



УДК 547.952/953 : 542.95

СИНТЕЗ СФИНГОМИЕЛИНОВ ЧЕРЕЗ ИХ ДИМЕТИЛАМИННЫЕ
ПРЕДШЕСТВЕННИКИ

*Звонкова Е. Н., Мицнер В. И., Бушнев А. С.,
Орлова Е. Г., Крупна Габор, Маркина Н. Н.,
Талагаева С. В., Евстигнеева Р. П.*

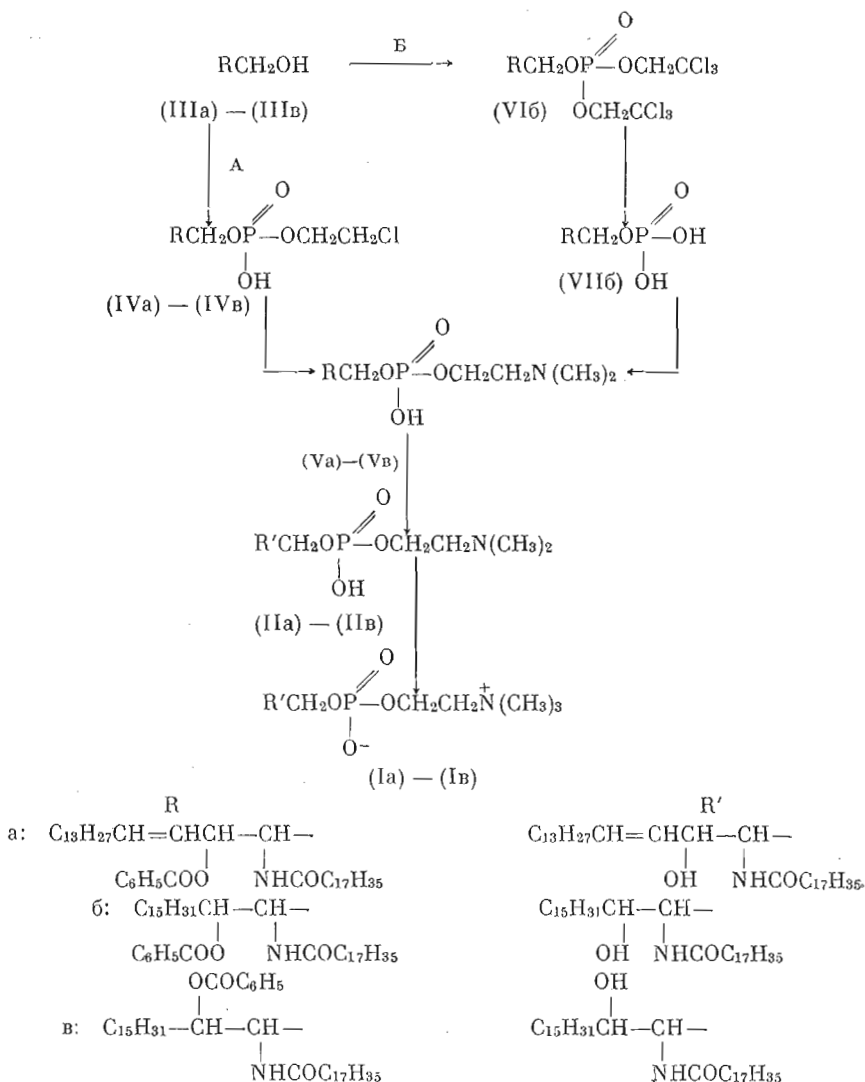
*Московский институт тонкой химической технологии
имени М. В. Ломоносова*

Из производных сфингенина, *rac*-сфинганина и *трео-*rac**-сфинганина получены соответствующие сфингомиелины путем кватернизации их диметиламинных предшественников йодистым метилом. 3-Бензоилцерамидфосфорилдиметиламиноэтильные производные получены из 3-бензоилцерамидов двумя способами. Предложена модификация оксазолинового метода синтеза 3-бензоилцерамидов, а также направленный путь получения соединений *трео*-ряда. Проведено расщепление на антиподы сульфата 3-бензоил-*rac*-сфинганина с помощью *d*(+)-винной кислоты.

В ходе изучения путей синтеза сфингомиелинов, которые являются важными компонентами мембран нервных клеток, наше внимание привлек способ введения метки по холиновой части молекулы сфингомиелинов [1]. Он заключается в избирательном деметилировании сфингомиелина (I) с образованием диметиламинного аналога (II), который затем метилируют с использованием меченого йодистого метила. Метод, предложенный для биологического материала, отличается высокими выходами и малым расходом радиоактивного сырья. Для целого ряда исследований, однако, гораздо большую ценность будут представлять не суммарные фракции сфингомиелинов, меченные таким способом, а индивидуальные молекулярные типы, в том числе неприродного строения. В связи с этим мы отработали способ синтеза сфингомиелинов (I) через их N, N'-диметиламинные предшественники, использующий заключительную стадию взаимодействия с йодистым метилом, на примере синтеза соединений, содержащих сфингенин — оптически деятельное сфингозиновое основание природной конфигурации состава C_{18:1}, а также *rac*-сфинганин и *трео-*rac**-сфинганин (см. схему 1).

