

СИНТЕЗ ДИГЛИЦЕРИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

М.С. Цаплева, студент, Н.В. Плявник, старший научный сотрудник,
Г.А. Серебренникова, профессор

кафедра Химии и технологии биологически активных соединений им. Н.А. Преображенского
МИТХТ им. М.В. Ломоносова
e-mail: nplyavnik@mail.ru

Разработаны синтетические подходы к получению и осуществлен синтез диглицеридов, содержащих у С(2)-атома глицерина остатки полиненасыщенных жирных кислот, для последующего создания на их основе противоопухолевых липидов и липосом с фермент-управляемым механизмом высвобождения.

Synthetic approaches to obtain diglycerides containing polyunsaturated fatty acids at C(2) position of glycerol were developed. These compounds can be used to generate antitumor lipids and enzymatically triggered liposomes.

Ключевые слова: диглицериды алкил-ацильного типа, полиненасыщенные жирные кислоты, гидрофобный синтон, противоопухолевые глицеролипиды, эдельфозин, липосомы с фермент-управляемым механизмом высвобождения.

Key words: alkyl-acyl diglycerides, polyunsaturated fatty acids, hydrophobic synthon, antitumor glycerolipids, edelfosine, enzymatically triggered liposomes.

Все известные к настоящему моменту лекарственные препараты, применяемые в химиотерапии рака, проявляют побочные негативные эффекты: губят здоровые клетки организма, вызывают мутации. Алкильные глицеролипиды рассматриваются как класс перспективных агентов для лечения злокачественных опухолей [1–3]. В последнее время исследования по поиску противоопухолевых лекарственных средств липидной природы ведутся по двум направлениям:

а) химическая модификация липидной молекулы, приводящая к расширению структурной «библиотеки» глицеролипидов, обладающих противоопухолевой активностью;

б) улучшение эффективности действия уже известных соединений за счет включения их в липосомальные конструкции.

На границе этих областей успешно проводятся исследования по созданию липосом с контролируемым механизмом высвобождения лекарственного средства в определенных условиях (температура, pH, определенные фермен-

ты), характерных для опухолевых клеток организма [4]. Особое внимание привлекают липосомы с фермент-управляемым механизмом высвобождения, содержащие предшественники противоопухолевых алкильных глицеролипидов в виде неактивных глицеролипидов алкилацильного типа – AEL prodrugs (anticancer ether lipids prodrugs). Высвобождение активного агента (в данном случае высокотоксичного лизоглицеролипиды, обладающего антинеопластическим действием) запускается под действием эндогенного фермента фосфолипазы A₂ (sPLA₂ – secretory phospholipase A₂), содержание которого в опухолевых тканях, в отличие от нормальных клеток, чрезвычайно высоко [5–7].

Развитие исследований в этом направлении привело к получению пролекарственных алкилацильных глицеролипидов, ацильная компонента которых в свободном виде также способна оказывать противоопухолевое действие (хлорамбуцил, all-trans-ретиноидная кислота), что приводит к появлению аддитивного либо синергического эффектов [8, 9] (рис. 1).

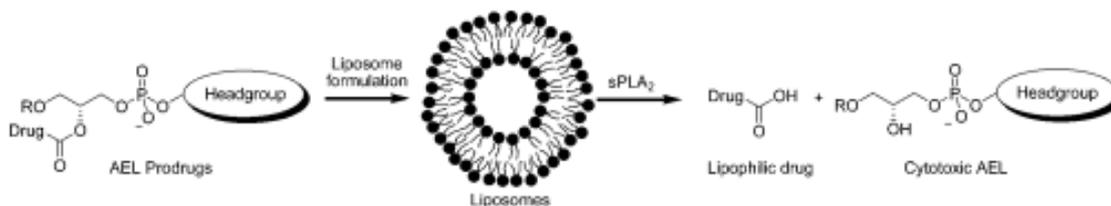


Рис. 1. Схематическое изображение концепции направленной доставки лекарственных средств с помощью липосом с фермент-управляемым механизмом высвобождения [8].

