



УДК 547.952/953.057

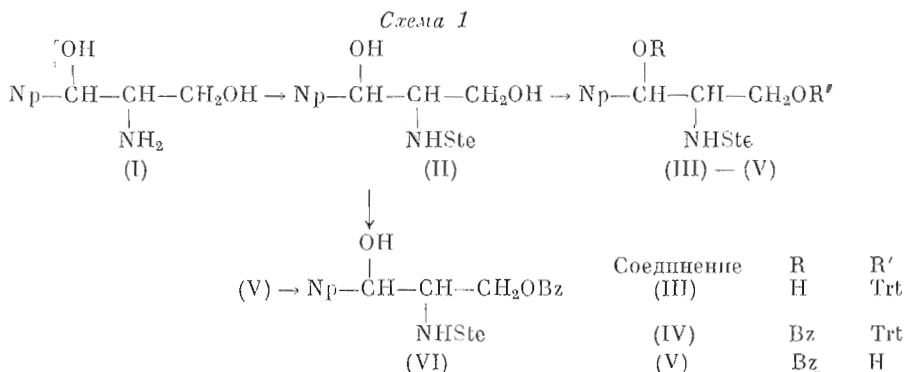
## СИНТЕЗ ХРОМОГЕННЫХ АНАЛОГОВ СФИНГОЛИПИДОВ

*Доколина Е. В., Тарусина И. И., Есиков Д. С.,  
Бушнев А. С., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П.*

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

Осуществлен синтез хромогенных аналогов сфингомиелина и галактозилцер- амида на базе хромогенного аналога сфингозинового основания *D-трео-2-амино-3-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола*\* — основания левомицетина. Изучены условия ацильной миграции в молекуле *D-трео-3-бензоилокси-3-(4-нитрофенил)-2-стеарила- минопропан-1-ола*. Различными методами осуществлено гликозилирование *N*-ациль- ного производного основания левомицетина.

Для диагностики заболеваний, связанных с нарушением липидного обмена, а также для изучения ферментов биосинтеза и метаболизма сфин- голипидов применяются меченые или модифицированные различным об- разом субстраты, в том числе хромогенные аналоги углевод- и фосфорсо- держащих сфинголипидов [1—3]. Из-за малого структурного сходства со сфинголипидами они являются низкоспецифичными субстратами для со- ответствующих ферментов [4]. Нами осуществлен синтез хромогенных аналогов сфингомиелина и галактоцереброзида на базе основания лево- мицетина *D-трео-2-амино-3-(4-нитрофенил)пропан-1,3-диола* (I) (схе- ма 1). Это соединение сходно со сфингозиновым основанием наличием аминодиольной структуры и доступно, так как является промежуточным продуктом в промышленном синтезе антибиотика левомицетина.

