



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1422999** **A3**

(51) 4 C 07 F 9/10

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3898601/23-04

(22) 14.05.85

(31) A 1590/84

(32) 15.05.84

(33) АТ

(46) 07.09.88. Бюл. № 33

(71) Хемп Линц АГ (АТ)

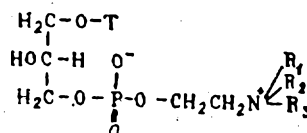
(72) Фридрих Пальтауф и Альбин Херметтер (АТ)

(53) 547.953.2.07(088.8)

(56) Von Hansjorgs Bib. Phospholipids als funktionelle Bausteine biologische Membrane. - Angewandte Chemie, 1984, 96, № 4, S.247-314.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИФЕНИЛМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ Sn-ГЛИЦЕРО-3-ФОСФОХОЛИНА И Sn-ГЛИЦЕРО-3-ФОСФОЭТАНОЛАМИНА

(57) Изобретение относится к элементоорганическим соединениям, в частности к получению трифенилметильных производных Sn-глицеро-3-фосфохолина и Sn-глицеро-3-фосфоэтанолamina формулы



где Т - не замещенная или одно- или многократнозамещенная C₁-C₆-алкилом, C₁-C₆-алкокси или галогеном трифенилметильная группа, R₁-R₂-R₃-CH₃; R₁-R₂-H; R₃- трифенилметил, незамещенный или замещенный 4-алкилом-(C₁-C₆), 2-хлором, которые используются при синтезе биологически активных веществ. Цель - разработка более простого способа получения целевых соединений. Получение их ведут из Sn-глицеро-3-фосфохолина или соответствующего S n-глицеро-3-фосфо(N-трифенилметил)-этанолamina в виде основания или кадмиевого или цинкового комплекса и реакционноспособного трифенилметильного производного формулы T-X, где Т - указано выше, X - Cl, Br, I, в инертном органическом растворителе при 20-135°C в присутствии в качестве акцептора протонов третичного амина или гетероциклического основания.

(19) **SU** (11) **1422999** **A3**

Изобретение относится к способу получения трифенилметильных производных Sn-глицеро-3-фосфохолина и Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина - новых соединений, которые в качестве промежуточных продуктов синтеза биологически активных смешанных глицерофосфохолинов и глицерофосфоэтаноламинов могут найти применение в медицинской химии.

Цель изобретения - получение новых трифенилметильных производных Sn-глицеро-3-фосфохолина и Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина, использование которых в качестве промежуточных продуктов в синтезе биологически активных смешанных глицерофосфохолинов и глицерофосфоэтаноламинов позволяет упростить процесс получения последних.

В качестве исходных в описываемом синтезе используют Sn-глицеро-3-фосфохолин или Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолмин.

Sn-глицеро-3-фосфохолин может быть получен путем щелочного гидролиза природного лецитина.

Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенил)-этанолмины легко могут быть получены путем N-третилирования Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламина. Особенно предпочтительным и простым путем получения Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолмина, является третилирование фосфатидилэтанолмина в смеси фосфолипидов растительного, животного или микробного происхождения реакционноспособным, галогенидпроизводным трифенилметила, предпочтительно трифенилметилбромидом.

Из этой смеси Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилэтил)-этанолмин может быть выделен экстракцией растворителем, который не смешивается с водой, предпочтительно хлороформом в присутствии метанола, водорастворимых продуктов расщепления и затем может быть получен в чистом виде промыванием жирных кислот от щелочной водной фазы, в соответствующем случае при добавлении метанола.

Получают Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолмин следующим образом.

1,5 г соевых фосфолипидов и 1,4 г трифенилметилбромида растворяют в 50 мл хлороформа. После добавления 1,1 г триэтиламина реакционную смесь

перемешивают 12 ч при 20°C. После этого добавляют 30 мл хлороформа и 100 мл 0,5 н. раствора гидроокиси натрия в метаноле и продолжают перемешивать 30 мин при 20°C. Затем добавляют 100 мл хлороформа, органическую фазу отделяют и промывают ее трижды щелочной водной фазой. Затем органический растворитель отгоняют в вакууме. Остаток, который содержит Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолмин, можно применять непосредственно в последующем O-третилировании. Чистое соединение, которое получают путем хроматографии сырого продукта через силикагель смесью хлороформ-метанол, показывает при тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюент - хлороформ; метанол: 25%-ный NH_3 в соотношении 50:25:6) одно пятно. $R_f = 0,3$.

Пример 1. 1-O-Трифенилметил-Sn-глицеро-трифосфохолин.

5 г комплекса Sn-глицеро-трифосфохолина и CaCl_2 и 4,6 г трифенилметилхлорида растворяют в 50 мл безводного диметилформамида при 70°C. После добавления 2,3 мл триэтиламина смесь перемешивают 30 мин при 70°C в отсутствие влаги. После охлаждения реакционной смеси добавляют 5 г порошкообразного NaHCO_3 и перемешивают смесь в течение 20 мин при комнатной температуре. Затем реакционный раствор фильтруют и добавляют 300 мл диэтилового эфира. Образовавшееся масло отделяют центрифугированием, один раз промывают диэтиловым эфиром, после чего растворяют в 150 мл метанола. После добавления 300 мл хлороформа промывают 90 мл смеси растворителей: верхняя фаза состоит из $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 3:48:47, а нижнюю фазу разбавляют 150 мл смеси $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 2:1. Затем добавляют 3 мл 20%-ного водного раствора аммиака и выдерживают смесь в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего центрифугированием отделяют образовавшийся бесцветный осадок. После отгонки растворителя в вакууме маслообразный остаток три раза обрабатывают 50 мл диэтилового эфира, в результате получают 5,5 г желтоватого твердого продукта (98% от теории), который при обработке тонкослойной хроматографией над силикагелем (подвижная фаза $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/25\text{-ный } \text{NH}_3$ 65:35:5) дает величину $R_f =$

= 0,15 и содержит лишь очень небольшие количества примесей. Чистое вещество получают хроматографией при среднем давлении над силикагелем. Для элюирования используют градиент $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$, причем элюент содержит 0,5 об.% 25%-ного водного раствора аммиака. Таким образом получают 2,93 г (53,3% от теории) чистого вещества. Пониженный выход обусловлен частичным отщеплением 1-О-трифенилметильной группы в процессе очистки над силикагелем. При тонкослойной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза та же, что и для анализа неочищенного продукта) очищенное вещество дает одно пятно при $R_f = 0,15$.

