



УДК 547.918'426.2

© 1991 г.

А. В. Любецкий, Ю. Л. Себякин, Р. Ш. Евстигнеева

ПРОСТОЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ГЛИКОЗИЛДИГЛИЦЕРИДОВ

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

Предложен одностадийный метод получения глицерилгликозидов, важных продуктов в синтезе гликозилдиглицеридов, основанный на гликозилировании перацетатов сахаров изопропилиденглицерином в присутствии кислот Льюиса. В качестве примеров применения этих полупродуктов приведены синтезы некоторых дипальмитойлглицеромоно- и дигликозидов.

Гликозилдиглицериды — характерные представители углеводсодержащих липидов как растительного, так и животного происхождения. В последнее десятилетие в связи с развитием исследований по изучению тканевой специфичности и направленного транспорта лекарственных препаратов *in vivo* интерес к данному классу соединений постоянно растет [1, 2]. Такая тенденция вызывает необходимость получения гликолипидов в индивидуальном состоянии в достаточных количествах по хорошо отработанным схемам.

Наряду с выделением индивидуальных гликолипидов из природного сырья и полусинтетическими методами, заключающимися в модифицировании различных частей природных соединений данного класса, успехи в химии углеводов все больше обращают взгляд исследователей именно на синтетический подход решения данной задачи.

Синтетические методы получения гликозилдиглицеридов можно разделить на две группы. Первый способ основан на гликозилировании диацилглицерина. При этом наилучшие результаты получены в условиях реакции Гельфериха [3]. Однако использование солей ртути, нестереоселективное протекание реакции по аномерному центру углевода [4] и необходимость предварительного синтеза диацилглицерина в некоторой степени снижают технологичность метода.

Второй способ основан на гликозилировании изопропилиденглицерина с последующим снятием изопропилиденовой защиты и ацилированием образующихся глицерилгликозидов. Гликозилирование осуществляется либо по ортоэфирному методу с выходами 45—50% [5], либо по Кенигсу — Кнорру через бромацетаты сахаров в присутствии солей серебра(I) с выходами 40—45% [6]. Выход при снятии изопропилиденовой защиты обычно составляет 70%. Кроме того, получение самих бромацетатов или ортоэфиров сахаров, например, из их перацетатов требует одной или двух стадий соответственно. Таким образом, синтез глицерилгликозидов включает в себя 3—4 стадии с суммарным выходом 15—20%.

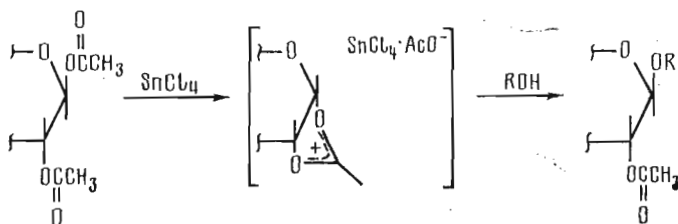
В настоящей работе предложен одностадийный метод получения глицерилгликозидов на основе *rac*-изопропилиденглицерина и перацетатов сахаров в присутствии кислот Льюиса (эфиратный комплекс трехфтористого бора или четыреххлористое олово). Ранее такой подход был использован для синтеза с хорошими выходами низших алкил- [7] и арилгликозидов [8].

Как нами было показано, конечными продуктами в условиях реакции являются ацетилированные глицерилгликозиды со свободными гидроксильными группами по глицериновому компоненту. Выходы составили 50—55%, что в 2—3 раза больше, чем в других схемах синтеза, при значительном сокращении времени и упрощении технологии.

Естественную трудность процесса представляет лабильность агликона, поэтому подбор оптимальных условий — важная задача. Было найдено, что четыреххлористое олово более подходящий промотор, чем эфиратный комплекс трехфтористого бора. Это выразалось в большей чистоте продукта в первом случае. Основная побочная реакция во втором случае приводила к образованию ацилированных гликозидов со свободной гидроксильной группой при аномерном центре углевода. В результате этого выхода при использовании трехфтористого бора не превышали 30—35%.

