



УДК 547.455.623'363.057

СИНТЕЗ О- И S-АЛКИЛГЛЮКОЗИДОВ, СПОСОБНЫХ
К ПОЛИМЕРИЗАЦИИ*Себякин Ю. Л., Ким Е. Н., Абилова Д. Б.,
Евстигнева Р. П.**Московский институт тонкой химической технологии
им. М. В. Ломоносова*

Осуществлен синтез (пента-2(*E*), 4-диенил)- β -*D*-глюкопиранозида, (пента-2(*E*), 4-диенил)-1-тио- β -*D*-глюкопиранозида и (гекса-3,5-диенил)-1-тио- β -*D*-глюкопиранозида, способных к полимеризации. Синтезированные О и S-алкилглюкозиды могут быть использованы как углеводные «маркеры» после включения в состав липосом.

Успешное использование липосом в качестве носителей физиологически активных веществ определяется решением нескольких задач, среди которых доступность клеток или органов-мишеней для липосом (направленный транспорт липосом), механизм взаимодействия липосом с клеткой или органом-мишенью и стабильность липосом в физиологических средах представляются наиболее важными.

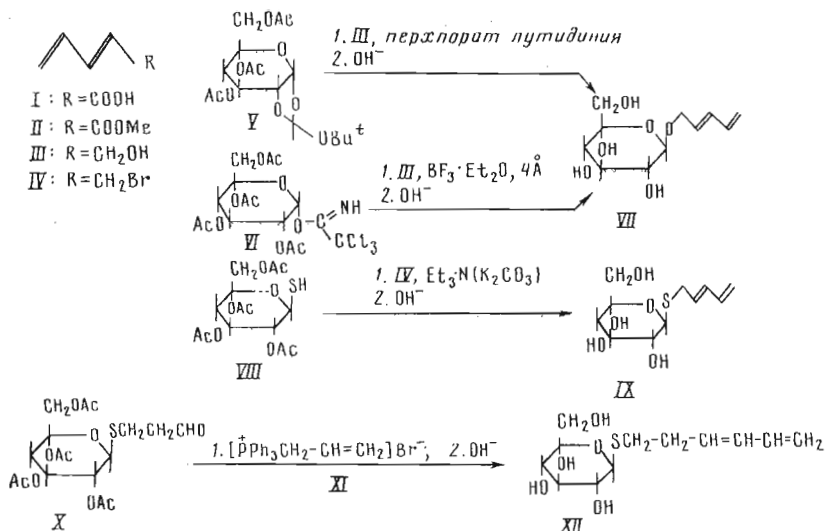
Стабилизация липосом, образованных из синтетических липидов, может быть достигнута с помощью полимеризации ненасыщенных липидов в плоскости мембраны [1, 2]. В отличие от мономерных предшественников заподимеризованные липосомы остаются стабильными в течение нескольких недель.

Для осуществления направленного транспорта липосом предложено использовать полимеризующиеся липиды, несущие гидрофильные концевые группы, способные к клеточному узнаванию. Описано получение липосом из гликолипидов [3] и гликофосфолипидов [4], способных к полимеризации. Полученные на основе таких соединений липосомы стабильны вследствие полимеризации гидрофобных частей молекулы и одновременно имеют углеводный маркер для моделирования процессов клеточного узнавания.

Настоящая работа является продолжением начатых ранее исследований в области синтеза алкилглюкозидов, способных к полимеризации, для изучения их в составе липосом [5]. Нами осуществлен синтез (пента-2(*E*), 4-диенил)- β -*D*-глюкопиранозида, (пента-2(*E*), 4-диенил)-1-тио- β -*D*-глюкопиранозида и (гекса-3,5-диенил)-1-тио- β -*D*-глюкопиранозида (схема).

Наличие тиоглюкозидной связи может способствовать дополнительной устойчивости липосом, полученных с использованием данных соединений, к действию гликозидаз [6].

