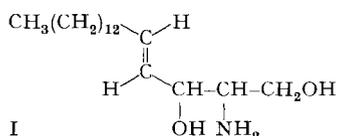


38. Sphingosin und Sphingosin-ähnliche Verbindungen¹⁾

von E. F. Jenny und J. Druey

(26. XII. 58)

Einleitung. Sphingosin²⁾, das Grundskelett der Sphingolipoide (Sphingomyeline, Cerebroside und Ganglioside) ist schon seit bald 80 Jahren³⁾ bekannt. Die Chemie dieser für den menschlichen und tierischen Organismus überaus wichtigen Base ist allerdings erst in den letzten zehn Jahren abgeklärt worden⁴⁾: Es steht heute fest, dass dem Sphingosin die Struktur eines D-(+)-*erythro*-1,3-Dihydroxy-2-amino-4-trans-octadecens (I) zukommt:



Die grossen experimentellen Schwierigkeiten bei der Isolierung dieser Verbindung aus Nervenzellen und die fragwürdige Reinheit der so erhaltenen Präparate wirkten sich auf die Erforschung der biologischen Rolle des Sphingosins äusserst hemmend aus. Die Arbeiten auf diesem Gebiet beschränkten sich denn auch hauptsächlich auf das Suchen nach neuen Sphingolipoiden und Charakterisieren ihrer durch Hydrolyse erhaltenen Bruchstücke⁵⁾.

Die Aufklärung der Struktur des Sphingosins wirkte sich auf die synthetische und biologische Chemie recht befruchtend aus. GROB & GADIENT⁶⁾ synthetisierten Sphingosin und seine drei möglichen Isomeren auf stereospezifischem Wege und machten damit den Naturstoff erstmals richtig zugänglich⁷⁾. Auf Grund dieser Arbeit konnten dann KENNEDY *et al.*⁸⁾ zeigen, dass in der enzymatischen Synthese von Sphingomyelin *in vitro* nicht wie erwartet Sphingosin der natürlichen *erythro*-Konfiguration, sondern sein *threo*-Isomeres eingebaut wird. BRADY und Mitarbeitern⁹⁾

¹⁾ Teilweise vorgetragen am IV. Internationalen Kongress für Biochemie in Wien, 1. bis 6. September 1958.

²⁾ Das Wort «Sphingosin» ist eine Anspielung auf die Rätsel der Sphinx. Die Auffindung und Bearbeitung der Substanz haben dem Entdecker zahlreiche Rätsel aufgegeben.

³⁾ J. L. W. THUDICHUM, Die Konstitution des Gehirns des Menschen und der Tiere, Franz Pietzcker, Tübingen 1901. THUDICHUM isolierte Sphingosin im Jahre 1880.

⁴⁾ Vgl. Literaturübersicht von C. A. GROB in Record of Chemical Progress **18**, 55 (1957).

⁵⁾ H. THIERFELDER & E. KLENK, Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide, J. Springer, Berlin 1930.

⁶⁾ C. A. GROB & F. GADIENT, Helv. **40**, 1145 (1957); Chemistry & Ind. **1956**, 660; Experientia **12**, 334 (1956).

⁷⁾ H. E. CARTER *et al.*, Federation Proc. **16**, 817 (1957).

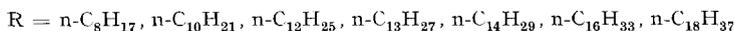
⁸⁾ M. SRIBNEY & E. P. KENNEDY, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5325 (1957); J. biol. Chemistry **233**, 1315 (1958).

⁹⁾ R. O. BRADY & G. J. KOVAL, J. biol. Chemistry **233**, 26, 1072 (1958); J. Amer. chem. Soc. **79**, 2648 (1957).

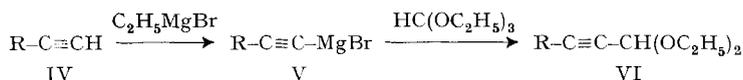
gelang es, Sphingosin aus Palmitinaldehyd und Serin enzymatisch aufzubauen. Als Zwischenstufe tritt dabei das in der Natur ebenfalls vorkommende Dihydro-sphingosin¹⁰⁾ auf.