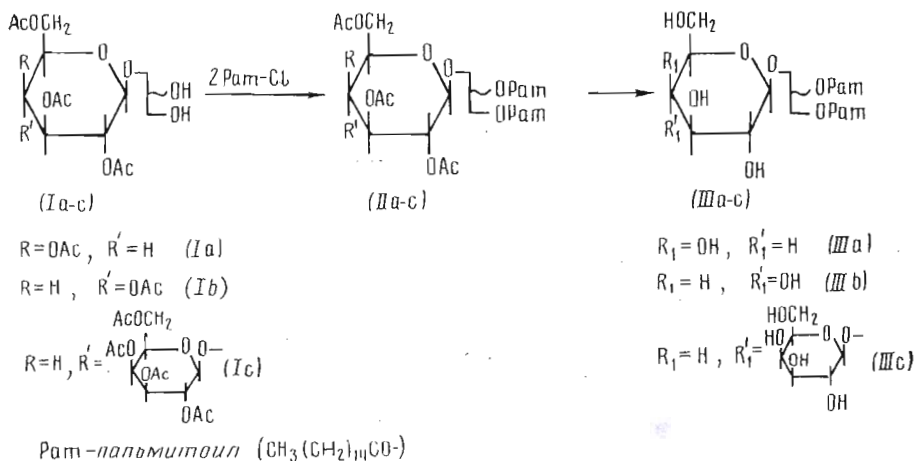
С помощью ПМР-спектроскопии и ВЭЖХ было показано, что процесс стереоспецифичен: в ходе реакции образуется β -D-гликопиранозиды с аномерной чистотой не менее 95%. Это согласуется с известными данными [9, 10] о соучастии ацильной группы в положении 2 углеводного кольца в контроле стереоселективности процесса. Механизм реакции, по-видимому, можно описать схемой 1 [7]. Образующийся в ходе реакции протон инициирует снятие изопропилиденовой группы, приводя к целевому продукту.

Схема 1



Таким образом, если оптическая активность по глицириновому фрагменту не является лимитирующим условием, синтез гликозилдиглицеридов по предложенной схеме осуществляется в достаточной степени технологично. В качестве примеров приведено получение пальмитоилглицерогликозидов (IIa—с) (схема 2).

Схема 2



Экспериментальная часть

Спектры ПМР снимали на импульсном ЯМР-спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) с рабочей частотой 250 МГц. Внутренний стандарт — гексаметилдисулфоксан. ИК-спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu IR-435 (Япония). Углы оптического вращения измеряли на спектрополяриметре Perkin — Elmer MC-241 (Англия). ВЭЖХ проводили на колонке (4 × 250 мм) LiChrospher Si-100, 5 мкм, подвижная фаза: гептан — этил-

ацетат — метанол, 10 : 10 : 1, скорость потока 1 мл/мин, детектор рефрактометрический. ТСХ осуществляли на силуфоле UV-254 (ЧСФР) в системах растворителей: хлороформ — ацетон — метанол, 20 : 2 : 1 (А), гексан — эфир, 4 : 1 (Б). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L40/100 (Сhemapol, ЧСФР). Обнаружение пятен веществ при ТСХ осуществляли прокаливанием пластинок над пламенем спиртовки или проявлением иодом.