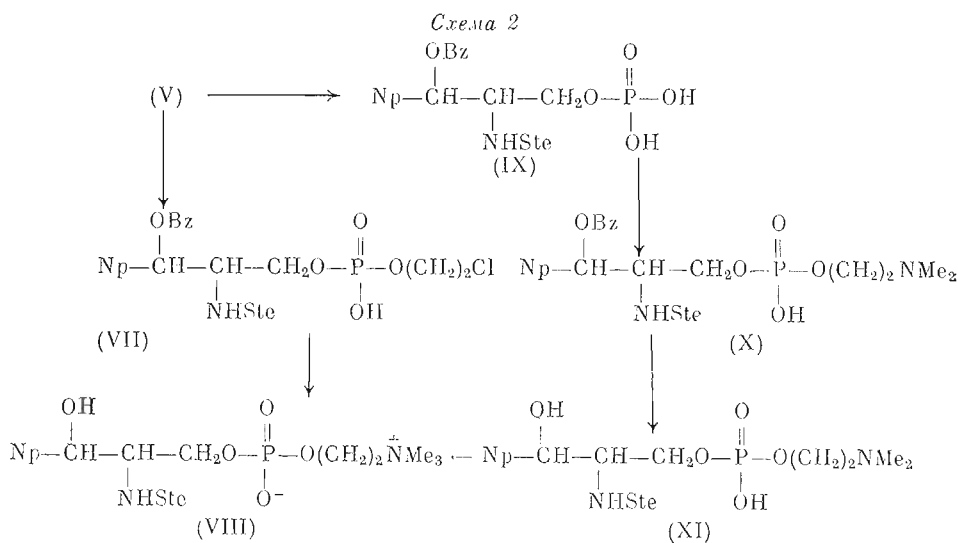


Руководствуясь принципами традиционного подхода в создании сфин- голипидной структуры [5, 6], мы первоначально разработали путь синте- за *D-трео-3-бензоилокси-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламинопропан-1-ола* (V), от которого возможен переход к хромогенным аналогам как глико-, так и фосфосфинголипидов. Синтез соединения (V) осуществлял- ся путем направленного ацилирования аминогруппы основания (I) хлор- ангидридом стеариновой кислоты в ацетатном буфере с получением амида (II) и дальнейшим его тритилированием, бензоилированием и де- тритилированием. Последовательность введения и снятия защитных груп- пировок осуществлялась как с выделением продуктов реакции на каждой стадии, так и без выделения. Первоначально амид (V) выделяли из реак- ционной массы на колонке с окисью алюминия IV степени активности.

\* Нумерация атомов в молекуле ароматического аминдиола в данной работе производится по аналогии с нумерацией аминодиольного фрагмента цепи в моле- куле сфингозинового основания. Сокращения: Np — *n*-нитрофенил-, Ste — стеарила-

При этом были получены два вещества одинакового элементного состава, различающиеся хроматографической подвижностью, температурой плавления, спектральными характеристиками. Сравнение их ПМР-спектров показало, что различия касаются протонов при С-1- и С-3-атомах аминопропандиольной части молекулы (см. «Экспериментальную часть»), что позволило сделать вывод о наличии позиционной изомерии в результате 3 → 1-ацильной миграции. Это окончательно подтвердилось после проведения встречного синтеза 1-бензоильного производного (VI) бензоилированием амида (II) хлористым бензоилом в пиридине [7] (схема 1). При этом продукт реакции имел те же физико-химические характеристики, что и изомер, получившийся наряду с 3-бензоильным производным (V) в ходе хроматографирования на окиси алюминия. При выделении 3-бензоильного производного (V) из реакционной массы колоночной хроматографией на силикагеле ацильной миграции не наблюдалось.

На основе амида (V) нами был осуществлен синтез хромогенного аналога сфингомиелина (VIII) двумя путями. Применив традиционный путь синтеза сфингомиелина [5, 8], мы получили его хромогенный аналог (VIII) фосфорилированием 3-бензоильного производного (V) (схема 2) β-хлорэтилфосфодихлоридом с последующим проведением реакции кватернизации полученного диэфира (VII) с триметиламином и снятием бензоильной защиты метилатом натрия в метаноле.



По второму пути (схема 2) фосфорилирование осуществляли по методу [9] с применением в качестве фосфорилирующего агента димидазолилхлорфосфата. В этом случае амид (V) переводили в монофосфат (IX) обработкой хлорокисью фосфора в присутствии имидазола и последующим гидролизом. Этот способ фосфорилирования привлекателен тем, что получающийся в результате монофосфат (IX) может быть переведен в фосфорсодержащие хромогенные аналоги сфинголипидов с различными полярными головками.

Конденсация монофосфата (IX) с диметиламиноэтанолом в присутствии триизопропилбензолсульфохлорида по методу [10] приводила к диэфиру (X). Далее обработкой метилатом натрия в метаноле удалялась бензоильная защита и затем, в результате кватернизации с иодистым метилом, был получен хромогенный аналог сфингомиелина (VIII). Соединение (VIII) характеризовали с помощью ИК-, УФ-,  $P^{31}$ -ЯМР-спектроскопии, элементного анализа, а также данными дисперсии оптического вращения.

При синтезе хромогенного аналога галактозилцерамида мы первоначально гликозилировали амид (V) ацетобромгалактозой по реакции Кеннига — Кюрра и по модификации ее Гельфериха [5]. В качестве катализатора применяли оксид серебра, оксид ртути и цианид ртути. Однако



(А), 10:0,5:0,5 (Б), 7:3:1 (В); петролейный эфир — эфир, 3:7 (Г); хлороформ — метанол — вода, 15:5:0,5 (Д); хлороформ — метанол — 25%  $\text{NH}_4\text{OH}$ , 15:5:1 (Е), 13:5:1 (Ж). Обнаружение пятен при ТСХ проводили прокаливанием при  $350^\circ\text{C}$  или обугливанием с серной кислотой. Вещества, поглощающие в УФ-области, обнаруживали также в УФ-свете, фосфорсодержащие вещества — сернокислым раствором молибдата аммония, холинсодержащие — реактивом Драгендорфа, галактозид —  $\alpha$ -нафтолом [13].

