



УДК 547.472.4.04

РАСЩЕПЛЕНИЕ РАЦЕМИЧЕСКОЙ  
 $\alpha$ -ОКСИПАЛЬМИТИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА АНТИПОДЫДоколина Е. В., Бушнев А. С., Звонкова Е. Н.,  
Евстигнеева Р. И.

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

Осуществлено разделение рацемической  $\alpha$ -оксипальмитиновой кислоты на антиподы с использованием различий в хроматографической подвижности диастереомерных амидов аминокислот. Метилловые эфиры *L*- и *D*-оксипальмитиновых кислот приготовлены с высокой степенью оптической чистоты из рацемической  $\alpha$ -ацетоксипальмитиновой кислоты через стадии получения амида с (+)-*трео*-1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиолом, хроматографического разделения диастереомерных амидов и кислотного метанолиза.

$\alpha$ -Оксикислоты жирного ряда присутствуют в составе сфинголипидов растительного [1], микробиологического [2, 3] и животного [4–6] происхождения. В природных источниках они встречаются в оптически активной форме и преимущественно относятся к *D*-ряду [7]. *L*- $\alpha$ -Оксикислоты также были выделены из биологических объектов, в частности из бактериальных липополисахаридов [8].

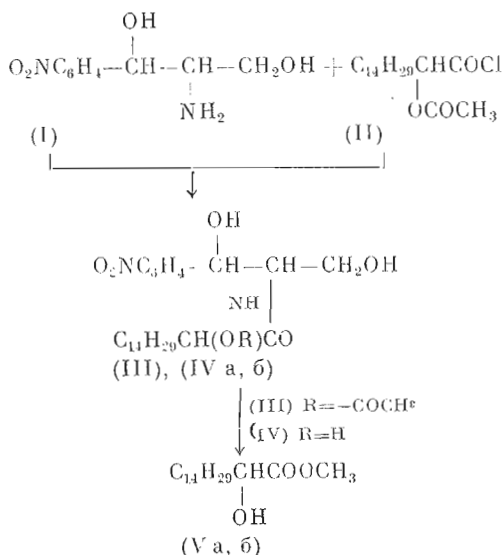
Существуют синтетические способы получения оптически активных  $\alpha$ -оксикислот. Анодным сочетанием моноэфиров *L*-(-)-яблочной кислоты с алифатическими кислотами синтезирован ряд  $\alpha$ -оксикислот *L*-ряда [9]. Кристаллизацией диастереомерных солей  $\alpha$ -окситетракозановой кислоты со стрихнином [10] и бруцином [11] выделены ее *L*- и *D*-изомеры.  $\alpha$ -Оксистеариновая кислота разделена на оптические антиподы через энантиомерные соли с (+) и (-)-фенилэтиламином [7].

Нами осуществлен иной способ разделения  $\alpha$ -оксикислот на антиподы. В основу его положено замеченное ранее различие в хроматографической подвижности диастереомерных церамидов, построенных из оптически активного сфингозинового основания и *D*- или *L*-антинодов  $\alpha$ -оксикислот [12, 13]. Этот факт был объяснен наличием водородных связей между карбонильной и гидроксильной функциями остатка  $\alpha$ -оксикислоты в молекуле лишь одного из диастереомеров [14].

В настоящей работе на основе конденсации [15] хлорангидрида  $\alpha$ -ацетоксипальмитиновой кислоты с (+)-*трео*-1-(*n*-нитрофенил)-2-амино-1,3-пропандиолом получена смесь диастереомерных амидов (III), разделение которой удалось осуществить колоночной адсорбционной хроматографией на стадии триоксипроизводных (IVa, б), образующихся после удаления ацетильной группы. Выделенные таким образом в индивидуальном состоянии диастереомерные амиды (IVa), (IVб) подвергали метанолизу, в результате которого получены метилловые эфиры *L*- и *D*-оксипальмитиновых кислот (Va) и (Vб).

Строение полученных соединений было подтверждено данными ИК-спектроскопии, элементным анализом. При сравнении ИК-спектров диастереомерных амидов (IVa, б), полученных в хлороформе при кон-

центрациях  $10^{-2}$ – $10^{-3}$  М, замечены существенные различия в области  $3700$ – $3000$   $\text{см}^{-1}$ , что говорит о различном пространственном расположении гидроксильных групп в их молекулах. Соединения (IVа), (IVб), (Va) и (Vб) охарактеризованы данными ДОВ, причем анализ значений  $[\alpha]_D^{20}$  последних свидетельствует о высокой степени оптической чистоты полученных таким образом метиловых эфиров  $\alpha$ -оксипальмитиновых кислот [16].



