. Таким образом, был сделан вывод, что получение металлокомплексов с фосфорсодержащими полипренолами не приводит к положительным результатам, так как они являются неустойчивыми и существуют только в растворах.

Таким образом, исходя из полученных данных можно констатировать, что полипренолы (I) легко фосфорилируются циклическими производными фосфористой кислоты, такими как хлорангидриды и амиды, которые в дальнейшем окисляются и выделяются хроматографически. Кроме того, на их основе можно получать различные ациклические соединения, которые, согласно литературным данным, можно рассматривать как биологически активные. Все полученные препараты легко растворяются в спиртах и диметилсульфоксиде. К сожалению, получение металлокомплексов с фосфопроизводными полипренола является не перспективным, так как они могут существовать только в растворах органических растворителей.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{31}\text{P}$  получены на приборе JEOL ECX-400 (400 МГц), химические сдвиги для  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены относительно ТМС, для  $^{31}\text{P}$  – 85% фосфорной кислоты; отнесение сигналов протонов проведено с использованием методики гетероядерной корреляционной спектроскопии (HETCOR  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полипренолов (I) получен на приборе Avance-3 Bruker-500 (500 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ .

Все синтезы с участием трехвалентного фосфора проводили в атмосфере сухого азота с использованием безводных растворителей.

Адсорбционное хроматографирование на колонке осуществляли на силикагеле L 100 / 160, анализ методом ТСХ – на пластинах Silufol в ситсемах: бензол – диоксан, 3 : 1 – А, гексан – диоксан, 3 : 1 – Б, метанол-вода, 3 : 1 – В. Обнаружение веществ осуществляли парами йода и прожиганием.

Хлорфосфиты (II, III) и моноамид (X) были получены по методикам [8].

**Полипренол (I)** (РОПРЕН, сумма полипренолов не менее 95%) перед использованием высушивали в вакууме (1 мм рт.ст.) в течение 3 ч, а затем выдерживали 24 ч в пистолете Фишера над  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $n_{\text{D}}$  1,5142,  $R_f$  0,3 (А), 0,00 (Б). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1,17 уш. м (1H, OH), 1,29 д (1H,  $\text{C}^{14}\text{H}_3$ ), 1,63 д (1H,  $\text{C}^3\text{H}$ ), 1,71 м ( $\text{C}^{2;4}\text{H}_2$ ,  $\text{C}^{5n}\text{H}_2$ ), 1,77 уш. д ( $\text{C}^{13;12}\text{H}_3$ ,  $\text{C}^{15n}\text{H}_3$ ), 2,07 м ( $\text{C}^{8n}\text{H}_2$ ,  $\text{C}^9\text{H}_2$ ), 4,12 д (2H,  $\text{C}^1\text{H}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  7,1 Гц), 5,15 м (1H,  $\text{C}^{6n}\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6,7 Гц), 5,45 т (1H,  $\text{C}^{10}\text{H}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  5,9 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: 15,51 с ( $\text{C}^{15n}$ ), 17,1 с ( $\text{C}^{12}$ ), 22,77 с ( $\text{C}^{14}$ ), 23,6 с ( $\text{C}^{13}$ ), 25,84 с ( $\text{C}^{5n}$ ), 26,26 с ( $\text{C}^9$ ), 31,46 с ( $\text{C}^3$ ), 31,69 с ( $\text{C}^{8n}$ ), 39,16 с ( $\text{C}^4$ ), 39,18 ( $\text{C}^2$ ), 58,48 с ( $\text{C}^1$ ), 123,71 с ( $\text{C}^{10}$ ), 124,71 с ( $\text{C}^{6n}$ ), 132,00 с ( $\text{C}^{11}$ ), 134,62 с ( $\text{C}^{7n}$ ).

**2-Полипренил-2-тиоксо-1,3,2-диоксафосфоринан (VI) и 5,5-диметил-2-полипренил-2-тиоксо-1,3,2-диоксафосфоринан (VII).** К раствору 0,034 г 2-хлор-1,3,2-диоксафосфоринана(II) или 0,04 г неопентилхлорфосфита (III) в 5 мл диоксана при перемешивании и охлаждении до 0 °С прикапывали смесь 0,3 г соединения (I) и 0,02 г пиридина в 5 мл безводного диоксана. Реакционную смесь выдерживали при этой температуре 0,5 ч и затем повышали до комнатной. Образование фосфита (IV, V) контролировали методом ЯМР  $^{31}\text{P}$  ( $\delta_{\text{P}}$  131,1с, 123,75 с м.д. соответственно). Гидрохлорид пиридина отфильтровывали, а фильтрат пропускали через фильтр с силикагелем (1 г). Растворители удаляли в вакууме, а остаток выдерживали 2 ч при 40 °С (1 мм рт.ст.). Затем к раствору соединения (IV, V) в 5 мл диоксана добавляли 0,008

