

## Synthese ceramidähnlicher Verbindungen

(Sphingolipide, 2. Mitt.\*\*)

Von

**E. Auer, H. Libert und L. Schmid\***

Lehrkanzel für Lebensmittel-Chemie der Universität Wien

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 26. Januar 1967)

Bei der Synthese von DL-threo-1-Hydroxy-2-N-lignoceryl-3-O-acetyl-4-cis-octadecen werden folgende Verbindungen erstmalig dargestellt: DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-N-lignoceryl-4-cis-octadecen, DL-threo-1-O-Trityl-2-N-lignoceryl-3-hydroxy-4-cis-octadecen und DL-threo-1-O-Trityl-2-N-lignoceryl-3-O-acetyl-4-cis-octadecen. In gleicher Weise wurden die dazu analogen Verbindungen synthetisiert, die durch einen Myristoylrest an Stelle des Lignocerylrestes substituiert sind. Zu Vergleichszwecken wird auch das DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-N-lignoceryl-4-cis-octadecen dargestellt. Die Konstitution der Verbindungen wurde durch die IR-Spektren bestätigt.

In Fortsetzung der Syntheseveruche auf dem Gebiete der Gehirnlipide<sup>1</sup> haben wir weitere Zwischenprodukte dargestellt, und zwar DL-threo-1-Hydroxy-2-N-lignoceryl-3-O-acetyl-4-cis-octadecen (5) und DL-threo-1-Hydroxy-2-N-myristoyl-3-O-acetyl-4-cis-octadecen (10). Dabei wurde folgender Reaktionsweg benützt:

1 wurde von Grob und Gadiant<sup>2</sup> durch Hydrieren der entsprechenden Acetylenverbindung mit Lindlar-Katalysator<sup>3</sup> bereitet. Diese verwendeten gleiche Gewichtsmengen von Acetylenverbindung und Katalysator.

\* Prof. Dr. Dr. h. c. Friedrich Wessely-Karnegg zum 70. Geburtstag mit den besten Wünschen.

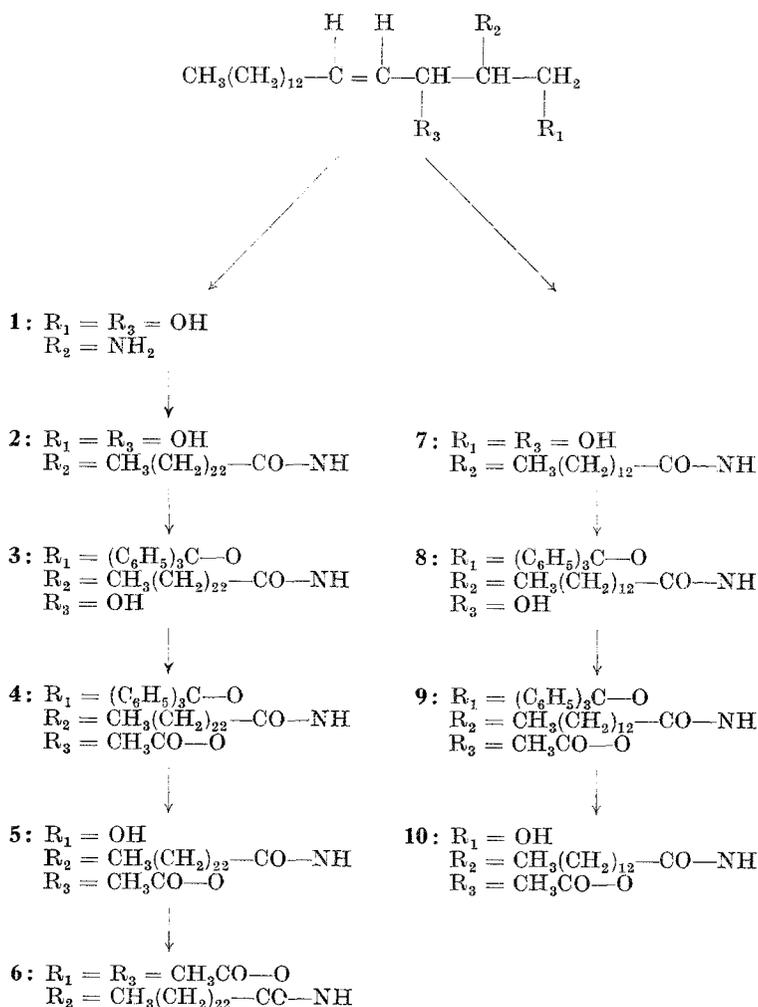
\*\* 1. Mitt.: Mh. Chem. **98**, 373 (1967).

