

Г. Д. Гамалевич, А. Л. Власюк, Э. П. Серебряков

## ХИРАЛЬНЫЕ АНАЛОГИ $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА. АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ (*R*)- И (*S*)-ЭНАНТИОМЕРОВ {2-[6-ГИДРОКСИ-2,5,7,8-ТЕТРАМЕТИЛХРОМАН-2-ИЛ]ЭТИЛ}ТРИМЕТИЛАММОНИЙ-*n*-ТОЛУОЛСУЛЬФОНАТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ КОНФИГУРАЦИИ

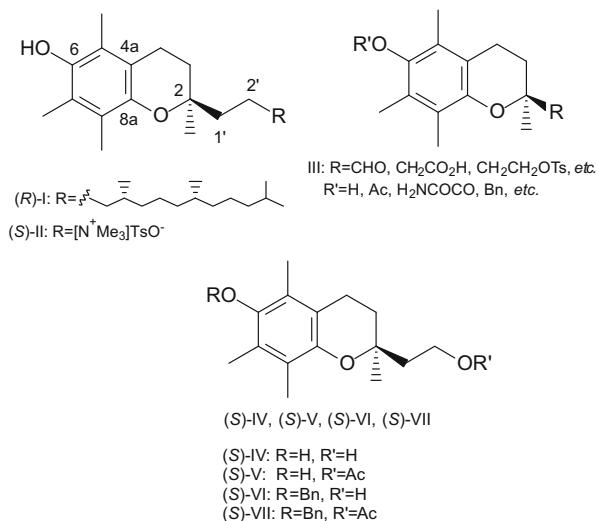
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук, Россия, Москва

Исходя из (*R*)- и (*S*)-энантиомеров 2-(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)этанола, полученных ранее на основе парциального ацилирования соответствующего рацемического спирта в присутствии наиболее доступной липазы дрожжей *Candida cylindracea* синтезированы в 4 стадии оба энантиомера {2-[6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]этил} триметиламмоний-*n*-толуолсульфоната (MDL-73404), хиральных аналогов  $\alpha$ -токоферола. Сравнительное медико-биологическое тестирование разных по энантиомерному составу образцов соли MDL-73404 в отношении их влияния на генерирование активных форм кислорода перитонеальными макрофагами белых крыс в системах с люминолом или люцигенином показало неодинаковое ингибирование спонтанной и активированной 12-*O*-миристил-13-*O*-ацетилфорболом хемиллюминесценции макрофагов.

**Ключевые слова:** 2-(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)этанол; липаза из дрожжей *Candida cylindracea*; энантиоселективное ацелирование; {2-[6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]этил} триметиламмоний-*n*-толуолсульфонат (MDL-73404), (*R*)- и (*S*)-энантиомеры; антиоксидантная активность; спонтанная и активированная 12-*O*-миристил-13-*O*-ацетилфорболом хемиллюминесценция.

Природный  $\alpha$ -токоферол (2*R*,4'*R*,8'*R*)-6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметил-2-(4,8,12-триметилтридецил)хроман, (*R*)-I, важнейший природный ингибитор пероксидного окисления липидов *in vivo*, мощный цитопротектор [1–4]. Понимание значимости этого липофильного витамина как лечебно-профилактического вещества и пищевой добавки резко возросло в последние десятилетия, что привело к поиску новых приемлемых для промышленности способов полного синтеза энантиомерно-чистого  $\alpha$ -токоферола [5–8]. Среди большого числа полупродуктов для синтеза (*R*)-I и его биологически активных аналогов перспективными оказались соединения производных хромана типа III, содержащие в положении 2 функционализированный заместитель, пригодный для наращивания боковой цепи [6–14].

К числу таких соединений можно отнести 2-(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)ацетальдегид (*S*)-III (III, R = CHO, R' = Bn) [13, 15], (*S*)-2-(6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)этанол ((*S*)-IV) [13, 16], (*S*)-2-(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)этанол ((*S*)-VI) [17], эффективные пути синтеза которых разработаны из доступной кислоты (*S*)-III (III, R = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, R' = H), получаемой из соответствующего рацемата III с помощью разделения диастереомерных солей [15]. Альтернативой данному классическому подходу послужило кинетическое разделение на антиподы с помощью липаз рацемического фенольного спирта IV [12, 13]. Рацемический спирт ( $\pm$ )-IV получали по известному методу [18] и успешно использовали в синтезе рацемической формы антиоксиданта MDL-73404 (II), обладающего кардиопротекторной активностью [19], а позже для получения его оптической формы [13].



