



УДК 547.917+547.458+547.313

© 1992 г. А. Г. Толстиков, Р. Х. Ямилов,
Н. В. Хахалина, И. А. Шарифгалиев, Л. В. Спирихин,
Г. А. Толстиков

СИНТЕЗ ДИБЕНЗОАТА C_{21} -(2R, 3S, 6R, 4E)-2-N-ГЕКСАДЕКАНОИЛ-6-ГИДРОКСИСФИНГЕНИНА

Институт органической химии Уральского отделения РАН, Уфа

Синтезирован дибензоат C_{21} -(2R, 3S, 6R, 4E)-2-N-гексадеcanoил-6-гидроксисфингенина, удобный предшественник для получения структурных аналогов гликоcsфинголипидов. В качестве исходного соединения служил (2R, 3S)-метил-2-гидрокси-3,4-изопропилидендиоксибутоанат.

Структурное многообразие природных гликоcsфинголипидов [1–6] открывает широкие возможности для химического дизайна при планировании синтеза аналогов с прогнозируемой биологической активностью [7–9].

Продолжая поиск оптимальных путей стереоконтролируемого синтеза изомеров и аналогов нативных цереброзидов и их предшественников [10, 11], мы разработали схему синтеза дибензоата неприродного C_{21} -(2R, 3S, 6R, 4E)-2-N-гексадеcanoил-6-гидроксисфингенина (XVI) (схема). В качестве базового соединения использовали (2R, 3S)-метил-2-гидрокси-3,4-изопропилидендиоксибутоанат (I), который легко получить из L-аскорбиновой кислоты [12]. Силиловый эфир (II), полученный с количественным выходом из треоноата (I), восстановили с помощью диизобутилалюминийгидрида в альдегид (III). Его сочетание с диметил-2-оксогептадецилфосфонатом (IV) в присутствии KOH дало кетон (V), E-конфигурация Δ^4 -связи которого подтверждается константой спин-спинового взаимодействия КССВ соответствующих протонов ($J_{4,5}$ 15,9 Гц) в спектре ПМР. Восстановление енона (V) $NaBH_4$ в метаноле привело к смеси эпимерных по C-6 спиртов (VIa) и (VIb). Выделенные ВЭЖХ индивидуальные эпимеры (VIa) и (VIb) имели оптическое вращение $-24,3$ и $-6,1^\circ$ соответственно. При идентификации этих соединений было обнаружено практически полное совпадение параметров спектров 1H - и ^{13}C -ЯМР, что не позволило использовать их в качестве надежного критерия для установления конфигурации асимметрического атома C-6. Между тем в спектре ^{13}C -ЯМР смеси (1:1) наблюдается удвоенное количество сигналов атомов C-1 (65,14; 65,23), C-2 (78,66; 78,74), C-3 (72,13; 72,29), C-4 (128,52; 128,54), C-6 (73,03; 73,28), C-7 (37,27; 37,33).

Отнесение стереохимии асимметрического центра C-6 в обоих эпимерах осуществили с помощью химического перехода, согласно которому бензоилоксипроизводное (VII), приготовленное из спирта (VIb), озонировали с последующей обработкой перекисных продуктов 30% H_2O_2 в ледяной уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств SeO_2 . В результате этих трансформаций с выходом 32% получили опти-

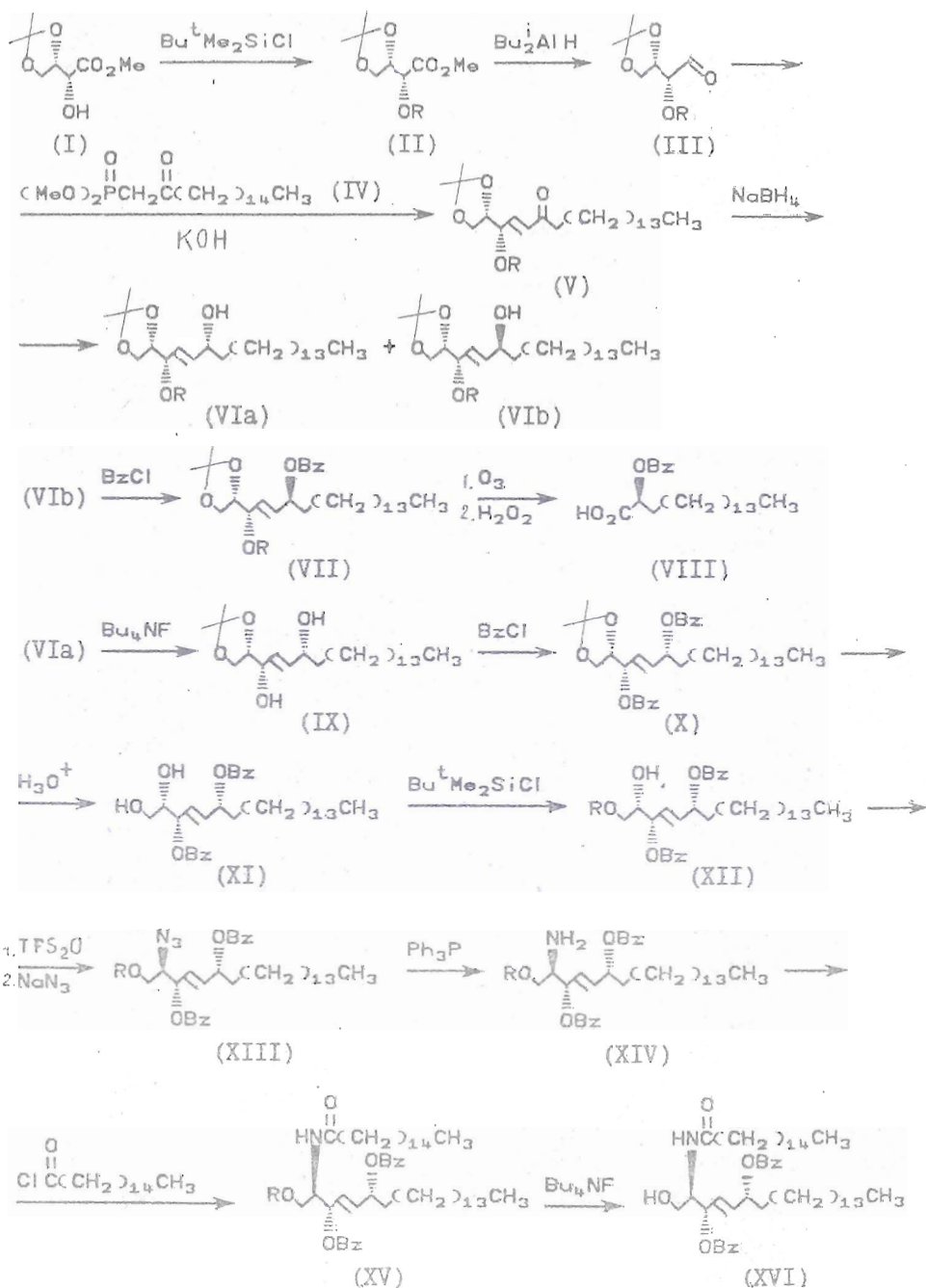
чески активную 2-бензоилоксигептадекановую кислоту (VIII) ($[\alpha]_D^{25} 1,49^\circ$), *S*-конфигурация которой следует из корреляции с известной (2*S*)-бензоилоксидокозановой кислотой ($[\alpha]_D^{25} 1,39^\circ$) [13]. Таким образом, асимметрический центр С-6 в эписмере (VIb) имеет *S*-конфигурацию, а в энантиомере (VIa) — *R*-конфигурацию.

