



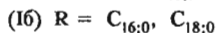
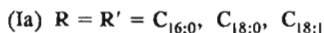
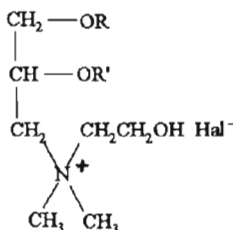
УДК 547.426.2.057

© 1993 И. Д. Константинова, И. П. Ушакова,
Г. А. СеребренниковаСИНТЕЗ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ЗАРЯЖЕННЫХ ЛИПИДОВ
С ПРОСТОЙ ЭФИРНОЙ СВЯЗЬЮ*Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова*

Предложены способы получения положительно заряженных липидов с простой эфирной связью, различающихся длиной алкильной цепи, структурой катионной группы, а также ее ориентацией относительно глицеринового скелета.

В последние годы развивается направление, связанное с синтезом различных представителей липидов с простой эфирной связью как природного типа, так и неприродной структуры [1].

К числу последних относятся аналоги липидов общей формулы (1), не содержащие фосфора и включающие катионную группировку [2, 3]:



Описаны различные модифицированные формы данных соединений, в частности соединения, содержащие удлиняющую группу с различными гетероатомами между остатком глицерина и катионной группой [4, 5].

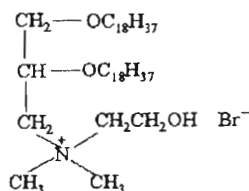
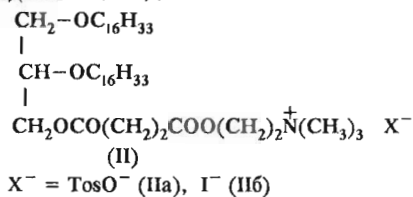
Изучение катионных липидов позволило выявить перспективные направления их использования.

Так, везикулы из липидов типа (1a), содержащих длинноцепочечные алкильные заместители, оказались эффективными в доставке генетического материала в различные клетки (процесс трансфекции) [6, 7].

Среди липидов типа (1б), содержащих длинноцепочечные алкильные заместители при C1 и короткие алкоксигруппы при C2, обнаружены эффективные антагонисты липидного биорегулятора фактора активации тромбоцитов (ФАТ). На основе данных соединений могут быть созданы химиотерапевтические препараты, снимающие многие патологические состояния, вызываемые ФАТ: анафилактический шок, бронхиальный спазм, тромбоз и т. д. [4, 8]. Некоторые

липиды обладают также высокой противоопухолевой активностью [9, 10] и способны подавлять развитие вируса ВИЧ-1 [3, 11].

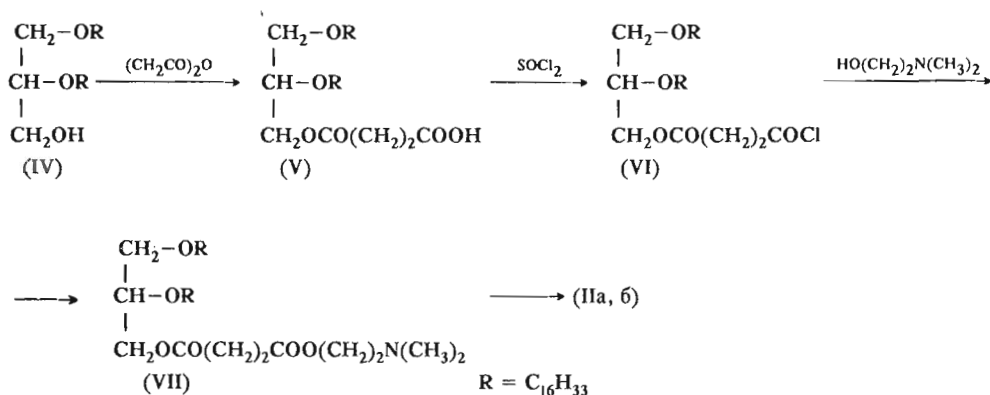
В данной статье описан синтез положительно заряженных липидов с простой эфирной связью, содержащих катионную группу, присоединенную непосредственно к глицериновому скелету (соединение III) или через удлиняющую группу (соединение II).



(III)

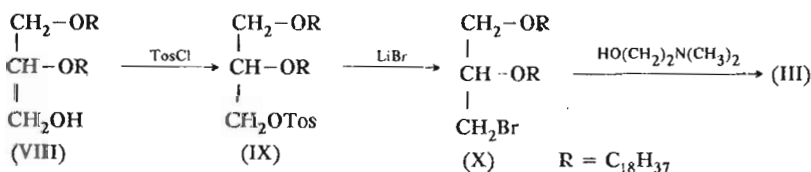
Для получения липида (II) (схема 1) *rac*-1,2-дигексадецилглицерин (IV) ацилировали янтарным ангидридом в присутствии триэтиламина, сукцинильное производное (V) переводили в хлорангидрид (VI) действием тионилхлорида. Последний вводили во взаимодействие с *N,N*-диметиламиноэтанолом в присутствии пиридина. Кватернизацию соединения (VII) осуществляли взаимодействием с метилиодидом или метиловым эфиром *n*-толуолсульфокислоты, получая соединение (II) соответственно в форме иодида (IIб) или тозилата (IIа). Выходы составили 93—95%.

