

А. И. БАШКАТОВА, Г. В. СМЕРНОВА, В. Н. ВОЛЫНСКАЯ,
В. И. ШВЕЦ, Р. П. ЕВСТИГНЕЕВА

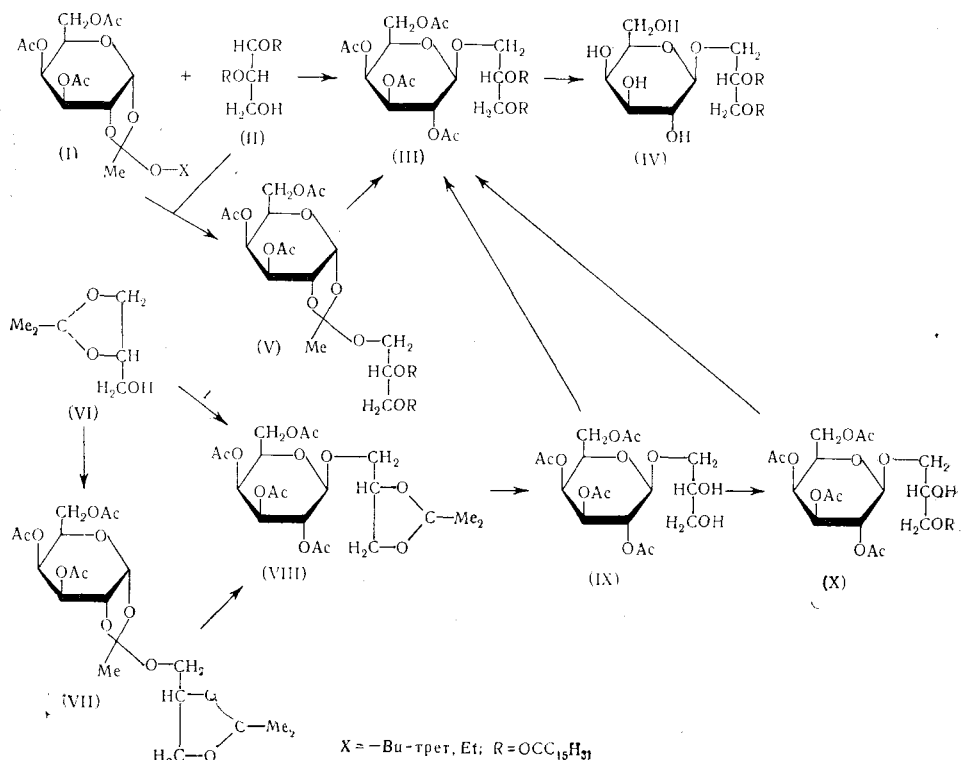
СИНТЕЗ ГАЛАКТОЗИЛДИГЛИЦЕРИДА

(Представлено академиком Ю. А. Овчинниковым 12 III 1971)

Проблема синтеза гликозилдиглицеридов природного строения обусловлена участием этих соединений, как структурных компонентов клеточных мембран, в важных биохимических процессах клетки ⁽¹⁾. При химическом подходе к созданию гликозилдиглицеридов необходимы мягкие стереоспецифические методы, учитывающие как природу и труднодоступность агликона, так и полифункциональность углеводной части молекулы. Метод Кенигса — Кнорра, широко используемый для синтеза 1,2-транс-гликозидов, имеет определенные ограничения в применении к стерически затрудненным спиртам, вследствие чего стереоспецифичность данного метода снижается ⁽²⁾.

Для стереонаправленного синтеза гликозилдиглицеридов нами применен ортоэфирный метод построения 1,2-транс-гликозидной связи ⁽³⁾. В плане нахождения оптимального варианта получения моногликозилдиглицеридов разработаны две схемы синтеза 1,2-ди-О-пальмитоил-3-О-(β-D-галактопиранозил)-sn-глицерина (IV).

Первый путь основан на реакции конденсации 1,2-диглицерида (II) ⁽³⁾ с эквимольным количеством ортоацетата моносахарида (I, X = трет.-Bu) ⁽⁴⁾. При проведении конденсации в условиях гликозилирования (каталитические количества перхлората лутидиния, кипящий хлорбензол,



азеотропная отгонка отщепляющегося низкомолекулярного спирта) ⁽⁵⁾ реакция идет в сторону образования ацетилированного 1,2-транс-гликозида (III). Хроматографией на кремневой кислоте из реакционной массы выделен 1,2-ди-О-пальмитоил-3-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-sn-глицерин (III) (выход 37%), т. пл. 45—46° (из метилового спирта), $[\alpha]_D^{20} -0,61^\circ$ ($C = 0,32$, в хлороформе), R_f 0,50 (SiO_2 , гексан — эфир, 1 : 1), и-к. спектр (cm^{-1}) : 1740 ($C=O$ в $COOR$), 900 (пиранозное кольцо), спектр я.м.р. (м.д.) : δ 2,10 (4 $OSCH_3$), 4,52 ($J_{1,2} = 8$ гц)).