Мы предлагаем создавать алкилацильные глицеролипиды (фосфорсодержащие и катионные бесфосфорные), содержащие в С(2)-положении глицерина остатки омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), обладающих сильными антинеопластическими

свойствами [10, 11]. Сформированные из подобных глицеролипидов наночастицы будут целенаправленно разрушаться в раковых тканях с высвобождением двух активных агентов – высокотоксичного лизоглицеролипиды и противоопухолевой ПНЖК, которые должны оказывать

аддитивное или синергическое действие [12, 13]. С целью создания таких глицеролипидов нами была осуществлена разработка синтетических подходов к получению их гидрофобных синтонов – диглицеридов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты в С(2)-положении глицеринового остова (рис. 2).

Для целенаправленного ацилирования по С(2)-положению глицерина защищали первичную гидроксильную группу, действуя на исходный *rac*-1-октадецилглицерин (**1**) *трет*-бутилдифенилсилилхлоридом (1.05 экв.) в присутствии имидазола (2.5 экв.). Добавление *трет*-бутилдифенилсилилхлорида проводили постепенно в течение 15 мин при 0°C, затем переме-

шивали 8 ч при комнатной температуре [14]. После очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле *rac*-1-октадецил-3-*трет*-бутилдифенилсилилглицерин (**2**) был получен с выходом 89%. Структура соединения **2** была подтверждена данными масс-спектрометрии и ¹H-ЯМР-спектроскопии. В частности, о присоединении к молекуле *rac*-1-октадецилглицерина *трет*-бутилдифенилсилильной группы говорит появление в спектре сигналов соответствующих протонов: синглета OSiC(CH₃)₃ (δ 1.05 м.д.), дуплета CH₂OSi (δ 3.65 м.д., *J* = 5.4 Гц) и двух мультиплетов протонов фенильных колец (δ 7.33–7.43 и 7.61–7.67 м.д., соответственно).

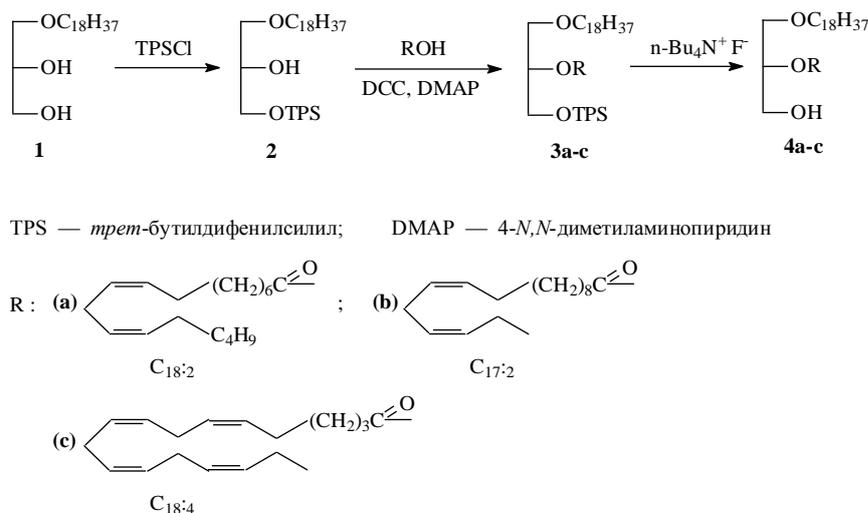


Рис. 2. Схема синтеза диглицеридов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты в положении С(2).