Схема 1



В синтезе липида (III) (схема 2) *rac*-1,2-диоктадецилглицерин (VIII, R = C₁₈H₃₇) переводили в тозилат (IX), реакция которого с литийбромидом в метилэтилкетоне приводила к бромиду (X). Последний нагревали с *N,N*-диметиламиноэтанолом в среде метилэтилкетона и получали липид (III) с выходом 51%.

Схема 2



Индивидуальность и строение всех синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ТСХ, ИК- и ¹H-ЯМР-спектров и масс-спектрометрии.

Экспериментальная часть

Использовали реактивы отечественного производства. Янтарный ангидрид очищали возгонкой в вакууме (1—2 гПа). *n*-Толуолсульфохлорид перекристаллизовывали из гексана в присутствии хлористого тионила.

ТСХ проводили (если не указано отдельно) на пластинках Silufol UV-254 (Kavalier, ЧСФР) в системах: гексан — эфир — метанол — уксусная кислота, 70 : 30 : 5 : 1 (А), хлороформ — метанол — вода, 65 : 25 : 4 (Б), гексан — эфир, 7 : 3 (В), гексан — эфир, 9 : 1 (Г), гексан — эфир — триэтиламин — этилацетат, 20 : 40 : 1 : 40 (Д). Соотношения растворителей объемные.

Хроматографирование веществ проводили на силикагеле L 40/100 мкм (Chemapol, ЧСФР). Температуры плавления определяли на приборе Voetius (ГДР).

ИК-спектры сняты на спектрофотометре Shimadzu IR-435 (Япония) в вазелиновом масле, если не указано отдельно; приведены ν , см⁻¹. Спектры ¹H-ЯМР получены на импульсном фурье-спектрометре Bruker MSL-200 (ФРГ) с рабочей частотой 200 МГц в CDCl₃. Химические сдвиги приведены в миллионных долях. Вещества высушивали над P₂O₅ в вакууме 1—2 гПа не менее 6 ч при 35—40° С.

Масс-спектры получены на времяпролетном масс-спектрометре МСБХ (г. Сумы, Украина) с ионизацией ядрами калифорния-252. Ускоряющее напряжение ±5 или ±20 кВ.

Данные элементных анализов соответствовали расчетным.

гас-1,2-Дигексадецил-3-гидроксисукцинилглицерин (V). Смесь 1 г (1,85 ммоль) *гас-1,2-дигексадецилглицерина* (IV), 0,2 г (2 ммоль) янтарного ангидрида и 0,1 мл (0,7 ммоль) триэтиламина в 7 мл безводного хлороформа перемешивали 6 ч (50° С). Остаток после упаривания растворяли в 40 мл эфира и промывали водой (3×40 мл) до pH 7. Эфирный слой сушили Na₂SO₄, фильтровали через Al₂O₃ (II акт. по Брокману, нейтр.). Выход 1,11 г (93%). Т. пл. 49—50° С. R_f 0,33 (А, окись алюминия — алуфол, Kavalier, ЧСФР). ИК-спектр: 3280 (O—H), 2900 (C—H), 1740 (C=O в COOR), 1700 (C=O в COOH), 1460 (C—H), 1125, 1110, 1080 (C—O—C и C—OH), 718 ((CH₂)_x).

гас-1,2-Дигексадецил-3-хлорсукцинилглицерин (VI). Смесь 1,11 г (1,73 ммоль) соединения (V) и 2 мл (27,4 ммоль) тионилхлорида в 15 мл безводного CCl₄ выдерживали 24 ч (18° С), упаривали в вакууме (3 гПа). Выход 1,12 г (98,2%). ИК-спектр (в пленке): 2900 (C—H), 1800 (C=O в COCl), 1740 (C=O в COOR), 1450 (C—H), 1120 (C—O—C), 720 ((CH₂)_x).

