

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

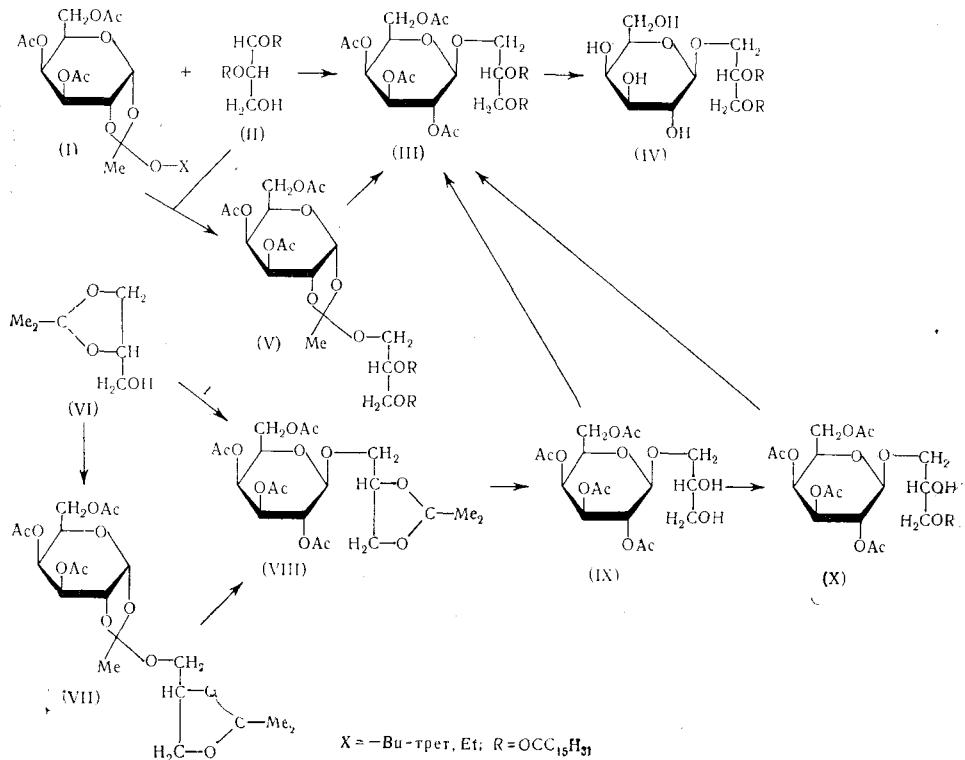
**СИНТЕЗ ГАЛАКТОЗИЛДИГЛИЦЕРИДА**

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

Проблема синтеза гликозиддиглициеридов природного строения обусловлена участием этих соединений, как структурных компонентов клеточных мембран, в важных биохимических процессах клетки<sup>(1)</sup>. При химическом подходе к созданию гликозиддиглициеридов 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<sup>(2)</sup>.

Для стереонаправленного синтеза гликозиддиглициеридов нами применен ортоэфирный метод построения 1,2-транс-гликозидной связи<sup>(2)</sup>. В плане нахождения оптимального варианта получения моногликозиддиглициеридов разработаны две схемы синтеза 1,2-ди-O-пальмитоил-3-O-(β-D-галактопиранозил)-sn-глицерина (IV).

Первый путь основан на реакции конденсации 1,2-диглициерода (II) (3) с эквимолярным количеством ортоацетата моносахарида (I, X = трет.-Bu) (4). При проведении конденсации в условиях гликозилирования (катализитические 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-O-пальмитоил-3-O-(2',3',4',6'-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-галактоцирапнозил-sn-глицерин (III) (выход 37%), т. пл. 45–46° (из метилового спирта),  $[\alpha]_D^{20} -0,61^\circ$  ( $C = 0,32$ , в хлороформе),  $R_f 0,50$  ( $\text{SiO}_2$ , гексан — эфир, 1 : 1), и.-к. спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1740 ( $\text{C=O}$  в  $\text{COOR}$ ), 900 (пиранозное кольцо), спектр я.м.р. (м.д.) :  $\delta$  2,10 (4  $\text{OCCH}_3$ ), 4,52 ( $J_{1,2} = 8$  Гц).

Разновидностью этой схемы является двухстадийное гликозилирование с выделением промежуточного ортоэфира (V), изомерного гликозида (III). При этом реакция конденсации 1,2-ди-O-пальмитоил-sn-глицерина (II) с ортоацетатом галактозы (I,  $X = \text{Et}$ ) 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-O-ацетил-1,2-O-(1',2'-ди-O-пальмитоил-sn-глицерил-3'-O-ортоАцетил)- $\alpha$ -D-галактопираноза (V) (выход 41,4%, т.пл. 35–36° (из метилового спирта),  $[\alpha]_D^{20} +38,2^\circ$  ( $C = 0,26$ , в хлороформе),  $R_f 0,60$  ( $\text{SiO}_2$ , гексан — эфир, 1 : 1), и.-к. спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1740 ( $\text{C=O}$  в  $\text{COOR}$ ), 910 (пиранозное кольцо), я.м.р. спектр (м.д.) :  $\delta$  1,70 (эндо- $\text{C}-\text{CH}_3$ ), 2,10 (3  $\text{OCCH}_3$ )). Изомеризация ортоэфира (V) в гликозид (III) осуществлялась нами в кипящем дихлорэтане в присутствии каталитических количеств перхлората 2,2'-диширидила (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-O-изопропилен-sn-глицерина (VI) (8) с эквивалентным количеством этилортоАцетата галактозы (I,  $X = \text{Et}$ ) (2) в условиях прямого гликозилирования, описанных для схемы А, получен 1,2-O-изопропилен-3-O-(2',3',4',6'-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-галактоцирапнозил)-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-O-ацетил-1,2-O-(1',2'-O-изопропилен-sn-глицерил-3'-O-ортоАцетил)- $\alpha$ -D-галактоцирапнозу (VII), полученную подобно простым ортоэфирам (2) из соответствующей ацилгалогенозы и 1,2-изопропилен-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),  $R_f 0,50$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ — ацетон, 95 : 5), и.-к. спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1750 ( $\text{C=O}$  в ацетатах), 910 (пиранозное кольцо), спектр я.м.р. (м.д.) :  $\delta$  1,70 (эндо- $\text{C}-\text{CH}_3$ ); 2,10 (3  $\text{OCCH}_3$ )).