г тонкоизмельченной серы и реакционную смесь выдерживали при 30 °С 6 ч. Избыток серы отфильтровывали, а диоксан удаляли в вакууме. Для освобождения от следов серы полученный продукт реакции растворяли в ацетоне (2×5 мл) с последующим фильтрованием и отгонкой растворителя. Дополнительную очистку соединений (VI, VI) осуществляли на колонке с силикагелем (10 г), заполненной бензолом. Тионфосфаты элюировали 30 мл бензола (VI) или смесью бензол – диоксан 10 : 1 (VI). Растворитель удаляли в вакууме, а остаток выдерживали 2 ч при 40 °С (1 мм рт. ст.).

**2-Полипренил-2-тиоксо-1,3,2-диоксафосфоринан (VI).** Выход 55%. *Rf* 0,65 (А), 0,20 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (Н-полипренил) – (фосфорный заместитель)- 2,07 м, 2,69 м (2H<sup>с</sup>, 2H<sup>а</sup>, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 6,3 Гц), 4,08 м, 4,25 м, 4,38 м, 4,39 м (4H<sup>с</sup>, 4H<sup>а</sup>, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 5,5 Гц, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 11,9 Гц), 4,65 д, 4,74 д (2H, -СН<sub>2</sub>ОР, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 7,3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (С-полипренил) – (фосфорный заместитель)- 26,74 с (ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О), 66,8 д, 74,2 д (ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 7,81 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P, хлороформ, δ, м.д.: 63,54 с, 63,70 с.

**5,5-диметил-2-полипренил-2-тиоксо-1,3,2- диоксафосфоринан (VII).** Выход 50% . *Rf* 0,80 (А). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (Н-полипренил) - (фосфорный заместитель)- 0,86 с (3H), 1,24 с (3H) (6H, СН<sub>3</sub>), 3,87 к (2H<sup>с</sup>), 4,07 дд (2H<sup>а</sup>), (4H, ОСН<sub>2</sub>ССН<sub>2</sub>О, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 9,2 Гц), 4,59 т (2H, -СН<sub>2</sub>ОР, , <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 7,8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (С-полипренил) – (фосфорный заместитель)- 20,50 с, 21,77 с (2С, СН<sub>3</sub>), 32,08 с (1С, С(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67,19 с, 68,26 с (2С, ОСН<sub>2</sub>), 100,00 д (ОСН<sub>2</sub>ОР, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 5,98 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P, хлороформ, δ, м.д.: 61,39 с, 62,52 с.

**2-Полипренил-2-оксо-1,3,2-диоксафосфоринан (VIII) и 5,5-диметил-2-полипренил-2-оксо-1,3,2-диоксафосфоринан (IX).** К раствору 0,2 г фосфита (IV,V) в 5 мл бензола добавляли 0,018 г пероксида мочевины (мольное соотношение 1 : 1,2) и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре 4 ч (VIII) или 35 ч (IX) соответственно. Выпавшую мочевины отфильтровывали, а растворитель удаляли в вакууме. Остатки растворяли в 5 мл диоксана и пересаждали гексаном (1×5 мл). Выпавшие масла отделяли, а целевой продукт оставался в растворе. Диоксан удаляли в вакууме, а маслообразные продукты выдерживали 2 ч при 40 °С в вакууме (1 мм рт. ст.).

**2-Полипренил-2-оксо-1,3,2-диоксафосфоринан (VIII).** Выход 55%, *n<sub>D</sub>* 1,5901, *Rf* 0,41 (А). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (Н-полипренил) – (фосфорный заместитель) – 1,92 уш. м, 2,07 уш. м (2H<sup>с</sup>, 2H<sup>а</sup>, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О), 4,3 уш. м, (2H<sup>с</sup>, 2H<sup>а</sup>, ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 5,99 Гц), 4,54 дд (2H, -СН<sub>2</sub>ОР, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 7,22 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (С-полипренил) – (фосфорный заместитель) – 32,25 с (ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О), 63,62 д, 68,51 д (ОСН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 5,7 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P, хлороформ, δ, м.д.: -6,21 с.

