



УДК 547.952/953.057

© 1994 А. Ю. Замятина, А. С. Бушнев, В. И. Швеи

ФОСФИТТРИЭФИРНЫЙ И Н-ФОСФОНАТНЫЙ МЕТОДЫ В СИНТЕЗАХ
ФОСФОЛИПИДОВ*Московская академия тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова,
кафедра биотехнологии, проспект Вернадского, д. 86, Москва, 117571*

Ключевые слова: фосфиттриэфирный метод, Н-фосфонатный метод, глицеро-, сфинго-, гликофосфолипиды, синтез, амидофосфиты, фосфитдиэфиры, Н-фосфонаты, фосфитилирующие реагенты, конденсирующие реагенты, Р-хиральные аналоги, дитиофосфаты, тиофосфаты, амидофосфаты, фосфодиэфиры.

Обобщены данные о фосфиттриэфирном и Н-фосфонатном методах, используемых для построения фосфодиэфирного фрагмента фосфолипидов и других природных фосфодиэфиров и их фосфатных аналогов. Детально рассмотрены принципы каждого из методов, обсуждаются их достоинства и возможности. Просуммирована информация об известных на сегодняшний день фосфитилирующих и конденсирующих реагентах, способах получения исходных соединений — амидофосфитов и моноэфиров фосфористой кислоты, методах их активации и конденсации с нуклеофилами, подходах к окислению фосфитов в фосфаты и получению Р-хиральных и других фосфатных аналогов. Особое внимание уделено применению последних модификаций фосфиттриэфирного и Н-фосфонатного подходов к синтезу фосфолипидов, включая глицеро-, сфинго- и гликофосфолипиды. Библиография включает 208 ссылок на литературные источники.

СОДЕРЖАНИЕ

1. Фосфиттриэфирный метод создания фосфодиэфирной структуры
- 1.1. Принципиальная схема синтеза. Фосфитилирующие реагенты
- 1.2. Амидофосфиты — ключевые соединения фосфиттриэфирного метода
- 1.2.1. Способы получения амидофосфитов
- 1.2.2. Основы селективной активации амидофосфитов слабыми кислотами
- 1.3. Использование реакций амидофосфитов для синтеза фосфатных аналогов природных соединений
- 1.3.1. Окисление Р(III) до Р(V)
- 1.3.2. Диэфиры фосфористой кислоты — исходные синтоны для синтеза Р-хиральных аналогов природных соединений
- 1.3.3. Создание дитиофосфатных структур амидофосфитным методом

Сокращения: Grg — остаток глицерина, DAG — 1,2-диацил-*sn*-глицерин, DIPAL — диизопропил-этиламин, DPCP — дифенилхлорфосфат, DMTr — диметокситритил, Im — имидазол, тую-Ins — мио-инозит, Isp — изопропилен, MTr — метокситритил, MeIm — 4-метилимидазол, Mrg — миристоил (тетрадеcanoил) C₁₃H₂₇C(O)-, NpCl — 5,5-диметил-2-оксо-2-хлор-1,3,2-диоксафосфоринан, Nu — нуклеофил, NucO- или -ONuc — остаток нуклеозида по 3'- или 5'-гидроксильной группе, Ole — олеоил (*cis*-9-октадеcanoил) CH₃(CH₂)₇CH = CH(CH₂)₇C(O)-, OXP — N,N-бис(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорид, Pam — пальмитоил (гексадеcanoил) C₁₅H₃₁C(O)-, Piv-Cl — пивалоилхлорид, SalPCl — 2-хлор-4-Н-1,3,2-бензодиоксафосфорин-4-он (салицилхлорфосфит), Ste — стеароил (октадеcanoил) C₁₇H₃₅C(O)-, Tetz — тетразол, TEAB — триэтиламонийбикарбонат, THF — тетрагидрофуран, TPS — 2,4,6-триизопропилбензолсульфохлорид, Trt — тритил, Ts — толуол-4-сульфонил.

- 1.4. Синтез фосфолипидов с использованием фосфиттриэфирной методологии
 - 1.4.1. Фосфиттриэфирный метод в синтезе глицерофосфолипидов и их аналогов
 - 1.4.2. Применение фосфиттриэфирного метода в синтезах сфингофосфолипидов и их тиоп-аналогов
 - 1.4.3. Использование амидофосфатов для получения амидо- и тиоамидофосфатных аналогов липидов
2. Н-фосфонатный метод образования фосфодиэфирной структуры
 - 2.1. Моноэфиры фосфористой кислоты, их синтез и свойства
 - 2.2. Способы синтеза фосфитдиэфиров
 - 2.2.1. Синтез диэфиров фосфористой кислоты с использованием конденсирующих реагентов
 - 2.2.2. Хлорфосфиты в качестве конденсирующих реагентов
 - 2.2.3. Арилсульфонилпроизводные как конденсирующие реагенты
 - 2.2.4. Ацилгалогениды и ангидриды карбоновых кислот как конденсирующие реагенты
 - 2.2.5. Получение диэфиров фосфористой кислоты через промежуточные хлорфосфиты
 - 2.3. Использование реакций Н-фосфонатов для синтеза аналогов по фосфору природных соединений
 - 2.3.1. Окисление фосфитдиэфиров до фосфатов
 - 2.3.2. Синтез дитиофосфатов
 - 2.3.3. Использование реакции Атертона — Тодда для синтеза амидофосфатных аналогов
 - 2.4. Применение Н-фосфонатного метода для синтеза глицеро- и сфингофосфолипидов

Введение

Методология химического синтеза природных соединений, включающих в себя фосфодиэфирный фрагмент, интенсивно развивается и совершенствуется. В последнее время достижения в синтезе природных диэфиров фосфорной кислоты и их аналогов во многом определяются прогрессом в химии производных трехвалентного фосфора. Арсенал классических способов синтеза фосфодиэфиров (в основном фосфодиэфирный и фосфотриэфирный методы) дополнился фосфиттриэфирным и Н-фосфонатным подходами, разработанными для синтеза нуклеиновых кислот и нашедшими широкое применение во всех областях химии природных фосфатов.

В большинстве обзоров и глав книг, опубликованных до 1992 г. [1—5], обсуждалось развитие и использование этих методов для твердофазного синтеза ДНК и их аналогов. Однако в последние годы появилось значительное количество работ, описывающих применение фосфиттриэфирного и Н-фосфонатного подходов к синтезу фосфолипидов, фосфорилированных углеводов и аминокислот. Исчерпывающая информация за 1970—1980 гг. о введении производных кислот трехвалентного фосфора в синтетическую химию фосфолипидов приведена в первом обзоре на эту тему [6]. За последующее десятилетие появилось много сообщений о направленном адаптировании для синтеза фосфолипидов современных и наиболее эффективных модификаций фосфиттриэфирного и Н-фосфонатного методов, привлекательных высокой реакционной способностью промежуточных соединений, мягкими условиями проведения реакций, а также возможностью получения разнообразных аналогов природных соединений. В предлагаемом обзоре резюмированы эти сообщения и подробно рассмотрены способы построения фосфодиэфирных связей в фосфолипидах с использованием Н-фосфонатного и фосфиттриэфирного методов.

В области применения Н-фосфонатного и фосфиттриэфирного подходов для синтеза фрагментов ДНК и РНК в настоящее время имеется огромное число работ, посвященных поиску, созданию и апробированию разнообразных фосфитилирующих и конденсирующих реагентов, исследованию механизмов реакций фосфитилирования и сопровождающих их побочных превращений, разработке методов получения Р-хиральных и других аналогов. По этим причинам основы, возможности и преимущества каждого из методов в настоящем обзоре рассмотрены с привлечением литературы по синтезу олигонуклеотидов, фосфорилированных углеводов и аминокислот. С другой стороны, обсуждаемые методы представлены рядом оригинальных трудов по синтезу фосфолипидов. Обзор содержит расширенную информацию прикладного характера. Каждая из двух глав обзора начинается с рассмотрения принципов методов, общих подходов к получению ключевых исходных и промежуточных соединений и основных направлений их использования для синтеза моно- и диэфиров фосфорной кислоты (в основном на примерах синтеза олигонуклеотидов, фосфорилированных углеводов и ами-

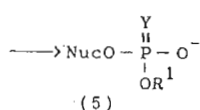
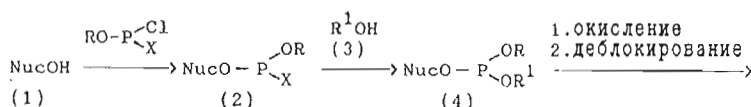
нокислот). Далее подробно проанализирован материал по применению фосфиттриэфирного и Н-фосфонатного методов для построения фосфодиэфирного фрагмента фосфолипидов, включая глицеро-, сфинго- и гликофосфолипиды.

1. Фосфиттриэфирный метод создания фосфодиэфирной структуры

1.1. Принципиальная схема синтеза. Фосфитилирующие реагенты

Фосфиттриэфирный метод образования фосфодиэфирной структуры первоначально был предложен для синтеза олигонуклеотидов в растворе [7], а затем применен в твердофазном варианте [8]. Синтез фосфодиэфиров этим способом включает в себя следующие стадии: а) фосфитилирование вторичного гидроксила 5'-защищенного нуклеозида (1) фосфитилирующим реагентом; б) конденсацию амидофосфита (2) и 5'-ОН-нуклеозида или олигонуклеотида (3) в присутствии катализатора; в) окисление образующегося фосфиттриэфира (4) до фосфаттриэфира (5) с последующим удалением защитных групп. Выходы на стадии создания межнуклеотидной связи, как правило, приближаются к количественным (схема 1).

Схема 1



R. = алкил, арил
 X = аминоалкил
 R¹OH = олигонуклеотид, присоединенный по 3'-концу к полимеру, со свободным 5'-гидроксилом
 Y = O, S, Se

При проведении синтеза природных фосфодиэфиров по фосфиттриэфирному методу большое значение имеет:

1) тщательный подбор фосфитилирующего средства. При использовании для образования фосфодиэфирной связи реагентов хлорфосфитного типа требуется присутствие основания для связывания выделяющегося HCl. Реагенты амидофосфитного типа чаще всего активируются протоном, предоставляемым слабокислотным донором;

2) выбор катализатора для проведения конденсации амидофосфита и OH-компонента. Так как в этом качестве обычно используют протондонорные активаторы, проявляющие слабые кислотные свойства в безводной среде (такие, как тетразол и его производные), следует обращать внимание на наличие в конденсируемых соединениях кислотолабильных групп, которые должны оставаться незатронутыми;

3) выбор реагента для окисления трехвалентного атома фосфора в фосфиттриэфире до пятивалентного. При этом имеется возможность получать не только фосфаты, но и тион-, селен-, амидофосфатные и другие аналоги.

Фосфитилирующие реагенты можно ориентировочно сгруппировать по наличию одного постоянного заместителя у атома фосфора при вариации двух других. Данные о структуре большинства известных на сегодняшний день фосфитилирующих реагентов с указанием литературных источников, содержащих сведения о способах их получения, устойчивости и применении к синтезу разных классов фосфорсодержащих соединений, сведены в табл. 1 (см. с. 1274).

Одними из наиболее удачных селективно фосфитилирующих реагентов считают

N,N-диалкиламидо- ($Y = NMe_2, NEt_2, NPr_2$) и N-морфолидопроизводные метилхлорфосфита $MeOP(Y)Cl$ [9—11]. Амидофосфиты нуклеозидов, полученные с их использованием, весьма устойчивы, причем показано, что увеличение стерических препятствий у атома азота приводит к экранированию свободной электронной пары атома фосфора и, следовательно, к большей стабильности соответствующего амидофосфита [12], т. е. устойчивость амидофосфита, что очень важно для проведения его очистки, возрастает при переходе от N,N-диизопропиламидофосфитов [9, 13, 14] к морфолидофосфитам [15, 16]. Метильная защитная группа обычно удаляется на завершающей стадии тиофенолятом триэтиламмония [17]; предложены также более удобные способы ее удаления — кипячением с *трет*-бутиламином при 45° С [18] или обработкой не обладающим неприятным запахом 2-меркаптобензотиазолом [19].

В настоящее время все большее распространение получают реагенты с алкилэфирными защитными группами, удаляемыми в мягких условиях по механизму β -элиминирования водными растворами аммиака [20, 21] или *трет*-бутиламином [22]. Таковыми являются 2-метилсульфонилэтильная ($-CH_2CH_2SO_2Me$) [23, 24], 2-циано-1,1-диметилэтильная ($-CMe_2CH_2CN$) [25—27] и 2-цианэтильная ($-CH_2CH_2CN$) [20, 21, 28—31] группы.

Дибензил (N,N-диалкиламидо)фосфиты в основном используются для фосфитилирования гидроксилсодержащих аминокислот и пептидов [32—35], а также введения фосфатных групп по свободным гидроксилам *мио*-инозита [36—38]. Защитные группы бензильного типа снимают с фосфотриэфиров гидрогенолизом ($Pd/C, H_2$). Сообщается об успешном фосфитилировании гидроксилсодержащих полиолов (в том числе производных *мио*-инозита) с помощью 2-диэтиламино-1,3,2-бензодиафосфепана [39]. Удаление защиты с полученного фосфоэфира осуществляли гидрогенолизом над Pd/C .

орто-Метилбензильная защитная группа быстро и количественно удаляется в условиях окисления фосфиттриэфира иодом [40].

Приводятся данные о влиянии природы, количества и положения заместителей в бензольном кольце бензилфосфотриэфиров на скорость их нуклеофильного дебензилирования с помощью пиридина или толуол-*пара*-тиолят-иона ($4-MeC_6H_4SH/Et_3N$) [41]. *орто*-Метил-, -бром-, -нитрозамещенные бензильные группы удалялись толуол-*пара*-тиолят-ионом быстрее, чем бензильная. 2,4- и 2,6-Динитробензильные группы удалялись в 200 раз быстрее, чем бензильная. В работе отмечается, что 2,4-динитробензильная группа устойчива в пиридине, однако очень чувствительна к воздействию толуол-*пара*-тиолят иона, поэтому является оптимальной для защиты фосфодиаэфирных структур при синтезе олигонуклеотидов. Авторы работы [41] признают превосходство 2,4-динитробензильной защиты над метильной при синтезе олигонуклеотидов по фосфиттриэфирному методу.

Для синтеза монофосфатов *мио*-инозита эффективно используются дифенилфосфиты [42] и диалкилфосфиты [31, 43].

Ди(*трет*-бутил)-N,N-диэтиламидофосфит устойчив к окислению кислородом воздуха и гидролизу, *трет*-бутильная защитная группа легко удаляется с фосфотриэфиров в кислых условиях [44]. С использованием этого монофункционального фосфитилирующего реагента были получены фосфатные производные N-защищенного серина и коротких серинсодержащих пептидов [44].

Интересно использование в качестве защиты аллильной группы, эффективно удаляемой с фосфоди- или фосфотриэфиров в мягких условиях тетраakis[(трифенилфосфин)палладием(0)] [45]. Успешно применен аллилсодержащий фосфитилирующий реагент бис(аллил)-N,N-диизопропиламидофосфит для синтеза фрагментов ДНК, а также для O-фосфорилирования гидроксилсодержащих аминокислот и коротких пептидов [45].