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-O-изопропилен-3-O-(2',3',4',6'-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-галактоцирапнозил)-sn-глицерин (VIII) (выход 45,5%, маслообразное вещество,  $[\alpha]_D^{20} -6,3^\circ$  ( $C = 0,21$ , в хлороформе),  $R_f 0,33$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ — ацетон, 95 : 5), и.-к. спектр ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1750 ( $\text{C=O}$  в ацетатах), 900 (пиранозное кольцо), спектр я.м.р. (м.д.) :  $\delta$  2,00 (4  $\text{OCCH}_2$ ), 4,52 ( $J_{1,2} = 7$  Гц)).

Снятие изопропиленовой 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-O-(2',3',4',6'-тетра-O-ацетил- $\beta$ -D-галактоциранозил)-sn-глицерин (IX) (выход 86,2%, маслообразное вещество,  $[\alpha]_D^{20} -5,9^\circ$  ( $C = 0,17$ , в хлороформе),  $R_f 0,50$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ — ацетон 1 : 1), и.-к. спектр ( $\text{см}^{-1}$ ) : 3400 (OH), 1750 (C=O в ацетатах), 910 (пиранозное кольцо), спектр я.м.р. (м.д.) :  $\delta 2$  (4  $\text{OCCH}_3$ ), 4,52 ( $J_{1'2'} = 7 \text{ Гц}$ )).

Ацилирование галактозилглицерина (IX) проводилось хлорангидридом пальмитиновой кислоты в присутствии пиридина. Степень этерификации определяется температурным режимом реакции. Хроматографически показано, что при  $55^\circ$  в бензole в реакционной смеси образуется только моноацильное производное (X). Проведение реакции в кипящем толуоле позволяет синтезировать с количественным выходом галактозилдиглицерид (III), а также доацилировать монопальмитиновое производное (X). Полученный в результате реакции и очищенный хроматографией на кремневой кислоте дипальмитоилгалактозид (III) с выходом 92,6% (т.пл.  $45-46^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -0,63^\circ$ ) по остальным характеристикам полностью совпадает с аналогичным соединением (III), синтезированным по первому пути.

Ацильные группы галактозида (III) удалялись гидразин-гидратом в 85% спирте. В результате реакции после кристаллизации из спирта получен 1,2-ди-O-пальмитоил-3-O-( $\beta$ -D-галактоциранозил)-sn-глицерин (IV) (выход 82,7%, т. пл.  $134-135^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} -6,53^\circ$  ( $C = 0,71$ , в хлороформе),  $R_f 0,50$  ( $\text{SiO}_2$ , хлороформ — метанол — вода, 40 : 5 : 5), и.-к. спектр ( $\text{см}^{-1}$ ) : 3450, 3340 (OH), 1735 (C=O в пальмитатах), 920 (пиранозное кольцо), 900 (C—H при  $\beta$ -аномерном центре), спектр я.м.р. (м.д.) :  $\delta 4,62$  ( $J_{1'2'} = 5,8 \text{ Гц}$ )).

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  $900 \text{ см}^{-1}$ , что характерно для  $\beta$ -гликозидов, в я.м.р. спектре сигнал аниомерного протона проявляется в виде дублета при  $\delta 4,62$  м.д. с  $J_{1'2'} = 5,8 \text{ Гц}$  (спин-спиновое взаимодействие двух аксиальных протонов)<sup>(8)</sup>, что также говорит о  $\beta$ -конфигурации при аниомерном 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-O-изопропилиден-sn-глицерина.

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

Поступило  
12 III 1971

#### ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- <sup>1</sup> W. Lennartz, Adv. Lipids Res., 4, 209 (1966); Л. Д. Бергельсон. Усп. совр. биол., 64, 355 (1967). <sup>2</sup> Н. К. Кошетков, А. Я. Хорлин, А. Ф. Бочков, Tetrahedron, 23, 693 (1967). <sup>3</sup> Э. Г. Желвакова, Г. В. Смирнова и др., Журн. орг. хим., 6, 1992 (1970). <sup>4</sup> А. Ф. Бочков, Т. А. Соколовская, Н. К. Кошетков, Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, 1570. <sup>5</sup> Н. К. Кошетков, А. Ф. Бочков, Т. А. Соколовская, ДАН, 187, 96 (1969). <sup>6</sup> А. Ф. Бочков, В. И. Сняткова, Н. К. Кошетков, Изв. АН СССР, сер. хим., 1967, 2684. <sup>7</sup> А. Ф. Бочков, А. Ч. Джейн, Н. К. Кошетков, Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, 1143. <sup>8</sup> Г. В. Смирнова, А. И. Башкатова и др., Журн. орг. хим., 6, 1756 (1970).