



УДК 547.952 : 547.447 : 542.953.2

СИНТЕЗ 3-ДЕГИДРО-N-АЦЕТИЛСФИНГАНИНА
И ЕГО C₁₆-ГОМОЛОГА*Мицнер В. И., Соколова Н. А., Звонкова Е. Н.,
Евстигнеева Р. П.**Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова*

Предложен и разработан общий малостадийный метод синтеза 3-дегидропроизводных насыщенных сфингозиновых оснований природной *D*-конфигурации на основе конденсации метилового и триметилсилилового эфиров *N,O*-триметилсил-*L*-серина с соответствующими реактивами Гриньяра на примере получения 3-дегидро-*N*-ацетилсфинганина и его C₁₆-гомолога. Исследовано влияние растворителя, температуры, времени реакции и количества бромистого магния на выход 3-дегидропроизводного в реакции Гриньяра с метиловым эфиром бис-(триметилсил-*L*-серина и показано применение предлагаемой схемы синтеза для получения сфингозиновых оснований природной *D*-эритро-конфигурации.

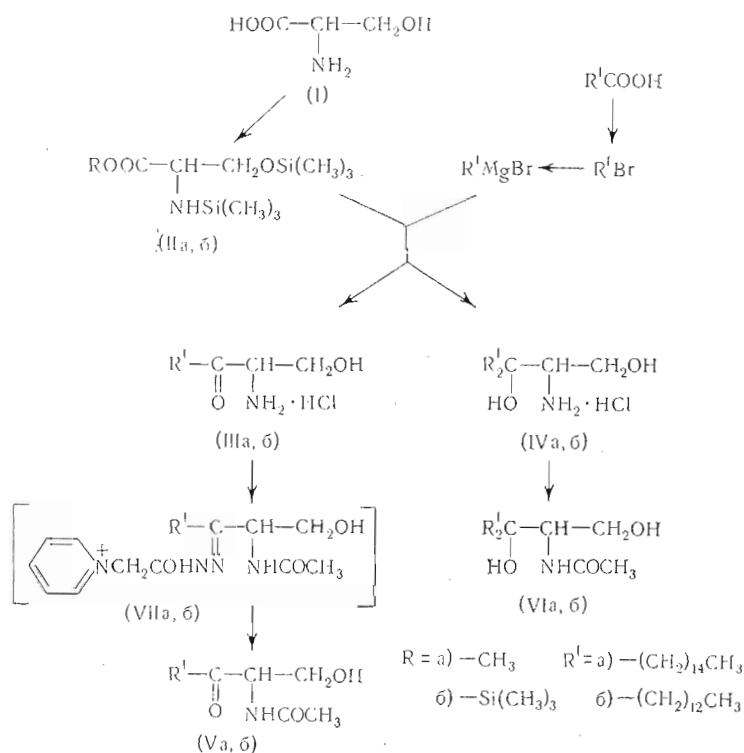
В последние годы значительно расширились исследования в области метаболизма сфинголипидов и, в частности, их главных компонентов — сфингозиновых оснований. Такие работы тесно связаны с изучением роли сфинголипидов в динамике клеточных функций и в структуре клеточных мембран, а также с решением проблемы липидозов — тяжелых нервных расстройств, возникающих при нарушениях в обмене этого класса природных липидов. Полученные к настоящему времени многочисленные экспериментальные данные указывают на то, что непосредственными биогенетическими предшественниками сфингозиновых оснований являются их 3-дегидропроизводные. При решении ряда вопросов, связанных с биосинтезом сфинголипидов, часто необходимо иметь индивидуальные образцы 3-дегидропроизводных сфингозиновых оснований. Выделение последних из природных источников практически невозможно вследствие ничтожно малого содержания и неустойчивости, поэтому существующую проблему доступности этих веществ можно решить лишь химическим синтезом.

Традиционный путь получения подобных 2-амино-3-кетоспиртов заключается в избирательном окислении вторичной гидроксильной группы в молекулах *N*-замещенных сфингозиновых оснований [1]. Такой подход мало удобен в препаративном отношении в связи с низкой избирательностью реакции окисления, а также из-за сложности и трудоемкости получения оптически активных сфингозиновых оснований.

