

## ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

УДК 547.458.2

## СИНТЕЗ УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИХ КОМПОНЕНТОВ ЛИПИДНЫХ ТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ НАПРАВЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ МЕТОДОМ «CLICK-CHEMISTRY»

Л.Ю. Гурьева, аспирант, А.К. Большебородова, студент,

Ю.Л. Себякин, профессор

кафедра Химии и технологии биологически активных соединений

им. Н.А. Преображенского МИТХТ им. М.В. Ломоносова

e-mail: c-221@yandex.ru

**М**етодом «click-chemistry» в мягких условиях получены неогликолипиды на основе азидосодержащего производного D-лактозы и модифицированных диэфиров L-глутаминовой кислоты с терминальной тройной связью. Соединения могут быть использованы для создания адресных систем доставки лекарственных препаратов.

Neoglycolipids based on azide containing D-lactose derivative and di-esters of L-glutamic acid with terminal acetylene group were synthesized by click-chemistry technology. Prepared compounds could be utilized in targeted drug delivery systems.

**Ключевые слова:** гликолипиды, липосомы, click-chemistry.

**Key words:** glycolipids, liposomes, click-chemistry.

В настоящее время наиболее изученными наносистемами для переноса лекарственных препаратов являются липосомы. Однако широкому их применению в экспериментах *in vivo* препятствует ряд недостатков, один из которых – неселективная доставка биологически активных веществ к пораженным органам и тканям. Для решения этой проблемы используется модификация поверхности липосом различными макромолекулами, специфичными к определенному типу рецепторов клеток.

Перспективным направлением в придании транспортным системам адресной функции является применение в качестве маркеров природных олигосахаридов или неогликоконъюгатов. Это связано с наличием на поверхности клеток и внутриклеточных компартментов лектинов – рецепторов, избирательно распознающих нужные углеводные последовательности.

Для синтеза неогликоконъюгатов в основном используются методы, где отдельно полу-

чают углеводные компоненты, имеющие в своем составе активные функциональные группировки, посредством которых далее происходит присоединение к агликону. В нашей работе для гликомодификации производных L-глутаминовой кислоты, на основе которых ранее было создано большое количество стабильных дисперсий различной морфологии [1], была использована простая и эффективная стратегия, основанная на  $\text{Cu}^+$ -катализируемом азид-алкин-1,3-диполярном циклоприсоединении [2], относящемся к группе реакций под общим названием «click-chemistry».

Предложенная Huisgen [2] реакция нашла широкое распространение в биологической и фармацевтической химии из-за мягких условий ее проведения, простоты получения исходных соединений, специфичности и высоких выходов целевых продуктов [3]. Изначально в ходе реакции происходило образование смеси 1,4- и 1,5-дизамещенных триазолов (схема 1).

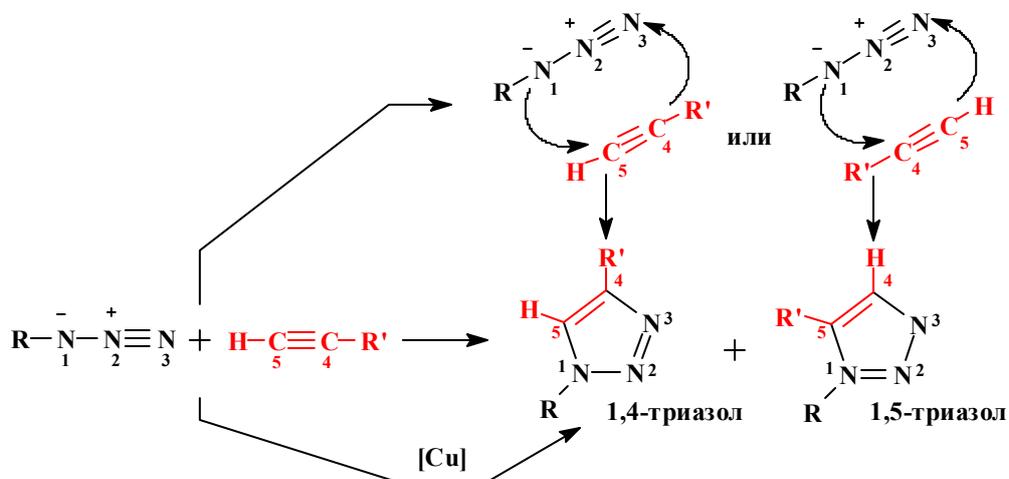


Схема 1.

Значительное увеличение селективности и скорости процесса было достигнуто за счет применения в качестве катализатора соединений Cu(I), что приводило к формированию исключительно 1,4-региоизомера [4].

Хотя азиды и алкины показывают высокую взаимную реакционную способность в данных условиях, индивидуально эти функциональные группы – две из наименее активных в органическом синтезе. Их назвали биортогональными из-за стабильности и инертности по отношению к другим функциональным группам, найденным в биологических молекулах. Эта биортогональность позволила использовать азид-алкин циклоприсоединение для создания сложных биоконъюгатов, иммобилизации биомолекул на матрицах различной природы, конструирования средств доставки терапевтических препаратов, модификации поверхности наноразмерных частиц и липосом [5–7]. Кроме того, образующиеся 1,2,3-триазолы характеризуются такими свойствами, как хорошая растворимость в воде, нечувствительность к гидролизу [6], стабильность в биологических средах, обнаружена их антигистаминная [8] и антибактериальная [9] активность.