4-Нитрофенилэтильная защитная группа снимается в мягких основных условиях по механизму β -элиминирования и является липофильным заместителем, что позволяет выделять целевые фосфодиаэфиры, имеющие в своем составе такую

группу, с помощью обращенно-фазовой ВЖХ [46, 47]. β, β, β -Трихлор-(или трибром-)этильная защитные группы [47, 48] устойчивы по отношению к кислотам и слабым основаниям и удаляются обработкой Zn в DMF.

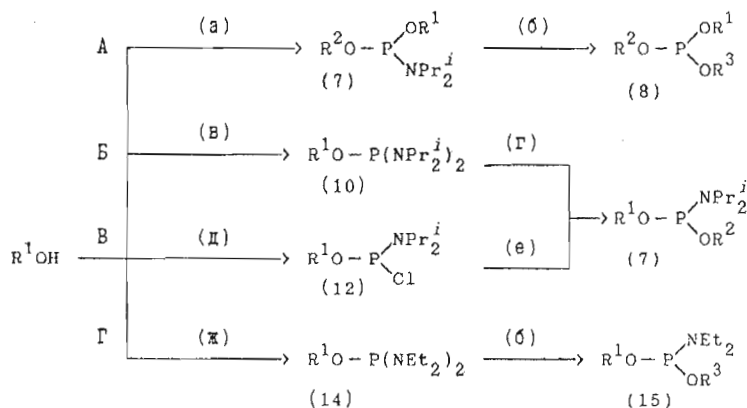
1.2. Амидофосфиты — ключевые соединения фосфиттриэфирного метода

1.2.1. Способы получения амидофосфитов

Из описанных в литературе подходов к получению амидофосфитов (7), (15) (схема 2), являющихся ключевыми промежуточными соединениями в фосфиттриэфирном методе, стоит выделить несколько основных.

В соответствии с одним из них амидофосфиты получают реакцией субстрата R^1OH с бис(N,N -диалкиламидо)алкилфосфитами (6) [49—52]. Менее чувствительные к следам влаги и кислороду воздуха, чем алкилхлорфосфиты, эти реагенты при активации слабыми кислотами (диалкиламмонийтетразолидами) превращаются в реакционноспособные монофункциональные интермедиаты, селективно фосфитирующие R^1OH с образованием соответствующего амидофосфита (7) (схема 2, А). Наиболее удачным признано использование бис(N,N -диизопропиламидо)алкилфосфитов (6) [14, 32, 41, 49, 52].

Схема 2



R^1OH = субстрат фосфитирования

R^2OH = Alk, Aryl

R^3OH = гидроксильный компонент

(а) $R^2O-P(NPr_2^j)_2$ (6), $NPr_2^jH_2CN_4^+^-$; (б) R^3OH , Tetr; (в) $Cl-P(NPr_2^j)_2$ (9),

Et_3N ; (г) R^2OH , Tetr; (д) $Cl_2P-NPr_2^j$ (11); Et_3N ; (е) R^2OH , Et_3N ;

(ж) $P(NEt_2)_3$ (13), $N(Alk)_2H_2CN_4^+$

Другой способ предполагает фосфитирование бис(N,N -диалкиламидо)хлорфосфитами (9) (схема 2, Б) или (N,N -диалкиламидо)дихлорфосфитами (11) (схема 2, В) в присутствии третичного амина для связывания выделяющегося HCl. В качестве фосфитирующего реагента рекомендуется использовать монофункциональный бис(N,N -диизопропиламидо)хлорфосфит (9) — устойчивый и легко кристаллизующийся реагент, удобный в хранении и приготовлении [24, 53, 54]; упоминается также бис(N,N -диэтиламидо)хлорфосфит [55] (схема 2,

Б) и бифункциональный реагент (N,N-диизопропиламидо)дихлорфосфит (11) [56] (схема 2, В). Введение необходимых алкоксигрупп в амидофосфиты (10) или (12) осуществляют реакцией с R'OH в присутствии тетразола или третичного амина соответственно [24, 56]. Таким образом, этот способ дает возможность получать из единой исходных бисамидофосфитов (10) или (12) набор ключевых диалкиламидофосфитов (7) с различными защитными группами.

Описано успешное применение полифункционального фосфитилирующего реагента трис (N,N-диэтиламидо)фосфита (13) [57, 58] (схема 2, Г). Для приготовления амидофосфитов (15) в качестве синтонов применяют бис(N,N-диалкиламидо)фосфиты (14), последние получают *in situ* реакцией R'OH с фосфитилирующим реагентом (13) в присутствии солей тетразола с аминами [58]. При осуществлении схемы 2, Г использовали также трис(морфолидо)фосфит [57, 58].

Важным преимуществом амидофосфитной методологии является также возможность ее применения к различным субстратам, содержащим не только OH-группы, но и SH- [59] и NH-функции [60]. В качестве фосфитилирующих реагентов выступают также амидометилфосфонаты, с помощью которых по аналогичной схеме (схема 2) получены метилфосфонатные [61, 62] и метилфосфонтионатные [62] аналоги.

1.2.2. Селективная активация бисамидофосфитов слабыми кислотами

Для активации амидофосфитов были предложены как хлоргидраты аминов [63—66], так и производные различных азолов: 4,5-дихлоримидазол [67, 68], 1,2,4-триазол [68], 1-гидроксibenзотриазол [9, 16, 19, 20], 5-(4'-нитрофенил)тетразол и, наконец, 1H-тетразол. Высокой степени селективности активации бис(диалкиламидо)алкилфосфитов можно достичь, используя более мягкие, чем тетразол, катализаторы, например соли тетразола с аминами [45, 54, 69, 70].

В основе метода активации амидофосфитов слабыми кислотами лежат давно проводимые исследования по механизму реакций амидофосфитов с нуклеофилами в присутствии различных веществ кислого характера. Известно, что основность и/или нуклеофильность амидофосфитов в большой степени зависят от заместителей, связанных с атомом фосфора, и их относительного вклада в $p_{\pi} - d_{\pi}$ -перекрывание [67, 68]. Возможный механизм активации бисамидофосфитов заключается в следующем. Протонирование одной из диалкиламиногрупп бис(N,N-диалкиламидо)алкилфосфита (16) [71] стимулирует сильный индуктивный эффект, создаваемый положительным зарядом протонированного атома азота. Это обуславливает понижение энергии вакантной d -орбитали атома фосфора и возникновение конъюгативного резонанса с участием p -электронов, принадлежащих атому азота диалкиламиногруппы и атому кислорода алкоксигруппы. В результате уменьшается основность и нуклеофильность диалкиламиногруппы и ингибируется ее протонирование. Тетразолид-анион (18) нуклеофильно замещает протонированную диалкиламиногруппу, что приводит к образованию «тетразолидного» интермедиата (19) [11, 57, 72, 73] (схема 3, А).

Таким образом, в определенных условиях бис(N,N-диалкиламидо)фосфиты могут выступать как монофункциональные фосфитилирующие реагенты. Замещение одной из диалкиламиногрупп на алкоксигруппу OR² уменьшает $p_{\pi} - d_{\pi}$ -перекрывание и увеличивает основность оставшейся аминогруппы. Для замещения аминогруппы в амидофосфите (21) необходим более эффективный катализ, чем в первом случае. В результате активации бис(алкил)амидофосфита (21) тетразолом (17) образуется чрезвычайно реакционноспособный тетразолид (22). Последний фосфитилирует нуклеофил R'OH с образованием фосфиттриэфира (24). Стадия образования промежуточного тетразолидфосфита (22) является скоростьюлимитирующей и определяет кинетику образования фосфит-

триэфира (24), которая зависит от ряда факторов (в порядке степени влияния на скорость реакции):

1) основности аминогрупп при атоме фосфора в амидофосфите (21); скорость реакции возрастает на порядок с увеличением их основности в ряду $NMePh < \overline{NCH_2CH_2OCH_2CH_2} < NPr_2 < NEt_2$ [74] (интересно, что обратный порядок найден для модельной системы, катализируемой небольшими количествами галогенгидратов аминов $R_2NH_2^+Cl^-$, действующими преимущественно по механизму кислотного катализа [71]);

2) накопления в реакционной смеси тетраэолевой соли уходящего амина (23) [14, 56]; образование такой соли требует дополнительного количества тетразола и вызывает снижение эффективности протонирования амидофосфита (21);

3) порядка прибавления реагентов; при введении тетразола в реакционную смесь прежде гидроксильного компонента R^3OH скорость реакции ниже, чем при обратном порядке добавления [74];

4) природы алкоксигруппы в амидофосфите (21); здесь также играют роль стерические препятствия;

5) присутствия следовых количеств нуклеофильных примесей (в том числе воды), что резко уменьшает выход реакции, приводя к образованию *N*-амидофосфоната (20) или фосфитдиэфира в *N*-фосфонатной форме (25).

Механизм первого этапа активации фосфитов кислотами и веществами кислого характера, а именно протонирование либо атома азота [63—66] (схема 3, Б), либо атома фосфора [75, 76] (схема 3, В), долгое время оставался спорным. При катализируемых кислотами реакциях замещения амидной группы, связанной с *P*(III)-атомом, протонирование возможно по обоим основным центрам амбидентной системы *P*—*N*. Однако вероятность образования того или иного продукта реакции определяется не местом первоначального присоединения протона (к атому азота (схема 3, Б) или атому фосфора (схема 3, В)), а скоростью последующих конкурентных реакций интермедиатов и устойчивостью конечного продукта. Протонирование атома азота, как правило, происходит при реакциях с расщеплением *P*—*N*-связи (схема 3, Б) — алкоголизе, аминолизе и др. [63—66].

Согласно более поздней версии, реакция протекает через образование комплекса, включающего и субстрат, и катализатор [77], причем протон, предоставляемый в реакцию протонодонорным катализатором (например, галогенгидратом амина), мигрирует в каталитическом комплексе от атома фосфора к атому азота и обратно [78]. При атаке нуклеофилом атома фосфора переход протона от фосфора к азоту способствует разрыву связи *P*—*N* и, следовательно, фосфитированию субстрата.

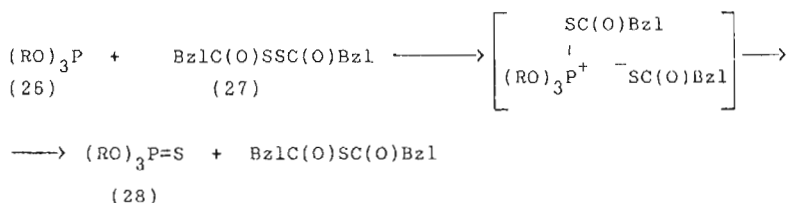
1.3. Использование амидофосфитов для синтеза фосфатных аналогов природных соединений

1.3.1. Окисление *P*(III) до *P*(V)

Окисление фосфиттриэфиров до фосфатов традиционно проводят 0,1—0,5 *M* раствором йода в смеси ТНФ/вода/2,6-лутидин [10] или в обеспечивающей большую устойчивость йода смеси ТНФ/вода/пиридин [79]. При использовании для окисления $H_2^{17}O$ - или $H_2^{18}O$ -йодных растворов получают *P*-хиральные изотопные аналоги соответствующих фосфатов [73, 80]. Чтобы обеспечить отсутствие влаги при многостадийном наращивании олигонуклеотидной цепи, для окисления предложен безводный раствор йода в смеси пиридин — уксусная кислота [81]. Широкое распространение получили органические окислители — *трет*-бутилпероксид, бис(триметилсилил)пероксид [82, 83], 3-хлорнадбензойная кислота [32, 44], периодат тетрабутиламмония, йодозобензолдиацетат [84].

Стадия окисления фосфиттриэфиров дает возможность получать Р-хиральные аналоги природных фосфатов [85]. Окисление серой, суспендированной в пиридине [21] или в 2,6-лутидине [73, 80], приводит к тионфосфатам. Однако проведение этого процесса осложняется плохой растворимостью серы в большинстве органических растворителей. В качестве альтернативного метода введения серы в фосфатную функцию предложена реакция Шонберга [86]. По этому методу фосфиттриэфир (26) вводят в реакцию с диацилдисульфидом (27) в присутствии 2,6-лутидина, что с количественным выходом приводит к тионфосфату (28) (схема 4).

Схема 4



R = остаток гидроксилсодержащего соединения

Схема 5

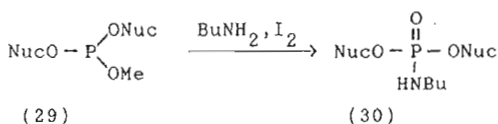
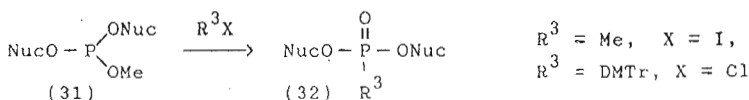


Схема 6



Фосфамидный аналог динуклеотида (30) можно получить окислением фосфиттриэфира (29) йодом в безводной среде в присутствии первичных аминов [85, 87] по схеме 5.

Алкилфосфонатные аналоги (32) получают реакцией фосфиттриэфиров (31) с алкилгалогенидами с помощью перегруппировки Арбузова [85] (схема 6).

1.3.2. Диэфиры фосфористой кислоты — исходные синтоны для синтеза Р-хиральных аналогов природных соединений

Созданию методологии, где одно исходное соединение можно было бы использовать для синтеза не только природных фосфодиэфирных соединений, но и различных (тион-, тио-, амидофосфатных и др.) аналогов, на настоящий момент посвящено немало публикаций. Один из эффективных способов заклю-

тиофосфатдиэфир (43) получается окислением Н-фосфоната (42) серой. Для защиты связи P—S диэфир (43) алкилируют $\alpha,2,4$ -трихлортолуолом, что с количественным выходом приводит к защищенному дитиофосфату (44) с 2,4-дихлорбензильной защитной группой, удаляемой с конечного соединения тиофенолом триэтиламмония.

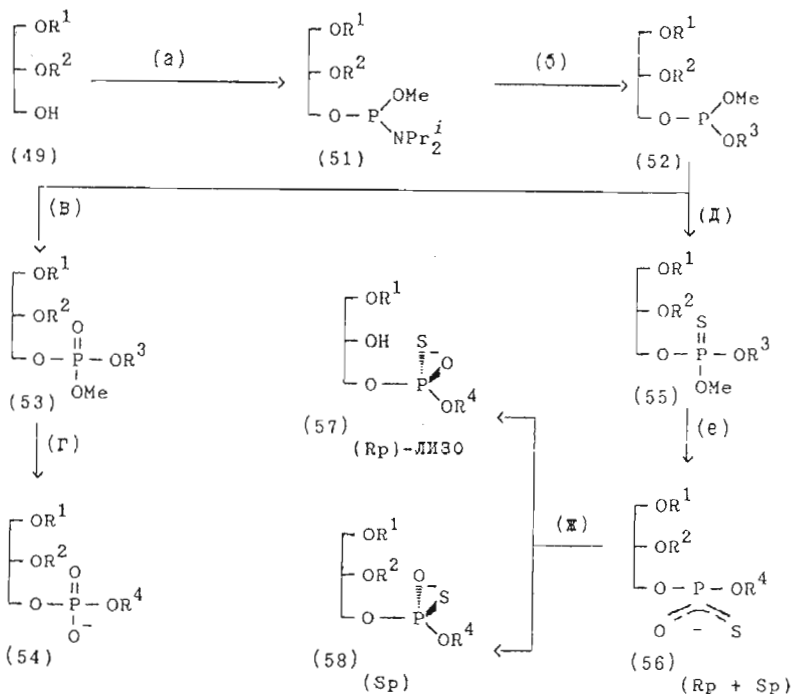
Дитиофосфатный фрагмент можно создать также тетразолкатализируемой конденсацией амидофосфита (41) с меркаптаном R^3SH , а полученный тиофосфит (48) окислить серой до целевого дитиофосфата (44) [90]. Введение остатка SR^3 возможно осуществить и на более ранних стадиях, например реакцией бисамидита (40) ($R^4 = Me$ или Et) с соответствующим меркаптаном R^3SH , которая протекает быстро и селективно даже в отсутствие катализатора [91, 92] и приводит к амидотиофосфиту (47). Последующая его конденсация с участием 5'-гидрокси-группы нуклеозида в присутствии тетразола и дальнейшего окисления серой позволяют получить защищенный дитиофосфат (44). Во избежание образования побочных продуктов в ходе последних превращений рекомендовано использовать 2-кратный избыток тиоамидита (47) и окисление серой проводить немедленно после конденсации [91].