С целью поиска оптимального метода введения ацильной компоненты в молекулу диглицерида мы осуществляли реакцию ацилирования несколькими способами: с использованием различных активирующих агентов (*N,N*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI)) и по методу Мицунобу (таблица). При подборе условий ацилирования в качестве модельной ПНЖК использовали линолевую (9*Z*,12*Z*-октадекадиеновую) кислоту. Поскольку синтез полиненасыщенных жирных кислот является сложным и трудоемким процессом, ацилирование осуществляли при избытке (1.1 экв.) гидроксильной компоненты. Чтобы предотвратить кислородиндуцированную изомеризацию двойных связей, синтез проводили при комнатной температуре в атмосфере аргона.

В классическом варианте с DCC реакция проводилась в среде безводного хлористого метилена в присутствии каталитического количества *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP) при комнатной температуре. После колоночной хроматографии на силикагеле выход соединения **3a** составил 74% (таблица). В спектре ¹H-ЯМР полученного триглицерида присутствуют

характеристические сигналы линолевой кислоты: триплет, соответствующий протонам α-CH₂-группы (δ 2.26 м.д.) и мультиплеты с химическими сдвигами 2.70–2.79 м.д. (=CHCH₂CH=) и 5.25–5.42 м.д. (2 CH=CH). Кроме того, наблюдается значительный сдвиг в область слабого поля сигнала протона СН-группы глицеринового остова – δ 3.82–3.92 (**2**) и 5.05–5.13 м.д. (**3a**).

При использовании CDI в качестве конденсирующего агента процесс ацилирования протекал медленно и приводил к целевому продукту с выходом 11% (таблица).

Реакция Мицунобу – это межмолекулярная дегидратация с участием спиртов и кислотных компонентов под действием реагента Мицунобу – диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) и трифенилфосфина [15]. Она проходит в мягких условиях и широко применяется в химии углеводов для региоспецифической модификации незащищенных или частично защищенных сахаров. В последние годы этот способ стали применять и в химии липидов. Использование в реакции ацилирования реагента Мицунобу в среде безводного тетрагидрофурана привело к образованию целевого соединения **3a** с выходом 37% (таблица).

Реагенты, условия и выходы в реакции ацилирования (на примере соединения **3a**)

Реагенты	Условия реакции	Выход, %
DCC, DMAP	CH ₂ Cl ₂ безв., 24°С, 10 ч	74
CDI, DIEA	ТГФ безв., 24°С, 48 ч	11
Ph ₃ P, DIAD	ТГФ безв., 24°С, 25 ч	37

Таким образом, классический способ ацилирования с DCC в качестве конденсирующего агента оказался наиболее перспективным для введения ацильного заместителя по С(2)-атому глицерина. С использованием данного метода были получены диглицериды **3b,c**, содержащие остатки 11Z,14Z-гептадекадиеновой и 6Z,9Z,12Z,15Z-октадекатетраеновой кислот. Выход соединения **3b** составил 73%. В случае использования 6Z,9Z,12Z,15Z-октадекатетраеновой кислоты полного превращения исходного диглицерида достигнуть не удалось, вероятно, из-за стерических затруднений, вызванных объемом ацилирующего агента. Увеличение продолжительности протекания реакции и повышение температуры не приводило к сдвигу реакции в сторону образования продукта. После хроматографической очистки соединение **3c** было выделено с выходом 47%.

Удаление защитной группы осуществляли 0.2 М раствором тетра-*n*-бутиламмоний фторида в ТГФ в атмосфере аргона [16]. В ходе реакции наблюдалось образование двух соединений, незначительно различающихся по хроматографической подвижности (R_f 0.44 и 0.47) в системе толуол–этилацетат, 10:1. После выделения с помощью колоночной хроматографии на силикагеле выход соединения с меньшим R_f составил 60–61%. Анализ данных ¹H-ЯМР-спектроскопии показал, что данный продукт является целевым 1-алкил-2-ацилглицерином (**4a-c**) – сигналы протонов групп $\text{CH}_2\text{-OH}$ и CH-OC(O)R находятся в области 3.55–3.63 и 4.92–5.02 м.д., соответственно. В спектрах соединений с большей хроматографической подвижностью сигналы протонов группы $\text{CH}_2\text{-OH}$ смещены в область слабого поля (δ 4.06–4.18 м.д.), а группы CH-OC(O)R – в область сильного поля (δ 3.92–4.03 м.д.). Сопоставление с литературными данными позволяет предположить, что данные соединения являются продуктами ацильной миграции – 1-алкил-3-ацилглицеринами (выход 28–30%) [17].