Для этого 3-бензоилцерамиды (IIIa) — (IIIв) переводили в β-хлорэтилфосфаты (IVa) — (IVв) [2] и далее реакцией с диметиламином [3] — в соединения (V) (схема 1, А). Метилирование осуществляли йодистым метилом после того, как в последних удаляли бензоильную группу из положения 3. Схема легко воспроизводится для всех трех типов веществ. Не наблюдалось существенных различий в поведении насыщенных и ненасыщенных веществ *эритро*-ряда, а также соединений *трео*-ряда. В связи с этим для данной части работы можно предложить стандартные условия, пригодные для получения любого соединения этого класса.

Схема 1

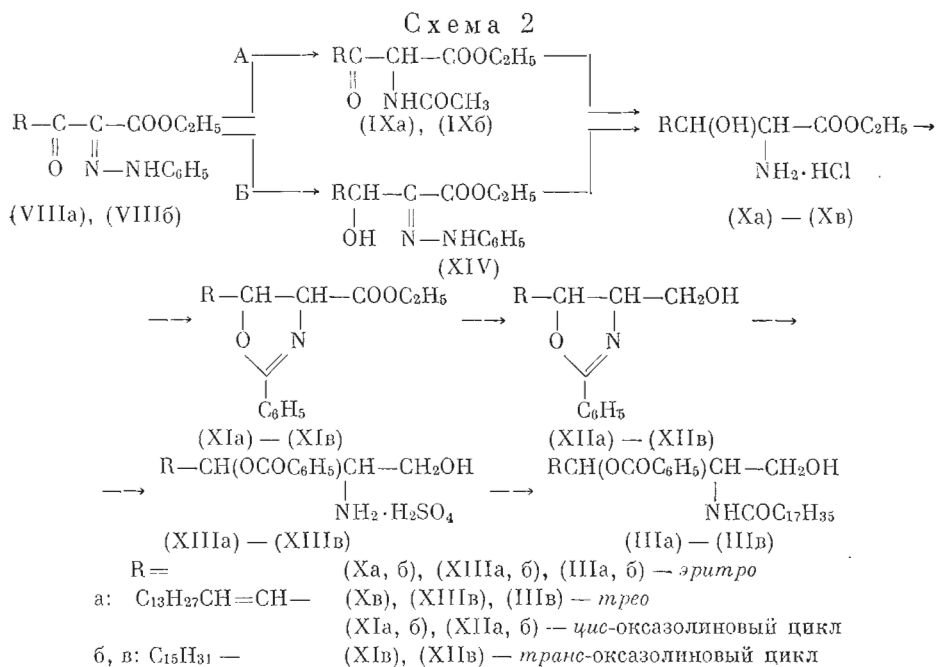


Кроме того, на примере синтеза диметильного предшественника сфингомиелина (Vб) из 3-бензоилцерамида (IIIб) мы осуществили иную схему синтеза производных *rac*-сфинганина (схема 1, Б). Фосфорилированием бис(β, β, β-трихлорэтил)фосфорилхлоридом [4] 3-бензоилцерамид (IIIб) переводили в триэфир (VIб), который действием цинкового порошка в смеси пиридин — уксусная кислота [5] превращали в монофосфат (VIIб). 3-Бензоилцерамидфосфат (VIIб) вводили в реакцию с диметиламиноэтанолом в присутствии триэтилопропилбензолсульфохлаорида (TPS), что дало соединение (Vб) [6]. При этой модификации схемы применяется ряд синтетических приемов, ранее уже опробованных в химии глицеринфосфатидов.

Следует отметить хорошие выходы и воспроизводимость полученных по обоим вариантам результатов, а также некоторые особенности в реакционной способности замещенных церамидов при этих превращениях. Так, синтезированный нами триэфир (VIб) термически неустойчив и легко разрушается при температурах выше 50° в процессе выделения и в условиях снятия трихлорэтильной защиты до продукта распада, не содержащего фосфора, который был нами идентифицирован как 1-стеароил-3-бензоил-*rac*-сфинганин, ранее полученный нами из 3-бензоилцерамида в других усло-

виях [7]. В то же время двухстадийная процедура снятия трихлорэтильных защитных групп, включающая удаление первой группировки в мягких условиях без нагревания и последующее снятие второй защиты при нагревании, приводит к смеси моно- и диэфиров фосфорной кислоты в соотношении 6 : 1, из которой нужный 3-бензоилцерамидфосфат (VIIб) был выделен с выходом 78%.

Для приготовления исходных 3-бензоилцерамидов (III) в данной работе мы воспользовались модификацией ранее предложенного оксазолинового метода [8], который основан на применении хлоргидратов этиловых эфиров 2-амино-3-оксиалкановых кислот (Ха) — (Хв). Метод синтеза таких хлоргидратов для случая соединений *эритро*-ряда был разработан ранее [8, 9] (см. схему 2, А). Было показано также, что хлоргидрат *трео*-



ряда (Хв) может быть выделен из маточных растворов при синтезе соединения (Хб), однако выход вещества (Хв) в этом случае не превышал 5%.