Принципиально отличается подход к синтезу дитиофосфатов с использованием фосфитилирующего реагента, уже имеющего в своем составе связь P—SR. По этому методу 3'-ОН-группу нуклеозида фосфитилируют хлор(*N,N*-диизопропиламино)тиометилфосфитом (45) либо бис(*N,N*-диалкиламида)алкилтиофосфитом типа (46), S-алкилтиоамидофосфит (47) вводят в реакцию с 5'-ОН-нуклеозидом в присутствии тетразола, тиофосфит (48) окисляют серой [93]. Сообщается [91] о чрезвычайно низкой реакционной способности тиофосфитов (47) ($R^1 = CH_2CH_2CN$, $R^4 = NPr_2$) в присутствии тетразола и катализаторов более кислого характера — 5-трифторметилтетразола, трифторацетата *N*-метиланилина. Однако удалось получить соответствующий диэфир (48) на основе аналогичного амидотиофосфита (46) ($R^3 = 4$ -хлорбензил, $R^4 = NPr_2$) с использованием более мощного кислотного катализатора — тетрафторбората пиридиния [94].

1.4. Синтез фосфолипидов с использованием фосфиттриэфирной методологии

Методы фосфорилирования, базирующиеся на химии производных кислот трехвалентного фосфора, уже давно применяются для синтеза фосфолипидов [6]. Через промежуточные циклофосфиты или амидоциклофосфиты, получаемые неизбирательным фосфорилированием гликолей [95] и аминоспиртов [96—102] диалкиламидоглицерофосфитами или же фосфорилированием гидроксилсодержащего субстрата (диацилглицерина, частично замещенных полиолов) циклическими алкиленхлорфосфитами [103—106], был успешно получен ряд глицерофосфолипидов и веществ липидоподобной структуры. Этот способ предполагает наличие головного фрагмента молекулы липида в цикле фосфитилирующего реагента, что предопределяет структуру конечного соединения и значительно сокращает количество стадий.

Для синтеза более сложных липидов интерес представляли методы, позволяющие избирательно замещать диалкиламиногруппу амидофосфитов в производных глицерина различными нуклеофилами, обладающими подвижным атомом водорода — *N*-фталойлэтанололамином [107], защищенными гидроксилсодержащими аминокислотами [108], тетраацетатом *D*-глюкозы [109] или гептаацетатом мальтозы [110]. Получение исходных для такого синтеза амидофосфитов замещенного глицерина и их реакции с гидроксилсодержащими компонентами проводились в довольно жестких условиях (например, продолжительное нагревание субстрата фосфорилирования с триэтиламинидом фосфористой кислоты, сопровождающееся выделением диэтиламина). При осуществлении дорогостоящего и трудоемкого синтеза сложных природных фосфолипидов, таких, как сфинго- или гликофосфолипиды, целесообразно использовать более мягкие и эффективные методы,

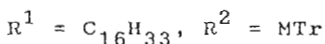
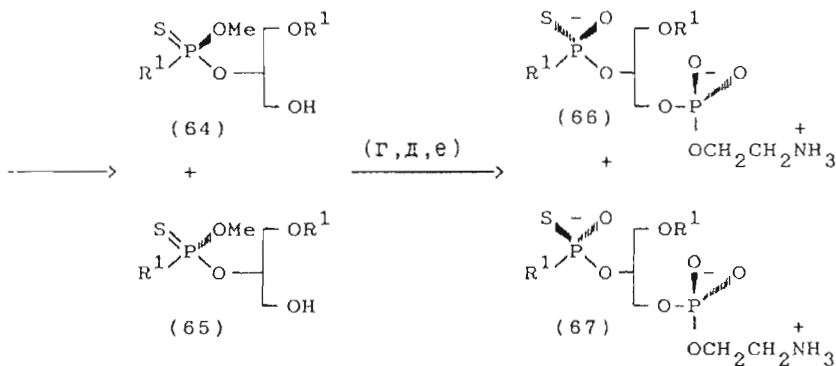
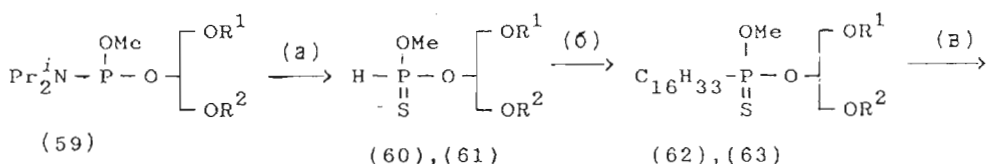


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Литература
C ₁₅ H ₃₁	Me	-CH ₂ CH ₂ NMe ₃ TsO	-CH ₂ CH ₂ NMe ₃	115, 116
Pam	Pam	-CH ₂ CH ₂ NMe ₃ TsO	-CH ₂ CH ₂ NMe ₃ TsO	111, 113
		-CH ₂ CH ₂ NHTr	-CH ₂ CH ₂ NH ₃	111
		-CH ₂ CH-CH ₂ O	-CH ₂ CH-CH ₂ OH	111
		-CH ₂ CH-NHTr COOCH ₂ OMe	-CH ₂ CH-NH ₃ COO ⁻	114
Pam	Pam	Bz1O Bz1O Bz1O OBz1	HO HO HO OH	119, 120

(а) Pr₂N-P(OMe)Cl (50); (б) R³OH, Tetr; (в) Bu^tOON; (г) PhSH или EtSH, Me₃N; (д) S₈; (е) NH₃-H₂O (33%) или Me₃N, (ж) фосфолипаза A₂, хроматография

гарантирующие минимум побочных превращений и обеспечивающие заведомо высокие выходы на всех стадиях построения фосфодиэфирной структуры.

Особенно привлекательный с этой точки зрения фосфиттриэфирный метод в его последних модификациях нашел широкое применение в области химического синтеза фосфолипидов. С его использованием были получены разнообразные глицерофосфо- и глицеротионфосфолипиды с различными полярными группами [111—114], аналоги фактора активации тромбоцитов [115, 116], диацилфосфа-

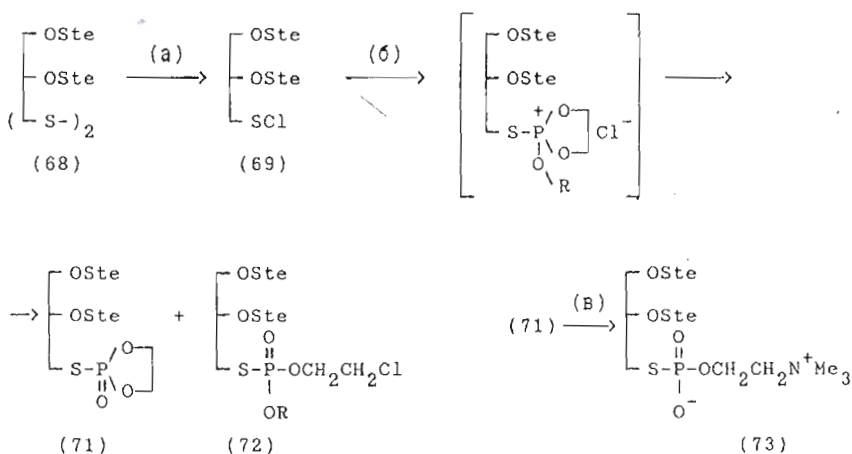


- (а) H_2S , Tetr; (б) $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{CH}=\text{CH}_2$, 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил),
 (в) BF_3 , MeOH; (г) POCl_3 , Et_3N ; (д) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, Et_3N ; (е) HCl ; Me_3N

тидилинозиты [117, 118] и их тионфосфатные производные [119, 120], с успехом примененные для изучения механизмов действия ферментов [121—123]. Этим методом были также синтезированы модифицированные глицерофосфолипиды [124—126]. Не обойдена вниманием синтетиков и такая группа природных фосфодиэфиров, как сфингофосфолипиды: имеется несколько сообщений о создании фосфодиэфирного фрагмента таких соединений через промежуточные фосфиттриэфиры [127—131]. Метод позволяет получать аналоги фосфолипидов и веществ липидоподобной структуры с амидофосфатными связями вместо фосфатных [132—141].

1.4.1. Фосфиттриэфирный метод в синтезе глицерофосфолипидов и их аналогов

Для фосфитилирования 1,2-замещенных глицеринов (49) использовали монофункциональный фосфитилирующий реагент метил(N,N-диизопропиламидо)хлорфосфит (50) [111, 113—120]. Общая схема синтеза заключается в фосфитилировании *sn*- или *rac*-1,2-диацилглицеринов (49) вышеназванным реагентом, конденсации полученного амидофосфита (51) с другим спиртовым компонентом в присутствии тетразола (схема 9). Образующиеся при этом фосфиттриэфиры (52) далее окисляют *трет*-бутилгидроперекисью, что после полного деблокирования фосфотриэфиров (53) позволяет получить фосфолипиды природного строения (54). Окисление серой приводило к промежуточным тионфосфотриэфирам (55), а после полного удаления защитных групп — к тионфосфодиэфирам (56). Последние представляют собой смесь диастеромеров по фос-



R = Me ИЛИ BzI ИЛИ Et₃Si

(a) SO₂Cl₂; (б) RO-P(OCH₂)₂ (70); (B) NMe₃

фору, которую можно разделить на индивидуальные R_p- и S_p-диастереомеры (57, 58), например, посредством стереоспецифического гидролиза (R_p)-изомера фосфолипидов используются в биохимических исследованиях для выяснения механизма действия различных фосфолипаз (фосфолипазы A₂ [114, 116, 121—123], фосфолипазы C, D и лецитинхолестеринацилтрансферазы [113], фосфатидилинозитидспецифической фосфолипазы C [119]).

С помощью того же реагента (50) был синтезирован лизофосфатидилсерин с 19:4Δ^{5,8,11,14} ацильной (нонадекатетраасноильной) группой [124], а также фосфолипидный аналог, где сложноэфирная группа в положении 2 глицеридного скелета замещена на тиоэфирную [125] (схема 10). Синтез включает в себя реакцию амидофосфита (59) с сероводородом в присутствии тетразола, что дает диастереомерные по фосфору тиофосфиты (60) и (61). Углеродфосфорную связь тиофосфонатов (62) и (63) создавали радикальной реакцией между тиофосфитами (60), (61) и терминальным олефином. Детритилированием фосфонатов (62) и (63) получали спирты (64) и (65), которые разделяли хроматографически. Фосфоэтаноламиновую группу вводили по стандартному для липидного синтеза методу, последующее деметилирование дало фосфолипидные аналоги (66) и (67).

Создание фосфодиэфирного фрагмента фосфатидилсерина исходя из 1,2-диацил-*sn*-глицерина и N-Вос-серина осуществляли с использованием для фосфитилирования PhOPCl₂ в присутствии диизопропилэтиламина [112].

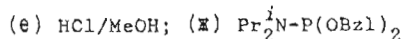
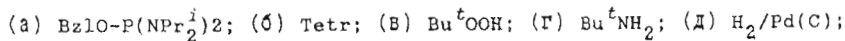
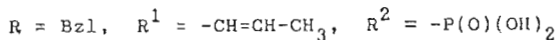
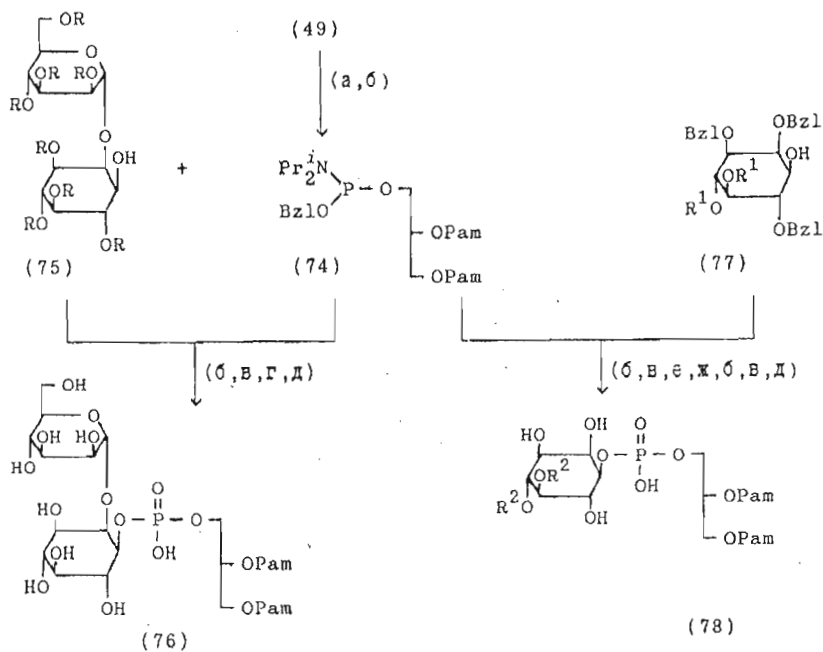
Фосфитилированием 2,3-бис(стеароилокси)пропансульфенилхлорида (69) с помощью 2-триэтилсилокси-1,3,2-диоксафосфолана (70, R = Et₃Si) и последующим аминолизом триметиламином промежуточного 2-(2,3-дистеароилоксипропилтио)-1,3,2-диоксафосфолана (71) был получен аналог тиофосфатидилхолина с C—S—P-связью (73) (схема 11) [126]. Фосфолан (71) и тиоэфир (72) получены в соотношении 2:1.