С другой стороны, весьма перспективными в синтезе как 3-дегидропроизводных сфингозиновых оснований, так и самих оснований с длинной цепью могут быть методы, заключающиеся в использовании в качестве исходного соединения *L*-серина (I). Это в первую очередь связано с тем, что применение *L*-серина (I) исключает необходимость разделения сфинго-

зиновых оснований на оптические антиподы, так как конфигурация его асимметрического центра соответствует природной *D*-конфигурации $C_{(2)}$ -атома в молекуле сфингозинового основания. Работы в этом направлении включают в качестве основной стадии конденсацию ряда производных *L*-серина с элементоорганическими соединениями [2—5]. При этом существенным оказывается доступность соответствующих элементоорганических соединений и выбор *N,O*-защитных групп *L*-серина.

В настоящем исследовании нами предложен и разработан удобный мало-стадийный метод синтеза 3-дегидропроизводных насыщенных сфингозиновых оснований природной *D*-конфигурации на основе конденсации метилового эфира бис-(триметилсилил)-*L*-серина (IIа) или трис-(триметилсилил)-*L*-серина (IIб) с соответствующими реактивами Гриньяра.



Хотя реакцию алкилмагнилгалогенидов со сложными эфирами обычно используют для получения третичных спиртов, в отдельных случаях ее можно остановить на промежуточной стадии кетона. Этому способствует применение метода обратного прибавления, а также наличие объемного заместителя в α -положении к сложноэфирной группе [6]. Последнему требованию в достаточной степени отвечают эфиры серина (IIа, б), блокированные по амино- и гидроксильной группам триметилсилильной защитой. Выбор этих соединений в качестве компонентов при взаимодействии с реактивами Гриньяра, кроме того, связан с тем, что введение триметилсилильных групп не сопровождается рацемизацией [7], а их удаление осуществляется в мягких условиях при разложении реакционной массы разбавленной соляной кислотой ($\text{pH} < 7$). Триметилсилильные производные (IIа, б) были получены с количественным выходом взаимодействием *L*-серина (I) и соответственно его метилового эфира с диэтиламинотриметилсиланом [8] или с гексаметилдисилазаном [9]. Чистота полученных соединений была подтверждена ГЖХ, а структура — данными элементного анализа и ИК-спектров.

Для получения реактивов Гриньяра в качестве исходных соединений применяли нечетные бромиды с длинной углеводородной цепью. Последние были синтезированы нами из соответствующих высших жирных кислот действием брома в присутствии красной или желтой окиси ртути [10]. Чистота выделенных бромидов, согласно данным ГЖХ, составила 97—98%.

В реакцию конденсации с метиловым (IIa) и триметилсилиловым (IIб) эфирами силилированного серина вводили 1,5 эквивалента алкилмагниибромидов, используя метод обратного прибавления. С целью увеличения выхода кетона (III) реакцию не доводили до конца. В этих условиях единственными продуктами были 3-дегидропроизводное (III) и третичный спирт (IV). Поскольку выделение α -аминокетона (III) из смеси со спиртом (IV) на стадии хлоргидратов достаточно сложно, их подвергали направленному N-ацетилированию [11]. Количественное разделение N-ацетатов (V), (VI) осуществляли с помощью реактива Жирара П (гидразид пиридилуксусной кислоты) [12], который ипертен по отношению к спиртам, а с кетонами образует водорастворимые гидразоны, устойчивые в области pH 5—7 и легко гидролизующиеся в кислой среде. Таким образом, при обработке N-ацетатов спиртовых раствором реактива Жирара П получали смесь гидразона (VII) и третичного спирта (VI). Последний отделяли экстракцией эфиром, а 3-дегидропроизводное (V) выделяли из водного слоя после его подкисления соляной кислотой.

Структура полученных 3-дегидро-N-ацетилсфинганина (Va) и его C₁₆-гомолога (Vб), а также соответствующих третичных спиртов (VIa, б) была подтверждена данными элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии, ДОВ и КД. На наличие карбонильной группы в молекуле 3-дегидро-N-ацетилсфинганина (Va) указывало интенсивное поглощение в ИК-спектре при 1720 см⁻¹ и характерный положительный эффект Коттона при 280 нм на кривых ДОВ и КД. Сравнение данных КД N-ацетата (Va) и соответствующего хлоргидрата (IIIa), полученного из соединения (Va) с количественным выходом кислотным гидролизом [13], позволило установить, что только эффект Коттона при 280 нм ($\theta_{280} + 3300$) соответствует насыщенному карбонильному хромофору, в то время как максимумы на кривой КД при 310 и 220 нм ($\theta_{310} - 1122$, $\theta_{220} + 3040$) для N-ацетата (Va) связаны с наличием N-ацетильной группы и отсутствуют для хлоргидрата 3-дегидросфинганина (IIIa). Сравнение величины удельного вращения соединения (Va) с приведенной в работе [1] для 3-дегидро-N-ацетилсфинганина, синтезированного из природного сфинганина, указывало на то, что рацемизация в предлагаемом методе синтеза не превышает 5%.