Нами предложен направленный метод синтеза *трео*-изомера хлоргидрата этилового эфира 2-амино-3-оксиоктадекановой кислоты (Хв) с использованием того же, что и в варианте А, исходного соединения — 2-фенилгидразона этилового эфира 2,3-дикетооктадекановой кислоты (VIII) (см. схему 2, Б). При этом мы решили изменить последовательность проведения реакций восстановления фенилгидразона (VIIIб): восстановить сначала кетогруппу до гидроксильной с помощью борогидрида натрия, а затем гидразогруппу, поскольку известно, что на восстановление $\text{C}=\text{N}$ -связи цинком в уксусной кислоте соседний асимметрический центр влияния не оказывает. Следуя по этому пути, нам удалось получить *трео*-хлоргидрат (Хв) с выходом ~ 90%. Действием этилиминобензоата он был превращен в *транс*-оксазолин (XIв), сложнэфирную группу последнего восстановили алюмогидридом лития и далее, после размыкания оксазолинового цикла (XIIв) серной кислотой и ацилирования сульфата (XIIIв) стеарилхлоридом, получили 3-бензоилцерамид *трео*-ряда (IIIв). На всех стадиях этого синтеза возможен хроматографический контроль, что позволяет во всех трех случаях модифицировать метод и провести превращение хлоргидратов (Ха) — (Хв) в 3-бензоилцерамиды (IIIa) — (IIIв) без выделения промежуточных соединений. *Трео*-3-бензоилцерамид (IIIв) имеет

Константы тартратов сфингозиновых оснований

Вещество	Т. пл., °С	$[\alpha]_D$, градус (с в метаноле)	Данные работы
<i>d</i> (+)-Тартрат	125—127	+16,9(1,3)	[10]
3-О-бензоилсфингенина	133,5—134	+25,3(1,3)	[11]
	133,5—134	+17,1(0,43)	[12]
	145—147	+19,6(1,2)	[13]
<i>d</i> (+)-Тартрат 3-О-бензоил- <i>L</i> -сфингенина	116—118	-5,3(0,95)	[12]
<i>d</i> (+)-Тартрат 3-О-бензоилсфинганина	149—150	+20,8(1,2)	[8]

значительные различия в хроматографической подвижности по сравнению с соединениями *эритро*-ряда (IIIa) и (IIIб), что создает дополнительную возможность контроля стереохимической чистоты 3-бензоилцерамидов перед проведением синтеза сложных сфинголипидов.

Особенностью синтеза соединения (IIIa) по этому методу было то, что нами с помощью *d*(+)-винной кислоты было проведено расщепление сульфата (XIIIa) на антиподы с высокой степенью оптической чистоты. Ранее были описаны два варианта расщепления этого соединения с помощью винных кислот [10, 11]. Существенным недостатком указанных работ является отсутствие надежных данных о температурах плавления и углах удельного вращения соответствующих диастереомерных солей, что затрудняет контроль за полнотой расщепления на оптические антиподы (см. таблицу). К тому же константы, полученные нами и известные из работ других авторов, оказались близки аналогичным показателям для насыщенного основания, которое может образоваться как примесь в ходе синтеза *гас*-сфингенина [14]. В связи с этим, проведя расщепление, мы не только получили антиподальные *D*- и *L*-3-бензоилцерамиды (*D* и *L* — IIIa), но и специально перевели *d*(+)-тартрат *D*-основания в триацетат (XV). Известно, что триацетаты сфинганина и сфингенина значительно различаются по знаку и величине угла оптического вращения в хлороформе (+19,2° [15] и -12,8° [10] соответственно). Получив для синтезированных нами антиподов 3-бензоилцерамида (*D* и *L* — IIIa) значения угла удельного вращения +22,3 и -22,8°, а для триацетата сфингенина (XV) -11,2°, мы убедились в высокой степени оптической чистоты синтезированных соединений и эффективности выбранного нами метода расщепления на антиподы. Это позволило нам перейти к синтезу сфингомиелина природной стереохимической конфигурации.

Полученные согласно схеме 1 диметиламинопроизводные (IIa) — (IIв) и сами сфингомиелины (Ia) — (Iв) были тщательно охарактеризованы и идентифицированы с веществами, синтезированными ранее реакцией фосфодиэфиров (IV) с триметиламином [2]. Для ненасыщенного сфингомиелина природной стереохимической конфигурации (Ia) специально был проведен встречный синтез через триметиламин, который дал вещество, обладающее практически теми же углом удельного вращения и температурой плавления. Было показано, что выход на стадии введения третьей метильной группы в холиновую часть молекулы достаточно высок во всех случаях и хорошо воспроизводится, и, следовательно, данный метод может быть использован для синтеза меченых соединений.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на приборе «Perkin-Elmer» модель 257 (США) в вазелиновом масле. $[\alpha]_D$ измеряли на спектрополяриметре СПУ-М. УФ-спектры измерены на спектрофотометре марки «Hitachi» (Япония)

EPS-3T в 96%-ном этаноле. Колоночную хроматографию там, где не оговорено специально, проводили на кремневой кислоте марки ч., водная. ТСХ осуществляли на кремневой кислоте в системах петролейный эфир — эфир, 4 : 1 (А); хлороформ — метанол — ацетон, 20 : 0,5 : 0,5 (Б); 13 : 1 : 1 (В) и на силикагеле Л5/40 μ в системе хлороформ — метанол — 10% NH_3 , 15 : 5 : 1 [1] (Г); обнаружение 96%-ной серной кислотой или молибдатом аммония.