**Химико-ферментативный синтез хиральных 2-(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)этан-1-олов ((*R*)- и (*S*)-VI).** Ранее [20] с целью получения ключевых хиральных интермедиатов для синтеза обоих энантиомеров антиоксиданта MDL-73404 мы разработали химико-ферментативный синтез энантиомерных 2-(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)этан-1-олов, (*R*)- и (*S*)-VI с использованием липазы дрожжей *Candida cylindracea* (CCL). Рацемический спирт ( $\pm$ )-VI получали реакцией 3-метилгидрохинона VIII с 4-метил-5,6-дигидро-2*H*-пираном IX в присутствии BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O с последующей избирательной защитой фенольного гидроксила PhCH<sub>2</sub>Cl в системе K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (тв.)/диметилфосфорида (ДМФА). Полученный спирт ( $\pm$ )-VI ацелировали винилацетатом в Et<sub>2</sub>O в присутствии CCL, продукты реакции разделяли колоночной хроматографией, иных продуктов, кроме (+)-аце-

тата VII и (+)-остаточного спирта VI, не наблюдали (схема 1).

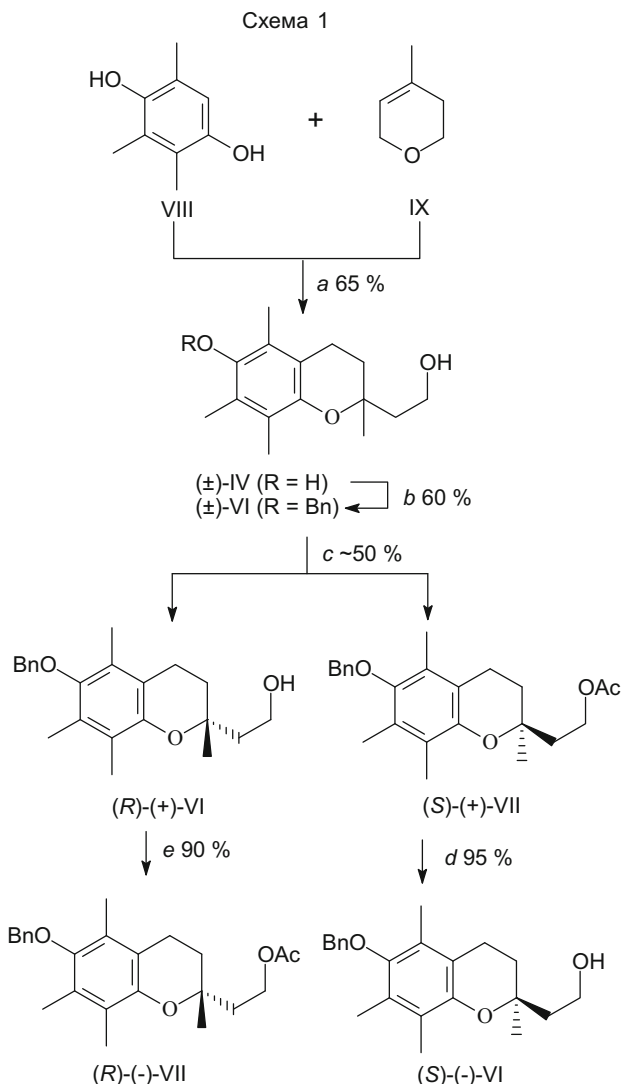
Проведенные корреляции знаков и величин удельного вращения ( $[\alpha]_D$ ) с известными константами и конфигурациями (лит. данные для спиртов (*S*)-VI и (*R*)-VI составляют  $-16,2$  (CHCl<sub>3</sub>) [17] и  $+15,7$  (CHCl<sub>3</sub>) [21] соответственно) позволили приписать (*S*)-конфигурацию выделенному ацетату (+)-VII и (*R*)-конфигурацию непрореагировавшему спирту (+)-VI с ее  $\sim 90\%$ , т.е. на том же уровне, что и у ранее синтезированных образцов (*S*)-(-)-VI [17] и (*R*)-(+)-VI [21]. Отметим, что в работе [17] из спирта (*S*)-(-)-VI надежным путем синтезирован образец (*R*)-I с теми же константами (включая  $[\alpha]_D$ ), что и природный  $\alpha$ -токоферол. Указанные на схеме 1 переходы, связывающие энантиомерные спирты VI и их ацетаты VII, показали, что знак  $[\alpha]_D$  продукта обращается.

**Синтез рацемата и обоих энантиомеров антиоксиданта MDL-73404.** Простым и эффективным представлялся синтез рацемата ( $\pm$ )-II, включающий превращение исходного спирта ( $\pm$ )-VI в соответствующий тозилат ( $\pm$ )-X и его реакцию с триметиламином. Однако моделирование этого пути на рацемате ( $\pm$ )-VI привело к рацемической форме 6-*O*-бензильного производного соли MDL-73404 (( $\pm$ )-XI) с общим выходом  $\approx 40\%$  (схема 2).

Поэтому для синтеза энантиомеров (*R*)-II и (*S*)-II из энантиомерных 2-(6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил)этан-1-олов, (*R*)- и (*S*)-VI избран более длинный, но и более эффективный путь.

