



УДК 547.426.2:541.632

ОБРАЩЕНИЕ КОНФИГУРАЦИИ ФОСФОЛИПИДОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАГЕНТОВ НА ИОНООБМЕННЫХ СМОЛЯХ

Гордеев К. Ю., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.

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

Изучен процесс ацилирования сульфонатных производных глицерофосфохолинов ацил-анионами на триметиламмониевых анионитах и показано полное обращение конфигурации в случае ацилирования по С2 глицеринового скелета оптически активных соединений. Метод применен для синтеза 1-октадецил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина из 3-октадецил-2-миристоил-*sn*-глицеро-1-фосфохолина.

В настоящее время реализованы два подхода к получению глицерофосфолипидов с природной конфигурацией хирального центра. Один из них включает получение природного энантиомера из оптически активного исходного соединения — *D*-маннита [1]. При этом в случаях синтезов глицерофосфолипидов с простой эфирной связью (алкильных и альдегидогенных) может возникнуть необходимость обращения конфигурации, которое обычно осуществляется на стадии 3-алкил- и 3-(1-алкенил)-*sn*-глицеринов [2].

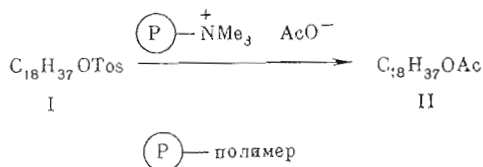
Второй способ получения природных глицерофосфолипидов основан на принципе стерического отбора энантиомеров природной конфигурации (3-*sn*-глицерофосфолипидов) обработкой рацемического фосфолипида стереоспецифическим ферментом — фосфолипазой A_2 (КФ 3.1.1.4). Однако при этом не используется нерасщепившийся глицерофосфолипид неприродной конфигурации, относящийся к *sn*-1-ряду. Здесь также может быть применено обращение конфигурации.

В связи с вышесказанным является целесообразным дальнейшее совершенствование методов обращения конфигурации глицерофосфолипидов. Нами рассмотрена возможность обращения конфигурации фосфолипидов путем перевода их в сульфонатные производные и ацилирования анионами кислот, связанными с сильноосновными триметиламмониевыми анионитами [3]. Использование ионообменных смол в реакции ацилирования уменьшает количество побочных продуктов, и как правило, увеличивает выход по сравнению с ацилированием солевыми формами жирных кислот.

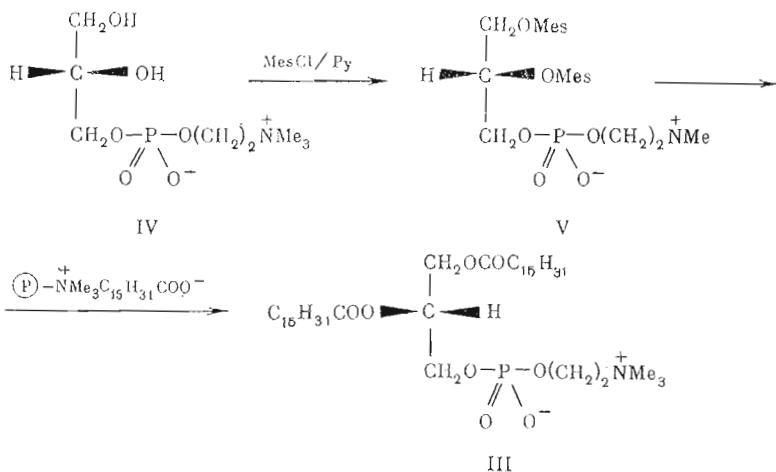
Предварительно нами были проведены модельные исследования по изучению взаимодействия 1-тозилоксидекана (I) с ацетат-анионом на триметиламмониевом анионите. Посадка ацетат-анионов на анионит проводилась по методу [4] взаимодействием уксусной кислоты с анионитом в OH^- -форме. В качестве реакционной среды при ацилировании были испытаны различные растворители: хлороформ, дихлорэтан, диэтиловый эфир, ацетон, петролейный эфир, тетрагидрофуран, метанол. Установлено, что предпочтительно использование хлоралканов вследствие лучшей растворимости в них субстратов. Кроме того, найдено, что следы влаги в растворителях способствуют повышению выхода октадецилацетата (II). Это, по-видимому, связано с межфазно-каталитическими свойствами триметиламмониевых анионитов [5].

