



УДК 547.426.2.057

СИНТЕЗ ГЛИЦЕРОЛИПИДОВ АЛКИЛЬНОГО ТИПА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ГРУППАМИ В ПОЛЯРНОМ ДОМЕНЕ

© 2004 г. Н. В. Плявник[#], М. А. Маслов, Г. А. Серебrenникова

Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова, 119571, Москва, просп. Вернадского, 86

Поступила в редакцию 23.06.2003 г. Принята к печати 24.11.2003 г.

Получен ряд алкильных глицеролипидов с короткоцепным заместителем при С2-атоме глицерина, содержащих функциональные группы (карбоксильную и аминогруппу) в полярном домене. Кроме того, синтезированы катионные глицеролипиды алкильного типа с гидроксильной группой в гидрофильной области.

Ключевые слова: алкильные глицеролипиды; катионные липиды.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в липидной химии интенсивно развивается направление, связанное с синтезом различных аналогов природных липидов, а также их модифицированных форм неприродной структуры. К последним можно отнести липиды алкильного типа – нейтральные или с положительно заряженной группой (катионные липиды) [1, 2]. Внимание к этому классу соединений обусловлено широким спектром проявляемой ими биологической активности. Среди катионных глицеролипидов с простой эфирной связью были обнаружены эффективные антагонисты сильнодействующего липидного биорегулятора – фактора активации тромбоцитов (ФАТ), а также соединения, обладающие антибактериальной, противоопухолевой и анти-ВИЧ-1-активностью [3, 4]. Кроме того, показана перспективность их применения в качестве медиаторов трансфекции биологически активных веществ (полинуклеотиды, пептиды, гормоны и др.) в клетки различного типа [1, 5, 6], а также в качестве компонентов липосом [7].

К настоящему времени установлено, что липиды с простой эфирной связью, например известный липидный препарат 1-октадецил-2-метил-3-глицеро-3-фосфохолин (ET-18-OMe) [8] и его бесфосфорные аналоги, оказывают ингибирующее действие на метастазирование и рост разнообразных раковых клеточных линий в связи с их влиянием на активность мембраносвязанной протеинкиназы С и диацилглицеринкиназы [9, 10].

В результате многочисленных исследований липидов с простой эфирной связью были экспериментально выявлены некоторые требования к их структуре, определяющей, с большой вероятностью, тип биологической активности. Оказалось,

что в большинстве случаев противоопухолевые свойства способны проявлять липиды алкильного типа, содержащие в С1-положении глицеринового скелета длинноцепной оксиалкильный заместитель (С₁₀–С₂₀), а в С2 – короткоцепной (С₁–С₄). При С3-атоме глицерина необходимо наличие замещенного фосфата либо катионной головки аммониевого или сульфониевого типа, присоединенной к молекуле 1,2-диалкилглицерина непосредственно или через спейсерную группу [3, 11].

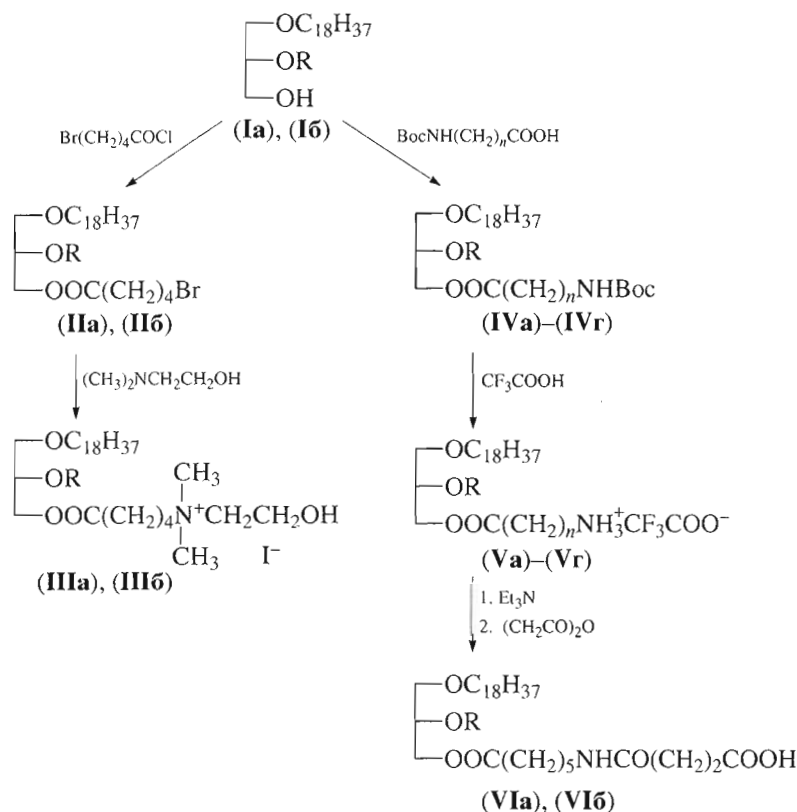
Исходя из представлений о разнообразной и высокой биологической активности глицеролипидов алкильного типа, актуальной задачей представляется синтез данных соединений, содержащих различные функциональные группы. Это открывает перспективы для создания конъюгатов таких липидов с другими биологически активными веществами, а также делает возможным введение флуоресцентных и спиновых меток для проведения биохимических и биофизических исследований [12, 13].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами синтезированы глицеролипиды с простой эфирной связью, не только удовлетворяющие требованиям, указанным выше, но и содержащие различные функциональные группы в полярной части молекулы.