В дальнейших превращениях мы использовали (2*S*, 3*S*, 6*R*, 4*E*)-3-О-*трет*-бутилдиметилсилил-6-гидрокси-1,2-изопропилидендиоксигептадекан-4-ен (VIa), дифференциацию гидроксильных групп в котором, необходимую для введения в положение С-2 азотсодержащей функции, осуществляли следующим образом. Обработкой соединения (VIa) тетрабутиламмонийфторидом в тетрагидрофуране получили эндиол (IX), бензоилирование которого привело к дибензоату (X). Кислотный гидролиз последнего дал соответствующий 1,2-диол (XI), селективно превращенный действием *трет*-бутилдиметилхлорсилана в контролируемых условиях в моносилановый эфир (XII). Его обработка ангидридом трифторметансульфокислоты в пиридине и взаимодействие неочищенного продукта реакции с NaN_3 в присутствии DMF, протекающее с обращением конфигурации центра С-2, привело к азиду (XIII). Наблюдаемый в спектре ^{13}C -ЯМР спирта (XII) резонансный сигнал атома С-2 ($\delta 73,2$ м. д.) при переходе к азиду (XIII) претерпевает характерный сдвиг в сильное поле ($\delta 61,3$ м. д.). Восстановление азида (XIII) действием трифенилфосфина дало с выходом 82% ключевой амин (XIV), ацилированный с помощью гексадеканойлхлорида в присутствии Et_3N в каталитических количествах 4-диметиламинопиридина в амид (XV). Гидролиз *трет*-бутилдиметилсилильной защитной группы завершает синтез целевого (2*R*, 3*S*, 6*R*, 4*E*)-3,6-ди(бензоилокси)-1-гидрокси-2-гексадеканойламиногептадекан-4-ена (XVI), удобного предшественника для получения различных структурных аналогов гликозилгептадеканов.

Экспериментальная часть

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР записаны на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 и 75 МГц соответственно в дейтерохлороформе с тетраметилсиланом (внутренний стандарт) для соединений (VIII—XI, XVI), без внутреннего стандарта для соединений (II, III, V—VII, XII—XV); отсчеты химических сдвигов сделаны относительно сигналов хлороформа. В спектрах ^1H -ЯМР сигнал хлороформа принимали за 7,27 м. д.; в спектрах ^{13}C -ЯМР среднюю компоненту сигнала хлороформа принимали за 77,10 м. д. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin—Elmer 241МС. Температуры плавления определяли на столике Кофлера. Продукты синтеза очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100 (Fluka). Эписмеры (VIa) и (VIb) разделяли на хроматографе Du Pont 8800 (адсорбент—Zorbax Sil, детектор—рефрактометр R-401) в системе гексан—изопропанол, 100:1. Выходы приведены на хроматографически чистые продукты. В опытах использовали коммерческие (Fluka) тетрабутиламмонийфторид, *трет*-бутилдиметилхлорсилан, ангидрид трифторметансульфокислоты, диметил-2-оксогептадецилфосфонат (IV) получали согласно [14]. Все экстракты перед хроматографией высушивали сульфатом натрия и упаривали.