Тозилирование спирта (*R*)-(-)-VI и последующая реакция полученного тозилата (*R*)-X с диметиламином привела к третичному амину (*R*)-XII, который далее обрабатывали метил-*n*-толуолсульфонатом с образованием *O*-бензильного производного аммониевой соли (*R*)-XI, гидрогенолиз которой над Pd дал целевой продукт MDL-73404, (*S*)-II с общим выходом 81% на 4 стадии синтеза. Кристаллическая соль (*R*)-II с т. пл. 204–208 °C и  $[\alpha]_D^{23} = 5,23$  (метанол, MeOH) имела спектр ЯМР <sup>1</sup>H, данные которого находились в качественном соответствии с литературными данными оптически активного [13] и рацемического [19] соединений со структурой II. Тем же путем из спирта (*S*)-(+)-VI получена соль (*S*)-II с  $T_{пл} 207–208$  °C  $[\alpha]_D^{23} + 5,25$  (MeOH), с общим выходом 88% (схема 3).

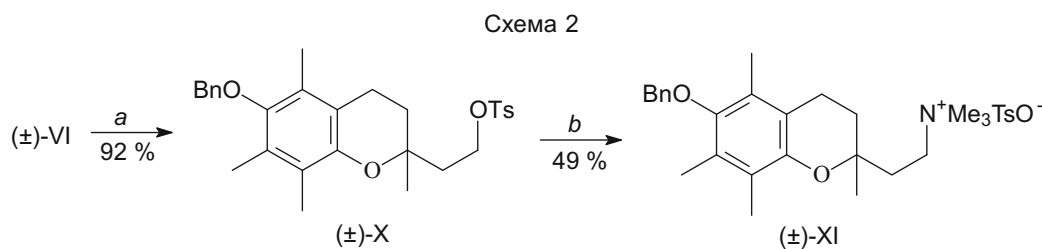
**Антиоксидантная активность солей ( $\pm$ )-II, (*R*)-(-)-II, (*S*)-(+)-II.** Антиоксидантную активность рацемической и обеих энантиомерных форм солей ( $\pm$ )-II, (*R*)-(-)-II, (*S*)-(+)-II оценивали по их влиянию



Реагенты и условия: *a*) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O/ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, Δ; *b*) BnCl — K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> / ДМФА,  $\sim 20$  °C; *c*) H<sub>2</sub>C=CHOAc — CCL(кат.)/Et<sub>2</sub>O, 3–5 °C, 15 ч; *d*) LiOH — MeOH — H<sub>2</sub>O,  $\sim 20$  °C; *e*) Ac<sub>2</sub>O — ДМАП/Py — Et<sub>2</sub>O,  $\sim 20$  °C.

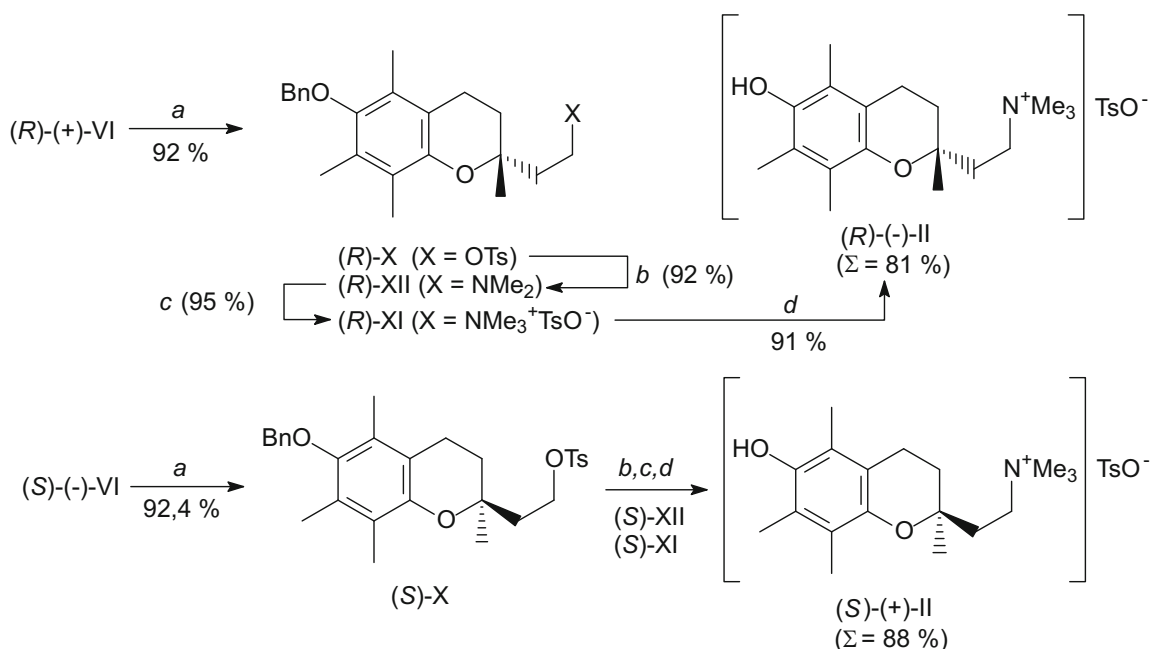
на генерирование активных форм кислорода (АФК) перитонеальными макрофагами белых крыс в норме, при воспалении и при активации 12-*O*-миристил-13-*O*-ацетилфорболом (МАФ). Содержание АФК в суспензии макрофагов регистрировали по вызванной ими хемилюминесценции (ХЛ) в системе с люминолом (среда I) и люцигенином (среда II).