В связи с тем, что результаты реакции Гриньяра с эфирами силилированного серина (IIa, б) отличались малой воспроизводимостью, нами было предпринято исследование влияния на протекание этой реакции природы растворителя, температуры, времени реакции и наличия в реакционной массе бромистого магния. Объектом исследования была выбрана конденсация пентадецилмагниибромидов с метиловым эфиром бис-(триметилсилил)-L-серина (IIa).

Известно [14], что использование сильно сольватирующих растворителей, в частности гексаметилтриамида фосфорной кислоты (ГМТФ), в реакции Гриньяра со сложными эфирами способствует образованию кетона. Однако ГМТФ оказался не пригодным для получения хлоргидрата 3-дегидросфинганина (IIIa) вследствие образования нерастворимого комплекса ГМТФ·RMgBr. Поэтому мы использовали менее сольватирующий тетрагидрофуран. Поскольку существенного различия в результатах реакции для смеси тетрагидрофуран — эфир и для чистого тетрагидрофурана мы не наблюдали, то для простоты проведения конденсации использовали эфирный раствор реактива Гриньяра и раствор эфира (IIa) в тетрагидрофуране.

Нами было отмечено, что существенное влияние на результат реакции оказывает температура реакционной среды (рис. 1). В интервале от 0 до -45° наилучшие результаты как для кетона (IIIa), так и для спирта (IVa) были получены при -45° . Дальнейшее понижение температуры нерационально вследствие уменьшения растворимости алкилмагнибромидов, в результате чего происходит резкий переход реакционной массы в гетерогенное состояние.

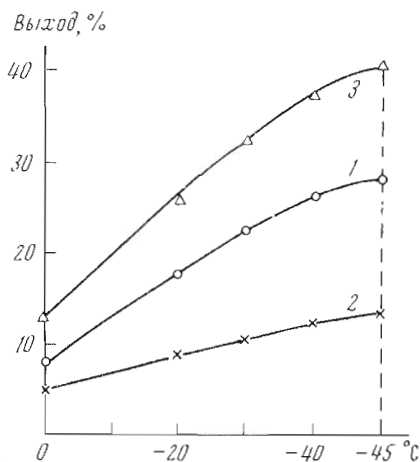


Рис. 1

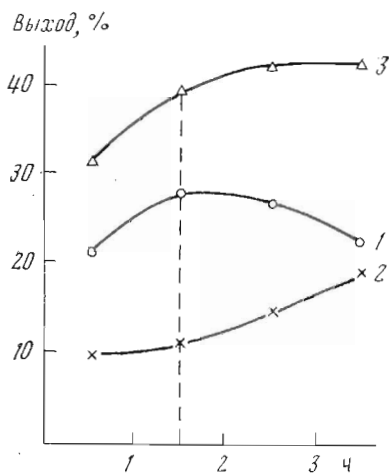


Рис. 2

Рис. 1. Зависимость выхода 3-дегидросфинганина (IIIa) (кривая 1) и третичного спирта (IVa) (кривая 2) от температуры. Время реакции — 1,5 ч, отношение $MgBr_2/RMgBr$ равно 0,9. Кривая 3 — суммарный выход соединений (IIIa) и (IVa)

Рис. 2. Зависимость выхода 3-дегидросфинганина (IIIa) (кривая 1) и третичного спирта (IVa) (кривая 2) от времени реакции. Отношение $MgBr_2/RMgBr$ равно 0,8, $t = 45^\circ$. Кривая 3 — суммарный выход соединений (IIIa) и (IVb)

Рис. 3. Зависимость выхода 3-дегидросфинганина (IIIa) (кривая 1) и третичного спирта (IVa) (кривая 2) от количества бромистого магния, присутствующего в реактиве Гриньяра. Время реакции — 1,5 ч, $t = 45^\circ$. Кривая 3 — суммарный выход соединений (IIIa) и (IVa)

