



УДК 668.28; 541.632

СИНТЕЗ ЭНАНТИОМЕРНЫХ ЦИС- И ТРАНС-1(3)-О
(АЛКЕН-1'-ИЛ)-2-АЦИЛ-*sn*-ГЛИЦЕРИНОВ

Василенко И. А., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П.

Институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова, Москва

Предложен способ получения энантиомерных *цис*- и *транс*-1(3)-О-(алкен-1'-ил)-2-ацил-*sn*-глицеринов с использованием трифенилсилильной защитной группы, которая вводится при действии трифенилхлорсилана и снимается сольволизом в присутствии ионов F'. Обсуждается избирательность введения трифенилсилильной группы, ацильная миграция на стадии снятия защитной группировки, физико-химические свойства синтезированных соединений.

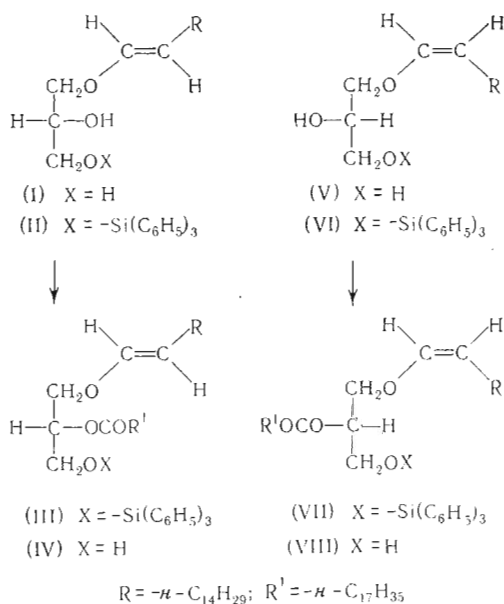
Цис-1-О-(алкен-1'-ил)-2-ацил-*sn*-глицерины (VIII) являются исходными соединениями в синтезе фосфорсодержащих плазмалогенов природной стереохимической конфигурации. До настоящего времени описан метод получения рацемических и оптически-активных 1-О-(алкен-1'-ил)-2-ацилглицеринов, основанный на ферментативном расщеплении природных и синтетических нейтральных плазмалогенов панкреатической липазой (ЕС 3.1.1.3) [1] и природных фосфорсодержащих плазмалогенов — фосфолипидом С (ЕС 3.1.4.3) [2]. Однако малая доступность природных и синтетических плазмалогенов, а также дефицитность липолитических ферментов не позволяют использовать метод для препаративных целей. Кроме того, при применении природных плазмалогенов *цис*-1-О-(алкен-1'-ил)-2-ацил-*sn*-глицерины могут быть получены лишь в виде смеси гомологичных соединений, в то время как химический синтез может привести к индивидуальным молекулярным типам.

Основные трудности получения 1-О-(алкен-1'-ил)-2-ацилглицеринов, исходя из 1-О-(алкен-1'-ил)-глицеринов, связаны с необходимостью подбора подходящих защитных групп, к которым предъявляется ряд специфичных требований. Данные группировки должны проявлять избирательность по отношению к первичной ОН-группе и удаляться в условиях, исключающих ацильную миграцию и не затрагивающих кислотолабильной и способной к восстановлению 1-алкенильноэфирной и щелочнолабильной сложноэфирной связей.

До настоящего времени ни одна из известных защитных групп не удовлетворяла перечисленным требованиям, чем в основном и объясняется отсутствие методов химического синтеза 1-О-(алкен-1'-ил)-2-ацилглицеринов.

Мы получили энантиомерные *цис*- и *транс*-1-(3)-О-(алкен-1'-ил)-2-ацил-*sn*-глицерины (VIII), (IV) на основе соответствующих 1(3)-О-(алкен-1'-ил)-*sn*-глицеринов (V), (I) с использованием трифенилсилильной защитной группы, ранее не применявшейся в синтетической химии.

Предполагалось, что данная объемная группировка будет отвечать указанным требованиям по аналогии с объемной третбутилдиметилсилильной защитой [3]: она может избирательно вводиться по первичной ОН-группе и удаляться в мягких нейтральных условиях с сохранением функциональных групп молекулы.



Трифенилсилильную группу вводили в молекулу *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-*sn*-глицерина (V) и *транс*-3-О-(гексадецен-1'-ил)-*sn*-глицерина (I) при действии 7–10% избытка трифенилхлорсилана [4] в сухом четыреххлористом углеводе и в присутствии пиридина. Трифенилсилильная группа при действии большого избытка трифенилхлорсилана на диолы (I) и (V) может также частично блокировать и вторичный гидроксил.