Таким образом, нами были синтезированы диглицериды, содержащие в С(2)-положении остатки 9Z,12Z-октадекадиеновой, 11Z,14Z-гептадекадиеновой и 6Z,9Z,12Z,15Z-октадекатетраеновой кислот. Наиболее оптимальным методом для введения ацильного остатка является классический способ с использованием DCC в качестве конденсирующего агента. Полученные 1-алкил-2-ацилглицерины могут служить основой для создания противоположных липидов и липосом с фермент-управляемым механизмом высвобождения.

Экспериментальная часть

В работе использовали перегнанные растворители и реагенты отечественного производства: хлороформ, толуол, этилацетат, тетрагидрофуран, хлористый метилен, гидроксид калия, сульфат натрия, а также имидазол, *трет*-бутилдифенилсилилхлорид, *N,N*-диметиламинопиперидин (Merck, Германия), *N,N*-дициклогексилкарбодиимид (Fluka, Бельгия).

Полиненасыщенные жирные кислоты были синтезированы ассистентом кафедры ХТБАС МИТХТ Грозой Н.В. по методикам, описанным ранее [18, 19].

Идентификацию синтезированных соединений и контроль за ходом реакций осуществляли при помощи ТСХ на пластинах Kieselgel 60 (Merck), обнаружение – 10% раствором фосфорномолибденовой кислоты с последующим прокаливанием. Системы растворителей для ТСХ: толуол–этилацетат 10:1 (А), толуол (Б). Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel 60 (0.040–0.063 мм) (Merck).

Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на импульсном фурье-спектрометре «Bruker DPX-300» (300 МГц) (Германия), внутренний стандарт – тетраметилсилан. Масс-спектрометрию осуществляли на время-пролетном масс-спектрометре «Bruker Ultra-flex» (Германия) с лазерно-десорбционной ионизацией (MALDI-TOF) на матрице (2,5-дигидроксibenзойная кислота, цианогидроксикоричная кислота).

рас-1-О-Октадецил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерин (2). 1.48 г (4.30 ммоль) *рас*-1-О-октадецилглицерина (**1**) растворили в 28 мл безв. ТГФ, охладили до 0°С, при перемешивании добавили 0.732 г (10.75 ммоль) имидазола и, по каплям, 1.15 мл (4.52 ммоль) *трет*-бутилдифенилсилилхлорида в течение 15 мин. Перемешивали при 0°С 8 ч, упарили. Добавили 80 мл хлороформа, промыли H₂O (3×50 мл), сушили Na₂SO₄, упарили. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя толуолом. Получили 2.23 г (89%) соединения **2**, R_f 0.57 (А). Спектр ¹H-ЯМР (δ , м.д., J , Гц): 0.86 (3 H, т, J 6.9, (CH₂)₁₅CH₃), 1.05 (9 H, с, С(CH₃)₃), 1.23 (30 H, уш.с, (CH₂)₁₅CH₃), 1.49–1.59 (2 H, м, ОСН₂CH₂), 3.41 (2 H, т, J 6.7, ОСН₂C₁₇H₃₅), 3.43–3.51 (2 H, м, CH₂OC₁₈H₃₇), 3.65 (2 H, д, J 5.4, CH₂OSi), 3.82–3.92 (1 H, м, СНОН), 7.33–7.43 (6 H, м, СН-β-Ph, СН-γ-Ph), 7.61–7.67 (4 H, м, СН-α-Ph). Масс-спектр, m/z : 605.2 [M + Na]⁺.