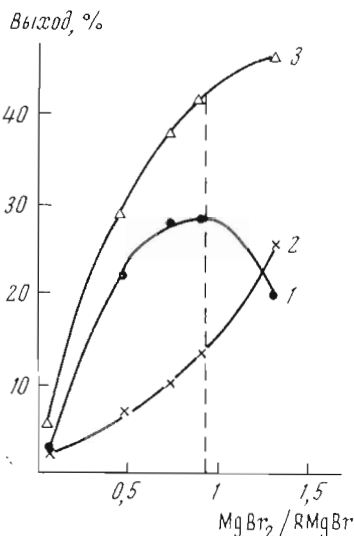


Рис. 3

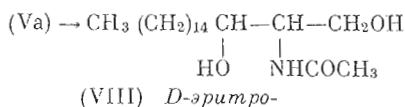
Увеличение времени реакции, как и следовало ожидать, приводит к возрастанию выхода третичного спирта (IVa), в то время как кривая зависимости выхода кетона (IIIa) от времени проходит через максимум, соответствующий 1,54 (рис. 2).

Большое влияние на результат конденсации алкилмагнибромидов с эфиром защищенного серина (IIa) оказывало количество бромистого магния, присутствующего в реактиве Гриньяра (рис. 3). Как известно, образование реактивов Гриньяра из алкилгалогенидов и магния часто

сопровождается реакцией Вюрца, что особенно характерно для алкил-магнийгалогенидов с длинной углеводородной цепью. Следствием такого процесса является снижение выхода магнийорганического соединения, а также образование определенного количества бромистого магния. Поскольку реакцию Вюрца можно свести к минимуму медленным добавлением алкилгалогенида к магниевым стружкам, то для получения реактивов Гриньяра с фиксированным количеством бромистого магния нами использовалось одновременное добавление пентадецилбромиды и расчетного количества 1,2-дибромэтана к избытку магниевых стружек в эфире [15]. Определение концентрации реактива Гриньяра и количества присутствующего в нем бромистого магния осуществлялось титрованием [16, 17], а его степень окисления — с помощью ГЖХ. Применение стандартизированных таким образом растворов магнийорганических соединений в реакции с метиловым эфиром бис-(триметилсилил)-*L*-серина (IIa) позволило нам установить следующее (рис. 3). При малом содержании бромистого магния в реактиве Гриньяра взаимодействие метилового эфира силилированного серина (IIa) с алкилмагнибромидом минимально. Увеличение количества бромистого магния в реакционной смеси приводит к резкому возрастанию скорости образования как кетона (IIIa), так и третичного спирта (IVa), причем соответствующая кривая для кетона (IIIa) имеет максимум при соотношении $MgBr_2/RMgBr \sim 1$. Суммарный выход кетона (IIIa) и спирта (IVa) с увеличением количества бромистого магния изменяется по экспоненте.

Таким образом, проведенное исследование позволило подобрать удобные условия синтеза 3-дегидро-*N*-ацетилсфинганина (Va) из метилового эфира бис-(триметилсилил)-*L*-серина (IIa) и пентадецилмагнибромиды: использование 1,5 эквивалентов реактива Гриньяра с соотношением $MgBr_2/RMgBr \sim 1$, растворитель тетрагидрофуран — эфир, температура -45° , время — 1,5 ч и разделение продуктов реакции с помощью реактива Жирара П. Выход полученного таким образом 3-дегидро-*N*-ацетилсфинганина (Va) на исходный метиловый эфир (IIa) составил 28,8%, при конверсии 68,9%. Аналогично был синтезирован C_{16} -гомолог 3-дегидро-*N*-ацетилсфинганина (Vб) с выходом 23,3% при конверсии 67,4%. Использование тех же условий при осуществлении конденсации пентадецилмагнибромиды с полностью силилированным серином (IIб) позволяло получать 3-дегидро-*N*-ацетилсфинганин (Va) с относительно более низким выходом (22,8%, конверсия 62%). Последнее, возможно, связано со стерическими препятствиями, вносимыми триметилсилильной группой сложного эфира (IIб) при атаке последнего алкилмагнибромидом.

Как нами ранее установлено [18], синтезированные 3-дегидропроизводные (V) могут быть далее с успехом использованы для получения соответствующих сфингозиновых оснований природной *D*-эритро-конфигурации путем стереоспецифического восстановления кето-группы боргидридом натрия. Так, из 3-дегидро-*N*-ацетилсфинганина (Va) был получен *N*-ацетилсфинганин (VIII) с выходом 58,5%.



Оптическая чистота синтезированного соединения была подтверждена совпадением значения угла удельного вращения с известным [19].