В качестве исходных соединений в синтезе использовали *rac*-1-октадецил-2-этилглицерин (**Ia**) и *rac*-1-октадецил-2-аллилглицерин (**Iб**) [4]. Для получения липидов, содержащих НО-группу в полярной части молекулы, диалкилглицерина (**Ia**), (**Iб**) вводили во взаимодействие с хлорангидридом 5-бромпентановой кислоты. После хроматографической очистки получали *rac*-1-октадецил-2-этил/аллил-3-(5-бромпентаноил)глицерина (**IIa**), (**IIб**) с выходом 64–69%. Последующую реакцию бромпроизводных (**IIa**), (**IIб**) с *N,N*-диметиламиноэтанолом проводили в среде DMSO в присутствии NaI. Замена брома в ус-

[#] Автор для переписки (тел.: (095) 434-85-44; эл. почта: htos.mitht@g23.relcom.ru).



(I), (II), (III), (VI): R = C₂H₅ (a), R = CH₂CH=CH₂ (б),

(IV), (V): n = 10, R = C₂H₅ (a), R = CH₂CH=CH₂ (б);

n = 5, R = C₂H₅ (в), R = CH₂CH=CH₂ (г).

ловиях реакции на более реакционноспособный йод позволила провести процесс в более мягких условиях и получить *rac-N*-{4-[(2-этокси/аллилокси-3-октадецилокси)проп-1-илоксикарбонил]бутил}-*N,N*-диметил-*N*-(2-гидроксиэтил)аммониййодиды (**IIIa**), (**IIIб**) с выходами 57–59%.

Синтез катионных липидов, содержащих в полярной головке N⁺H₃-группу (**Va**)–(**Vr**) осуществляли ацилированием диалкилглицеринов (**Ia**), (**Ib**) Вос-аминоундекановой или Вос-аминокапроновой кислотами в среде пиридина в присутствии DCC (схема). Выходы соединений (**IVa**)–(**IVr**) составили 55–68%. Последующее удаление Вос-защитной группы трифторуксусной кислотой в хлороформе приводило к получению *rac*-1-октадецил-2-этил/аллил-3-(11-аммиоундеканойл)глицеринов (**Va**), (**Vб**) и *rac*-1-октадецил-2-этил/аллил-3-(6-аммионогексанойл)глицеринов (**Vв**), (**Vг**) в виде трифторацетатов с выходами 78–87%.

Для введения карбоксильной функции в молекулу глицеролипидов аммониевые соли (**Vв**) и (**Vг**) были последовательно обработаны триэтиламинном и ангидридом янтарной кислоты в присутствии каталитического количества *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP) в среде DMSO. После хроматографической очистки получали *rac*-1-октадецил-2-этил/ал-

лил-3-(6-сукциниламидогексанойл)глицерины (**VIa**), (**VIб**) с выходами 68 и 65% соответственно.