Спектр ЯМР - ^1H , δ ппм: ($\text{CHCl}_3/\text{Cl}_2\text{OI}$, 2:1), 3,1 ($\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (холин и глицерин); 7,25 (CH -трифенилметила).

Пример 2. 1-О-Трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

946 мг Sn-глицеро-трифосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina и 1,735 г трифенилхлорметана в 32 мл безводного пиридина перемешивают в течение 48 ч в отсутствие влаги при комнатной температуре. Затем смесь выливают в ледяную воду. Продукт экстрагируют тремя порциями диэтилового эфира. Объединенные эфирные вытяжки дважды промывают водой, после чего сушат над сульфатом натрия. После отгонки растворителя в вакууме оставшийся пиридин удаляют упариванием остатка в вакууме в присутствии толуола. Полученный остаток вводят в 30 мл смеси хлороформа и метанола 1:1 и оставляют раствор на ночь при 4°C . После фильтрации выпавшего в осадок трифенилкарбонила и последующей отгонки смеси растворителей получают 1,7 г (100,9% от теории) грязного продукта, который используют без дополнительной обработки в последующем ацилировании. Этот продукт содержит небольшие количества трифенилкарбонила. Хроматография на силикагеле для последующего ацилирования. Хроматография на силикагеле с градиентом хлороформа с метанолом дает чистое соединение, которое проявляет одно пятно при $R_f = 0,6$ при анализе тонкослойной хроматографией на силикагеле (подвижная фаза: смесь хлороформа с метанолом 6:4). Таким образом получают 1,05 г

(61,8% от теории) чистого вещества. Пониженный выход обусловлен частичным отщеплением 1-О-трифенилметильной группы в процессе очистки силикагелем.

Спектр ЯМР - ^1H , δ ппм ($\text{DMCO} - \text{D}_6$): 3,5-4,3 (глицерина и этаноламина C-H размыты); 7,25 ($\text{C}-\text{H}$ -трифенилметила, средний).

Пример 3. С использованием метода, описанного в примере 1, получено следующее соединение: 1-О-(4,4'-диметокситрифенилметил)-Sn-глицеро-трифосфохолин. Выход 94% от теории. Тонкослойная хроматограмма на силикагеле (подвижная фаза: смесь CHCl_3 : CH_3OH :25%-ный водный NH_3 65:35:5) представляет одно пятно с $R_f = 0,15$.

Спектр ЯМР - ^1H , δ ппм (CD_3OD): 3,1 ($\text{N}-\text{CH}_3$); 3,8 (фенил-О- CH_3); 3,3-4,3 (холин и глицерин); 7,23 - (ароматич.).

Пример 4. 1-О-(4,4'-Диметокситрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

Раствор 2,4 г Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina и 4,5 г 4,4'-диметокситрифенилхлорметана в 80 мл безводного пиридина перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. После отгонки в вакууме пиридина остаток растворяют в 200 мл смеси CHCl_3 и CH_3OH 2:1. Полученный раствор промывают дважды 40 мл смеси CHCl_3 : CH_3OH : H_2O (3:48:47), после чего растворитель отгоняют в вакууме. В результате получают коричневое масло, из которого после обработки диэтиловым эфиром порциями 80 и 30 мл получают 2,5 г (62% от теории) неочищенного продукта в виде бесцветного аморфного порошка. По данным тонкослойной хроматографии на силикагеле подвижная фаза: смесь CHCl_3 : CH_3OH 6:4. Этот продукт содержит более 90% целевого продукта ($R_f = 0,6$), который можно использовать без дополнительной очистки для получения чистых энантиомерных 1,2-диацил-Sn-глицеро-3-фосфо-этанолamina с различными заместителями.

Чистое вещество получают хроматографией при среднем давлении на силикагеле с градиентом $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (в присутствии 0,5 об.% водного аммиака). На тонкослойной хроматограмме его имеется одно пятно при $R_f = 0,6$ (условия аналогичны примеру 3). Выход

чистого продукта 1,93 г (48% от теории). Пониженный выход обусловлен частичным отщеплением 1-О-трифенилметильной группы в процессе очистки над силикагелем.

Спектр ЯМР- ^1H , δ ппм ($\text{CICl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OI}$: 2:1): 3,1 (N^+-CH_3); 3,8 (фенил- $\text{O}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (холин и глицерин); 7,23 (ароматич.).

Тонкослойные хроматограммы в примерах 5-21 получены на силикагеле (подвижная фаза: смесь хлороформ/метанол/25%-ный водный аммиак 65:35:5).

Спектры ЯМР ^1H снимали в растворе смеси $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 2:1).

С использованием метода, описанного в примерах 1-4, получены следующие соединения.

Пример 5. Температура реакции в диметилформамиде 120°C .

1-О-(4,4',4''-Триметокситрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход: 82% от теории, $R_f = 0,15$, одно пятно. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, сред., сред. холин и глицерин), 3,8 (9H, $\text{O}-\text{CH}_3$); 7,3 (12H средний, ароматич.).

Пример 6. 1-О-(4-Метокситрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход 87% от теории, $R_f = 0,15$, одно пятно. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, средний, холин и глицерин), 3,8 (3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 7,3 (14 средний, ароматич.).

Пример 7. Процесс ведут в ДМФА при 135°C .

1-О-(4-Метилтрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход 63,5% от теории, $R_f = 0,17$, одно пятно. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 2,25 (3H, $-\text{CH}_3$); 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, средний, холин и глицерин), 7,3 (14 ароматич.).

Пример 8. 1-О-(4-н-Гексилтрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход: 74% от теории неочищенного продукта, 43,5% от теории продукта, очищенного с помощью препаративной колончатой хроматографии. $R_f = 0,20$, одно пятно. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 0,9 (3H, $-\text{CH}_3$); 1,2-1,5 (8H, $-\text{CH}_2-$); 2,6 (2H, арил- CH_2-); 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, средний, холин и глицерин), 7,3 (14H, ароматич.).

Пример 9. 1-О-(2-Изопропилтрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход 63,5% от теории неочищенного продукта, 48,5% от теории очищенного препаративной колончатой хроматографией продукта, $R_f = 0,17$, одно пятно. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 1,6 (6H, $-\text{CH}_3$); 2,9 (1H, $-\text{CH}_2-$); 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин), 7,3 (14H, ароматич.).

Пример 10. 1-О-(4-н-Бутокситрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход: 83,5%, $R_f = 0,18$, ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 0,95 (3H, $-\text{CH}_3$); 1,1-1,4 (4- CH_2-); 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин); 7,3 (14H, ароматич.).