Таким образом, метод «click-chemistry» был использован нами для получения неоглико-

липидов **19**, **20**, содержащих остаток *D*-лактозы как маркер к некоторым типам лектинов клеточной поверхности [10]. Они могут придавать липосомам, сконструированным на их основе, адресные функции для направленной доставки лекарственных соединений и генетического материала к определенным органам-мишеням.

### Результаты и их обсуждение

Синтез исходной углеводной азидосоставляющей на основе *D*-лактозы осуществляли по схеме 2. Исходный октаацетат *D*-лактозы на начальном этапе обрабатывали бромэтанолом в присутствии эфирата трехфтористого бора [11], а затем азидом натрия в безводном ДМФА [12].

Структура полученного соединения была подтверждена данными ИК-, <sup>1</sup>H-ЯМР- и двумерной гомоядерной корреляционной (COSY) спектроскопии, которые позволили точно соотносить сигналы всех протонов. Ранее в литературе подобные данные не встречались. В спектре <sup>1</sup>H-ЯМР соединения **3** присутствовали сигналы протонов ацетильных групп, этиленового фрагмента и углеводного скелета. Сигнал аномерного протона представлен дублетом с химическим сдвигом 4.51 м.д. (*J*<sub>1-2</sub> = 8.3 Гц), что свидетельствует о β-конфигурации ано-мерного центра.

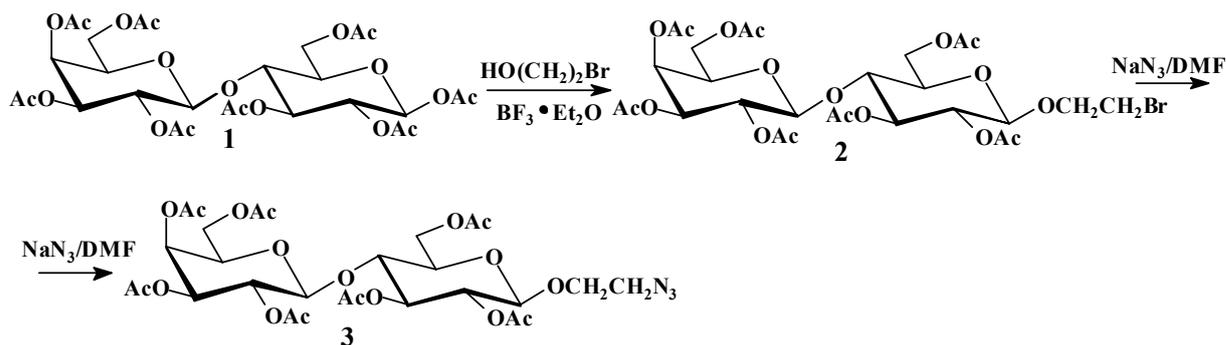


Схема 2.

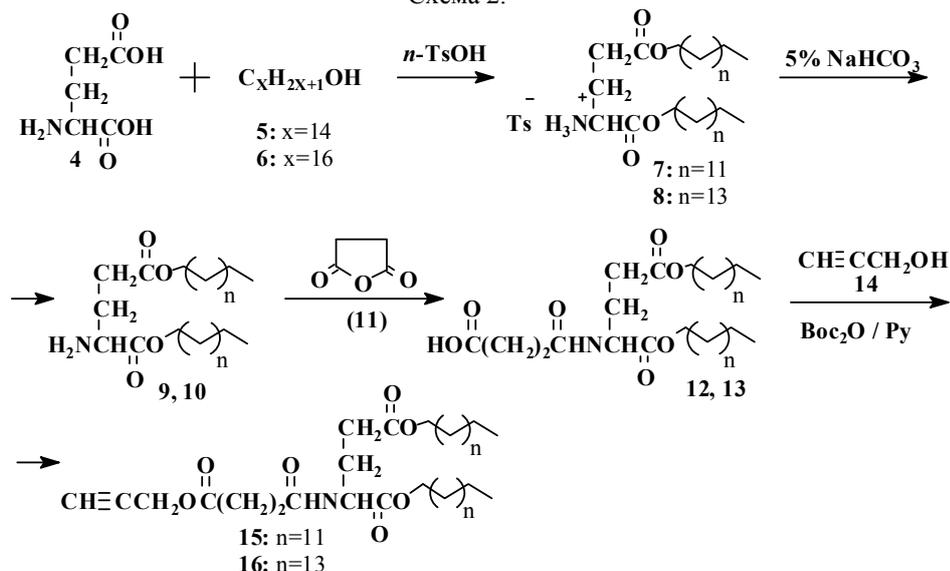


Схема 3.