Кроме того, на примере синтеза 1,2-дипальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолина (III) нами показана возможность проведения обращения конфигурации с одновременным введением второго остатка высшей жирной кислоты. Для этого *sn*-глицеро-1-фосфохолин (IV) переводили в 2,3-димезил-

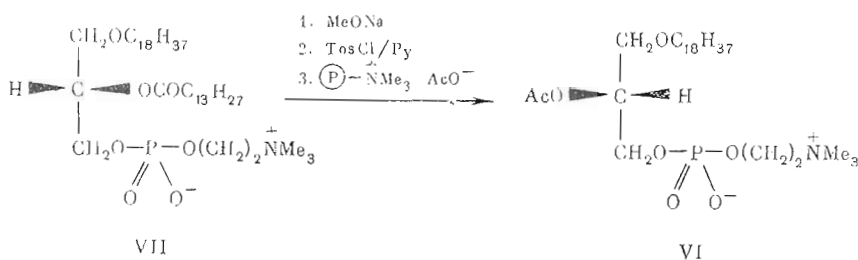
Используемые сокращения: Ру — пиридин; Tos — тозил; Mes — мезил; ФАТ — фактор активации тромбоцитов (другая аббревиатура — PAF).



sn-глицеро-1-фосфохолин (V). Последний ацилировали пальмитат-анионом на триметиламмониевом анионите; выход составил 55%. Оптические характеристики и другие свойства полученного фосфатидилохолина соответствовали описанным в литературе [6].



Разработанный метод был применен для фосфолипидов алкил-ацильного типа; таким путем мы получили 1-октадецил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (ФАТ) (VI) из 3-октадецил-2-миристоил-*sn*-глицеро-1-фосфохолина (VII), синтезированного по методу [7]. Фосфатидилохолин (VII) дезацилировали метилатом натрия, лизосоединение тозиллировали; замещение тозилльного остатка с обращением конфигурации было проведено действием ацетата анионита, выход ФАТ (VI) составил 77%. Данные ДОВ совпали со спектром природного соединения [8].



Структура и индивидуальность всех синтезированных соединений подтверждена спектральными данными и результатами элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на блоке Кофлера и исправлены.

Данные ДОВ получены на спектрополяриметре Perkin — Elmer 241 MC (США). ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на спектрофотометре Shimadzu IR-435 (Япония). Спектры ¹H-ЯМР сняты в С²HCl₂ на спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) при 250 МГц. ТСХ проводили на силикагеле UV-254 (ЧССР) в системах эфир — петролейный эфир, 1:1 (А); хлороформ — метанол — вода, 65:25:4 (Б); препаративную ТСХ — на готовых пластинках с силикагелем (Merck, ФРГ) в системах эфир — петролейный эфир, 1:2 (В); хлороформ — метанол — вода, 65:35:10 (Г). Данные элементного анализа удовлетворительно соответствовали расчетам. *sn*-Глицеро-1-фосфохолин получен по методу [6] омыслем 2,3-диацил-*sn*-глицеро-1-фосфохолина, выделенного

после обработки рацемического фосфолипида фосфолипазой A_2 . В реакциях использовали сильноосновный триметиламмониевый анионит Amberlyst A-26 (Serva, ФРГ); ацильные формы этой смолы получены по методу [4].

1-Октадецилацетат (II). Раствор 0,10 г 1-тозилоксиоктадекана (I) в 5 мл хлороформа обрабатывали 1 г анионита в AcO^- -форме (3,5 ч при 60°С, интенсивное перемешивание). Смолу отделяли, промывали 10 мл хлороформа, фильтрат промывали водой, 2% раствором Na_2CO_3 , водой (по 15 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Эфир (II) очищали препаративной ТСХ в системе (B). Выход 46 мг (62%). R_f 0,71 (A); т. пл. 77,3–78,1°С. ИК (ν , cm^{-1}): 3000, 1745, 1420, 1370, 750.