Известно, что большинство природных биологически активных фосфолипидов содержат ненасыщенные *sn*-2-ацильные цепи, имеющие от одной до четырех двойных связей. Синтез таких соединений труден вследствие сложности подбора

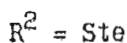
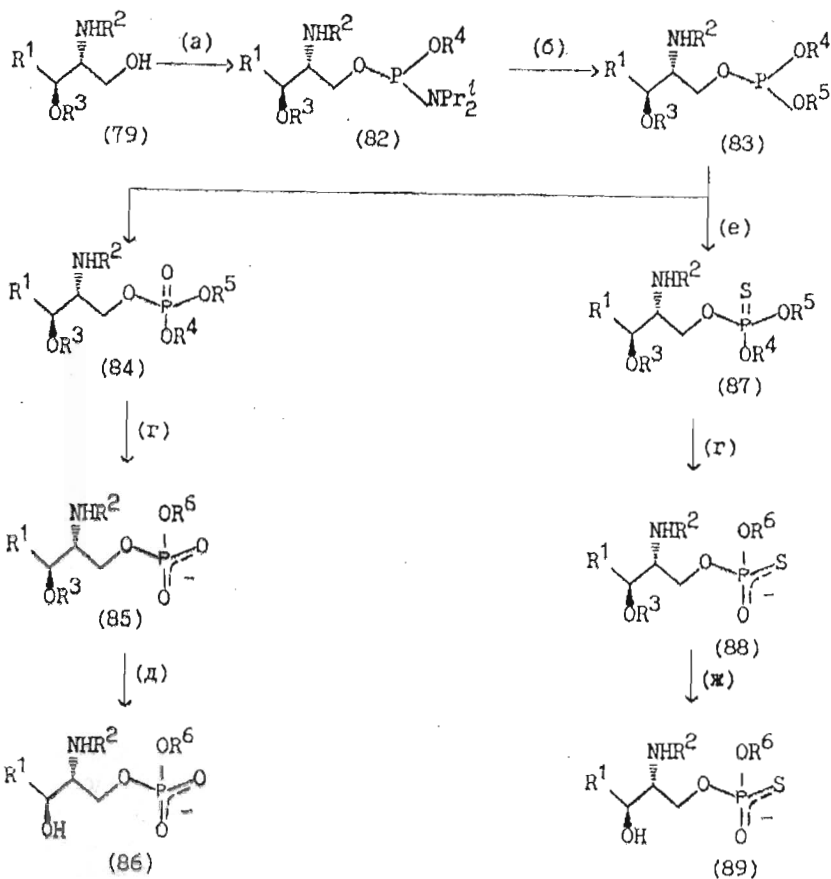
фосфорных защитных групп и высокой чувствительности полиненасыщенных ацильных цепей к окислению. Авторы работы [112] с использованием фосфиттриэфирного метода получили фосфатидилэтаноламин с ненасыщенным жирнокислотным остатком.

Синтез фрагмента микобактериального фосфолипида — фосфатидилманнозил-*мио*-инозита (76) также осуществляли с помощью фосфиттриэфирной методологии: фосфитилированием 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицерина (49) бис(*N,N*-диизопропиламидо)бензилфосфитом, затем тетраэзолакатализируемой конденсацией амидофосфита (74) с защищенным *мио*-инозитным компонентом (75) и окислением полученного фосфиттриэфира до фосфата с помощью *трет*-бутилгидроперекиси [117] (схема 12). Поочередным удалением фосфатной бензильной защитной группы обработкой *трет*-бутиламином и *O*-бензильных защит гидрогенолизом над Pd/C получали целевое соединение (76). Теми же авторами [118] синтезирован оптически активный природный фосфатидилинозитдифосфат (78).

Схема 12



Способ создания фосфодиэфирной связи между 3-ОН-группой 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицерина (49) и 1-ОН *мио*-инозитного компонента (77) тот же, что и в предыдущем синтезе. Полученный таким образом фосфодиэфир после частичного удаления в условиях кислого гидролиза *транс*-пропенильных защитных групп с инозитной части молекулы фосфитилировали по 4- и 5-ОН-группам монофункциональным реагентом дибензил(*N,N*-диизопропиламидо)фосфитом, вновь введенные фосфитные группы окисляли до фосфатных *трет*-бутилгидроперекисью. Окончательное деблокирование гидрогенолизом над Pd/C привело к целевому производному *мио*-инозиттрифосфата (78).



R^1	R^3	R^4	R^5	R^6
$C_{13}H_{27}CH=CH_2$	Ph_2Bu^tSi	Me	$CH_2CH_2N^+Me_3TsO^-$	$CH_2CH_2N^+Me_3$
$C_{15}H_{31}$	PhCO	Me, CH_2CH_2CN	$CH_2CH_2N^+Me_3TsO^-$	$CH_2CH_2N^+Me_3$

(a) $Pr_2^iN-P(OMe)Cl$ (80), $N(Et)_3$ или $(Pr_2^iN)_2POCH_2CH_2CN$ (81), Tetr;

(b) $HOCH_2CH_2N^+Me_3TsO^-$ + Tetr или 2,3(1),4(6)5,6(4)-пента-0-ацетил-*sn*-лизо-ингзит; (в) Bu^tOOH ; (г) NMe_3 или NEt_3 или Bu^tNH_2 ; (д) Bu_4NF ;

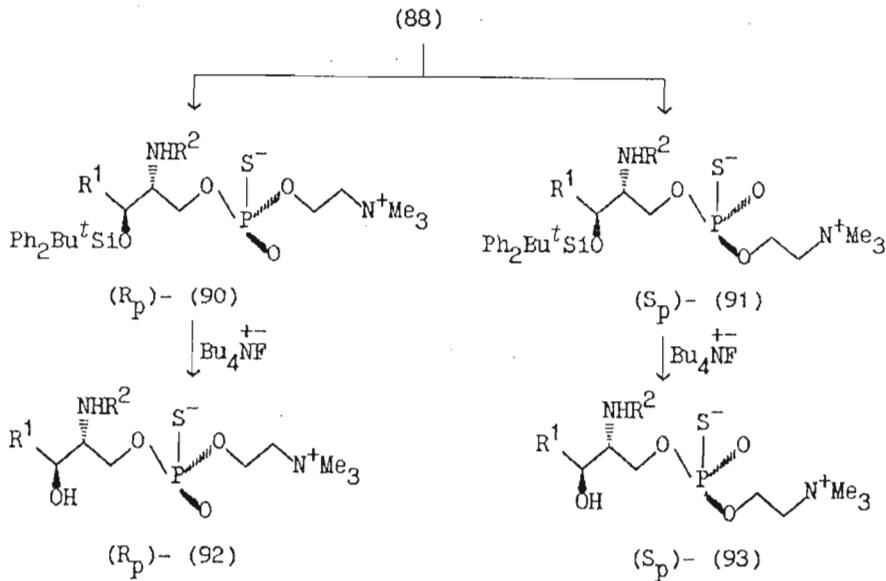
(e) S_8 ; (ж) $MeONa/MeOH$

1.4.2. Применение фосфиттриэфирного метода в синтезе сфингофосфолипидов и их тион-аналогов

Одной из ключевых стадий в синтезе сфингофосфолипидов является создание фосфодиэфирного фрагмента молекулы, классические методы построения которого дают неплохие результаты [142, 143]. Однако в исходной для синтеза молекуле 3-защищенного церамида присутствуют амидная и гидроксильная группы у первого и второго атомов углерода соответственно. Они способны легко замыкать оксазолиновый цикл при воздействии большинства фосфорилирующих и конденсирующих реагентов. Поэтому нередко основными продуктами реакции фосфорилирования являлись оксазолиновые производные и продукты их превращения [143, 144]. По этим причинам использование альтернативного мягкого и эффективного фосфиттриэфирного подхода для синтеза сфингофосфолипидов более сложного строения представляет особый интерес.

В первых работах по синтезу фосфорсодержащих сфинголипидов с помощью фосфиттриэфирной методологии описывается получение сфингомиелина и его аналогов из исходных *D-эритро*- и *L-трео*-3-*O*-(дифенил-*трет*-бутилсилил)-2-*N*-стеароилсфингозинов с использованием (*N,N*-диизопропиламино)метилхлорфосфита [127, 128]. Позднее для фосфитилирования 3-защищенных церамидов был также использован бифункциональный реагент бис(*N,N*-диизопропиламино)-2-цианэтилфосфит и на этой основе получены с высокими выходами насыщенные сфингомиелин, тионсфингомиелин, *N,N*-диметильный аналог сфингомиелина, церамидфосфоинозит и его тион-аналог [129—131]. Для превращения в ключевые промежуточные соединения — амидофосфиты (82) — исходные 3-защищенные церамиды (79) вводили в реакцию с (*N,N*-диизопропиламино)метилхлорфосфитом (80) в присутствии третичного амина [127—129] или бис(*N,N*-диизопропиламино)-2-цианэтилфосфитом (81) в присутствии 1*H*-тетразола или его диизопропиламмониевой соли [129—131] (схема 13). Последующая тетразолкатализируемая конденсация амидофосфитов (82) с гидроксилсодержащими компонентами (тозилатом холина [127—129] или *N,N*-диметиламиноэтанолом [129] или 2,3(1),4(6),5,6(4)-пента-*O*-ацетил-*sn*-*мио*-инозитом [130, 131]) приводила к образованию фосфиттриэфиров (83), которые без выделения окисляли *трет*-бутилгидроперекисью или серой до соответствующих фосфотриэфиров (84) и тионфосфотриэфиров (87). Для удаления метильной защиты с фосфатов (84) и (87) требовалось применение сильного нуклеофила — триметиламина [127]; для деблокирования фосфотриэфиров (84) и (87) с β -цианэтильной защитой достаточно было кратковременной обработки основаниями, такими, как триэтил- или *трет*-бутиламин [129—131]. Так как деблокируются соединения, представляющие собой лабильные фосфотриэфиры 3-защищенных церамидов, способные к легкому замыканию оксазолинового цикла, удаление защитных групп должно проводиться в мягких условиях. Поэтому в данном случае можно рекомендовать цианэтильный фосфитилирующий реагент (81). Сфингофосфолипиды (86) и их тион-аналог (89) получали в результате полного деблокирования фосфодиэфиров (85) и (88).

Известная для фосфолипаз субстратная специфичность к стереохимии хирального фосфорного центра делает актуальным получение чистых стереоизомеров аналогов фосфолипидов по фосфору [114, 116, 121—123]. Хиральные по фосфору производные *D-эритро*-тионсфингомиелина на стадии 3-*O*-силилированных интермедиатов (90) и (91) подвергали хроматографическому разделению на R_p - и S_p -диастереомеры, последующей реакцией десилилирования фторидом тетрабутиламмония получали искомые тионфосфатные аналоги сфингомиелина (R_p) (92) и (S_p) (93) (схема 14), абсолютная конфигурация которым была приписана на основе известной S_p -специфичности фосфолипазы С из *Bacillus cereus* или *Clostridium perfringens* [127, 128].



1.4.3. Использование амидофосфитов для получения амидо- и тионамидофосфатных аналогов липидов

Перспективным представляется предложенный недавно способ получения тетраалкилдиамидофосфитов липидов с помощью следующих фосфитилирующих реагентов — трис(*N,N*-диэтиламидо)фосфита, активированного *N,N*-диэтиламмониевой солью *N,N*-диэтилдитиокарбаминовой кислоты, в присутствии диэтиламина (в мольном соотношении 1:1:1) [132] или трис(*N,N*-диэтиламидо)фосфита, активированного йодом (в оптимальном мольном соотношении 1,05:0,05) [133—136], или того же трис(*N,N*-диэтиламидо)фосфита, но активированного имидазолом и сероуглеродом [137]. На схеме 15 представлены некоторые амидофосфатные и амидотиофосфатные производные липидов, синтезированные с использованием этих реагентов. Полученный реакцией фосфитилирования гидроксильного субстрата R^1OH (94) вышеназванными фосфитилирующими средствами диамидофосфит (95) без выделения окисляют серой или селеном до тион- (или селен-) диамидофосфата (96) [134] либо вводят в реакцию со вторым гидроксильным компонентом с последующей сульфуризацией [132, 135] или окислением дибензоилпероксидом [133, 136] амидофосфита (97) до соответствующего симметричного или несимметричного диэфира (98). Аналогично получали фосфиттриэфиры холестерина с различной степенью симметричности [137]. Данная схема позволяет синтезировать (*N,N*-диэтиламидо)тионфосфатные производные биологически активных липидов как модельные структуры для биохимических исследований.

Многие методы синтеза фосфолипидов сталкиваются с проблемой введения на завершающей стадии концевой аминогруппы в полярную фосфоралкильную часть молекулы предшественника липида. Такие превращения часто осуществляются воздействием триметиламина. Последний является сильноосновным и нуклеофильным реагентом, реакции с ним могут приводить к нежелательным модификациям лабильной диацилглицеридной части молекулы или к атаке по атому фосфора. Это сильно ограничивает сферу применения указанных методов. Проблему позволяет решить использование в качестве фосфитилирующих реагентов циклических амидофосфитов, где аминогруппа присутствует в защищенной форме в гетероциклической части молекулы реагента и легко высвобождается

путем расщепления кислотолабильной связи P—N при завершении синтеза. Такой изящный метод был предложен в работах [99, 100, 138—141].

Фосфитилированием липофильного гидроксикомпонента R'OH одним из фосфитилирующих реагентов (99) получают циклические амидофосфиты (X = O) или бисамидофосфиты (X = N) (100), которые затем окисляют N₂O₄, что приводит к соответствующим фосфатам (101) [139—141] (схема 16). Для расщепления P—N-связи в оксаазафосфолановом цикле соединения (101) (X = O) достаточно обработки водой при комнатной температуре, а в случае диазафосфоланового цикла (101) (X = N) расщепление одной из P—N-связей достигается кислотным гидролизом с образованием амидофосфатных аналогов фосфолипидов (102).

2. Н-Фосфонатный метод образования фосфодиэфирной структуры

Н-Фосфонатный метод создания фосфодиэфирной структуры заключается в реакции моноэфиров фосфористой кислоты (Н-фосфонатов) (103) с соединением, имеющим свободную первичную или вторичную гидроксильную группу (104), в присутствии конденсирующего реагента (схема 17). Последующее окисление фосфитдиэфира (105) дает фосфодиэфир (106).

2.1 Моноэфиры фосфористой кислоты, их синтез и свойства

Исходным материалом для синтеза фосфодиэфиров Н-фосфонатным методом являются моноэфиры фосфористой кислоты. Известны следующие способы их получения:

А) этерификация ОН-компонента фосфористой кислотой в присутствии различных конденсирующих агентов, таких, как TPS [145], арилсульфонилазолиды [146], мезитиленсульфонилхлорид, пивалоилхлорид [147];

Б) реакция гидроксильного компонента с избытком трихлорида фосфора (в отсутствие основания) с последующим гидролизом дихлорфосфита [148];

В) перэтерификация триалкилфосфитов [149] или диалкилфосфитов в четырехкоординационной форме [150, 151] гидроксилсодержащим компонентом;

Г) реакция трис(диалкиламидо)фосфита [96, 152—154] либо трис(азолил)фосфина (чаще трис(имидазолил)- [155] или трис(триазолил)фосфина [156]) с ОН-компонентом [96, 154] с последующим гидролизом;

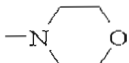


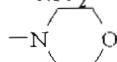
Д) реакция гидроксильного компонента с монофункциональными фосфитилирующими реагентами: бис(диалкиламидо)хлорфосфитами [24, 55] или салицилхлорфосфитом [55, 157—161] в присутствии оснований с последующим кислотным или основным гидролизом соответственно.