(2*R*, 3*S*)- Метил-2 - *трет*-бутилдиметилсилилокси-3,4-изопропилидендиоксигептадекан-4-ен (II). К раствору 2,8 г (14,7 ммоль) метилтреовата (I) в 15 мл свеженерегенного DMF добавляли 2,6 г (36,8 ммоль) имидазола, затем 2,7 г (17,7 ммоль) *трет*-бутилдиметилхлорсилана. Смесь перемешивали 4 ч при 20°С, разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл), промывали водой и насыщенным раствором NaCl (по 20 мл). Из остатка хроматографией на силикагеле (гексан—этилацетат, 10:1) выделяли



R = Me₂Bu^tSi; TFS₂O – ангидрид трифторметансульфокислоты

4,4 г (98%) соединения (II), R_f 0,17, $[\alpha]_D^{20}$ 22,4° (с 2,1, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,03, 0,03 (2 с, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,92 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,34, 1,41 (2 с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,76 (с, 3H, OCH_3), 3,98 (дд, 1H, H_a -4, $J_{\text{ср.к}}$ 8,6, $J_{4a,3}$ 6,2 Гц), 4,05 (дд, 1H, H_b -4, $J_{\text{ср.к}}$ 8,6, $J_{4b,3}$ 6,6 Гц), 4,22 (д, 1H, H -2, $J_{2,3}$ 5,1 Гц), 4,32 (ддд, 1H, H -3, $J_{3,4a}$ 6,2, $J_{3,4b}$ 6,6, $J_{3,2}$ 5,1 Гц). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -5,67, -5,30 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18,29 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,31, 26,22 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,65 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51,79 (OCH_3), 65,46 (C-4), 73,25 (C-2), 77,13 (C-3), 109,68 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 171,44 (C-1).

(2R, 3S) - 2-трет-Бутилдиметилсилилокси-3,4-изопропилидендиоксигуаналь (III). К перемешиваемому раствору 3,6 г (11,8 ммоль) соединения (II) в 50 мл безводного гексана при -60°С под аргоном за 10 мин прибавляли 3,2 мл (13,0 ммоль) диизобутилалюминийгидрида (4,04 М раствор в толуоле). Смесь перемешивали 1 ч при -60°С, повышали температуру до -5°С, добавляли 30 мл эфира и 10 мл 5% HCl . Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl (по 10 мл). Из остатка хроматографией (гексан - этилацетат, 10:1) выделяли 2,33 г (72%) альдегида (III), R_f 0,15, $[\alpha]_D^{20}$ 15,8° (с 0,7, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,01, 0,02 (2 с, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,85 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,38, 1,44 (2 с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 3,95 (дд, 1H, H_a -4, $J_{\text{ср.к}}$ 8,6, $J_{4a,3}$ 6,12 Гц), 4,05 (м, 2H, H -2, H_b -4), 4,32 (м, 1H, H -3), 9,70 (с, 1H, H -1). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -5,03, -4,72 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 18,26 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,15, 26,08 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,73 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 65,16 (C-4), 76,46 (C-2), 77,37 (C-3), 109,77 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 202,07 (C-1).

(2S, 3S, 4E) - 3-трет-Бутилдиметилсилилокси-1,2-изопропилидендиокси-6-оксогептеноз-4-ен (V). К раствору 1,9 г (6,8 ммоль) альдегида (III), 2,7 г (7,5 ммоль) диметил-2-оксогептадецилфосфоната (IV) в 20 мл CH_2Cl_2 добавляли 0,42 г (7,5 ммоль) тонкоизмельченного KOH и перемешивали 0,5 ч при 20°С. Реакционную смесь нейтрализовали 5% HCl , разбавляли 50 мл эфира, органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl (по 10 мл). Из остатка хроматографией (гексан - этилацетат, 10:1) выделяли 2,48 г (72%) енона (V), R_f 0,23, $[\alpha]_D^{20}$ -20,7° (с 3,9, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,02, 0,03 (2 с, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,88 (т, 3H, H -21, J 6,8 Гц), 0,91 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,22-1,32 (м, 24H, H -9 - H -20), 1,35, 1,42 (2 с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,61 (м, 2H, H -8), 2,56 (т, 2H, H -7, J 7,5 Гц), 3,77 (дд, 1H, H_a -1, $J_{\text{ср.к}}$ 8,7, $J_{1a,2}$ 5,8 Гц), 3,97 (дд, 1H, H_b -1, $J_{\text{ср.к}}$ 8,7, $J_{1b,2}$ 6,8 Гц), 4,16 (м, 1H, H -2), 4,98 (м, 1H, H -3), 6,34 (дд, 1H, H -5, $J_{5,4}$ 15,9, $J_{5,3}$ 1,7 Гц), 6,84 (дд, 1H, H -4, $J_{4,5}$ 15,9, $J_{4,3}$ 4,2 Гц). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -4,70, -4,62 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14,11 (C-21), 18,20 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22,68 (C-20), 25,63, 26,23 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,74 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27,21 (C-8), 29,14, 29,33, 29,53, 29,61, 29,71, 29,78 (C-9 - C-18), 31,93 (C-19), 40,45 (C-7), 64,95 (C-1), 72,19 (C-3), 77,81 (C-2), 109,65 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 130,40 (C-5), 143,73 (C-4), 200,30 (C-6).