Индивидуальность и строение всех синтезированных соединений подтверждены данными ¹H-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Таким образом, в результате проведенной работы синтезирован ряд глицеролипидов алкильного типа, содержащих различные функциональные группы (гидроксильную, карбоксильную, а также аминогруппу) в гидрофильной области.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использованы перегнанные растворители и реагенты: DMSO, *N,N*-диметиламиноэтанол, янтарный ангидрид (Реахим, Россия), 5-бромвалериановая кислота (Fluka, Швейцария), 6-аминокапроновая кислота (Sigma, США), 11-аминоундекановая кислота, NaI (Merck, Германия), триэтиламин (Вектон, Россия). Спектры ¹H-ЯМР (δ, м.д., КССВ J, Гц) регистрировали на импульсном Фурье-спектрометре Bruker MSL-200 (200 МГц) в дейтерохлороформе, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектры снимали на времяпролетном масс-спектрометре Finnigan MAT 900XL-TRAP (San Jose, CA, США) с источником ионизации электроспрей

(ESI). Для ТСХ использовали силуфол UV-254 (Chemapol, Чехия), обнаружение фосфорномолибденовой кислотой. Системы растворителей для ТСХ: петролейный эфир–эфир, 2 : 1 (А), хлороформ–метанол, 3 : 1 (Б), хлороформ–метанол, 20 : 1 (В), хлороформ–метанол, 7 : 1 (Г), хлороформ–метанол, 10 : 1 (Д). Для колоночной хроматографии применяли силикагель L 40/100 мкм (Chemapol, Чехия).

rac-1-Октадецил-2-этил-3-(5-бромпентаноил)глицерин (IIa). К охлажденному до 0°C раствору 0.75 г (2 ммоль) *rac*-1-октадецил-2-этилглицерина (Ia) в 3 мл безводного хлороформа добавляли 0.5 мл пиридина и по каплям, при перемешивании, раствор 0.4 г (2 ммоль) 5-бромпентаноилхлорида в 2 мл безводного хлороформа; смесь перемешивали 14 ч при 20°C, добавляли 20 мл хлороформа, промывали 1% HCl (3 × 20 мл), водой (2 × 20 мл) и сушили Na₂SO₄. Из остатка хроматографией (элюент хлороформа) выделяли 0.68 г (64%) целевого продукта, *R_f* 0.6 (А); ¹H-ЯМР: 0.86 (3 Н, т, *J* 6.8, (CH₂)₁₅CH₃), 1.17 (3 Н, т, *J* 7.1, OCH₂CH₃), 1.23 (30 Н, уш.с, (CH₂)₁₅CH₃), 1.47–1.59 (2 Н, м, OCH₂CH₂), 1.71–1.91 (4 Н, м, (CH₂)₂CH₂Br), 2.35 (2 Н, т, *J* 7.0, ОСОСН₂), 3.35–3.46 (7 Н, м, CH₂OCH₂CH₂, СНОEt, CH₂Br), 3.60 (2 Н, кв, *J* 7.1, OCH₂CH₃), 4.07 (1 Н, дд, *J* 5.8, 10.6, СНН_аСО), 4.25 (1 Н, дд, *J* 3.9, 10.6, СНН_бСО).

rac-1-Октадецил-2-аллил-3-(5-бромпентаноил)глицерин (IIб). По предыдущей методике из 0.51 г (1.3 ммоль) *rac*-1-октадецил-2-аллилглицерина (Iб), 0.5 мл пиридина и 0.26 г (1.3 ммоль) 5-бромпентаноилхлорида получали 0.5 г (69%) соответствующего бромпроизводного (IIб), *R_f* 0.6 (А); ¹H-ЯМР: 0.82 (3 Н, т, *J* 6.2, (CH₂)₁₅CH₃), 1.22 (30 Н, уш.с, (CH₂)₁₅CH₃), 1.46–1.55 (2 Н, м, OCH₂CH₂), 1.71–1.91 (4 Н, м, (CH₂)₂CH₂Br), 2.32 (2 Н, т, *J* 6.1, ОСОСН₂), 3.35–3.46 (6 Н, м, CH₂OCH₂CH₂, CH₂Br), 3.60–3.71 (1 Н, м, СНОAll), 4.02–4.11 (3 Н, м, СНН_аСО, OCH₂CH=CH₂), 4.22 (1 Н, дд, *J* 4.7, 12.4, СНН_бСО), 5.09–5.29 (2 Н, м, OCH₂CH=CH₂), 5.75–5.95 (1 Н, м, OCH₂CH=CH₂).