Алкинильную составляющую гликолипидов **17**, **18** получали по схеме 3. Для этого *L*-глутаминовую кислоту (**4**) этерифицировали

тетрадециловым (**5**) или гексадециловым (**6**) спиртами в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с последующей обработкой образующихся солей

7 и 8 5%-ным раствором гидрокарбоната натрия [13]. Хроматографически чистые соединения 9 и 10 без дополнительной очистки использовали на следующем этапе.

Синтез алифатических производных *L*-глутаминовой кислоты 12 и 13, содержащих свободную карбоксильную группу, осуществляли реакцией свободных оснований 9 и 10 с ангидридом янтарной кислоты (11).

Структура синтезированных липоаминокислот была подтверждена данными ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии. В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах соединений 12, 13 присутствовали сигналы протонов алифатических цепей, фрагмента *L*-глутаминовой кислоты, а также сигналы остатка янтарной кислоты в виде мультиплетов с химическим сдвигом 2.39 м.д. (HOOCCH<sub>2</sub>) и 2.76 м.д. (CH<sub>2</sub>CONH). В ИК-спектрах соединений 12, 13 наблюдали полосы поглощения свободной карбоксильной и сложноэфирных группировок, а также две амидные полосы.

Получение соединений с терминальной

тройной связью проводили действием на производные 12 и 13 пропаргильного спирта в присутствии ди-*трет*-бутилпирикарбоната как кислотного активатора и пиридина в качестве основания.

Структура соединений 15, 16 подтверждалась данными ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии. Характерными сигналами в <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах являлись сигналы этинильного протона в виде триплета в области 2.40 м.д. (15), 2.50 м.д. (16) и протонов метиленовой группы пропаргильного остатка – в виде дуплета при 4.71 м.д. (*J*<sub>1-3</sub> = 2.4 Гц) (15), 4.73 м.д. (*J*<sub>1-3</sub> = 2.5 Гц) (16). В ИК-спектрах соединений 15, 16 присутствовали полосы поглощения сложноэфирных группировок, C≡C-связи, а также две амидные полосы и колебания C–N-связи.

Для синтеза гликоконъюгатов 19, 20 была использована реакция [3+2]-циклоприсоединения, катализируемая солью одновалентной меди, с последующим удалением защитных групп (схема 4).

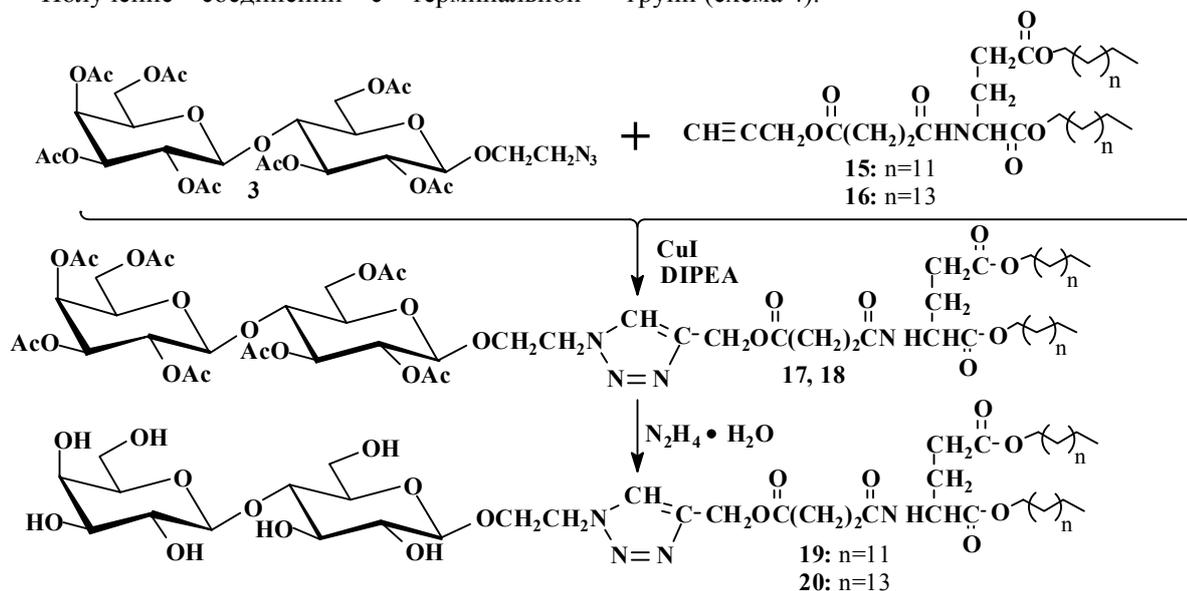


Схема 4.

Алкины 15 и 16 конденсировали с азидоэтилпроизводным лактозы 3 в среде тетрагидрофурана в присутствии каталитического количества CuI и *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA). За ходом реакции следили с помощью ТСХ до практически полного исчезновения исходного 3. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией с выходами 67 и 64%.