2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-1-О-гас-глицеро-β-D- галактопиранозид (Ia). К раствору 0,78 г (2,0 ммоль) 1,2,3,4,6-пента-О-ацетил-β-D-галактопиранозид в 20 мл хлористого метилена прибавляли 0,25 мл (2,1 ммоль) четыреххлористого олова и раствор перемешивали 15 мин при 20° С. Прибавляли 0,37 мл (3,0 ммоль) гас-1,2-изопропилиденглицерина и реакционную смесь перемешивали 6 ч при 20° С. Затем к смеси добавляли 40 мл метанола и нейтрализовали смолой АРА-12п (ОН⁻) до pH 7, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. К остатку прибавляли 20 мл бензола и полученный раствор экстрагировали водой (2 × 20 мл). Этот экстракт затем извлекали хлористым метилоном (4 × 15 мл); последний экстракт сушили сульфатом натрия и растворитель удаляли в вакууме. Выход аморфного продукта 0,45 г (53,5%), R_f 0,41 (А), $[\alpha]_D^{20} -5,0^\circ$ (с 1, СНCl₃). Лит. данные [11]: $[\alpha]_D^{20} -5,9^\circ$ (с 0,17, СНCl₃). Найдено, %: С 48,57, Н 6,26. C₁₇H₂₆O₁₂. Вычислено, %: С 48,33, Н 6,22. ИК-спектр (в пленке, ν, см⁻¹): 3400 (ОН), 2900, 1420, 1360, 1225 (СН₃), 1745 (С=О), 1100—1000 (4 полосы, R—O—C—O—R'). ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м. д.): 1,90—2,10 (м, 12Н, СОСН₃), 3,50—3,70 (м, 5Н, СН, СН₂ глицерина), 3,75 (м, 2Н, ОН), 3,85 (дд, 1Н, Н-5), 4,05 (м, 2Н, Н-6), 4,40 (д, 1Н, Н-1, J_{1,2} 7,5 Гц), 4,85—5,15 (м, 2Н, Н-2, Н-4), 5,30 (д, 1Н, Н-3).

2,3,4,6-Тетра-О-ацетил-1-О-гас-глицеро-β-D-глюкопиранозид (Ib). Соединение (Ib) получено из ацетобромглюкозы и изопропилиденглицерина аналогично соединению (Ia) с выходом 55,5%, R_f 0,41 (А), $[\alpha]_D^{20} -4,5^\circ$ (с 1, СНCl₃). Лит. данные [12]: $[\alpha]_D^{20} -5,8^\circ$ (с 0,37, СНCl₃). Найдено, %: С 48,94, Н 6,44. C₁₇H₂₆O₁₂. Вычислено, %: С 48,33, Н 6,22. ИК-спектр аналогичен спектру соединения (Ia). ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м. д.): 1,90—2,10 (м, 12Н, СОСН₃), 3,30—3,90 (м, 8Н, Н-5; СН, СН₂, ОН глицерина), 4,30 (дд, 2Н, Н-6), 4,45 (д, 1Н, Н-1, J_{1,2} 7,5 Гц), 4,70—5,20 (м, 3Н, Н-2, Н-3, Н-4).

2,3,6,2',3',4',6'-Гепта-О-ацетил-1-О-гас-глицеро-β-D - лактозид (Ic) получали из ацетобромлактозы и изопропилиденглицерина с выходом 50,5%, R_f 0,39 (А), $[\alpha]_D^{20} -4,9^\circ$ (с 1, СНCl₃), т. пл. 65,0—66,5° С. Найдено, %: С 48,94, Н 6,03. C₂₉H₄₂O₂₀. Вычислено, %: С 49,04, Н 5,97. ИК-спектр аналогичен спектру соединения (Ia). ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м. д.): 1,85—2,05 (м, 21Н, СОСН₃), 3,40—3,90 (м, 9Н, Н-5; СН, СН₂, ОН глицерина), 4,00—4,20 (м, 4Н, Н-6, Н-6'), 4,40 (д, 2Н, Н-1, J_{1,2} 7,5 Гц), 4,75—5,20 (м, 5Н, Н-2, Н-4, Н-3 Glu), 5,30 (д, 1Н, Н-3 Gal).