**5,5-Диметил-2-полипренил-2-оксо-1,3,2- диоксафосфоринан (IX).** Выход 50%, *n<sub>D</sub>* 1,5981, *Rf* 0,45 (А). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (Н-полипренил) – (фосфорный заместитель) – 0,86 с (3H), 1,24 с (3H) (6H, СН<sub>3</sub>), 3,87 к (2H<sup>с</sup>), 4,07 дд (2H<sup>а</sup>), (4H, ОСН<sub>2</sub>ССН<sub>2</sub>О, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 9,2 Гц), 4,59 т (2H, -СН<sub>2</sub>ОР, , <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 7,8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (С-полипренил) – (фосфорный заместитель) – 20,50 с, 21,77 с (2С, СН<sub>3</sub>), 32,08 с (1С, С(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67,19 с, 68,26 с (2С, ОСН<sub>2</sub>), 100,00 д (ОСН<sub>2</sub>ОР, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> 5,98 Гц). Спектр ЯМР <sup>31</sup>P, хлороформ, δ, м.д.: - 7,50 с, - 7,18 с.

**2-Полипренил-2-тио-4-метил-1,3,2-диоксафосфоринан (XII).** Смесь 0,3 г полипренола (I) и 0,037 г амидофосфита (X) в 5 мл диоксана нагревали 4 ч при 90–100 °С с отгонкой диоксана и выделяющегося в процессе реакции диэтиламина (40 мм рт. ст.). Образование фосфита (XI) контролировали методом ЯМР <sup>31</sup>P: δ<sub>рт</sub> 129,91 с, δ<sub>рц</sub> 133,88 с м.д., соотношение 1 : 2, К раствору фосфита (XI) в 5 мл диоксана без выделения при комнатной температуре добавляли 0,008 г тонкоизмельченной серы. Реакционную смесь выдерживали при этой температуре 6 ч. Избыток серы отфильтровывали, а диоксан удаляли в вакууме. Для освобождения от следов серы полученный продукт реакции растворяли в ацетоне (2×5 мл) с последующим фильтрованием и отгонкой растворителя. Дополнительную очистку тионфосфата (XII) осуществляли на колонке с силикагелем (10 г), заполненной бензолом, элюируя его 30 мл бензола. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток выдерживали 2 ч при 40 °С (1 мм рт. ст.). Выход смеси изомеров 51%, *n<sub>D</sub>* 1,4312, *Rf* 0,70, (А), 0,15 (Б). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.: (Н-полипренил) - (фосфорный заместитель) –1,36 д, 1,87 уш.д. (2H<sup>с</sup>т, 2H<sup>а</sup>т, -ОСН(СН<sub>3</sub>)СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 6,21 Гц, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 6,62 Гц), 1,38 д, 1,92 уш.д (2H<sup>с</sup>ц, 2H<sup>а</sup>ц, -ОСН(СН<sub>3</sub>)СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 6,4 Гц, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 6,81 Гц), 1,43 д (1Hт, -ОСН(СН<sub>3</sub>)СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 11,45 Гц), 1,47 д (1Hц, -ОСН(СН<sub>3</sub>)СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 10,40 Гц), 1,52 с (3Hт, -ОСН(СН<sub>3</sub>)СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-, 1,83 с (3Hц, -ОСН(СН<sub>3</sub>)СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-, 4,21, 4,59 (2H<sup>с</sup>т, 2H<sup>а</sup>т, -ОСН(СН<sub>3</sub>)СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 6,0 Гц), 4,03 уш.т, 4,38 уш.т. (2H<sup>с</sup>ц, 2H<sup>а</sup>ц, -ОСН(СН<sub>3</sub>)СН<sub>2</sub>СН<sub>2</sub>О-, <sup>2</sup>J<sub>H<sup>а,с</sup></sub> 4,6 Гц), 4,74 д (2Hт, СН<sub>2</sub>ОР, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 6,8 Гц), 4,07 д (2Hц, СН<sub>2</sub>ОР, <sup>3</sup>J<sub>HP</sub>

6,3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: (С-полипренил) – (фосфорный заместитель) – 22,2 с, 22,5 с (1  $\text{C}_\text{T}$ , 1  $\text{C}_\text{Ц}$ ,  $\text{OCH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 34,2 с, 34,9 с (1  $\text{C}_\text{Ц}$ , 1  $\text{C}_\text{T}$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 33,1 с, 39,5 с (1  $\text{C}_\text{Ц}$ , 1  $\text{C}_\text{T}$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ ), 57,9 с, 58,5 с (1  $\text{C}_\text{Ц}$ , 1  $\text{C}_\text{T}$ ,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 105,08 с (1  $\text{C}_\text{Ц}$ ,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6,01 Гц), 105,15 с (1  $\text{C}_\text{T}$ ,  $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6,01 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ , хлороформ,  $\delta$ , м.д.: 61,82 т, 66,86 ц.