Пример 11. 1-О-(4-н-Гексил-окситрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход: 81% от теории, $R_f = 0,20$, ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 0,9 (3H, $-\text{CH}_3$); 1,1-1,5 (8H, средний, $-\text{CH}_2-$); 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин); 3,95 (2H, $-\text{OCH}_3$); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин); 3,95 (2H, $-\text{OCH}_2$); 7,3 (14H, ароматич.).

Пример 12. 1-О-(4-Бромтрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход: 92% от теории неочищенного продукта: 67% от теории очищенного препаративной колончатой хроматографией продукта, $R_f = 0,16$, одно пятно, ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин); 7,3 (14H, ароматич.).

Пример 13. 1-О-(5-Хлор-2-метокситрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход: 71,5%, $R_f = 0,15$, ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин); 3,85 (5H, $\text{O}-\text{CH}_3$); 7,3 (13H, аромат.).

Пример 14. 1-О-(3-Бром-4-метокситрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Выход: 71,5% от теории, $R_f = 0,15$, ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 3,1 (9H, $\text{N}-\text{CH}_3$); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин), 3,85 (3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 7,3 (13H, ароматич.).

Пример 15. 1-О-Трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-н-бутилтрифенилметил)-этаноламин.

Выход: 97% от теории неочищенного продукта, 34,5% от теории очищенного препаративной колончатой хроматографией продукта (частичное разложение на силикагеле). $R_f = 0,68$, одно пятно. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 1,1-1,5

(4H, $-\text{CH}_2-$), 2,6 (2H, $-\text{CH}_2-$ арил); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин), 7,3 (29H, ароматич.).

Исходный Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-н-бутил-трифенилметил)-этанолламин получали N-третилизированием Sn-глицеро-3-фосфоэтанолламина 4-н-бутилтрифенилметилбромидом. $R_f = 0,36$.

П р и м е р 16. 1-0-Трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-2-хлортрифенилметил)-этанолламин.

Выход 82,5% от теории неочищенного продукта, 61,5% от теории очищенного препаративной колончатой хроматографией продукта. $R_f = 0,62$, одно пятно. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин), 7,3 (29H, ароматич.).

Исходный Sn-глицеро-3-фосфо-(N-2-хлортрифенилметил)-этанолламин получали N-третилизированием фосфолипидов сои 2-хлор-трифенилметилхлоридом, $R_f = 0,30$.

П р и м е р 17. 1-0-(4-н-Бутокситрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-метил-трифенилметил)-этанолламин.

Выход: 76,2% от теории, $R_f = 0,72$. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 0,95 (3H, $-\text{CH}_3$), 1,1-1,5 (4H, $-\text{CH}_2-$), 2,25 (3H, арил- CH_3), 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин); 4,0 (2H, $-\text{OCH}_2$), 7,3 (28H, средний аром.).

Исходный Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-метил-трифенилметил)-этанолламин получен N-третилизированием фосфолипидов сои 4-метилтрифенилметилбромидом. $R_f = 0,30$.

П р и м е р 18. 1-0-(4-Бромтрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-н-гексифенилметил)-этанолламин.

Выход: 92% от теории неочищенного продукта, 39,4% от теории очищенного препаративной колончатой хроматографией (частичное разложение на силикагеле).

$R_f = 0,71$, одно пятно. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 1,1-1,5 (8H, $-\text{CH}_2$), 2,6 (2H, арил- CH_2), 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин), 7,3 (28H, средний, ароматич.).

Исходный Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-н-гексилтрифенилметил)-этанолламин получен N-третилизированием фосфолипидов сои 4-н-гексилтрифенилметилхлоридом.

П р и м е р 19. 1-0-Трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-3-бром-4-метокситрифенилметил)-этанолламин.

Выход 73,2% от теории, $R_f = 0,60$.

^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 3,1 (9H, N- CH_3), 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин); 3,85 (3H, O- CH_3); 7,3 (28H, средний, ароматич.).

Исходный Sn-глицеро-3-фосфо-(N-3-бром-4-метокси-трифенилметил)-этанолламин получен N-третилизированием фосфолипидов сои 3-бром-4-метокситрифенилметилбромидом.

П р и м е р 20. 1-0-(4-н-Гексилтрифенилметил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-изопропокситрифенилметил)-этанолламин.

Выход 74% от теории, $R_f = 0,74$. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 0,9 (3H, CH_3), 1,4 (6H, изопропокси- CH_3); 1,1-1,5 (8H, $-\text{CH}_2$), 2,6 (2H, CH_2 -арил), 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин), 4,6 (1H, CH), 7,3 (28H, ароматич.).

Исходный Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-изопропокси-трифенилметил)-этанолламин получен N-третилизированием фосфолипидов сои 4-изопропокси-трифенилметилхлоридом.

П р и м е р 21. 1-0-Трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-4-н-гексилокси-трифенилметил)-этанолламин.

Выход 69,3% от теории, $R_f = 0,67$. ^1H -ЯМР-спектр, δ ппм: 0,9 (3H, CH_3), 1,1-1,6 (8H, средний, $-\text{CH}_2-$); 3,3-4,3 (9H, холин и глицерин), 3,95 (2H, $-\text{OCH}_2$), 7,3 (29H, средний ароматич.).

П р и м е р 22. 1-0-Трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

110,18 г (0,28 моль) Sn-глицеро-3-фосфохолин (ZnCl_2 -комплекса) и 117,08 г (0,42 моль) трифенилметилхлорида растворяют в 900 мл диметилформамида при 60°C. При перемешивании добавляют 58,2 мл (0,42 моль) триэтиламина и перемешивают при 70°C 35 мин.

Переработку реакционного продукта производят как в примере 1.

Получают 79,66 г (56,95% от теории) чистого продукта.

^1H -ЯМР, δ ппм: ($\text{COCl}_2/\text{CO}_2\text{OD}$ 2:1): 3,1 (N- CH_3); 3,3-4,3 (холин и глицерол), 7,25 (трифенилметил C-H).