*D-трео-3-(4-Нитрофенил)-2-стеариламинопропан-1,3-диол* (II). К раствору 3,00 г амина (I) ( $[\alpha]_D^{20} +22,17^\circ$  (с 1,128, метанол), т. пл.  $157-159^\circ\text{C}$ ) [14] в 30 мл тетрагидрофурана и 49 мл 1 н. уксусной кислоты при  $20^\circ\text{C}$  по каплям одновременно прибавляли раствор 4,66 г хлорангидрида стеариновой кислоты в 30 мл тетрагидрофурана и 150 мл насыщенного водного раствора ацетата натрия. Через 1 ч смесь разбавляли 100 мл воды, экстрагировали эфиром ( $3 \times 700$  мл). Эфирные экстракты объединяли, промывая 5%  $\text{NaHCO}_3$ , упаривали, остаток кристаллизовали из 50 мл гексана. Выход 7,05 г (95,8%);  $R_f$  0,46 (А); т. пл.  $92-93^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_D +6,0^\circ$  (с 0,1, метанол). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3695, 3320, 1640, 1520, 1510, 1350. Найдено, %: С 68,10; Н 9,83; N 5,80.  $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 67,75; Н 9,70; N 5,85.

*D-трео-3-(4-Нитрофенил)-2-стеариламино-1-третилоксипропан-3-ол* (III). Смесь 0,66 г амида (II) и 0,77 г третилхлорида в 5 мл пиридина перемешивали 20 ч при  $20^\circ\text{C}$ . Реакционную массу выливали в 45 мл воды, перемешивали 30 мин, экстрагировали хлороформом ( $3 \times 100$  мл). Хлороформный экстракт промывали 1,5%  $\text{HCl}$ , 5%  $\text{NaHCO}_3$  до нейтральной реакции, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Остаток после частичного удаления трифенилкарбиопола кристаллизацией из теплого гексана наносили на колонку с 25 г окиси алюминия (акт. IV). Вещество элюировали смесью эфир — петролейный эфир, 3:7. Третильное производное (III) кристаллизовали из метанола. Выход 0,53 г (52,6%);  $R_f$  0,56 (Г); т. пл.  $41-43^\circ\text{C}$ . ИК ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3400, 3300, 1620, 1518. УФ (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 266 (14 050).  $[\alpha]_D +3,9^\circ$  (с 0,1, метанол). Найдено, %: С 76,35; Н 8,55.  $\text{C}_{16}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 76,67; Н 8,33.

*D-трео-3-Бензоилокси-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламино-1-третилоксипропан* (IV). Раствор 0,43 г бензоилхлорида и 1,38 г амида (III) в 16 мл пиридина перемешивали при  $20^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Реакционную массу выливали в 50 мл ледяной воды, вещество экстрагировали хлороформом ( $3 \times 100$  мл), хлороформные экстракты промывали 1,5%  $\text{HCl}$ , 5%  $\text{NaHCO}_3$  до нейтральной реакции, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Выход 1,04 г (66,3%);  $R_f$  0,83 (Г). ИК ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3300, 1730, 1660, 1620, 1518. УФ (гексан),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 266 (16 730),  $[\alpha]_D +40,0^\circ$  (с 0,1, метанол).

*D-трео-3-Бензоилокси-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламинопропан-1-ол* (V). А. К раствору 1,24 г бензоата (IV) в 10 мл хлороформа добавляли 25 мл хлороформа, насыщенного сухим  $\text{HCl}$ . Через 20 мин реакционную массу выливали в 20 мл ледяной воды. Органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом ( $2 \times 30$  мл), экстракт промывали водой, 5%  $\text{NaHCO}_3$  до нейтральной реакции, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали. Остаток наносили на колонку с 50 г силикагеля, вещество элюировали смесью эфир — метанол, 98:2. Выход 0,46 г (53,0%).