Промежуточные *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-3-О-трифенилсилил-*sn*-глицерин (VI) и *транс*-3-О-(гексадецен-1'-ил)-1-О-трифенилсилил-*sn*-глицерин (II) можно выделять, поскольку они устойчивы термически и в условиях хроматографирования на колонке с силикагелем II, а также инертны к действию низкомолекулярных спиртов. Однако при проведении препаративного синтеза целесообразно получать соединения (IV) и (VIII) без предварительного выделения промежуточных алкоксисиланов (II) и (VI). Последние вводят в реакцию с хлорангидридом стеариновой кислоты и затем проводят удаление трифенилсилильной группы с полученных *цис*- и *транс*-энантиомерных соединений (IV) и (VIII).

Известно, что алкоксисиланы расщепляются в присутствии воды и ионов F⁻. В работе [3] описан способ расщепления алкоксисиланов фторидами тетраалкиламмония в водно-ацетоновом растворе. Мы для этой цели использовали обработку кислотным фтористым аммонием в водно-ацетоно-пиридиновом растворе. При этом общий выход *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерина (VIII) и *транс*-3-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерина (IV) составил 71–73% на исходные диолы (I) и (V).

Индивидуальность синтезированных соединений была установлена методом ТСХ на различных сорбентах, а в случае *транс*-3-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерина (IV), кроме того, методом ГЖХ в виде триметилсилильного производного.

Избирательность введения трифенилсилильной защитной группы в молекулу алкен-1'-иловых эфиров глицерина (I) и (V) и отсутствие ациль-

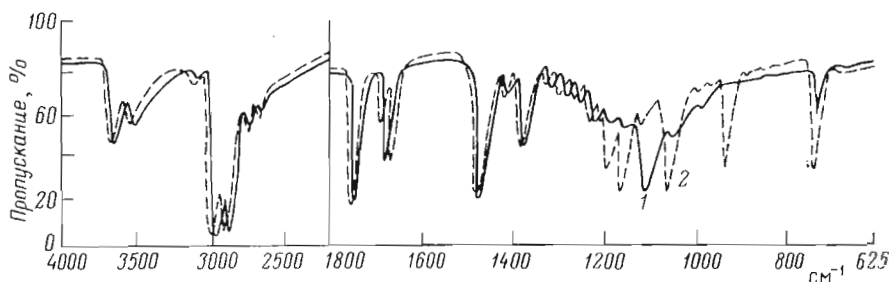


Рис. 1. ИК-спектры: 1 — *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерин (VIII), 2 — *транс*-3-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерин (IV)

пой миграции при удалении ее доказаны с помощью ТСХ на силикагеле, импрегнированном борной кислотой. Данный метод широко используется в химии липидов для разделения структурных изомеров типа 1,2-диацил и 1,3-диацилглицерина [5, 6]. Для сравнения мы использовали заведомый образец *транс*-3-О-(алкен-1'-ил)-1-ацил-*sn*-глицерина, который обнаружил

существенное различие в хроматографической подвижности на силикагеле, пропитанном борной кислотой ($R_f=0,75$), с *транс*-3-О-(алкен-1'-ил)-2-ацил-*sn*-глицерином (IV) ($R_f=0,65$, система В). Поскольку положение 1 (3)-О-алкенильноэфирной группы четко определено в более ранних наших работах и она не способна к миграции, то строение соединений (IV) и (VIII) не вызывает сомнения.

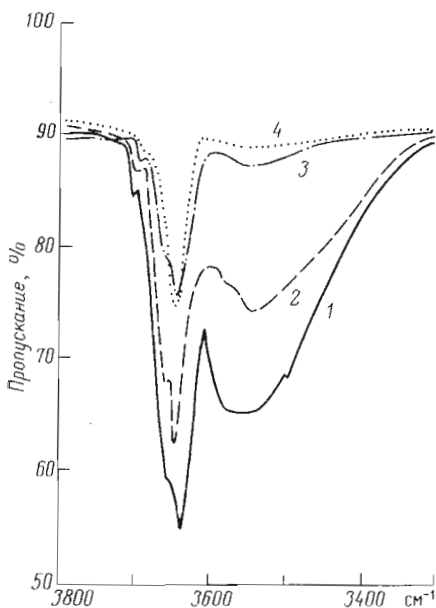


Рис. 2. ИК-спектры *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерина, снятые в растворе CCl_4 при различных концентрациях: 1 — $C=0,136$ M, $l=1$ мм; 2 — $C=0,091$ M, $l=1$ мм; 3 — $C=0,0045$ M, $l=1$ мм; 4 — $C=0,00304$ M, $l=10$ мм

Структура альдегидогенных диглицеридов (IV) и (VIII) была подтверждена данными ИК-спектроскопии (рис. 1, 2). В ИК-спектре соединения (IV) при $1655-1670$ cm^{-1} проявляется двойная полоса, в то время как для *цис*-изомера (VIII) в этой же области характерна одиночная полоса; для *транс*-изомера (IV) также типична полоса при 935 cm^{-1} , отсутствующая в ИК-спектре *цис*-формы. Кроме того, следует отметить различия в области поглощения простой эфирной связи: 1050 cm^{-1} (*транс*) и 1110 cm^{-1} (*цис*) [7]. С помощью ИК-спектров (рис. 2) было показано, что энантиомерные *цис*- и *транс*-альдегидогенные диглицериды (IV) и (VIII) существуют в виде ассоциатов

вследствие наличия межмолекулярных водородных связей.