(2S, 3S, 6R, 4E) - 3-трет-Бутилдиметилсилилокси-6-гидрокси-1,2-изопропилидендиоксигептеноз-4-ен (VIa) и (2S, 3S, 6S, 4E) - 3-трет-бутилдиметилсилил-6-гидрокси-1,2-изопропилидендиоксигептеноз-4-ен (VIb). К перемешиваемой суспензии 0,35 г (9,1 ммоль) NaNH_2 в 25 мл безводного метанола при -5°С добавляли раствор 1,85 г (3,6 ммоль) енона (V) в 2 мл метанола. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0°С, нейтрализовали 5% HCl , разбавляли 100 мл эфира. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл), водой (20 мл). Остаток хроматографировали (гексан - этил-

ацетат, 8:2). Получали 1,71 г (92%) смеси енолов (VIa) и (VIb), имеющих R_f 0,23 и 0,17 соответственно. После разделения смеси методом ВЭЖХ получали 0,75 г 6*R*-изомера (VIa) и 0,73 г 6*S*-изомера (VIb).

Соединение (VIa) — $[\alpha]_D^{20} -24,3^\circ$ (с 4,7, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,01, 0,03 (2 с, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,86 (т, 3H, H-21, J 7,0 Гц), 0,87 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,20–1,35 (м, 26H, H-8–H-20), 1,36, 1,42 (2 с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,55 (м, 2H, H-7), 3,79 (дд, 1H, H_a -1, $J_{\text{сес}}$ 8,4, $J_{1a,2}$ 6,0 Гц), 3,94 (дд, 1H, H_b -1, $J_{\text{сес}}$ 8,4, $J_{1b,2}$ 6,6 Гц), 4,08 (м, 1H, H-2), 4,12 (кв, 1H, H-6, J 6,2 Гц), 4,25 (т, 1H, H-3, J 5,3 Гц), 5,66 (дд, 1 1 , H-4, $J_{4,5}$ 15,6, $J_{4,3}$ 5,3 Гц), 5,78 (дд, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 15,6, $J_{5,6}$ 6,2 Гц). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -4,70, -4,44 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14,18 (C-21), 18,35 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22,78 (C-20), 25,24 (C-8), 25,46, 26,51 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,91 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29,45, 29,68, 29,78 (C-9–C-18), 32,02 (C-19), 37,35 (C-7), 65,34 (C-1), 72,45, 73,25 (C-3, C-6), 78,76 (C-2), 109,48 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 128,99 (C-4), 135,49 (C-5).

Соединение (VIb) — $[\alpha]_D^{20} -6,1^\circ$ (с 8,6, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР идентичен спектру эписмера (VIa). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -4,71, -4,45 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14,18 (C-21), 18,35 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22,77 (C-20), 25,28 (C-8), 25,45, 26,51 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,92 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29,44, 29,65, 29,68, 29,73 (C-9–C-18), 32,02 (C-19), 37,43 (C-7), 65,38 (C-1), 72,44, 73,31 (C-3, C-6), 78,78 (C-2), 109,49 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 128,92 (C-4), 135,47 (C-5).

(2*S*, 3*S*, 6*S*, 4*E*) - 3-трет-Бутилдиметилсилилокси-6-бензоилокси-1,2-изопропилидендиоксигенэйкоз-4-ен (VII). К раствору 0,2 г (0,39 ммоль) соединения (VIb) в 3 мл безводного пиридина добавляли 0,08 г (0,59 ммоль) бензоилхлорида и перемешивали 4 ч при 20°C. Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата, промывали водой (3×5 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл). Из остатка хроматографией (гексан–этилацетат, 7:3) выделяли 0,19 г (80%) соединения (VII), R_f 0,64, $[\alpha]_D^{20} -6,8^\circ$ (с 2,3, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,02, 0,03 (2 с, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,75–0,86 (м, 12H, H-21, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,15–1,40 (м, 26H, H-8–H-20), 1,28, 1,45 (2 с, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1,75 (м, 2H, H-7), 3,69 (дд, 1H, H_a -1, $J_{\text{сес}}$ 8,5, $J_{1a,2}$ 6,4 Гц), 3,85 (дд, 1H, H_b -1, $J_{\text{сес}}$ 8,5, $J_{1b,2}$ 6,5 Гц), 4,08 (м, 1H, H-2), 4,30 (дд, 1H, H-3, $J_{3,2}$ 5,9, $J_{3,4}$ 3,6 Гц), 5,52 (кв, 1H, H-6, J 5,3 Гц), 5,82 (м, 2H, H-4, H-5), 7,40–7,60 (м, 3H, Ph), 8,00–8,08 (м, 2H, Ph). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -4,85, -4,65 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14,17 (C-21), 18,35 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22,77 (C-20), 25,22 (C-8), 25,34, 26,48 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 25,89 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29,44, 29,58, 29,63, 29,77 (C-9–C-18), 32,02 (C-19), 34,71 (C-7), 65,35 (C-1), 73,26, 74,76 (C-3, C-6), 78,63 (C-2), 109,48 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 128,38 (C-4), 132,82 (C-5), 128,38, 129,64, 130,86, 131,08 (Ph), 165,82 (CO).