*1,2-Ди-пальмитоил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (III)*. К раствору 0,05 г *sn*-глицеро-1-фосфохолина (IV) в 2 мл пиридина и 10 мл дихлорэтана при интенсивном перемешивании добавляли по каплям 0,03 г мезилхлорида при 52°С, перемешивали 2,5 ч. Смесь упаривали, остаток растворяли в 10 мл дихлорэтана и обрабатывали 2 г анионита в $C_{15}H_{31}COO^-$ -форме (3,5 ч при 60°С и интенсивном перемешивании). Смолу отделяли, промывали 10 мл хлороформа, фильтрат промывали водой, 2% Na_2CO_3 , 2% HCl (по 10 мл), сушили сульфатом магния и упаривали. Фосфолипид (III) очищали препаративной ТСХ в системе Г. Выход 82 мг (55%). R_f 0,37 (B); т. пл. 233–235°С. $[\alpha]_D^{20} +6,6^\circ$ (с 1,5; хлороформ). ИК (ν , cm^{-1}): 3000, 1735, 1420, 1370, 1240, 1020, 730. 1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,90 (т, CH_3); 1,28 (с, CH_2); 3,22 (с, $N(CH_3)_3$); 3,55 (м, CH_2O+CH_2N); 4,00 (м, $POCH_2CH$); 4,21 (м, CH_2CH_2N); 5,17 (м, $CHCH_2$). Лит. данные [6]: т. пл. 232°С $[\alpha]_D^{20} +6,7^\circ$.

*1-Октадецил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (ФАТ) (VI)*. К раствору 0,10 г 3-октадецил-2-миристоил-*sn*-глицеро-1-фосфохолина (VII) в 20 мл эфира за 30 мин прибавляли по каплям 0,33 М метилат натрия в метаноле до pH 9,0, промывали водой и 2% соляной кислотой (по 10 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в смеси 10 мл хлороформа и 2 мл метанола и фильтровали через 2 г оксида алюминия (II степень активности). К полученному фильтрату при интенсивном перемешивании при 20°С добавляли 5 мл пиридина и 0,03 г тозилхлорида, нагревали до 50°С. Через 5 ч при нагревании до 65°С добавляли 3 г анионита в AcO^- -форме и перемешивали 4 ч. Смолу отделяли и промывали хлороформом (2×10 мл). Фильтрат обрабатывали как описано в синтезе фосфатида (III). Полученный ФАТ (VI) очищали препаративной ТСХ в системе Г, выход 59 мг (77%). R_f 0,33 (B); т. пл. 257–259°С. $[\alpha]_D^{20} -0,52^\circ$ (с 10; хлороформ–метанол, 4 : 1). ИК (ν , cm^{-1}): 3000, 1725, 1420, 1370, 1240, 1130, 1020, 730. 1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,89 (т, CH_3); 1,28 (с, CH_2); 2,06 (с, $COCH_3$); 3,22 (с, $N(CH_3)_3$); 3,55 (м, CH_2O+CH_2N); 4,00 (м, $POCH_2CH$); 4,20 (м, CH_2CH_2N); 5,15 (м, $CHCH_2$). Лит. данные [8], т. пл. 259°С, $[\alpha]_D^{20} -0,54^\circ$.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eibl H. *Angew. Chem.*, 1984, В. 96, № 4, S. 247–262.
2. Второв И. В., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. *Журн. орган. химии*, 1974, т. 7, № 4, с. 657–660.
3. Cainelli G., Mannescalchi F. *Synthesis*, 1975, № 11, p. 723–724.
4. Hodge P., Khoshdel E., Waterhouse J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1984, № 8, p. 2451–2455.
5. Lacey S. J., Loew L. M. *J. Org. Chem.*, 1983, v. 48, № 26, p. 5214–5221.
6. Бергельсон Л. Д., Дятловская Э. В., Молотковский Ю. Г., Ваграков С. Г., Барсуков Л. И., Проказова Н. В. *Препаративная биохимия липидов*. М.: Наука, 1981, с. 115.
7. Гордеев К. Ю., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. *Биоорган. химия*, 1986, т. 12, № 7, с. 951–955.
8. Hirth G., Barner R. *Helv. chim. acta*, 1982, v. 65, № 3, p. 1059–1084.

Поступила в редакцию
6.V.1986

REVERSION OF THE PHOSPHOLIPID CONFIGURATION BY REAGENTS COUPLED
TO ION-EXCHANGE RESINS

GORDEEV K. Yu., SEREBRENNIKOVA G. A., EVSTIGNEVA R. P.

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

Acylation of sulphonic derivates of glycerophosphocholines on trimethylammonium ion-exchange resins has been studied. In case of acylation at C2 of glycerol moiety, the complete reversion of configuration of enantiomeres took place. The method was used for synthesis of 1-octadecyl-2-acethyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine from 3-octadecyl-2-miristoyl-*sn*-glycero-4-phosphocholine.