В среде I рацемическая соль ( $\pm$ )-II быстро гасит спонтанную ХЛ, а ингибиторный эффект энантиомер-



Реагенты и условия: *a*) TsCl/Py, 8–10 °C, 48 ч; *b*) NMe<sub>3</sub> (10 экв.)/ДМФА, 20 °C, 48 ч.

Схема 3



Реагенты и условия: а) TsCl/Py, 4 °С, 48 ч; б) NHMe<sub>2</sub> (~ 10 экв.)/ДМФА, 4 – 5 °С, 48 ч; в) TsOMe/ДМФА, ~ 20 °С, 24 ч; д) H<sub>2</sub> (750 Torr) — Pd/C (5 %), EtOH, 22 °С.

ных солей (R)-II и (S)-II незначительный. Влияние 3 солей на генерирование АФК при воспалении качественно не отличалось. Рацемат (±)-II заметнее гасит МАФ-активированную ХЛ, чем соли (R)-II и (S)-II.

В среде II соли (±)-II и (R)-II активно гасят спонтанную ХЛ, а соль (S)-II ее усиливает. Соль (R)-II гасит спонтанное и МАФ-активированное генерирование АФК макрофагами значимо выше, чем рацемическая соль (±)-II. Соль (±)-II эффективно гасит МАФ-активированную ХЛ, а эффект солей (S)-II и (R)-II негативный или слабый (таблица).

Полученные результаты позволяют предположить, что энантиоселективное энгибирование выброса АФК вызвано разным сродством солей II к протеинкиназе (ПКС) — компоненту НАДФН-оксидазы фагоцитов. Известно, что α-токоферол ингибирует активность ПКС в НАДФН-оксидазе, при этом подавляются промежуточные стадии, нужные для генерирования O<sub>2</sub><sup>-</sup> [22].

Авторы выражают признательность И. Б. Афанасьеву, М. В. Супруну и Е. В. Кобальчику за проведение биоиспытаний (Российский государственный медицинский университет, Москва).

#### Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на приборе “Bruker AM-300” (рабочая частота 300,13 и 75 МГц для <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соответственно), растворитель — CDCl<sub>3</sub> (если не указано иное). Константы спин-спинового расщепления приведены в Гц. УФ-спектры (λ<sub>nm</sub>; ε) получены на приборе “Specord UV VIS” (Karl Zeiss) в EtOH. Значения [α] определяли на поляриметре “JASCO-DIP 360” (Япония) и «ПУ-07» (Россия). Для колоночной хроматографии использовали SiO<sub>2</sub> (Silica gel 60, Fluka), для ТСХ-анализа — пластинки “Silica gel/TLC cards” (Fluka). Удельная активность липазы из

*Candida cylindracea* (CCL, Fluka) составляла 2,3 – 2,4 ед. · мг<sup>-1</sup>. Данные элементных анализов соответствовали вычисленным значениям. Для ферментативного ацелирования использовали 99 % винилацетат с T<sub>кип.</sub> 72 – 73 °С (Aldrich).

Используемые в работе растворители: ДМФА, пиридин (Py), CHCl<sub>3</sub>, 1,2-дихлорэтан (ДХЭ), MeOH, диэтиловый эфир (Et<sub>2</sub>O), гексан (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>) и уксусный ангидрид (Ac<sub>2</sub>O) перед употреблением подвергали очистке и перегоняли.