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре «Perkin-Elmer» 257 (Англия). УФ-спектры получены на приборе «Hitachi» EPS-3T (Япония) в этиловом спирте. Спектры ЯМР сняты в дейтерохлороформе при 20° , внутренний стандарт — тетраметилсилан, на приборе «Самеса» 250 (Франция) при ра-

бочей частоте 250 МГц. При описании спектров приняты следующие сокращения: с — сильная, ср — средняя, сл — слабая, ш — широкая, м — мультиплет, д — дуплет.

Газожидкостные хроматограммы получены на хроматографе ЛХМ-8МД (СССР) с использованием наполнителей: 10% ПдЭГС на хроматоне N-AW-DMCS (0,315 м × 0,43 мм) при температуре испарителя 300° для пентадецилбромида и тридецилбромида, а также при контроле степени окисления реактива Гриньяра; 0,3% SE-30 на хромосорбе W (2 м × 2 мм) при температуре испарителя 180° для анализа чистоты триметилсилильных производных *L*-серина (IIa, б) (скорость газа-носителя He 50—60 мл/мин).

ТСХ осуществляли на кремниевой кислоте в системах: хлороформ — метанол — ацетон, 13 : 0,25 : 0,25 (А), хлороформ — метанол — ацетон, 4 : 1 : 1 (Б). Обнаружение пятен проводили опрыскиванием пластинок серной кислотой и последующим нагреванием при 200—250°; для соединений с незащищенной аминогруппой использовали силуфол (проявление нингидрином).

Данные элементного анализа для всех синтезированных соединений совпали с вычисленными.

Углы вращения и кривые ДОВ во всех случаях, кроме соединения (VIII), измеряли в смеси хлороформ — метанол, 10 : 1 (с 1).

ДОВ измеряли на спектрофотополариметре ВНИИЭКИПРОДМАШ СПУ-М. Кривые КД получены на приборе «Dichrographe II» «Roussel-Jouan», (Франция) при 20°, длина кюветы 1 см.

Пентадецилбромид получали по методу [10]. Выход 60,0%, т. кип. 110—112° при 0,2 мм, n_D^{20} 1,4612. Чистота продукта, согласно данным ГЖХ (время удерживания τ 36 с), составила 97,5%.

Тридецилбромид синтезировали аналогично пентадецилбромиду. Выход 61,7%, т. кип. 87—88° при 0,5 мм, n_D^{20} 1,4594. Чистота продукта, согласно данным ГЖХ (τ 24 с), составила 97,7%.

Пентадецилмагнийбромид в смеси с бромистым магнием при соотношении $MgBr_2/RMgBr \approx 1$ (раствор в эфире). К перемешиваемой смеси 3,70 г предварительно активированных магниевых стружек [20] в 20 мл сухого эфира в атмосфере Ar добавляли при слабом кипении эфира в течение 1 ч смесь 6,72 г пентадецилбромида и 4,90 г 1,2-дибромэтана в 20 мл эфира. Смесь перемешивали еще 30 мин, разбавляли эфиром до 100 мл и фильтровали в атмосфере Ar. Фильтрат использовали в дальнейших превращениях.

Тридецилмагнийбромид синтезировали аналогично.

Реактивы Гриньяра с другим соотношением $MgBr_2/RMgBr$ получают, используя расчетное количество 1,2-дибромэтана.

В полученных эфирных растворах магниорганических соединений определяли концентрацию алкилмагнийбромида (кислотным титрованием [16]), а также концентрацию $MgBr_2$ как разность между общим содержанием магния, полученным титрованием с помощью комплексона III [17], и концентрацией алкилмагнийбромида. Кроме того, определяли степень окисления реактива Гриньяра после разложения порции магниорганического соединения по соотношению углеводорода и спирта методом ГЖХ; при этом степень окисления во всех опытах не превышала 5—7%.

Метилловый эфир бис-(триметилсилил)-L-серина $C_{10}H_{25}NO_3Si_2$, (IIa). а) К смеси 3,00 г хлоргидрата метилового эфира *L*-серина с 12 мл гексаметилдисилазана добавляли 3 капли триметилхлорсилана и перемешивали при 120° в отсутствие влаги в течение 3 ч. Реакционную массу охлаждали, осадок NH_4Cl отделяли, промывали на фильтре сухим эфиром, растворитель удаляли, остаток перегоняли. Выход 4,68 г (92,4%), т. кип. 94—94,5° при 7 мм, n_D^{20} 1,4255. Чистота полученного соединения, согласно данным ГЖХ (τ 114 с), составила 98,2%. ИК-спектр (пленка), cm^{-1} : 3400сл, 1750с, 1600сл ш, 1260 с, 1200 сл, 1160сл, 1115ср, 1050сл, 960сл, 920сл, 870с, 850с, 760ср, 690сл.