рас-1-О-Октадецил-2-О-октадека-(9Z,12Z)-диеноил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерин (3a). К охлажденному до 0°С раствору

0.162 г (0.566 ммоль) 9Z,12Z-октадекадиеновой (линолевой) кислоты в 7 мл безв. CH_2Cl_2 добавили 0.363 г (0.623 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-3-О-*трет*-бутилдифенилсилилглицерина (**2**), 0.152 г (0.736 ммоль) DCC и 0.0533 г (0.042 ммоль) DMAP. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 0°C, затем 10 ч при комнатной температуре. Добавили 60 мл CH_2Cl_2 и промыли H_2O (2×50 мл), сушили Na_2SO_4 , упарили. К остатку добавили 7 мл CCl_4 , отфильтровали *N,N*-дициклогексилмочевину, упарили, операцию повторили 3 раза. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя толуолом. Получили 0.353 г (74%) соединения **3a**, R_f 0.67 (Б). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J , Гц): 0.86 (6 H, т, J 6.9, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.05 (9 H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (44 H, уш.с, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.47-1.61 (4 H, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSCOCH}_2\text{CH}_2$), 1.97-2.08 (4 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 2.26 (2 H, т, J 7.6, $\text{OSCOCH}_2\text{C}_{16}\text{H}_{29}$), 2.70-2.79 (2 H, м, $=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.32-3.47 (2 H, м, $\text{OCH}_2\text{C}_{17}\text{H}_{35}$), 3.55-3.61 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.77 (2 H, д, J 5.07, CH_2OSi), 5.05-5.13 (1 H, м, CHOCO), 5.25-5.42 (4 H, м, 2 $\text{CH}=\text{CH}$), 7.31-7.41 (6 H, м, $\text{CH}-\beta\text{-Ph}$, $\text{CH}-\gamma\text{-Ph}$), 7.61-7.67 (4 H, м, $\text{CH}-\alpha\text{-Ph}$).

***rac*-1-О-Октадецил-2-О-гептадека(11Z,14Z)-диеноил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерин (3b)** получали в условиях синтеза соединения **3a**, исходя из 0.125 г (0.47 ммоль) 11Z,14Z-гептадекадиеновой кислоты, 0.301 г (0.517 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерина (**2**), 0.126 г (0.611 ммоль) DCC и 0.043 г (0.035 ммоль) DMAP. Получили 0.285 г (73%) соединения **3b**, R_f 0.67 (Б). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J , Гц): 0.86 (3 H, т, J 6.9, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 0.96 (3 H, т, J 7.5, $\text{OSOC}_{15}\text{H}_{26}\text{CH}_3$), 1.05 (9 H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.22 (42 H, уш.с, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.49-1.66 (4 H, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOC}_{15}\text{H}_{26}\text{CH}_3$), 1.93-2.12 (4 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 2.27 (2 H, т, J 7.5, $\text{OSOC}_{15}\text{H}_{27}$), 2.73-2.80 (2 H, м, $=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.31-3.47 (2 H, м, $\text{OCH}_2\text{C}_{17}\text{H}_{35}$), 3.51-3.62 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.77 (2 H, д, J 5.07, CH_2OSi), 5.02-5.11 (1 H, м, CHOCO), 5.26-5.41 (4 H, м, 2 $\text{CH}=\text{CH}$), 7.31-7.41 (6 H, м, $\text{CH}-\beta\text{-Ph}$, $\text{CH}-\gamma\text{-Ph}$), 7.61-7.67 (4 H, м, $\text{CH}-\alpha\text{-Ph}$).