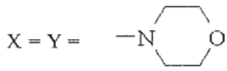
Методы А и Б не всегда обеспечивают высокие выходы моноэфиров фосфористой кислоты, к тому же использование избытков P(OH)₃ или PCl₃ может приводить к потере защитных групп фосфитилируемыми соединениями. В связи с этим наибольшего внимания заслуживают три последних способа.

Для получения моноэфиров фосфористой кислоты (103) перэтерификацией по методу В (схема 18) были предложены диалкилфосфиты, причем наиболее удачными, по мнению исследователей, являются ди(2,2,2-трифторэтил)фосфит (108, R¹ = —CH₂CF₃) [150] и бис(1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропил)фосфит (108, R¹ = —CH(CF₃)₂) [151] в четырехкоординационных (Н-фосфонатных) формах. Эти соединения получают реакцией трихлорида фосфора с *трет*-бутиловым спиртом, что дает промежуточный дихлорфосфит (107), который затем конденсируют с соответствующим спиртовым компонентом R'OH — 2,2,2-трифторэтанолом или 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанолом. Селективность удаления защитной группы из фосфитдиэфира (109), являющегося результатом конденсации R²OH с диалкилфосфитом (108), зависит от природы используемого основания [162, 163].

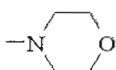
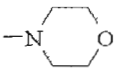
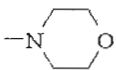


Еще более удобным для синтеза фосфитмоноэфиров (103) является способ Г

Классификация фосфитирующих реагентов

Фосфитирующий реагент		Литература
моноклорфосфиты $\begin{array}{c} \text{OX} \\ / \\ \text{Cl}-\text{P} \\ \backslash \\ \text{Y} \end{array}$		
X	Y	
Метил (диалкиламида) хлорфосфиты		
-Me	-NMe ₂ -NEt ₂ -NPr ₂ ⁱ	9, 25, 54 9, 25, 54 9-12, 14, 21, 25, 69, 70, 111, 113-120, 124, 125, 127, 128
		9-11, 14-16, 69
		11
		11
Цианэтил (диалкиламида) хлорфосфиты		
-CH ₂ CH ₂ CN	-NMe ₂ -NEt ₂ -NPr ₂ ⁱ	9, 12, 20 9, 12, 20 9, 12, 13, 20, 28, 30
		9, 20
Другие алкил(диалкиламида)хлорфосфиты		
-CH ₂ CH ₂ SO ₂ Me	-NPr ₂ ⁱ	23
	-NMe ₂	23
-C(Me ₂)CH ₂ CN	-NPr ₂ ⁱ	26
	-NMe ₂	26
Диалкилхлорфосфиты		
$\begin{array}{c} \text{OX} \\ / \\ \text{Cl}-\text{P} \\ \backslash \\ \text{OY} \end{array}$		
X	Y	
-Me	-Et	43
-Et	-Et	72
-CH ₂ CH ₂ CN	-CH ₂ CH ₂ CN	31

		$\begin{array}{c} \text{X} \\ / \\ \text{Cl}-\text{P} \\ \backslash \\ \text{Y} \end{array}$	
Бис(диалкиламида)хлорфосфиты			
$X = Y = -\text{NPr}^i_2$			22, 53, 54
$X = Y =$ 			51
Диалкиламидодихлорфосфиты		$\begin{array}{c} \text{NPr}^i_2 \\ / \\ \text{Cl}-\text{P} \\ \backslash \\ \text{Cl} \end{array}$	56
Трис(диалкиламида)фосфиты		$\text{P}(\text{NEt}_2)_3$	57, 58, 96, 98-100, 132-137
		$\begin{array}{c} \text{Cl} \\ / \\ \text{XO}-\text{P} \\ \backslash \\ \text{Cl} \end{array}$	
Алкидихлорфосфиты			
$X = -\text{CH}_2\text{CCl}_3$			47, 48
$- \text{CH}_2\text{CBr}_3$			47
$- \text{C}(\text{Me}_2)\text{CCl}_3$			29
$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$			20, 25, 29, 31
$- \text{Me}$			8, 112
$- \text{Ph}$			112
$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ph}$			24
$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Bzl}$			24
$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NPr}^i$			24
$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$			24
$- \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-NO}_2\text{-4}$			47
		$\begin{array}{c} \text{X} \\ / \\ \text{ZO}-\text{P} \\ \backslash \\ \text{Y} \end{array}$	
Алкил-бис(диалкиламида)фосфиты			
X	Y	Z	
$-\text{NEt}_2$	$-\text{NEt}_2$	$-\text{C}_6\text{Cl}_5$	55
»	»	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br-2(4)}$	55
»	»	$-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$	55
»	»	$-\text{Ph}$	55
»	»	$-\text{C}(\text{Me}_2)\text{CH}_2\text{CN}$	27
$-\text{NPr}^i_2$	$-\text{NPr}^i_2$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$	14, 32, 49, 52, 60, 101, 110, 129-131
		$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Me}$	40
		$-\text{Bzl}$	32, 117, 118
		$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	83
		$-\text{CH}(\text{CF}_3)_2$	88
		$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-2}$	40, 41
		$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-2}$	41
		$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$	41
		$-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$	41
$-\text{NPr}^i_2$	$-\text{NPr}^i_2$	$-\text{Me}$	9, 50, 69, 70

Алкил-бис(диалкилами́до)фосфиты $ZO-P \begin{matrix} / X \\ \backslash Y \end{matrix}$

X	Y	Z	
$-NPr^i_2$	$-NPr^i_2$	$-Me$	9, 50, 69, 70
$-NPr^i_2$		$-Me$	69
		$-Me$	69
		$-Me$	11,67

Диалкил(диалкилами́до)фосфиты $ZO-P \begin{matrix} / X \\ \backslash OY \end{matrix}$

X	Y	Z	
$-NPr^i_2$	$-Bzl$	$-CH_2CH_2CN$	32, 118
	$-Bzl$	$-Bzl$	32, 36-38, 118
	$-CH_2C_6H_4Cl-4$	$-CH_2C_6H_4Cl-4$	35
	$-CH_2CH_2CN$	$-CH_2CH_2CN$	32
	$-Me$	$-(CH_2)_2C_6H_3(NO_2)_2-2,4$	46
	$-CH_2CH=CH_2$	$-CH_2CH=CH_2$	45
$-NEt_2$	$-Bzl$	$-Bzl$	33
	$-CMe_3$	$-Bu^i$	44
	$-Ph$	$-Ph$	42

Тиоами́дофосфиты $Y_2N-P \begin{matrix} / NY_2 \\ \backslash SX \end{matrix}$

X	Y	
$-Me$	$-Pr^i$	93
$-CH_2CH_2CN$	$-Pr^i$	91
	$-Et$	91
	$-Me$	91
$-CH_2C_6H_4Cl-4$	$-Pr^i$	94
$-CH_2C_6H_3Cl_2-2,4$	$-Et$	91
	$-Me$	91

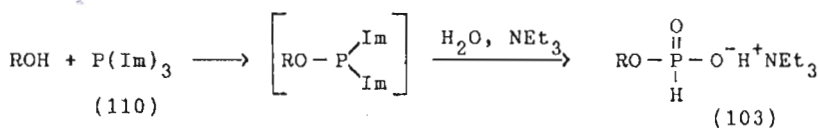
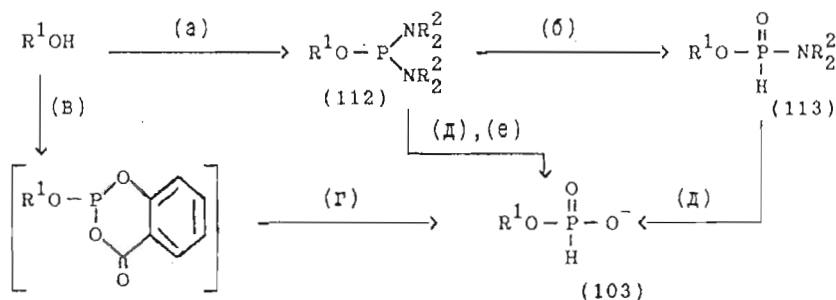


Схема 20



R^1 = остаток нуклеозида, гликопиранозида, галактопиранозида, аллильного гидроксилсодержащего фрагмента

R^2 = Pr^i или Et

(а) $(\text{NR}_2^2)_2\text{PCl}$ (111), Et_3N ; (б) H_2O , Tetr; (в) Sal-PCl (114), Py;

(г) H_2O ; (д) HOAc; (е) Py, H_2O

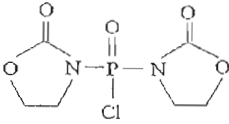
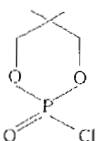
устойчивыми кристаллическими негигроскопичными веществами, не окисляющимися на воздухе [171].

2.2. Способы синтеза фосфитдиэфиров

2.2.1. Синтез диэфиров фосфористой кислоты с использованием конденсирующих реагентов

Среди конденсирующих реагентов наибольшее распространение получили производные арилсульфоновой кислоты, соединения хлорфосфатного типа, а также ацилгалогениды и ангидриды карбоновых кислот, причем постоянно проводятся исследования в поисках наиболее эффективных конденсирующих средств для получения диэфиров фосфористой кислоты. Для этого исследуется механизм реакций, выясняются активные интермедиаты и их превращения. Принято считать, что промежуточными соединениями реакции конденсации являются, в зависимости от используемого конденсирующего реагента, смешанные ангидриды фосфористой кислоты с арилсульфоновой, фосфорной или карбоновой кислотами. Образование смешанного ангидрида является скоростьлимитирующей стадией процесса, при наличии в смеси OH-компонента ангидрид немедленно с ним реагирует.

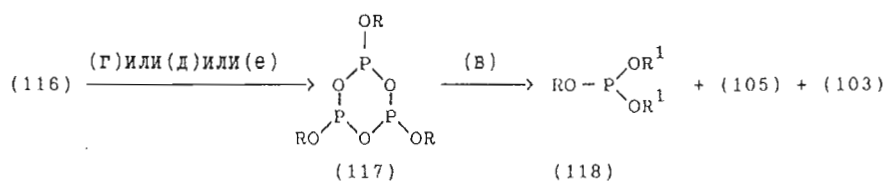
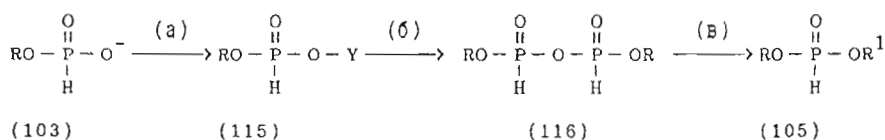
Хлорфосфаты в качестве активирующих реагентов

Соединение	Название	Литература	
		применение	получение
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{O}-\text{P}-\text{OC}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{Cl} \end{array}$	DPCP	155, 174	176
	OXP	155, 173—175	177
	NpCl	175	178

2.2.2. Хлорфосфаты в качестве конденсирующих реагентов

Установлено, что смесь дифенилхлорфосфата (DPCP) с N-метилимидазолом — одна из наиболее эффективных конденсирующих систем для получения фосфитдиэфиров [171, 172] (табл. 2). Реакция образования диэфира фосфористой

Схема 21



Y = SO₂Ar или P(O)(OR)₂ или 2-ОКСО-3-ОКСАЗОЛИДИНИЛ

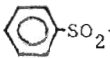
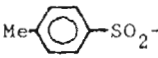
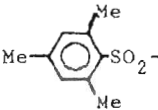
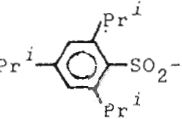



R - Nuc, DAG

R¹ - остаток гидроксилсодержащего компонента (нуклеозида, тозилата холина и др.)

(а) DPCP или OXP или ArSO₂X (X = см. табл. 3); (б) (103); (в) R¹OH;

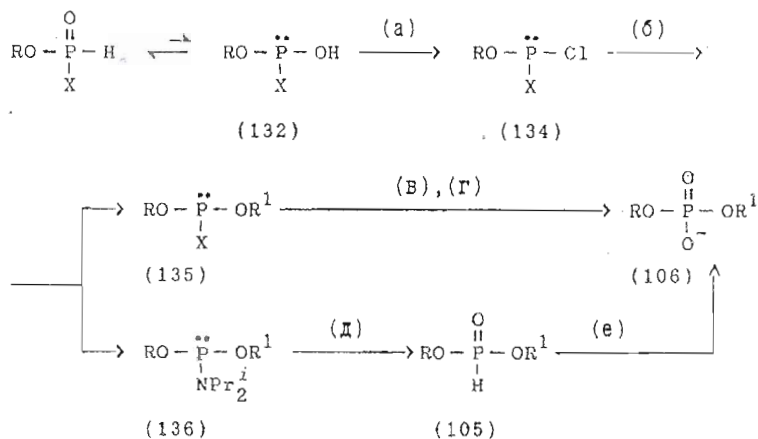
(Г) DPCP, Py + (103); (Д) OXP, Py + (103); (е) ArSO₂X, Py + (103)

Арилсульфонильные производные ArSO_2X в качестве активирующих реагентов

X				
Cl	164, 171, 173	146, 173	179	146, 152, 155, 171 173, 179, 181, 183
		146		
 R = H, NO ₂	173	126, 182	182	173
	173	173		171, 173, 174

2.2.3. Арилсульфонилпроизводные как конденсирующие реагенты

Арилсульфонилпроизводные — эффективные конденсирующие реагенты (механизм реакции см. схему 21, $\text{Y} = \text{SO}_2\text{Ar}$), позволяющие получать фосфитдиэфиры с высокими выходами при минимуме побочных продуктов. Важно выполнение двух условий: 1) использование не более 1—1,5 экв. конденсирующего реагента ArSO_2X [179]; 2) отсутствие преактивации фосфитмоноэфира (Н-фосфоната) (103) конденсирующим реагентом до добавления в реакционную смесь ОН-компонента. Общая схема превращений, происходящих в течение процесса активации Н-фосфоната (103) конденсирующим реагентом (например, TPS-Cl), такова (схема 22). Предположительно реакция протекает через образование нескольких интермедиатов, давая в качестве конечных продуктов пиридиновое производное моноэфирметафосфата (119), бис-(S-арил)пирофосфат (120) и S-арилхлорфосфат (121), которые в результате добавления воды превращаются в фосфат (122), пирофосфат (123) и S-арилтиофосфат (124) [180, 181]. Возможно также, что окисление в фосфат (122) при использовании избытка TPS-Cl происходит в результате образования бис-(сульфонил)фосфита (125) и его внутримолекулярной перегруппировки [152]. Результатом реакции фосфитдиэфира (105) с избытком TPS-Cl или его производных станут S-арилтиофосфодиэфир (126), хлорфосфодиэфир (127) и пирофосфат (128), которые после водно-пиридинового гидролиза дают смесь S-арилтиофосфодиэфира (126) и фосфодиэфира (106) [164]. Добавление N-метилимидазола или триэтиламина почти не влияет на скорость конденсации, однако сильно ускоряет побочные процессы окисления. Скорость этих превращений, однако, меньше скорости образования фосфитдиэфира (105), и при соблюдении вышеуказанных условий реакция конденсации протекает без окисления как Н-фосфоната (103), так и диэфира Н-фосфоната (105). Таким образом, TPS-Cl и другие арилсульфонильные производные могут успешно использоваться для проведения конденсации моноэфира Н-фосфоната (103) с гидроксилсодержащими соединениями. В табл. 3 приведены наиболее распространенные конденсирующие реагенты этого типа со ссылкой на литературные источники.