- а) остаток  $\alpha$ -оксипальмитиновой кислоты *L*-ряда;  
 б) остаток  $\alpha$ -оксипальмитиновой кислоты *D*-ряда.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений сняты в вазелиновом масле и в хлороформе при концентрациях от  $0,25 \cdot 10^{-2}$  до  $0,625 \cdot 10^{-3}$  М на спектрометре «Perkin-Elmer 257» (Англия). Данные ДОВ получены на фотоэлектрическом спектрополяриметре «Perkin-Elmer 241-МС» (Англия) при  $20^\circ$  С. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле L 40/100 $\mu$  (Chemapol, СССР), ТСХ — на пластинках «Silufol UV-254» (СССР) в системах растворителей: хлороформ — метанол — ацетон, 8 : 1 : 1 (А); эфир — метанол, 25 : 1 (В); петролейный эфир — эфир, 1 : 1 (В).

*Амид-D, L- $\alpha$ -ацетоксипальмитиновой кислоты (III)*. К раствору 1,42 г амина (I) ( $[\alpha]_D^{20} +22,17^\circ$  (*c* 1,128; метанол), т. пл.  $157$ – $159^\circ$  С [17]) в 25 мл тетрагидрофурана и 23 мл 1 н.  $\text{CH}_3\text{COOH}$  при  $20^\circ$  С по каплям одновременно прибавляли раствор 2,2 г хлорангидрида ацетоксипальмитиновой кислоты (II) [18] в 25 мл тетрагидрофурана и 70 мл насыщенного водного раствора  $\text{CH}_3\text{COONa}$ . Через 1 ч реакционную смесь разбавляли 100 мл воды, экстрагировали эфиром ( $3 \times 100$  мл). Эфирные экстракты объединяли, промывали 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Остаток кристаллизовали из 30 мл гексана. Выход 2,29 г (69,8%); т. пл.  $72$ – $73^\circ$  С; *R*, 0,55 (А). ИК ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3350, 1735, 1670, 1610, 1530. Найдено, %: С 63,74; Н 8,74; N 5,72.  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7$ . Вычислено, %: С 63,73; Н 8,73; N 5,51.

*Амиды L-(IVa) и D- $\alpha$ -оксипальмитиновой кислоты (IVб)*. К раствору 2,06 г амида (III) в 20 мл хлороформа при  $20^\circ$  С добавляли 20 мл 1 н.  $\text{CH}_3\text{ONa}$  в  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Через 30 мин реакционную массу нейтрализовали  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , упаривали. Остаток разбавляли 50 мл воды, экстрагировали эфиром ( $3 \times 70$  мл). Эфирные экстракты объединяли, промывали водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли. Остаток (1,64 г) наносили на колонку с 80 г силикагеля, вещество элюировали эфиром, смесью эфир — метанол (30 : 1). Выход амида *L- $\alpha$ -оксипальмитиновой кислоты (IVa)*

0,595 г (36,3%); т. пл. 108–109° С;  $R_f$  0,53 (В). ДОВ  $[\alpha]$  (с 0,1; хлороформ), град ( $\lambda$ , нм): +27,3 (589); +28,5 (579); +31,5 (546); +53,0 (435); +67,5 (407). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3350, 1620, 1520 (вазелиновое масло), 3620, 3510, 3400 (хлороформ). Найдено, %: С 64,37; Н 9,09; N 6,04. С<sub>25</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 64,33; Н 9,08; N 6,00.

Выход амида *D*- $\alpha$ -оксипальмитиновой кислоты (IVб) 0,556 г (34%); т. пл. 64–66° С;  $R_f$  0,50 (В). ДОВ  $[\alpha]$  (с 0,1; хлороформ), град ( $\lambda$ , нм): +38,5 (589); +39,5 (579); +46,0 (546); +72,0 (435); +87,5 (407). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3350, 1630, 1520 (вазелиновое масло); 3520, 3390 (хлороформ). Найдено, %: С 64,22; Н 9,04; N 5,98. С<sub>25</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 64,33; Н 9,08; N 6,00.

