



УДК 547.426.057

СИНТЕЗ КАТИОННЫХ ЛИПИДОВ АЦЕТАЛЬНОГО ТИПА

© 1997 г. В. Н. Клыков[#], О. А. Романюк, Г. А. Серебренникова

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 117571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 10.09.96 г.

Синтезирован ряд положительно заряженных липидов ацетального типа, содержащих различные катионные группы и 1,3-диоксолановый цикл.

Ключевые слова: ацетальные липиды, катионные липиды.

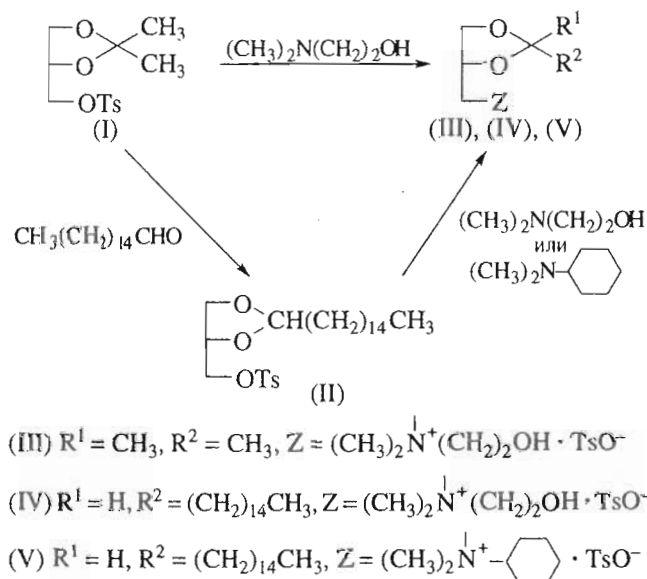
В последние годы значительно возрос интерес к новому типу модифицированных липидов, содержащих в своем составе положительно заряженную группу (катионные липиды) [1]. Внимание к этому классу соединений обусловлено возможностью их использования в доставке генно-инженерного материала и других макромолекул в клетки животного происхождения и протопласты растений, а также в создании искусственных мембран, обладающих сродством к отрицательно заряженной поверхности клеток [2, 3]. Известно их противоопухолевое действие, связанное, по-видимому, с ингибированием ими протеинкиназы С и диацилглицеринкиназы [4, 5]. Некоторые катионные липиды ингибируют репродукцию вируса ВИЧ-1 [6, 7].

Кроме того, среди катионных липидов обнаружены перспективные антагонисты липидного биорегулятора, фактора активации тромбоцитов (ФАТ) [8, 9]. Все это открывает возможности создания на основе положительно заряженных липидов химиотерапевтических препаратов нового типа. Среди катионных липидов особое внимание уделяется производным глицерина. Глицеролипиды этого типа разнообразны по структуре, но общим для них является наличие положительно заряженной головки и одного или нескольких длинноцепочечных заместителей в гидрофобной части молекулы. Известно, что длина цепи заместителей, тип катионной головки, наличие или отсутствие спейсерной группы между заряженной головкой и глицериновым скелетом оказывают существенное влияние на биологическую активность, проявляемую тем или иным соединением.

Эффективные антагонисты ФАТ [10, 11] и соединения с анти-ВИЧ-активностью [6, 7] выявлены среди катионных липидов, включающих в свой состав 1,3-диоксолановую группу [10], кото-

рая идентифицирована также и в составе природных фосфолипидов [12]. В связи с этим разработана методика получения подобных липидов и изучение их свойств достаточно перспективны. Ранее на основе *sn*-глицеро-3-фосфохолина и высших жирных альдегидов нами были синтезированы фосфорсодержащие липиды этого типа [13].

В развитие исследований в области бесфосфорных катионных липидов [14–16] в данной работе нами описан синтез ряда положительно заряженных липидов ацетального типа, содержащих различные катионные группы, присоединенные к 1,3-диоксолановому циклу (см. схему).



Переацетализация исходного *rac*-1-тозил-2,3-изопропилиденглицерина (I) пальмитиновым альдегидом в среде безводной уксусной кислоты с отгонкой последней при пониженном давлении привела к 1-тозил-2,3-гексадецилиденглицерину (II). Для получения катионных липидов (III), (IV) и (V) тозилное производное (I) нагревали с избытком

[#] Автор для переписки.