<sup>1</sup> M. Klepp, H. Libert und L. Schmid, Mh. Chem. **98**, 373 (1967).

<sup>2</sup> C. A. Grob und F. Gadiant, Helv. Chim. Acta **40**, 1151 (1957).

<sup>3</sup> H. Lindlar, Helv. Chim. Acta **35**, 446 (1952).

Wegen der etwas aufwendigen Darstellung des Katalysators war für die Hydrierung größerer Substanzmengen der Einsatz von weniger Katalysator wünschenswert. Versuche in dieser Richtung ergaben, daß auch ein Sechstel der in<sup>2</sup> angegebenen Katalysatormenge ausreichend ist. Wesentlich ist eine laufende Kontrolle der Wasserstoffaufnahme, da sonst eine Weiterhydrierung der olefinischen Doppelbindung erfolgt, was bereits nach 1 Stunde eintritt und nach etwa 20 Stunden mit der Bildung von reinem DL-*threo*-1,3-Dihydroxy-2-amino-octadecan beendet ist.



Der weitere Reaktionsweg führt über die Verbindungen 2, 3, 4, 5 beziehungsweise 7, 8, 9, 10. Diese werden in Analogie zu<sup>1</sup> dargestellt.

Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgt durch IR-Spektren, welche durch das Auftreten der Säureamidbande ( $1645\text{ cm}^{-1}$ ) und der Hydroxylbande ( $3380\text{ cm}^{-1}$ ) die nach der Synthese für Verbindung **2** (Abb. 1) und **7** zu erwartende Struktur bestätigten. Die IR-Aufnahmen der Verbindungen **5** bzw. **10** zeigten zusätzlich zur Säureamid- und Hydroxylgruppe eine Acetylgruppe an ( $1715$ ,  $1240$  und  $1270\text{ cm}^{-1}$ ). Weiters wurde Verbindung **2** durch Acetylieren beider Hydroxygruppen

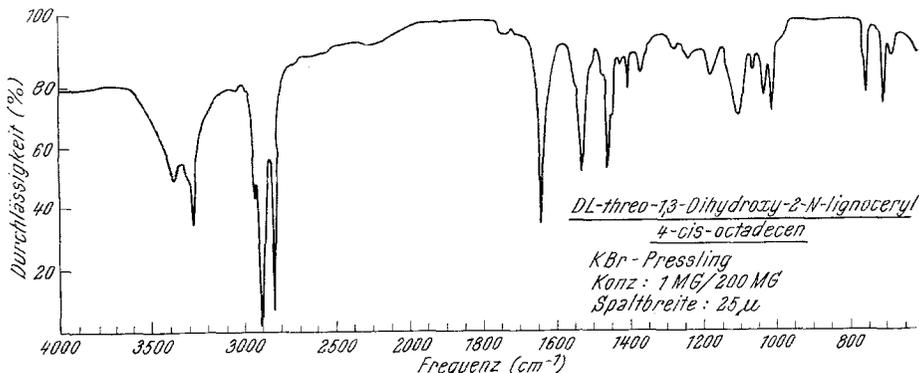


Abb. 1.

zu **6** umgesetzt. Damit ist neben dem spektroskopischen Nachweis der freien Hydroxylgruppe von **5** auch ein chemischer Strukturbeweis erbracht; denn die Acetylierung von **5** ergibt ebenfalls **6**. Auch ein Vergleich der IR-Spektren von **5** und **6** zeigt durch den Extinktionsunterschied im Bereich der Acetylbande ( $1220\text{ cm}^{-1}$ ), daß **6** ein Diacetylderivat, **5** jedoch ein Monoacetylderivat vorstellt.