R = Nuc, R¹ = HONuc

X = -OCH₂CH₂CN, -OMe, -OCH₂CCl₃, -NPr₂ⁱ

(а) (2,4,6-Br₃-C₆H₂O)₃PCl₂ (133), Py; (б) R¹OH, Py; (в) I₂-H₂O;

(г) деблокирование; (д) Py⁺·HCl⁻, Py-H₂O; (е) I₂-H₂O-Py

превращаются в Р-ацилфосфонаты [136, 180, 185], причем присутствие нуклеофильного катализатора ускоряет этот процесс [186]. Р-Ацилирование удается избежать при использовании небольшого избытка конденсирующего реагента (1,5—2 экв.) и непродолжительном времени реакции [155, 186, 187]. В некоторых работах сообщается о более или менее успешном применении в качестве конденсирующих реагентов других ангидридов — уксусного, изобутилового (2-метилпропионового), триметилуксусного (пивалоил-) ангидридов и ацилгалогенидов — пивалоилбромида, бензоилхлорида [187] и адамантоилхлорида [52].

Таким образом, реакции, включающие использование активирующего реагента для конденсации, часто сопряжены с риском образования побочных продуктов, что инициируется либо непосредственно конденсирующим реагентом, либо интермедиатами, образующимися в ходе реакции. В связи с этим вызывает интерес использование для получения фосфитдиэфиров альтернативных методов, не требующих участия конденсирующих реагентов, о чем идет речь в следующем разделе.

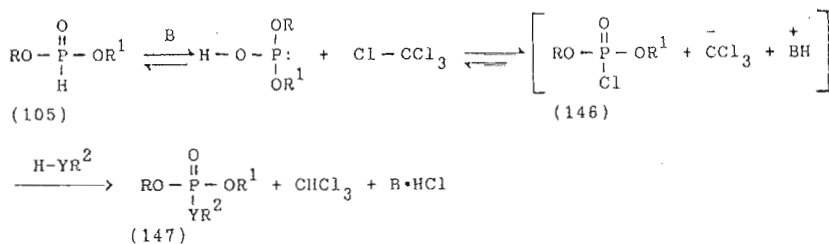
2.2.5. Получение фосфодиаэфиров через промежуточные хлорфосфиты

Известно, что диаэфиры фосфористой кислоты (дизамещенные Н-фосфонаты) типа (132) не подвергаются действию обычных конденсирующих реагентов, таких, как арилсульфонилхлориды, дифенилхлорфосфат, как в присутствии, так и в отсутствие азолов [171]. Однако такие устойчивые фосфитдиэфиры (132) можно в одну стадию превратить в активные (и поэтому крайне неустойчивые) интермедиаты — хлорфосфитдиэфиры (134). Эту операцию легко осуществить с помощью уникального реагента — трис(2,4,6-трибромфенокси)дихлорфосфорана (133), который превращает P(OH)-группу фосфитов в тригональной форме (132) в PCl-группу хлорфосфитов (134) [188—190]. Реакция проходит селективно, без окисления атома фосфора, а дихлорфосфоран (133) превращается в инертный

2.3.3. Использование реакции Атертона — Тодда для синтеза амидофосфатных аналогов природных фосфодиэфиров

Чувствительность производных трехвалентного фосфора к полихлорированным алканам предполагает, что и четыреххлористый углерод, инертный по отношению к большинству соединений, может служить селективным окислителем. Действительно, реакция окислительного фосфорилирования аминов заключается в непосредственном превращении Н-фосфонатов в амидофосфаты под действием CCl_4 и амина [176]. Активации Н-фосфоната (105) CCl_4 предшествует установление равновесия между четырех- и трехкоординационными формами фосфитдиэфира под действием основания (В). Последующая атака CCl_4 тригональным фосфитным интермедиатом генерирует анион Cl_3C^- и хлорфосфат (146), которые немедленно взаимодействуют с присутствующими в реакционной среде нуклеофилом $HY-R^2$ и сопряженной кислотой VH^+ с образованием соответственно фосфатного аналога (147), хлороформа и хлоргидрата основания [199, 200] (схема 27). Если нуклеофильное соединение, вводимое в реакцию, не может вызвать равновесного превращения Н-фосфоната из-за слабости основных свойств, то для инициации реакции необходимо добавление сильного основания. При использовании сильноосновных нуклеофилов, таких, как амины, эквивалент HCl , выделившийся в реакции, влияет на дальнейший процесс конденсации (даже при использовании избытка Et_3N) и приводит к резкому уменьшению выхода. В этом случае трехкоординационную структуру субстрата рекомендуют закреплять в виде силилового эфира (например, (137)) до поступления в реакцию нуклеофила и CCl_4 [201].

Схема 27



Y = N, O, S
R, R¹, R² - см. в тексте

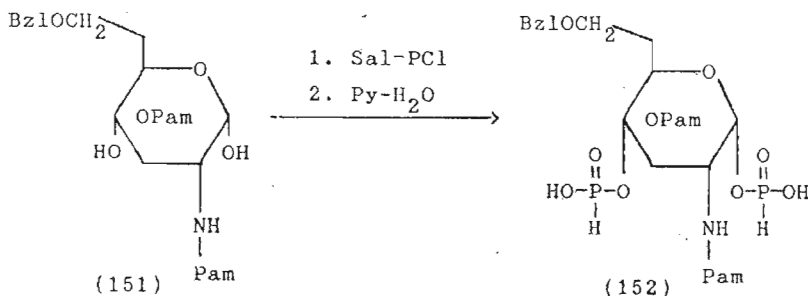
Если в качестве нуклеофила выступает алифатический спиртовой компонент, нуклеофильность которого обычно значительно ниже по сравнению с аминами, конденсация его с хлорфосфатом происходит гораздо медленнее (несколько часов в стандартных условиях). Невысокие выходы, получаемые при использовании этих нуклеофилов, обусловлены побочными реакциями, в которые вступает хлорфосфат (146) при увеличении реакционного времени. Более того, наличие объемистых заместителей у нуклеофила оказывает дополнительный отрицательный эффект на скорость реакции и выход продукта [201].

Представленная общая схема была использована для синтеза динуклеозид-амидофосфатов (R, R¹ — остатки нуклеозидов, Y = NH, R² = алкил или аминоалкил) [199—202]; модифицированных по фосфору олигонуклеотидов, несущих остатки биотина или флуоресцеина, присоединенные через удлиняющую группу (например, этилендиамин) к сахарофосфатному остову (YR² = -NHCH₂CH₂NH-биотин) [203]; олигонуклеотидов, имеющих межнуклеотидные амидофосфатные связи (R = Nuc, R¹ = Me, H—YR² = NH₂Nuc [204, 205]; модифицированных пептидов [201], P—N-аналогов липидов (R = остаток 1,2-диацилглицерина, R¹ = H,

слишком высокой реакционной способностью для липидного синтеза и вероятность образования побочных продуктов при проведении реакции с его участием в растворе в течение продолжительного времени возрастает [117, 163].

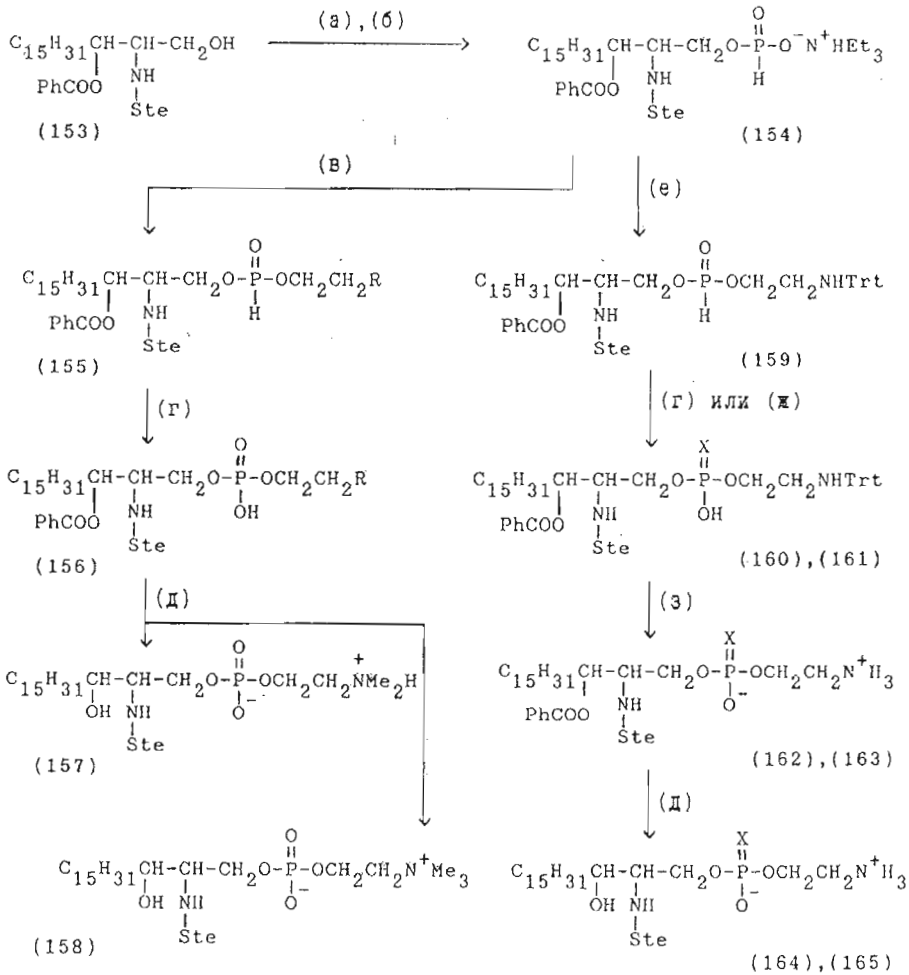
Н-Фосфонатным методом осуществлен синтез моносахаридного аналога липида А (фосфогликолипидной части липополисахарида мембран грамотрицательных бактерий) — 1,4-бис-О-(1Н-фосфоната) (152) [159]. Фосфитилирование гликолипида (151) проводили с помощью Sal-PCl с последующим пиридиновым гидролизом до целевого соединения (152), содержащего α -аномерные 1Н-фосфонатные группы (схема 29).

Схема 29



Успешно адаптированный для построения фосфодиэфирной структуры глицеролипидов, в том числе сложных инозитсодержащих гликофосфолипидов [206, 207], Н-фосфонатный подход пока мало применяется для получения сфингофосфолипидов. Сообщается о синтезе дигидросфингомиелина (158), N,N-диметильного аналога сфингомиелина (157), сфингоэтанолamina (164) и его тион-аналога (165) этим методом (схема 30) [129]. Фосфитилирование рацемического 3-бензоилцерамида (153) проводили триимидазолфосфином или Sal-PCl при 0° С с последующим разложением смесью воды с триэтиламиноом. В обоих случаях образующийся Н-фосфонат (154) выделяли в виде кристаллической триэтиламмониевой соли. Последующее превращение фосфита (154) в фосфитдиэфиры (155) осуществляли реакцией с N,N-диметиламиноэтанолом, β -хлорэтанолом или тозилатом холина в пиридине (или в смеси хлороформ — ДМАР) в присутствии в качестве конденсирующих реагентов TPS, Piv-Cl или Np-Cl. Фосфитдиэфиры (155) без выделения окисляли йодом в водном пиридине до фосфатов (156) и после деблокирования 3-ОН-группы церамида получали фосфолипиды (157) и (158). Среди активирующих реагентов наиболее подходящим оказался хлорфосфат Np-Cl. С его использованием реакции конденсации протекают быстро и без побочных превращений [129]. Применение TPS значительно увеличивает время реакции, что приводит к образованию побочных продуктов. Длительное время реакции конденсации, активируемой широко распространенным в олигонуклеотидном синтезе Piv-Cl, а также необходимость использования более чем трехкратного избытка конденсирующего реагента приводят к образованию значительных количеств побочных продуктов и резко уменьшению выходов целевых соединений [129].

Синтез сфингоэтанолamina (164) и его тион-аналога (165) заключался во введении аминоэтильного остатка реакцией триэтиламмониевой соли фосфита (154) с N-третилазиридином без участия конденсирующих реагентов. Окисление фосфитдиэфира (159) йодом в водно-пиридиновом растворе или S₈ и последующее двухэтапное деблокирование диэфирфосфатов (160) и (161) привело к 2-стеароил-*rac*-сфинганин-1-фосфоэтаноламину (164) и его тион-фосфатному аналогу (165) [129].



(155) R = Cl, NMe₂, N⁺Me₃TsO⁻

(160), (162), (164) X = O

(156) R = Cl, NMe₂, N⁺Me₃

(161), (163), (165) X = S

(а) P(Im)₃, Et₃N ИЛИ Sal-PCl, Py; (б) H₂O; (в) HOCH₂CH₂R, Py + Piv-Cl

ИЛИ HOCH₂CH₂R, Py + TPS ИЛИ HOCH₂CH₂R, Py + Np-Cl; (г) I₂-Py-H₂O;

(д) MeONa-MeOH; (е) (CH₂)₂N-Tr; (ж) S₈; (з) CH₃COOH

Итак, Н-фосфонатный метод довольно прост в экспериментальном исполнении, ключевые интермедиаты — моноэфиры фосфористой кислоты в Н-фосфонатной форме — устойчивы к влаге и окислению воздухом и могут долго храниться без химической деградации. Конденсация фосфитмоноэфира и гидроксилсодержащего компонента при правильном подборе конденсирующего реагента и условий реакции протекает быстро и селективно, предъявляются менее жесткие, чем в фосфиттриэфирном методе, требования к отсутствию следов воды.

Фосфиттриэфирный подход к построению фосфодиэфирных структур обладает рядом преимуществ перед Н-фосфонатным вследствие чрезвычайно высокой реакционной способности активированных слабыми кислотами (1Н-тетразолом и др.) амидофосфитов, способных к селективному формированию фосфитэфирной связи. Однако такая активность обуславливает легкость гидролиза последних следами влаги. Оба метода, за некоторыми нюансами чисто исполнительского характера, несомненно хороши для фосфитилирования малореакционноспособных и стерически затрудненных ОН-групп. Дополнительным преимуществом методов является возможность проведения всех реакций «в одной колбе» без выделения и очистки промежуточных соединений.

И тот и другой метод способны обеспечить значительный выход создаваемого фосфодиэфира, однако в случае многократного повторения операций по построению фосфодиэфирных связей (как это имеет место при синтезе фрагментов нуклеиновых кислот, когда число конденсаций составляет десятки или даже сотни) или при однократной конденсации сложных, требующих предварительного многостадийного синтеза, молекул (как в случае синтеза, например, гликофосфолипидов, сфингофосфолипидов) использование амидофосфитного метода, по-видимому, предпочтительнее.

Другим положительным аспектом использования для синтеза фосфолипидов, олигонуклеотидов и других фосфатсодержащих соединений фосфиттриэфирного и Н-фосфонатного подходов является возможность легкого введения модифицирующих факторов по создаваемому фосфату. Это, во-первых, относится к стадии окисления, т. е. превращения трехвалентного интермедиата в производное пятивалентного фосфора. С химической точки зрения как тот, так и другой метод позволяют получать тион-, селен-, ^{18}O -меченые и другие фосфатные аналоги.

