



УДК 547.26'118

© 1990 г.

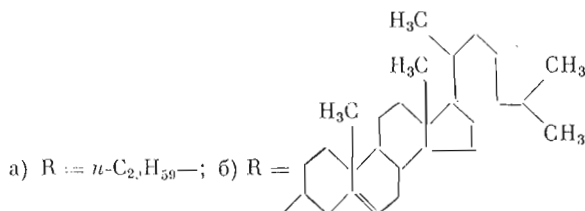
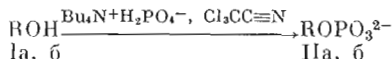
Л. Л. Данилов, С. Д. Мальцев, В. Н. Шibaев

ФОСФОРИЛИРОВАНИЕ НОНАКОЗАНОЛА И ХОЛЕСТЕРИНА МОНО(ТЕТРА-*n*-БУТИЛАММОНИЙ)ФОСФАТОМ И ТРИХЛОРАЦЕТОНИТРИЛОМ

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва

Фосфаты длинноцепных алифатических спиртов представляют интерес как потенциальные регуляторы роста растений, однако крайне низкая растворимость соответствующих спиртов сильно осложняет применение обычных методов фосфорилирования для их получения (см., например, [1]). Фосфорилирование стероидов — также достаточно сложная задача из-за легкости молекулярных перегруппировок и побочных реакций в ряду этих соединений [2, 3]. Недавно описан общий высокоэффективный метод фосфорилирования стероидных спиртов [4], заключающийся в их обработке 1-фенил-1,2-дибромэтилфосфоновой кислотой в присутствии диизопропилэтиламина. 1-Фенил-1,2-дибромэтилфосфоновая кислота не является коммерческим препаратом, и ее приходится специально синтезировать в несколько стадий [5].

Ранее мы показали, что обработка первичных изопреноидных спиртов различной длины и степени ненасыщенности моно(тетра-*n*-бутиламмоний)-фосфатом и трихлорацетонитрилом с высоким выходом приводит к полипренилфосфатам [6]. Аналогично был синтезирован фосфат ретинола [7]. При исследовании механизма этой реакции было обнаружено, что фосфорилирование под действием указанных реагентов легко протекает и в случае третичных спиртов (на примере *трет*-бутанола)*. Это позволяет предполагать, что указанный метод достаточно универсален и может применяться для фосфорилирования широкого круга спиртов. В настоящей работе мы описываем его использование для получения фосфатов нонакозанола (*n*-C₂₉-алканола) (IIа) и холестерина (IIб).



К раствору 42 мг (100 мкмоль) нонакозанола (IIа) в 0,4 мл хлороформа, очищенного как указано в работе [6], при 50° С прибавляли раствор моно(тетра-*n*-бутиламмоний)фосфата (500 мкмоль) в 0,2 мл хлороформа и трихлорацетонитрил (60 мкл, 600 мкмоль). Через 15 мин растворители удаляли в вакууме, остаток растворяли в 5 мл верхней фазы равновесной смеси бутанол — вода (1 : 1) и промывали нижней фазой (8 × 1 мл). Бутаноль-

* Сообщение будет опубликовано в следующем номере этого журнала.

ную фазу упаривали, из остатка удаляли катион тетра-*n*-бутиламмония перемешиванием с избытком дауэкса 50 W × 8 (NH₄⁺) в 10 мл смеси хлороформ — метанол, 2 : 1 (50° С, 2 ч). Последующее разделение на колонке (1,5 × 20 см) с DEAE-целлюлозой DE-52 (OAc⁻) (Whatman, Англия) при 53° С с элюцией 30 мМ ацетатом аммония в метаноле (100 мл) и перекристаллизация выпавшего при охлаждении элюата осадка из метанола привели к фосфату нонакозанола (IIa) (32 мг, 60%), т. пл. 107—109° С; R_f 0,36 при ТСХ на силикагеле 60 (Merck, ФРГ) в системе А (хлороформ — метанол — вода, 60 : 25 : 4; обнаружение парами иода и реагентом на фосфорные эфиры [8]). В спектре ³¹P-ЯМР этого соединения наблюдался единственный сигнал при +0,08 м. д. (CCl₄ — CD₃OD — CF₃COOD, 2 : 1 : 1); в спектре ¹H-ЯМР сигнал группы CH₂O находился при 3,89 м. д. (дд, J_{H, P} = J_{H, P} = 7,0 Гц); это подтверждает структуру фосфомоноэфира.

Холестерин (Iб) (39 мг, 100 мкмоль) фосфорилировали аналогичным образом, за исключением того, что все операции проводили при 20° С, для замены катиона применяли дауэкс 50W × 8 (Py⁺) и при хроматографии на DEAE-целлюлозе колонку элюировали 150 мл солевого раствора. После удаления растворителя из элюата и отгонки от остатка смеси толуол — метанол, 2 : 1 (10 × 10 мл), получали фосфат холестерина (IIб) (50 мг, 99%), т. пл. 185—190° С с разл. ([4]: т. пл. для свободной кислоты 186—188° С с разл.) и R_f 0,30 в системе А. В его ³¹P-ЯМР-спектре присутствовал единственный сигнал при +1,4 м. д. (CCl₄—CD₃OD, 2 : 1), сигналы в спектрах ¹H- и ¹³C-ЯМР были близки к таковым для исходного холестерина, за исключением сигналов при 3,83 м. д. (м) в спектре ¹H-ЯМР и 76,3 м. д. в спектре ¹³C-ЯМР (СНО-группа); соответствующие сигналы исходного спирта находятся при 3,50 м. д. (м) и 71,7 м. д. Такой сдвиг в слабое поле является характерным признаком фосфорилированных соединений.

Таким образом, разработанный нами метод позволяет легко и с высоким выходом фосфорилировать как первичные, так и вторичные и третичные насыщенные и ненасыщенные спирты по унифицированной методике. Удобство и универсальность метода позволяют надеяться, что он найдет широкое применение.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hunter N. R., Charlton J. L., Green N. A., Fritz W. J., Addison B. M., // *Org. Prep. Proc. Int.* 1981. V. 13. № 1. P. 19—22.
2. Cremlin R. J. W., Olsson N. A. // *J. Chem. Soc. C.* 1969. № 17. P. 2305—2310.
3. Cremlin R. J. W., Dewhurst B. B., Wakeford D. H., Raja R. A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1972. № 9/10. P. 1171—1175.
4. Ramirez F., Marecek J. F., Yemul S. S. // *J. Org. Chem.* 1983. V. 48. № 9. P. 1417—1420.
5. Conant J. B., Coyne V. B. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1922. V. 44. № 11. P. 2530—2536.
6. Данилов Л. Л., Мальцев С. Д., Шибачев В. Н. // *Биоорганич. химия.* 1988. Т. 14. № 9. С. 1287—1289.
7. Данилов Л. Л., Мальцев С. Д., Шибачев В. Н. // *Биоорганич. химия.* 1988. Т. 14. № 9. С. 1293—1294.
8. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin I. M. // *J. Chromatogr.* 1975. V. 114. № 1. P. 129—141.

Поступило в редакцию
14.11.1990

L. L. DANILOV, S. D. MALTSEV, V. N. SHIBAEV

PHOSPHORYLATION OF NONACOSANOL AND CHOLESTEROL WITH TETRA-*n*-BUTYLAMMONIUM DIHYDROGEN PHOSPHATE AND TRICHLOROACETONITRILE

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow*

Interaction of trichloroacetonitrile and tetra-*n*-butylammonium dihydrogen phosphate with nonacosanol or cholesterol gave the corresponding monophosphates in 60 or 99% yields.