Винилакриловую кислоту (I) получали реакцией акролеина с малоновой кислотой в присутствии пиридина [7]. Последующая этерификация (соединение (II)) и восстановление LiAlH_4 приводили к пента-2(*E*), 4-диенолу (III) [8], который обрабатывали PBr_3 и переводили в пента-2(*E*), 4-диенилбромид (IV) [8]. Для гликозилирования диенового спирта (III) использовали два метода: «ортоэфирный» [9] и «имидатный» [10], которые с высокой степенью стереоспецифичности приводили к образованию ацетилизованного алкилглюкозида. Структура соединения подтверждалась данными ИК- и ПМР-спектров. Конфигурацию диеновой группировки определяли по КССВ протонов при двойной связи, которая равнялась $J_{2,3}$ 15 Гц, что соответствует *E*-конфигурации. Кривые ДОВ имели плавный характер.



Удалением ацетильных защитных групп действием метилата натрия в метаноле получали целевой продукт (VII).

Взаимодействие тетраацетата 1-тио- β -D-глюкозы с бромидом (IV) осуществляли в безводном ацетоне в присутствии триэтиламина или в водном ацетоне в присутствии поташа. В последнем случае отмечена более высокая скорость реакции (продолжительность соответственно 12 и 0,5 ч). По данным ПМР-спектров ($J_{2,3}$ 15 Гц), полученное соединение имеет *E*-конфигурацию двойной связи. Деацетилизацией метилатом натрия в метаноле получали соединение (IX).

Для синтеза (гекса-3,5-диенил)-1-тио- β -D-глюкопиранозида (XII) использована реакция Виттига, где в качестве альдегидного компонента выступало производное углевода — (3-оксопропил)-2,3,4,6-тетра-О-ацетил-1-тио- β -D-глюкопиранозид (X) [11]. Взаимодействие соединения (X) с фосфониевой солью (XI) [12] осуществляли в диоксане в присутствии поташа [12]. В этих условиях, по данным ПМР-спектров, образуется смесь *E,Z*-изомеров соединения, содержащего сопряженную диеновую группу в конце углеводородной цепи: наличие эквимолекулярной смеси изомеров подтверждалось присутствием сигналов равной интенсивности *E*-изомеров с $J_{3,4}$ 15 Гц и *Z*-изомеров с $J_{3,4}$ 11 Гц. Последующее удаление защитных группировок приводило к соединению (XII).

Экспериментальная часть

Спектры ПМР снимали в дейтерохлороформе на импульсном ЯМР-спектрометре Bruker WM-250 (ФРГ) с рабочей частотой 250 МГц. Внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан. ИК-спектры снимали на спектрофотометре Shimadzu IR-435 (Япония), УФ-спектры растворов в метаноле — на спектрофотометре Shimadzu UV-240 (Япония). Данные ДОВ получали на спектрополяриметре Perkin — Elmer MC 241 (Англия). Температуры плавления определяли на приборе Boetius и не корректировали. ТСХ осуществляли на пластинках Silufol UV-254 (Чехословакия) в системах растворителей: А (эфир — петролейный эфир, 4 : 1), Б (хлороформ — метанол, 5 : 1), В (эфир — петролейный эфир, 3 : 1). Колоночную и препаративную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 мкм (Чехословакия).

Обнаружение пятен веществ при ТСХ осуществляли нагреванием над плиткой с температурой 350°С. Вещества, содержащие двойные связи, обнаруживали на ТСХ опрыскиванием концентрированным раствором марганцовокислого калия.

Данные элементного анализа вновь синтезированных соединений (VII), (IX), (XII) удовлетворительно совпадали с рассчитанными значениями.

Пента-2(Е), 4-диен-1-ол (III). Винакриловую кислоту (I) (т. пл. 69–71° С ([7]: т. пл. 69–71° С), R_f 0,69 (А), УФ-спектр (метанол): $\lambda_{\text{макс}}$ 227 нм; ϵ $2 \cdot 10^3$) этерифицировали кипячением в метаноле в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 . Получали метиловый эфир винакриловой кислоты (II), т. кип. 37–40° С/11 мм рт. ст. ([7]: т. кип. 50° С/15 мм рт. ст.), R_f 0,85 (А), УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ 227 нм; ϵ $2 \cdot 10^3$.

