



УДК 577.115.4:547.952.07

СИНТЕЗ *rac*-3-БЕНЗОИЛ-1-ДЕЗОКСИЦЕРАМИД-1-ФОСФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Буинев А. С., Тазабекова Н. Т., Николаевская И. В.,
Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П.*

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

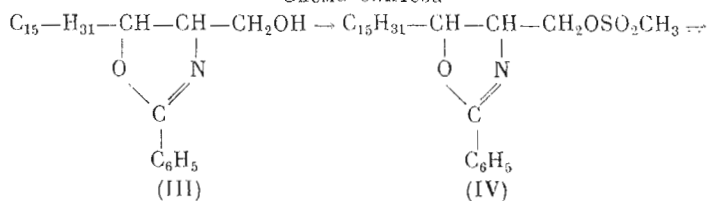
Осуществлен синтез 3-бензоил-1-дезоксидоамида-1-фосфоновой кислоты. Для удаления алкильных защит фосфонатной группы в ходе синтеза использован триметилхлорсилан в присутствии иодистого натрия.

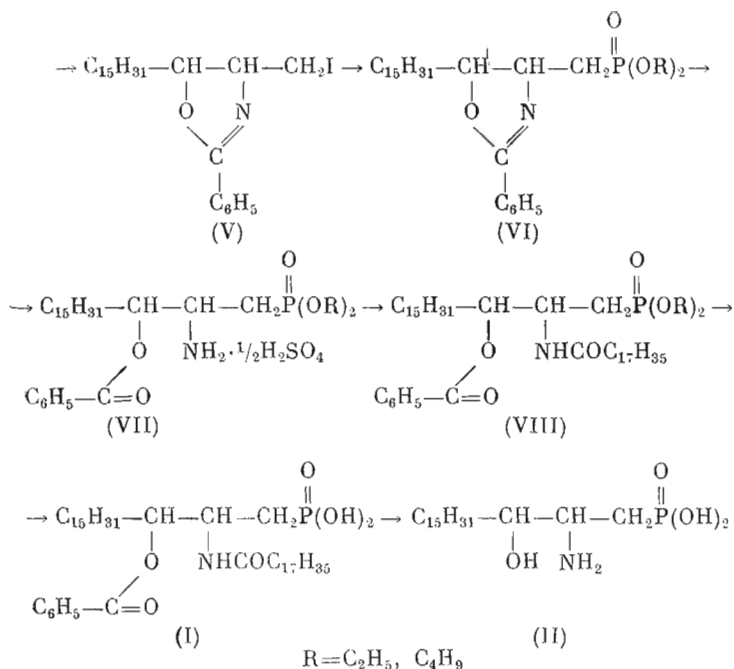
В связи с изучением ферментов метаболизма сфинголипидов интерес представляют нерасщепляемые аналоги природных субстратов, а также их меченые формы. Использование таких соединений возможно как при изучении механизма действия этих ферментов, так и при создании аффинных сорбентов, применение которых может решить задачу преодоления одной из трудоемких стадий исследования — очистки фермента от балластных белков и других примесей. В этой связи наше внимание привлекла 3-бензоил-1-дезоксидоамида-1-фосфоновая кислота (I). Выбранное нами соединение (I) является структурным аналогом 3-бензоилдоамидов, которые, как известно, служат традиционными промежуточными веществами при синтезе различных типов сфинголипидов.

В 1974 г. Штоффель и Гроль описали синтез меченого тритием 1-дезоксидо-*rac*-сфинганин-1-фосфоната (II) [1], примененного в качестве конкурентного ингибитора 1-сфинганинфосфатазы (альдозазы). Соединение (II) отличается от фосфоната (I) отсутствием остатка жирной кислоты в молекуле и защитной группы в положении 3. Это небольшое отличие на первый взгляд мало меняло возможный синтетический подход к решению поставленной задачи. Однако при осуществлении синтеза соединения (I) по схеме Штоффеля и Гроля [1] мы встретили ряд затруднений на стадии снятия защитных групп в фосфонатной части эфира (VIII) (см. схему). Преодолеть их удалось с помощью метода, предложенного Д. А. Предводителевым и Э. Е. Нифантьевым [2], который заключается в действии триметилхлорсилана в присутствии иодистого натрия на алкиловые эфиры фосфатов глицеролипидного ряда.

Ключевым соединением для создания C—P-связи в проведенном нами синтезе явился иодоксазолин (V), полученный из оксазолина (III) [3] через мезитат (IV). Иодоксазолин (V) вводили в конденсацию по Арбузову с триэтил- и трибутилфосфитами. Далее фосфонаты (VI, R=C₂H₅, C₄H₉) под действием серной кислоты в ацетоне превращали в сульфаты (VII, R=C₂H₅, C₄H₉), ацилирование которых хлорангидридом стеариновой кислоты привело к амидам (VIII, R=C₂H₅, C₄H₉). При обработке соединений (VIII) триметилхлорсиланом в ацетонитриле в присутствии иодистого натрия по упомянутому методу [2] проходило образование фосфоната (I). Строение соединения (I) было подтверждено данными элементного анализа и спектральными характеристиками, а также превращением в известный фосфонат (II).

