

## Синтез полифторированных компонентов модельных липидных мембран.

П.К. Кузьмичев<sup>а</sup>, Ю.В. Березовская<sup>а</sup>, В.В. Чупин<sup>а</sup>, М.В. Чудинов<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Московский Физико-Технический Институт (Государственный Университет)

<sup>б</sup> Московский Технологический Университет (Институт Тонких Химических Технологий)

Модельные липидные мембраны (липосомы, мицеллы, бицеллы и т.д.) - важный инструмент современной физико-химической биологии. Их применяют для изучения мембранных белков, направленного транспорта лекарственных соединений, моделирования процессов функционирования клеточных мембран и других разнообразных целей. Физические свойства модельной мембраны - её фазовое состояние, вязкость, температуры фазовых переходов - зависят в первую очередь от структуры молекул её компонентов. Так, например, липидная кубическая фаза (LCP), предложенная как среда для кристаллизации мембранных белков *in meso* [1], получается обычно из 1-олеил-гас-глицерина (моноолеина), а бислойные структуры образуются из фосфолипидов. Изменение структуры гидрофобного фрагмента липидной молекулы - углеводородных цепей - может существенно влиять на свойства образуемой этим липидом модельной мембраны. Замена атомов водорода на атомы фтора в углеводородных цепях обычно значительно увеличивает гидрофобность молекулы из-за большего атомного радиуса фтора, а прочность связи C-F увеличивает химическую стабильность соединения. Однако полифторированные аналоги липидов сравнительно мало изучены. Задачей нашего исследования был химический синтез полифторированных аналогов компонентов модельных мембран и изучение их свойств.

Большинство липидных компонентов, используемых для получения модельных мембран представляют собой сложные эфиры глицерина с длинноцепочечными карбоновыми кислотами. Именно углеводородная цепочка карбоновой кислоты является гидрофобной частью молекулы липида. Известно, что сложные эфиры перфторированных карбоновых кислот – высокоактивные соединения, склонные к гидролизу. Предварительные эксперименты показали, что 1-О-ацильные производные глицерина с перфторированными кислотами различной длины (C10 и C8) гидролизуются в водной среде. Мы решили получить более устойчивые 1-О-алкильные (простые) эфиры глицерина с полифторированными углеводородными цепями. Были изучены несколько возможных синтетических путей (рис.1).

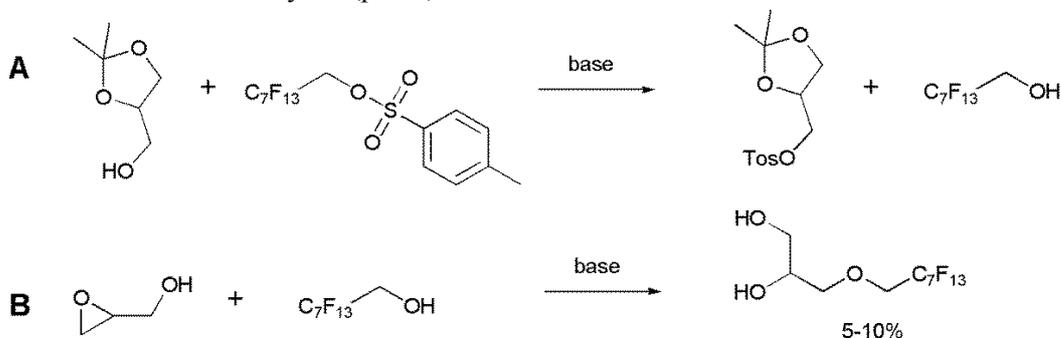


Рисунок 1. Изученные пути синтеза полифторированных моноглицеридов. А- алкилирование защищённого глицерина сульфозэфирами полифторированных спиртов; В- реакция полифторированных спиртов с глицидолом.

При алкилировании тозилатом полифторированного спирта  $C_7F_{13}CH_2OTos$  изопронилиден-гас-глицерина основным выделенным продуктом реакции неожиданно оказался тозилат изопронилиден-гас-глицерина. Это свидетельствует о том, что остаток полифторированного спирта - лучшая уходящая группа, чем тозил, что вероятно связано с сильными электроноакцепторными свойствами полифторированной цепочки.

Реакция полифторированных спиртов с глицидолом в присутствии основных катализаторов, таких как KOH, NaOH,  $K_2CO_3$  и N-метилморфолин, дала только незначительные выходы целевых продуктов. Этот подход, широко применяемый в синтезе сложных эфиров глицерина и ариловых простых эфиров, также оказался неэффективным для синтеза полифторированных аналогов моноолеина.

Наилучший результат был достигнут путём алкилирования полифторированных спиртов такими реагентами, как мезилат изопронилиден-гас-глицерина и эпихлоргидрин в присутствии оснований (рис. 2). Последующее удаление защитной изопронилиденной группы или раскрытие

оксиранового кольца гидролизом в щелочных условиях дало целевые липидные компоненты (полифторированные моноглицериды) с высокими выходами.