1,2-Ди-О-пальмитоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-гас-глицерин (IIa). К раствору 0,42 г (1,0 ммоль) глицерингалактозида (Ia) в 3,5 мл хлороформа прибавляли при перемешивании 0,19 мл пиридина и затем 0,60 мл (2,2 ммоль) хлорангидрида пальмитиновой кислоты. После охлаждения смесь разбавляли 6,5 мл хлороформа и выдерживали 3 сут. Продукт реакции хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя продукт смесью гексан — эфир, 3 : 2. Выход 0,50 г (56,0%), R_f 0,71 (Б), $[\alpha]_D^{20} -5,0^\circ$ (с 1, СНCl₃). Лит. данные [11]: $[\alpha]_D^{20} -6,5^\circ$ (с 0,71, СНCl₃). ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м. д.): 0,80—0,95 (м, 6Н, СН₂ Pam), 1,15—1,55 (м, 52Н, СН₂ Pam), 1,90—2,10 (м, 12Н, СОСН₃), 2,30—2,40 (м, 4Н, СОСН₂), 3,50—4,30 (м, 8Н, Н-5, Н-6, Н-6'; СН, СН₂ глицерина), 4,40 (д, 1Н, Н-1, J_{1,2} 7,5 Гц), 4,90—5,30 (м, 3Н, Н-2, Н-3, Н-4).

1,2-Ди-О-пальмитоил-3-О-(2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозил)-гас-глицерин (IIb) получали из производного (Ib) аналогично соединению (IIa) с выходом 60,0%, R_f 0,71 (Б), $[\alpha]_D^{20} -5,5^\circ$ (с 1, СНCl₃). Лит. данные [12]: $[\alpha]_D^{20} -7,2^\circ$ (с 0,60, СНCl₃). ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м. д.):

0,85—0,95 (м, 6H, CH₃ Рам), 1,10—1,60 (м, 52H, CH₂ Рам), 1,90—2,10 (м, 12H, СОСН₃), 2,25—2,35 (м, 4H, СОСН₂), 3,35—4,30 (м, 8H, Н-5, Н-6; СН, СН₂ глицерина), 4,45 (1H, Н-1, $J_{1,2}$ 7,5 Гц), 4,70—5,20 (м, 3H, Н-2, Н-3, Н-4).

1,2-Ди-О-пальмитоил-3-О-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-О-ацетил-β-D-лактозил)-гас-глицерин (IIc) получали из полупродукта (Ic) с выходом 55,0%, R_f 0,46 (Б), $[\alpha]_D^{20}$ -6,0° (с 1, СНСl₃). ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м. д.): 0,80—1,00 (м, 6H, CH₃ Рам), 1,20—1,60 (м, 52H, CH₂ Рам), 1,90—2,10 (м, 21H, СОСН₃), 2,30—2,40 (м, 4H, СОСН₂), 3,40—4,30 (м, 11H, Н-5, Н-6; СН, СН₂ глицерина), 4,40 (д, 2H, Н-1, $J_{1,2}$ 7,5 Гц), 4,75—5,25 (м, 6H, Н-2, Н-3, Н-4).

1,2-Ди-О-пальмитоил-3-О-(β-D-галактопиранозил)-гас-глицерин (IIIa). 0,45 г (0,5 ммоль) соединения (IIa) кипятили 2 ч с 0,2 мл гидразингидрата и 30 мл метанола в токе азота. Охлажденную реакционную массу нейтрализовали муравьиной кислотой до pH 7 и выдерживали 2 ч при 0°С. Выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали из метанола. Выход продукта 0,19 г (48,5%), R_f 0,41 (А), $[\alpha]_D^{20}$ -6,5° (с 1, СНСl₃). Лит. данные [11]: $[\alpha]_D^{20}$ -7,9 (с 0,5, СНСl₃). ПМР спектр (CDCl₃, δ, м. д.): 0,80—1,00 (м, Н6, СН₃), 1,10—1,50 (м, 52H, CH₂ Рам), 2,30—2,40 (м, 4H, СОСН₂), 3,50—4,30 (м, 12H, Н-5, Н-6; ОН, СН, СН₂ глицерина), 4,45 (д, 1H, Н-1, $J_{1,2}$ 7,5 Гц), 4,90—5,30 (м, 3H, Н-2, Н-3, Н-4).