Структура соединений 17, 18 была подтверждена данными ИК-, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектрах наблюдали сигналы протонов ацетильных групп, азидоэтильного радикала, фрагментов глутаминовой и янтарной кислот, а также протона триазольного гетероцикла 7.95 м.д. для соединения 17, 8.06 м.д. для соединения 18. Сигнал аномерного протона в соединении 17 представлен дублетом с химическим сдвигом 4.39 м.д. (*J*<sub>1-2</sub> = 7.8 Гц), в соединении 18 – 4.43

м.д. (*J*<sub>1-2</sub> = 7.7 Гц), что свидетельствует о β-конфигурации аномерного центра. В ИК-спектрах 17, 18 присутствовали полосы поглощения сложноэфирных групп, I и II амидные полосы, колебания C–N-связи, C=C-связи и N=N-связи триазольного кольца, C–O-связей углеводного скелета. В масс-спектрах MALDI наблюдали сигналы молекулярных ионов соединений 17, 18 (*M*<sup>+</sup>), молекулярных ионов с ионами Na (*M* + Na)<sup>+</sup> и K (*M* + K)<sup>+</sup>.

Обработка соединений 17 и 18 гидразингидратом в метаноле при комнатной температуре приводила к образованию целевых конъюгатов 19, 20 с выходами 20 и 18%, соответственно. Структура полученных гликолипидов подтверждалась данными ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектрах 19, 20 наблюдали полосы поглощения гидроксильных, сложноэфирных групп, I и II амид-

ные полосы, колебания C–N-связи, четыре полосы валентных колебаний C–O-связей углеводного скелета. В масс-спектрах присутствовали сигналы молекулярных ионов соединений **19**, **20** ( $M^+$ ), молекулярных ионов с ионами Na ( $M + Na$ )<sup>+</sup> и K ( $M + K$ )<sup>+</sup>.

#### Экспериментальная часть

В работе использовали октаацетат лактозы, полученный по методике [14], бромэтанол, эфират трехфтористого бора, азид натрия (Merck), L-глутаминовую кислоту (Pancreas), тетрадециловый и гексадециловый спирты, *n*-толуолсульфокислоту, гидразингидрат (Aldrich), пропаргиловый спирт, ди-*трет*-бутилпиро-карбонат, иодид меди(I), *N,N*-диизопропилэтиламин (Acros Organics), янтарный ангидрид, гидрокарбонат натрия и органические растворители отечественного производства.

Спектры <sup>1</sup>H-ЯМР получали в дейтеро-хлороформе на импульсном ЯМР-спектрометре «Bruker MSL-300» (Германия) с рабочей частотой 300.13 МГц. Внутренний стандарт – гексаметилдисилоксан. ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре модель EQUINOX 55, фирма «Bruker» (Германия). Масс-спектры получены на времяпролетном масс-спектрометре «VISION 2000» методом MALDI с использованием в качестве матрицы 2,5-дигидроксibenзойной кислоты (ДНВ). Элементный анализ выполняли на C,H,N,S-элементном анализаторе Thermo Finnigan (Италия).

Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки Silufol (Чехия), Сорбфил (Краснодар, РФ). Для препаративной тонкослойной хроматографии применяли силикагель Sigma-Aldrich TLS standard grade (Германия), для колоночной – силикагель Acros 0.060–0.200 мм, 60 А (Бельгия).

Обнаружение пятен веществ при ТСХ осуществляли в парах йода или нагреванием над пламенем спиртовки. Вещества, содержащие свободные аминогруппы, обнаруживали 5%-ным раствором нингидрина с последующим нагреванием до 50–80°C. Вещества, содержащие тройные углерод–углеродные связи, обнаруживали раствором перманганата калия.

**2,3,6,2',3',4',6'-Гепта-О-ацетил-1-О-(2-бромэтил)-β-D-лактозид (2).** К раствору 5.5 г (8.1 ммоль) 2,3,4,6-тетра-О-ацетил-β-D-галактопиранозиды (**1**) в 10 мл безводного хлористого метилена прибавляли 1.14 мл (8.9 ммоль) эфиратного комплекса трехфтористого бора. Через 15 мин в реакционную смесь вводили 1.1 г (8.9 ммоль) бромэтанола и выдерживали 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции массу нейтрализовывали 25%-ым раствором аммиака до pH 7, промывали водой (3×100 мл), органический слой сушили безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняли в вакууме. Продукт очищали колоночной хроматографией в системе гексан–ацетон, 2 : 1.

Выход соединения **2**: 2.87 г (51%), бесцветные кристаллы,  $R_f$  0.45 (гексан–ацетон, 1 : 2). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м.д.): 1.98, 2.01, 2.02, 2.03, 2.05, 2.07, 2.09 (с, 21H, COCH<sub>3</sub>), 3.47 (тт, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.69 (м, 2H, H-5, H-5'), 4.06 (м, 2H, H-6), 4.24 (м, 2H, H-6'), 4.35 (дд, 1H, H-4), 4.67 (д, 1H, H-1',  $J_{1-2} = 8.3$  Гц), 4.92 (дд, 1H, H-3'), 5.06 (м, 2H, H-2, H-2'), 5.09 (д, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 6.8$  Гц), 5.22 (м, 2H, H-4', H-3). ИК-спектр (вазелиновое масло  $\nu_{max}$ , см<sup>-1</sup>): 2890 (CH), 1750 (C=O), 1460, 1380 (C–H), 1230 (C–O), 1118–1140 (C–O, 4 полосы, углеводный скелет). Вычислено, %: C 45.22; H 5.25; Br 10.72. C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>O<sub>18</sub>Br. Найдено, %: C 44.99; H 5.20; Br 10.83.