Раствор 13 г соединения (II) в 100 мл эфира прибавляли по каплям при перемешивании к суспензии 7,2 г LiAlH_4 в 100 мл эфира. Затем реакционную массу перемешивали 1 ч при 19–20° С, выливали в ледяную воду, подкисляли 10% H_2SO_4 , экстрагировали эфиром, сушили MgSO_4 . Растворитель удаляли в вакууме. Остаток фракционировали вакуумной перегонкой, получали 5,2 г (39%) диенового спирта (III), т. кип. 49–50° С/11 мм рт. ст. ([8]: т. кип. 86–88° С/66 мм рт. ст.), R_f 0,5 (А), УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ 229 нм; ϵ $1,7 \cdot 10^3$. ИК-спектр (в пленке, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1}): 3400–3300 (ОН), 3000–2850, 1456, 1430, 1371 (СН), 3030, 1640, 1598 (С=С), 1201, 1140 (СО), 1000, 915, 860.

Пента-2(Е), 4-диенилбромид (IV) получали по методу [8], т. кип. 36–37° С/17 мм рт. ст. ([8]: т. кип. 54–55° С/34 мм рт. ст.), R_f 0,78 (А).

Пента-2(Е), 4-диенил- β -D-глюкопиранозид (VII). а) Раствор 3,49 г (8,64 ммоль) ортоэфира D-глюкозы (V) [13] и 0,58 г (6,9 ммоль) пента-2(Е), 4-диенола (III) в 15 мл безводного хлорбензола нагревали до кипения и отгоняли 5 мл растворителя. После этого к раствору добавляли 0,017 г (0,085 ммоль) перхлората 2,6-лутидиния и продолжали отгонку с одновременным добавлением свежего растворителя так, чтобы объем реакционной массы оставался постоянным. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель удаляли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя продукт реакции смесью растворителей эфир – петролейный эфир, 2 : 1, получали 4,12 г (78%) (пента-2(Е), 4-диенил)-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозида, т. пл. 129–131° С, R_f 0,53 (В). УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ 221,3 нм; ϵ $3,3 \cdot 10^3$, $[\alpha]_D^{20} - 18^\circ$ (с 1, хлороформ). ИК-спектр (вазелиновое масло, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1}): 3000–2850 (СН), 1745 (С=О), 3030, 1620, 1580 (С=С), 1220 (СО), 1160, 1035, 978, 900. ПМР-спектр (δ , м.д.): 2,04; 2,02; 2,00; 1,98 (с, 12H, COCH_3), 2,3 (м, 2H, CH_2), 3,67 (м, 1H, H-5 $_{\text{c}}$ *), 4,08 (дд, 1H, $J_{6,5}$ 2,5, $J_{6,6}$ 21,5 Гц, H-6 $_{\text{c}}$), 4,22 (дд, 1H, $J_{6',5}$ 6, $J_{6',6}$ 21,5 Гц, H-6 $_{\text{c}}$ '), 4,64 (д, 1H, $J_{1,2}$ 7,5 Гц, H-1 $_{\text{c}}$), 4,88–5,26 (перекрывающийся мультиплет, 5H, H-2 $_{\text{c}}$, 3 $_{\text{c}}$, 4 $_{\text{c}}$ и $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,4 (ддд, 1H, $J_{2,1}$ 11, $J_{2,1'}$ 6,5, $J_{2,3}$ 15 Гц, $\text{OCH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,65 (дд, 1H, $J_{3,2}$ 15, $J_{3,4}$ 10 Гц, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,23 (дт, 1H, $J_{4,5}$ 10, $J_{4,5'}$ 17, $J_{4,3}$ 10 Гц, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2$).