**2-[(±)-6-Гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]-этанол ((±)-IV).** К смеси 10 г триметилгидрохинона VIII (65,8 ммоль) и 9,34 г BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (65,8 ммоль) в 70 мл ДХЭ медленно прибавляют 7,74 г (79,0 ммоль) алкена IX. Смесь перемешивают и кипятят 15 мин, охлаждают, выливают в ледяную воду и оставляют на 12 ч на холоду. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают холодным Et<sub>2</sub>O. Получают 10,7 г (65 %) спирта (±)-IV, T<sub>пл</sub> 135 – 136 °С (из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> — гексан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСO-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J): 1,10 (с, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>); 1,55 – 1,75 (м, 4 H, C(3)H<sub>2</sub>, C(1')H<sub>2</sub>); 1,91 (с, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>); 1,94 (с, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>); 1,98 (с, 3 H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,42 (т, 2 H, C(4)H<sub>2</sub>, J = 6,3); 3,43 – 3,63 (м, 2 H, C(2')H<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСO-d<sub>6</sub>, δ, м.д.): 12,11; 12,18; 13,17 (3Ar-CH<sub>3</sub>); 20,68 (C(4)); 24,48 (2-CH<sub>3</sub>); 32,15 (C(3)); 41,60 (C(1')); 57,40 (C(2')); 73,75 (C(2)); 117,30 (C(8a)); 120,97 (C(5)); 121,63 (C(8)); 123,23 (C(7)); 144,94 (C(4a)); 145,58 (C(6)). УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (ε): 225 (11000) и 287 (3100).

**2-[(±)-6-Бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]этан-1-ол ((±)-VI).** Получен как описано в работе [20] с выходом 60 %, T<sub>пл</sub> 64 – 69 °С (из смеси Et<sub>2</sub>O — гексан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., J): 1,35 (с, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 1,78 – 2,50 (м, 4H, C(3)H<sub>2</sub>, C(1')H<sub>2</sub>); 2,14 (с, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,23 (с, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,27 (с, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>);

2,67 (т, 2Н, C(4)H<sub>2</sub>, J = 7,1); 3,86–4,02 (м, 2Н, C(2')H<sub>2</sub>); 4,74 (с, 2Н, PhCH<sub>2</sub>O); 7,35–7,50 (м, 5Н, Ar-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.д.): 11,89 (Ar-CH<sub>3</sub>); 11,95 (Ar-CH<sub>3</sub>); 12,79 (Ar-CH<sub>3</sub>); 20,36 (C(4)); 23,24 (2-CH<sub>3</sub>); 31,62 (C(3)); 41,91 (C(1')); 58,98 (C(2')); 74,63 (C(2)); 75,41 (PhCH<sub>2</sub>O); 117,38 (C(8a)); 122,61 (C(8)); 126,18 (C(7)); 127,63 (C(2'')/C(6'')); 127,72 (C(4)); 128,09 (C(5)); 128,35 (C(3'')/C(5'')); 137,74 (C(1'')); 147,10 (C(4a)); 148,52 (C(6)).

**Парциальное ацелирование спирта (±)-VI в системе винилацетат — ССL — Et<sub>2</sub>O.** К раствору 0,5 г (1,47 ммоль) спирта (±)-VI в 6 мл Et<sub>2</sub>O прибавляют 170 мкл (1,84 ммоль) свежеперегнанного винилацетата и 0,5 г порошка ССL. Реакционную массу перемешивают магнитной мешалкой при (4 ± 1) °С, следя за ходом реакции с помощью ТСХ (система бензол — этилацетат, 5:1). Спустя 15 ч реакционную смесь отфильтровывают через пористый стеклянный фильтр № 3, осадок на фильтре промывают сухим Et<sub>2</sub>O и объединенный органический фильтрат концентрируют в вакууме при 40 °С (30 мм рт. ст.). Остаток (смесь ацетата с непрореагировавшим спиртом) фракционируют на колонке с SiO<sub>2</sub> при массовом соотношении адсорбент — адсорбат 40:1, элюируя градиентом бензол — EtOAc (100:1 → 50:50). Выделяют чистый ацетат (S)-VII в виде бесцветной твердой массы с T<sub>пл</sub> 55–59 °С, R<sub>f</sub> 0,77 (система бензол — этилацетат, 5:1) и [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> + 17,3 (с 1, CHCl<sub>3</sub>). Выход 0,28 г (49,3 %). Последующее элюирование дает 0,245 г (49 %) непрореагировавшего спирта (R)-VI с [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> + 16,2 (с 1, CHCl<sub>3</sub>). Методами ТСХ и ЯМР иных продуктов не обнаружено, материальный баланс реакции соответствует конверсии порядка (49 ± 1) %.

**(S)-(+)-2-(2-Ацетоксиэтил)-6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман ((S)-VII).** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., J): 1,35 (с, 3 Н, 2-CH<sub>3</sub>); 1,85–1,95 (м, 4 Н, C(3)H<sub>2</sub>, C(1')H<sub>2</sub>); 2,08 (с, 3 Н, COCH<sub>3</sub>); 2,13 (с, 3 Н, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,18 (с, 3 Н, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,24 (с, 3 Н, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,65 (т, 2 Н, C(4)H<sub>2</sub>, J = 6,5); 4,32 (м, 2 Н, CH<sub>2</sub>OAc); 4,75 (с, 2 Н, PhCH<sub>2</sub>O); 7,40–7,55 (м, 5 Н, Ar-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (δ, м.д.): 11,90 (Ar-CH<sub>3</sub>); 12,01 (Ar-CH<sub>3</sub>); 12,88 (COCH<sub>3</sub>); 12,90 (Ar-CH<sub>3</sub>); 20,42 (C(4)); 24,81 (2-CH<sub>3</sub>); 31,95 (C(3)); 52,34 (C(1')); 73,59 (CH<sub>2</sub>OAc); 74,73 (C(2)); 117,02 (C(8a)); 123,12 (C(8)); 126,21 (C(7));