Uns interessierte es in erster Linie, eine breite Reihe von Homologen und Analogenen des Sphingosintyps für eine ausgedehnte Prüfung der pharmakologischen und mikrobiologischen Eigenschaften zur Verfügung zu stellen. Zu diesem Zwecke haben wir die von GROB & GADIEN⁶⁾ publizierte Synthese ausgearbeitet und danach grössere Mengen dieser ungesättigten Aminodiole hergestellt. Die von SHAPIRO, SEGAL & FLOWERS¹¹⁾ publizierte Sphingosinsynthese ist wesentlich komplizierter und führt zudem zu schwer trennbaren Isomergemischen. Der Weg dieser Autoren kam daher für uns nicht in Frage.

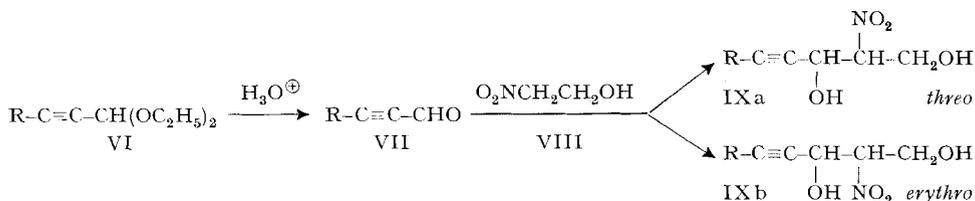
Ergebnisse. Die in der Tabelle A zusammengestellten Nitro- und Amino-diole wurden auf folgende Art synthetisiert: Wir gingen von Alkylbromiden II mit 8, 10, 12, 13, 14, 16 und 18 Kohlenstoffatomen aus und setzten sie mit Natriumacetylid (III) in etwa 85-proz. Ausbeute zu den entsprechenden Acetylenkörpern IV (Tabelle B, linker Teil) um:



Als Lösungsmittel verwendeten wir nicht wie im ursprünglichen Verfahren flüssigen Ammoniak, sondern Dimethylformamid. Die GRIGNARD-Verbindung V der Alkyn lieferten mit *o*-Ameisensäure-äthylester die dreifach ungesättigten Acetale VI (Tab. B, rechter Teil):



Die saure Hydrolyse in Dioxan führte zu den relativ stabilen Aldehyden VII (Tab. C), die mit Nitroäthanol (VIII) kondensiert wurden und dabei Gemische der *threo*- und der *erythro*-Nitrodiole IX a und IX b ergaben.

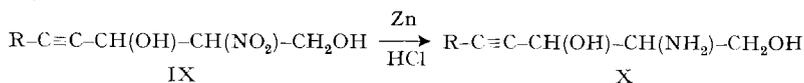


Die Gemische IX konnten durch einfache Kristallisation in die Diastereomeren zerlegt werden, wobei es sich zeigte, dass die *threo*-Nitrodiole IX a jeweils in grösserer Menge als die *erythro*-Isomeren IX b anfielen.

¹⁰⁾ H. E. CARTER *et al.*, J. biol. Chemistry **170**, 269 (1947); E. F. JENNY & C. A. GROB, Helv. **36**, 1454, 1936 (1953); **35**, 2106 (1952).

¹¹⁾ D. SHAPIRO, H. SEGAL & H. M. FLOWERS, J. Amer. chem. Soc. **80**, 1194 (1958).

Die beiden Reihen wurden getrennt weiterverarbeitet und verhielten sich völlig analog. Die Nitrodiole IX wurden mit Zink und Salzsäure in sehr guten Ausbeuten zu den entsprechenden Aminodiolen X reduziert:

