



УДК 547.915.5 + 547.78

## СИНТЕЗ ЦЕРАМИД-1-ДЕЗОКСИ-1-СУЛЬФОНОВОЙ КИСЛОТЫ

*Карышев Н. Н., Бушнев А. С., Звонкова Е. П.,  
Евстигнева Р. П.*

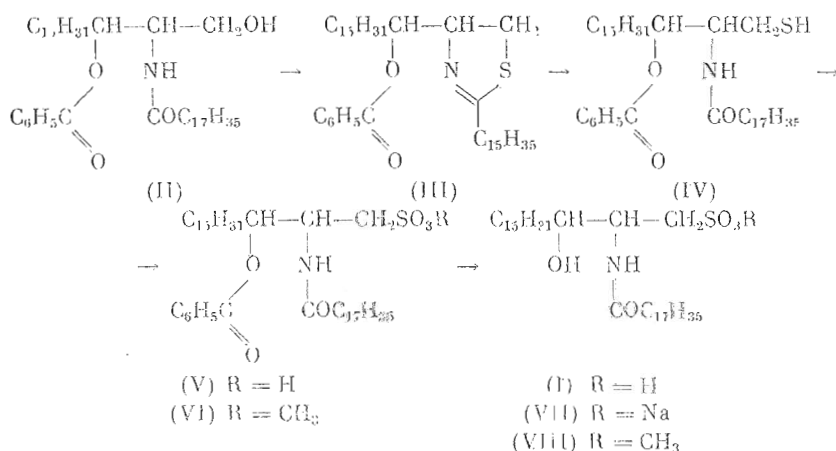
*Московский институт тонкой химической технологии  
им. М. В. Ломоносова*

2-Стеароил-*rac*-сфинганин-1-дезоксип-1-сульфоновая кислота, представитель класса сульфолипидов водорослей, синтезирована из 3-бензоил-2-стеароил-*rac*-сфинганина путем замыкания тиазолинового цикла при действии пентасернистого фосфора с последующим раскрытием его при pH 3—5, окислением тиольной группы и снятием защиты. Хроматографические и спектральные характеристики синтетической церамид-1-дезоксип-1-сульфоновой кислоты соответствуют характеристикам, приведенным в литературе для соединений, выделенных из водорослей.

В 1975 г. в литературе появились данные [1] о присутствии в сфинголипидных фракциях, выделенных из водорослей, соединений, содержащих C—S-связь при первом углеродном атоме сфингозинового основания и являющихся сульфоновыми кислотами церамидов типа (I).

На данном этапе исследования этого класса сфинголипидных соединений необходимым звеном доказательства их строения должен быть синтез.

Настоящая работа посвящена созданию путей получения подобных структур и отработке приемов введения —SO<sub>3</sub>H-группы в молекулу церамидов. С этой целью нами предложена и осуществлена на примере рацемического насыщенного соединения *эритро*-ряда следующая схема синтеза:



Основной момент этой схемы — введение C—S-связи вместо C—O в структуру 3-бензоилцерамиды (II) при взаимодействии с пентасульфидом фосфора [2]. Механизм реакции амидов с P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> точно не установлен, но из-

Рис. 1. ИК-спектры соединений: а — (III), б — (IV), в — (VI), г — (VIII)

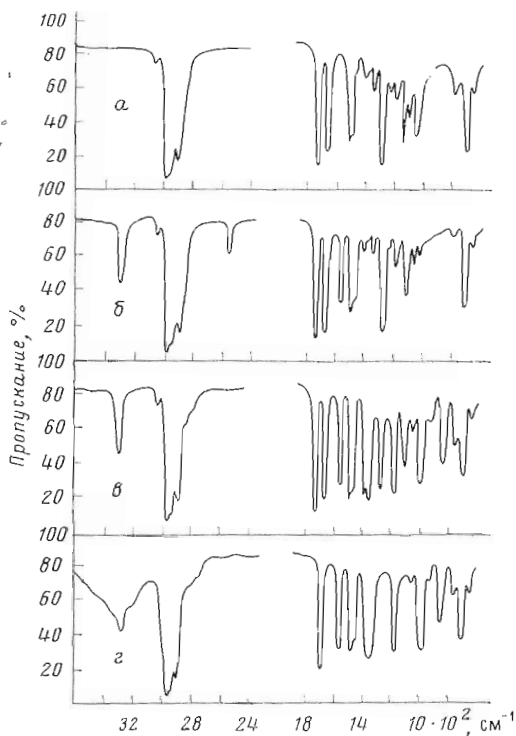


Рис. 1

Рис. 2. Спектры ПМР соединений: а — (III), б — (IV), в — (VI), г — (VIII)