Б. 3,86 г амида (II) и 4,57 г третилхлорида в 115 мл пиридина перемешивали 20 ч при  $20^\circ\text{C}$ . Добавляли 1,97 г хлористого бензоила, перемешивали 3 ч при  $20^\circ\text{C}$ . Реакционную массу выливали в 100 мл ледяной воды, вещество экстрагировали хлороформом ( $2 \times 100$  мл), экстракт промывали 1,5%  $\text{HCl}$ , 5%-ным  $\text{NaHCO}_3$ , водой, смешивали с конц.  $\text{HCl}$  и оставляли на 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой, вещество экстрагировали хлороформом ( $2 \times 100$  мл) и далее обрабатывали, как в методе А. Остаток (9,20 г) хроматографировали на силикагеле, вещество элюировали эфиром и затем смесью эфир — метанол, 98:2. Выход 1,01 г (23,5%).

Соединения, полученные по методу А и Б, имели одинаковую температуру плавления, величину  $[\alpha]_D$ , были идентичны по данным ТСХ, спект-

ральным характеристикам.  $R_f$  0,32 (Б); т. пл. 84–85°С;  $[\alpha]_D -3,4^\circ$  (с 0,1, метанол). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3450, 3350, 1735, 1710, 1620, 1518. УФ (метанол),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 230 (15 260), 270 (12 160). ПМР-спектр ( $\delta$ , м.д., С<sup>2</sup>НCl<sub>3</sub>): 0,74 (т, 3H, CH<sub>3</sub>, J 6 Гц), 1,08 (м, 28H, CH<sub>2</sub>), 1,25 (м, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C=O), 2,11 (с, 2H, CH<sub>2</sub>-C=O, J 7,5 Гц), 3,53 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>-OH, J<sup>3</sup> 3,75 Гц, J<sup>2</sup> 11 Гц), 3,70 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>-OH, J<sup>3</sup> 4,5 Гц, J<sup>2</sup> 11 Гц), 4,60 (м, 1H, CH-N), 6,05 (д, 1H, NH, J 10 Гц), 6,34 (д, 1H, CH-O, J 7 Гц), 7,56 (м, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,69 (д, 2H); 8,23 (д, 2H) (O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Найдено, %: С 69,93; Н 8,76. С<sub>33</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 70,10; Н 8,59.

*D-трео-1-бензоилокси-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламинопропан-3-ол (VI)*. А. 2,60 г реакционной смеси, полученной по методу А при синтезе амида (V), наносили на колонку с окисью алюминия (акт. IV). Вещество вымывали смесью петролейный эфир – эфир, 3:17. Выход 0,72 г (54,0%).

Б. Смесь 0,93 г амида (II) и 0,28 г бензоилхлорида в 5 мл пиридина перемешивали 2 ч при 20°С. Реакционную массу выливали в 20 мл воды, экстрагировали хлороформом (2×50 мл). Экстракты промывали 1,5% HCl, 5% NaHCO<sub>3</sub> до нейтральной реакции, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали. Выход 0,60 г (53,0%).

В. 0,20 г амида (V), 0,20 г CaSO<sub>4</sub>, 0,20 г оксида серебра в 10 мл хлороформа перемешивали 1 ч при 20°С без доступа влаги. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в 2 мл смеси эфир – петролейный эфир (1:1) и наносили на колонку с 20 г силикагеля. Вещество вымывали смесью эфир – петролейный эфир, 4:1. Выход 0,08 г (40,0%).

Г. 0,20 г амида (V), 0,20 г CaSO<sub>4</sub>, 0,20 г оксида ртути в 10 мл хлороформа перемешивали 1 ч при 20°С, выделяли как описано в опыте В. Выход 0,05 г (25,0%).

Д. 0,20 г амида (V), 0,20 г цианида ртути в 10 мл нитрометана перемешивали 3 ч при 50°С. Растворитель упаривали в вакууме, маслянистый остаток растворяли в 10 мл хлороформа, фильтровали, фильтрат концентрировали и выделяли как в опыте В. Выход 0,06 г (30,0%).

Соединения, полученные по методам А – Д, имели одинаковую температуру плавления, величину  $[\alpha]_D$ , хроматографическую подвижность, были идентичны по спектральным данным.  $R_f$  0,43 (Б); т. пл. 130–131°С;  $[\alpha]_D -36,0^\circ$  (с 0,1, метанол). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3420, 3350, 1730, 1620, 1518. ПМР-спектр ( $\delta$ , м.д., С<sup>2</sup>НCl<sub>3</sub>): 4,37 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>-O, J<sup>3</sup> 5,5 Гц, J<sup>2</sup> 10,5 Гц), 4,66 (дд, 1H, CH<sub>2</sub>-O, J<sup>3</sup> 7,5 Гц, J<sup>2</sup> 10,5 Гц), 5,05 (д, 1H, CH-OH, J 3,75 Гц). Найдено, %: С 69,85; Н 8,46. С<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 70,10; Н 8,59.