2-Фенилгидразон этилового эфира 2-кето-3-оксооктадекановой кислоты (XIV). К раствору 2,10 г фенилгидразона (VIIIб) [9] в 100 мл метанола при 20° прибавляли раствор 0,20 г NaBH_4 в 3 мл 0,1 н. NaOH . Через 1 ч реакционную массу выливали в смесь 150 мл насыщенного водного NaCl и 150 г льда. Осадок отделяли, промывали на фильтре водой, сушили в вакуум-эксикаторе над P_2O_5 , кристаллизовали из 30 мл гексана. Выход 1,80 г (85%). Т. пл. 51—52°. R_f 0,45 (А). Найдено, %: С 72,13; Н 10,19; N 6,67. $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72,22; Н 10,19; N 6,48. УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ 331 нм (ϵ 16800), $\lambda_{\text{макс}}$ 232 нм (ϵ 8700).

Хлоргидрат этилового эфира трео-2-амино-3-оксооктадекановой кислоты (Xв). К раствору 0,87 г фенилгидразона (XIV) в 100 мл ледяной CH_3COOH при 25° добавляли 5 г цинковой пыли. Реакционную массу перемешивали при той же температуре 4 ч, затем выливали в смесь 350 г льда и 150 мл конц. HCl . Выпавший осадок экстрагировали хлороформом (3 \times 80 мл). Экстракт промывали 30 мл 5%-ной HCl (2 \times 30 мл воды). Растворитель удаляли, остаток растворяли в 5 мл этанола, насыщенного хлористым водородом, добавляли 50 мл эфира. Осадок отделяли и промывали на фильтре гексаном. Выход 0,68 г (89,5%). Т. пл. 87—89° (ср. [9]). ИК-спектр (см^{-1}): 3340 с, 1745 с, 1700 сл, 1600 ср, 1240 ср, 1135 сл, 1110 ср, 1090 ср, 1065 сл, 990 сл, 730 ср.

3-О-бензоил-N-стеароил-рас-сфинганин (IIIб). Раствор 10,0 г хлоргидрата (Xб) [9] и 7,0 г этилиминобензоата в 160 мл хлороформа кипятили 3 ч, выпавший осадок NH_4Cl отделяли, промывали на фильтре 50 мл хлороформа. Из фильтрата удаляли растворитель, остаток кристаллизовали из 50 мл гексана, получали 15,4 г осадка (XIб) [R_f 0,80 (Б)], который растворяли в 160 мл эфира. К раствору при 4° и перемешивании добавляли порциями 1,0 г LiAlH_4 , через 15 мин избыток реагента разлагали 5 мл этилацетата, добавляли 35 мл 1 н. раствора HCl , 25 мл 25%-ной CH_3COOH . Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным NaHCO_3 , водой, сушили Na_2SO_4 , растворитель удаляли. Остаток ((XIIб), 13,5 г, R_f 0,30 (Б)) растворяли в 140 мл ацетона и добавляли 30 мл 3н. H_2SO_4 . Через 18 ч реакционную массу выливали в 500 мл воды (0°), осадок отделяли, промывали на фильтре 200 мл 5%-ного водного метанола. Осадок ((XIIIб), 13,3 г, R_f 0,05 (Б), обнаружение нингидрином) растворяли в 90 мл тетрагидрофурана (ТГФ), одновременно при перемешивании добавляли раствор 10 г стеароилхлорида и 85 мл насыщенного водного раствора CH_3COONa . Перемешивали 3 ч, добавляли 200 мл воды и 100 мл эфира, органический слой отделяли, водный дополнительно экстрагировали эфиром (3 \times 50 мл). Объединенные экстракты промывали водой до pH 7, сушили Na_2SO_4 , растворитель удаляли. Остаток (17,0 г) наносили на колонку с 240 г силикагеля Л 40/100 μ , вещество элюировали хлороформом и кристаллизовали из 80 мл метанола. Выход 14,5 г (60,6%). Т. пл. 74—75° (ср. [2]). R_f 0,50 (Б). ИК-спектр, см^{-1} : 3460 шир, 3290с, 1720с, 1650с, 1560с, 1500сл. УФ-спектр: $\lambda_{\text{макс}}$ 232 нм (ϵ 13400).

