



УДК 577.115:547.953.057

**СИНТЕЗ 1-(1-АЛКЕНИЛ)-2-АЦЕТИЛ-*sn*-ГЛИЦЕРО-3-
ФОСФОХОЛИНОВ, АЛЬДЕГИДОГЕННЫХ АНАЛОГОВ ФАКТОРА
АКТИВАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ***Гордеев К. Ю., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.**Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова*

Осуществлен синтез 1-(1-гексадеценил)- и 1-(1-октадеценил)-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолинов — альдегидогенных аналогов фактора активации тромбоцитов. Метод включает синтез рацемических фосфатидальхолинов, расщепление их фосфолипазой A_2 с целью стереического отбора природного энантиомера и последующее ацетилирование лизофосфатидальхолинов.

В последние годы синтезировано большое количество аналогов фактора активации тромбоцитов (ФАТ). Это обусловлено широким спектром их физиологической активности: тромбоцитарегулирующее действие, антигипертензивная активность, способность к инициации хемотаксиса и хемокинеза, медиация анафилаксии, противоопухолевое действие и пр. [1].

Нами осуществлен синтез альдегидогенных аналогов ФАТ по методу, включающему получение рацемических фосфатидальхолинов [2], расщепление их фосфолипазой A_2 и ацетилирование лизофосфатидальхолинов природной конфигурации. Необходимые для получения фосфатидальхолинов *rac*-1-(1-алкенил)-2-ацилглицерин синтезированы исходя из *rac*-1-(1-алкенил)глицерин [3] с использованием трифенилсилильной защитной группы для временного блокирования 3-гидроксигруппы. С этой целью *rac*-*цис*-1-(1-алкенил)глицерин (I) или (II) вводили во взаимодействие с трифенилхлорсиланом и ацетилировали миристоилхлоридом. Трифенилсилильную защитную группу удаляли затем действием водного раствора фторида аммония [4]. Полученные *rac*-*цис*-1-(1-гексадеценил- и 1-октадеценил)-2-миристоилглицерин (III), (IV) фосфорилировали по Брокерхофу [5] хлороксидом фосфора, а промежуточный хлорфосфат вводили во взаимодействие с *n*-толуолсульфонатом холина. Для выделения энантиомеров природной конфигурации полученные фосфатидальхолины (V), (VI) обрабатывали стереоспецифическим ферментом фосфолипазой A_2 (КФ 3.1.1.4) [6]. Полученные лизопроизводные (VII), (VIII) ацетилировали уксусным ангидридом в DMSO в присутствии анионита [7]. В результате были получены *цис*-1-(1-гексадеценил)-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (IX) и *цис*-1-(1-октадеценил)-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (X).