### Experimenteller Teil

#### *DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-amino-4-cis-octadecen (1)*

11 g *DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-amino-4-cis-octadecen*<sup>2</sup> wurden in 400 ml trockenem Äthanol mit 2 g *Lindlar*-Katalysator bei  $20^\circ$  und Atmosphärendruck hydriert. Nach etwa 1 Stde. war die theoret. Wasserstoffmenge aufgenommen. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel i. V. entfernt und der Rückstand aus Benzin kristallisiert. Ausb. 10 g (= 90% d. Th.); Schmp. wie in <sup>2</sup> angegeben.

#### *DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-amino-octadecan*

4 g *DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-amino-4-cis-octadecen* wurden in 145 ml trockenem Äthanol mit 0,8 g *Lindlar* Katalysator 18 Stdn. bei  $20^\circ$  unter Atmosphärendruck hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der Rückstand aus Äthanol—Benzin kristallisiert.

Ausb. 3,3 g (= 82% d. Th.); Schmp. 98—100° C. Mischschmp. mit DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-amino-octadecan<sup>4</sup>: 98—100° C.

DL-threo-13-Dihydroxy-2-N-lignoceryl-4-cis-octadecen (2)

Zur Lösung von 1 g von 1 in 20 ml Dimethylformamid (DMF) und 0,3 ml trockenem Pyridin (Py) wird eine Lösung von 1,3 g Lignocerinsäurechlorid in 15 ml DMF gegeben. Das Gemisch wird 1 Stde. bei 20° und anschließend über Nacht im Kühlschrank (+ 3° C) gehalten. Man filtriert den Niederschlag, wäscht ihn mit wenig kaltem Äthanol, trocknet und kristallisiert aus Chloroform—Benzin. C<sub>42</sub>H<sub>83</sub>NO<sub>3</sub>\*; Ausb. 1,25 g (= 58% d. Th.), Schmp. 100 bis 102° C.

DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-N-myristoyl-4-cis-octadecen (7)

Diese Verbindung wird analog zu Verbindung 2 dargestellt. C<sub>32</sub>H<sub>63</sub>NO<sub>3</sub>; Ausb. 50% d. Th., Schmp. 96,5—98° C [Äthanol—Petroläther (PÄ)].

DL-threo-1-O-Trityl-2-N-lignoceryl-3-hydroxy-4-cis-octadecen (3)

Man löst 1 g 2 in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran (THF) und 0,4 ml trockenem Py, gibt eine Lösung von 0,6 g Tritylchlorid in 1 ml trockenem THF dazu, rührt die Mischung 3 Tage bei Zimmertemp. und unter Feuchtigkeitsausschluß. Das Lösungsmittel wird im Vak. entfernt, der Rückstand in etwa 100 ml Äther aufgenommen und der in Äther unlösliche Anteil (nicht umgesetztes 2) abfiltriert. Die Lösung wäscht man mit 0,2n-HCl, dann mit Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand in 50 ml PÄ gelöst, die Lösung über Nacht in den Eiskasten gestellt und vom Tritanol filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels verbleiben 0,93 g (= 67% d. Th.) farbloses Öl (C<sub>61</sub>H<sub>97</sub>NO<sub>3</sub>\*).

DL-threo-1-O-Trityl-2-N-myristoyl-3-hydroxy-4-cis-octadecen (8)

Darstellung wie bei Verbindung 3. Ausb. 79% d. Th. (C<sub>51</sub>H<sub>77</sub>NO<sub>3</sub>\*).