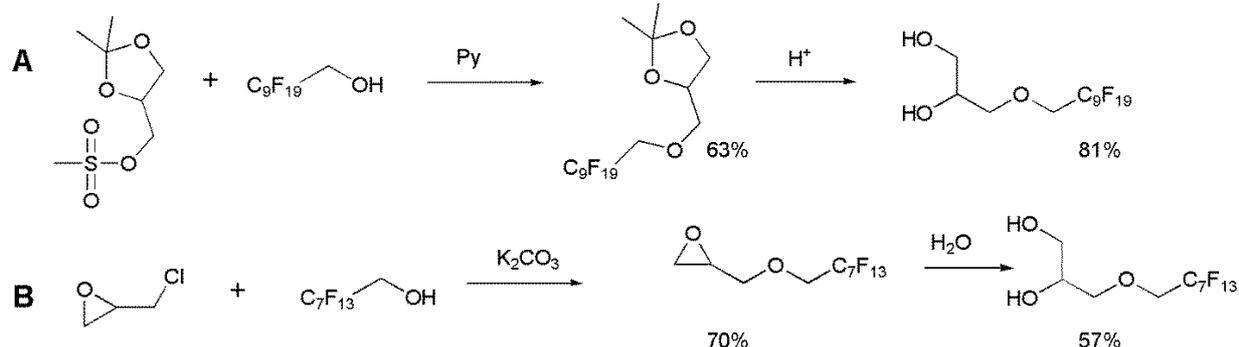


Рисунок 2. Алкилирование полифторированных спиртов как способ получения полифторированных моноглицеридов. А - алкилирование сульфэфиром защищённого глицерина; В- алкилирование эпихлоргидрином.

Все полученные соединения были очищены колоночной хроматографией на силикагеле и охарактеризованы методами ЯМР и масс-спектрометрии. Их структурная идентичность и чистота были доказаны (рис.3).

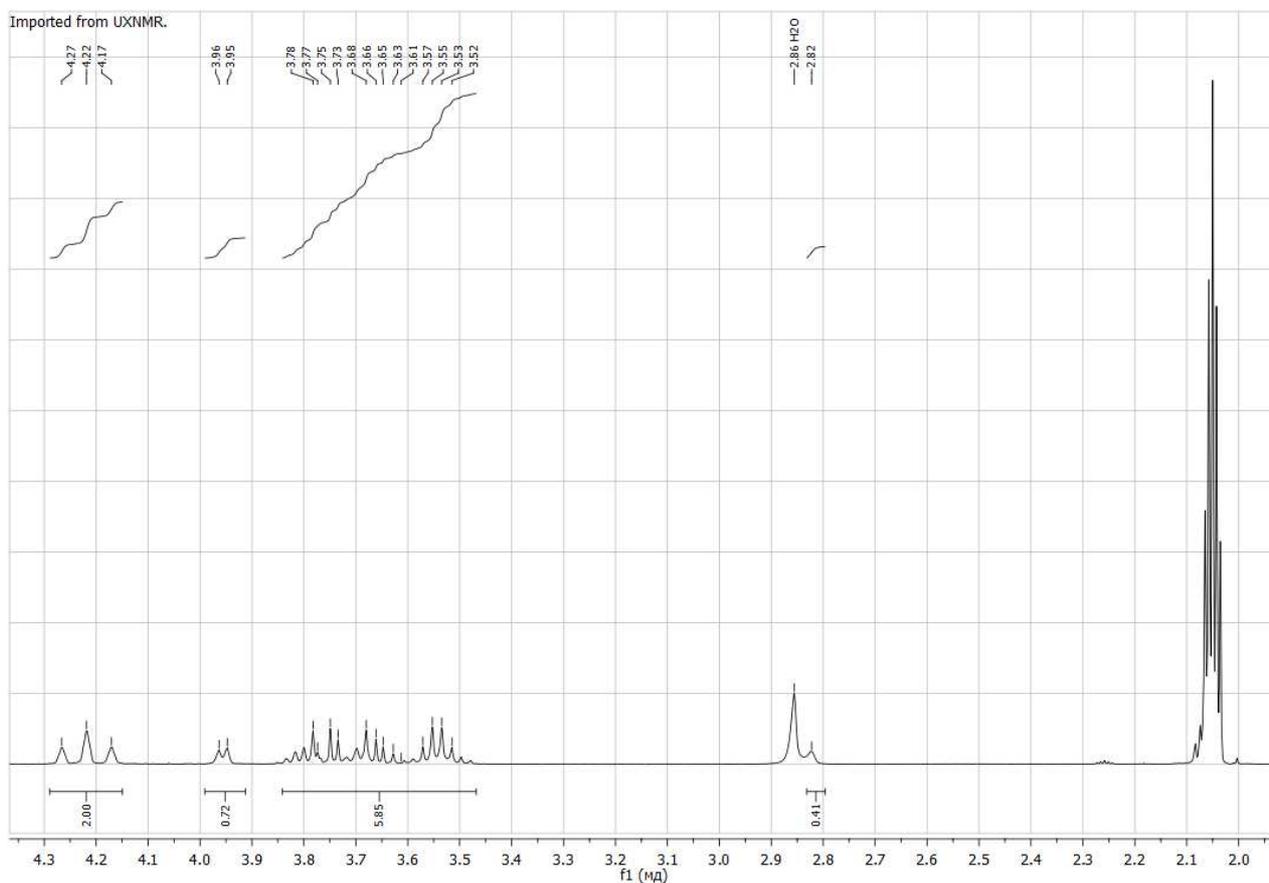


Рисунок 3.  $^1\text{H}$ -ЯМР спектр 3-[(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-нонадекафтордецил)окси]пропан-1,2-диола - полифторированного моноглицерида.

Работа выполнялась при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации.

### Литература

1. *Caffrey M., Cherezov V. Crystallizing Membrane Proteins Using Lipidic Mesophases // Nat Protoc. 2009. V. 4, N 5. P. 706–731.*