гас-[2-(2,3-Дигексадецилоксипропилоксисукцинилокси)этил] диметиламин (VII). К раствору 0,4 мл (3,9 ммоль) N,N-диметиламиноэтанола и 0,4 мл (5 ммоль) безводного пиридина в 10 мл CCl₄ при 20° С и перемешивании прибавляли по каплям раствор 1,12 г (1,7 ммоль) соединения (VI) в 10 мл CCl₄. Реакционную массу перемешивали 5 ч, добавляли 30 мл эфира, промывали 1% HCl до pH 3,5—4 и водой до pH 7, сушили Na₂SO₄, упаривали в вакууме (3 гПа). Остаток хроматографировали, элюируя вещество смесью гексан — эфир — триэтиламин — этилацетат (20 : 40 : 1 : 40). Выход 0,84 г (69%). R_f 0,51 (Д). Т. пл. 57—58° С. ¹H-ЯМР-спектр: 0,85 (6 H, м, 2 CH₂CH₃), 1,25 (52 H, уп. с, 2 (CH₂)₁₅), 1,52 (4 H, т, 2 OCH₂CH₂), 2,3—2,8 (10 H, м, N(CH₃)₂, C(O)—CH₂CH₂—C(O)), 3,3—3,65 (9 H, м, 2 OCH₂CH₂, CH₂—O(CH₂)_n, OCH₂CH₂N, CH₂—O(CH₂)_n), 4,05—4,3 (4 H, м, 2 CH₂—O—C(O)). Масс-спектр (m/z): 712,4 [M]⁺.

*гас-[2-(2,3-Дигексадецилоксипропилоксисукцинилокси)этил]триметиламмоний-*n*-толуолсульфонат (IIa)*. Смесь 0,84 г (1,18 ммоль) соединения (VII) и 0,24 г (1,3 ммоль) метилового эфира *n*-толуолсульфокислоты в 10 мл толуола выдерживали 5 ч при 40° С, затем 1 ч при 0° С. Выпавшие кристаллы фильтровали

и сушили в вакууме (1—2 гПа). Выход 0,99 г (93%). Т. пл. 79—80° С. ИК-спектр: 2900 (C—H), 1740 (C=O в COOR), 1470 (C—H), 1200, 1180, 1160 (C—O—C), 718 ((CH₂)_x). ¹H-ЯМР-спектр: 0,65 (6 H, м, 2 CH₂CH₃), 1,05 (52 H, уш. с, 2 (CH₂)₁₃), 1,34 (4 H, т, 2 OCH₂CH₂), 2,15 (3 H, с, C₆H₄CH₃), 2,45 (4 H, м, C(O)—CH₂CH₂—C(O)), 3,02 (9 H, с, N(CH₃)₃), 3,17—3,55 (8 H, м, 2 OCH₂CH₂, CH₂OCH₂(CH₂)_n, CH₂N), 3,8—4,04 (2 H, м, CH₂OC(O)CH₂), 4,12 (1 H, с, CH—OCH₂(CH₂)_n), 4,32 (2 H, м, OCH₂CH₂N), 6,9—7,55 (4 H, кварт., C₆H₄CH₃). Масс-спектр (*m/z*): 727,0 [*M* — TosO⁻]⁺.

гас-[2-(3-Дигексадецилоксипропилокисукцинилиокси)этил]триметиламмоний-йодид (IIб). Смесь 1,0 г (1,4 ммоль) соединения (VII) и 0,3 г (2,1 ммоль) метилиодида в 5 мл ацетона выдерживали 5 ч при 40° С, охлаждали и выдерживали 1 ч при 0° С. Осадок фильтровали и сушили в вакууме (1—2 гПа). Выход 1,13 г (95%). Т. пл. 84—85° С. ¹H-ЯМР-спектр: 0,85 (6 H, м, 2 CH₂CH₃), 1,25 (52 H, уш. с, 2 (CH₂)₁₃), 1,5 (4 H, т, 2 OCH₂CH₂), 2,55—2,75 (4 H, м, C(O)CH₂CH₂C(O)), 3,3—3,7 (16 H, м, N(CH₃)₃, 2 OCH₂(CH₂)_n, CH—OCH₂(CH₂)_n, CH₂—OCH₂(CH₂)_n), 4,1—4,3 (4 H, м, 2 CH₂—OC(O)), 4,6—4,7 (2 H, м, CH₂CH₂N). Масс-спектр (*m/z*): 726,3 [*M* — I⁻]⁺.

гас-1,2-Диоктадецил-3-тозилглицерин (IX). К раствору 3 г (5 ммоль) гидроксифира (VIII) в 20 мл безводного пиридина (0° С) при перемешивании прибавляли 1,08 г (6 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида. Смесь перемешивали 6 ч (30° С). Затем добавляли 20 мл хлороформа, промывали 5% HCl (20 мл), водой до pH 7, сушили Na₂SO₄, растворитель отгоняли. Выход 3,75 г (97,3%). Т. пл. 50—50,5° С. *R_f* 0,68 (B). ИК-спектр: 3030 (C_{ар}—H), 2940 (C—H), 1610 и 1475 (C—C_{ар}), 1380 (S=O), 1150—1050 (C—O—C), 720 ((CH₂)_x).