б) Суспензию 2,40 г хлоргидрата метилового эфира *L*-серина в 20 мл сухого хлороформа обрабатывали насыщенным раствором аммиака в хлороформе, осадок NH_4Cl отделяли, промывали хлороформом, растворитель удаляли при 20—25° и 7 мм. К остатку добавляли 12 мл диэтиламинотриметилсилана [21] и 10 мг сухого $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$. Реакционную массу нагревали в течение 6 ч, постепенно повышая температуру от 80 до 120°. После выделения 3 мл диэтиламина (рассчитано 3,12 мл) остаток перегоняли. Выход 4,00 г (98,4%). Чистота полученного соединения, согласно данным ГЖХ, составила 98,0%. Образцы, синтезированные по методам а и б, были идентичны, согласно данным ИК-спектроскопии, ГЖХ, значению температуры кипения и показателю преломления.

Трис-(триметилсилил)-L-серин (IIб) получили силилированием 2,52 г *L*-серина (I) 15,0 мл гексаметилдисилазана в условиях синтеза метилового эфира бис-(триметилсилил)-*L*-серина (IIа) по методу а. Выход 7,60 г (98,6%), т. кип. 56—58° при 0,1 мм, n_D^{20} 1,4230 [22]. Чистота полученного соединения, согласно данным ГЖХ (τ 132 с), составила 97,9%. ИК-спектр (пленка), см^{-1} : 3400сл, 1720с, 1600сл, 1250с, 1200сл, 1160сл, 1110ср, 1040сл, 960сл, 930сл, 890ср, 850с, 760ср, 690сл.

3-Дегидро-N-ацетилсфинганин, C₂₀H₃₉NO₃, (Va). а) К раствору 2,00 г метилового эфира (IIа) в 20 мл сухого тетрагидрофурана при перемешивании и температуре -45° добавляли за 1 ч в атмосфере Ar 28 мл 0,31 н. эфирного раствора пентадецилмагнийбромида ($\text{MgBr}_2/\text{RMgBr} = 0,9$). Через 1,5 ч добавляли еще 14 мл реактива Гриньяра, реакционную массу перемешивали 30 мин и выливали в 150 мл разбавленной HCl (1 : 4). Через 1 ч осадок хлоргидратов 3-дегидросфинганина (IIIа) и соответствующего третичного спирта (IVа) отделяли, промывали на фильтре эфиром и *N*-ацетилювали [11]. Получали 1,30 г смеси *N*-ацетатов кетона (Va) и третичного спирта (VIа), которую кипятили 1 ч в 23 мл абсолютного спирта, содержащего 2,2 мл ледяной уксусной кислоты и 1,40 г реактива Жира-ра II. Реакционную массу охлаждали, выливали при перемешивании в смесь 50 г льда и 100 мл 0,35 н. NaOH. Третичный спирт (VIа) экстрагировали эфиром и обрабатывали, как описано ниже. К водному слою добавляли 12,5 мл концентрированной HCl и оставляли при 20° на 1 ч. Вещество экстрагировали хлороформом, объединенный органический экстракт промывали водой до pH 7, сушили Na_2SO_4 , растворитель удаляли. Выход 0,73 (28,8%), т. пл. 105—106° (из метанола), R_f 0,5 (A) $[\alpha]_D^{20} + 50,4^\circ$. ИК-спектр, см^{-1} : 3380с, 1720с, 1630с, 1540с, 1300сл, 1260сл, 1220сл, 1140сл, 1120сл, 1110сл, 1080с, 900сл, 770сл, 730ср, 650сл. Спектр ЯМР (δ м. д.): 0,8 (CH_3-CH_2-); 2,0с (CH_3CON); 2,5м ($-\text{CH}_2-$ C = O); 3,5с (OCH); 3,9д (CH_2-OH); 4,6м ($\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$); 6,85д (NH). УФ, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 285 (63,2); 215 (146,5). ДОВ (CHCl_3 — метанол, 10 : 1): $[\Phi]_{299}^{20} + 5600$; $[\Phi]_{250}^{20} \pm 0$; $[\Phi]_{260}^{20} - 5590$. КД (этанол): $\theta_{310} - 1122$; $\theta_{278} + 3300$; $\theta_{220} + 3040$.