rac-N-{4-[(2-Этокси-3-октадецилокси)проп-1-илоксикарбонил]бутил}-N,N-диметил-N-(2-гидроксиэтил)аммонийиодид (IIIa). К раствору 0.45 г (0.84 ммоль) триэфира (IIa) в 2 мл DMSO добавляли 0.37 г NaI и 0.1 мл (1 ммоль) *N,N*-диметиламиноэтанола; смесь выдерживали 5 ч при 70°C, добавляли 20 мл хлороформа, промывали водой (4 × 15 мл) и сушили Na₂SO₄. Остаток после удаления растворителя хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя вещество смесью хлороформ–метанол (3 : 1). Выход 0.33 г (58.9%), *R_f* 0.5 (Б); масс-спектр, *m/z*: 544.7 [*M*⁺]; ¹H-ЯМР: 0.88 (3 Н, т, *J* 6.9, (CH₂)₁₅CH₃), 1.19 (3 Н, т, *J* 7.3, OCH₂CH₃), 1.23 (30 Н, уш.с, (CH₂)₁₅CH₃), 1.50–1.61 (2 Н, м, OCH₂CH₂), 1.69–1.95 (4 Н, м, (CH₂)₂CH₂N⁺), 2.48 (2 Н, т, *J* 6.9, ОСОСН₂), 3.38 (6 Н, с, N⁺(CH₃)₂), 3.43–3.50 (4 Н, м, CH₂OCH₂CH₂), 3.58–3.69 (5 Н, м,

CH₂OCH₂CH₃, N⁺CH₂CH₂OH), 3.75–3.81 (2 Н, м, (CH₂)₃CH₂N⁺), 4.09 (1 Н, дд, *J* 5.9, 11.8, СНН_аСО), 4.13–4.22 (2 Н, м, N⁺CH₂CH₂OH), 4.26 (1 Н, дд, *J* 4.2, 11.8, СНН_бСО).

rac-N-{4-[(2-Аллилокси-3-октадецилокси)проп-1-илоксикарбонил]бутил}-N,N-диметил-N-(2-гидроксиэтил)аммонийиодид (IIIб) получали, как описано для соединения (IIIa), из 0.36 г (0.67 ммоль) триэфира (IIб), 0.29 г NaI и 0.08 мл (0.8 ммоль) *N,N*-диметиламиноэтанола. Выход 0.26 г (57.1%), *R_f* 0.5 (Б); масс-спектр, *m/z*: 556.2 [*M*⁺]; ¹H-ЯМР: 0.86 (3 Н, т, *J* 6.8, (CH₂)₁₅CH₃), 1.24 (30 Н, уш.с, (CH₂)₁₅CH₃), 1.47–1.59 (2 Н, м, OCH₂CH₂), 1.65–1.77 (2 Н, м, ОСОСН₂CH₂), 1.81–1.93 (2 Н, м, CH₂CH₂N⁺), 2.46 (2 Н, т, *J* 7.0, ОСОСН₂), 3.34 (6 Н, с, N⁺(CH₃)₂), 3.42 (2 Н, т, *J* 6.7, OCH₂CH₂), 3.44–3.50 (2 Н, м, CH₂OCH₂CH₂), 3.57–3.77 (5 Н, м, СНОAll, N⁺CH₂CH₂OH, CH₂CH₂N⁺), 4.05–4.17 (5 Н, м, СНН_аСО, OCH₂CH=CH₂, N⁺CH₂CH₂OH), 4.25 (1 Н, дд, *J* 6.9, 11.6, СНН_бСО), 5.16 (1 Н, ддт, *J* 1.3, 1.7, 10.3, OCH₂CH=CH_а), 5.27 (1 Н, ддт, *J* 1.7, 1.7, 17.2, OCH₂CH=CH_б), 5.87 (1 Н, ддт, *J* 5.7, 10.3, 17.2, OCH₂CH=CH₂).