**2,3,6,2',3',4',6'-Гепта-О-ацетил-1-О-(2-азидоэтил)-β-D-лактозид (3).** К раствору 0.52 г (0.7 ммоль) соединения **2** в 5 мл безводного диметилформамида добавляли 0.14 г (2.2 ммоль) азид натрия и перемешивали при 60°C в течение 20 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли по данным ТСХ в системе гексан–ацетон, 1 : 2. Реакционную массу отфильтровывали, выливали в 30 мл воды и экстрагировали 3×30 мл эфира. Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Выход соединения **3**: 0.36 г (71%), бесцветные кристаллы,  $R_f$  0.45 (гексан–ацетон, 1 : 2). <sup>1</sup>H-ЯМР-спектр (δ, м.д.): 1.99, 2.01, 2.02, 2.03, 2.05, 2.08, 2.11 (с, 21H, COCH<sub>3</sub>), 3.28 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.47 (м, 1H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.63 (м, 1H, H-5), 3.69 (м, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.83 (т, 1H, H-4), 3.87 (т, 1H, H-5'), 4.00 (м, 1H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.12 (м, 4H, H-6, H-6'), 4.51 (д, 1H, H-1',  $J_{1-2} = 8.2$  Гц), 4.57 (д, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 6.8$  Гц), 4.93 (т, 1H, H-2), 4.97 (дд, 1H, H-3'), 5.11 (дд, 1H, H-2'), 5.20 (т, 1H, H-3), 5.35 (м, 1H, H-4'). ИК-спектр ( $\nu_{max}$ , см<sup>-1</sup>): 2890 (C–H), 2131 (N<sub>3</sub>), 1750 (C=O), 1444, 1386 (C–H), 1250 (C–N), 1230 (C–O), 1110–1137 (C–O, 4 полосы, углеводный скелет). Вычислено, %: C 47.66; H 5.53; N 5.96. C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>18</sub>. Найдено, %: C 47.84; H 5.33; N 6.10.

**Дитетрадециловый эфир L-глутаминовой кислоты (9).** Смесь 2.3 г (15.6 ммоль) L-глутаминовой кислоты (**4**), 10 г (46.9 ммоль) тетрадецилового спирта (**5**) и 4.15 г (15.6 ммоль) *n*-толуолсульфокислоты выдерживали на масляной бане при 110°C в течение 1.5 ч. Окончание реакции определяли по исчезновению L-глутаминовой кислоты по данным ТСХ, после чего реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и перекристаллизовывали из ацетона. Отфильтрованный осадок растворяли в 100 мл хлороформа, промывали 5%-ным раствором гидрокарбоната натрия (5×35 мл), водой до pH 7, сушили сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме. Выход эфира **9**: 10 г (96%), бесцветное аморфное вещество,  $R_f$  0.53 (толуол–ацетонитрил, 3 : 1). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu_{max}$ , см<sup>-1</sup>): 3450 (NH), 2926, 2904, 1450, 1375, 700 (CH), 1736

(C=O), 1172 (C–N), 1145, 1028 (C–O).

Хроматографически чистое соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Аналогично получали **дигексадециловый эфир L-глутаминовой кислоты (10)**. Выход **10**: 65.5%, аморфное вещество,  $R_f$  0.65 (толуол–ацетонитрил, 3 : 1).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.87 (т, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (с, 52H,  $\text{CH}_2$ ), 1.61 (т, 4H,  $\beta\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 2.15 (м, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.57 (м, 2H,  $\delta\text{-CH}_2$ ), 4.13 (т, 4H,  $\alpha\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.65 (м, 1H,  $\alpha\text{-CH}$ ). ИК-спектр, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390 ( $\text{NH}_2$ ), 2920 ( $\text{CH}_3$ ), 2851 ( $\text{CH}_2$ ), 1734 (C=O эфир), 1470 ( $\text{CH}_2$ ), 1378 ( $\text{CH}_3$ ), 1187 (N–C), 864, 724 (C–H).

**3-[1,3-Ди(тетрадецилоксикарбонил)пропилкарбамоил]пропановая кислота (12)**. К раствору 1.53 г (2.8 ммоль) эфира **9** в 30 мл хлороформа прибавляли 0.29 г (2.8 ммоль) ангидрида янтарной кислоты (**11**) и перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Толуол отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 50 мл хлороформа, промывали 0.1 М HCl, затем водой до pH 7, сушили, растворитель удаляли в вакууме. Выход кислоты **12**: 1.6 г (91%), бесцветные кристаллы,  $R_f$  0.4 (хлороформ–метанол, 12 : 1).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.88 (т, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.28 (с, 44H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (м, 4H,  $\beta\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 2.38 (м, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.39 (м, 2H,  $\text{HOOCCH}_2$ ), 2.54 (м, 2H,  $\delta\text{-CH}_2$ ), 2.71 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 4.06 (т, 2H,  $\alpha\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.13 (т, 2H,  $\alpha\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.61 (м, 1H,  $\alpha\text{-CH}$ ). ИК-спектр (вазелиновое масло,  $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3390 (OH), 3290 (NH), 2960, 1465, 1375, 715 (CH), 1730, 1720 (C=O эфир), 1640 (C=O), 1540 (NH), 1236 (C–N).