Смешанная фракция с  $R_f$  0,50 и 0,53 (В); выход 0,161 г.

*Метилловый эфир L*- $\alpha$ -оксипальмитиновой кислоты (Va). 150 мг амида (IVa) и 6 мл смеси MeOH – конц. HCl (5 : 1) нагревали при кипении 2 ч. Реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли 15 мл воды, экстрагировали эфиром (3×15 мл). Эфирные экстракты объединяли, промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Остаток (75,6 мг) наносили на колонку с 5 г силикагеля, вещество элюировали петролейным эфиром, смесью петролейный эфир – эфир (4 : 1). Выход 62,5 мг (68%); т. пл. 46–47° С;  $R_f$  0,51 (В). ДОВ  $[\alpha]$  (с 10; этанол), град ( $\lambda$ , нм): +1,15 (589); +1,25 (579); +1,60 (546); +4,30 (435); +5,85 (407); +10,30 (366); +17,15 (334). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3260, 1740, 1280, 1210.

*Метилловый эфир D*- $\alpha$ -оксипальмитиновой кислоты (Vб) получен в условиях синтеза соединения (Va). Выход 66,2 мг (72%); т. пл. 45–46° С;  $R_f$  0,51 (В). ДОВ  $[\alpha]$  (с 10; этанол), град ( $\lambda$ , нм): –1,3 (589); –1,5 (579); –1,8 (546); –4,0 (435); –5,55 (407); –9,90 (366); –16,35 (334). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3300, 1750, 1290, 1200. Литературные данные [16]: т. пл. 45–46° С;  $[\alpha]_D^{20}$  –1,5° (с 10; этанол).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Carter H. E., Hendry R. A., Nojima S., Stanacev N. Z., Ohno K. (1961) J. Biol. Chem., 236, 1912–1916.
2. Huang R. T. C. (1976) Biochim. et biophys. acta, 424, 90–97.
3. Fujino Y., Ohnishi M. (1977) Biochim. et biophys. acta, 486, 161–171.
4. Kochetkov N. K., Smirnova G. P., Chekareva N. V. (1976) Biochim. et biophys. acta 424, 274–283.
5. Karlsson K.-A., Samuelsson B. E., Steen G. O. (1972) J. Lipid Res., 13, 169–176.
6. Iwamori M., Moser H. W. (1975) Clin. Chem., 21, 725–729.
7. Karlsson K.-A., Pascher I. (1974) Chem. and Phys. Lipids, 12, 65–74.
8. Downing D. T. (1961) Austral. J. Chem., 14, 150–154.
9. Horn D. H. S., Pretorius Y. Y. (1954) J. Chem. Soc., 1460–1464.
10. Müller A. (1939) Chem. Ber., 72, 615–619.
11. Shapiro D., Flowers H. M. (1961) J. Amer. Chem. Soc., 83, 3327–3332.
12. Hammerström S. (1971) J. Lipid Res., 12, 760–765.
13. Karlsson K.-A., Pascher I. (1971) J. Lipid Res., 12, 466–472.
14. Pascher I. (1976) Biochim. et biophys. acta, 455, 433–451.
15. Звонкова Е. Н., Мицнер Б. И., Бушнев А. С., Эллер К. И., Солдатова С. А., Евстигнева Р. П. (1974) Химия природн. соедин., 553–558.
16. Kuwata T. (1938) J. Amer. Chem. Soc., 60, 559–560.
17. Fleš D., Balenović B. (1956) J. Amer. Chem. Soc., 78, 3072–3074.
18. Ashton R., Robinson R., Smith G. C. (1936) J. Chem. Soc., 283–285.

Поступила в редакцию  
4.VI.1980

#### RESOLUTION OF RACEMIC 2-HYDROXYPALMITIC ACID

DOKOLINA E. V., BUSHNEV A. S., ZVONKOVA E. N., EVSTIGNEEVA R. P.

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

Racemic  $\alpha$ -hydroxypalmitic acid was resolved into *L*- and *D*-isomers using different chromatographic mobility of diastereomeric aminodiol amides. *L* and *D* methyl 2-hydroxypalmitates were prepared with high optical purity from racemic 2-acetoxypalmitic acid via the stage of its amide with (+)-*threo*-1-(*p*-nitrophenyl)-2-amino-1,3-propanediol, followed by chromatographic resolution of diastereomeric amides and acidic methanolysis.