rac-1-Октадецил-2-этил-3-[11-(*N*-трет-бутилоксикарбонил)аминоундеcanoил]глицерин (IVa). К раствору 0.24 г (0.8 ммоль) 11-Вос-аминоундекановой кислоты в 1.2 мл безводного пиридина добавляли 0.19 г (0.96 ммоль) DCC, а затем 0.2 г (0.54 ммоль) *rac*-1-октадецил-2-этилглицерина (Ia); смесь выдерживали 1.5 ч при 25°C, упаривали, остаток растворяли в 8 мл хлороформа и отфильтровывали нерастворившуюся дициклогексилмочевину, операцию повторяли 3 раза. Вещество очищали хроматографией на силикагеле, элюируя смесью хлороформ–метанол (20 : 1). Выход 0.24 г (68%), *R_f* 0.45 (В); масс-спектр, *m/z*: 556.8 [*M* – Вос]⁺, 678.9 [*M* + Na]⁺; ¹H-ЯМР: 0.86 (3 Н, т, *J* 6.6, (CH₂)₁₅CH₃), 1.17 (3 Н, т, *J* 6.7, OCH₂CH₃), 1.23–1.31 (42 Н, м, (CH₂)₁₅CH₃, (CH₂)₆), 1.42 (9 Н, с, C(CH₃)₃), 1.45–1.65 (6 Н, м, OCH₂CH₂, ОСОСН₂CH₂, CH₂CH₂N), 2.30 (2 Н, т, *J* 7.3, ОСОСН₂), 3.00–3.13 (2 Н, м, CH₂N), 3.35–3.49 (4 Н, м, CH₂OCH₂CH₂), 3.61 (2 Н, кв, *J* 6.7, OCH₂CH₃), 3.57–3.65 (1 Н, м, СНОEt; перекрывается кв 3.61), 4.07 (1 Н, дд, *J* 5.6, 11.8, СНН_аСО), 4.22 (1 Н, дд, *J* 4.2, 11.8, СНН_бСО), 4.39–4.56 (1 Н, м, NH).

rac-1-Октадецил-2-аллил-3-[11-(*N*-трет-бутилоксикарбонил)аминоундеcanoил]глицерин (IVб) получали, как описано для вещества (IVa), из 0.32 г (1.05 ммоль) 11-Вос-аминоундекановой кислоты, 0.26 г (1.26 ммоль) DCC и 0.27 г (0.7 ммоль) *rac*-1-октадецил-2-аллилглицерина (Iб). Выход 0.36 г (64%), *R_f* 0.45 (В); масс-спектр, *m/z*: 668.1 [*M*⁺], 690.1 [*M* + Na]⁺; ¹H-ЯМР: 0.86 (3 Н, т, *J* 7.0, (CH₂)₁₅CH₃), 1.21–1.33 (42 Н, м, (CH₂)₁₅CH₃, (CH₂)₆), 1.41 (9 Н, с, C(CH₃)₃), 1.45–1.65 (6 Н, м, OCH₂CH₂, ОСОСН₂CH₂, CH₂CH₂N), 2.30 (2 Н, т, *J* 7.7, ОСОСН₂), 3.01–3.15 (2 Н, м, CH₂N), 3.41 (2 Н, т, *J* 6.7, OCH₂CH₂),

3.45–3.50 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.64–3.72 (1 Н, м, CHOAll), 4.08 (1 Н, дд, J 5.7, 11.6, CHN_aOCO), 4.10 (2 Н, ддт, J 1.3, 1.7, 5.7, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.22 (1 Н, дд, J 4.2, 11.6, CHN_bOCO), 4.42–4.52 (1 Н, м, NH), 5.15 (1 Н, ддт, J 1.3, 1.7, 10.3, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHN}_a$), 5.25 (1 Н, ддт, J 1.7, 1.7, 17.2, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHN}_b$), 5.86 (1 Н, ддт, J 5.7, 10.3, 17.2, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

rac-1-Октадецил-2-этил-3-[6-(*N*-трет-бутил-оксикарбонил)аминогексаноил]глицерин (IVв) получали в условиях синтеза соединения (IVа), исходя из 0.18 г (0.48 ммоль) *rac*-1-октадецил-2-этилглицерина (Iа), 0.15 г (0.63 ммоль) 6-Вос-аминогексановой кислоты и 0.15 г (0.75 ммоль) DCC. Выход 0.18 г (63%), R_f 0.53 (В); масс-спектр, m/z : 587.1 [$M - \text{H}$]⁺; ¹H-ЯМР: 0.85 (3 Н, т, J 6.4, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.16 (3 Н, т, J 7.3, OCH_2CH_2), 1.20–1.29 (32 Н, м, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.41 (9 Н, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.47–1.65 (6 Н, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.31 (2 Н, т, J 7.3, $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$), 3.02–3.12 (2 Н, м, CH_2N), 3.41 (2 Н, т, J 6.8, OCH_2CH_2), 3.42–3.47 (2Н, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.60 (2 Н, кв, J 7.3, OCH_2CH_3), 3.54–3.66 (1 Н, м, CHOEt ; перекрывается кв 3.60), 4.06 (1 Н, дд, J 5.6, 11.5, CHN_aOCO), 4.22 (1 Н, дд, J 4.3, 11.9, CHN_bOCO), 4.46–4.57 (1 Н, м, NH).