(2*S*)-2-Бензоилоксигептадекановая кислота (VIII). Через раствор 0,165 г (0,27 ммоль) соединения (VII) в 5 мл безводного CH_2Cl_2 при -78°C в течение 5 мин пропускали озono-кислородную смесь (производительность озонатора 3,2 ммоль/ч), затем повышали температуру до 20°C, реакционную смесь продували аргоном, упаривали. К остатку добавляли 1,5 мл ледяной уксусной кислоты, 0,5 мл уксусного ангидрида, 0,3 мл 30% H_2O_2 , 3 мг SeO_2 и перемешивали 5 ч при 50°C, упаривали, остаток хроматографировали (гексан–этилацетат, 7:3). Получали 34 мг (32%) кислоты (VIII), т. пл. 39–40°C (гексан–эфир), R_f 0,45, $[\alpha]_D^{20} 1,49^\circ$ (с 0,7, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,79 (т, 3H, H-17, J 6,5 Гц), 1,12–1,34 (м, 24H, H-5–H-16), 1,45 (м, 2H, H-4), 1,93 (м, 2H, H-3), 5,18 (т, 1H, H-2, J 6,3 Гц), 7,32–7,53 (м, 3H,

Ph), 7,96–8,20 (м, 2Н, Ph), 9,78 (ш. с, 1Н, ОН). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 14,19 (С-17), 22,78 (С-16), 25,31 (С-4), 29,24, 29,44, 29,62, 29,71, 29,78 (С-5 – С-14), 31,24 (С-15), 32,03 (С-3), 72,38 (С-2), 128,54, 129,52, 129,98, 133,46 (Ph), 166,18 (СО), 175,79 (С-1).

(2S, 3S, 6R, 4E) - 3,6 - Дигидрокси - 1,2-изопропилидендиоксигенэйкоз-4-ен (IX). К раствору 0,38 г (0,74 ммоль) соединения (VIa) в 5 мл тетрагидрофурана при 0°С добавляли 0,31 г (1,1 ммоль) $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, перемешивали 2 ч при 20°С. Реакционную смесь разбавляли 20 мл эфира, промывали водой и насыщенным раствором NaCl (по 10 мл). Из остатка хроматографией (гексан – этилацетат, 6:4) выделяли 0,24 г (80%) диола (IX), т. пл. 54–55°С (гексан – эфир), R_f 0,21, $[\alpha]_D^{20} -11,1^\circ$ (с 0,5, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,85 (т, 3Н, Н-21, J 6,7 Гц), 1,18–1,30 (м, 26Н, Н-8 – Н-20), 1,32, 1,45 (2 с, 6Н, С(CH_3) $_2$), 1,52 (м, 2Н, Н-7), 1,75, 2,51 (2 ш. с, 2Н, 2 ОН), 3,72 (кв, 1Н, Н-6, J 6,3 Гц), 3,91–4,05 (м, 3Н, Н_а-1, Н_б-1, Н-3), 4,12 (м, 1Н, Н-2), 5,61 (дд, 1Н, Н-4, $J_{4,5}$ 15,7, $J_{4,3}$ 5,3 Гц), 5,85 (дд, 1Н, Н-5, $J_{5,4}$ 15,7, $J_{5,6}$ 6,3 Гц). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 14,19 (С-21), 22,77 (С-20), 25,48 (С-8), 25,34, 26,48 (С(CH_3) $_2$), 29,44, 29,59, 29,67, 29,74 (С-9 – С-18), 32,01 (С-19), 37,21 (С-7), 65,95 (С-1), 72,30, 73,54 (С-3, С-6), 78,86 (С-2), 110,00 (С(CH_3) $_2$), 128,28 (С-4), 137,12 (С-5).

(2S, 3S, 6R, 4E) - 3,6 - Ди(бензоилокси) - 1,2-изопропилидендиоксигенэйкоз-4-ен (X). К раствору 0,25 г (0,63 ммоль) соединения (IX), 0,44 г (5,6 ммоль) безводного пиридина в 2 мл толуола добавляли 0,38 г (2,7 ммоль) бензоилхлорида. Смесь перемешивали 12 ч при 20°С, разбавляли 20 мл эфира, промывали 5% HCl (3×10 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 и водой (по 10 мл). Из остатка хроматографией (гексан – этилацетат, 10:1) выделяли 0,32 г (85%) соединения (X), R_f 0,20, $[\alpha]_D^{20} -14,3^\circ$ (с 1,2, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,87 (т, 3Н, Н-21, J 6,5 Гц), 1,15–1,33 (м, 26Н, Н-8 – Н-20), 1,35, 1,45 (2 с, 6Н, С(CH_3) $_2$), 1,75 (м, 2Н, Н-7), 3,85 (дд, 1Н, Н_а-1, $J_{\text{сек}}$ 8,7, $J_{1\alpha,2}$ 6,3 Гц), 4,02 (дд, 1Н, Н_б-1, $J_{\text{сек}}$ 8,7, $J_{1\beta,2}$ 6,5 Гц), 4,62 (м, 1Н, Н-2), 5,55 (кв, 1Н, Н-6, J 5,9 Гц), 5,65 (м, 1Н, Н-3), 5,85 (дд, 1Н, Н-4, $J_{4,5}$ 15,6, $J_{4,3}$ 6,6 Гц), 5,93 (дд, 1Н, Н-5, $J_{5,4}$ 15,6, $J_{5,6}$ 5,9 Гц), 7,40–7,72 (м, 6Н, 2Ph), 8,00–8,12 (м, 4Н, 2Ph). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 14,09 (С-21), 22,69 (С-20), 25,07 (С-8), 25,42, 26,48 (С(CH_3) $_2$), 29,37, 29,46, 29,55, 29,68 (С-9 – С-18), 31,94 (С-19), 34,40 (С-7), 65,67 (С-1), 74,00, 74,40 (С-3, С-6), 76,49 (С-2), 110,13 (С(CH_3) $_2$), 126,11 (С-4), 134,50 (С-5), 128,37, 128,47, 128,63, 128,98, 129,80, 130,58, 132,89, 133,00 (2Ph), 165,50, 165,71 (2 СО).