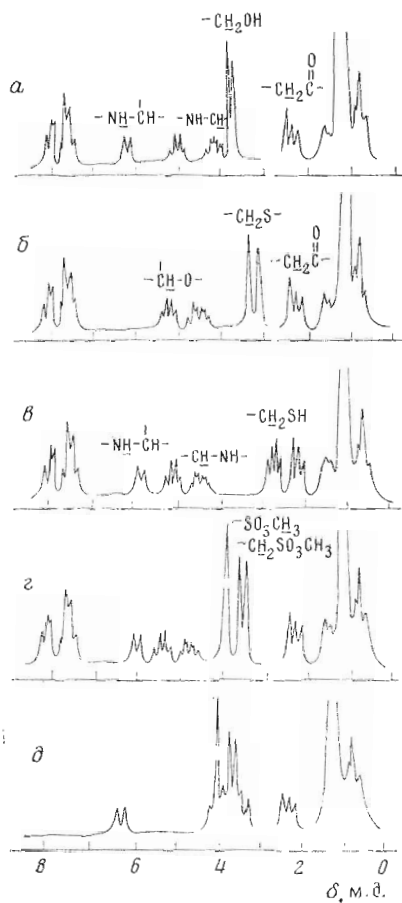


Рис. 2

вестно, что при этом из амида образуется тиоамид, который при наличии оксигруппы в  $\alpha$ -положении к амидной далее претерпевает реакцию замыкания тиазолинового цикла. Это превращение аналогично реакциям, в которые вступает 3-бензоилцерамид в присутствии ряда конденсирующих, фосфорилирующих и хлорирующих агентов по типу превращения  $\alpha$ -амидоспиртов [3]. Однако свойства образующегося тиазолина (III) существенно отличаются от реакций оксазолиновых производных, изученных нами ранее [4]. Известно, что тиазолиновый цикл способен в присутствии кислот размыкаться с образованием соответствующих  $\alpha$ -тиоамидов [5]. Нами было обнаружено, что тиазолин (III) превращается количественно в соединение (IV) при нагревании с водной уксусной кислотой. Дальнейшее окисление в сульфоновую кислоту (V) производится в стандартных условиях под действием перекиси водорода. Для идентификации и выделения образовавшейся сульфоновой кислоты (V) было использовано превращение ее в метилловый эфир (VI), омыление которого метилом натрия привело к сульфолипиду (I), хроматографические и спектральные свойства которого оказались идентичны описанным для соединения, выделенного из водорослей [1].

Ход синтеза подтверждался спектральными данными синтезированных соединений (рис. 1 и 2). Так, при переходе от 3-бензоилцерамида (II) к тиазолину (III) в спектре ПМР исчезает дублет при  $\delta$  6,26 м.д., соответствующий протону группировки  $\text{NH}-\text{CO}$ , и изменяется положение дублета интенсивностью в две протонные единицы ( $\text{CH}_2\text{O}$  или  $\text{CH}_2\text{S}$ ) с 3,70 до 3,30 м.д.

Одновременно в ИК-спектре соединения (III) вместо полос 1550 и 3300  $\text{см}^{-1}$ , характерных для амидной группы, появляется полоса поглощения 1640  $\text{см}^{-1}$  ( $\text{C}=\text{N}$ ). Сопоставление этих спектральных данных с результатами элементного анализа на серу позволяет однозначно приписать соединению (III) структуру  $\Delta^2$ -тиазолина. Размыкание тиазолинового цикла в кислой среде дает тиоаналог 3-бензоилцерамида (IV). Его спектральные характеристики говорят о наличии SH-группы в структуре молекулы: полоса 2580  $\text{см}^{-1}$  (SH) в ИК-спектре и квадруплет (2H) при  $\delta$  2,83 м.д. ( $\text{CH}_2\text{SH}$ ) в спектре ПМР. Наряду с этим ИК- и ПМР-спектры этого соединения подтверждают присутствие амидной группировки (3300, 1640, 1540  $\text{см}^{-1}$  и дублет в 1H при 5,85 м.д.).