*D-трео-3-бензоилокси-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламино-1-(2-хлорэтилфосфоноксипропан)пропан (VII)*. К раствору 0,2 мл β-хлорэтилфосфодихлорида в 2,8 мл хлороформа и 0,6 мл пиридина при перемешивании и охлаждении до -10°С в течение 30 мин добавляли раствор 0,20 г амида (V) в 7 мл хлороформа, перемешивали при -10°С еще 20 мин. Затем добавляли 2 мл воды, оставляли на 1 ч при 20°С. Добавляли 30 мл смеси хлороформ – вода, 1:1, органический слой отделяли, водный экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединенные экстракты промывали 3,6% HCl до pH 2, водой до pH 5, упаривали. Остаток наносили на колонку с 10 г силикагеля. Вещество вымывали смесью хлороформ – метанол – 25% NH<sub>4</sub>OH, 20:10:1. Выход 0,11 г (40,2%);  $R_f$  0,74 (Е); т. пл. 99–100°С;  $[\alpha]_D +5,5^\circ$  (с 1, хлороформ – метанол, 1:1). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3300, 1720, 1660, 1530, 1270, 1220, 1100, 1070, 950. УФ (метанол),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм ( $\epsilon$ ): 230 (15 260), 270 (12 160). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР ( $\delta$ , м.д.): -2,95.

*D-трео-3-бензоилокси-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламино-1-фосфоноксипропан (IX)*. К раствору 0,64 мл хлороксида фосфора в 2,35 мл пиридина при 0°С по каплям прибавляли за 20 мин раствор 1,10 г имидазола в 28 мл хлороформа при перемешивании, смесь перемешивали 1 ч при 20°С, охлаждали до -30°С. Затем прибавляли за 30 мин раствор 0,64 г амида (V) в 25 мл хлороформа и перемешивали при -30°С 30 мин. Охлаждение прекращали, быстро вливали 10 мл конц. HCl и перемешивали

0,5 ч при 20°С. Органический слой отделяли, разбавляли 150 мл смеси эфир — метанол, 9 : 1, промывали водой, упаривали. Остаток (0,71 г) наносили на колонку с силикагелем. Вещество элюировали смесью хлороформ — метанол — 25% NH<sub>4</sub>OH, 10 : 5 : 0,3. Выход 0,34 г (45,0%); R<sub>f</sub> 0,52 (Д); т. пл. 94—96°С. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 3300, 1740, 1650, 1550, 1270, 1180, 1110, 950. Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР (δ, м.д.): 1,1. ДОВ [α] (с 2, хлороформ — метанол, 1 : 1), град (λ, нм): +12,0 (589); +12,5 (579); +15,5 (546); +41,5 (435); +63,0 (407). Найдено, %: С 59,68; Н 8,32; N 6,15; P 3,99. Моноаммониевая соль C<sub>34</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>PO<sub>9</sub>. Вычислено, %: С 60,07; Н 8,01; N 6,18; P 4,56. Дيامмониевая соль C<sub>34</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>PO<sub>9</sub>. Вычислено, %: С 58,61; Н 8,24; N 8,04; P 4,45. УФ-спектр (метанол), λ<sub>макс</sub>, нм (ε): 232 (17 390), 272 (11 700).

*D*-трео-3-бензоилокси-1-(2-диметиламиноэтилфосфокси)-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламинопропан (X). К смеси 0,32 г триизопропилбензолсульфохлорида, 0,07 мл диметиламиноэтанола в 25 мл сухого пиридина при перемешивании добавляли 0,21 г монофосфата (IX), смесь перемешивали 24 ч при 20°С, затем добавляли 2 мл воды и перемешивали еще 1,5 ч. Растворитель удаляли при 10 Па, остаток растворяли в 1 мл хлороформа и добавляли 20 мл эфира. Осадок отделяли, промывали на фильтре 10 мл эфира, фильтрат упаривали. Остаток наносили на колонку с силикагелем. Вещество элюировали смесью хлороформ — метанол — 25% NH<sub>4</sub>OH, 10 : 3 : 0,1. Выход 0,12 г (57,0%); R<sub>f</sub> 0,60 (E); т. пл. 103—104°С. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 3400, 1720, 1640, 1520, 1250, 1210, 1100, 950. ДОВ [α] (с 2,15, хлороформ — метанол, 1 : 2), град (λ, нм): +0,9 (589); +1,4 (579); +1,9 (546); +4,2 (435); +6,0 (407). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР (δ, м.д.): -12,68.