Tabelle A¹²⁾. Nitro- und Amino-diole R-Z-CH(OH)-CH(X)-CH₂OH

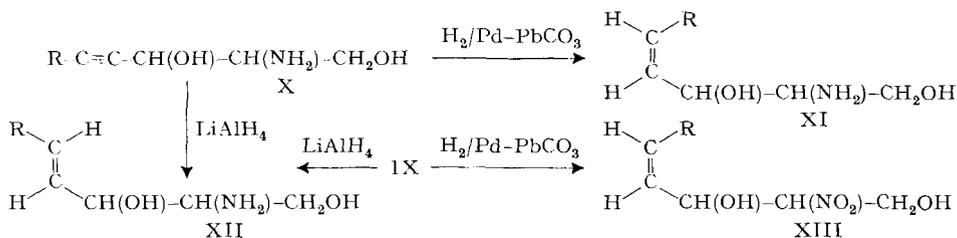
| R | Z | X | Konfiguration | Smp. °C | % ber. | | | | % gef. | | | |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------|----------------|---------|--------|-------|-------|------|--------|-------|-------|------|
| | | | | | C | H | O | N | C | H | O | N |
| n-C ₈ H ₁₇ | C≡C | NO ₂ | <i>threo</i> | 53–55 | 60,68 | 9,01 | 24,87 | 5,44 | 60,43 | 8,86 | – | 5,31 |
| n-C ₈ H ₁₇ | <i>cis</i> -CH=CH | NO ₂ | <i>threo</i> | 62–63 | 60,20 | 9,72 | 24,68 | 5,40 | 60,10 | 9,67 | 24,74 | – |
| n-C ₈ H ₁₇ | C≡C | NH ₂ | <i>threo</i> | 65–67 | 68,68 | 11,08 | 14,08 | 6,16 | 68,89 | 11,06 | – | 6,32 |
| n-C ₈ H ₁₇ | <i>cis</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 64–66 | 68,07 | 11,87 | 13,95 | 6,11 | 68,00 | 11,76 | 14,20 | – |
| n-C ₈ H ₁₇ | <i>trans</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 76–78 | 68,07 | 11,87 | 13,95 | 6,11 | 68,10 | 11,63 | 14,24 | – |
| n-C ₁₀ H ₂₁ | C≡C | NO ₂ | <i>threo</i> | 65–67 | 63,13 | 9,54 | 22,43 | 4,91 | 63,05 | 9,51 | – | 4,72 |
| n-C ₁₀ H ₂₁ | C≡C | NH ₂ | <i>threo</i> | 75–77 | 70,54 | 11,45 | 12,53 | 5,48 | 70,46 | 11,21 | 12,51 | – |
| n-C ₁₀ H ₂₁ | <i>cis</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 70–71 | 69,99 | 12,14 | 12,43 | 5,44 | 69,65 | 12,19 | – | 5,47 |
| n-C ₁₀ H ₂₁ | <i>trans</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 83–85 | 69,99 | 12,14 | 12,43 | 5,44 | 70,03 | 11,93 | – | 5,41 |
| n-C ₁₀ H ₂₁ | C≡C | NO ₂ | <i>erythro</i> | 37–42 | 63,13 | 9,54 | 22,43 | 4,91 | 63,37 | 9,58 | 22,41 | – |
| n-C ₁₀ H ₂₁ | C≡C | NH ₂ | <i>erythro</i> | 56–58 | 70,54 | 11,45 | 12,53 | 5,48 | 70,33 | 11,71 | – | 5,22 |
| n-C ₁₀ H ₂₁ | <i>cis</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>erythro</i> | 49–52 | 69,99 | 12,14 | 12,43 | 5,44 | 69,69 | 11,98 | 12,5 | – |
| n-C ₁₀ H ₂₁ | <i>trans</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>erythro</i> | 66–72 | 69,99 | 12,14 | 12,43 | 5,44 | 69,98 | 11,71 | – | 5,70 |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | C≡C | NO ₂ | <i>threo</i> | 71–73 | 65,14 | 9,97 | 20,42 | 4,47 | 65,25 | 10,07 | – | 4,61 |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | C≡C | NH ₂ | <i>threo</i> | 79–81 | 72,03 | 11,73 | 11,29 | 4,94 | 72,23 | 11,89 | – | 5,08 |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | <i>cis</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 77–79 | 71,52 | 12,36 | 11,21 | 4,91 | 71,31 | 12,15 | – | 4,72 |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | <i>trans</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 88–91 | 71,52 | 12,36 | 11,21 | 4,91 | 71,44 | 12,45 | – | 5,06 |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | C≡C | NO ₂ | <i>erythro</i> | 44–47 | 65,14 | 9,97 | 20,42 | 4,47 | 64,95 | 10,06 | – | 4,36 |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | C≡C | NH ₂ | <i>erythro</i> | 65–69 | 72,03 | 11,73 | 11,29 | 4,94 | 71,96 | 11,83 | 11,15 | – |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | <i>cis</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>erythro</i> | 66–68 | 71,52 | 12,36 | 11,21 | 4,91 | 71,76 | 12,66 | 11,16 | – |
| n-C ₁₂ H ₂₅ | <i>trans</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>erythro</i> | 60–65 | 71,52 | 12,36 | 11,21 | 4,91 | 71,27 | 12,45 | 11,42 | – |
| n-C ₁₄ H ₂₉ | C≡C | NO ₂ | <i>threo</i> | 77–79 | 66,82 | 10,33 | 18,74 | 4,10 | 66,58 | 10,34 | 18,61 | – |
| n-C ₁₄ H ₂₉ | C≡C | NH ₂ | <i>threo</i> | 86–87 | 73,26 | 11,97 | 10,27 | 4,50 | 73,48 | 12,01 | 10,09 | – |
| n-C ₁₄ H ₂₉ | <i>cis</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 78–80 | 72,79 | 12,54 | 10,21 | 4,47 | 72,94 | 12,55 | 10,19 | – |
| n-C ₁₄ H ₂₉ | <i>trans</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 85–90 | 72,79 | 12,54 | 10,21 | 4,47 | 72,66 | 12,33 | – | 4,44 |
| n-C ₁₄ H ₂₉ | C≡C | NO ₂ | <i>erythro</i> | 48–50 | 66,82 | 10,33 | 18,74 | 4,10 | 66,97 | 10,19 | 18,74 | – |
| n-C ₁₄ H ₂₉ | C≡C | NH ₂ | <i>erythro</i> | 78–80 | 73,26 | 11,97 | 10,27 | 4,50 | 73,54 | 11,96 | 10,23 | – |
| n-C ₁₄ H ₂₉ | <i>cis</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>erythro</i> | 71–73 | 72,79 | 12,54 | 10,21 | 4,47 | 72,85 | 12,79 | 10,29 | – |
| n-C ₁₄ H ₂₉ | <i>trans</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>erythro</i> | 75–80 | 72,79 | 12,54 | 10,21 | 4,47 | 72,60 | 12,94 | 10,14 | – |
| n-C ₁₆ H ₃₃ | C≡C | NO ₂ | <i>threo</i> | 81–82 | 68,25 | 10,64 | 17,32 | 3,79 | 68,24 | 10,69 | – | 3,75 |
| n-C ₁₆ H ₃₃ | C≡C | NH ₂ | <i>threo</i> | 81–83 | 74,28 | 12,17 | 9,42 | 4,13 | 74,01 | 11,90 | – | 4,29 |
| n-C ₁₆ H ₃₃ | <i>cis</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 78–82 | 73,84 | 12,69 | 9,37 | 4,10 | 73,41 | 12,59 | – | 4,24 |
| n-C ₁₆ H ₃₃ | <i>trans</i> -CH=CH | NH ₂ | <i>threo</i> | 92–95 | 73,84 | 12,69 | 9,37 | 4,10 | 73,61 | 12,76 | – | 4,33 |
| n-C ₁₈ H ₃₇ | C≡C | NO ₂ | <i>threo</i> | 72–77 | 69,48 | 10,90 | 16,10 | 3,52 | 69,12 | 10,87 | – | 3,51 |
| n-C ₁₈ H ₃₇ | C≡C | NO ₂ | <i>erythro</i> | 47–50 | 69,48 | 10,90 | 16,10 | 3,52 | 69,32 | 10,71 | – | 3,62 |