Разновидностью этой схемы является двухстадийное гликозилирование с выделением промежуточного ортоэфира (V), изомерного гликозиду (III). При этом реакция конденсации 1,2-ди-О-пальмитоил-sn-глицерина (II) с ортоацетатом галактозы (I, $X = Et$) проводилась в условиях переэтерификации (каталитические количества *n*-толуолсульфокислоты, кипящий дихлорэтан, азеотропная отгонка низкомолекулярного спирта) ⁽⁶⁾. В результате реакции получена и очищена хроматографией на окиси алюминия третьей степени активности 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-О-(1',2'-ди-О-пальмитоил-sn-глицерил-3'-О-ортоацетил)-α-D-галактопираноза (V) (выход 41,4%, т.пл. 35—36° (из метилового спирта), $[\alpha]_D^{20} +38,2^\circ$ ($C = 0,26$, в хлороформе), R_f 0,60 (SiO_2 , гексан — эфир, 1 : 1), и-к. спектр (cm^{-1}) : 1740 ($C=O$ в $COOR$), 910 (пиранозное кольцо), я.м.р. спектр (м.д.) : δ 1,70 (эндо- $C-CH_3$), 2,10 (3 $OSCH_3$)). Изомеризация ортоэфира (V) в гликозид (III) осуществлялась нами в кипящем дихлорэтано в присутствии каталитических количеств перхлората 2,2'-дипиридила ⁽⁷⁾. С помощью хроматографии на окиси алюминия третьей степени активности из реакционной смеси выделен галактозилдиглицерид (III) (выход 40,25%, т.пл. 49—50°, $[\alpha]_D^{20} -0,45^\circ$). Остальные характеристики полностью совпадают с данными для соединения (III), полученного по схеме прямого гликозилирования.

Второй путь предполагает построение гликозидной структуры сахар — глицерин, а затем введение в молекулу гликозилглицерина остатков жирных кислот. В результате реакции конденсации 1,2-О-изопропилиден-sn-глицерина (VI) ⁽⁸⁾ с эквивалентным количеством этилортоацетата галактозы (I, $X = Et$) ⁽²⁾ в условиях прямого гликозилирования, описанных для схемы А, получен 1,2-О-изопропилиден-3-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-sn-глицерин (VIII) с выходом 10%, что гораздо ниже, чем в случае ортоацетатов глюкозы (46,3%) и маннозы (47,2%). С целью увеличения выхода основного соединения (VIII) нами предложено использовать в качестве исходного вещества 3,4,6-три-О-ацетил-1,2-О-(1',2'-О-изопропилиден - sn - глицерил-3'-О-ортоацетил)-α-D-галактопиранозу (VII), полученную подобно простым ортоэфирам ⁽²⁾ из соответствующей ацилгалогенозы и 1,2-изопропилидин-sn-глицерина (VI).

Хроматографией на окиси алюминия третьей степени активности ортоацетат (VII) выделен из реакционной смеси с выходом 50,2% (маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +70,3^\circ$ ($C = 0,60$, в хлороформе), R_f 0,50 (SiO_2 , хлороформ — ацетон, 95 : 5), и-к. спектр (cm^{-1}) : 1750 ($C=O$ в ацетатах), 910 (пиранозное кольцо), спектр я.м.р. (м.д.) : δ 1,70 (эндо- $C-CH_3$); 2,10 (3 $OSCH_3$)).

Изомеризация ортоэфира (VII) в галактозилглицерин (VIII) проводилась подобно превращению ортоэфира (V) в гликозид (III). В результате реакции получен и очищен хроматографией на кремневой кислоте 1,2-О-изопропилиден-3-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил) - sn-глицерин (VIII) (выход 45,5%, маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} -6,3^\circ$ ($C = 0,21$, в хлороформе), R_f 0,33 (SiO_2 , хлороформ — ацетон, 95 : 5), и-к. спектр (cm^{-1}) : 1750 ($C=O$ в ацетатах), 900 (пиранозное кольцо), спектр я.м.р. (м.д.) : δ 2,00 (4 $OSCH_3$), 4,52 ($J_{1,2} = 7$ гц)).