Схема синтеза





Экспериментальная часть

Для колоночной хроматографии применяли силикагель 40–100 μ (Сhemarol, ЧССР). ТСХ проводили на силуфоле в системе петролейный эфир — эфир (1 : 1) (А), хлороформ — метанол — уксусная кислота — вода (120 : 20 : 6 : 1) (Б) и *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (60 : 20 : 20) (В). ИК-спектры снимали на спектрометре модели Perkin-Elmer 257 в вазелиновом масле. ^{31}P -ЯМР-спектры записывали на импульсном ЯМР-спектрометре Bruker WP-60 в смеси $CDCl_3$ — CD_3OD , 1 : 1.

DL-*цис*-2-Фенил-4-метилоксиметил-5-пентадецил- Δ^2 -оксазолин (IV). К раствору 4,4 г оксазолина (III) в 51 мл пиридина прибавляли при перемешивании раствор 1,6 г метансульфохлорида в 33 мл пиридина, выдерживали 3 ч при 0° С. Реакционную массу разлагали водой, экстрагировали эфиром, промывали 530 мл 5% серной кислоты, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, сушили сульфатом натрия, упаривали, остаток кристаллизовали из 30 мл гексана. Выход 5,2 г (98,4%), т. пл. 62–64° С, R_f 0,5 (система А). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1650 ср, 1170 ср, 1070 сл, 960 ср, 725 сл. Найдено, %: С 67,24; Н 9,40; N 3,34; S 7,23. $C_{26}H_{43}O_4NS$. Вычислено, %: С 67,06; Н 9,31; N 3,24; S 6,88.

DL-*цис*-2-Фенил-4-иодметил-5-пентадецил- Δ^2 -оксазолин (V). Раствор 5,2 г мезилата (IV) и 35 г иодистого натрия в 350 мл сухого ацетона кипятили 24 ч, ацетон удаляли, остаток разбавляли эфиром, промывали водой, 5% водным раствором тиосульфата натрия, водой, сушили сульфатом натрия, упаривали, остаток выдерживали при 0,1 мм рт. ст. и хроматографировали на силикагеле, промывая смесью петролейный эфир — эфир, 1 : 1. Фракции, содержащие иодид (V), объединяли. Выход 5,5 г (99,0%), R_f 0,7 (А). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1650 ср, 1600 сл, 1120 ср, 700 ср.

DL-*цис*-2-Фенил-4-диэтилфосфонометил-5-пентадецил- Δ^2 -оксазолин (VI, $R=C_2H_5$). Смесь 5,22 г иодида (V) и 42 мл триэтилфосфита нагревали 14 ч при 120° С в токе азота. Избыток триэтилфосфита отгоняли при 15 мм рт. ст., остаток хроматографировали на силикагеле, вымывая вещество смесью петролейный эфир — эфир (1 : 1). Выход фосфоната (VI) 3,95 г (74,2%), т. пл. 46–47° С, R_f 0,35 (А). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1725 сл, 1650 ср, 1250 ср, 1050 ср, 900 сл, 700 ср. Спектр ^{31}P -ЯМР (δ): —29,4 м.д. Лит. данные [1]: т. пл. 49–50° С.

DL-*цис*-2-Фенил-4-дибутилфосфонометил-5-пентадецил- Δ^2 -оксазолин (VI, $R=C_4H_9$) получали аналогично. Выход 91,0%, R_f 0,35 (А). ИК-спектр

(ν , cm^{-1}): 1725 сл, 1650 с, 1250 ср, 1050 ср, 900 ср. Спектр ^{31}P -ЯМР (δ): -29,4 м.д.

Сульфат 3-бензоил-1-диэтилфосфоно-1-дезоксигас-сфинганина (VII, R=C₂H₅). К 0,9 г фосфоната (VI) добавляли 2,7 мл 3 н. раствора H₂SO₄ в 36 мл ацетона, через 4 ч разбавляли водой, экстрагировали эфиром, экстракт упаривали и высушивали. Выход 1,0 г (98,0%), R_f 0,29 (A). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1725 ср, 1550 сл, 1275 ср, 1030 ср, 900 сл, 725 ср.

Сульфат 3-бензоил-1-дибутилфосфоно-1-дезоксигас-сфинганина (VII, R=C₄H₉) получали аналогично. Выход 98,0%, R_f 0,29 (A). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1725 ср, 1550 сл, 1275 ср, 1030 ср, 900 сл, 725 ср.