П р и м е р 23. А. 1-0-Трифенилметил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

1,26 г олеиновой кислоты вводят во взаимодействие с 794 г карбонилдидимидозола в 25 мл тетрагидрофурана в течение 45 мин при комнатной температуре и затем растворитель удаляют в вакууме. После этого остаток, который

содержит образовавшийся имидазолид жирной кислоты, смешивают с раствором 1,1 г неочищенного продукта 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина (согласно примеру 1) в 28 мл диметилсульфоксида. После добавки катализатора, который получается путем растворения 148 мг металлического натрия в 11,5 мл диметилсульфоксида, реакционную смесь оставляют стоять при встряхиваниях по случаю в течение 20 мин при 20°С. Затем добавляют в смесь 64 мл 0,1 н. водной уксусной кислоты. Экстрагируют дважды смесью хлороформа с метанолом 2:1 (по объему) и дважды промывают объединенные органические фазы смесью метанола с водой 1:1 (по объему). После выпаривания растворителя в вакууме неочищенный продукт растворяют в хлороформе и наносят на колонку с силикагелем. Чистое соединение (1,1 г) элюируется хлороформ-метанольными градиентами и тонкослойная хроматография на силикагеле (растворитель - хлороформ: метанол: 25%-ный NH_3 в соотношении 65:35:5) показывает единое пятно, $R_f = 0,4$.

Б. 2-Олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Раствор 500 мг 1-О-трифенилметил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолина в 30 мл метиленхлорида смешивается с 0,5 мл 20%-ного раствора трифторида бора в метаноле и после этого перемешивается в течение 30 мин при 0°С. Затем добавляют 15 мл метанола и 9 мл воды, встряхивают и органическую фазу отделяют. Растворитель удаляют путем отгонки в высоком вакууме при комнатной температуре.

В. 1-Пальмитоил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Остаток, который содержит полученный 2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин, растворяется в 30 мл безводного хлороформа. Затем в этот раствор добавляют 820 мг фталевого ангидрида и 200 мг диметиламинопиридина и реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при 20°С. После этого добавляют 15 мл метанола и встряхивают сначала с 0,1 н. HCl , а затем с H_2O . После удаления органического растворителя в вакууме вещество очищают путем хроматографии на силикагеле с помощью хлороформ-метанольных градиентов. Очищенное соединение (400 г) в случае тонкослойной хроматографии на силика-

геле (растворитель - хлороформ: метанол: 25%-ный NH_3 в соотношении 65:35:5) дает единое пятно. $R_f = 0,4$.

Пример 24. 1-Стеароил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Раствор 2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолина, полученный из 700 мг 1-О-трифенилметил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолина согласно примеру 23 (стадии А и Б), вводится во взаимодействие с 1,2 г ангидрида стеариновой кислоты по указанной в примере 23 (стадия В) методике работы, хроматографически очищается и анализируется. Получают 550 г (выход 76%, в расчете на 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолин) 1-стеароил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолина, который в тонкослойной хроматограмме на силикагеле (растворитель - хлороформ: метанол: 25%-ный водный раствор NH_3 , 65:35:5) показывает единое пятно, $R_f = 0,4$.

Пример 25. А. 1-О-Трифенилметил-2-линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

600 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина ацилируют с помощью линолеоилимидазолида, который получен из 690 мг линолевой кислоты и 440 мг карбонилдимидазола, по указанной в примере 23 (стадия А) методике работы. После хроматографии под средним (умеренным) давлением на силикагеле чистое соединение (690 мг, выход 75% от теории) в тонкослойной хроматограмме на силикагеле показывает единое пятно, $R_f = 0,3$ (растворитель - хлороформ:метанол: 25%-ный водный раствор NH_3 , 65:35:5).

Б. 2-Линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Раствор 1 г 1-О-Трифенилметил-2-линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолина в 60 мл метиленхлорида для отщепления 1-О-трифенилметильного остатка, как указано в примере 23 (стадия Б), обрабатывают 20%-ным раствором трифторида бора в метаноле.

В. 1-Стеарил-2-линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Полученный в стадии Б 2-линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин вводят во взаимодействие с 1,6 г ангидрида стеариновой кислоты по указанной в примере 23 (стадия В) методике работы и хроматографически очищают. Получают 820 мг (выход 80%, в расчете на 1-О-трифе-

ниметил-2-линолеил-Sn-глицеро-3-фосфохолин) чистого продукта, который в тонкослойной хроматограмме на силикагеле (растворитель - хлороформ: метанол: 25%-ный водный раствор аммиака в соотношении 65:35:5) показывает единое пятно. $R_f = 0,7$.

Пример 26. А. 1-О-Трифенилметил-2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

320 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина вводят во взаимодействие с 0,7 мг ацетангидрида в 4 мл безводного пиридина в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь затем выливают в ледяную воду, экстрагируют дважды смесью хлороформа с метанолом (2:1). Объединенные органические фазы промывают дважды смесью хлороформа с метанолом и водой (3:48:47, по объемам), сушат над бикарбонатом натрия и доводят досуха. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии под умеренным (средним) давлением на силикагеле с помощью хлороформ-метанольных градиентов. Чистый продукт (180 мг, 51%-ный выход) в тонкослойной хроматограмме на силикагеле (растворитель - хлороформ:метанол: 25%-ный водный раствор аммиака в соотношении 65:35:5 по объемам) единое пятно, $R_f = 0,6$.

Спектр ЯМР- 1H м.д. ($CDCl_3$ - CD_3OD , 2:1 по объему); 2,13 (H_3C-CO , синглет, 3H); 3,16 (H_3C-N^+ , синглет, 9H), 3,3-4,4 (глицерол и холин- CH_2); 5,23 (глицерол- $C-H$, 1H); 7,33 (ароматические, 15H).

Б. 2-Ацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

В. 1-Пальмитоил-2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

От 1-О-трифенилметил-2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолина согласно указанной в примере 23 (стадия Б) методике работы отщепляют 1-О-трифенилметильную группу и образовавшийся 2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин вводят во взаимодействие с ангидридом пальмитиновой кислоты по указанному в примере 23 (стадия В) способу работы с получением 1-пальмитоил-2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолина.

Пример 27. А. 1-О-Трифенилметил-2-метоксиацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

316 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина вводят во взаимо-

действие с метоксиацетилимидазолидом, который получен из 90 мг метоксиуксусной кислоты и 178 мг карбонилдимидазола, по указанной в примере 23 (стадия А) методике работы и обрабатывают. Получают 250 мг (выход 69%) чистого 1-О-трифенилметил-2-метоксиацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолина, который в тонкослойной хроматограмме (растворитель - хлороформ:метанол: 25%-ный водный раствор аммиака, 65:35:5) показывает единое пятно, $R_f = 0,25$.