Аналогично получали **3-[1,3-ди(гексадецилоксикарбонил)пропилкарбамоил] пропановую кислоту (13)**. Выход **13**: 91%, бесцветные кристаллы,  $R_f$  0.32 (хлороформ–метанол, 9 : 1).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.87 (т, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (с, 52H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (т, 4H,  $\beta\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 2.15 (м, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.39 (т, 2H,  $\text{HOOCCH}_2$ ), 2.57 (т, 2H,  $\delta\text{-CH}_2$ ), 2.76 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 4.13 (т, 4H,  $\alpha\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.65 (м, 1H,  $\alpha\text{-CH}$ ). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2912 ( $\text{CH}_3$ ), 2847 ( $\text{CH}_2$ ), 1732 (C=O эфир), 1700 (COOH), 1638 (C=O), 1620 (NH), 1465 ( $\text{CH}_2$ ), 1394 ( $\text{CH}_3$ ), 1249 (N–C), 720 (CH).

**Пропаргиловый эфир 3-[1,3-ди(тетрадецилоксикарбонил)пропилкарбамоил] пропановой кислоты (15)**. К раствору 0.43 г (0.68 ммоль) кислоты **12** в 10 мл безводного хлористого метилена прибавляли 0.20 г (1.02 ммоль) ди-*трет*-бутилпироксикарбоната, 0.06 мл (1.02 ммоль) пропаргилового спирта (**14**), 1 мл пиридина и перемешивали 12 ч при комнатной температуре. По окончании реакции растворитель отгоняли в вакууме. Продукт реакции очищали колоночной хроматографией в системе гексан–этилацетат, 5 : 1. Выход соединения **15**: 0.30 г (65%), бесцветное аморфное вещество,  $R_f$  0.5 (гексан–этилацетат, 3 : 1).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр

( $\delta$ , м.д.): 0.89 (т, 6 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.30 (с, 44H,  $\text{CH}_2$ ), 1.60 (м, 4H,  $\beta\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 1.91 (м, 1H,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.13 (м, 1H,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.29 (м, 2H,  $\delta\text{-CH}_2$ ), 2.40 (т, 1H,  $\text{C}\equiv\text{CH}$ ), 2.48 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 2.65 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 4.07 (т, 2H,  $\alpha\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.14 (т, 2H,  $\alpha\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.61 (м, 1H,  $\alpha\text{-CH}$ ), 4.71 (д, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $J_{1-3} = 2.4$  Гц). ИК-спектр, ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3361 (NH), 2915, 1440, 1370, 644 (CH), 2099 (C≡C), 1744 (C=O эфир), 1630 (C=O), 1560 (NH), 1240 (C–N).

Аналогично получали **пропаргиловый эфир 3-[1,3-ди(гексадецилоксикарбонил)пропилкарбамоил] пропановой кислоты (16)**. Выход (**16**): 67%, бесцветное аморфное вещество,  $R_f$  0.67 (гексан–этилацетат, 5 : 1).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.87 (т, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (с, 52H,  $\text{CH}_2$ ), 1.61 (т, 4H,  $\beta\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 2.15 (м, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.39 (т, 2H,  $\text{OCOCH}_2$ ), 2.50 (т, 1H,  $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 2.57 (т, 2H,  $\delta\text{-CH}_2$ ), 2.76 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 4.13 (м, 4H,  $\alpha\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.66 (м, 1H,  $\alpha\text{-CH}$ ), 4.73 (д, 2H,  $\equiv\text{C-CH}_2$ ,  $J_{1-3} = 2.5$  Гц). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2941 ( $\text{CH}_3$ ), 2102 ( $\text{HC}\equiv\text{C}$ ), 1746 (C=O эфир), 1637 (C=O), 1520 (NH), 1424 ( $\text{CH}_2$ ), 1366 ( $\text{CH}_3$ ), 1214 (N–C), 895 (CH). Масс-спектр,  $m/z$ : 734.7 ( $M^+$ ), 756.7 ( $M + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 772.6 ( $M + K$ )<sup>+</sup>.