**Полипренилтионфосфогомохалин (XIII а) и полипренилтиолфосфогомохалин (XIII б).** Запаянную ампулу с раствором 0,15 г тионфосфата (VI) и 0,25 г триэтиламина в 20 мл бензола выдерживали 5 ч при 100–105 °С. Растворитель удаляли в вакууме, а выпавший маслообразный осадок промывали последовательно бензолом (2×5 мл), гексаном (2×5 мл) и сушили 2 ч при 40 °С (1 мм рт.ст.). Выход смеси гомохалинов (XIII а, б) 30%.  $R_f$  0,00 (Б), 0,52 (В). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , ( $\text{CDCl}_3$ - $\text{CD}_3\text{OD}$ , 99 : 1),  $\delta$ , м.д.: (Н-полипренил) – (фосфорный заместитель) – 1,55 уш. м (2Н,  $-\text{POCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 2,2 уш. м (2Н,  $-\text{PSC}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 2,55 уш. м (2Н,  $\text{PSC}\underline{\text{H}}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 2,99 уш. с (9Н,  $-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$ ), 3,52 уш. м (2Н,  $-\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 4,45 уш. д (2Н,  $-\text{POCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ ), 4,28 уш. м (2Н,  $-\text{CH}_2\text{OP}$ -,  $^3J_{\text{HP}}$  10,81 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ , хлороформ-метанол,  $\delta$ , м.д.: 52,61 (XIII а), 24,00 (XIII б).

**Триэтиламинная соль 3-гидрокси-1-пропилен-тионфосфат полипренола (XIV).** Раствор 0,05 г тионфосфата (VI), 18,0 г воды и 1,0 г триэтиламина (мольное соотношение (1 : 20 : 20) в 10 мл ацетонитрила ( $\text{pH} > 10$ ) нагревали в запаянной ампуле при 140 °С 10 ч. Ацетонитрил, триэтиламин и воду удаляли в вакууме, а оставшееся маслообразное вещество растворяли в 2 мл диоксана и переосаждали гексаном (2×3 мл). Затем выдерживали 4 ч при 80 °С (1 мм рт.ст.). Выход соединения (XIV) 40%,  $n_D$  1,4930,  $R_f$  0,40 (В). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: (Н-полипренил) – (фосфорный заместитель) – 0,85 м (3Н,  $\text{HN}^+\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6,91 Гц), 1,99 м (2Н,  $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,15 д (2Н,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  6,8 Гц), 3,71 м (2Н,  $-\text{OPCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $^3J_{\text{HP}}$  6,05 Гц), 4,16 м (2Н,  $-\text{CH}_2\text{OP}$ -,  $^3J_{\text{HP}}$  10,30 Гц), 4,75 уш.д. (1Н, ОН), 5,38 м (1Н,  $\text{HN}^+$ -). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.: (С-полипренил) – (фосфорный заместитель) – 8,45с (1С,  $\text{HN}^+\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 26,71 с (1С,  $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 45,9 с (1С,  $\text{HN}^+\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 61,17с (1С,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 66,18 д (1С,  $-\text{POCH}_2$   $^2J_{\text{CP}}$  2,98 Гц), 98,93 д (1С,  $-\text{CH}_2\text{OP}$ ,  $^2J_{\text{CP}}$  6,83 Гц). Спектр ЯМР  $^{31}\text{P}$ , хлороформ,  $\delta$ , м.д.: 53,95 с.