Б. 2-Метоксиацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

В. 1-Стеароил-2-метоксиацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

От 1-О-трифенилметил-2-метоксиацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолина по указанному в примере 23 (стадия Б) способу работы отщепляют 1-О-трифенилметильную группу и образовавшийся при этом 2-метоксиацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолин, как в примере 2, вводят во взаимодействие с ангидридом стеариновой кислоты с получением 1-стеароил-2-метоксиацетил-Sn-глицеро-3-фосфохолина и хроматографически очищают.

Пример 28. А. 1-О-Трифенилметил-2-(2'-этилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

Раствор 250 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина вводят во взаимодействие с 2-этилгексаноилимидазолидом, который получен из 114 мг 2-этилгексановой кислоты и 178 мг карбонилдимидазола, по указанному в примере 23 (стадия А) способу работы и обрабатывают. Получают 200 мг (выход 69%) чистого 1-О-трифенилметил-2-(2'-этилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфохолина, который в тонкослойной хроматограмме (растворитель - хлороформ:метанол: 25%-ный водный раствор аммиака, 65:35:5) показывает единое пятно. $R_f = 0,24$.

Б. 2-(2'-Этилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

В. 1-Олеил-2-(2'-этилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

От 1-О-трифенилметил-2-(2'-этилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфохолина отщепляют 1-О-трифенилметильную группу и образовавшийся при этом 2-(2'-этилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин вводят во взаимодействие с ангидридом олеиновой кислоты с получением

нием 1-олеоил-2-(2'-этилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфохолина и хроматографически очищают.

Пример 29. А. 1-О-Трифенилметил-2-(1'-¹⁴C)-додеканоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

100 мг (1'-¹⁴C)-додекановой кислоты (1 мси/ммоль) и 90 мг карбонилдиимидазола вводят во взаимодействие в течение 45 мин в 30 мл безводного тетрагидрофурана при 20°C. Раствор полученного ацилимидазолида добавляют к 127 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина. После удаления растворителя в вакууме остаток растворяют в 1 мл диметилсульфоксида и осуществляют реакцию путем добавки каталитически действующего кислотосвязывающего средства, которое получается путем растворения 23 г металлического натрия в 18 мл диметилсульфоксида. Реакционную смесь при встряхивании выдерживают в течение 10 мин при 20°C и после того нейтрализуют 10 мл водной уксусной кислоты. Затем экстрагируют дважды по 15 мл смесью хлороформа с метанолом (2:1 по объему). Объединенные органические фазы промывают последовательно по 6 мл раствором хлороформ-метанол-водный NH₃ (3:48:47 по объемам) и хлороформом с метанолом и водой (3:48:47 по объемам). После удаления растворителя в вакууме и выпаривания в присутствии бензола получают неочищенный продукт, который путем хроматографии под средним (умеренным) давлением на силикагеле очищается с помощью хлороформ-метанольных градиентов, причем элюируется 110 мг чистого вещества (82%-ный выход) при соотношении хлороформ-метанол 6:4 (по объему).

Чистое вещество в тонкослойной хроматограмме на силикагеле (растворитель: хлороформ с метанолом и 25%-ным водным раствором аммиака, 65:35:5 по объемам) показывает единое пятно, R_f = 0,25. Радиоактивность составляет 1 мси (ммоль). Спектр ЯМР-¹H δ м.д. (CDCl₃-CD₃OD 2:1, по объему): 0,90 (ацит-CH₃, 3H); 1,26 (CH₂)₄, синглет, 16H); 1,66 (H₂C-S-CO, мультиплет, 2H); 3,16 (H₂C-N⁺, синглет, 9H); 3,3-4,4 (глицерол и холин-CH₂, 8H); 5,23 (глицерол-CH, мультиплет, 1H), 7,33 (ароматические, 15H).

Б. 2-(1'-¹⁴C)-Додеканоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

В. 1-Олеоил-2-(1'-¹⁴C)-додеканоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

От 1-О-трифенилметил-2-(1'-¹⁴C)-додеканоил-Sn-глицеро-3-фосфохолина отщепляют 1-О-трифенилметильную группу и образующийся при этом 2-(1'-¹⁴C)-додеканоил-Sn-глицеро-3-фосфохолин вводят во взаимодействие с ангидридом олеиновой кислоты с получением 1-олеоил-2-(1'-¹⁴C)-додеканоил-Sn-глицеро-3-фосфохолина и хроматографически очищают.

Пример 30. А. 1-О-Трифенилметил-2-(9',10'-дибромстеароил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

300 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина вводят во взаимодействие с 1,3 г ангидрида 9,10-дибромстеариновой кислоты в присутствии 300 мг 4-N,N-диметиламинопиридина в 20 мл хлороформа, в течение 5 ч при 20°C и обрабатывают. Получают 460 мг (выход 82%) чистого 1-О-трифенилметил-2-(9',10'-дибромстеароил)-Sn-глицеро-3-фосфохолина, который в тонкослойной хроматограмме (растворитель - хлороформ: метанол: 25%-ный водный аммиак, 65:35:5 по объемам) показывает единое пятно. R_f = 0,3.

Б. 2-(9',10'-Дибромстеароил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

В. 1-Стеароил-2-(9',10'-дибромстеароил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

От 1-О-трифенилметил-2-(9',10'-дибромстеароил)-Sn-глицеро-3-фосфохолина отщепляют 1-О-трифенилметильную группу и образовавшийся при этом 2-(9',10'-дибромстеароил)-Sn-глицеро-3-фосфохолин вводят во взаимодействие с ангидридом стеариновой кислоты с получением 1-стеароил-2-(9',10'-дибромстеароил)-Sn-глицеро-3-фосфохолина и хроматографически очищают.

Пример 31. А. 1-О-Трифенилметил-2-арихидоноил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

550 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина (согласно примеру 1) указанным в примере 8 способом работы вводят во взаимодействие с 1,50 г ангидрида арахидоновой кислоты в атмосфере аргона. После добавки 15 мл метанола промывают с помощью 9 мл смеси хлороформ-метанол-вода (3:48:47 по объему) и после этого нижнюю фазу в вакууме доводят до су-

ха и очищают путем хроматографии под средним (умеренным) давлением.

Получают 750 мг (выход 80%) чистого 1-О-трифенилметил-2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфохолина, который в тонкослойной хроматограмме (растворитель - хлороформ: метанол: 25%-ный водный аммиак, 65:35:5 по объемам) показывает единое пятно. $R_f = 0,3$.