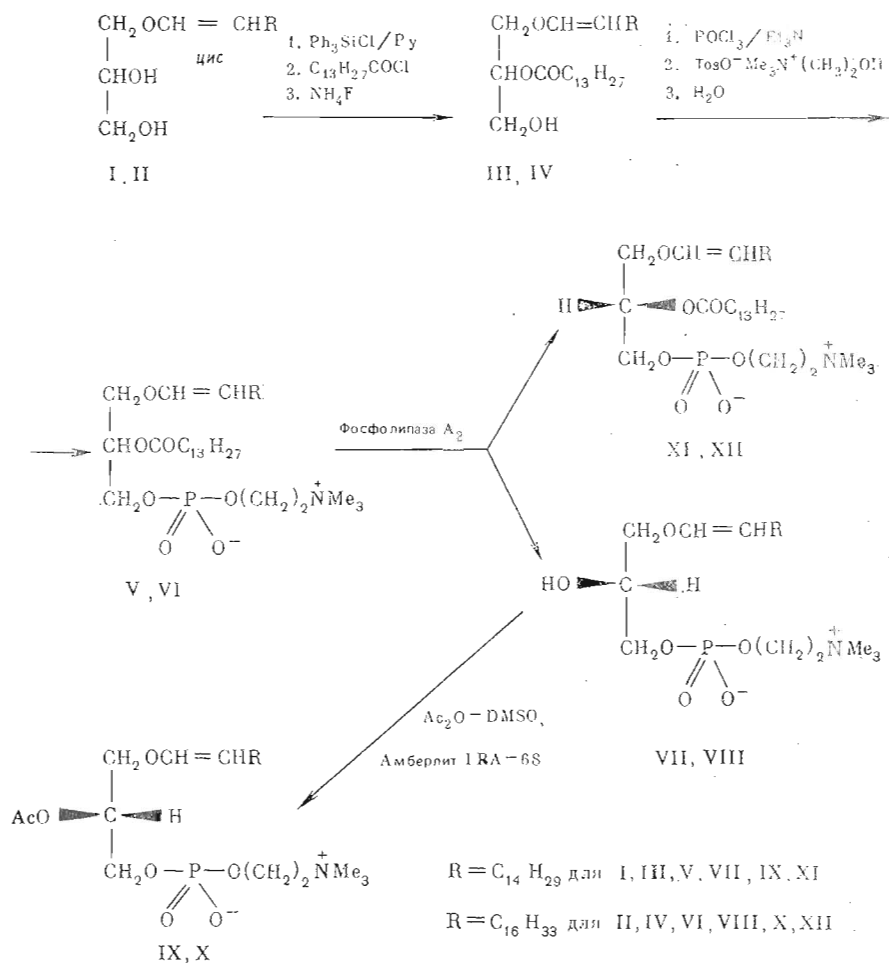
Структура и индивидуальность всех синтезированных соединений установлена методами элементного анализа, ИК-, 1H -ЯМР-спектроскопии; для оптически активных соединений получены данные ДОВ.

Исследования, проведенные на кафедре фармакологии ММСИ по изучению влияния синтезированных соединений на агрегационную способность тромбоцитов, показали, что полученные альдегидогенные аналоги ФАТ примерно в 10 000 раз менее активны, чем ФАТ.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на блоке Кофлера и исправлены. Данные ДОВ получены на спектрополяриметре Perkin — Elmer 241 MC (США) для 10% растворов с $CHCl_3$ — MeOH (4 : 1) при 20° С. ИК-спектры сняты в вазелиновом масле на приборе Shimadzu IR-435 (Япония), спектры 1H -ЯМР — в C^2HCl_3 на спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) при 250 МГц, ТСХ проводили на синдуфоле UV-254 (ЧССР)

Сокращения: DMSO — диметилсульфоксид, Ру — пиридин, TosO⁻ — *n*-толуолсульфонат-анион, Ph — фенил, ФАТ (латинская аббревиатура — PAF) — 1-алкил-2-ацетил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, Gго — глицерин.



R = C₁₄H₂₉ для I, III, V, VII, IX, XI

R = C₁₆H₃₃ для II, IV, VI, VIII, X, XII

в системе эфир – петролейный эфир, 1:1 (А); хлороформ – метанол – вода, 65:25:4 (Б), хлороформ – метанол – вода, 65:35:40 (В). Для колоночной хроматографии применяли силикагель L 40/100 мкм (Chemapol, ЧССР). Данные элементного анализа удовлетворительно соответствовали расчетным. Алкениловые эфиры (I) и (II) получены как описано ранее [3].

гас-цис-1-(1-Гексадеценил)-2-миристоилглицерин (III). К раствору 0,3 г *гас-цис-1-(1-гексадеценил)глицерина* (I) в смеси 5 мл сухого пиридина и 5 мл толуола прибавляли по каплям раствор 0,2 г трифенилхлорсилана в 5 мл толуола, перемешивали 30 мин при 0°С и добавляли при интенсивном перемешивании раствор 0,2 г миристоилхлорида в 5 мл толуола. Через 4 ч реакционную массу промывали водой, 2% раствором Na₂CO₃, водой (по 7 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали. Остаток растворяли в 5 мл пиридина, добавляли 0,5 г фторида аммония в 9 мл смеси ацетон – вода, 2:1, интенсивно перемешивали 1,5 ч, разбавляли 15 мл хлороформа, промывали водой (3×10 мл), высушивали Na₂SO₄ и упаривали. Вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте растворителей эфир – петролейный эфир (0:1) → (2:1). Выход 0,33 г (65%). R_f 0,56 (А); т.пл. 40,0–41,5°С. ИК (ν, см⁻¹): 3600, 3000, 1745, 1675, 1425, 1370, 730. ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 0,88 (т, CH₃), 1,26 (с, CH₂), 2,12 (с, OH), 3,60 (м, CH₂O), 4,47 (м, OCH=CH), 5,15 (м, CH Gro), 5,95 (д, J 6,1 Гц, OCH=CH).