127,69 (C(2'')/C(6'')); 127,81 (C(4'')); 128,44 (C(5), C(3'')/C(5'')); 146,90 (C(4a)); 148,77 (C(6)); 201,75 (COCH<sub>3</sub>). УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (ε): 230 (11400), 280 (2100) и 287 (2350).

**(R)-(+)-2-[6-Бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]этанол ((R)-VI).** Получен по методике, описанной в работе [20]. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C идентичны рацемическому спирту (±)-VI.

**(R)-(-)-2-(2-Ацетоксиэтил)-6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман ((R)-VII).** Получен из (R)-VI по методике, описанной в работе [20], с выходом 95 %. [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> – 17,09 (с 0,6, CHCl<sub>3</sub>). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C полученного образца (R)-VII неотличимы от соответствующих спектров (S)-VII.

**(S)-(-)-2-[6-Бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман]-этанол ((S)-IV).** Получен по ранее описанной методике с выходом 96 % и [α]<sub>D</sub> – 16,84 (с 0,6, CHCl<sub>3</sub>). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C идентичны спирту (±)-VI и (R)-VI.

**(R)- и (S)-6-Бензилокси-2,5,7,8-тетраметил-2-[2-тозилоксиэтил]хроман ((R)- и (S)-X).** Образцы тозилатов (R)- и (S)-X получены из спиртов (R)- и (S)-VI по известной методике [17] с выходом 93 и 92 % соответственно. Рацемический спирт (±)-X получают аналогично из соответствующего спирта (±)-VI. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., J): 1,25 (с, 3 Н, 2-CH<sub>3</sub>); 1,81 (т, 2 Н, C(3)H<sub>2</sub>); 1,97, 2,15, 2,20 (все с, 3 × 3 Н, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,05 (м, 2 Н, C(1')H<sub>2</sub>); 2,45 (с, 3 Н, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,57 (т, 2 Н, C(4)H<sub>2</sub>, J = 6,5); 4,30 (м, 2 Н, C(2')H<sub>2</sub>); 4,71 (с, 2 Н, ArOCH<sub>2</sub>Ph); 7,3–7,5 (м, 7 Н, Ar-H); 7,78 (д, 2 Н, J = 8, часть A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>-системы тозилата). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H для образцов (±)-, (R)- и (S)-X практически неотличимы.

**(R)- и (S)-6-Бензилокси-2-(2-диметиламиноэтил)-2,5,7,8-тетраметилхроман ((R)- и (S)-XII).** Получают по разработанной нами методике, описанной ранее [20] с выходом 92 и 96 % соответственно. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (δ, м.д., J): 1,27 (с, 3 Н, 2-CH<sub>3</sub>); 1,85 (м, 4 Н, C(3)H<sub>2</sub>, C(1')H<sub>2</sub>); 2,10, 2,17, 2,22 (все с, 3 × 3 Н, Ar-CH<sub>3</sub>); 2,29 (с, 6 Н, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2,60 (м, 2 Н, C(2')H<sub>2</sub>); 2,57 (м, 2 Н, NCH<sub>2</sub>); 2,61 (т, 2 Н, C(4)H<sub>2</sub>, J = 6,5); 4,70 (с, 2 Н, OCH<sub>2</sub>Ph); 7,4–7,5 (м, 5 Н, Ph). Для образцов (R)- и (S)-XII спектры ЯМР <sup>1</sup>H были идентичными.

**n-Толуолсульфонат (R)- и (S)-{2-[6-бензилокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]этил}триметиламмония ((R)- и (S)-XI).** Соли (R)-XI (T<sub>пл</sub> 218–220 °С

**Влияние солей (±)-II, (R)-(-)-II, (S)-(+)-II в концентрации 50 % ингибирования (ИК<sub>50</sub>) на спонтанную (норма), МАФ-активированную и индуцированную воспалением ХЛ перитонеальных макрофагов крыс (% от контроля)**