Б. 2-Арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

В. 1-Стеароил-2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

От 1-О-трифенилметил-2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфохолина отщепляют 1-О-трифенилметильную группу и образовавшийся при этом 2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфохолин вводят во взаимодействие с ангидридом стеариновой кислоты с получением 1-стеароил-2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфохолина и хроматографически очищают.

Пример 32. А. 1-О-Трифенилметил-2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

316 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфохолина вводят во взаимодействие с тетракозаноилимидазолом, который получен из 1,7 г тетракозановой кислоты и 356 мг карбонилимидазола, и обрабатывают. Получают 850 мг (62%-ный выход) чистого 1-О-трифенилметил-2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфохолина, который в тонкослойной хроматограмме (растворитель: раствор хлороформа с метанолом и 25%-ным водным аммиаком, 65:35:5 по объемам) показывает единое пятно, $R_f = 0,3$.

Б. 2-Тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфохолин.

В. 1-Олеоил-2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфолин.

От 1-О-трифенилметил-2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфохолина отщепляют 1-О-трифенилметильную группу и образовавшийся при этом 2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфохолин вводят во взаимодействие с ангидридом олеиновой кислоты с получением 1-олеоил-2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфохолина и хроматографически очищают.

Пример 33. А. 1-О-Трифенилметил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

386 мг олеиновой кислоты и 255 мг карбонилидиимидазола в 10 мл тетрагидрофурана перемешивают в течение

45 мин при комнатной температуре в отсутствие влаги. После введения 480 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina в раствор олеоилимидазолида добавляют 3,1 мг раствора 41 мг металлического натрия в диметилсульфоксиде. Оставляют реагировать в течение 20 мин при комнатной температуре и нейтрализуют затем 17,8 мл 0,1 н. водной уксусной кислотой. Помещают в ледяную воду, экстрагируют трижды диэтиловым эфиром, объединенные органические фазы промывают дважды водой, сушат над Na_2SO_4 и затем удаляют растворитель в вакууме. После очистки неочищенного продукта путем хроматографии на силикагеле с помощью градиентов петролейный эфир - хлороформ получают 633 мг чистого целевого соединения. Тонкослойная хроматография продукта на силикагеле (растворитель: хлороформ-метанол 9:1) показывает единое пятно. $R_f = 0,6$.

ЯМР- ^1H -спектр, δ м.д. (CDCl_3): 0,88 ($-\text{CH}_3$); 1,26 ($-\text{CH}_2-$); 1,8-2,3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$); 3,1-4,3 (глицерол и этанолaмин C-H); 5,1 (глицерол $\text{C}_2-\text{C}-\text{H}$, олеоил $\text{HC}=\text{CH}$); 7,25 (трифенилметил, C-H).

Б. 2-Олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолaмин.

Раствор 406 мг 1-О-трифенилметил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina в смеси из 30 мл метилeнхлорида и 1 мл 20%-ного раствора трифторида бора в метаноле перемешивают в течение 30 мин при 0°C . Затем добавляют 30 мл метилeнхлорида, промывают трижды водой и высушивают органическую фазу над Na_2SO_4 .

В. 1-Пальмитоил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолaмин.

К раствору полученного 2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina добавляют 1,3 г ангидрида пальмитиновой кислоты и 230 мг диметилaминопиридина. Реакционную смесь перемешивают в течение 6 ч при 20°C . Затем растворитель удаляют в вакууме. После хроматографии остатка на силикагеле с помощью градиентов петролейный эфир - хлороформ получают 361 мг чистого ацилированного продукта. Соединение в случае тонкослойной хроматографии на силикагеле (растворитель:

хлороформ - метанол 9:1) показывает единое пятно. $R_f = 0,6$.

ЯМР- ^1H -спектр, 8 м.д. (CDCl_3): 0,88 ($-\text{CH}_3$); 1,22 ($-\text{CH}_2$); 1,55 ($-\text{CH}-\text{C}=\text{O}$); 1,8-2,3 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$); 3,1-4,3 (глицерол и этаноламин $\text{C}-\text{H}$); 5,1 (глицерол $=\text{C}-\text{H}$, олеил $\text{CH}=\text{CH}$); 7,25 (трифенилметил $\text{C}-\text{H}$).

Г. 1-Пальмитоил-2-олеил-Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин. 10

Раствор 190 мг 1-пальмитоил-2-олеил-Sn-3-глицеро-(N-трифенилметил)-этанолamina в 12 мл смеси из 6 мл метилхлорида и 6 мл трифторуксусной кислоты в отсутствие влаги оставляют стоять в течение 5 мин при 0°C . После этого нейтрализуют с помощью 23 мл 5%-ного водного раствора аммиака. Водную фазу отделяют и экстрагируют смесью хлороформа с метанолом 2:1. Объединенные органические фазы промывают водой. После удаления растворителя в вакууме неочищенный продукт очищают путем хроматографии на силикагеле с помощью градиентов хлороформ-метанол. Соединение в случае тонкослойной хроматографии на силикагеле (растворитель: хлороформ - метанол - 25%-ный раствор аммиака, 25:25:6 показывает единое пятно. $R_f = 0,5$. 20 25 30

Пример 34. А. 1-О-Трифенилметил-2-линолеил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

464 мг линолевой кислоты и 365 мг карбонилдимидазола в 15 мл тетрагидрофурана вводят во взаимодействие в течение 45 мин при 20°C . Раствор образовавшегося ацилимидазола добавляют к 530 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina. После удаления растворителя в вакууме остаток растворяют в 15 мл диметилсульфоксида, и реакция осуществляется путем добавки каталитически действующего связующего кислоту средства, которое получается путем растворения 49 мг металлического натрия в 3,7 мл диметилсульфоксида. Реакционную смесь при встряхиваниях по случаю выдерживают в течение 20 мин при 20°C и затем нейтрализуют с помощью 10,4 мл водного 0,1 н. раствора уксусной кислоты. Затем экстрагируют дважды по 20 мл смеси хлороформа с метанолом 2:1 (по объему). Объединенные органические фазы последовательно промывают 45

по 8 мл смеси хлороформ - метанол - водный NH_3 (3:48:47 по объемам) и хлороформом с метанолом и водой (3:48:47 по объемам). После удаления растворителя в вакууме и выпаривания в присутствии бензола получают неочищенный продукт, который после очистки путем хроматографии под средним (умеренным) давлением на силикагеле с помощью градиентов хлороформ - метанол дает 670 мг (выход 92%) чистого соединения. Чистое соединение в тонкослойной хроматограмме на силикагеле (растворитель: метанол - хлороформ 8:3 по объему) показывает единое пятно. $R_f = 0,61$.