Однако следует учитывать, что для многих биохимических исследований имеет значение не только оптическая чистота основного фрагмента молекулы липида, но и хиральность модифицированной фосфорной (например, фосфортриоатной) группы. Большинство ферментов (фосфолилаз, нуклеаз) катализируют гидролиз фосфортриоатных связей стереоселективно, что открывает широкие возможности для использования таких аналогов как стереохимических субстратов для изучения механизмов ферментативного расщепления фосфодиэфиров; биохимические мембранные исследования должны проводиться на хиральных фосфолипидных бислойных матриксах; с этих позиций Н-фосфонатный метод обладает рядом преимуществ, поскольку реакция окисления серой предварительно разделенных R_p - и S_p -диастереомеров фосфиттриэфиров происходит стереонаправленно [194, 195].

Диастереомерными по фосфору интермедиатами, предшествующими стадии окисления при ведении синтеза по фосфиттриэфирному методу, являются амидофосфиты и фосфиттриэфиры. R_p - и S_p -Диастереомеры амидофосфитов в ряде случаев удастся разделить хроматографическими методами [208]. Однако их дальнейшая тетразолкатализируемая конденсация с другим нуклеофилом нестереонаправленна. Это объясняется элимеризацией по фосфору вследствие многократного обмена тетразолидных остатков в активированном амидофосфитном интермедиате [73]. В связи с этим для получения хирально активных фосфорных аналогов необходимо разделение на R_p - и S_p -диастереомеры на более поздних стадиях. Тем не менее ведется поиск дополнительных условий (подбор растворителя, диастереооточического окружения, учет влияния других хиральных центров молекулы) для стереонаправленного проведения реакции амидофосфитов с гидроксилсодержащими субстратами [208].

Работа выполнена при поддержке гранта № 94-03-09044 Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Atkinson T.*//Oligonucleotide Synthesis: a Practical Approach/Ed. Gait M. J. Oxford, UK: J. R. L. Press, 1984. Ch. 3.
2. *Caruthers M. H.*//Science. 1985. V. 230. P. 281—285.
3. *Caruthers M. H.*//Synthesis and Application of DNA and RNA/N. Y.: Acad. Press, 1987. P. 47—94.
4. *Карпышев Н. Н.*//Успехи химии. 1988. Т. 57. № 9. С. 1546—1564.
5. *Caruthers M. H.*//Accounts Chem. Res. 1991. V. 24. P. 278—284.
6. *Пицантьев Э. Е., Предводителев Д. А.*//Биоорган. химия. 1981. Т. 7. № 9. С. 1285—1309.
7. *Letsinger R. L., Lunsford W. B.*//J. Amer. Chem. Soc. 1976. V. 98. № 12. P. 3655—3661.
8. *Matteucci M. D., Caruthers M. H.*//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 8. P. 719—722.
9. *Beaucage S. L., Caruthers M. H.*//Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 20. P. 1859—1862.
10. *Dorman M. A., Noble S. A., McBride L. J., Caruthers M. H.*//Tetrahedron. 1984. V. 40. № 1. P. 95—102.
11. *McBride L. J., Caruthers M. H.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 3. P. 245—248.
12. *Adams S. P., Kavka K. S., Wykes E. J., Holder S. B., Galluppi G. R.*//J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. № 3. P. 663—664.
13. *Chaix C., Molko D., Teoule R.*//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 1. P. 71—74.
14. *Usman N., Ogilvie K. K., Jiang M.-Y., Cedergren R. J.*//J. Amer. Chem. Soc. 1987. V. 109. P. 7845—7854.
15. *Dorper T., Winnacker E.-L.*//Nucl. Acids Res. 1983. V. 11. P. 2675—2681.
16. *Карпышев Н. Н., Ястребов С. И., Попов С. Г.*//Биоорган. химия. 1985. Т. 11. № 10. С. 1361.
17. *Connolly B. A., Potter B. V. L., Eckstein F., Pingoud A., Grotjahn L.*//Biochemistry. 1984. V. 23. № 15. P. 3443—3453.
18. *Smith D. G. II., Ogilvie K. K., Gillen M. F.*//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. P. 861—864.
19. *Andrus A., Beaucage S.*//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 43. P. 5479—5482.
20. *Sinha N. D., Biernat J., Koster H.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 52. P. 5843—5846.
21. *Nielsen J., Taagaard M., Marugg J. E., van Boom J. H., Dahl O.*//Nucl. Acids Res. 1986. V. 14. № 18. P. 7391—7403.
22. *Marugg J. E., Burik A., Tromp M., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 20. P. 2271—2274.
23. *Claesen C., Tesser G. I., Dreef C. E., Marugg J. E., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 12. P. 1307—1310.
24. *Claesen C. A. A., Segers R. P. A. M., Tesser G. I.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1985. V. 104. P. 119—122.
25. *Marugg J. E., Dreef C. E., van der Marel G. A., van Boom J. H., Dahl O.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1984. V. 103. № 3. P. 9798.
26. *Bruzik K. S.*//Biochim. et biophys. acta. 1988. V. 939. P. 315—326.
27. *Marugg J. E., Nielsen J., Dahl O., Buric A., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1987. V. 106. P. 72—76.
28. *Hamblyn M. R., Potter B. V. L., Gigg R.*//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1987. P. 6626—6627.
29. *Westerduin P., Veeneman G. H., Marugg J. E., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. P. 1211.
30. *Coull J. M., Weith H. L., Bischoff R.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 34. P. 3991—3994.
31. *Dreef C. E., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1987. V. 106. № 5. P. 161—162.
32. *Bannawarth W., Trzeciak A.*//Helv. chim. acta. 1987. V. 70. P. 175—186.
33. *Bont H. B. A. de, Veeneman G. H., van Boom J. H., Liskamp R. M. J.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1987. V. 106. № 12. P. 641—642.
34. *Dreef-Tromp C. M., Erkelens C., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//J. Amer. Chem. Soc. 1989. V. 111. P. 6470—6471.
35. *de Bont H. B. A., van Boom J. H., Liskamp R. M. J.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1990. V. 109. P. 27—28.
36. *Liu Y.-C., Chen C.-S.*//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 13. P. 1617—1620.
37. *Yu K.-L., Fraser-Reid B.*//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 9. P. 979—982.
38. *Dreef C. E., Tuinman R. J., Lefeber A. W. M., Elie C. J. J., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Tetrahedron. 1991. V. 47. № 28. P. 4709—4722.
39. *Watanabe Y., Komoda Y., Ebisuya K., Ozaki S.*//Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 2. P. 255—256.
40. *Caruthers M. H., Kierzek R., Tang J. Y.*//Proc. 2nd Int. Symp. Phosphorus Chemistry Directed Towards Biology, Lodz Poland (1986) 12—14 September. 1987. P. 3—21.

41. *Christodoulou C., Reese C. B.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 9. P. 951—954.
42. *Jones M., Rana K. K., Ward J. G., Young R. C.*//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 39. P. 5353—5356.
43. *Meek J. L., Davidson F., Hobbs F. W.*//J. Amer. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 2317—2318.
44. *Perich J. W., Johns R. B.*//Synthesis. 1988. № 2. P. 142—144.
45. *Bannawarth W., Kung E.*//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 32. P. 4219—4222.
46. *Uhlmann E., Engels J.*//Chem. scr. 1986. V. 26. P. 217—219.
47. *Ogilvie K. K., Theriault N. Y., Seifert J.-M., Pon R. T., Nemer M. J.*//Can. J. Chem. 1980. V. 58. P. 2686—2693.
48. *Ogilvie K. K., Nemer M. J.*//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. P. 4145—4148.
49. *Nielsen J., Marugg J. E., Taagaard M., van Boom J. H., Dahl O.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1986. V. 105. № 1. P. 33.
50. *Tanaka T., Tamatsukuri S., Ikenara M.*//Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. № 5. P. 2044—2048.
51. *Uznanski B., Wilk A., Stec W. J.*//Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 29. P. 3401—3407.
52. *Iyer R. P.*//Nucl. Acids Res. 1990. V. 18. № 10. P. 2855—2859.
53. *Hamamoto S., Takaku H.*//Chem. Lett. 1986. № 8. P. 1401—1404.
54. *Marugg J. E., Tromp M., Kuyl-Yeheskiely E., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 23. P. 2661—2664.
55. *Eritija R., Smirnov V., Caruthers M. H.*//Tetrahedron. 1990. V. 46. № 3. P. 721—730.
56. *Tanaka T., Tamatsukuri S., Ikehara M.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 2. P. 199—202.
57. *Yamana K., Nishijima Y., Nakano H., Sangen O.*//Nucl. Acids Res. Symp. Ser. 1988. № 20. P. 81—82.
58. *Yamana K., Nishijima Y., Oka A., Nakano H., Sangen O., Ozaki H., Shimidzu T.*//Tetrahedron. 1989. V. 45. № 13. P. 4135—4140.
59. *Cosstick R., Vyle J. S.*//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 35. P. 4693—4695.
60. *Bannwarth W.*//Helv. chim. acta. 1988. V. 71. P. 1517—1527.
61. *Lebedev A., Wenzinger G., Wickstrom E.*//Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 6. P. 851—854.
62. *Helinski J., Dabkowski W., Michalski J.*//Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 37. P. 4981—4984.
63. *Евдаков В. П., Бекетов В. И., Сверхин В. И.*//Журн. общ. химии. 1973. Т. 43. № 1. С. 55—59.
64. *Пудовик А. И., Батыева Э. С., Офицеров Е. Н., Альфонсов В. А.*//Журн. общ. химии. 1975. Т. 45. № 10. С. 2338.
65. *Елисеенков В. Н., Пудовик А. И., Фоттахов С. Г., Серкина И. А.*//Журн. общ. химии. 1970. Т. 40. № 2. С. 498.
66. *Батыева Э. С., Альфонсов В. А., Замалетдинова Г. У., Пудовик А. И.*//Журн. общ. химии. 1976. Т. 46. № 10. С. 2204.
67. *Beausage S. L.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 4. P. 375—378.
68. *Moore M. F., Beausage C. L.*//J. Org. Chem. 1985. V. 50. P. 2019—2025.
69. *Barone A. D., Tang J.-Y., Caruthers M. N.*//Nucl. Acids Res. 1984. V. 12. № 10. P. 4051—4061.
70. *Nielsen J., Dahl O., Chattopadhyaya J.*//Acta chim. scand. 1987. B41. P. 633—639.
71. *Froehler B. S., Matteucci M. D.*//Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 31. P. 3171—3174.
72. *Berner S., Muhlegger K., Seliger H.*//Nucleosides and Nucleotides. 1988. V. 7. № 5—6. P. 763—767.
73. *Stec W. J., Zon G.*//Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 46. P. 5279—5282.
74. *Dahl B. H., Nielsen J., Dahl O.*//Nucleosides and Nucleotides. 1987. V. 6. № 12. P. 457—460.
75. *Нифантьев Э. Е., Иванова И. Л., Фурсенко И. В.*//Журн. общ. химии. 1969. Т. 39. № 4. С. 854—859.
76. *Нифантьев Э. Е., Иванова И. Л., Близнюк Н. К.*//Журн. общ. химии. 1966. Т. 36. № 4. С. 765.
77. *Нифантьев Э. Е., Грачев М. К., Бурмистров С. Ю., Васянина Л. К.*//Докл. АН СССР. 1988. Т. 103. № 1. С. 115—117.
78. *Бурмистров С. Ю., Васянина Л. К., Грачев М. К., Нифантьев Э. Е.*//Журн. общ. химии. 1989. Т. 59. № 11. С. 2639—2640.
79. *Pon R. T.*//Nucl. Acids Res. 1987. V. 15. № 16. P. 7203.
80. *Stec W. J., Zon G., Egan W., Stec B.*//J. Amer. Chem. Soc. 1984. V. 106. № 20. P. 6077—6079.
81. *Грязнов С. М., Потапов В. К., Метелев В. К., Елов А. А., Пурмаль А. А., Шабарова З. А.*//Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 7. С. 988—991.
82. *Wozniak L., Kowalski J., Chojnowski J.*//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 40. P. 4965—4968.
83. *Hayakawa Y., Uchiyama M., Noyori R.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 35. P. 4191—4194.
84. *Fourrey J. L., Varenne J.*//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 9. P. 1217—1220.
85. *Nielsen J., Caruthers M. H.*//J. Amer. Chem. Soc. 1988. V. 110. P. 6275—6276.

86. Kamer P. C. J., Roelen H. C. P. F., van den Elst H., van der Marel G. A., van Boom H. H. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 48. P. 6757—6770.
87. Jager A., Levy M. J., Hecht S. M. // *Biochemistry.* 1988. V. 27. P. 7237—7246.
88. Hosaka H., Suzuki Y., Sato H., Gug-Kim S., Takaku H. // *Tetrahedron Lett.* 1991. V. 32. № 6. P. 785—788.
89. Nielsen J., Brill W. K.-D., Caruthers M. H. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 24. P. 2911—2914.
90. Grandas A., Marshall W. S., Nielsen J., Caruthers M. H. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. № 5. P. 543—546.
91. Dahl B. H., Bjergaard K., Sommer V. B., Dahl O. // *Acta chim. scand.* 1989. V. 43. № 9. P. 896—901.
92. Brill W. K.-D., Tang J.-Y., Ma Y.-X., Caruthers M. H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1989. V. 111. P. 2321—2322.
93. Farschtschi N., Gorenstain D. G. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 52. P. 6843—6846.
94. Brill W. K.-D., Nielsen J., Caruthers M. H. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 43. P. 5517—5520.
95. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х. // *Журн. орган. химии.* 1978. Т. 14. № 1. С. 63—71.
96. Предводителев Д. А., Поджунас Г. А., Нифантьев Э. Е. // *Журнал общ. химии.* 1970. Т. 41. № 10. С. 2195—2199.
97. Предводителев Д. А., Урванцева Г. А., Филиппович Ю. Б., Нифантьев Э. Е. // *Журн. общ. химии.* 1972. Т. 43. № 8. С. 1799—1801.
98. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Грачев М. К. // *Биоорган. химия.* 1977. Т. 3. № 1. С. 68—75.
99. Грачев М. К., Предводителев Д. А., Нифантьев Э. Е. // *Журн. общ. химии.* 1976. Т. 46. № 8. С. 1677—1684.
100. Грачев М. К., Суханов В. А., Предводителев Д. А., Швец В. И., Нифантьев Э. Е. // *Журн. орган. химии.* 1977. Т. 13. № 9. С. 1830—1836.
101. Предводителев Д. А., Квантришвили В. Б., Нифантьев Э. Е. // *Журн. орган. химии.* 1977. Т. 13. № 7. С. 1391—1397.
102. Предводителев Д. А., Маленковская М. А., Нифантьев Э. Е. // *Журн. орган. химии.* 1987. Т. 23. № 3. С. 588—593.
103. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х. // *Журн. общ. химии.* 1974. Т. 46. № 4. С. 912—916.
104. Предводителев Д. А., Аларкон Х. Х., Нифантьев Э. Е. // *Журн. орган. химии.* 1980. Т. 16. № 7. С. 1549—1550.
105. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Расадкина Е. Н., Козлова Г. Г. // *Биоорган. химия.* 1990. Т. 16. № 3. С. 407—412.
106. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Савин Г. А. // *Биоорган. химия.* 1991. Т. 17. № 1. С. 126—135.
107. Предводителев Д. А., Квантришвили В. Б., Нифантьев Э. Е. // *Журн. орган. химии.* 1975. Т. 11. № 6. С. 1190—1195.
108. Предводителев Д. А., Квантришвили В. Б., Нифантьев Э. Е. // *Журн. орган. химии.* 1976. Т. 12. № 1. С. 38—44.
109. Нифантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Грачев М. К., Шин В. А. // *Биоорган. химия.* 1978. Т. 4. № 9. С. 1213—1219.
110. Предводителев Д. А., Грачев М. К., Смирнов М. Б., Нифантьев Э. Е. // *Биоорган. химия.* 1979. Т. 5. № 10. С. 1509—1514.
111. Bruzik K. S., Salamonczyk G., Stec W. J. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. P. 2368—2370.
112. Martin S. F., Josey J. A. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 30. P. 3631—3634.
113. Rosario-Jansen T., Pownall H., Jiang R.-T., Tsai M.-D. // *Bioorgan. Chem.* 1990. V. 18. P. 179—184.
114. Loffredo W. M., Tsai M. D. // *Bioorgan. Chem.* 1990. № 1. P. 78—84.
115. Lamant V., Chap H., Kläbe A., Perie J. J., Willson M. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987. № 21. P. 1608—1609.
116. Rosario-Jansen T., Jiang R.-T., Tsai M.-D. // *Biochemistry.* 1988. V. 27. № 13. P. 4619—4624.
117. Elie C. J. J., Dreef C. E., Verduin R., van der Marel G. A., van Boom J. H. // *Tetrahedron.* 1989. V. 45. № 11. P. 3477—3486.
118. Dreef C. E., Elie C. J. J., Hoogerhout P., van der Marel G. A., van Boom J. H. // *Tetrahedron Lett.* 1988. V. 29. № 49. P. 6513—6516.
119. Lin G., Bennett C. F., Tsai M. D. // *Biochemistry.* 1990. V. 29. № 11. P. 2747—2757.
120. Salamonczyk G. M., Bruzik K. S. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 14. P. 2015—2016.
121. Bruzik K. S., Tsai M.-D. // *Biochemistry.* 1984. V. 23. № 8. P. 1656—1661.
122. Jiang R. T., Shyy Y. J., Tsai M.-D. // *Biochemistry.* 1984. V. 23. № 8. P. 1661—1667.