***rac*-1-О-Октадецил-2-О-октадека(6Z,9Z,12Z,15Z)-тетраеноил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерин (3c)** получали в условиях синтеза соединения **3a**, исходя из 0.109 г (0.394 ммоль) 6Z,9Z,12Z,15Z-октадекатетраеновой кислоты, 0.253 г (0.433 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерина (**2**), 0.122 г (0.591 ммоль) DCC и 0.04 г (0.033 ммоль) DMAP. Получили 0.155 г (47%) соединения **3c**, R_f 0.69 (Б). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J , Гц): 0.86 (3 H, т, J 6.9, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 0.96 (3 H,

т, J 7.5, $\text{OSOC}_{16}\text{H}_{24}\text{CH}_3$), 1.03 (9 H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.23 (30 H, уш.с, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.31-1.68 (6 H, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOC}_{16}\text{H}_{25}$, $\text{OSOC}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.92-2.11 (4 H, м, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 2.36 (2 H, т, J 7.5, $\text{OSOC}_{16}\text{H}_{25}$), 2.74-2.87 (6 H, м, 3 $=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.32-3.47 (2 H, м, $\text{OCH}_2\text{C}_{17}\text{H}_{35}$), 3.55-3.62 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 3.78 (2 H, д, J 5.07, CH_2OSi), 5.06-5.15 (1 H, м, CHOCO), 5.27-5.44 (8 H, м, 4 $\text{CH}=\text{CH}$), 7.32-7.44 (6 H, м, $\text{CH}-\beta\text{-Ph}$, $\text{CH}-\gamma\text{-Ph}$), 7.62-7.68 (4 H, м, $\text{CH}-\alpha\text{-Ph}$).

***rac*-1-О-Октадецил-2-О-октадека-(9Z,12Z)-диеноилглицерин (4a).**

0.33 г (0.390 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-2-О-октадека-(9Z,12Z)-диеноил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерина (**3a**) растворили в 3 мл 0.2 М раствора тетра-*n*-бутиламмоний фторида в безв. ТГФ. Перемешивали 3 ч при 0°C, упарили, добавили 35 мл хлороформа и промыли H_2O (3×30 мл), сушили Na_2SO_4 , упарили. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя системой толуол-этилацетат, 20:1. Получили 0.144 г (61%) соединения **4a**, R_f 0.44 (А). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J , Гц): 0.86 (6 H, т, J 6.9, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$), 1.22 (44 H, уш.с, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2(\text{CH}_2)_3$), 1.45-1.61 (4 H, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOC}_{16}\text{H}_{29}$), 1.90-2.03 (4 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 2.36 (2 H, т, J 7.6, $\text{OSOC}_{16}\text{H}_{29}$), 2.67-2.78 (2 H, м, $=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.36-3.46 (2 H, м, $\text{OCH}_2\text{C}_{17}\text{H}_{35}$), 3.57 (1 H, дд, J 5.1, 10.5, CHH_aOH), 3.62 (1 H, дд, J 4.9, 10.5, CHH_bOH), 3.76-3.82 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 4.94-5.01 (1 H, м, CHOCO), 5.24-5.43 (4 H, м, 2 $\text{CH}=\text{CH}$). Масс-спектр, m/z : 631.3 [$M + \text{Na} + \text{H}$] $^+$.

***rac*-1-О-Октадецил-2-О-гептадека-(11Z,14Z)-диеноилглицерин (4b)** получали в условиях синтеза соединения **4a**, исходя из 0.25 г (0.3 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-2-О-гептадека-(11Z,14Z)-диеноил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерина (**3b**) и 2 мл 0.2 М раствора тетра-*n*-бутиламмоний фторида в безв. ТГФ. Получили 0.107 г (60%) соединения **4b**, R_f 0.44 (А). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д., J , Гц): 0.86 (3 H, т, J 6.9, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 0.95 (3 H, т, J 7.5, $\text{OSOC}_{15}\text{H}_{26}\text{CH}_3$), 1.22 (42 H, уш.с, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 1.49-1.66 (4 H, м, OCH_2CH_2 , $\text{OSOC}_{15}\text{H}_{26}\text{CH}_3$), 1.91-2.11 (4 H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 2.32 (2 H, т, J 7.5, $\text{OSOC}_{15}\text{H}_{27}$), 2.71-2.82 (2 H, м, $=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$), 3.34-3.44 (2 H, м, $\text{OCH}_2\text{C}_{17}\text{H}_{35}$), 3.55 (1 H, дд, J 5.1, 10.5, CHH_aOH), 3.63 (1 H, дд, J 4.9, 10.5, CHH_bOH), 3.75-3.83 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 4.92-5.02 (1 H, м, CHOCO), 5.24-5.43 (4 H, м, 2 $\text{CH}=\text{CH}$). Масс-спектр, m/z : 613.2 [$M + \text{Na} - \text{H}$] $^+$.