гас-1,2-Диоктадецил-3-дезоксид-3-бромглицерин (X). Смесь 3,75 г (4,6 ммоль) тозилата (IX) и 2 г (23 ммоль) LiBr в 40 мл метилэтилкетона кипятили 5 ч, после охлаждения добавляли 30 мл эфира. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3×10 мл). Фильтрат пропускали через Al₂O₃ (II по Брокману, нейтр.). Остаток после удаления растворителя хроматографировали, элюируя вещество смесью гексан — эфир, 9 : 1. Выход 2,7 г (89,7%). Т. пл. 38—38,5° С. *R_f* 0,5 (Г). ИК-спектр: 2900 (C—H), 1460 (C—H), 1120 (C—O—C), 720 ((CH₂)_x).

гас-(1,2-Диоктадецилоксипропил)-(2-гидроксиэтил)диметиламмонийбромид (III). Смесь 0,92 г (1,4 ммоль) бромида (X) и 0,18 г (2 ммоль) N,N-диметиламиноэтанола в 10 мл метилэтилкетона кипятили 31 ч. Остаток после удаления растворителя высушивали в вакууме (1—2 гПа). Добавляли 20 мл эфира, выдерживали 1 ч при 0° С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром (3×10 мл) (0° С). Вещество хроматографировали, элюируя смесью хлороформ — метанол (9 : 1). Выход 0,53 г (50,6%). Т. пл. 101—102° С. *R_f* 0,66 (Б). ИК-спектр: 3300 (O—H), 2900 (C—H), 1470 (C—H), 1120, 1080, 1060 (C—O—C и C—OH), 718 ((CH₂)_x). ¹H-ЯМР-спектр: 0,88 (6 H, м, 2 CH₃), 1,3 (60 H, уш. с, 2 (CH₂)₁₃), 1,58 (4 H, м, 2 OCH₂CH₂), 3,39—4,36 (19 H, м, 2 OCH₂CH₂, CH₂N глиц., NCH₂CH₂, NCH₂CH₂, CH—O(CH₂)_n, N(CH₃)₂). Масс-спектр (*m/z*): 669,4 [*M* — Br⁻]⁺.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Serebrennikova G. A., Evstigneeva R. P. // Chem. Rev. 1988. V. 12. № 4. P. 207—268.
2. Ubawa K., Smamiya E., Yamamoto H. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. № 12. P. 3277—3285.
3. Kucera L. S., Syer N., Leake E. // Aids Res. and Human Retroviruses. 1990. V. 6. № 4. P. 491—501.
4. Godfroid J. J., Heymans F. // Progress in Biochemical Pharmacology Biologically Active Lipids / Ed. Carrol K. K. Basel: Karger, 1988. V. 22. № 1. P. 25—34.

5. Shen T. T., Huang S. B., Doebber T. W. // Platelet Activating Factor and Related Lipid Mediators / Ed. Snyder F. N. Y.: Plenum Press, 1987. P. 153—190.
6. Felgner P. L., Gadek T. R., Holm M. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1987. V. 84. № 21. P. 7413—7417.
7. Holt C. E., Garlich N., Gornel E. // Neuron. 1990. V. 4. № 2. P. 203.
8. Braquet P. P., Godfroid J. J. // Platelet Activating Factor and Related Lipid Mediators / Ed. Snyder F. N. Y.: Plenum Press, 1987. P. 191—235.
9. Marasco C. J., Piantadosi C., Meyer K. L. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 3. P. 985—992.
10. Andreesen R., Munder P. G. // Platelet Activating Factor and Cell Immunology. New Trends in Lipid Mediator Research / Ed. Braquet P. Basel: Karger, 1988. V. 2. № 1. P. 16—29.
11. Morris-Natschke S. L., Meyer K. L., Marasco C. J. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. № 6. P. 1812—1818.
12. Аникин М. В., Ушакова И. П., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. // Деп. в ОНИИТЭХим № 915—ХП87. 7 с.

Поступила в редакцию
5.III.1993

I. D. Konstantinova, I. P. Ushakova, G. A. Serebrennikova

SYNTHESIS OF POSITIVELY CHARGED ETHER LIPIDS

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

Methods for synthesis of positively charged ether lipids, varying in alkyl chain length, cationic group structure, and polar group orientation with regard to the glycerol moiety, have been suggested.

Технический редактор *Н. Н. Беляева*

Сдано в набор 18.05.93	Подписано к печати 23.06.93	Формат бумаги 70×100 ¹ / ₁₆
Офсетная печать	Усл. печ. л. 6,5	Усл. кр.-отг. тыс.
	Тираж экз.	Уч.-изд. л. 7,7
	Зак. 4313	Бум. л. 2,5
	Цена 29 р.	

Адрес редакции: 117871, ГСП-7, Москва, В-437, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, корп. 32, комн. 306

Телефон: 330-60-38

Московская типография № 2 ВС «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6