¹²⁾ Die Verbindungen mit R = n-C₁₃H₂₇ wurden ausgelassen, da sie in der Publikation von C. A. GROB & F. GADIENT⁶⁾ bereits beschrieben sind.

Tabelle B¹²⁾. Alkyne $R-C\equiv CH$ und Acetale $R-C\equiv C-CH(OC_2H_5)_2$

| Derivat R | Alkyne $R-C\equiv CH$ | | Acetale $R-C\equiv C-CH(OC_2H_5)_2$ | |
|------------------|-----------------------|--------------|-------------------------------------|--------------|
| | Sdp. °C/Torr | n_D (°C) | Sdp. °C/Torr | n_D (°C) |
| $n-C_8H_{17}$ | 162–165/760 | 1,4262 (25°) | 147–152/14 | 1,4395 (25°) |
| $n-C_{10}H_{21}$ | 96–100/14 | 1,4324 (25°) | 170–175/12 | 1,4430 (25°) |
| $n-C_{12}H_{25}$ | 70– 78/0,7 | 1,4400 (20°) | 118–124/0,15 | 1,4472 (20°) |
| $n-C_{14}H_{29}$ | 88– 91/0,07 | 1,4420 (20°) | 121–135/0,02 | 1,4496 (25°) |
| $n-C_{16}H_{33}$ | 172–180/14 | 1,4446 (20°) | 155–170/0,07 | 1,4495 (25°) |
| $n-C_{18}H_{37}$ | 132–140/0,2 | fest | 178–180/0,2 | fest |