б) К раствору 2,96 г (6 ммоль) (2,3,4,6-тетра-О-ацетил- α -D-глюкопиранозил)трихлорацетимидата (VI) [14] в 30 мл дихлорметана прибавляли раствор 0,5 г (6 ммоль) пента-2(Е), 4-диенола (III) в 25 мл дихлорметана и 0,1 г растертых в порошок молекулярных сит 4 Å, затем прибавляли по каплям раствор 0,09 мл эфирата трехфтористого бора в 5 мл дихлорметана, перемешивали 1 ч при 19–20° С, фильтровали, фильтрат промывали водой до нейтральной реакции, сушили MgSO_4 . Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе эфир – петролейный эфир, 2 : 1, получали 2,2 г (60%) (пента-2(Е), 4-диенил)-2,3,4,6-тетра-О-ацетил- β -D-глюкопиранозида, R_f 0,52 (В), $[\alpha]_D^{20} - 18^\circ$ (с 1, хлороформ).

в) К раствору 0,85 г ацетата, полученного по способу «а» или «б», в 8,5 мл метанола прибавляли 2,55 мл 1% раствора метилата натрия в метаноле. Через 10 мин реакционную массу обрабатывали катионитом КУ-2 (H⁺) до нейтральной среды, смолу отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, получали 0,65 г (76,4%) соединения (VII) в виде масла, R_f 0,4 (Б), $[\alpha]_D^{20} - 5^\circ$ (с 1, метанол). УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ 221,5 нм; ϵ $7,9 \cdot 10^3$. ИК-спектр (в пленке, $\nu_{\text{макс}}$, см^{-1}): 3400 (ОН), 3000–2850, 1370 (СН), 3030, 1625, 1580 (С=С), 1220, 1110, 978, 900.

* Индекс «с» здесь и далее указывает на принадлежность сигнала протону углеводного кольца.

(Пента-2(*E*), 4-диенил)-1-тио-β-*D*-глюкопиранозид (IX). а) К раствору 0,592 г (1,6 ммоль) 2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-тио-β-*D*-глюкопиранозы (VIII) [15] в 3 мл ацетона прибавляли 0,235 г (1,6 ммоль) пента-2(*E*), 4-диенилбромид (IV) и 5 мл 10% водного раствора K₂CO₃. Смесь интенсивно встряхивали в течение 0,5 ч. После окончания реакции реакционную смесь выливали в 30 мл ледяной воды, экстрагировали эфиром, экстракт промывали последовательно разбавленным раствором КОН, H₂SO₄, водой, сушили MgSO₄. Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя продукт реакции смесью растворителей эфир – петролейный эфир, 2 : 1, получали 0,375 г (50%) (пента-2(*E*), 4-диенил)-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-тио-β-*D*-глюкопиранозид, т. пл. 52–53° С, *R*_f 0,46 (В), [α]_D²⁰ –3,5° (с 1, хлороформ). ИК-спектр (вазелиновое масло, ν_{макс}, см⁻¹): 3000–2850, 1363 (СН), 3010, 1590 (С=С), 1745 (С=О). ПМР-спектр (δ, м.д.): 1,96; 2,00; 2,04; 2,08 (с, 12Н, СОСН₃), 3,25 (дд, 1Н, *J*_{1,2} 6,5, *J*_{1,1'} 31 Гц, SCH₂–СН=), 3,43 (дд, 1Н, *J*_{1',2} 8,5, *J*_{1',1} 31 Гц, SCH₂–СН=), 3,64 (т, 1Н, Н-5_с), 4,10 (дд, 1Н, *J*_{6,5} 2, *J*_{6,6'} 17,5 Гц, Н-6_с), 4,22 (дд, 1Н, *J*_{6',5} 5, *J*_{6',6} 17,5 Гц, Н-6_{с'}), 4,44 (д, 1Н, *J*_{1,2} 10 Гц, Н-1_с), 4,96–5,27 (перекрывающийся мультиплет, 5Н, Н-2_с, 3_с, 4_с и СН=СН–СН=СН₂), 5,65 (дд, 1Н, *J*_{2,1} 8,5, *J*_{2,1'} 6,5, *J*_{2,3} 15 Гц, SCH₂–СН=СН), 6,12 (дд, 1Н, *J*_{3,2} 15, *J*_{3,4} 10 Гц, СН=СН–СН=СН₂), 6,33 (дт, 1Н, *J*_{4,5} 10, *J*_{4,5'} 17, *J*_{4,3} 10 Гц, СН=СН–СН=СН₂).