(2S, 3S, 6R, 4E) - 3,6-Ди(бензоилокси)-1,2-дигидроксигенэйкоз-4-ен (XI). К раствору 0,30 г (0,50 ммоль) соединения (X) в 20 мл ацетонитрила прибавляли 0,5 мл 0,67 н. HCl. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20°С, упаривали, остаток хроматографировали (гексан – этилацетат, 6:4). Получали 0,20 г (72%) диола (XI), R_f 0,16, $[\alpha]_D^{20} -9,3^\circ$ (с 1,9, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,87 (т, 3Н, Н-21, J 6,5 Гц), 1,15–1,42 (м, 26Н, Н-8 – Н-20), 1,75 (м, 2Н, Н-7), 2,49 (ш. с, 2Н, 2 ОН), 3,72 (м, 2Н, Н_а-1, Н_б-1), 3,88 (м, 1Н, Н-2), 5,46 (ш. с, 1Н, Н-6), 5,70 (м, 1Н, Н-3), 5,93 (м, 2Н, Н-4, Н-5), 7,40–7,65 (м, 6Н, 2 Ph), 8,00–8,13 (м, 4Н, 2 Ph). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 14,15 (С-21), 22,73 (С-20), 25,13 (С-8), 29,38, 29,49, 29,58, 29,71 (С-9 – С-18), 31,95 (С-19), 34,40 (С-7), 62,68 (С-1), 73,16, 74,67, 74,81 (С-2, С-3, С-6), 126,85 (С-4), 133,38 (С-5), 128,43, 128,53, 129,69, 129,83, 130,18, 130,35, 133,08, 133,12 (2 Ph), 165,97, 166,17 (2 СО).

(2S, 3S, 6R, 4E) - 1-трет-Бутилдиметилсилилокси - 3,6-ди(бензоилокси)-2-гидроксигенэйкоз-4-ен (XII). К охлажденному (0°С) раствору

0,14 г (0,25 ммоль) соединения (XI) в 2 мл безводного пиридина прибавляли 0,04 г (0,26 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана, перемешивали 2 ч при 0° С, разбавляли 20 мл эфира, промывали водой и насыщенным раствором NaCl (по 10 мл). Из остатка хроматографией (гексан — этилацетат, 9 : 1) выделяли 0,14 г (80%) соединения (XII), R_f 0,15, $[\alpha]_D^{20}$ -9,6° (с 0,6, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,01, 0,02 (2 с, 6H, Si(CH₃)₂), 0,80–0,92 (м, 12H, H-21, C(CH₃)₃), 1,20–1,39 (м, 26H, H-8 — H-20), 1,75 (м, 2H, H-7), 2,55 (ш. с, 1H, OH), 3,65 (дд, 1H, H_a-1, $J_{\text{с.м}}$ 10,2, $J_{\text{а.в}}$ 5,5 Гц), 3,75 (дд, 1H, H_б-1, $J_{\text{с.м}}$ 10,2, $J_{\text{в.з}}$ 5,9 Гц), 5,55 (кв, 1H, H-6, J 5,8 Гц), 5,70 (т, 1H, H-3, J 5,5 Гц), 5,78 (дд, 1H, H-4, $J_{4,5}$ 15,4, $J_{4,3}$ 5,5 Гц), 5,95 (дд, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 15,4, $J_{5,6}$ 5,8 Гц), 7,40–7,65 (м, 6H, 2 Ph), 8,05–8,15 (м, 4H, 2 Ph). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -4,65, -4,37 (Si(CH₃)₂), 14,17 (C-21), 18,30 (C(CH₃)₃), 22,75 (C-20), 25,73 (C-8), 25,89 (C(CH₃)₃), 29,42, 29,52, 29,61, 29,72 (C-9 — C-18), 31,98 (C-19), 34,46 (C-7), 63,55 (C-1), 73,20 (C-2), 74,33, 74,54 (C-3, C-6), 127,10 (C-4), 133,24 (C-5), 128,41, 128,70, 129,79, 130,16, 130,27, 130,55, 132,92, 133,07 (2 Ph), 165,71, 165,85 (2 CO).

(2R, 3S, 6R, 4E) - 2-Азидо-1-трет-бутилдиметилсилилокси-3,6-ди(бензоилокси)генэйкоз-4-ен (XIII). К охлажденному раствору (-15° С, аргон) 0,2 г (0,29 ммоль) соединения (XII) в 1 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли 0,05 мл (0,52 ммоль) свежеперегнанного пиридина и 51 мкл (0,32 ммоль) ангидрида трифторметансульфокислоты. Реакционную смесь перемешивали 15 мин при -15° С, добавляли 0,8 мл безводного DMF, 37 мг (0,58 ммоль) NaN_3 и перемешивали 0,5 ч при 20° С. Разбавляли 20 мл этилацетата, промывали водой и насыщенным раствором NaCl (по 10 мл). Из остатка хроматографией (гексан — этилацетат, 7 : 2) выделяли 0,13 г (63%) азида (XIII), R_f 0,37, $[\alpha]_D^{20}$ -5,7° (с 1,0, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,01, 0,02 (2 с, 6H, Si(CH₃)₂), 0,87 (т, 3H, H-21, J 6,7 Гц), 0,90 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1,15–1,40 (м, 26H, H-8 — H-20), 1,75 (м, 2H, H-7), 3,70 (м, 1H, H_a-1), 3,80 (м, 1H, H_б-1), 3,85 (м, 1H, H-2), 5,51 (м, 1H, H-6), 5,70 (м, 1H, H-3), 5,80–6,05 (м, 2H, H-4, H-5), 7,35–7,65 (м, 6H, 2 Ph), 7,95–8,10 (м, 4H, 2 Ph). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -4,85, -4,60 (Si(CH₃)₂), 14,18 (C-21), 18,23 (C(CH₃)₃), 22,76 (C-20), 25,10 (C-8), 25,96 (C(CH₃)₃), 29,30, 29,43, 29,51, 29,63, 29,75, 29,76 (C-9 — C-18), 32,00 (C-19), 34,44 (C-7), 61,35 (C-2), 65,61 (C-1), 74,05, 75,46 (C-3, C-6), 125,78 (C-4), 137,75 (C-5), 128,47, 128,54, 129,78, 129,87, 132,55, 133,25, 133,31, 134,46 (2 Ph), 165,70, 165,76 (2 CO). Найдено, %: С 69,13, Н 9,87, N 6,14, Si 4,00. $\text{C}_{41}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$. Вычислено, %: С 69,75, Н 9,00, N 5,95, Si 3,98.