**1-(2,3,6,2',3',4',6'-Гепта-О-ацетил-1-О-этил-β-D-лактозил)-4-(метокси-3-[1,3-ди(тетрадецилоксикарбонил)пропилкарбамоил]пропионил)-1,2,3-триазол (17)**. К раствору 0.20 г (0.30 ммоль) азидоэтиллактозида **3** и 0.30 г (0.44 ммоль) соединения **15** в 10 мл безводного хлористого метилена добавляли 0.006 г (0.03 ммоль) иодида меди (I) и 0.29 мл (1.78 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч в атмосфере аргона. За ходом реакции следили по данным ТСХ в системе гексан–этилацетат, 1 : 1 до практически полного исчезновения пятна исходного азида. После окончания реакции растворитель отгоняли в вакууме, а продукт реакции очищали с помощью колоночной хроматографии в системе ТГФ–гексан, 1 : 2. Выход соединения **17**: 0.27 г (67%), бесцветное масло,  $R_f$  0.50 (гексан–этилацетат, 1 : 2).  $^1\text{H}$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.82 (т, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (с, 44H,  $\text{CH}_2$ ), 1.54 (т, 4H,  $\beta\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 1.89, 1.90, 1.91, 1.97, 1.99, 2.05, 2.08 (с, 24H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.21 (м, 2H,  $\beta\text{-CH}_2$ ), 2.33 (т, 2H,  $\delta\text{-CH}_2$ ), 2.45 (т, 2H,  $\text{OCOCH}_2$ ), 2.63 (т, 2H,  $\text{CH}_2\text{CONH}$ ), 3.53 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.72 (м, 2H, H-5, H-5'), 3.85 (м, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.98 (м, 4H, H-6, H-6'), 4.07 (м, 4H,  $\alpha\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.39 (д, 1H, H-1',  $J_{1-2} = 7.8$  Гц), 4.43 (д, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 7.7$  Гц), 4.47 (м, 1H, H-4), 4.51 (м, 1H,  $\alpha\text{-CH}$ ), 4.81 (т, 1H, H-2), 4.89 (м, 1H, H-3'), 5.3 (т, 1H, H-2'), 5.10 (м, 1H, H-3), 5.18 (с, 1H, триазол- $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 5.28 (м, 1H, H-4'), 7.95 (с, 1H, CH-триазол). ИК-спектр ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3360 (NH), 1742 (C=O эфир), 1652 (C=O), 1636 (C=C, триазол), 1562 (NH), 2918, 2850, 1398, 721 (CH), 1305 (N=N), 1214 (N–C), 1200-1040 (C–O, 4

полосы, углеводный скелет). Масс-спектр,  $m/z$ : 1383.7 ( $M^+$ ), 1405.7 ( $M + Na^+$ ), 1421.7 ( $M + K^+$ ).

Аналогично получали **1-(2,3,6,2',3',4',6'-гепта-*O*-ацетил-1-*O*-этил- $\beta$ -*D*-лактозил)-4-(метокси-3-[1,3-(дигексадецилоксикарбонил)-пропилкарбамоил]пропионил)-1,2,3-триазол (18)**. Выход **18**: 64%, бесцветное масло;  $R_f$  0.21 (гексан–этилацетат, 1 : 1).  $^1H$ -ЯМР-спектр ( $\delta$ , м.д.): 0.87 (т, 6H,  $CH_3$ ), 1.3 (с, 52H,  $CH_2$ ), 1.56 (т, 4H,  $\beta$ - $CH_2CH_2OCO$ ), 1.98, 2.01, 2.02, 2.03, 2.05, 2.07, 2.09 (с, 24H,  $COCH_3$ ), 2.29 (м, 2H,  $\beta$ - $CH_2$ ), 2.31 (т, 2H,  $\delta$ - $CH_2$ ), 2.56 (т, 2H,  $OCOCH_2$ ), 2.72 (т, 2H,  $\underline{CH_2CONH}$ ), 3.44 (м, 2H,  $CH_2N$ ), 3.65 (м, 2H, H-5, H-5'), 3.77 (м, 2H,  $OCH_2$ ), 4.04 (м, 4H, H-6, H-6'), 4.14 (м, 4H,  $\alpha$ - $CH_2OCO$ ), 4.43 (д, 1H, H<sup>-1</sup>,  $J_{1-2} = 7.7$  Гц), 4.46 (д, 1H, H-1,  $J_{1-2} = 7.8$  Гц), 4.51 (м, 1H, H-4), 4.58 (м, 1H,  $\alpha$ -CH), 4.88 (т, 1H, H-2), 4.96 (м, 1H, H-3'), 5.09 (м, 1H, H-2'), 5.16 (м, 1H, H-3), 5.24 (с, 1H, триазол- $\underline{CH_2OCO}$ ), 5.36 (м, 2H, H-4'), 8.06 (с, 1H, СН-триазол). ИК-спектр ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3201 (C–H, триазол), 2915 ( $CH_3$ ), 1742 (C=O эфир), 1647 (C=O), 1639 (C=C, триазол), 1533 (NH), 1428 ( $CH_2$ ), 1366 ( $CH_3$ ), 1313 (N=N), 1214 (N–C), 1213–1042 (C–O, 4 полосы, углеводный скелет), 895 (CH). Масс-спектр,  $m/z$ : 1439.8 ( $M^+$ ), 1461.8 ( $M + Na^+$ ), 1477.8 ( $M + K^+$ ).