N,N-диметиламиноэтанола, а тозилное производное (II) – соответственно с *N,N*-диметиламиноэтанола или *N,N*-диметилциклогексиламином.

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

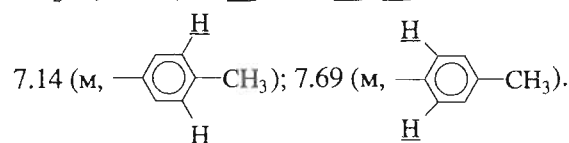
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ



В работе использовали перегнанные и высушенные растворители и реагенты отечественного производства. *N,N*-Диметилциклогексиламиин (BASF, ФРГ) и *N,N*-диметиламиноэтанол перегоняли в вакууме. Пальмитиновый альдегид синтезировали окислением гексадеканола-1 (Reanal, Венгрия) диметилсульфоксидом в присутствии P₂O₅ [17]. Исходный *rac*-1-тозил-2,3-изопропилиденглицерин (I) получали тозилацией *rac*-изопропилиденглицерина в безводном хлороформе с избытком пиридина. ТСХ проводили на пластинках с окисью алюминия (II ст. акт., Reanal, Венгрия) в системе хлороформ–метанол–NH₄OH, 20 : 5 : 0.5 (А); на силуфоле UV-254 (Kavalier, Чехо-Словакия) в системах петролейный эфир–эфир, 1 : 2 (Б); хлороформ–метанол–вода, 81 : 15 : 4 (В); хлороформ–метанол, 4 : 1 (Г). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 100/160 (Chemapol, Чехо-Словакия) и на отечественных кремниевой кислоте и окиси алюминия (III ст. акт.). Температуры плавления определяли на приборе Voetius (ГДР). ИК-спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu IR-435 (Япония) в тонком слое или в вазелиновом масле; спектры ¹H-ЯМР – на импульсном фурье-спектрометре Bruker MSL 200 (ФРГ) с рабочей частотой 200 МГц в CDCl₃ или в смеси CDCl₃–CD₃OD (1 : 1). Масс-спектрометрия выполнена на времяпролетном масс-спектрометре МСБХ (“Электрон”, Украина) с ионизацией осколками ядер калифорния-252. Ускоряющее напряжение ±5 или ±20 кВ.

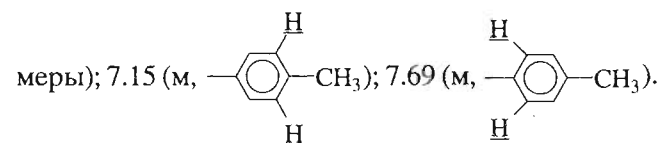
1-Тозил-2,3-гексадецилиденглицерин (II). Смесь 3.50 г *rac*-1-тозил-2,3-изопропилиденглицерина (I), 3.30 г пальмитинового альдегида и 80 мл безводной уксусной кислоты нагревали 3 ч при 80°C с одновременной отгонкой уксусной кислоты в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с кремниевой кислотой, вещество элюировали смесью петролейный эфир–эфир (15 : 1 и 10 : 1), высушивали в вакууме (2 ч, 60°C/~1 гПа). Выход 4.61 г (81%). Т. пл. 49°C. R_f 0.71 (Б). Масс-спектр (*m/z*): 257.5; 468.1 [M⁺]. ИК-спектр (*ν*, см⁻¹): 2900, 2850, 1600, 1470, 1400, 1355, 1290, 1260, 1175, 1125, 1100, 1020, 980, 945, 870, 835, 810, 720, 660, 550.