Снятие изопропилиденовой защиты соединения (VIII) осуществлялось 50% уксусной кислотой при 18—20° в течение 15 час., после чего из реакционной смеси хроматографией на кремневой кислоте был выделен

1-О-(2',3',4',6'-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозил)-sn-глицерин (IX) (выход 86,2%, маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} -5,9^\circ$ ($C = 0,17$, в хлороформе), R_f 0,50 (SiO₂, хлороформ — ацетон 1 : 1), и.к. спектр (см⁻¹) : 3400 (ОН), 1750 (C=O в ацетатах), 910 (пиранозное кольцо), спектр я.м.р. (м.д.) : δ 2 (4 ОСН₃), 4,52 ($J_{1'2'} = 7$ гц)).

Ацилирование галактозилглицерина (IX) проводилось хлорангидридом пальмитиновой кислоты в присутствии пиридина. Степень этерификации определяется температурным режимом реакции.

Хроматографически показано, что при 55° в бензоле в реакционной смеси образуется только моноацильное производное (X). Проведение реакции в кипящем толуоле позволяет синтезировать с количественным выходом галактозилдиглицерид (III), а также

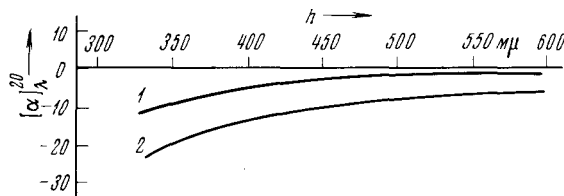


Рис. 1. Кривые д.о.в. 1-тетраацетат-галактозилдиглицерида (III), 2-галактозилдиглицерида (IV)

же доацилировать монопальмитиновое производное (X). Полученный в результате реакции и очищенный хроматографией на кремневой кислоте диэтилгалактозил (III) с выходом 92,6% (т.пл. 45—46°, $[\alpha]_D^{20} -0,63^\circ$) по остальным характеристикам полностью совпадает с аналогичным соединением (III), синтезированным по первому пути.

Ацетильные группы галактозида (III) удалялись гидразин-гидратом в 85% спирте. В результате реакции после кристаллизации из спирта получен 1,2-ди-О-пальмитоил-3-О-(β-D-галактопиранозил)-sn-глицерин (IV) (выход 82,7%, т. пл. 134—135°, $[\alpha]_D^{20} -6,53^\circ$ ($C = 0,71$, в хлороформе), R_f 0,50 (SiO₂, хлороформ — метанол — вода, 40 : 5 : 5), и.к. спектр (см⁻¹) : 3450, 3340 (ОН), 1735 (C=O в пальмитатах), 920 (пиранозное кольцо), 900 (C—H при β-аномерном центре), спектр я.м.р. (м.д.) : δ 4,62 ($J_{1'2'} = 5,8$ гц)).

1,2-Транс-конфигурация гликозидной связи галактозилдиглицерида (IV) подтверждена физико-химическими методами. Кривая дисперсии оптического вращения (д.о.в.) (рис. 1) носит плавный отрицательный характер, в и.к. спектре обнаружена полоса поглощения при 900 см⁻¹, что характерно для β-гликозидов, в я.м.р. спектре сигнал аномерного протона проявляется в виде дублета при δ 4,62 м.д. с $J_{1'2'} = 5,8$ гц (спин-спиновое взаимодействие двух аксиальных протонов) ⁽⁸⁾, что также говорит о β-конфигурации при аномерном центре.

Две схемы получения 1,2-транс-гликозидов, разработанные нами, могут иметь самостоятельное значение в зависимости от цели синтеза.

Метод прямого гликозилирования с использованием 1,2-диглицеридов является удобным для получения насыщенных гликозилдиглицеридов. Для синтеза диглицеридсахаров разнокислотных, а также различной степени ненасыщенности более применим способ на основе 1,2-О-изопропилиден-sn-глицерина.

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

Поступило
12 III 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ W. Lennarz, Adv Lipids Res., 4, 209 (1966); Л. Д. Бергельсон, Усп. совр. биол., 64, 355 (1967).
- ² N. K. Kochetkov, A. Ya. Khorlin, A. F. Voschkov, Tetrahedron, 23, 693 (1967).
- ³ Э. Г. Желвакова, Г. В. Смирнова и др., Журн. орг. хим., 6, 1992 (1970).
- ⁴ А. Ф. Бочков, Т. А. Соколовская, Н. К. Кочетков, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 1570.
- ⁵ Н. К. Кочетков, А. Ф. Бочков, Т. А. Соколовская, ДАН, 187, 96 (1969).
- ⁶ А. Ф. Бочков, В. И. Сняtkова, Н. К. Кочетков, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 2684.
- ⁷ А. Ф. Бочков, А. Ч. Джейн, Н. К. Кочетков, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 1143.
- ⁸ Г. В. Смирнова, А. И. Башкатова и др., Журн. орг. хим., 6, 1756 (1970).