*D*-трео-1-(2-диметиламиноэтилфосфокси)-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламинопропан-3-ол (XI). К раствору 0,06 г диэфира (X) в 2 мл хлороформа добавляли 4 мл 0,1 М метилата натрия в метаноле. Через 0,5 ч растворитель удаляли, остаток растворяли в смеси хлороформ — вода. Органический слой отделяли, водный слой повторно экстрагировали хлороформом. Органические экстракты объединяли, упаривали. Выход 0,05 г (78,3%); R<sub>f</sub> 0,05 (E); т. пл. 154—155°С. ИК (ν, см<sup>-1</sup>): 3350, 1640, 1520, 1210, 1120, 1070, 950. ДОВ [α] (с 1, хлороформ — метанол, 1 : 1), град (λ, нм): -2,0 (589); -1,0 (579); 0,0 (546); +2,5 (435); +4,0 (407).

*D*-трео-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламино-1-холинфосфоксипропан-3-ол (VIII), тригидрат. А. 0,20 г диметиламинопроизводного (XI), 5 мл метанола и 0,13 г (0,06 мл) подостого метила смешивали и оставляли на 4 ч. Реакционную массу разбавляли 15 мл смеси хлороформ — вода. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (2 × 10 мл), органические экстракты объединяли, упаривали. Выход 0,15 г (72,3%).

Б. Смесь 0,19 г диэфира (VII), 1,6 мл триметиламина и 1,6 мл бензола нагревали 50 ч при 60°С в запаянной ампуле. Ампулу вскрывали, растворитель и избыток триметиламина удаляли, остаток растворяли в 3 мл 0,1 М метилата натрия в метаноле, через 2 ч реакционную массу нейтрализовали 3,6% HCl, добавляли 8 мл хлороформа и 1,5 мл воды. Органический слой отделяли, водный промывали хлороформом (3 × 10 мл), органические экстракты объединяли, упаривали. Остаток растворяли в смеси хлороформ — метанол, 1 : 1. Вещество выделяли с помощью препаративной ТСХ на силикагеле в системе Е, смывая с сорбента смесью растворителей хлороформ — метанол — 25% NH<sub>4</sub>OH, 10 : 10 : 1. Выход 0,13 г (74,7%).

Соединения, полученные по методу А и Б, были идентичны по данным ТСХ, спектральным и оптическим характеристикам. R<sub>f</sub> 0,38 (Ж). ИК-спектр (ν, см<sup>-1</sup>): 3300, 1650, 1520, 1240, 1080, 970. УФ (метанол), λ<sub>макс</sub>, нм (ε): 274 (10 100). Спектр <sup>31</sup>P-ЯМР (δ, м.д.): 2,9. ДОВ [α] (с 2, хлороформ — метанол, 1 : 1), град (λ, нм): +4,0 (589); +4,5 (579); +5,5 (546); +14,5 (435); +23,0 (407). Найдено, %: С 55,24; Н 8,99; N 6,04; P 4,65. C<sub>32</sub>H<sub>62</sub>N<sub>3</sub>PO<sub>11</sub>. Вычислено, %: С 55,02; Н 9,24; N 6,02; P 4,43.

*D*-трео-3-(4-нитрофенил)-2-стеариламино-1-(2,3,4,6-тетра-О-ацетила-β-D-галактозилокси)пропан-3-ол (XII). Смесь 1,00 г амида (II), 1,05 г CaSO<sub>4</sub>, 0,50 г оксида ртути и 0,03 г бромида ртути в 30 мл сухого хлоро-