Die *cis*-Hydrierung der Acetylenbindung in X erfolgte mit Wasserstoff in Gegenwart eines LINDLAR-Katalysators¹³⁾, die *trans*-Hydrierung mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydro-furan. Die *trans*-Aminodiole XII konnten auch durch direkte Reduktion der dreifach ungesättigten Nitrodiole IX mit Lithiumaluminiumhydrid erhalten werden. Die partielle Hydrierung von IX mit LINDLAR-Katalysator in Essigester führte zu den *cis*-Nitrodiole XIII:



Über Derivate der hier beschriebenen Aminodiole soll in einer späteren Mitteilung ausführlich berichtet werden.

Es sei noch angefügt, dass es uns gelungen ist, auch von sämtlichen langkettigen Aminodiole der Tab. A die wasserlöslichen Hydrochloride herzustellen. Das genaue Vorgehen ist im experimentellen Teil beschrieben.

Tabelle C¹³⁾. Aldehyde $R-C\equiv C-CHO$

| R | $n-C_8H_{17}$ | $n-C_{10}H_{21}$ | $n-C_{12}H_{25}$ | $n-C_{14}H_{29}$ | $n-C_{16}H_{33}$ | $n-C_{18}H_{37}$ |
|--------------|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Sdp. °C/Torr | 118–124/13 | 148–152/14 | 105–115/0,3 | 136–139/0,15 | 142–150/0,2 | 168–174/0,2 |
| n_D (°C) | 1,4540 (25°) | 1,4565 (25°) | 1,4607 (20°) | 1,4610 (25°) | 1,4612 (25°) | fest |

Pharmakologische und mikrobiologische Befunde¹⁴⁾. Etliche der länger-kettigen Aminodiole zeigten die Fähigkeit, die Blutgerinnung *in vitro* und *in vivo* beachtlich zu verzögern. Eine ähnliche Wirkung des natürlichen Sphingosins ist auch von HECHT & SHAPIRO¹⁵⁾ festgestellt worden. Die maximalen Blutgerinnungszeiten fand man bei Verbindungen mit 17- und 18gliedrigen Kohlenstoffketten.

¹³⁾ H. LINDLAR, Helv. **35**, 446 (1952).

¹⁴⁾ Den Herren Prof. SCHULER, Dres. TRIPOD, KRADOLFER & NEIPP (Biologische Abteilung der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel, Leitung Prof. R. MEIER) sei für ihre Untersuchungen auch an dieser Stelle bestens gedankt.

¹⁵⁾ E. HECHT & D. SHAPIRO, Science **125**, 1041 (1957).

Einige der 17-, 18- und 19gliedrigen ungesättigten Aminodiole wiesen zudem eine deutliche gefässerweiternde Wirkung auf.

Gute Wirkungen in antibakterieller und antimykotischer Richtung traten ebenfalls bei den oben genannten Kettenlängen am deutlichsten hervor. Bei den kurzkettigen Verbindungen ist die gute antibakterielle und antimykotische Wirkung gewisser Nitrodiole erwähnenswert.

Herrn Prof. Dr. C. A. GROB von der Universität Basel danken wir bestens für seine wertvollen Ratschläge.

Experimenteller Teil

Alle Smp. und Sdp. sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung Dres. GYSEL und PADOWETZ) ausgeführt. Herrn PETER SCHÄUBLIN danken wir für seine Mithilfe bei der Herstellung der beschriebenen Verbindungen.

Im folgenden wird lediglich die Vorschrift für die Herstellung der Norsphingosine ($R = n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}$) gegeben. Sie lässt sich jedoch leicht auf die Analogen übertragen.