***N*-(*rac*-1,2-Изопропилидендиоксипроп-3-ил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N,N*-диметиламмоний, *p*-толуолсульфонат (III).** Смесь 1.50 г *rac*-1-тозил-2,3-изо-

пропилиденглицерина (I) и 3.10 г (4 экв.) *N,N*-диметиламиноэтанола нагревали 2 ч при 100°C. Избыток основания отгоняли в вакууме (~1 гПа) при 50°C, остаток хроматографировали на колонке с окисью алюминия. Вещество элюировали смесью хлороформ–метанол–NH₄OH (27 : 4 : 0.5). Полученный окрашенный раствор нагревали с активированным углем при 50°C и после фильтрации растворитель удаляли в вакууме, высушивали 2 ч (~1 гПа, 60°C). Выход 1.37 г (69.5%). R_f 0.49 (А). Масс-спектр (*m/z*): 204.2 ([M⁺, 100%). ИК-спектр (*ν*, см⁻¹): 3400, 2940, 2900, 1600, 1480, 1460, 1360, 1230, 1170, 1115, 1055, 1030, 1000, 975, 920, 860, 820, 795, 670, 550. ¹H-ЯМР-спектр (*δ*, м. д.): 1.28 (с, CH₃ акс.); 1.36 (с, CH₃ экв.); 2.33 (с, CH₃–C₆H₄); 3.29 (с, (CH₃)₂N⁺<); 3.52 (м, 1H акс., CH₂–O); 3.69 (м, 1H экв., CH₂–O); 4.05 (м, CH₂–N⁺–CH₂CH₂O); 4.54 (м, >CH–O);

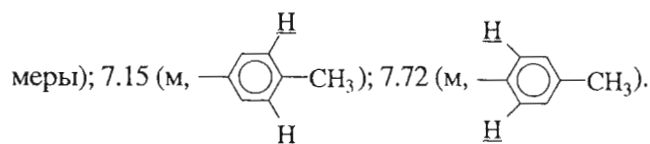


***N*-(1,2-Гексадецилидендиоксипроп-3-ил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N,N*-диметиламмоний, *p*-толуолсульфонат (IV).** Смесь 2.0 г 1-тозил-2,3-гексадецилиденглицерина (II) и 1.76 г (5 экв.) *N,N*-диметиламиноэтанола нагревали 2 ч при 120°C. Избыток основания отгоняли в вакууме (~1 гПа) при 50°C, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя последовательно смесью хлороформ–метанол–вода (95 : 4 : 1 и 81 : 15 : 4). Вещество высушивали в вакууме (2 ч, 60°C/~1 гПа). Выход 1.48 г (59%). R_f 0.53 (В). Масс-спектр (*m/z*): 358.7; 378.0; 386.7 [M⁺. ИК-спектр (*ν*, см⁻¹): 3360, 3000, 2870, 2800, 1600, 1460, 1430, 1400, 1370, 1280, 1220, 1170, 1120, 1025, 1000, 965, 930, 890, 860, 840, 810, 720, 670, 550. ¹H-ЯМР-спектр (*δ*, м. д.): 0.88 (т, J 6 Гц, CH₂CH₃); 1.24 (с, (CH₂)₁₃); 1.57 (м, ); 2.36 (с, CH₃–C₆H₄); 3.32 (с, (CH₃)₂N⁺); 3.50–4.06 (м, CH₂–N⁺–CH₂CH₂OH); 4.11 (м, CH₂–O–CH–O); 4.51 (м, >CH–O); 4.78; 4.86 (т, J 5 Гц, ), диастерео-



***N*-(1,2-Гексадецилидендиоксипроп-3-ил)-*N*-циклогексил-*N,N*-диметиламмоний, *p*-толуолсульфонат (V).** Смесь 1.25 г 1-тозил-2,3-гексадецилиденглицерина (II) и 1.69 г (5 экв.) *N,N*-диметилциклогексиламина нагревали 2 ч при 150°C в токе азота. Избыток основания отгоняли в вакууме (~1 гПа) в атмосфере азота при 120°C, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Вещество