б) Раствор 0,592 г (1,6 ммоль) тетраацетата тиоглюкозы (VIII), 0,235 г (1,6 ммоль) пента-2(*E*), 4-диенилбромид (IV) и 0,66 мл триэтиламина в 10 мл безводного ацетона выдерживали в атмосфере аргона при 19–20° С в течение 12 ч. Далее растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 100 мл эфира, промывали водой, сушили MgSO₄. Эфир удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем в системе растворителей эфир – петролейный эфир, 2 : 1, получали 0,43 г (60%) (пента-2(*E*), 4-диенил)-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-тио-β-*D*-глюкопиранозид, т. пл. 51–53° С, *R*_f 0,46 (В), [α]_D²⁰ –3,5° (с 1, хлороформ). Спектральные характеристики аналогичны характеристикам вещества, полученного по методу «а».

в) К раствору 0,09 г соединения, полученного по методам «а» или «б», в 0,9 мл метанола прибавляли 0,27 мл 1% раствора метилата натрия в метаноле. Через 10 мин смесь нейтрализовали катионитом КУ-2 (Н⁺), смолу отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, получали 0,07 г (77,7%) соединения (IX) в виде масла, *R*_f 0,49 (В), [α]_D²⁰ –4° (с 1, метанол). ИК-спектр (в пленке, ν_{макс}, см⁻¹): 3400 (ОН), 3000–2850, 1363 (СН), 3030, 1590 (С=С), 1085, 1035, 1002, 910, 820, 750, 596.

(Гекса-3,5-диенил)-1-тио-β-*D*-глюкопиранозид (XII). К раствору 7,98 г (0,02 моль) бромид аллилтрифенилфосфония (XI) [12] и 3,5 г поташа в 20 мл диоксиана, содержащего 0,3 мл воды, прибавляли 8,34 г (0,02 моль) (3-оксопропил)-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-1-тио-β-*D*-глюкопиранозид (X) [11]. Реакционную смесь перемешивали при кипении в течение 4 ч, фильтровали, растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя продукт реакции системой растворителей эфир – петролейный эфир, 2 : 1. Получали 7,8 г (81%) ацетилированного тиоглюкозида, т. пл. 53–55° С, [α]_D²⁰ –34° (с 1, хлороформ), *R*_f 0,51 (В). УФ-спектр: λ_{макс} 228,9 нм; ε 4,1·10³. ИК-спектр (вазелиновое масло, ν_{макс}, см⁻¹): 3000–2850, 1370 (СН), 3030, 1590 (С=С), 1745 (С=О), 1220 (С_О), 1000, 910, 820, 750, 600. ПМР-спектр (δ, м.д.): 2,00; 2,02; 2,04; 2,06 (с, 12Н, СОСН₃), 2,38 (м, 2Н, СН₂), 2,68 (м, 2Н, СН₂), 3,65 (м, 1Н, Н-5_с) 4,07 (дд, 1Н, *J*_{6,5} 2,5, *J*_{6,6'} 18 Гц, Н-6_с), 4,18 (дд, 1Н, *J*_{6',5} 5, *J*_{6',6} 18 Гц, Н-6_{с'}), 4,45 (дд, *J*_{1,2} 9,5 Гц, Н-1_с), 4,9–5,2 (перекрывающийся мультиплет, 5Н, Н-2_с, 3_с, 4_с и СН=СН–СН=СН₂), 5,37 (дт, 0,5 Н, *J*_{3,4} 11, *J*_{3,2} 7 Гц, (Z), СН₂–СН=), 5,62 (дт, 0,5 Н, *J*_{3,4} 15, *J*_{3,2} 7 Гц, (E) СН₂–СН=), 6,00 (дд, 0,5 Н, *J*_{4,3} 11, *J*_{4,5} 10 Гц, (Z) СН=СН–СН=СН₂), 6,03 (дд, 0,5 Н, *J*_{4,5} 10, *J*_{4,3} 15 Гц, (E) СН=СН–СН=СН₂), 6,23; 6,55 (ддд, 0,5 Н, *J*_{5,4} = *J*_{5,6'} 10, *J*_{5,6} 17 Гц, (E) и (Z) СН=СН–СН=СН₂).