**4-(Метокси-3-[1,3-(дигексадецилоксикарбонил)пропилкарбамоил]пропионил)-1-(1-*O*-этил- $\beta$ -*D*-лактозил)-1,2,3-триазол (19)**. К раствору 0.010 г соединения (17) в 1 мл безводного метанола при перемешивании при

комнатной температуре прибавляли 0.035 мл гидразингидрата. За ходом реакции следили по данным ТСХ в системе гексан–этилацетат, 1 : 1. По окончании реакции избыток гидразингидрата нейтрализовали муравьиной кислотой до pH 7, растворитель удаляли в вакууме. Выход соединения **19**: 20%, бесцветное аморфное вещество,  $R_f$  0.47 (хлороформ–метанол–вода, 65 : 25 : 4). ИК-спектр ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3333 (O–H), 2920 ( $CH_3$ ), 1736 (C=O эфир), 1649 (C=O), 1563 (NH), 1381 ( $CH_2$ ), 1344 ( $CH_3$ ), 1319 (N=N), 1240 (N–C), 1099–1024 (C–O, 4 полосы, углеводный скелет), 960 (CH). Масс-спектр,  $m/z$ : 1088.5 ( $M^+$ ), 1111.4 ( $M + Na^+$ ), 1127.4 ( $M + K^+$ ).

Аналогично получали **4-(метокси-3-[1,3-(дигексадецилоксикарбонил)пропилкарбамоил]пропионил)-1-(1-*O*-этил- $\beta$ -*D*-лактозил)-1,2,3-триазол (20)**. Выход **20**: 18%, бесцветное аморфное вещество;  $R_f$  0.48 (хлороформ–метанол–вода, 65 : 25 : 4). ИК-спектр ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3353 (O–H), 2931 ( $CH_3$ ), 1740 (C=O эфир), 1647 (C=O), 1540 (NH), 1434 ( $CH_2$ ), 1376 ( $CH_3$ ), 1310 (N=N), 1250 (N–C), 1163–1040 (C–O, 4 полосы, углеводный скелет), 897 (CH). Масс-спектр,  $m/z$ : 1145.5 ( $M^+$ ), 1168.3 ( $M + Na^+$ ), 1184.3 ( $M + K^+$ ).

*Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 08-04-01150) и АВЦП «Развитие научного потенциала высшей школы» 2.1.1/2889.*

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Буданова, У. А. Структурно-функциональное разнообразие искусственных мембран на основе катионных липопептидов / У. А. Буданова, Л. Ю. Гурьева, Ю. Л. Себякин // Биол. мембраны. – 2007. – Т. 24, № 3. – С. 273–279.
2. Huisgen, R. In: «1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry»/ R. Huisgen. – NY : Wiley, 1984. – 176 p.
3. Kolb, H. C. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions / H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless // Angew. Chem. Int. Ed. – 2001. – Vol. 40. – P. 2004–2021.
4. Tornøe, C. W. Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides / C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal // J. Org. Chem. – 2002. – Vol. 67. – P. 3057–3062.
5. Kolb, H. C. The growing impact of click chemistry on drug discovery / H. C. Kolb, B. Sharpless // Drug Discov. Today. – 2003. – Vol. 8. – P. 1128–1137.
6. Bock, V. D. CuI-catalyzed alkyne–azide «click» cycloadditions from a mechanistic and synthetic perspective / V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen // Eur. J. Chem. – 2006. – P. 51–68.
7. Hein, C. D. Click chemistry, a powerful tool for pharmaceutical sciences / C. D. Hein, Xin–Ming Liu, Dong Wang // Pharm. Res. – 2008. – Vol. 25, № 10. – P. 2216–2230.
8. 4-Cyclohexyl-1-substituted-4*H*-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]quinazolin-5-ones: novel class of  $H_1$ -antihistaminic agents / V. Alagarsamy [et al.] // Chem. Biol. Drug Des. – 2007. – Vol. 70. – P. 158–163.
9. Synthesis and antibiotic activity of a small molecules library of 1,2,3-triazole derivatives / M. Aufort [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008. – Vol. 18. – P. 1195–1198.
10. Gaucheron, J. *In vitro* gene transfer with a novel galactosylated spermine bolaamphiphile / J. Gaucheron, C. Santaella, P. Vierling // Bioconjugate Chem. – 2001. – Vol. 12, № 4. – P. 569–575.
11. Preparation and applications of 2-bromoethyl glycosides: synthesis of spacer-arm glycosides and agglutination inhibitors / J. Dahmén, T. Frejd, G. Magnusson, G. Noori // Carbohydr. Res. – 1982. – Vol. 111. – P. 1–4.
12. Reineke, T. M. Carbohydrate size and its distance from charge centers bioconjugate chemistry / T. M. Reineke, M. E. Davis // Bioconjugate Chem. – 2003. – Vol. 14. – P. 247–254.
13. Себякин, Ю. Л. Синтез амфифильных производных *L*-серина / Ю. Л. Себякин, Н. Л. Федякова, Е. А. Рунова // Биоорганич. химия. – 1994. – № 20. – С. 1101–1114.
14. Кочетков, Н. К. Методы химии углеводов / Н. К. Кочетков. – М. : Мир, 1967. – 428 с.