3-О-бензоил-N-стеароил-трео-рас-сфинганин (IIIв) синтезировали из 3 г хлоргидрата (Xв) последовательным действием 2,1 г этилиминобензоата, 0,4 г LiAlH_4 , 7 мл 6н. H_2SO_4 в 40 мл ацетона, 2,4 г стеароилхлорида в условиях сдвига эритро-изомера (IIIб). Выход 4,3 г (54%). Т. пл. 60—61° (ср. [2]). R_f 0,45 (Б).

d(+)-Тартраты 3-О-бензоилсфингенина и 3-О-бензоил-L-сфингенина. Теплый раствор 3,6 г сульфата 3-О-бензоил-рас-сфингенина (XIIIa) [8]

в 76,8 мл 50%-ного водного ТГФ добавляли к смеси теплых растворов 1,19 г *d* (+)-винной кислоты ($[\alpha]_D^{21} + 11,25^\circ$, *c* 7,6, вода) в 45,6 мл воды и 23 мл 0,356 н. Ва(ОН)₂. Смесь нагревали до кипения, добавляли 319 мл горячего этанола, фильтровали. Фильтрат упаривали, остаток сушили в вакууме (0,2 мм) и кристаллизовали из 45 мл абс. этанола. Через 12 ч осадок (1,5 г, 75,8%) отделяли. Т. пл. 141—143°, $[\alpha]_D^{20} + 24,2^\circ$ (*c* 1,3, метанол). После 3 кристаллизаций из этанола получали *d* (+)-тарtrat 3-О-бензоилсфингенина с т. пл. 145—146°, $[\alpha]_D^{20} + 25,4^\circ$ (*c* 1,3, метанол). От маточного раствора первой кристаллизации отгоняли растворитель, к сухому остатку добавляли 50 мл эфира, отделяли осадок (0,45 г) и дважды кристаллизовали из 20 мл метанола. Получали 0,21 г (10%) *d* (+)-тарtrата 3-О-бензоил-*L*-сфингенина. Т. пл. 123—124°, $[\alpha]_D^{35} - 17,9^\circ$ (*c* 0,95, метанол).

Триацетат сфингенина (XV). 0,127 г *d* (+)-тарtrата 3-О-бензоилсфингенина (т. пл. 141—143°, $[\alpha]_D^{20} + 24,2^\circ$ (*c* 1,3, метанол)) растворяли в 5 мл ТГФ и добавляли 2,5 мл 1 н. СН₃СООН и 1 мл воды. При быстром перемешивании добавляли 2,5 мл насыщенного раствора СН₃СООНа и 1 мл уксусного ангидрида в три приема и через 3 ч — воду и насыщенный раствор NaCl. Экстрагировали эфиром, эфирный экстракт сушили Na₂SO₄ и удаляли эфир. Маслообразный остаток обрабатывали 10 мл 0,1 н. метанольного NaOH при 20° в течение 20 ч, нейтрализовали ледяной СН₃СООН и упаривали в вакууме. К сухому остатку добавляли 1,5 мл пиридина и 0,5 мл уксусного ангидрида. Через 20 ч реакционную массу выливали в воду, экстрагировали хлороформом. Экстракт промывали 5%-ной HCl и водой, сушили Na₂SO₄, растворитель отгоняли. Остаток кристаллизовали дважды из ацетона. Выход триацетата (XV) 0,047 г (48%). Т. пл. 101,5—103°, $[\alpha]_D^{20} - 11,2^\circ$ (*c* 1, хлороформ).

3-О-бензоил-N-стеароилсфингенин (D — IIIa). 1,39 г *d* (+)-тарtrата 3-О-бензоилсфингенина в 25,8 мл ТГФ и 9,15 мл 1 н. водной СН₃СООН ацилировали 0,774 г стеароилхлорида в 3 мл ТГФ в присутствии 25,8 мл насыщ. водного СН₃СООНа [8]. Выход изомера (*D* — IIIa) 1,38 г (82,6%). Т. пл. 85,5—86,5° (из этанола), $[\alpha]_D^{20} + 22,3^\circ$ (*c* 1,5, хлороформ). *R*_f 0,50 (B).

3-О-бензоил-N-стеароил-L-сфингенин (L — IIIa). 0,21 г *d* (+)-тарtrата 3-О-бензоил-*L*-сфингенина растворяли в 3,9 мл ТГФ и 1,38 мл 1 н. СН₃СООН и ацилировали 0,12 г стеароилхлорида в 3 мл ТГФ в присутствии 3,9 мл насыщ. водного СН₃СООНа [8]. Выход соединения (*L* — IIIa) 0,20 г (79%). Т. пл. 87,5—88,5° (из этанола), $[\alpha]_D^{24} - 22,8^\circ$ (*c* 1,5, хлороформ). *R*_f 0,60 (B).

1-О-(β-хлорэтилфосфорил)-3-О-бензоил-N-стеароилсфингенин (IVa). Фосфат (IVa) получали по известному методу [2] при фосфорилировании 1,0 г 3-бензоилцерамида (*D* — IIIa) 0,95 мл β-хлорэтилфосфорилдихлорида в 45 мл хлороформа и 2,5 мл пиридина при -10°. Выход 0,95 г (79,2%). Т. пл. 101—102° (из смеси хлороформ — ацетон, 1 : 2), $[\alpha]_D^{20} + 9,5^\circ$ (*c* 0,36, хлороформ). *R*_f 0,30 (B). ИК-спектр (см⁻¹): 3300с, 1720с, 1660с, 1565ср, 1240с, 1035с, 975ср, 880сл, 720с.