(2R, 3S, 6R, 4E)-2-Амино-1-трет-бутилдиметилсилилокси-3,6-ди(бензоилокси)генэйкоз-4-ен (XIV). К раствору 0,08 г (0,11 ммоль) азида (XIII) в 0,9 мл безводного бензола добавляли 56 мг (0,21 ммоль) трифенилфосфина, смесь перемешивали 1 ч при 50° С. Затем добавляли 25 мкл (1,4 ммоль) воды, перемешивали 4 ч при 50° С, разбавляли 30 мл этилацетата, промывали насыщенным раствором NH_4Cl (2 × 10 мл), водой (10 мл). Остаток хроматографировали (гексан — этилацетат, 1 : 1), получали 60 мг (82%) амина (XIV), R_f 0,26, $[\alpha]_D^{20}$ -2,6° (с 0,9, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,02, 0,03 (2 с, 6H, Si(CH₃)₂), 0,85 (т, 3H, H-21, J 6,7 Гц), 0,87 (с, 9H, C(CH₃)₃), 1,18–1,40 (м, 26H, H-8 — H-20), 1,72 (м, 2H, H-7), 2,10 (м, 2H, NH₂), 3,60–3,72 (м, 2H, H_a-1, H_б-1), 3,85 (м, 1H, H-2), 5,51 (м, 2H, H-3, H-6), 5,58–5,95 (м, 2H, H-4, H-5), 7,35–7,62 (м, 6H, 2 Ph), 7,95–8,10 (м,

4H, 2 Ph). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -5,42, -5,33 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14,16 (C-21), 18,29 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22,74 (C-20), 25,19 (C-8), 25,92 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29,42, 29,53, 29,75 (C-9 - C-18), 31,98 (C-19), 34,53 (C-7), 55,58 (C-2), 64,22 (C-1), 74,47, 75,28 (C-3, C-6), 126,95 (C-4), 135,51 (C-5), 128,36, 128,45, 129,69, 129,70, 130,33, 130,82, 132,83, 132,92 (2 Ph), 165,34, 166,00 (2 CO).

(2R, 3S, 6R, 4E)-1-трет-Бутилдиметилсилилокси-3,6-ди(бензоилокси)-2-гексадеканоиламиногенэйкоз-4-ен (XV). К охлажденному (0°C) раствору 50 мг (0,09 ммоль) амина (XIV) в 0,5 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли 14 мкл (0,1 ммоль) триэтиламина, 24 мг (0,09 ммоль) гексадеканоилхорида, 3 мг 4-диметиламинопиридина, перемешивали 1 ч при 0°C , разбавляли эфиром (10 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и водой (по 5 мл), из остатка хроматографией (гексан-этилацетат, 8:2) выделяли 68 мг (82%) амида (XV), R_f 0,42, $[\alpha]_D^{20}$ $3,0^\circ$ (с 0,5, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,02, 0,03 (2 с, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0,79-0,91 (м, 15H, H-21, H-16', C(CH_3)₃), 1,12-1,42 (м, 50 H, H-8 - H-20, H-4' - H-15'), 1,52 (м, 2H, H-3'), 1,75 (м, 2H, H-7), 2,12 (т, 2H, H-2', J 7,2 Гц), 3,65 (дд, 1H, H_a-1, $J_{\text{сек}}$ 10,3, $J_{1a,2}$ 5,2 Гц), 3,82 (дд, 1H, H_b-1, $J_{\text{сек}}$ 10,3, $J_{1b,2}$ 3,4 Гц), 4,45 (м, 1H, H-2), 5,38 (м, 1H, H-6), 5,72 (т, 1H, H-3, J 5,2 Гц), 5,81-6,00 (м, 3H, H-4, H-5, NH), 7,40-7,62 (м, 6H, 2 Ph), 8,00-8,12 (м, 4H, 2 Ph). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): -5,43, -5,38 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 14,18 (C-21, C-16'), 18,35 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22,77 (C-20, C-15'), 25,16 (C-3'), 25,87 (C-8), 25,94 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29,33, 29,42, 29,56, 29,72 (C-9 - C-18; C-4' - C-13'), 32,01 (C-19, C-14'), 34,42 (C-7), 36,93 (C-2'), 52,42 (C-2), 62,20 (C-1), 72,84, 74,73 (C-3, C-6), 128,08 (C-4), 133,12 (C-5), 128,40, 129,70, 130,56, 132,55, 133,04 (2 Ph), 165,28, 166,20 (2 CO), 172,80 (C-1').