ИК-спектры соединений (IV) и (VIII), снятые в концентрированных растворах четыреххлористого углерода ($C=0,086$), содержат полосы, характерные как для свободного гидроксила (3620 cm^{-1}), так и для участвующего в межмолекулярных водородных связях (3520 cm^{-1}). При съемке спектров разбавленных растворов исчезает полоса поглощения при 3520 cm^{-1} , а при 3620 cm^{-1} полоса поглощения сохраняет свое положение, что свидетельствует об отсутствии межмолекулярных водородных связей в растворе при данном разбавлении.

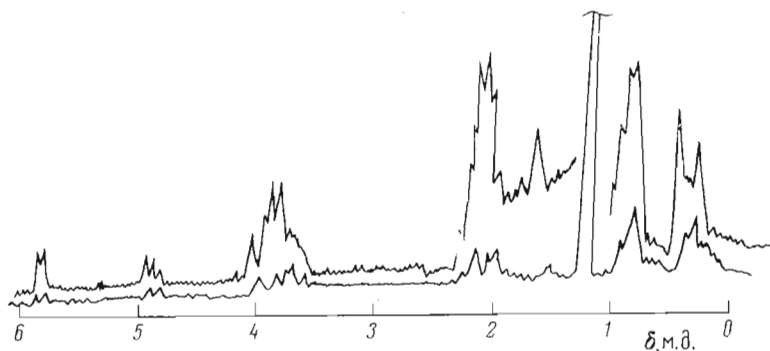


Рис. 3. Спектр ПМР *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерина (VIII)

Кроме того, для *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерина (VIII) был снят спектр ПМР (рис. 3), который полностью отвечает структуре соединения.

Кривые ДОВ соединений (IV) и (VIII) (рис. 4) имеют плавный характер и расположены соответственно в положительной и отрицательной областях.

Экспериментальная часть

Кривые ДОВ и удельное вращение измеряли на фотоэлектрическом спектрополяриметре СЛУ-М в хлороформе (С 1). Спектры ПМР измеряли в растворе CCl_4 на спектрометре марки «Perkin — Elmer» $R=12$ с рабочей частотой 60 МГц, в качестве стандарта использовали гексаметилдисилоксан. ИК-спектры снимали в растворе CCl_4 и в пленке на спектрофотометре «Perkin — Elmer» 257.

ТСХ проводили на Al_2O_3 (II ст. акт. по Брокману), хлороформ (А); на силуфоле UV-254, эфир — петролейный эфир, 1 : 2 (Б); на силикагеле, импрегнированном боршой кислотой, эфир — петролейный эфир, 2 : 1 (В).

ГЖХ проводили на хроматографе «Varian — Aerograph» с колонкой 80 см × 2 мм, заполненной 3% SE-30 на хромосорбе W, 80—100 меш., интервал температуры 225—300°, скорость изменения температуры 4°/мин*.

Транс-3-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерин (IV). К раствору 0,5 г *транс*-3-О-(гексадецен-1'-ил)-*sn*-глицерина (I) [7] в 5 мл сухого CCl_4 и 1 мл сухого пиридина прибавляли по каплям при перемешивании в течение 45 мин раствор 0,5 г трифенилхлорсилана в 5 мл CCl_4 . Реакционную массу выдерживали 3 ч при 20°, приливали 1 мл пиридина и по каплям в течение 15 мин при перемешивании раствор 0,4 г хлорапидрида стеариновой кислоты в 5 мл сухого CCl_4 . Затем реакционную массу выдерживали 3 ч при 60°, отфильтровывали осадок, промывали его 50 мл CCl_4 .