б) Получали конденсацией 1,95 г трис-(триметилсилил)-*L*-серина (IIб) с 33 мл 0,31 н. реактива Гриньяра ($\text{MgBr}_2/\text{RMgBr} = 0,9$) в условиях метода а. Выход 0,46 г (22,8%). Образцы, полученные по методам а и б, были идентичны, согласно данным ТСХ, ИК-спектроскопии, ДОВ и отсутствию депрессии температуры плавления пробы смешения.

D-2-Ацетамидо-3-окси-3-пентадецилоктадеканол-I (VIa). а) Объединенный эфирный экстракт (см. получение соединения (Va)) промывали водой, сушили Na_2SO_4 , растворитель удаляли, остаток кристаллизовали из метанола. Выход 0,55 г (13,0%), т. пл. 79,5—80,5°, R_f 0,5 (A), $[\alpha]_D^{20} + 17^\circ$. ИК-спектр, см^{-1} : 3310сл, 3200сл, 1615с, 1560с, 1300сл, 1250сл, 1140сл, 1120ср, 1050ср, 1000ср, 830сл, 730ср, 690сл. Спектр ЯМР (δ м. д.): 0,8 (CH_3-CH_2-); 2,0с (CH_3CON); 3,8сл м; 6,9д (NH).

б) Выделяют аналогично после обработки реактивом Жирара II смеси N-ацетатов (Va), (VIa), полученных при синтезе соединения (Va) по методу б. Выход 0,37 г (11,2%). Образцы, полученные по методам а и б, были идентичны, согласно данным ТСХ, ИК-спектроскопии, ДОВ, а также отсутствию депрессии температуры плавления пробы смешения.

3-Дегидро-N-ацетилгексадекасфинганин, $C_{18}H_{35}NO_3$, (Vб). Получали конденсацией 2,00 г метилового эфира (IIa) и 26,7 мл 0,35 н. эфирного раствора тридецилмагнийбромид (MgBr₂/RMgBr = 0,85) в условиях синтеза 3-дегидро-N-ацетилсфинганина (Va) по методу а. Выход 0,59 г (23,3%), т. пл. 104—105° (из метанола), R_f 0,5 (A), $[\alpha]_D^{20} +43,9^\circ$. ДОВ: $[\Phi]_{290}^{20} +5290$; $[\Phi]_{230}^{20} \pm 0$; $[\Phi]_{260}^{21} -5270$. ИК-спектр полученного соединения идентичен соответствующему спектру соединения (Va).

D-2-Ацетамидо-3-окси-3-тридецилгексадеканол-1, $C_{31}H_{63}NO_3$, (VIб). Выделяли экстракцией эфиром после обработки реактивом Жирара II смеси N-ацетатов кетона (Vб) и спирта (VIб), полученных в синтезе 3-дегидро-N-ацетилгексадекасфинганина (Vб). Выход 0,48 г (11,3%), т. пл. 74—75° (из метанола), R_f 0,5 (A), $[\alpha]_D^{20} +6,24^\circ$. ИК-спектр полученного соединения был идентичен соответствующему спектру гомолога (VIa).

Хлоридат 3-дегидросфинганина, $C_{18}H_{37}NO_2 \cdot HCl$, (IIIa). К раствору 0,50 г соединения (Va) в 20 мл диоксана добавляли 20 мл 5% HCl и нагревали при кипячении 2 ч. Растворитель удаляли при 40° и 7 мм. Остаток растворяли в 5 мл хлороформа, вещество осаждали 50 мл эфира. Осадок отделяли, промывали на фильтре эфиром. Выход 0,48 г (97,2%), т. пл. 111—112° (95—96°, деформируется), $[\alpha]_D^{20} +42,3^\circ$. Данные работы [1]: т. пл. 90—92°, $[\alpha]_D^{20} +28^\circ$, R_f 0,4 (B). ИК-спектр, см⁻¹: 3270с, 2670сл, 1730с, 1630сл, 1570сл, 1310сл, 1160ср, 1110сл, 1100сл, 1060с, 1020сл, 1000сл, 990сл, 970сл, 900сл, 730 ср. УФ-спектр: λ_{\max} 280 нм (ϵ 58,3). ДОВ: $[\Phi]_{299}^{23} +6230$; $[\Phi]_{283}^{20} \pm 0$; $[\Phi]_{265}^{23} -6300$. КД (этанол): $\theta_{280} +6375$.