Конфигурация образца	Рацемат (±)-II	(R)-(-)-II	(S)-(+)-II
А. Интенсивность ХЛ в системе с люминолом (ИК <sub>50</sub> = 0,6 мМ) <sup>а</sup>			
Спонтанная ХЛ, в норме	16 ± 2 <sup>б</sup>	99 ± 26	107 ± 24
МАФ-активированная ХЛ, в норме	36 ± 3 <sup>б</sup>	84 ± 7	94 ± 10
Спонтанная ХЛ, воспаление	88,5 ± 22	105 ± 14	142 ± 37
Б. Интенсивность ХЛ в системе с люцигенином (ИК <sub>50</sub> = 0,15 мМ) <sup>а</sup>			
Спонтанная ХЛ, в норме	79 ± 8 <sup>б</sup>	51 ± 5 <sup>б</sup>	147 ± 28
МАФ-активированная ХЛ, в норме	55 ± 4 <sup>б</sup>	44 ± 7 <sup>б</sup>	136 ± 62
Спонтанная ХЛ, воспаление	45 ± 25 <sup>б</sup>	68 ± 2	79,5 ± 1

<sup>а</sup> Кратность опытов 3 × 2. Концентрации: макрофагов — 0,5 млн/мл, люминофоров — 0,01 м, МАФ — 10 мкг/мл, рН среды ≈ 7,4. <sup>б</sup> Статистически значимая величина (p < 0,05).



(разл.), (S)-XI ( $T_{пл}$  219 – 221 °С (разл.)) и (±)-XI ( $T_{пл}$  205 – 208 °С (разл.)) получены по разработанным методикам, описанным в работе [20] с выходом 96, 98 и 50 % соответственно. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  для образца (R)-XI ( $\delta$ , м.д., J): 1,25 (с, 3 H); 1,80 (м, 2 H, C(3)H<sub>2</sub>); 2,06 – 2,08 (слияние с, 3 H + м, 2 H, Ar-CH<sub>3</sub>, C(1')H<sub>2</sub>); 2,12 (с, 3 H); 2,18 (с, 3 H); 2,35 (с, 3 H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 2,60 (т, 2 H, C(4)H<sub>2</sub>, J = 6,5); 3,32 (с, 9 H, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 3,52 (м, 2 H, C(2')H<sub>2</sub>); 4,72 (с, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph); 7,12 (д, 2 H, J<sub>AB</sub> = 8); 7,25 – 7,55 (м, 5 H, Ph); 7,73 (д, 2 H, J<sub>AB</sub> = 8, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  для образцов (S)-XI и (±)-XI идентичны предыдущему.

**n-Толуолсульфонаты (R)- и (S)-{2-[6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ил]этил}триметиламмония ((R)- и (S)-II).** Образцы кристаллической соли (R)- и (S)-II (MDL-73404) получены при гидрогенолизе над 5 % Pd/C в EtOH по методикам, которые описаны ранее в работе [20].

Некоторые физико-химические характеристики n-толуолсульфонатов (R)- и (S)-II:

(R)-II:  $T_{пл}$  204 – 208 °С (разл.),  $[\alpha]_D^{23}$  – 5,23 (с 0,21, MeOH), лит. [13]:  $T_{пл}$  205 – 208 °С,  $[\alpha]_D^{23}$  – 5,8 (MeOH).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMCO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.д., J): 1,20 (с, 3 H, 2-CH<sub>3</sub>); 1,76 (м, 2 H, C(3)H<sub>2</sub>); 2,00 (с, 3 H); 2,02 (наложение сигналов с, 3 H и м, 2 H); 2,06 (с, 3 H); 2,35 (с, 3 H, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>); 2,55 (м, 2 H, C(4)H<sub>2</sub>); 2,70 (с, 1 H, OH); 3,05 (с, 9 H, N<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>); 3,45 (м, 2 H, C(2')H<sub>2</sub>); 7,12 и 7,45 (оба д, 2 H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J<sub>AB</sub> = 8).

(S)-II:  $T_{пл}$  207 – 208 °С,  $[\alpha]_D^{23}$  + 5,25 (с 0,2, MeOH). C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>S.

#### Экспериментальная биологическая часть

Антиоксидантную активность рацемической и обеих энантиомерных форм солей (±)-II, (R)-(-)-II, (S)-(+)-II оценивали по их влиянию на генерирование активных форм кислорода перитонеальными макрофагами белых крыс в норме, при воспалении и при активации 12-O-миристил-13-O-ацетилфорболом. Содержание АФК в суспензии макрофагов регистрировали по вызванной ими хемилюминесценции в системе с люминолом (среда I) и люцигенином (среда II).