***rac*-1-О-Октадецил-2-О-октадека-(6Z,9Z,12Z,15Z)-тетраеноилглицерин (4c)** получали в условиях синтеза соединения **4a**, исходя из 0.2 г (0.237 ммоль) *rac*-1-О-октадецил-2-О-октадека-(6Z,9Z,12Z,15Z)-тетраеноил-3-О-трет-бутилдифенилсилилглицерина (**3c**) и 1.5 мл 0.2 М

раствора тетра-*n*-бутиламмоний фторида в безв. ТГФ. Получили 0.087 г (61%) соединения **4c**, R_f 0.43 (А). Спектр $^1\text{H-NMR}$ (δ , м.д., J , Гц): 0.86 (3 H, т, J 6.9, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 0.96 (3 H, т, J 7.5, $\text{OCOC}_{16}\text{H}_{24}\text{CH}_3$), 1.23 (30 H, уш.с, $(\text{CH}_2)_{15}\text{CH}_3$), 1.33-1.70 (6 H, м, OCH_2CH_2 , $\text{OCOCH}_2\text{CH}_2$, $\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 1.98-2.12 (4 H, м, $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 2.35 (2 H, т, J 7.5, $\text{OCOC}_{16}\text{H}_{25}$), 2.70-2.85 (6 H, м, $3=\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{}$), 3.38-3.47 (2 H, м, $\text{OCH}_2\text{C}_{17}\text{H}_{35}$), 3.57 (1 H, дд, J 5.1, 10.5, $\text{CHH}_\alpha\text{OH}$), 3.62 (1 H, дд, J 4.9,