123. *Tsai M.-D., Brusik K., Hart J., Jiang R.-T., Rosario-Jansen T., Tsai T.-C., Wisner D. A.*//*Mech. Enzym. React. Stereochem. Proc. 15th St. Symp. N. Y., 1986. P. 115—126.*
124. *Inami K., Teshima T., Emura J., Shiba T.*//*Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 28. P. 4033—4036.*
125. *Yuan W., Fearon K., Gelb M. H.*//*J. Org. Chem. 1989. V. 54. № 4. P. 906—910.*
126. *Mlotkowska B., Markowska A.*//*Liebigs Ann. Chem. 1988. P. 191—193.*
127. *Bruzik K. S.*//*J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986. P. 329—331.*
128. *Bruzik K. S.*//*J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1988. № 3. P. 423—431.*
129. *Франтова А. Ю., Бушнев А. С., Звонкова Е. Н., Швец В. И.*//*Биоорган. химия. 1991. Т. 17. № 11. С. 1562—1573.*
130. *Frantova A. Yu., Stepanov A. E., Bushnev A. S., Zvonkova E. N., Svets V. I.*//*Tetrahedron Lett. 1992. V. 33. № 24. P. 3539—3542.*
131. *Замятина А. Ю., Бушнев А. С., Степанов А. Е., Звонкова Е. Н., Швец В. И.*//*Биоорган. химия. 1993. Т. 19. № 3. С. 347—353.*
132. *Stamatov S. D., Ivanov S. A.*//*Phosphorus, Sulfur and Silicon. 1988. V. 37. P. 213—216.*
133. *Stamatov S. D., Ivanov S. A.*//*Phosphorus and Sulfur. 1988. V. 40. P. 167—171.*
134. *Stamatov S. D.*//*Chem. Phys. Lipids. 1989. V. 50. № 1. P. 79—82.*
135. *Stamatov S. D., Staneva V. K., Ivanov S. A.*//*Chem. Phys. Lipids. 1988. V. 46. P. 199—203.*
136. *Stamatov S. D., Gronowitz S.*//*Lipids. 1990. V. 25. № 3. P. 149.*
137. *Stamatov S. D., Ivanov S. A.*//*Phosphorus, Sulfur and Silicon. 1989. V. 45. P. 73—79.*
138. *Урванцева Г. А., Предводителев Д. А., Нифантьев Э. Е.*//*Журн. общ. химии. 1973. Т. 43. № 10. С. 2187—2189.*
139. *McGuigan C., Swords B.*//*J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1990. P. 783—787.*
140. *McGuigan C., Swords B.*//*J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1992. P. 51—55.*
141. *Anson S. A., McGuigan C.*//*J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1989. P. 715—720.*
142. *Shapiro D.*//*Chem. Sphingolipids. Paris: Hermann, 1969. 111 p.*
143. *Евстигнеева Р. П., Звонкова Е. Н., Серебренникова Г. А., Швец В. И.* *Химия липидов. М.: Химия, 1983. 269 с.*
144. *Бушнев А. С., Звонкова Е. Н., Мицнер Б. И., Евстигнеева Р. П.*//*Журн. орган. химии. 1973. Т. 9. № 1. С. 31—35.*
145. *Hata T., Sekine M.*//*Tetrahedron Lett. 1974. V. 15. № 45. P. 3943—3946.*
146. *Sekine M., Hata T.*//*Tetrahedron Lett. 1975. V. 16. № 21. P. 1711—1714.*
147. *Sekine M., Narui S., Hata T.*//*Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 9. P. 1037—1040.*
148. *Honjo M., Marumoto R., Kobayachi K., Yoshioka Y.*//*Tetrahedron Lett. 1966. V. 7. № 32. P. 3851—3856.*
149. *Sakatsume O., Ohtsuki M., Takaku H., Reese C. B.*//*Nucl. Acids Res. 1989. V. 17. № 10. P. 3689—3696.*
150. *Takaku H., Tschiya H., Imai K., Gibbs D. E.*//*Chem. Lett. 1984. № 8. P. 1267—1270.*
151. *Takaku H., Yamakage S., Sakatsume O., Ohtsuci M.*//*Chem. Lett. 1988. P. 1675—1678.*
152. *Sekine M., Mori H., Hata T.*//*Tetrahedron Lett. 1979. V. 20. № 13. P. 1145—1148.*
153. *Рейнтамм Т., Меллер У., Орецкая Т. С., Шабарова Э. А., Ломакин А. И.*//*Биоорган. химия. 1990. Т. 16. № 4. С. 524—530.*
154. *Коротеев М. П., Лысенко С. А., Пугашова Н. М., Ильинец А. М., Нифантьев Э. Е.*//*Журн. общ. химии. 1989. Т. 59. № 9. С. 2116—2123.*
155. *Garegg J., Lindh I., Regberg T., Stawinski J., Stromberg R.*//*Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 34. P. 4051—4054.*
156. *Froehner B. C., Ng P. G., Matteucci M. D.*//*Nucl. Acids Res. 1986. V. 14. № 13. P. 5399—5407.*
157. *Westerduin P., Veeman G. H., van Boom J. H.*//*Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 51. P. 6271—6274.*
158. *Квасюк Е. И., Кулак Т. И., Зайцева Г. В., Ткаченко О. В., Михайлопуло И. А.*//*8 Всес. симп. по целенаправленному изысканию лекарственных веществ. Рига. 24—26 янв. 1988. С. 46—47.*
159. *Westerduin P., Veeman G. H., van Boom J. H.*//*Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1987. V. 106. № 12. P. 601—606.*
160. *Vroom E. de, Dreef C. E., van den Elst H., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//*Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1988. V. 107. P. 592—595.*
161. *Ludwig J., Eckstein F.*//*J. Org. Chem. 1989. V. 54. P. 631—635.*
162. *Kuyt-Yeheskieli E., Tromp C. M., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//*Tetrahedron Lett. 1987. V. 28. № 38. P. 4461—4464.*
163. *Gibbs D. E., Larsen C.*//*Synthesis. 1984. № 5. P. 410—413.*
164. *Regberg T.*//*Chem. Commun. (Univ. Stockholm). 1989. № 9. P. 1—42.*

165. *Rozners Э. З., Кумпиньш В. Х., Рекис А. Х., Биздена И. О.*//Биооргани. химия. 1988. Т. 14. № 11. С. 1580—1582.
166. *Dreef C. E., Valentij A. R. P. M., de Vroom R., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 10. P. 1199—1202.
167. *Hermans J. P. G., Vroom E. de, Elie C. J. J., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1986. V. 105. P. 510—511.
168. *Kuyl-Yeheskiely E., van der Klein P. A. M., Visser G. M., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1986. V. 105. P. 69—70.
169. *Shadid B. R., van der Plas H. C., de Vroom E., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1987. V. 106. № 9. P. 509—511.
170. *Young R. W.*//J. Amer. Chem. Soc. 1952. V. 74. P. 1672.
171. *Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Stromberg R.*//Chem. Scr. 1985. V. 25. P. 280—282.
172. *Ефимов В. А., Дубей И. Я.*//Биооргани. химия. 1990. Т. 16. № 2. С. 211—218.
173. *Katti S. B., Agarwal K. L.*//Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 21. P. 2547—2550.
174. *Garegg P. J., Stawinski J., Stromberg R.*//J. Org. Chem. 1987. V. 52. № 2. P. 284—287.
175. *Lindh I., Stawinski J.*//J. Org. Chem. 1989. V. 54. P. 1338—1342.
176. *Hall R. H., Todd A., Webb R. F.*//J. Chem. Soc. 1957. № 7. P. 3291.
177. *Cabre-Castellvi J., Palomo-Coll A., Palomo-Coll A. L.*//Synthesis. 1981. № 7. P. 616—620.
178. *McConnel R. L., Coover H. W.*//J. Org. Chem. 1959. V. 24. № 5. P. 630—635.
179. *Lohrmann R., Khorana H. G.*//J. Amer. Chem. Soc. 1966. V. 88. № 4. P. 829—833.
180. *Kume A., Fuji M., Sekine M., Hata T.*//J. Org. Chem. 1984. V. 49. № 12. P. 2139—2143.
181. *Garegg P. J., Stawinski J., Stromberg R.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2. 1987. № 9. P. 1209—1214.
182. *Wozniac L., Chojnowski J.*//Tetrahedron. 1989. V. 45. № 9. P. 2465—2524.
183. *Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Stromberg R.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 23. P. 2665—2666.
184. *Garegg P. J., Regberg T., Stawinski J., Stawinski R.*//Nucleosides and Nucleotides. 1987. V. 6. № 3. P. 655—662.
185. *Kuyl-Yeheskiely E., Spierenburg M., van der Elst H., Tromp M., van der Marel G. A., van Boom J. H.*//Recueil trav. chim. Pays-Bas. 1986. V. 105. № 11. P. 505—506.
186. *Gaffney B. L., Jones R. A.*//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 22. P. 2619—2622.
187. *Froehler B. C., Matteucci M. D.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 4. P. 469—472.
188. *Wada T., Hotoda H., Sekine M., Hata T.*//Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 33. P. 4143—4146.
189. *Wada T., Ishikawa K., Hata T.*//Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 44. P. 6363—6366.
190. *Wada T., Kato R., Hata T.*//J. Org. Chem. 1991. V. 56. P. 1243—1250.
191. *Sekine M., Yamagata H., Hata T.*//Tetrahedron Lett. 1979. V. 20. № 4. P. 375—378.
192. *Michalski J., Pakulski M., Skowronska A.*//J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1. 1980. № 4. P. 833—836.
193. *Skowronska A., Pakulski M., Michalski J.*//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. № 3. P. 321—322.
194. *Seela F., Krétschmer U.*//J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 12. P. 3861—3869.
195. *Seela F., Kretschmer U.*//J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1990. № 17. P. 1154—1159.
196. *Stawinski J., Thelin M., Zain R.*//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 16. P. 2157—2160.
197. *Porrirt G., Reese C. B.*//Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. № 35. P. 4713—4716.
198. *Porrirt G. M., Reese C. B.*//Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 9. P. 1319—1322.
199. *Nemer M. J., Ogilvie K. K.*//Tetrahedron Lett. 1980. V. 21. P. 4149—4152.
200. *Froehler B. C.*//Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. № 46. P. 5575—5578.
201. *Sampson N. S., Bartlett P.*//J. Org. Chem. 1988. V. 53. P. 4500—4503.
202. *Agrawal S., Tang J.-Y.*//Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 1543—1546.
203. *Левина А. С., Иванюва Е. М.*//Биооргани. химия. 1985. Т. 11. № 2. С. 231—238.
204. *Gryaznov S. M., Sokolova N. I.*//Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. № 22. P. 3205—3208.
205. *Грязнов С. М., Соколова И. И., Шабарова З. А.*//Вест. МГУ. Сер. 2. Химия. 1986. Т. 27. № 4. С. 421—424.
206. *Murakata Ch., Tomoya O.*//Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 1. P. 101—104.
207. *Murakata C., Ogawa T.*//Tetrahedron Lett. 1991. V. 32. № 5. P. 671—674.
208. *Stengele K. P., Pfeleiderer W.*//Nucleosides and Nucleotides. 1990. V. 9. № 3. P. 423—427.

Поступила в редакцию
19.IV.1993
После доработки
21.VI.1994

PHOSPHITE TRIESTER AND H-PHOSPHONATE APPROACHES
IN THE SYNTHESIS OF PHOSPHOLIPIDS

Moscow M. V. Lomonosov Academy of Fine Chemical Technology

Key words: phosphite triester method, H-phosphonate approach, glycerol-, sphingo-, glycerophospholipids, synthesis, phosphoramidites, phosphite diesters, H-phosphonates, phosphitylating agents, condensing agents, P-chiral analogs, dithiophosphates, thionphosphates, phosphates, phosphodiester.

Presented review is focused on phosphoramidite and H-phosphonate approaches employed for the construction of phosphodiester fragment of phospholipids and other natural phosphodiesters and their analogs at phosphorus. The principles of both methods are considered in detail. The merits and potentialities of the methods enlisted the literature covering not only the synthesis of phospholipids, but the synthesis of oligonucleotides, phosphorylated carbohydrates and amino acids as well are discussed. Comprehensive data on phosphitylating and condensing agents are summarized. Special consideration is given to the approaches towards the preparing of the phosphoramidites and monoesters of phosphoric acid (H-phosphonate monoesters), the procedures of the activation and condensation of these initial monomers with nucleophiles, the means of the oxidation of phosphites to phosphates and the ways for the synthesis of P-chiral and other analogs at phosphorus. Particular emphasis is placed upon the application of the latest modifications of phosphoramidite and H-phosphonate approaches to the synthesis of phospholipids including glycerol-, sphingo- and glycerophospholipids.