Б. 2-Линолеил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

Из 435 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina отщепляют 1-О-трифенилметильную группу с 0,5 мл 20%-ного раствора трифторида бора в метаноле.

В. 1-Олеил-2-линолеил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

Г. 1-Олеил-2-линолеил-Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин.

2-Линолеил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин путем взаимодействия с ангидридом олеиновой кислоты ацилируется далее до 1-олеил-2-линолеил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina и от него отщепляют N-трифенилметильную группу.

Пример 35. А. 1-О-Трифенилметил-2-стеароил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

Получают путем взаимодействия 380 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina с 350 мг стеароилимидазолида.

Б. 2-Стеароил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

Получают путем отщепления 1-О-трифенилметильной группы от полученного в стадии А продукта.

В. 1-Олеил-2-стеароил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

Г. 1-Олеил-2-стеароил-Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин.

Полученный в стадии Б 2-стеароил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол вводят во взаимодействие с 1,5 г ангидрида олеиновой кислоты с получением 340 мг 1-олеил-2-стеа-

роил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina. Детритилирование дает 250 мг 1-олеил-2-стеарил-Sn-глицеро-3-фосфозтанолamina, из которого 5 путем хроматографии на силикагеле с помощью градиентов хлороформ - метанол получают 140 мг чистого продукта, показывающего в тонкослойной хроматограмме (растворитель: хлороформ - метанол - 25%-ный водный раствор аммиака, 50:25:6 по объемам) единое пятно. $R_f = 0,5$.

Пример 36. 1-О-Трифенилметил-2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin. 15

300 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina вводят во взаимодействие с 500 мг ацетангидрида в 5 мл безводного пиридина в течение 20 ч при 20°C. Затем выливают в 50 мл ледяной воды и экстрагируют дважды смесью хлороформа с метанолом 2:1 (по объему). Объединенные органические фазы промывают 20 дважды смесью хлороформа с метанолом и водой 3:48:47 (по объемам), сушат над бикарбонатом натрия и в вакууме доводят досуха. Остаточный пиридин удаляют путем выпаривания в присутствии толуола. Неочищенный продукт очищают 30 путем хроматографии под средним (умеренным) давлением на силикагеле с помощью градиентов хлороформ - метанол. Полученное чистое вещество (128 мг, выход 40%) на тонкослойной хроматограмме на силикагеле (растворитель: хлороформ - метанол 8:2 по объему) показывает единое пятно: $R_f = 0,50$.

ЯМР-¹H-спектр, δ м.д. (CDCl₃-CD₃OD 2:1, по объему): 2,0 (H₃C-CO, синглет, 3H); 2,8-4,2 (глицерил и холин - CH₂); 5,16 (глицерол-CH, мультиплет, 1H); 7,23 (ароматические, 30 H).

1-О-трифенилметил-2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin превращают в следующие дальнейшие продукты:

2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin;

1-пальмитоил-2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin;

1-пальмитоил-2-ацетил-Sn-глицеро-3-фосфозтанолamin.

Пример 37. 1-О-Трифенилметил-2-пропионил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin. 55

450 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin (согласно примеру 2) вводят во взаимодействие с 900 мг пропионового ангидрида в 10 мг пиридина при 30°C с получением 1-О-трифенилметил-2-пропионил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina, обрабатывают и очищают. Выход 220 мг (45% от теории). $R_f = 0,5$. Полученный продукт превращают в следующие соединения:

2-пропионил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin;

1-пальмитоил-2-пропионил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin;

1-пальмитоил-2-пропионил-Sn-глицеро-3-фосфозтанолamin.

Пример 38. 1-О-Трифенилметил-2-бутирил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin.

500 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina ацилируют бутирилмидазолидом, который получен из 132 мг масляной кислоты и 267 мг карбонилдидимдазола, обрабатывают и очищают. Полученный продукт (300 мг, выход 56%. $R_f = 0,52$, на силикагеле, растворитель: хлороформ - метанол 8:2, по объему) превращают далее в следующие соединения:

2-бутирил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin;

1-пальмитоил-2-бутирил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin;

1-пальмитоил-2-бутирил-Sn-глицеро-3-фосфозтанолamin.

Пример 39. 1-О-Трифенилметил-2-изобутирил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamin.

500 мг 1-О-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina ацилируют изобутирилмидазолидом, который получают из 132 мг изомасляной кислоты и 267 мг карбонилдидимдазола, обрабатывают и очищают. Полученный продукт (272 мг, выход 50%, $R_f = 0,53$, на силикагеле, растворитель: хлороформ - метанол 8:2, по объему) имеет следующие спектроскопические данные:

ЯМР-¹H-спектр, δ м.д. (CDCl₃-CD₃OD, 2:1 по объему): 1,2 (CH₃, 6H); 2,5-3,9 (глицерол и холин - CH₂, 8H); 5,26 (глицерол-CH, мультиплет, 1H); 7,23 (ароматические, 30H).

1-0-Трифенилметил-2-изобутирил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин превращают в следующие соединения:

2-изобутирил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-олеоил-2-изобутирил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-олеоил-2-изобутирил-Sn-глицеро-3-фосфоэтанол-амин.

Пример 40. 1-0-Трифенилметил-2-(3'-трифторметилбутирил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин.

900 мг 1-0-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин и 500 мг 3-трифторметилбутирил-ангидрида в 50 мл метилена хлорида после добавки 300 мг 4-N,N-диметиламинопиридина перемешивают в течение 4 ч при 20°C. После добавки воды встряхивают, органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и выпаривают в вакууме. После очистки неочищенного продукта путем хроматографии под средним (умеренным) давлением на силикагеле с помощью градиентов хлороформ - метанол в присутствии 0,5 об.% водного раствора NH_3 получают 820 мг (выход 76%, $R_f = 0,50$, на силикагеле, растворитель: хлороформ - метанол 8:2, по объему) 1-0-трифенилметил-2-(3'-трифторметилбутирил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин. Этот продукт превращают в следующие соединения:

2-(3'-трифторметилбутирил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-пальмитоил-2-(3'-трифторметилбутирил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-пальмитоил-2-(3'-трифторметилбутирил)-Sn-глицеро-3-фосфоэтанол-амин.

Пример 41. 1-0-Трифенилметил-2-(2'-бутилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин.