DL-threo-1-O-Trityl-2-N-lignoceryl-3-O-acetoxy-4-cis-octadecen (4)

Die Lösung von 0,93 g von 3 in 9 ml trockenem Py wird mit 8 ml Ac<sub>2</sub>O versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 1 Woche bei Zimmertemp. stehen gelassen. Dann dampft man das Lösungsmittel im Vak. bei 40° C ab, nimmt den Abdampfrückstand in Äther auf und wäscht mit Eiswasser, 0,2n-Salzsäure und 5proz. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung. Die Lösung trocknet man mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vak. Abdampfrückstand: 0,73 g (= 76% d. Th.) farbloses Öl (C<sub>63</sub>H<sub>99</sub>NO<sub>4</sub>\*).

DL-threo-1-O-Trityl-2-N-myristoyl-3-O-acetoxy-4-cis-octadecen (9)

Zur Lösung von 0,5 g von 8 in 6 ml trockenem Py wird tropfenweise unter Eiskühlung 0,7 ml Acetylchlorid zugefügt. Man läßt die Mischung über Nacht bei Zimmertemp. stehen, versetzt dann mit Eiswasser und extrahiert mit Äther. Die Ätherlösung wäscht man mit 0,2n-HCl, 5proz. wäbr. NaHCO<sub>3</sub>-

\* Die Analysen stimmten innerhalb der üblichen Fehlergrenzen mit den ber. Werten überein.

<sup>4</sup> C. A. Grob und E. F. Jenny, Helv. Chim. Acta 35, 2106 (1952).

Lösung und Wasser und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bleiben 0,42 g (= 80% d. Th.) gelbes Öl ( $C_{53}H_{79}NO_4^*$ ).

*DL-threo-1-Hydroxy-2-N-lignoceryl-3-O-acetoxy-4-cis-octadecen (5)*

0,73 g **4** werden mit 7 ml 90proz. Essigsäure innerhalb 20 Min. am siedenden Wasserbad zur Lösung gebracht. Man versetzt mit Eiswasser und filtriert. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet. Nach Aufnehmen in Benzin (Sdp. 60—70° C) filtriert man den Tritylalkohol ab. Die Benzinlösung wird zur Trockene gebracht, der Abdampfrückstand aus  $CHCl_3$ —*PÄ* kristallisiert. Ausb. 0,3 g (= 55% d. Th.); Schmp. 95,5—97° C ( $C_{44}H_{85}NO_4^*$ ).

*DL-threo-1-Hydroxy-2-N-myristoyl-3-O-acetoxy-4-cis-octadecen (10)*

0,5 g **9** werden umgesetzt, wie für **5** beschrieben. Das Reaktionsgemisch nimmt man in Äther auf, wäscht die Lösung mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus trockenem Äthanol, dann aus Benzin kristallisiert.  $C_{34}H_{65}NO_4^*$ , Schmp. 93 bis 95° C.

*DL-threo-1,3-O-Diacetoxy-2-N-lignoceryl-4-cis-octadecen (6)*

100 mg **2** werden in 4 ml trockenem *Py* gelöst und mit 3 ml  $Ac_2O$  versetzt. Die Lösung hält man unter Feuchtigkeitsausschluß 5 Tage bei Zimmertemp. Man bringt sie dann im Vak. bei 40° C zur Trockene und nimmt den Abdampfrückstand in Äther auf. Die Ätherlösung wird mit 2*n*-HCl, 2*n*-wäßr.  $Na_2CO_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat dampft man das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus *PÄ*. Ausb. 85 mg (= 75% d. Th.); Schmp. 67—68° C ( $C_{46}H_{87}NO_5^*$ ).

Das Benzin hatte einen Siedebereich von 60 bis 70° C; der *PÄ* destilliert bei 40° C.

Dem Österreichischen Forschungsrat danken wir für die Bereitstellung finanzieller Mittel.