rac-1-Октадецил-2-аллил-3-[6-(*N*-трет-бутилоксикарбонил)аминогексаноил]глицерин (IVг) получали в условиях синтеза соединения (IVа), исходя из 0.15 г (0.4 ммоль) *rac*-1-октадецил-2-аллилглицерина (Iб), 0.14 г (0.6 ммоль) 6-Вос-аминогексановой кислоты и 0.15 г (0.75 ммоль) DCC. Выход 0.13 г (55%), R_f 0.53 (В); масс-спектр, m/z : 697.3 [M]⁺, 620.1 [$M + \text{Na}$]⁺; ¹H-ЯМР: 0.86 (3 Н, т, J 6.8, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.19–1.31 (32 Н, м, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.42 (9 Н, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.46–1.75 (6 Н, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.31 (2 Н, т, J 7.3, $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$), 3.02–3.14 (2 Н, м, CH_2N), 3.36–3.75 (5 Н, м, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$, CHOAll), 4.02–4.15 (3 Н, м, CHN_aOCO , $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.23 (1 Н, дд, J 4.3, 11.9, CHN_bOCO), 4.46–4.54 (1 Н, м, NH), 5.11–5.32 (2 Н, м, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.78–6.01 (1 Н, м, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$).

rac-1-Октадецил-2-этил-3-(11-аммонiuндеканоил)глицерин, трифторацетат (Va). К раствору 0.19 г (0.29 ммоль) соединения (IVа) в 1 мл хлороформа добавили 0.2 мл трифторуксусной кислоты; смесь перемешивали 1.5 ч при 40°C. Остаток после удаления растворителя хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя вещество смесью хлороформ–метанол (7 : 1). Выход 0.17 г (87%), R_f 0.42 (Г); масс-спектр, m/z : 556.2 [M]⁺; ¹H-ЯМР: 0.85 (3 Н, т, J 6.5, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.17 (3 Н, т, J 7.0, OCH_2CH_3), 1.21–1.36 (42 Н, м, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6$), 1.48–1.69 (6 Н, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2.30 (2 Н, т, J 7.3, $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$), 2.82–2.95 (2 Н, м, CH_2NH_3^+), 3.41 (2 Н, т, J 6.8, OCH_2CH_2), 3.43–3.48 (2 Н, м,

$\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.61 (2 Н, кв, J 7.0, OCH_2CH_3), 3.58–3.65 (1 Н, м, CHOEt ; перекрывается кв 3.61), 4.07 (1 Н, дд, J 5.8, 11.6, CHN_aOCO), 4.23 (1 Н, дд, J 4.2, 11.6, CHN_bOCO), 7.84 (3 Н, уш.с, NH_3^+).

rac-1-Октадецил-2-аллил-3-(11-аммонiuндеканоил)глицерин, трифторацетат (Vб) получали, как описано для вещества (Va), из 0.35 г (1.01 ммоль) соединения (IVб) и 0.2 мл трифторуксусной кислоты. Выход 0.21 г (81%), R_f 0.42 (Г); масс-спектр, m/z : 568 [$M - \text{H}$]⁺, 569.1 [M]⁺; ¹H-ЯМР: 0.86 (3 Н, т, J 7.0, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.21–1.34 (42 Н, м, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6$), 1.54–1.68 (6 Н, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$), 2.30 (2 Н, т, J 7.7, $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$), 2.83–2.96 (2 Н, м, CH_2NH_3^+), 3.41 (2 Н, т, J 6.8, OCH_2CH_2), 3.45–3.50 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.64–3.72 (1 Н, м, CHOAll), 4.08 (1 Н, дд, J 5.7, 11.6, CHN_aOCO), 4.10 (2 Н, ддт, J 1.3, 1.7, 5.7, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.22 (1 Н, дд, J 4.2, 11.6, CHN_bOCO), 5.15 (1 Н, ддт, J 1.3, 1.7, 10.3, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHN}_a$), 5.25 (1 Н, ддт, J 1.7, 1.7, 17.2, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CHN}_b$), 5.86 (1 Н, ддт, J 5.7, 10.3, 17.2, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.84 (3 Н, уш.с, NH_3^+).