N-Ацетилсфинганин (VIII). К раствору 0,40 г соединения (Va) в 50 мл метанола при перемешивании добавляли 0,05 г боргидрида натрия в 2 мл воды, стабилизированного одной каплей 1 н. NaOH. Через 15 мин реакционную массу выливали в 200 мл холодной воды, осадок отделяли и дважды кристаллизовали из 10 мл метанола. Выход 0,24 г (58,5%), т. пл. 124—125,5°, R_f 0,3 (A), $[\alpha]_D^{20} +10,55^\circ$ (с 1, хлороформ — метанол, 14 : 1). ИК-спектр, см⁻¹: 3300сш, 1660с, 1560с, 1310сл, 1280сл, 1100сл, 1080ср, 1060ср, 960сл, 760сл, 730ср.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sticht G., LeKim D., Stoffel W. (1972) Chem. Phys. Lipids, 8, 10—25.
2. Мицнер Б. И., Соколова Н. А., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. (1974) Ж. орган. химии, 10, 879—880.
3. Newman H. (1973) J. Amer. Chem. Soc., 95, 4098—4099.
4. Newman H. (1974) J. Org. Chem., 39, 100—103.
5. Newman H. (1974) Chem. Phys. Lipids, 12, 48—52.
6. Maroni-Barnaud J. (1969) Ann. chem., 4, 249—250.
7. Birkhofer L., Ritter A. (1965) Angew. Chem., 77, 414—426.
8. Birkhofer L., Konkol W., Ritter A. (1961) Chem. Ber., 94, 1263—1267.
9. Wies R., Pfaender P. (1973) Ann. chem., 8, 1269—1274.
10. Davis J. A., Kerynk J., Carrol S., Bunds J., Johnson D. (1965) J. Org. Chem., 30, 415—417.
11. Соколова Н. А., Мицнер Б. И., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. (1974) Ж. орган. химии, 10, 32—35.
12. Wheeler O. H. (1962) Chem. Revs., 62, 205—221.
13. Snell E. E., DiMari S. J., Brady R. N. (1970). Chem. Phys. Lipids, 5, 116—138.
14. Huet F., Emptoz G. (1973) Tetrahedron, 29, 479—485.
15. Rudolph S. E., Charbonneau L. F., Smith S. G. (1973) J. Amer. Chem. Soc., 95, 7083—7092.
16. Иоффе С. Т., Несмеянов А. Н. (1963) Методы элементоорганической химии, стр. 65, Изд-во АН СССР, М.
17. Шварценбах Г. (1958) в сб. Комплексометрия (под ред. Ступникова Н. М.), стр. 84—85, Химическая литература, М.

18. Мицнер Б. И., Мамонтов С. П., Соколова Н. А., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. (1974) *Ж. орган. химии*, **10**, 2518—2523.
19. Egerton M., Gregory G., Malkin T. (1952) *J. Chem. Soc.*, 2372—2374.
20. Kharasche M. S., Reinmuth O. (1954) *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*, p. 17, Academic Press, London.
21. Abel E. W., Armitage D. A., Tyfield S. P. (1967) *J. Chem. Soc., sec. A*, 554—557.
22. Ruhlmann K., Michael G. (1964) *Abh. Dtch. Akad. Wiss. Berlin, Kl. Chem., Geol. Biol.*, 221.

Поступила в редакцию
13.I.1975

SYNTHESIS OF 3-DEHYDRO-N-ACETYLSPHINGANINE AND ITS C₁₆-HOMOLOG

[MITSNER B. I., SOKOLOVA N. A., ZVONKOVA E. N.,
EVSTIGNEEVA R. P.]

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

3-Dehydro-N-acetylsphinganine and its C₁₆-homolog of natural *D*-configuration were synthesized via Grignard condensation with bis-(trimethylsilyl)-*L*-serine methyl ester or tris-(trimethylsilyl)-*L*-serine, the yields being 28.8% and 23.3%, respectively (conversion 68.9 and 67.4%) The effects of temperature and reaction time, as well as of MgBr₂ content in the reaction mixture upon the 3-dehydroderivative yield were examined. Sodium borohydride reduction of 3-dehydroderivatives is shown to be a convenient route for the preparation of *D*-erythro-sphingosine bases as exemplified by the synthesis of N-acetylsphinganine.