(2R, 3S, 6R, 4E) - 3,6-Ди(бензоилокси)-1-гидрокси-2-гексадеканоиламиногенэйкоз-4-ен (XVI). К раствору 0,06 г (0,065 ммоль) соединения (XV) в 1 мл тетрагидрофурана при 0°C добавляли 37 мг (0,13 ммоль) $\text{Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ и перемешивали 0,5 ч при 20°C . Реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата, промывали водой и насыщенным раствором NaCl (по 10 мл). Остаток хроматографировали (SiO_2 , гексан-этилацетат, 1:1). Получали 37 мг (70%) соединения (XVI), R_f 0,56 $[\alpha]_D^{20}$ $2,8^\circ$ (с 0,3, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м. д.): 0,83, 0,87 (2т, 6H, H-21, H-16', J 6,8, 7,0 Гц), 1,12-1,42 (м, 52H, H-8 - H-20, H-3' - H-15'), 1,72-1,95 (м, 3H, H-7, OH), 2,09 (т, 2H, H-2', J 7,3 Гц), 3,65 (дд, 1H, H_a-1, $J_{\text{сек}}$ 10,0, $J_{1a,2}$ 5,3 Гц), 3,84 (дд, 1H, H_b-1, $J_{\text{сек}}$ 10,0, $J_{1b,2}$ 3,5 Гц), 4,46 (м, 1H, H-2), 5,38 (кв, 1H, H-6, J 6,5 Гц), 5,68 (м, 1H, NH), 5,73 (дд, 1H, H-3, $J_{3,2}$ 4,9, $J_{3,4}$ 8,7 Гц), 5,88 (дд, 1H, H-4, $J_{4,3}$ 15,8, $J_{4,5}$ 8,7 Гц), 5,92 (дд, 1H, H-5, $J_{5,4}$ 15,8, $J_{5,6}$ 6,5 Гц), 7,62-8,02 (м, 10H, 2 Ph). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м. д.): 14,10, 14,18 (C-21, C-16'), 22,76 (C-20, C-15'), 25,17 (C-3'), 25,84 (C-8), 29,32, 29,44, 29,60, 29,72 (C-9 - C-18, C-4' - C-13'), 31,91 (C-19, C-14'), 34,42 (C-7), 36,89 (C-2'), 52,36 (C-2), 61,50 (C-1), 72,80, 75,40 (C-3, C-6), 127,04 (C-4), 134,12 (C-5), 128,07, 129,67, 130,18, 132,55, 133,10 (2 Ph), 164,03, 166,18 (2 CO), 174,76 (C-1').

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bär T., Schmidt R. // Liebigs Ann. Chem. 1988. № 7. S. 669-674.
2. Ohashi K., Kosai S., Arizuka M., Watanabe T., Yamagawa Y., Kamikawa T. // Tetrahedron. 1989. V. 45. № 9. P. 2557-2570.
3. Nicolaou K. C., Caulfield T. J., Katoaka H. // Carbohydr Res. 1990. V. 202. P. 177-191.
4. Kraus R., Spitteller G. // Liebigs Ann. Chem. 1991. № 2. P. 125-128.

5. Sugiyama S., Honda M., Higuchi R., Komori T. // *Liebigs Ann. Chem.* 1991. № 4. P. 349–356.
6. Чекарева Н. В., Смирнова Г. П., Кочетков Н. К. // *Биоорган. химия.* 1991. Т. 17. № 3. С. 387–397.
7. Бессонова В. В., Бушнев А. С., Звонкова Е. Н. // *Биоорган. химия.* 1991. Т. 17. № 3. С. 403–409.
8. Bär H., Schmidt R. // *Liebigs Ann. Chem.* 1991. № 2. S. 185–187.
9. Kozikowski A. P., Wu J. P. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. № 30. P. 4309–4312.
10. Tolstikov A. G., Prokopenko O. F., Yamilov R. Kh., Tolstikov G. A. // *Mendeleev Commun.* 1991. № 2. P. 64–65.
11. Толстиков А. Г., Ямилов Р. Х., Спирихин Л. В., Халилов Л. М., Одиноков В. Н., Толстиков Г. А. // *Биоорган. химия.* 1991. Т. 17. № 5. С. 714–715.
12. Wei C. C., Bernardo S., Tendi J. P., Borgese J., Weigle M. // *J. Org. Chem.* 1985. V. 50. № 19. P. 3462–3467.
13. Yamagata K., Yamagiwa Y., Kamikawa T. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1990. № 12. P. 3355–3357.
14. Harris T. L., Herbet R. W., Hirst E. L., Wood G. E., Woodward H. L. // *J. Chem. Soc.* 1936. P. 1403.

Поступила в редакцию
18.III.1992

A. G. TOLSTIKOV, R. Kh. YAMILOV, N. V. KHAКHALINA, I. A. SHARIFGALIEV,
L. V. SPIRIKHIN, G. A. TOLSTIKOV

SYNTHESIS OF C₂₁-(2R,3S,6R,4E)-2-N-HEXADECANOYL-6-HYDROXYSPHINGENINE DIBENZOATE

*Institute of Organic Chemistry, Ural Division,
Russian Academy of Sciences, Ufa*

Dibenzoate of C₂₁-(2R,3S,6R,4E)-2-N-hexadecanoyl-6-hydroxysphingenine, a suitable precursor for a formation of structural analogs of glycosphingolipids, was synthesized on the basis of (2R,3S)-2-hydroxy-3,4-O-isopropylidenebutanoate.