После окисления тиольной группы в сульфокислоту спектральные характеристики были получены для соответствующих метиловых эфиров (VI и VIII). Оба эти вещества в ПМР-спектрах содержат синглет группы  $\text{SO}_3\text{CH}_3$  при 3,88 м.д. и дублет группировки  $\text{CH}_2\text{SO}_3$  при 3,40 м.д. В ИК-спектрах соединений (VI) и (VIII) присутствуют одинаковые полосы поглощения групп  $\text{SO}_3\text{CH}_3$  (1375, 1000, 855  $\text{см}^{-1}$ ) и  $\text{NH}-\text{CO}$  (3300, 1640, 1550  $\text{см}^{-1}$ ) (ср. [1]).

Следует отметить неустойчивость соединения (I) в виде свободной кислоты и его склонность к внутримолекулярной ацильной миграции, что затрудняет получение удовлетворительных спектральных характеристик. В виде натриевой соли (VII) или метилового эфира (VIII) это соединение более устойчиво и может быть детально охарактеризовано. При гидролизе в условиях, описанных в работе [1], сульфоновая кислота (I) дает нингидринположительное соединение с  $R_f$  0,15 в системе хлороформ — метанол — 2 н.  $\text{NH}_3$  (40 : 10 : 1).  $R_f$  *rac*-сфинганина в той же системе составляет 0,22, что совпадает со сведениями, приведенными в статье [1].

### Экспериментальная часть

ИК-спектры синтезированных соединений сняты на спектрометре Perkin-Elmer 257 в вазелиновом масле, спектры ПМР — на приборе Bruker-Physic HX-60 в  $\text{CDCl}_3$  (внутренний стандарт — тетраметилсилан). ТСХ проводили на силикагеле Silpearl (ЧССР), обнаружение — серной кислотой с нагревом до 250°.

*2-Гептадецил-4-(1-бензоилсигексадецил)- $\Delta^2$ -тиазолин (III)*. Смесь 2 г рацемического 3-бензоилцерамида (II) [6] и 0,3 г пентасульфида фосфора кипятили 40 мин в 50 мл ксилола. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в 400 мл эфира, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, сушили сульфатом натрия, упаривали. Выход 1,83 г (91%). Т. пл. 43,5—44° (гексан).  $R_f$  0,50 (гексан — эфир, 5 : 1). Найдено, %: С 77,24; Н 11,06; N 2,06; S 4,81.  $\text{C}_{43}\text{H}_{75}\text{NO}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 77,07; Н 11,28; N 2,10; S 4,78.

*3-Бензоил-2-стеароил-*rac*-сфинганин-1-дезоксид-1-тиол (IV)*. Суспензию 1 г тиазолина (III) в смеси 50 мл воды и 1 мл уксусной кислоты кипятили 4 ч в токе азота. После охлаждения реакционную массу экстрагировали хлороформом (3  $\times$  75 мл), экстракт промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, сушили сульфатом натрия, растворитель удаляли. Остаток кристаллизовали из эфира. Выход 0,9 г (88%). Т. пл. 84—84,5°.  $R_f$  0,36 (хлороформ). Найдено, %: С 74,98; Н 11,18; N 2,07; S 4,69.  $\text{C}_{43}\text{H}_{77}\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 75,05; Н 11,28; N 2,07; S 4,66.