форма перемешивали 1 ч при 20°С без доступа влаги. Затем в течение 0,5 ч добавляли раствор 1,00 г тетраацетилгалактозилбромид в 10 мл хлороформа. Реакционную массу перемешивали еще 2 ч, фильтровали, фильтрат упаривали. Остаток (1,30 г) наносили на колонку с 65 г силикагеля. Вещество вымывали смесью эфир — петролейный эфир, 3:1. Выход 0,44 г (27,3%), масло;  $R_f$  0,54 (В). ИК ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3300, 1740, 1640, 1530, 1240, 1050. УФ (хлороформ),  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\epsilon$ ): 273 (8500).  $[\alpha]_D^{20} +5,0$  ( $c$  1, хлороформ). ПМР-спектр ( $\delta$ , м.д., С<sup>2</sup>НCl<sub>3</sub>): 0,86 (т, 3Н, СН<sub>3</sub>,  $J$  6 Гц), 1,23 (м, 28Н, СН<sub>2</sub> цепи), 1,41 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>-СН<sub>2</sub>-С=О), 2,05 (м, 2Н, СН<sub>2</sub>-С=О), 2,13—2,20 (м, 12Н, СН<sub>3</sub>-С=О), 3,82 (м, 1Н, СН<sub>2</sub>-О), 3,98 (м, 1Н, СН<sub>2</sub>-О), 4,25 (м, 1Н, СН-Н), 5,15 (д, 1Н, СН-ОН,  $J$  4,3 Гц), 6,04 (д, 1Н, NH,  $J$  8,2 Гц), 7,54 (д, 2Н); 8,17 (д, 2Н), (O<sub>2</sub>N-С<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3,92 (дд); 4,18 (м); 5,04 (дд); 5,17 (дд); 5,41 (дд) (6Н, Н-5, 2Н-6, Н-3, Н-2, Н-4, в Galp); 4,47 (д, 1Н, Н-1 в Galp,  $J_{H-1/H-2}$  7,9 Гц).

*D-трео-1-(β-D-Галактозилокси) - 3 - (4-нитрофенил)-2-стеариламинопропан-3-ол* (XIII), тригидрат. А. 0,40 г соединения (XII) растворяли в 5 мл метанола и добавляли 0,2 мл 0,23 М метилата натрия в метаноле. Смесь выдерживали 0,5 ч, нейтрализовали добавлением дауэкса 50×2 (Н<sup>+</sup>), фильтровали, фильтрат упаривали, остаток наносили на колонку с 10 г силикагеля. Вещество вымывали смесью хлороформ — метанол, 2:1. Выход 0,23 г (70,5%).

Б. К раствору 3,00 г амида (II) в 30 мл хлороформа прибавляли 3,00 г CaSO<sub>4</sub>, 1,50 г оксида ртути, 0,10 г бромиды ртути, перемешивали 1 ч при 20°С без доступа влаги и света. Затем по каплям добавляли раствор 3,00 г ацетобромгалактозы в 30 мл хлороформа, перемешивали 4 ч, фильтровали через целит, осадок промывали смесью хлороформ — метанол, 1:1, фильтрат упаривали, остаток растворяли в 15 мл смеси хлороформ — метанол (1:1) и добавляли 3 мл 0,23 М метилата натрия в метаноле. Смесь перемешивали 4 ч, фильтровали, фильтрат промывали 20 мл холодной воды, органический слой отделяли, водный слой промывали 10 мл хлороформа, объединенные хлороформные экстракты упаривали, остаток наносили на колонку с силикагелем. Вещество вымывали смесью хлороформ — метанол, 2:1. Выход 0,74 г (17,8%).

В. Смесь 0,20 г амида (II), 0,20 г CaSO<sub>4</sub>, 0,20 г оксида серебра в 10 мл хлороформа перемешивали 1 ч при 20°С без доступа влаги и света. Затем за 30 мин прибавляли по каплям раствор 0,20 г ацетобромгалактозы в 10 мл хлороформа, перемешивали 8 ч, фильтровали через целит, упаривали, остаток растворяли в 10 мл смеси хлороформ — метанол (1:1) и добавляли 1 мл 0,23 М метилата натрия в метаноле, через 2 ч нейтрализовали дауэксом 50×2 (Н<sup>+</sup>), фильтровали, фильтрат упаривали. Вещество выделяли с помощью препаративной ТСХ на силикагеле в системе В. Выход 0,042 г (25,3%).