### Список литературы

1. Санин А.В., Ганшина И.В., Судьина Г.Ф., Санина В.Ю., Кожевникова Т.Н., Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Суханов С.А., Проскурина О.В., Митрохин Н.М. Фосфорилированные полипренолы – новый класс соединений с противовоспалительной и бронхолитической активностью // Инфекция и иммунитет. 2011. Т. 1, №4. С. 355–360.
2. Чернова С.И., Пронин А.В., Наровлянский А.Н., Санин А. В. Воспалительные процессы в эволюции атеросклероза и их коррекция полиизопреноидами // Терапевт. 2012. №4. С. 15–22.
3. Расадкина Е.Н., Маленковская М.А., Пугашова Н.М., Нифантьев Э.Е. Фосфорилирование полипренолов амидами фосфористой кислоты // Химия растительного сырья. 2012. №2. С. 69–72.
4. Нифантьев Э. Е., Завалишина А. И. Успехи химии 1,3,2-дигетерофосфор(III)инанов // Успехи химии. 1982. Т. 51, вып. 10. С. 1601–1637.
5. Miller A.D. Cationic Liposomes for Gene Therapy // Angew.Chem. 1998. Vol. 37, N13/14. Pp. 1768–1785.
6. Маслов М.А., Сычева Е.В., Морозова Н.К., Серебренникова Г.А. Катионные амфилипы липидной и нелипидной природы в генной терапии // Известия РАН. Сер. хим. 2000. №3. С. 385–400.
7. Nifantsev E.E., Predvoditelev D.A., Rasadkina E.N., Bekker A.R. Synthesis of 1,2-O-isopropylidene glycerol-thiolo(dithiolo)phosphohomocholines. A new thion-thiol isomerization of alkylene phosphorothioates // Phosphorus and Sulfur. 1987. Vol. 34. Pp. 109–117.
8. Нифантьев Э.Е., Завалишина А.И. Химия элементоорганических соединений: спецпрактикум. М., 1980. С. 47–58.

Поступило в редакцию 6 июня 2013 г.

*Malenkovskaya M.A., Rasadkina E.N., Pugashova N.M., Nifant'ev E.E. PHOSPHORYLATION OF POLYPRENOLS BY THE 1,3,2-DIOXAPHOSPHORINANE DERIVATIVES**Moscow State Pedagogical University, Nesvizhskii per. 3, Moscow, 119021 (Russia), e-mail: chemdept@mail.ru*

Phosphorylation of polyprenols by chloro- and amidocyclophosphites on hydroxyl group was studied. Phosphocyclophosphites, phosphates and thiophosphates of polyprenol were obtained and chromatographically isolated. It was shown that they are formed as conformers and cis-trans isomers. With the aim of obtaining original homocholines, which exist in thiono- and thioforms, the alkylation of trimethylamine by polyprenyl-2-thio-1,3,2-dioxaphosphorinane were performed, but we failed to separate thiono- and thioforms. The ammonium salt as thionoform was obtained by the hydrolysis of the same thiophosphate in the presence of triethylamine. The structures of all synthesized substances were proved by NMR  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  spectroscopy with using of homo-decoupling magnetic resonance and 2D-correlated spectroscopy HETCOR  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ .

*Keywords:* polyprenol, phosphorylation, chloroanhydrides and amides of 1,3,2-dioxaphosphorinanes, oxidation, sulfuration, amines alkylation, hydrolysis.

**References**

1. Sanin A.V., Ganshina I.V., Sud'ina G.F., Sanina V.Iu., Kozhevnikova T.N., Pronin A.V., Narovlianskii A.N., Sukhanov S.A., Proskurina O.V., Mitrokhin N.M. *Infektsiia i immunitet*, 2011, vol. 1, no. 4, pp. 355–360. (in Russ.).
2. Chernova S.I., Pronin A.V., Narovlianskii A.N., Sanin A.V. *Terapevt*, 2012, no. 4, pp. 15–22. (in Russ.).
3. Rasadkina E.N., Malenkovskaia M.A., Pugashova N.M., Nifant'ev E.E. *Khimiia rastitel'nogo syr'ia*, 2012, no. 2, pp. 69–72. (in Russ.).
4. Nifant'ev E. E., Zavalishina A. I. *Uspekhi khimii*, 1982, vol. 51, no. 10, pp. 1601–1637. (in Russ.).
5. Miller A.D. *Angew. Chem.*, 1998, vol. 37, no. 13/14, pp. 1768–1785.
6. Maslov M.A., Sycheva E.V., Morozova N.K., Serebrennikova G.A. *Izvestiia RAN. Ser. khim.*, 2000, no. 3, pp. 385–400. (in Russ.).
7. Nifant'ev E.E., Predvoditelev D.A., Rasadkina E.N., Bekker A.R. *Phosphorus and Sulfur*, 1987, vol. 34, pp. 109–117.
8. Nifant'ev E.E., Zavalishina A.I. *Khimiia elementoorganicheskikh soedinenii. Spetspraktikum*. [Chemistry organometallic compounds. Special practical]. Moscow, 1980, pp. 47–58. (in Russ.).

*Received June 6, 2013*