К раствору 0,15 г полученного ацетата в 1,5 мл метанола прибавляли

0,45 мл 1% раствора метилата натрия в метаноле. Через 10 мин массу нейтрализовали катионитом КУ-2 (H⁺), смолу отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме, получали после препаративной хроматографии на пластинках с силикагелем в системе растворителей хлороформ — метанол (5 : 1) 0,06 г (64,5%) соединения (XII) в виде масла, *R_f* 0,5 (B), $[\alpha]_D^{20}$ -12° (с 1, метанол). УФ-спектр ($\lambda_{\text{макс}}$, нм): 223, ϵ 6,7·10³. ИК-спектр (в пленке, $\nu_{\text{макс}}$, см⁻¹): 3400 (ОН), 3000–2850 (СН), 3010, 1599 (С=C).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gros L., Ringsdorf H., Schupp H. // *Angew. Chem.* 1981. В. 93. № 2. С. 311–332.
2. Bader H., Dorn K., Hupfer B., Ringsdorf H. // *Adv. Polym. Sci.* 1985. V. 64. P. 1–61.
3. Bader H., Ringsdorf H., Scura J. // *Angew. Chem.* 1987. В. 93. № 1. С. 109–110.
4. Bader H., Ringsdorf H., Scura J. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1981. V. 20. P. 91.
5. Русанова Е. Е., Волкова Л. В., Евстигнеева Р. П. // *Биоорган. химия.* 1984. Т. 10. № 7. С. 957–962.
6. Saunders M. D., Timell T. E. // *Carbohydr. Res.* 1968. V. 6. № 1. P. 121–124.
7. Adlerova E., Blaha L., Borovicka M., Ernest I., Jilek J. O., Kakac B., Novak L., Rajšner M., Protiva M. // *Coll. Czech. Chem. Commun.* 1960. V. 25. № 1. P. 221–236.
8. Mori K. // *Tetrahedron.* 1974. V. 30. P. 3807–3810.
9. Методы исследования углеводов: Пер. с англ. М.: Мир, 1975. С. 365.
10. Schmidt R. R., Stumpp M. // *Liebigs Ann. Chem.* 1983. № 7. С. 1249–1256.
11. Lee R. T., Lee Y. C. // *Carbohydr. Res.* 1982. V. 101. № 1. P. 49–55.
12. Le Bigon Y., Delmas M., Gaset A. // *Synth. Commun.* 1982. V. 12. № 2. P. 107–112.
13. Бочков А. Ф., Соколовская Т. А., Кочетков Н. К. // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* 1968. С. 1570–1575.
14. Schmidt R. R., Michel J. // *Angew. Chem.* 1980. В. 92. № 9. С. 763–764.
15. Cerny M., Stanek J., Pacak J. // *Monatsch. Chem.* 1963. В. 94. № 1. С. 290–294.

Поступила в редакцию
5.VII.1988

После доработки
17.XI.1988

SYNTHESIS OF O- AND S-POLYMERIZABLE ALKYLGLUCOSIDES

SEBJAKIN Yu. L., KIM E. N., ABILOVA D. B., EVSTIGNEEVA R. P.

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

Synthesis of polymerizable penta-2,4-dien-1-yl- β -D-glucopyranoside, penta-2,4-dien-1-yl- β -D-thioglucopyranoside and hexa-3,5-dien-1-yl- β -D-thioglucopyranoside was accomplished. The synthesized O- and S-alkylglucoside can be used as carbohydrate markers in polymerized liposomes.