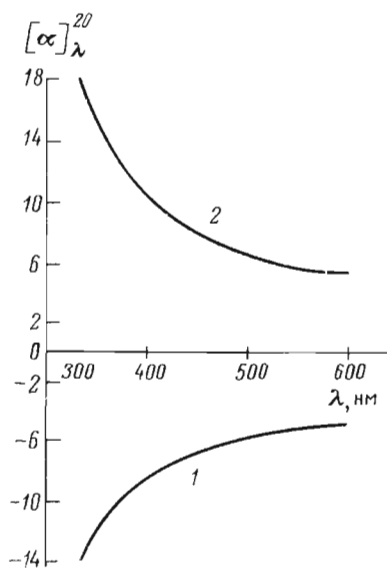


Рис. 4. Кривые ДОВ: 1 — *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерин (VIII), 2 — *транс*-3-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерин (IV)

* ГЖХ выполнена в Институте биоорганической химии АН СССР А. Н. Ушаковым.

Объединенный фильтрат упаривали, к остатку добавляли 5 мл ацетона, 1 мл пиридина, 0,5 мл воды и 0,3 г кислого фтористого аммония. Реакционную смесь кипятили 15 мин, охлаждали, выливали в воду, экстрагировали эфиром и сушили Na_2SO_4 . Эфирный раствор упаривали, остаток очищали хроматографированием на колонке с силикагелем Л (10 г). Вещество (IV) элюировали смесью петролейного эфира и эфира (5 : 1). Выход — 0,66 г (71,5%), т. пл. 51–53° (из гексана), $R_f=0,65$ (B); 0,31 (A); 0,5 (B). $[\alpha]_D^{20}=+5,27^\circ$. Найдено, %: 75,87; Н 12,16. $\text{C}_{37}\text{H}_{72}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 76,53; Н 12,49. ИК-спектр (см. рис. 1).

Цис-1-О-(гексадецен-1'-ил)-2-стеароил-*sn*-глицерин (VIII). К раствору 2,0 г *цис*-1-О-(гексадецен-1'-ил)-*sn*-глицерина [7] (V) в 20 мл сухого CCl_4 и 2 мл сухого пиридина прибавляли по каплям при перемешивании в течение 45 мин раствор 2,0 г трифенилхлорсилана в 20 мл CCl_4 . Реакционную массу выдерживали 3 ч при 20°, приливали 2 мл пиридина и по каплям в течение 15 мин при перемешивании раствор 1,6 г хлорангидрида стеариновой кислоты в 20 мл сухого CCl_4 . Затем реакционную массу выдерживали 3 ч при 60°, отфильтровывали осадок, промывали его 200 мл CCl_4 . Объединенный фильтрат упаривали и далее проводили удаление трифенилсилильной защиты и выделение соединения (VIII) в условиях предыдущего опыта. Выход — 2,7 г (73%), т. пл. 46,5–48° (из гексана). $[\alpha]_D^{20}=-5^\circ$. Найдено, %: С 76,40; Н 12,34. $\text{C}_{37}\text{H}_{72}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 76,53; Н 12,49. ИК-спектр (см. рис. 1). Спектр ПМР, δ м.д.: 0,87 (триплет CH_2CH_2); 1,29 (CH_2); 2,2 (OCH_2), 3,8 (мультиплет CH_2 глицерина); 4,8 (мультиплет, $\text{OCH}=\underline{\text{CH}}$); 5,9 (дублет, $\text{OCH}=\underline{\text{CH}}$, $I=6,2$ Гц).

ЛИТЕРАТУРА

1. Slotboom A. J., de Haas G. H., van Deenen L. L. M. (1967) Chem. and Phys. Lipids, 1, 192–208.
2. Eibl H., Lands W. E. M. (1970) Biochemistry, 9, 423–428.
3. Corey E. J., Venhatemarli A. (1972) J. Amer. Chem. Soc., 94, 6190–6191.
4. Tylor L. G., Sommer L. H., Whitmore F. C. (1948) J. Amer. Chem. Soc., 70, 2876–2878.
5. Мологковский Ю. Г., Бергельсон Л. Д., Никулина Л. Ф. (1967) Изв. АН СССР. Сер. хим., № 4, 927–928.
6. Pfeiffer F. R., Miao C. K., Weisbach J. A. (1970) J. Org. Chem., 35, 221–224.
7. Титов В. И., Серебrenникова Г. А., Евстигнеева Р. П., (1970) Ж. органич. химии, 6, 1154–1159.

Поступила в редакцию
3.VII.1974

THE PREPARATION OF ENANTIOMERIC 1(3)-O-ALK-1'-*CIS*- AND *TRANS*-ENYL-2-ACYL-*SN*-GLYCEROLS

I. A. VASILENKO, G. A. SEREBRENNIKOVA, R. P. EVSTIGNEEVA

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

A method for preparation of enantiomeric 1(3)-O-Alk-1'-*cis* and *trans*-enyl-2-acyl-*sn*-glycerols has been proposed based on the use of triphenylsilyl protecting group which is introduced by the action triphenylsilyl chloride and removed on treatment with F^- -ions. The selectivity in introduction of protecting group as well as acyl migration and physico-chemical properties are discussed.