гас-цис-1-(1-Октадеценил)-2-миристоилглицерин (IV) получен аналогично из *гас-цис-1-(1-октадеценил)глицерина* (II). Выход 64,7%. R_f 0,56 (А); т.пл. 42,5–43,0°С. ИК- и ¹H-ЯМР-спектры близки спектрам соединения (III).

гас-цис-1-(1-Гексадеценил)-2-миристоилглицеро-3-фосфохолин (V).

К раствору 66 мкл хлороксида фосфора в 0,2 мл хлороформа при 0° С покапляют при интенсивном перемешивании прибавляли раствор 0,33 г моноэфира (III) в 5 мл хлороформа и 83 мкл триэтиламина. Через 30 мин к смеси добавляли 1,5 мл пиридина, перемешивали 1 ч, добавляли 0,25 г *n*-толуолсульфоната холина и перемешивали 4 ч при 20° С. Реакционную массу разбавляли 5 мл хлороформа, прибавляли 0,01 мл воды и перемешивали 10 мин. Затем смесь промывали водой, 2% раствором Na₂CO₃, 2% HCl (по 4 мл), высушивали Na₂SO₄ и упаривали. Фосфатидальхонин (V) очищали колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте растворителей хлороформ — метанол (1:0) → (1:3). Выход 0,372 г (86%). *R_f* 0,37 (B); т.пл. 226–228° С. ИК (ν, см⁻¹): 3000, 1725, 1675, 1425, 1370, 1240, 1130, 1020, 730. ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 0,89 (т, CH₃), 1,25 (с, CH₂), 3,22 (с, N(CH₃)₃), 3,6 (м, CH₂O+CH₂N), 4,05 (м, POCH₂CH), 4,20 (м, CH₂CH₂N), 4,47 (м, OCH=CH), 5,21 (м, CH Gro), 5,93 (д, J 6,1 Гц, OCH=CH).

гас-цис-1-(1-Октадеценил)-2-миристоилглицеро-3-фосфохолин (VI) получен аналогично из алкенилового эфира (IV). Выход 85%. *R_f* 0,37 (B); т.пл. 230–231° С. ИК- и ¹H-ЯМР-спектры близки спектрам соединения (V).

цис-1-(1-Гексадеценил)-sn-глицеро-3-фосфохолин (VII). К раствору 0,3 г фосфатидальхонина (V) в 50 мл эфира добавляли раствор 1,5 мг фосфолипазы А₂ яда среднеазиатской кобры [8] в 5 мл буфера 50 мМ трис-HCl, pH 8,0; 25 мМ CaCl₂; 0,2 М NaCl; 1 мМ EDTA и интенсивно перемешивали 3 ч при 28–30° С. Осадок отделяли, промывали 100 мл эфира, растворяли в хлороформе и очищали колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте растворителей хлороформ — метанол (1:1) → (1:5). Лизофосфатидальхонин (VII) пересаждали из метанола эфиром. Выход 102 мг (99%). *R_f* 0,33 (B); т.пл. 251–253° С. ДОВ (длина волны, [α]²⁰, град): 589, -0,63; 579, -0,72; 546, -0,97; 436, -1,44; 407, -1,77; 366, -2,93. ИК (ν, см⁻¹): 3250, 3000, 1675, 1470, 1350, 1240, 1130, 1050, 730. ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 0,92 (т, CH₃), 1,26 (с, CH₂), 2,3 (с, OH), 3,22 (с, N(CH₃)₃), 3,55 (м, CH₂O+CH₂N), 4,02 (м, POCH₂CH), 4,21 (м, CH₂CH₂N), 4,46 (м, OCH=CH), 5,19 (м, CH Gro), 5,93 (д, J 6,1 Гц, OCH=CH).