10.5, $\text{CHH}_\beta\text{OH}$), 3.76-3.82 (2 H, м, $\text{CH}_2\text{OC}_{18}\text{H}_{37}$), 4.94-5.01 (1 H, м, CHOCO), 5.25-5.43 (4 H, м, 2 $\text{CH}=\text{CH}$).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 10-03-00995-а) и ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 г.» (госконтракт № П1340).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ruiter G.A., Verheij M., Zerp S.F., van Blitterswijk W.J. Alkyl-lysophospholipids as anticancer agents and enhancers of radiation-induced apoptosis // *Int. J. Radiation, Biology, Physics*. 2001. V. 49. P. 415–419.
2. Gajate C., Mollinedo F. Biological activities, mechanisms of action and biomedical prospect of the antitumor ether phospholipid ET-18-OCH₃ (edelfosine), a proapoptotic agent in tumor cells // *Curr. Drug Metab.* 2002. V. 3. P. 491–525.
3. Plyavnik N.V., Shtil A.A., Serebrennikova G.A. Ether lipids as anticancer agents: Focus on non-phosphorus cationic glycerolipids // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2006. № 6. P. 533–542.
4. Andresen T.L., Jensen S.S., Jørgensen K. Advanced strategies in liposomal cancer therapy: Problems and prospects of active and tumor specific drug release // *Progress Lipid Res.* 2005. V. 44. P. 68–97.
5. Jensen S.S., Andresen T.L., Davidsen J., Høyrup P., Shnyder S.D., Bibby M.C., Gill J.H., Jørgensen K. Secretory phospholipase A₂ as a tumor-specific trigger for targeted delivery of a novel class of liposomal prodrug anticancer etherlipids // *Mol. Cancer Ther.* 2004. V. 3. № 11. P. 1451–1458.
6. Andresen T.L., Jensen S.S., Madsen R., Jørgensen K. Synthesis and biological activity of anticancer ether lipids that are specifically released by phospholipase A₂ in tumor tissue // *J. Med. Chem.* 2005. V. 48. № 23. P. 7305–7314.
7. Peters G.H., Møller M.S., Jørgensen K., Ronnholm P., Mikkelsen M., Andresen T.L. Secretory phospholipase A₂ hydrolysis of phospholipid analogues is dependent on water accessibility to the active site // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. V. 129. № 17. P. 5451–5461.
8. Pedersen P.J., Christensen M.S., Ruyschaert T., Linderoth L., Andresen T.L., Melander F., Mouritsen O.G., Madsen R., Clausen M.H. Synthesis and biophysical characterization of chlorambucil anticancer ether lipid prodrugs // *J. Med. Chem.* 2009. V. 52. P. 3408–3415.
9. Pedersen P.J., Adolph S.K., Subramanian A.K., Arouri A., Andresen T.L., Mouritsen O.G., Madsen R., Madsen M.W., Peters G.H., Clausen M.H. Liposomal formulation of retinoids designed for enzyme triggered release // *J. Med. Chem.* 2010. V. 53. № 9. P. 3782–3792.
10. Fukuzawa M., Yamaguchi R., Hide I., Chen Z., Hirai Y., Sugimoto A., Yasuhara T., Nakata Y. Possible involvement of long chain fatty acids in the spores of *Ganoderma lucidum* (Reishi Houshi) to its anti-tumor activity // *Biol. Pharm. Bull.* 2008. V. 31. № 10. P. 1933–1937.
11. Riediger N.D., Othman R.A., Suh M., Moghadasian M.H. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease // *J. Am. Diet Asso.* 2009. V. 109. P. 668–679.
12. Li Z., Tranb V.H., Duked R.K., Yangc D., Duke C.C. Synthesis and biological activity of hydroxylated derivatives of linoleic acid and conjugated linoleic acids // *Chem. Phys. Lipids.* 2009. V. 158. P. 39–45.
13. Jaracz S., Chen J., Kuznetsova L.V., Ojima I. Recent advances in tumor-targeting anticancer drug conjugates // *Bioorg. Med. Chem.* 2005. V. 13. P. 5043–5054.
14. Johns B.A., Grant C.M., Marshall J.A. Synthesis and utilization of indium (I) iodide for *in situ* formation of enantioenriched allenylindium reagents and their addition to aldehydes: (2R,3S,4S)-1-(*tert*-Butildiphenylsilyloxy)-2,4-dimethyl-5-hexyn-3-ol // *Org. Synth.* 2004. V. 10. P. 170–178.
15. Dembinski R. Recent advances in the Mitsunobu reaction: Modified reagents and the quest for chromatography-free separation // *Eur. J. Org. Chem.* 2004. V. 13. P. 2763–2772.
16. Wipf P., Xu W. Allylic alcohols by alkene transfer from zirconium to zinc: 1-[(*tert*-butyl-diphenylsilyl)oxy]-dec-3-en-5-ol // *Org. Synth.* 1997. V. 74. P. 205
17. Плявник Н.В., Маслов М.А., Серебренникова Г.А. Синтез катионных глицеролипидов алкильного типа с функциональными группами в полярном домене // *Биоорг. химия*. 2004. Т. 30. № 5. С. 507–511.
18. Groza N.V., Ivanov I.V., Romanov S.G., Shevchenko V.P., Myasoedov N.F., Nigam S., Myagkova G.I. Synthesis of tritium labelled 3(*R*)-HETE and 3(*R*),18(*R/S*)-DiHETE through a common synthetic route // *J. Label. Compd. Radiopharm.* 2004. V. 47. P. 11–17.
19. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // *Canadian J. Biochem. Physiol.* 1959. V. 37. № 8. P. 911–917.