Г. Смесь 0,20 г амида (II), 0,20 г ацетобромгалактозы, 0,12 г цианида ртути в 10 мл сухого нитрометана перемешивали 8 ч при 50°С без доступа влаги. Растворитель удаляли, остаток растворяли в 20 мл хлороформа, промывали 20 мл насыщенного водного раствора сульфида натрия. Хлороформный слой отделяли и промывали водой до нейтральной реакции, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, остаток растворяли в 10 мл смеси хлороформ — метанол (1:1) и добавляли 1 мл 0,23 М метилата натрия в метаноле. Смесь выдерживали 2 ч, нейтрализовали дауэксом 50×2 (Н<sup>+</sup>), вещество выделяли с помощью препаративной ТСХ на силикагеле в системе В. Выход 0,040 г (14,5%).

Соединения, полученные по методам А—Г, имели одинаковую температуру плавления, величину  $[\alpha]_D^{20}$ , хроматографическую подвижность, были идентичны по спектральным данным.  $R_f$  0,60 (В); т. пл. 134—136°С;  $[\alpha]_D^{20} -30,8^\circ$  ( $c$  1,5, метанол). ИК-спектр ( $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3300, 1640, 1530, 1090, 1060. УФ-спектр (метанол;  $\lambda_{\max}$ , нм;  $\epsilon$ ): 273; 8600. ПМР-спектр ( $\delta$ , м.д., С<sup>2</sup>Н<sub>3</sub>О<sup>2</sup>Н): 4,30 (д, 1Н, Н-1 в Galp,  $J$  8,2 Гц). Найдено, %: С 57,13; Н 8,70; N 3,87. С<sub>33</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>13</sub>. Вычислено, %: С 57,04; Н 8,99; N 4,03.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gal A. E., Brady R. O., Pentchev P. G., Furbish F. S., Suzuki K., Tanaka H., Schneider E. L. Clin. chim. acta, 1977, v. 77, № 1, p. 53-59.
2. Bestley G. T. N., Gatt S. Clin. chim. acta, 1981, v. 110, № 1, p. 19-26.
3. Gal A. E., Brady R. O., Barranger J. A., Pentchev P. G. Clin. chim. acta, 1980, v. 104, № 1, p. 129-132.
4. Bestley G. T. N., Bain A. D. Clin. chim. acta, 1978, v. 88, № 2, p. 229-236.
5. Shapiro D. Chemistry of Sphingolipids. Paris: Hermann, 1969, 111 p.
6. Бушнев А. С., Эллер К. И., Мицнер Б. П., Звонкова Е. Н., Преображенский Н. А. Журн. орган. химии, 1970, т. 6, № 7, с. 1413-1415.
7. Almirante L., Tosolini G. J. Org. Chem., 1961, v. 26, № 1, p. 177-180.
8. Звонкова Е. Н., Мицнер Б. И., Бушнев А. С., Эллер К. И., Солдатова С. А., Евстигнеева Р. П. Химия природных соединений, 1974, № 5, с. 553-558.
9. Карнышев Н. П., Бушнев А. С., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. Биоорган. химия, 1980, т. 6, № 8, с. 1214-1217.
10. Карнышева Н. Н., Бушнев А. С., Василенко И. А., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. Биоорган. химия, 1979, т. 5, № 8, с. 1146-1150.
11. Jardezyk O. J. Biol. Chem., 1963, v. 238, № 7, p. 2498-2507.
12. Weiss B. Chem. and Phys. Lipids, 1977, v. 19, № 4, p. 347-355.
13. Кейрс М. Техника липидологии. М.: Мир, 1975, с. 159.
14. Fles D., Balenovic B. J. Amer. Chem. Soc., 1956, v. 78, № 13, p. 3072-3077.

Поступила в редакцию  
5.V.1985

### SYNTHESIS OF CHROMOGENIC ANALOGUES OF SPHINGOLIPIDS

DOKOLINA E. V., TARUSINA I. I., ESIPOV D. S., BUSHNEV A. S.,  
ZVONKOVA E. N., EVSTIGNEEVA R. P.

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

Chromogenic analogues of sphingomyelin and galactosylceramide were synthesized from a chromogenic analogue of sphingosine *D-threo*-2-amino-1,3-dihydroxy-3-(4-nitrophenyl)propane (the chloroamphenicol base). Acyl migration in *D-threo*-3-benzoyloxy-1-hydroxy-3-(4-nitrophenyl)-2-stearoylaminopropane was investigated. Glycosylation of the chloroamphenicol base *N*-acyl derivative was carried out by various methods.