rac-1-Октадецил-2-этил-3-(6-аммонiuгексаноил)глицерин, трифторацетат (Vв) получали в условиях синтеза соединения (Va), исходя из 0.14 г (0.24 ммоль) Вос-производного (IVв) и 0.15 мл трифторуксусной кислоты; хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью хлороформ–метанол (10 : 1). Выход 0.12 г (80%), R_f 0.2 (Д); масс-спектр, m/z : 556.2 [M]⁺, 557.3 [$M + \text{H}$]⁺; ¹H-ЯМР: 0.86 (3 Н, т, J 6.8, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.17 (3 Н, т, J 7.0, OCH_2CH_3), 1.20–1.30 (32 Н, м, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.48–1.75 (6 Н, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.29 (2 Н, т, J 7.3, $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$), 2.82–2.95 (2 Н, м, CH_2NH_3^+), 3.41 (2 Н, т, J 6.4, OCH_2CH_2), 3.42–3.50 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.60 (2 Н, кв, J 7.0, OCH_2CH_3), 3.56–3.66 (1 Н, м, CHOEt ; перекрывается кв 3.60), 4.05 (1 Н, дд, J 5.6, 11.5, CHN_aOCO), 4.20 (1 Н, дд, J 3.8, 11.5, CHN_bOCO), 8.1 (3 Н, уш.с, NH_3^+).

rac-1-Октадецил-2-аллил-3-(6-аммонiuгексаноил)глицерин, трифторацетат (Vг) получали в условиях синтеза соединения (Va), исходя из 0.1 г (0.16 ммоль) Вос-производного (IVг) и 0.1 мл трифторуксусной кислоты; хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью хлороформ–метанол (10 : 1). Выход 0.08 г (78%), R_f 0.2 (Д); масс-спектр, m/z : 568 [$M - \text{H}$]⁺, 569.1 [M]⁺; ¹H-ЯМР: 0.85 (3 Н, т, J 6.8, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.19–1.31 (32 Н, м, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.47–1.77 (6 Н, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.32 (2 Н, т, J 6.8, $\text{OSOCCH}_2\text{CH}_2$), 2.86–2.97 (2 Н, м, CH_2NH_3^+), 3.40 (2 Н, т, J 6.8, OCH_2CH_2), 3.42–3.50 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.58–3.71 (1 Н, м, CHOAll), 4.03–4.13

(3 Н, м, CHN_aOCO , $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_b$), 4.21 (1 Н, дд, J 4.3, 11.5, CHN_bOCO), 5.15 (1 Н, ддт, J 1.3, 1.7, 10.2, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_a$), 5.26 (1 Н, ддт, J 1.7, 1.7, 17.5, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_b$), 5.87 (1 Н, ддт, J 5.6, 10.2, 17.5, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.25 (3 Н, уш.с, NH_3^+).

rac-1-Октадецил-2-этил-3-(6-сукцивиламидо-гексаноил)глицерин (VIa). К раствору 0.11 г (0.19 ммоль) соединения (Vb) в 0.4 мл безводного хлороформа добавили 0.14 мл (9.9 ммоль) триэтиламина, перемешивали смесь 20 мин при 0°C и 1 ч при 20°C, затем упарили. Остаток растворили в 0.2 мл хлороформа, добавили 0.04 г (0.39 ммоль) янтарного ангидрида, 0.3 мл DMSO и каталитическое количество DMAP. Выдерживали реакционную смесь 5 ч при 80°C, затем добавляли 25 мл хлороформа и промывали водой (4 × 15 мл), сушили Na_2SO_4 . Остаток после удаления растворителя хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя вещество смесью хлороформ–метанол (20 : 1). Выход 0.08 г (67.8%), R_f 0.7 (Г); масс-спектр, m/z : 608.1 [$M + \text{Na}$]⁺; ¹H-ЯМР: 0.85 (3 Н, т, J 6.8, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.16 (3 Н, т, J 7.3, OCH_2CH_3), 1.19–1.33 (32 Н, м, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.40–1.68 (6 Н, м, OCH_2CH_2 , $\text{OCOCCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.32 (2 Н, т, J 7.3, $\text{OCOCCH}_2\text{CH}_2$), 2.42–2.51 (2 Н, м, NCOCH_2), 2.61–2.70 (2 Н, м, CH_2COOH), 3.18–3.29 (2 Н, м, CH_2N), 3.38–3.48 (4 Н, м, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 3.56–3.68 (3 Н, м, OCH_2CH_3 , CHOEt), 4.07 (1 Н, дд, J 5.6, 11.9, CHN_aOCO), 4.23 (1 Н, дд, J 4.3, 11.5, CHN_bOCO), 6.05–6.16 (1 Н, м, NH).