3-Бензоил-2-стеароил-1-дезоксигас-сфинганин-1-диэтилфосфонат (VIII, R=C₂H₅). К раствору 1,0 г фосфоната (VII, R=C₂H₅) в 62 мл смеси тетрагидрофурана и пиридина (1:1) при 20° С прибавляли 1,12 г стеароилхлорида в 31 мл тетрагидрофурана, выдерживали 2 ч, реакционную массу упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле, вымывая вещество смесью петролейный эфир — эфир, 1:1. Фракции, содержащие фосфонат (VII), соединяли, упаривали, кристаллизовали из 10 мл гексана. Выход 0,96 г (69,6%), т. пл. 73–74° С, R_f 0,5 (A). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 с, 1725 ср, 1655 сл, 1550 ср, 1250 сл, 1130 ср, 1050 сл, 900 сл, 725 сл. Спектр ^{31}P -ЯМР (δ): -29,5 м.д. Найдено, %: С 71,31; Н 11,01; N 1,70; P 4,06. C₄₇H₈₆O₆NP. Вычислено, %: С 71,26; Н 10,94; N 1,77; P 3,91.

3-Бензоил-2-стеароил-1-дезоксигас-сфинганин-1-дибутилфосфонат (VIII, R=C₄H₉) получали аналогично. Выход 70,0%, т. пл. 69–70° С, R_f 0,5 (A). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 с, 1725 ср, 1655 сл, 1550 ср, 1250 сл, 1130 ср, 1050 сл, 900 сл, 725 сл. Спектр ^{31}P -ЯМР (δ): -28,1 м.д. Найдено, %: С 72,33; Н 11,10; N 1,68; P 3,69. C₅₁H₉₄O₆NP. Вычислено, %: С 72,21; Н 11,17; N 1,65; P 3,65.

3-Бензоил-2-стеароил-1-дезоксигас-сфинганин-1-фосфоновая кислота (I). а) Раствор 0,284 г фосфоната (VIII, R=C₂H₅), 0,167 г триметилхлорсилана и 0,213 г иодистого натрия в 8,5 мл ацетонитрила нагревали 3 ч при 60° С. Добавляли 7 мл 95% метанола, выдерживали 2 ч при 50° С, разбавляли водой, экстрагировали эфиром, промывали раствором тиосульфата натрия, водой, упаривали, растворяли в минимальном количестве эфира и осаждали 90% ацетоном. Выход 0,23 г (86,7%), т. пл. 83–84° С (разл.), R_f 0,65 в системе Б на силикагеле Н (Merck). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3250 ср, 1725 ср, 1650 ср, 1550 сл, 1280 ср, 1050 ср, 725 ср. Спектр ^{31}P -ЯМР (δ): -21,1 м.д. Найдено, %: С 70,21; Н 10,70; N 1,93; P 4,59. C₄₃H₇₈O₆NP. Вычислено, %: С 70,17; Н 10,68; N 1,90; P 4,21. б) Фосфонат (I) получали аналогично и из 0,20 г (VIII, R=C₄H₉) с выходом 61,1%, т. пл. 82,5–83,5° С (разл.), R_f 0,65 (силикагель Н, Б). ИК-спектр идентичен спектру вещества, полученного по методу а. Спектр ^{31}P -ЯМР (δ): -20,9 м.д.

1-Дезоксигас-сфинганин-1-фосфоновая кислота (II). Раствор 90,0 мг фосфоната (I) в 4,1 мл уксусной кислоты и 1,4 мл 48% HBr выдерживали в атмосфере азота 3 ч при 100° С, разбавляли 13,7 мл воды, осадок отделяли, промывали эфиром (центрифугирование), растворяли в 2,7 мл 1% КОН и нагревали 1 ч при 100° С. После нейтрализации уксусной кислотой осадок кислоты (II) отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 26,5 мг (59,2%), т. пл. 220° С, R_f 0,5 (B), ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3300 шир, 1650 сл, 1540 сл, 1050 ср, 960 ср аналогичны лит. данным [4].

ЛИТЕРАТУРА

1. Stoffel W., Grol M. Chem. Phys. Lipids, 1974, v. 13, № 4, p. 372–388.
2. Иуфантьев Э. Е., Предводителев Д. А., Смирнова Л. И., Фурсенко И. В. Биоорганическая химия, 1980, т. 6, № 9, с. 1346–1354.
3. Shapiro D., Flowers H. M. J. Amer. Chem. Soc., 1961, v. 83, № 8, p. 3327–3332.

Поступила в редакцию 26.X.1982

SYNTHESIS OF *rac*-3-BENZOYL-1-DEOXYCERAMIDE-1-PHOSPHONIC ACID

BUSHNEV A. S., TAZABEKOVA N. T., NIKOLAJEVSKAYA I. V.,
ZVONKOVA E. N., EVSTIGNEEVA R. P.

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

Synthesis of 3-benzoyl-1-deoxyceramide-1-phosphonic acid was accomplished via corresponding dialkylphosphonate. Trimethylsilyl chloride and potassium iodide were used for removing phosphonate alkyl groups.