1,2-Ди-О-пальмитоил-3-О-(β-D-глюкопиранозил)-гас-глицерин (IIIb) получали из вещества (IIb) аналогично соединению (IIIa) с выходом 75,0%, R_f 0,41 (А), $[\alpha]_D^{20}$ -11,0° (с 1, СНСl₃). Лит. данные [12]: $[\alpha]_D^{20}$ -11,8° (с 0,86, СНСl₃). ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м. д.): 0,80—0,95 (м, 6H, CH₃), 1,15—1,60 (м, 52H, CH₂ Рам), 2,25—2,35 (м, 4H, СОСН₂), 3,40—4,30 (м, 12H, Н-5, Н-6; ОН, СН, СН₂ глицерина), 4,50 (д, 1H, Н-1, $J_{1,2}$ 7,5 Гц), 4,70—5,20 (м, 3H, Н-2, Н-3, Н-4).

1,2-Ди-О-пальмитоил-3-О-(β-D-лактозил)-гас-глицерин (IIIc) получали из гептаацетата (IIc) с выходом 45,0%, R_f 0,22 (Б). ПМР-спектр (CDCl₃, δ, м. д.): 0,80—1,00 (м, 6H, CH₃), 1,20—1,60 (м, CH₂ Рам), 2,30—2,40 (м, 4H, СОСН₂), 3,40—4,30 (м, 18H, Н-5, Н-6, Н-6'; ОН, СН, СН₂ глицерина), 4,40 (д, $J_{1,2}$ 7,5 Гц), 4,70—5,30 (м, 6H, Н-2, Н-3, Н-4).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sunamoto J., Iwamoto K. // CRC Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 1986. V. 2. N 2. P. 117—136.
2. Hoekstra D., Duzgunes N. // Subcell. Biochem. 1989. V. 14. P. 229—278.
3. Helferich B., Zirner J. // Chem. Ber. 1962. V. 95. N 11. S. 2604—2611.
4. Морозова Н. Г., Битюкова И. И., Волкова Л. В., Евстигнеева Р. П. // Биоорган. химия. 1987. Т. 13. № 5. С. 654—659.
5. Shvets V. I., Bashkatova A. I., Evstigneeva R. P. // Chem. and Phys. Lipids. 1973. V. 10. № 3. P. 267—285.
6. Wehrli H. P., Poteranz Y. // Chem. and Phys. Lipids. 1969. V. 3. № 4. P. 357—370.
7. Hanessian S., Banoub J. // Carbohydr. Res. 1977. V. 59. № 2. P. 261—267.
8. Mazur A. W., Hiler G. D. // Carbohydr. Res. 1987. V. 168. N 1. P. 146—150.
9. Sato S., Mori M., Ito Y. // Carbohydr. Res. 1986. V. 155. P. C6—C10.
10. Fügedi P., Garegg P. J., Lönn H., Norberg T. // Glycoconjugate J. 1987. V. 4. N 2. P. 97—108.
11. Башкатова А. И., Смирнова Г. В., Волкнская В. Н., Швеу В. И., Евстигнеева Р. П. // Журн. орган. химии. 1973. Т. 9. Вып. 7. С. 1393—1401.
12. Башкатова А. И., Смирнова Г. В., Швеу В. И., Евстигнеева Р. П. // Журн. орган. химии. 1971. Т. 7. Вып. 8. С. 1644—1652.

Поступила в редакцию
18.VI.1990

A. V. LYUBESHKIN, Yu. L. SEBYAKIN, R. P. EVSTIGNEEVA

A SIMPLE METHOD FOR THE SYNTHESIS OF GLYCOSYL DIGLYCERIDES

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

A one-step method for preparation of glycosyl glycerols, important intermediates in the synthesis of glycosyl diglycerides, is described. The method is based on glycosylation of sugar peracetates with isopropylidone-*rac*-glycerol in the presence of Lewis acids. Syntheses of some dipalmitoyl-gliceryl mono- and diglycosides are described.