420 мг 1-0-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин ацилируют с помощью 2-бутилгексаноилимидозолида, который получен из 200 мг 2-бутилгексановой кислоты и 210 мг карбонилдимидазола обрабатывают и очищают. Полученный продукт (370 мг, выход 70, $R_f = 0,55$, на силикагеле, растворитель: хлороформ - ме-

танол 8:2, по объему превращают в следующие соединения:

2-(2'-бутилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-пальмитоил-2-(2'-бутилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-пальмитоил-2-(2'-бутилгексаноил)-Sn-глицеро-3-фосфоэтанол-амин.

Пример 42. 1-0-Трифенилметил-2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин.

500 мг 1-0-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин и 890 мг ангидрида арахидоновой кислоты в 50 мл метилена хлорида после добавки 300 мг 4-N,N-диметиламинопиридина перемешивают в течение 4 ч при 20°C. После добавки воды встряхивают, органическую фазу сушат над Na_2SO_4 и выпаривают в вакууме. После очистки неочищенного продукта путем хроматографии под средним давлением на силикагеле с помощью градиентов хлороформ - метанол в присутствии 0,5 об.% водного NH_3 получают 520 мг (выход 82%, $R_f = 0,61$, на силикагеле, растворитель: хлороформ - метанол 8:2, по объему) 1-0-трифенилметил-2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин. Этот продукт превращают в следующие соединения:

2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-пальмитоил-2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-пальмитоил-2-арахидоноил-Sn-глицеро-3-фосфоэтанол-амин.

Пример 43. 1-0-Трифенилметил-2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин.

500 мг 1-0-трифенилметил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин (согласно примеру 2) ацилируют тетракозаноилимидазолидом, который получен из 1,57 г тетракозановой кислоты и 267 мг карбонилдимидазола, обрабатывают, и очищают. Полученный продукт (640 мг, выход 90%, $R_f = 0,6$, на силикагеле, растворитель: хлороформ - метанол 8:2, по объему) превращают в следующие соединения:

2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанол-амин;

1-пальмитоил-2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин;

1-пальмитоил-2-тетракозаноил-Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин.

Пример 44. 1-Стеароил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

К раствору 2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina, который получен из 1,1 г 1-0-трифенилметил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina в 150 мл метиленхлорида, добавляют 3,5 г ангидрида стеариновой кислоты и 625 мг 4-N,N-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при 20°C и затем смешивают с 45 мл смеси хлороформ - метанол - вода (3:48:47 по объемам) и 75 мл метанола. После встряхивания нижнюю фазу отделяют и промывают еще дважды по 45 мл смесью хлороформ - метанол - водный аммиак (3:48:47 по объемам), а также один раз смесью хлороформ - метанол - вода (3:48:47 по объемам). После удаления растворителя в вакууме неочищенный продукт очищают путем хроматографии под средним давлением на силикагеле с помощью градиентов хлороформ - метанол, причем получают 990 мг (выход 89%, $R_f = 0,6$, на силикагеле, растворитель: хлороформ - метанол 9:1, по объему) чистого вещества.

Г. 1-Стеароил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин.

1 г 1-стеароил-2-олеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina в 30 мл трифторуксусной кислоты отстаивают 5 мин при 0°C, затем обрабатывают и получают 550 мг чистого вещества (выход 72%), которое на тонкослойной хроматограмме на силикагеле (растворитель: хлороформ - метанол - 25%-ный аммиак 50:25:6, по объемам) показывает единое пятно. $R_f = 0,5$.

Пример 45. В. 1-Стеароил-2-линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин.

Г. 1-Стеароил-2-линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфоэтаноламин.

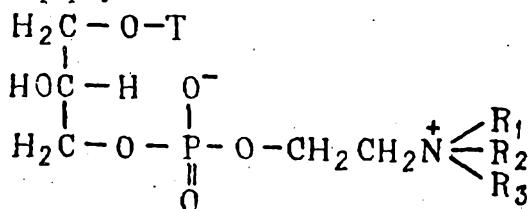
2-Линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин, полученный из 700 мг 1-0-трифенилметил-2-линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этанолamina в метиленхлориде, смешивают с 2,2 г ангидрида

стеариновой кислоты и 390 мг 4-N,N-диметиламинопиридина и перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Полученный продукт вводят во взаимодействие с трифторуксусной кислотой и очищают. Получают таким образом 250 мг чистого 1-стеароил-2-линолеоил-Sn-глицеро-3-фосфоэтанолamina, который на тонкослойной хроматограмме на силикагеле (растворитель: хлороформ - метанол, как в примере 26) дает единое пятно. $R_f = 0,5$.

Таким образом, описываемый способ позволяет получить новые трифенилметильные производные Sn-глицеро-3-фосфохолина и Sn-глицеро-3-фосфоэтанолamina, использование которых в синтезе биологически активных фосфолипидов упрощает процесс получения последних.

Формула изобретения

Способ получения трифенилметильных производных Sn-глицеро-3-фосфохолина и Sn-глицеро-3-фосфоэтанолamina общей формулы

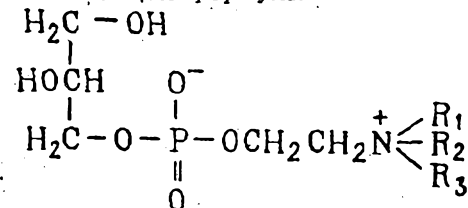


где Т - не замещенная или одно- или многократнозамещенная C_1 - C_6 -алкилом, C_1 - C_6 - алкокси или галогеном трифенилметильная группа;

$\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{CH}_3$; $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{H}$;

R_3 - трифенилметил, не замещенный или замещенный 4-алкилом (C_1 - C_6), 2-хлором, 3-бромом, 4-алкокси- C_1 - C_6 -группой,

отличающийся тем, что Sn-глицеро-3-фосфохолин или Sn-глицеро-3-фосфо-(N-трифенилметил)-этаноламин общей формулы



где R_1 - R_2 имеют указанные значения, в виде основания или кадмиевого или цинкового комплекса вводят во взаимодействие с реакционноспособным три-

фенилметильным производным общей формулы

$T - X$,

где T имеет указанные значения;

X - хлор, бром, иод;

5

в инертном органическом растворителе при 20-135°C в присутствии в качестве акцептора протонов третичного амина или гетероциклического основания.

Редактор С. Пекарь Составитель В. Волкова
Техред Л. Сердюкова Корректор В. Бутяга

Заказ 4443/59 Тираж 348 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4