rac-1-Октадецил-2-аллил-3-(6-сукцивиламидо-гексаноил)глицерин (VIb) получали в условиях синтеза соединения (VIa), исходя из 0.08 г (0.13 ммоль) Вос-производного (Vg), 0.1 мл триэтиламина и 0.026 г (0.26 ммоль) янтарного ангидрида. Выход 0.05 г (65.4%), R_f 0.7 (Г); ¹H-ЯМР: 0.86 (3 Н, т, J 6.8, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.18–1.31 (32 Н, м, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.45–1.70 (6 Н, м, OCH_2CH_2 , $\text{OCOCCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.32 (2 Н, т, J 7.2, $\text{OCOCCH}_2\text{CH}_2$), 2.44–2.52 (2 Н, м, NCOCH_2), 2.62–2.71 (2 Н, м, CH_2COOH), 3.19–3.30 (2 Н, м, CH_2N), 3.42 (2 Н, т, J 6.8, OCH_2CH_3), 3.44–3.50 (2 Н, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.62–3.74 (1 Н, м, CHOAll), 4.04–4.14 (3 Н, м, CHN_aOCO , $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.24 (1 Н, дд, J 3.8, 11.5, CHN_bOCO), 5.16 (1 Н, ддт, J 1.3, 1.7,

10.3, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_a$), 5.26 (1 Н, ддт, J 1.7, 1.7, 17.1, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_b$), 5.88 (1 Н, ддт, J 5.6, 10.2, 17.5, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.99–6.10 (1 Н, м, NH).

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований гранты № 01-03-33234, 00-15-866, 03-03-32482, а также при поддержке грантов “Научные исследования Высшей школы по приоритетным направлениям науки и техники”, подраздел “Лекарственные и биологически активные вещества” № 203.05.04.005, “Проведение совместных фундаментальных исследований на базе учебно-научного центра по физиологически активным веществам” № ИО563 и гранта Президента РФ по поддержке ведущих научных школ России № НШ-2013.2003.3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fuhrhop J.H., Tank H.* // Chem. Phys. Lipids. 1987. V. 43. P. 193–199.
2. *Grumpton S.G., Goz B., Ishaq K.S.* // Anticancer Res. 1988. V. 8. P. 1361–1365.
3. *Константинова И.Д., Серебренникова Г.А.* // Успехи химии. 1996. Т. 65. С. 581–598.
4. *Константинова И.Д., Зайцева Н.М., Ушакова И.П., Серебренникова Г.А.* // Изв. АН. Серия хим. 1994. № 10. С. 1826–1829.
5. *Ballas N., Zakai N., Sela I., Loyter A.* // Biochim. Biophys. Acta. 1988. V. 939. P. 8–18.
6. *Innes C.L., Smith P.B., Lanqenbach R., Tindall K.R., Boone L.R.* // J. Virol. 1990. V. 64. P. 957–964.
7. *Duzgunes N., Goldstein J.A., Friend D.S., Felgner P.L.* // Biochemistry. 1989. V. 28. P. 9179–9184.
8. *Саблина М.А., Ушакова И.П., Серебренникова Г.А.* // Хим.-фарм. журн. 1993. Т. 27. С. 3–13.
9. *Marasco 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.
10. *Goddard J., Coste H., Vilgrain I., Chambaz E., Driguez H.* // Lipids. 1992. V. 27. P. 331–336.
11. *Маслов М.А., Сычева Е.В., Морозова Н.Г., Серебренникова Г.А.* // Изв. АН. Серия хим. 2000. № 3. С. 485–500.
12. *Kertscher P., Ruger H.-J., Gawrisch K., Nuhn P.* // Pharmazie. 1980. V. 35. H. 1. S. 10–14.
13. *Heyes J.A., Niculescu-Duvaz D., Cooper R.G., Springer C.J.* // J. Med. Chem. 2002. V. 45. P. 105–114.

Synthesis of Alkyl Glycerolipids with Functional Groups in Their Polar Heads

N. V. Plyavnik[#], M. A. Maslov, and G. A. Serebrennikova

[#] Phone: +7 (095) 434-8544; e-mail: httos.mitht@g23.relcom.ru

Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology, pr. Vernadskogo 86, Moscow, 119571 Russia

A number of alkyl glycerolipids with short-chain substituents at the C2 atom of glycerol and functional groups (carboxy and amino) in the polar head were synthesized. Cationic alkyl glycerolipids with a hydroxyl function in the hydrophilic moiety were also obtained. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 5; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: alkyl glycerolipids, cationic lipids