1-О-(β-N,N-диметиламиноэтилфосфорил)-N-стеароилсфингенин (IIa). 0,57 г фосфата (IVa), 5 мл бензола и 5 мл диметиламина помещали в запаянную ампулу и нагревали 50 ч при 60° [3]. Ампулу вскрывали, удаляли растворитель и избыток амина в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл смеси хлороформ — метанол — вода (7 : 7 : 1) и пропускали через колонку со смесью смол амберлит IR-45 (ОН⁻-форма) и IRC-50 (Н⁺-форма) по 5 г каждой. Колонку дополнительно промывали 40 мл той же смеси. Из элюата удаляли растворитель и остаток (Va) сушили в высоком вакууме. *R*_f 0,75 (Г). ИК-спектр, см⁻¹: 3330с, 1720с, 1650с, 1550с, 1280с, 1230с, 1120с, 1075с, 1030с, 995ср, 970ср, 725с. Соединение (Va) растворяли в 5 мл хлороформа, добавляли 7,5 мл метанола и 1,5 мл 1 н. метанольного раствора метилата натрия. Через 2 ч удаляли растворитель. Остаток растворяли в 20 мл смеси хлороформ — метанол — вода (7 : 7 : 1) и пропускали

через вышеуказанную смесь смол по 5 г каждой. Колонку промывали еще 25 мл той же смеси растворителей. Элюат концентрировали до объема 5 мл, добавляли 15 мл ацетона, осадок отделяли и пересаждали из смеси хлороформ — ацетон (1 : 20). Выход 0,297 г (68%). Т. пл. 155—156°, $[\alpha]_D^{25} + 16,0^\circ$ (с 1, хлороформ), R_f 0,65 (Г). Найдено, %: С 66,92; Н 11,28; N 4,05; Р 4,20. $C_{40}H_{81}N_2O_8P$. Вычислено, %: С 67,00; Н 11,37; N 3,91; Р 4,32. ИК-спектр, cm^{-1} : 3300шир. с, 1650с, 1555с, 1230с, 1090с, 1070с, 1050с, 1000сл, 970сл, 850ср, 730ср.

1-О-(β-триметиламиноэтилфосфорил)-N-стеароилсфинганин (Ia). а) 0,20 г диметиламинопроизводного (IIa), 20 мг NaOH и 1 мл метанола смешивали, метанол удаляли. Остаток сушили в высоком вакууме и добавляли 5 мл метанола и 0,128 г (0,06 мл) йодистого метила. Оставляли на 4 ч, разбавляли 15 мл смеси хлороформ — метанол — вода (7 : 7 : 1) и пропускали через стандартную смесь смол по 3 г каждой (см. выше). Колонку промывают 20 мл той же смеси растворителей. Из элюата отгоняли большую часть растворителя, остаток обрабатывали 20 мл ацетона, отделяли осадок и 3 раза пересаждали из смеси метанол — ацетон (1 : 4). Выход 0,15 г (73,5%). Т. пл. 199—200°, $[\alpha]_D^{20} + 8,0^\circ$ (с 1, хлороформ — метанол, 1 : 1), R_f 0,35 (Г).

б) 0,45 г фосфата (IVa), 5 мл бензола и 5 мл триметиламина помещали в запаянную ампулу и нагревали при 60° 48 ч. После стандартной обработки [2] получали 0,25 г (61,7%) соединения (Ia). Т. пл. 198—200° (из смеси метанол — ацетон, 1 : 4), $[\alpha]_D^{20} + 8,2^\circ$ (с 1, хлороформ — метанол, 1 : 1), R_f 0,35 (Г). ИК-спектр, cm^{-1} : 3300шир. с, 1650с, 1555с, 1240с, 1095с, 1065с, 975с, 930сл, 840ср, 730с.

1-О-бис(β,β,β-трихлорэтил)фосфорил-N-стеароил-3-О-бензоил-гас-сфинганин (VIб). Раствор 0,50 г 3-бензоилцерамида (IIIб) в 15 мл пиридина прибавляли по каплям к раствору 0,84 г бис(β,β,β-трихлорэтил)фосфорилхлорида в 10 мл пиридина при -10°. Реакционную массу перемешивали 2 ч при 0° и 0,5 ч при 20°, выливали в 200 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (4 × 100 мл). Хлороформные экстракты промывали водой, разбавленной HCl (1 : 10), и снова водой до pH 7. Растворитель удаляли, остаток очищали на кремневой кислоте (25 г) в хлороформе. Фракции, содержащие вещество, объединяли, растворитель удаляли, остаток кристаллизовали из гексана. Выход 0,70 г (92,1%). Т. пл. 60—61°, R_f 0,66 (Б). Найдено, %: С 55,28; Н 7,98; Cl 20,90; Р 3,01. $C_{47}H_{80}Cl_6NO_7P$. Вычислено, %: С 55,40; Н 7,95; Cl 20,96; Р 2,89. ИК-спектр, cm^{-1} : 3380ср, 1725с, 1660с, 1535с, 1280с, 1200сл, 1180сл, 1155сл, 1115с, 1080ср, 1040с, 920ср, 880ср, 780ср, 775сл, 720с.