*Метиловый эфир 3-бензоил-2-стеароил-*rac*-сфинганин-1-дезоксид-1-сульфоновой кислоты (VI)*. К раствору 0,86 г тиола (IV) в 20 мл уксусной кислоты при 40° прибавляли по каплям за 30 мин 20 мл 30% перекиси водорода, смесь выдерживали 4 ч при 70° и упаривали в вакууме. Остаток (0,88 г) неочищенной сульфокислоты (V) растворяли в 60 мл хлороформа, насыщенного диазометаном. Через 10 ч раствор упаривали, остаток хроматографировали на колонке с 50 г силикагеля Л 40/100  $\mu$ , элюируя вещество

хлороформом. Выход 0,67 г (71%), т. пл. 85—87° (из метанола).  $R_f$  0,61 (хлороформ — метанол, 30 : 1). Найдено, %: С 70,49; Н 10,67; N 1,83; S 4,31.  $C_{44}H_{79}NO_6S$ . Вычислено, %: С 70,45; Н 10,61; N 1,87; S 4,27.

2-Стеароил-*rac*-сфинганин-1-дезоксид-1-сульфоновая кислота (I). К раствору 0,67 г метилового эфира (VI) в 20 мл хлороформа при 20° прибавляли 40 мл 1 н. метанольного раствора метилата натрия. Через 2 ч реакционную массу упаривали в вакууме, остаток растирали с ацетоном, фильтровали, промывали на фильтре водой, сушили. Выход 0,52 г (90%) натриевой соли (VII). Т. пл. 234—236° (из хлороформа — метанола, 1 : 2).  $R_f$  0,79 (хлороформ — метанол — 25%  $NH_4OH$ , 65 : 35 : 5), ср. [1]. ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3500—3100 шир, 3300 ср, 1640 с, 1540 ср, 1385 ср, 1200 с, 1050 с. Найдено, %: С 66,07; Н 11,25; N 2,18; S 4,82.  $C_{36}H_{72}NO_5SNa$ . Вычислено, %: С 66,11; Н 11,10; N 2,13; S 4,90.

К суспензии 0,4 г натриевой соли (VII) в 10 мл диметилсульфоксида добавляли 10 мл 48% бромистоводородной кислоты, встряхивали в течение 2 мин, охлаждали до 5° и добавляли 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, холодным ацетоном, сушили. Выход сульфолипида (I) 0,33 г (83%). Т. пл. 126—128° (из хлороформа — метанола, 4 : 1).  $R_f$  0,79 (хлороформ — метанол — 25%  $NH_4OH$ , 65 : 35 : 5), ср. [1].

Метиловый эфир (VIII) получали из сульфолипида (I) обработкой диазометаном — см. синтез эфира (VI) — с выходом 60%. Т. пл. 105—107° (из метанола).  $R_f$  0,58 (хлороформ — метанол, 15 : 1). Спектр ПМР ( $\delta$ , м.д.): 6,20 (1H, д), 3,88 (3H, с), 3,40 (2H, д).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson R., Livermore B. P., Volcani B. E., Kates M. (1975) *Biochim. et biophys. acta*, 409, 259—263.
2. Петров К. А., Андреев Л. Н. (1969) *Успехи химии*, 38, 41—70.
3. Fry E. M. (1949) *J. Org. Chem.*, 14, 887—894.
4. Бушнев А. С., Звонкова Е. Н., Евстигнеева Р. П. (1971) *Ж. орган. химии*, 7, 2313—2316.
5. Shmir G. L. (1965) *J. Amer. Chem. Soc.*, 87, 2743—2751.
6. Бушнев А. С., Эллер К. И., Мицнер Б. И., Звонкова Е. Н., Преображенский Н. А. (1970) *Ж. орган. химии*, 6, 1413—1415.

Поступила в редакцию  
23.III.1977

#### SYNTHESIS OF CERAMIDE-1-DEOXY-1-SULFONIC ACID

KARPYSEV N. N., BUSHNEV A. S., ZVONKOVA E. N.,  
EVSTIGNEEVA R. P.

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

2-Stearoyl-*rac*-sphinganine-1-deoxy-1-sulfonic acid, a novel sulfonolipid from diatoms, has been synthesized from 3-benzoyl-2-stearoyl-*rac*-sphinganine using thiazoline ring closure with  $PS_5$  followed by its cleavage at pH 3—5, subsequent SH group oxidation and removal of the protective group. The chromatographic and spectral (IR, NMR) characteristics of the product obtained correspond to those for natural compounds isolated from diatoms.