Элюировали смесью хлороформ–метанол (16 : 1) и высушивали в вакууме (2 ч, 60°C/~1 гПа). Выход 1.11 г (65%). Т. пл. 127–128°C. R_f 0.54 (Г). Масс-спектр (m/z): 102.8; 126.7; 168.5; 344.1; 424.4 $[M]^+$. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 2900, 2830, 1600, 1485, 1465, 1415, 1370, 1215, 1190, 1110, 1100, 1040, 1020, 1000, 980, 960, 915, 900, 880, 860, 840, 805, 710, 670, 550. ^1H -ЯМР-спектр (δ , м. д.): 0.97 (т, J 6 Гц, CH_2CH_3); 1.27 (м, $(\text{CH}_2)_{13}$); 1.35–2.30 (м, $\text{N}^+-\text{CHC}_5\text{H}_{10}$); 1.60 (м, $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}-\text{CH}_2$); 2.32 (с, $\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$); 3.20, 3.26 (2с, $\text{N}^+(\text{CH}_3)_2$); 3.30–3.63 (м, CH_2-N^+); 3.71 (м, $\text{N}^+-\text{CHC}_5\text{H}_{10}$); 4.00–4.40 (м, $\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}$); 4.52; 4.66 (м, $>\text{CH}-\text{O}$, диастереомеры); 4.81; 4.89 (т, J 5 Гц, $\text{O} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}$, диастерео-



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Константинова И.Д., Серебренникова Г.А. // Успехи химии. 1996. Т. 64. С. 581–598.
2. Felgner J.H., Kumar R., Sridhar C.N., Wheeler C.J., Tsai Y.J., Border R., Ramsly P., Martin M., Felgner P.L. // J. Biol. Chem. 1994. V. 269. P. 2550–2561.
3. Jaaskelainen J., Monkkonen J., Urtti A. // Biochim. Biophys. Acta. 1994. V. 1195. P. 115–123.
4. Ukawa K., Imamiya E., Yamamoto H., Aono T. // Chem. Pharm. Bull. 1989. V. 37. P. 3277–3285.
5. Bittman R., Byun H.S., Mercier B., Salari H. // J. Med. Chem. 1993. V. 36. P. 297–299.
6. Kucera L.S., Iyer N., Leake E., Raben A., Modest E.J., Daniel L.W., Piantadosi C. // AIDS Res. Hum. Retrovir. 1990. V. 6. P. 491–501.
7. Meyer K.L., Marasko C.J., Morris-Natschke S.L., Ishaq K.S., Piantadosi C., Kucera L.S. // J. Med. Chem. 1991. V. 34. P. 1377–1383.
8. Domingo M.T., Piro F., Broquet C., Anceclair E., Chabrier P.E., Braquet P. // Lipids. 1992. V. 27. P. 582–586.
9. Shen T.Y., Hwang S.B., Doebber T.W., Robbins J.C. // Platelet Activating Factor and Related Lipid Mediators // Ed. F. Snyder. N.Y.: Plenum Press, 1987. P. 153–190.
10. Marasko C.J., Piantadosi C., Meyer K.L., Morris-Natschke S., Ishaq K.S., Small G.W., Daniel L.W. // J. Med. Chem. 1990. V. 33. P. 985–992.
11. Wood L.M., Whittaker M., Timmis D.J., Thompson T.M., Saroglou L., Miller A., Davidson A.H., Christodoulou M.S. // Bioorgan. Med. Chem. Lett. 1993. V. 3. P. 1499–1504.
12. Wiley R.A., Sumner D.D., Walaszek E.J. // Lipids. 1970. V. 5. P. 803–811.
13. Клыкков В.Н., Остапенко О.В., Серебренникова Г.А. // Биооргани. химия. 1993. Т. 19. С. 360–364.
14. Константинова И.Д., Ушакова И.П., Серебренникова Г.А. // Биооргани. химия. 1993. Т. 19. С. 845–849.
15. Константинова И.Д., Завгородний С.Г., Мирошников А.И., Ушакова И.П., Серебренникова Г.А. // Биооргани. химия. 1995. Т. 21. С. 71–74.
16. Константинова И.Д., Зайцева Н.И., Ушакова И.П., Серебренникова Г.А. // Изв. РАН. Сер. хим. 1994. № 9. С. 18–26.
17. Taber D.J., Amedio J.C., Hang-Geoun Jung // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 5621–5622.

Synthesis of Acetal Cationic Lipids

V. N. Klykov, O. A. Romanyuk, and G. A. Serebrennikova

Lomonosov Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 117571 Russia

Abstract—A series of positively charged lipids of the acetal type containing various cationic groups and a 1,3-dioxolane ring were synthesized.

Key words: acetal lipids, cationic lipids.