1-О-фосфорил-N-стеароил-3-О-бензоил-гас-сфинганин (VIIб). К смеси 12 мл пиридина, 32 мл ледяной CH_3COOH и 2 г цинкового порошка при 20° и перемешивании добавляли 0,60 г триэфира (IVб). Через 12 ч реакционную массу нагревали до 65—70° и добавляли еще 2 г цинкового порошка. Нагревание и перемешивание продолжали 3 ч. Избыток цинка отделяли, промывали на фильтре 50 мл ледяной уксусной кислоты, фильтрат выливали в 100 мл ледяной воды (0°), экстрагировали хлороформом (3 × 100 мл). Хлороформные экстракты объединяли, промывали HCl (1 : 10), растворитель удаляли. Остаток очищали на колонке с кремневой кислотой и получали 0,06 г 1-О-(β,β,β-трихлорэтилфосфорил)-N-стеароил-3-О-бензоил-гас-сфинганина (12,8%). Т. пл. 104° (из смеси хлороформ — метанол, 1 : 10), R_f 0,30. ИК-спектр, cm^{-1} : 3290шир. с, 1720с, 1650с, 1550с, 1270с, 1180ср, 1110с, 1070с, 990ср, 880с, 770ср, 720ср. Кроме того, выделили 0,36 г (78%) монофосфата (VIIб). Т. пл. 72—73,5° (из метанола). R_f 0,05 (В) и 0,85 (Г). Найдено, %: С 68,60; Н 10,62; N 2,05; Р 4,12, $C_{43}H_{78}NO_7P$. Вычислено, %: С 66,48; Н 10,45; N 1,86; Р 3,85. ИК-спектр, cm^{-1} : 3300ср, 3080сл, 1725с, 1650с, 1560с, 1280с, 1185сл, 1120ср, 1075ср, 1020ср, 990сл, 715ср. УФ-спектр: λ_{max} 201 нм (ϵ 50000), λ_{max} 223 нм (ϵ 29000).

1-O-(β-N,N-диметиламиноэтилфосфорил)-N-стеароил-3-O-бензоил-гас-сфинганин (Vб). а) Раствор 2,80 г фосфата (IVб) [2] в 20 мл бензола и 20 мл диметиламина нагревали в запаянной ампуле 50 ч при 60°, обрабатывали как описано для соединения (Va). Выход 2,40 г (83,0%). Т. пл. 92—93° (из смеси метанол — ацетон, 1 : 8). Найдено, %: С 68,18; Н 10,68; N 3,59; P 3,97. C₄₇H₈₇N₂O₇P. Вычислено, %: С 68,58; Н 10,65; N 3,40; P 3,76.

б) К смеси 0,26 г триизопропилбензолсульфохлорида, 0,06 мл диметиламиноэтанола в 20 мл сухого пиридина при перемешивании добавляли 0,18 г монофосфата (VIIб). Реакционную массу перемешивали 12 ч при 20°, затем добавляли 2 мл воды и перемешивали еще 1,5 ч. Растворители удаляли при 0,05 мм, остаток растворяли в 0,4 мл хлороформа и добавляли 20 мл эфира. Осадок отделяли, промывали на фильтре 10 мл эфира, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 20 мл смеси хлороформ — метанол — вода (7 : 7 : 1) и пропускали через колонку, содержащую смесь амберлитов IRC-50 в H⁺-форме и IR-45 в OH⁻-форме по 2 г каждой. Смолу дополнительно промывали еще 30 мл той же смеси растворителей, растворители удаляли. Остаток наносили на колонку с 20 г кремниевой кислоты и очищали, пользуясь смесью хлороформ — метанол (10 : 1). Кристаллизовали из смеси метанол — ацетон (1 : 8). Выход 0,122 г (61,2%). Т. пл. 91—92,5°. Вещества, полученные по методам а и б, имеют одинаковую хроматографическую подвижность и ИК-спектр. R_f 0,75 (Г). ИК-спектр, см⁻¹: 3300шир., 1730с, 1650с, 1550с, 1220с, 1070шир., 850ср.

1-O-(β-N, N-диметиламиноэтилфосфорил)-N-стеароил-гас-сфинганин (IIб). Получен из 0,30 г диметиламинопроизводного (Vб) в условиях синтеза (IIа). Выход 0,20 г (77,6%). Т. пл. 161—162° (из смеси хлороформ — метанол, 1 : 4) (по данным работы [3], т. пл. 171—172°), R_f 0,65 (Г). ИК-спектр, см⁻¹: 3290ср, 2700шир., 1660с, 1570с, 1230с, 1190с, 1090шир. с., 1000сл, 955ср, 840ср, 725ср.

1-O-(β-триметиламиноэтилфосфорил)-N-стеароил-гас-сфинганин (Iб). Получен из 0,20 г диметильного аналога (IIб) в условиях синтеза сфингомиелина (Iа). Выход 0,15 г (74,0%). Т. пл. 216—218° (метанол — ацетон, 1 : 10) (ср. [2]), R_f 0,35 (Г). ИК-спектр, см⁻¹: 3300шир., 1640с, 1545с, 1240с, 1090с, 1060с, 980ср, 825ср, 725ср.