Tetradecyn-(1) (IV). In einem 6-l-Kolben mit einem Aceton-Trockeneis-Kühler versetzt man 3 l flüssiges Ammoniak unter Rühren mit 110 g Natrium und leitet gleichzeitig Acetylen ein bis zur Entfärbung. Anschliessend gibt man 2 l Dimethylformamid und 850 g (3,4 Mol) Laurylbromid zu und lässt das Ammoniak verdampfen¹⁶). Darauf erhitzt man das Gemisch unter Rühren 2 Std. auf 65° unter schwachem Stickstoffstrom. Unter Eiskühlung lässt man dann 1 l Wasser langsam zutropfen und extrahiert das dunkelbraune Gemisch mit Äther. Die Ätheranteile werden dreimal mit 2-n. Salzsäure und mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand, unter 0,7 Torr destilliert, geht bei 70–78° als farblose Flüssigkeit über; $n_D^{20} = 1,4400$; 560 g (85% d. Th.; 2,9 Mol).

Pentadec-2-yn-al-diäthyl-acetal (VI). In einen Vierhalschliffkolben mit Rührer, Kühler und Tropftrichter gibt man 70 g mit Jod aktiviertes Magnesium, das mit Äther¹⁷) bedeckt ist, und tropft 460 g Äthylbromid in 650 ml abs. Äther zu. Zur GRIGNARD-Lösung gibt man langsam 402 g (2,07 Mol) Tetradecyn-(1) in 450 ml abs. Äther und kocht 5 Std. unter Rückfluss. Hierauf lässt man 430 g Ameisensäure-äthylester in 450 ml abs. Äther langsam zulaufen und kocht erneut über Nacht unter Rückfluss. Das Reaktionsgemisch wird durch vorsichtiges Zutropfen einer ca. 20-proz. wässrigen Ammoniumchloridlösung unter Eiskühlung und Rühren zersetzt. Die Ätherphase wird abgetrennt und zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird bei ca. 11 Torr und einer Badtemperatur von 150° vordestilliert, um ein allfälliges starkes Schäumen bei der Hochvakuumdestillation zu vermeiden. Das Pentadecynal-acetal siedet als farbloses Öl bei 118–124°/0,15 Torr; $n_D^{20} 1,4472$; 524 g (86%; 1,77 Mol).

Pentadec-2-yn-al (VII). Man kocht 355 g (1,2 Mol) des Acetals mit 320 ml Wasser, 32 ml 2-n. Salzsäure und ca. 1 l Dioxan in einem mit Rührer, Kühler und Einleitungsrohr versehenen Vierhalschliffkolben 6 Std. unter Rühren bei ca. 110° Badtemperatur in einer Stickstoffatmosphäre. Der grösste Teil des Dioxans wird dann im Wasserstrahlvakuum bei ca. 50° abdestilliert, der Rückstand in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit 2-n. Sodalösung und Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Beim Destillieren des Rückstandes geht das erhaltene Pentadec-2-yn-al bei 105–115°/0,3 Torr als farbloses Öl über; $n_D^{20} 1,4607$; 243 g (91%; 1,1 Mol).

threo-1,3-Dihydroxy-2-nitro-heptadec-4-yn (IXa). Man kühlt 224 g (1,0 Mol) Pentadec-2-yn-al und 97 g Nitroäthanol auf 0° vor, versetzt mit einer gekühlten Suspension von 22 g gepulvertem Kaliumcarbonat in 500 ml Methanol, stellt nach 15 Min. mit 15 ml konz. Salzsäure in 25 ml Methanol sauer und extrahiert die Lösung mit Äther. Die Ätherauszüge werden zehnmal mit

¹⁶) Um Schäumen zu vermeiden, ist es ratsam, Bromide mit mehr als 13C-Atomen erst nach dem Verdampfen des Ammoniaks einzutragen.

¹⁷) Bei Alkylen mit mehr als 16C-Atomen verwendet man mit Vorteil überall abs. Tetrahydrofuran an Stelle von Äther. Eventuell auskristallisierende GRIGNARD-Verbindungen können im Tetrahydrofuran bei erhöhter Temperatur leicht in Lösung gebracht werden.

Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Eindampfen des Äthers erhaltene gelbe Sirup wird in 200 ml Äther gelöst, die Lösung mit 2 l Pentan verdünnt und 16 Std. bei 22° stehengelassen. Die entstandenen Kristalle werden abfiltriert. Die Mutterlauge wird eingedampft und mit 1,5 l Pentan versetzt. Dabei fallen weitere Kristalle aus, die abfiltriert (Filtrat s. unten) und mit den ersten vereinigt werden. Aus Äther-Pentan umkristallisiert, geben sie das *threo*-1,3-Dihydroxy-2-nitro-heptadec-4-yn (IXa) vom Smp. 71–72,5°; 139 g (44%; 0,44 Mol).

erythro-1,3-Dihydroxy-2-nitro-heptadec-4-yn (IXb). Das oben erhaltene Filtrat wird bei 0° 48 Std. stehengelassen. Die erhaltenen Kristalle werden abfiltriert; das so erhaltene *erythro*-1,3-Dihydroxy-2-nitro-heptadec-4-yn (IXb) schmilzt, umkristallisiert aus Chloroform-Pentan, bei 44–47°; 72 g (23%; 0,23 Mol).

threo-1,3-Dihydroxy-2-amino-heptadec-4-yn (X)¹⁸. 100 g (0,32 Mol) *threo*-1,3-Dihydroxy-2-nitro-heptadec-4-yn werden in 750 ml Äthanol gelöst und unter Eiskühlung und Rühren langsam zu einer Mischung von 250 ml konz. Salzsäure und 250 ml Äthanol getropft. Gleichzeitig gibt man 200 g Zinkstaub in kleinen Portionen zu und ergänzt die Reaktionsmischung dreimal in Abständen von ca. 5–10 Min. durch Zusatz von je 125 ml konz. Salzsäure. Anschliessend rührt man bei Raumtemperatur noch ca. 20–30 Min. weiter. Eventuelles Schäumen kann durch Einspritzen kleiner Mengen Alkohol unter Kontrolle gehalten werden. Das Reaktionsgemisch wird abgenutscht, der überschüssige Zinkstaub mit Wasser und Äthanol gewaschen und das Filtrat mit 10-n. Natronlauge bis zur Klärung alkalisch gestellt. Man extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser neutral, trocknet über Natriumsulfat, filtriert und dampft ein. Der kristalline Rückstand ergibt aus Chloroform-Pentan das farblose *threo*-1,3-Dihydroxy-2-amino-heptadec-4-yn vom Smp. 79–81°; 65 g (72%; 0,23 Mol).

threo-cis-1,3-Dihydroxy-2-amino-heptadec-4-en (XI)¹⁸. 22,0 g (0,078 Mol) *threo*-1,3-Dihydroxy-2-amino-heptadec-4-yn werden in 600 ml Feinsprit gelöst, mit 3,5 g LINDLAR-Katalysator versetzt und bei Zimmertemperatur und Normaldruck in einer Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach ca. 1 Std. hört die Wasserstoffaufnahme auf. Die Lösung wird durch Filtrieren vom Katalysator befreit und im Vakuum bei 40–50° eingedampft. Der feste, farblose Rückstand liefert aus Chloroform-Pentan Kristalle vom Smp. 77–79°, denen die Struktur XI zukommt; 20,7 g (94%; 0,073 Mol).

threo-trans-1,3-Dihydroxy-2-amino-heptadec-4-en (XII)¹⁸. 50 g (0,177 Mol) *threo*-1,3-Dihydroxy-2-amino-heptadec-4-yn werden in 1,2 l abs. Tetrahydro-furan mit 25 g Lithiumaluminiumhydrid 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dann werden unter Eiskühlung 25 ml Wasser, 25 ml 15-proz. Natronlauge und schliesslich 75 ml Wasser zugetropft. Die vom Schlamm abfiltrierte Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Pentan umkristallisiert: farblose Kristalle XII vom Smp. 88–91°; 35 g (70% d. Th.; 0,123 Mol).

Hydrochloride. 1/100 Mol irgend eines der beschriebenen Aminodirole wird in 15 ml abs. Essigester gelöst und mit 5,0 ml einer 2-n. Chlorwasserstofflösung in Essigester versetzt. Der Rückstand der im Vakuum bei 60° zur Trockne verdampften Lösung des Hydrochlorids lässt sich in Wasser klar lösen.

SUMMARY

The syntheses of several unsaturated long-chain aminodiols of the sphingosine type are described. Their physical properties and biological activities are noted.

Forschungslaboratorien der CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel,
Pharmazeutische Abteilung

¹⁸) Das *erythro*-Isomere kann auf analoge Weise erhalten werden.