цис-1-(1-Октадеценил)-sn-глицеро-3-фосфохолин (VIII) получен аналогично из фосфатидальхонина (VI). Выход 99%. *R_f* 0,33 (B); т.пл. 253–255° С. ДОВ (длина волны, [α]²⁰, град): 589, -0,61; 579, -0,71; 546, -0,95; 436, -1,40; 407, -1,73; 366, -2,89. ИК- и ¹H-ЯМР-спектры близки спектрам соединения (VII).

цис-1-(1-Гексадеценил)-2-ацетил-sn-глицеро-3-фосфохолин (IX). К раствору 0,08 г лизофосфатидальхонина (VII) в 10 мл DMSO добавляли 0,3 г ионообменной смолы Амберлит IRA-68 и 3 мл уксусного ангидрида, интенсивно перемешивали 5 ч при 35–45° С. Смолу отфильтровывали и промывали 10 мл хлороформа. Объединенный фильтрат промывали водой (2×5 мл), высушивали сульфатом магния и упаривали. Вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте растворителей хлороформ — метанол (1:1) → (1:4) в пересаждали из метанола эфиром. Выход 64 мг (71%). *R_f* 0,43 (B); т.пл. 256–258° С. ДОВ (длина волны, [α]²⁰, град): 589, -0,53; 579, -0,57; 546, -0,85; 436, -1,43; 407, -1,69; 366, -2,86. ИК (ν, см⁻¹): 3000, 1725, 1675, 1425, 1370, 1240, 1130, 1020, 730. ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 0,91 (т, CH₃), 1,24 (с, CH₂), 2,06 (с, COCH₃), 3,22 (с, N(CH₃)₃), 3,60 (м, CH₂O+CH₂N), 4,05 (м, POCH₂CH), 4,20 (м, CH₂CH₂N), 4,47 (м, OCH=CH), 5,21 (м, CH Gro); 5,95 (д, J 6,1 Гц, OCH=CH).

цис-1-(1-Октадеценил)-2-ацетил-sn-глицеро-3-фосфохолин (X) получен аналогично из лизофосфатидальхонина (VIII). Выход 70%. *R_f* 0,43 (B); т.пл. 257–259° С. ДОВ (длина волны, [α]²⁰, град): 589, -0,54; 579, -0,58; 546, -0,87; 436, -1,46; 407, -1,74; 366, -2,92. ИК- и ¹H-ЯМР-спектры близки спектрам соединения (IX).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гордеев К. Ю., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. Биорган. химия, 1984, т. 10, № 12, с. 1589—1605.
2. Евстигнеева Р. П., Звонкова Е. Н., Серебренникова Г. А., Швец В. И. Химия липидов. М.: Химия, 1983, с. 161—162.
3. Чебышев А. В., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. Журн. орган. химии, 1977, т. 13, № 4, с. 703—709.
4. Серебренникова Г. А., Василенко И. А., Евстигнеева Р. П. Биорган. химия, 1975, т. 1, № 1, с. 56—60.
5. Brockerhoff H., Ayengar N. K. N. Lipids, 1979, v. 14, № 1, p. 88—89.
6. Гордеев К. Ю., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. Биорган. химия, 1986, т. 12, № 7, с. 951—955.
7. Totani N., Muramatsu T. Chem. Phys. Lipids, 1981, v. 29, № 4, p. 375—377.
8. Евстратова Н. Г., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. Биорган. химия, 1982, т. 8, № 11, с. 1497—1500.

Поступила в редакцию
6.V.1986

SYNTHESIS OF 1-(1-ALKENYL)-2-ACETYL-*sn*-GLYCERO-3-PHOSPHOCHOLINES. PLASMALOG ANALOGUES OF PLATELET ACTIVATING FACTOR

GORDEEV K. Yu., SEREBRENNIKOVA G. A., EVSTIGNEEVA R. P.

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

1-(1-Hexadecenyl)- and 1-(1-octadecenyl)-2-acetyl-*sn*-glycero-3-phosphocholines were synthesized. To this goal, synthetically prepared racemic phosphatidal-cholines were hydrolyzed with phospholipase A₂, and lysophosphatidal-cholines obtained were acetylated with acetic anhydride.