1-O-(β-N, N-диметиламиноэтилфосфорил)-N-стеароил-3-O-бензоил-трео-гас-сфинганин (Vв). Смесь 0,90 г соединения (IVв), 7 мл сухого бензола и 7 мл диметиламина нагревали в ампуле 50 ч при 60°, ампулу вскрывали и обрабатывали как описано для соединения (Va). Выход 0,61 г (66%). Т. пл. 121,5—122° (из метанола), R_f 0,75 (Г). Найдено, %: С 68,70; Н 10,64; N 3,44; P 3,66. C₄₇H₈₇N₂O₇P. Вычислено, %: С 68,58; Н 10,65; N 3,40; P 3,76. ИК-спектр, см⁻¹: 3300ср, 2400шир. сл, 1730с, 1650с, 1550ср, 1280с, 1230ср, 1190сл, 1100—1050шир. с, 1000сл, 940сл, 840ср, 720ср.

1-O-(β-N, N-диметиламиноэтилфосфорил)-N-стеароил-трео-гас-сфинганин (IIв). К раствору 0,40 г соединения (Vв) в 8 мл метанола добавляли 7 мл 1 н. метанольного раствора метилата натрия и выдерживали 24 ч при 20°. Выделяли вещество как описано для соединения (IIа). Выход 0,32 г (92%). Т. пл. 159—160° (из метанола), R_f 0,65 (Г). Найдено, %: С 66,85; Н 11,50; N 3,88; P 4,35. C₄₀H₈₃N₂O₆P. Вычислено, %: С 66,81; Н 11,63; N 3,90; P 4,31. ИК-спектр, см⁻¹: 3280ср, 2700шир. сл, 1650с, 1550с, 1240шир. ср., 1070с, 1050с, 1000ср, 950сл, 855сл, 750сл, 725ср.

1-O-(β-триметиламиноэтилфосфорил)-N-стеароил-трео-гас-сфинганин (Iв). Получен в условиях синтеза соединения (Iа). Выход 0,11 г (73%). Т. пл. 225—226° (ср. [2]), R_f 0,35 (Г). ИК-спектр, см⁻¹: 3350шир., 1645с, 1555с, 1250с, 1090с, 1050с, 975ср, 930сл, 860сл, 725ср.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoffel W., LeKim D., Tschung T. S. (1974) *Z. Physiol. Chem.*, **352**, 1058—1064.
2. Звонкова Е. Н., Мицнер Б. И., Бушнев А. С., Эллер К. И., Солдатова С. А., Евстигнеева Р. П. (1974) *Химия природн. соед.*, 553—558.
3. Rabinsohn Y., Diver-Haber A., Kanfer J. N., Shapiro D. (1968) *Chem. Phys. Lipids*, **2**, 223—226.
4. Eckstein F., Scheit K. H. (1967) *Angew. Chem.*, **79**, 317—319.
5. Sequin U., Tamm Ch. (1972) *Helv. chim. acta*, **55**, 1196—1203.
6. Aneja R., Chadha J. S., Davies A. P. (1969) *Tetrahedron Lett.*, 4183—4186.
7. Бушнев А. С., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. (1971) *Ж. орган. химии*, **7**, 2313—2316.
8. Shapiro D. (1969) *Chemistry of sphingolipids*, pp. 99—100, Hermann, Paris.
9. Бушнев А. С., Мицнер Б. И., Каган М. Э., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. (1973) *Ж. орган. химии*, **9**, 1137—1140.
10. Shapiro D., Segal K., Flowers H. (1958) *J. Amer. Chem. Soc.*, **80**, 1194—1197.
11. Вейнберг А. Я., Вакулова Л. А., Самохвалов Г. И. (1964) *Ж. Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева*, **9**, 348—349.
12. Вейнберг А. Я., Вакулова Л. А., Самохвалов Г. И. (1965) *Ж. орган. химии*, **1**, 968—973.
13. Baer E., Sarma S. (1968) *Canad. J. Biochem.*, **47**, 603—610.
14. Звонкова Е. Н., Влахлийска Т. Д., Солдатова С. А., Мицнер Б. И., Преображенский Н. А. (1970) *Ж. орган. химии*, **6**, 58—62.
15. Carter H. E., Shapiro D. (1953) *J. Amer. Chem. Soc.*, **75**, 5131—5132.

Поступила в редакцию
29.V.1975

SPHINGOMYELINS SYNTHESIS VIA THEIR DIMETHYLAMINO PRECURSORS

ZVONKOVA E. N., MITSNER B. I., BUSHNEV A. S., ORLOVA E. G.,
KRUPPA GABOR, MARKINA N. N., TALAGAJEVA S. V.,
EVSTIGNEEVA R. P.

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

Preparation of sphingomyelins basing on their dimethylamino precursors quaternization with methyl iodide was carried out on derivatives of sphingenine, *ras*-sphinganine, *threo-ras*-sphinganine. 3-Benzoylceramidephosphoryldimethylaminoethyl derivatives were synthesized from 3-benzoylceramides via β -chloroethylphosphoryl-3-benzoylceramides or 3-benzoylceramidephosphate. The synthesis of 3-benzoylceramides was modified and the method for *threo*-series preparation proposed. The optical resolution of the 3-benzoyl-*rac*-sphingenine sulphate was carried out by means of *d*(+)-tartaric acid.