## ЛИТЕРАТУРА

1. E. Lubin and L. J. Machlin (eds.), *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Vol. 393, 1 – 506 (1982).
2. M. J. Kelly, in: *Progress of Medicinal Chemistry*, G. P. Ellis and G. B. West (eds.), Vol. 25, Elsevier, Amsterdam (1988), pp. 249 – 290.
3. L. J. Machlin, in: *Handbook of Vitamins*, L. J. Machlin (ed.), Marcel Dekker, New York (1991), pp. 99 – 144.
4. T. Netscher, in: *Lipid Synthesis and Manufacture*, F. D. Gunstone (ed.), Academic Press, Sheffield, UK (1999), pp. 250 – 267.
5. G. Saucy and N. Cohen, in: *New Synthetic Methodology and Biologically Active Substances. (Proc. 1<sup>st</sup> Int. Kyoto Conf. New Aspects Org. Chem.)*, Z. Yoshida (ed.), Elsevier, Amsterdam (1981), pp. 155 – 175.
6. G. Solladie, in: *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 4, *Stereoselective Synthesis (Part C)*, Atta-ut-Rahman (ed.), Elsevier, Amsterdam (1989), pp. 489 – 540.
7. T. Netscher, *Chimia*, **50**, 563 – 567 (1996).
8. В. Н. Одинокоев, А. Ю. Спивак, О. В. Кнышенко, *Биоорганическая химия*, **33**(4), 387 – 404 (2007).
9. L. F. Tietze and J. Gorlitzer, *Synthesis*, 877 – 885 (1997).
10. L. F. Tietze and J. Gorlitzer, *Liebigs Annalen / Recueil*, **11**, 2221 – 2225 (1997).
11. L. F. Tietze and J. Gorlitzer, *Synthesis*, 873 – 878 (1998).
12. K. Achiwa, T. Suzuki, and F. Mizuguchi, *Synlett*, 743 – 744 (1996).
13. E. Mizuguchi, T. Suzuki, and K. Achiwa, *Synlett*, 929 – 930 (1994).
14. Патент Германии 19852903; *Chem. Abstr.*, **132**, 321017a (2000).
15. J. W. Scott, F. T. Bizarro, D. R. Parrish, and G. Saucy, *Helv. Chim. Acta*, **59**(1), 290 – 306 (1976).
16. S. Takano, Y. Shimazaki, and K. Ogasawara, *Heterocycles*, **31**(5), 917 – 927 (1990).
17. N. Cohen, W. F. Eichel, R. J. Lopresti, et al., *J. Org. Chem.*, **41**(22), 3505 – 3511 (1976).
18. Y. Fujita, M. Shiono, K. Ejiri, and K. Saita, *Chem. Lett.*, (9), 1399 – 1400 (1985).
19. J. M. Grisar, M. A. Petty, F. N. Bolkenius, et al., *J. Med. Chem.*, **34**(1), 257 – 260 (1991).
20. В. Н. Одинокоев, А. Ю. Спивак, Г. А. Емельянова и др., *Изв. АН. Сер. хим.*, **11**, 2026 – 2033 (2001).
21. N. Cohen, C. G. Scott, C. Neukom, et al., *Helv. Chim. Acta*, **64**, 1158 – 1173 (1981).
22. O. Cachia, J. E. Benna, E. Pedruzzi, et al., *J. Biol. Chem.*, **273**, 32801 – 32805 (1998).

Поступила 09.04.15

## CHIRAL $\alpha$ -TOCOPHEROL ANALOGS: DEPENDENCE OF THE ANTIOXIDANT ACTIVITY OF (R)- AND (S)-ENANTIOMERS OF {2-[6-HYDROXY-2,5,7,8-TETRAMETHYLCHROMAN-2-YL]ETHYL} TRIMETHYLAMMONIUM-P-METHYLBENZENESULFONATE (MDL-73404) ON ITS CONFIGURATION

G. D. Gamalevich, A. L. Vlasjuk, and E. P. Serebryakov

N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia

Proceeding from (R)- and (S)-enantiomers of {2-[6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethyl-chroman-2-yl]ethyl}trimethylammonium-p-methylbenzenesulfonate, which were previously prepared by partial acylation of the corresponding alcohol racemate in vinylacetate – CCL acylating system in the presence of most readily accessible lipase of *Candida cylindracea* yeast, both (R)- and (S)-enantiomers of {2-(6-benzyloxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)ethyl}trimethylammonium-p-methylbenzenesulfonate (MDL-73404) (chiral analogs of  $\alpha$ -tocopherol) were obtained via four-stage synthesis. Comparative testing of various samples of MDL-73404 salts with different enantiomeric composition in respect of their influence on the generation of active oxygen species by peritoneal macrophages of white rats in the systems with luminol or lucigenin showed different levels of inhibition of the spontaneous chemiluminescence of macrophages and that activated by 12-O-myristyl-13-O-acetylphorbol.

**Keywords:** 2-(6-benzyloxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-yl)ethanol; from *Candida cylindracea* yeast lipase; enantioselective acylation; 2-[6-hydroxy-2, 5, 7, 8-tetramethylchroman-2-yl]ethyl}trimethylammonium-p-methylbenzenesulfonate; MDL-73404; (R)-enantiomers; (S)-enantiomers; antioxidant activity; spontaneous chemiluminescence; activated chemiluminescence; 12-O-myristyl-13-O-acetylphorbol.