

Synthese von Ceramiden und verwandten Verbindungen

(Sphingolipide, 3. Mitt.)

Von

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

Lehrkanzel für Lebensmittelchemie an der Universität Wien

(Eingegangen am 15. Juli 1969)

Im Verlauf der Synthese von N-Myristoyl-3-O-acetyl-DL-sphingosin (9) wurden folgende Verbindungen erstmalig dargestellt: N-Myristoyl-DL-sphingosin (6), 1-O-Trityl-N-myristoyl-DL-sphingosin (7) und 1-O-Trityl-N-myristoyl-3-O-acetyl-DL-sphingosin (8). Weiters wurden DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-N-(2-O-acetyl-DL-cerebronyl)-4-cis-octadecen (2) und 2-O-Acetyl-DL-cerebronyl-n-butylamid (4) erstmalig sowie N-Lignoceryl-DL-sphingosin (10) auf einem verkürzten Weg synthetisiert. IR-Spektren bestätigten die Konstitution der Verbindungen.

Synthesis of Ceramides and Related Compounds (Sphingolipides, III)

In the course of the synthesis of N-myristoyl-3-O-acetyl-DL-sphingosine (9) the following new compounds have been prepared: N-myristoyl-sphingosine (6), 1-O-trityl-N-myristoyl-DL-sphingosine (7), and 1-O-trityl-N-myristoyl-3-O-acetyl-DL-sphingosine (8).

Furthermore, DL-threo-1,3-dihydroxy-2-N-(2-O-acetyl-DL-cerebronyl)-4-cis-octadecene (2) and 2-O-acetyl-DL-cerebronyl-n-butylamide (4) have been synthesized for the first time and N-lignoceryl-DL-sphingosine (10) has been obtained by a simplified procedure. IR spectroscopy was used to ascertain the structures of these compounds.

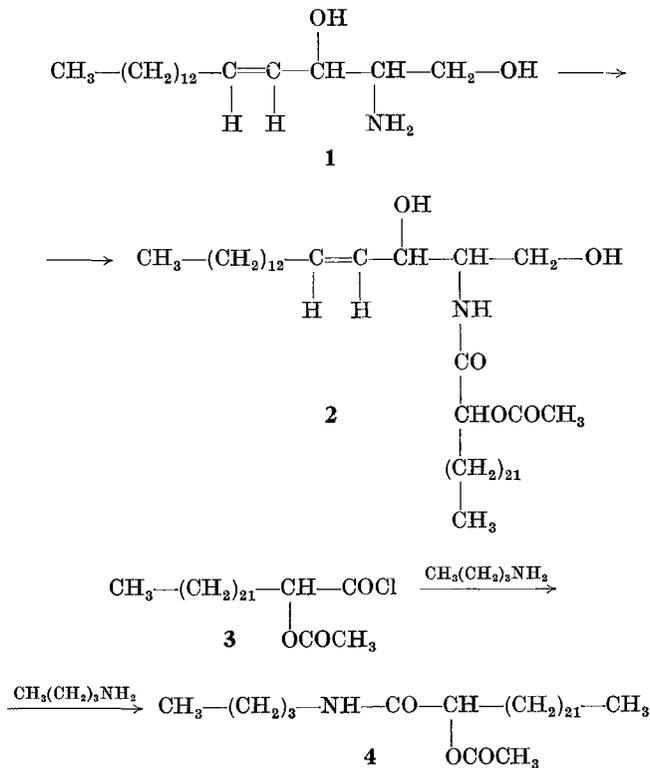
Frühere Syntheseveruche^{1, 2} auf dem Gebiete der Gehirnlipide hatten die Darstellung ceramidähnlicher Verbindungen zum Ziel. Es handelte

* Herrn Prof. Dr. J. Schormüller zum 65. Geburtstag gewidmet.

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

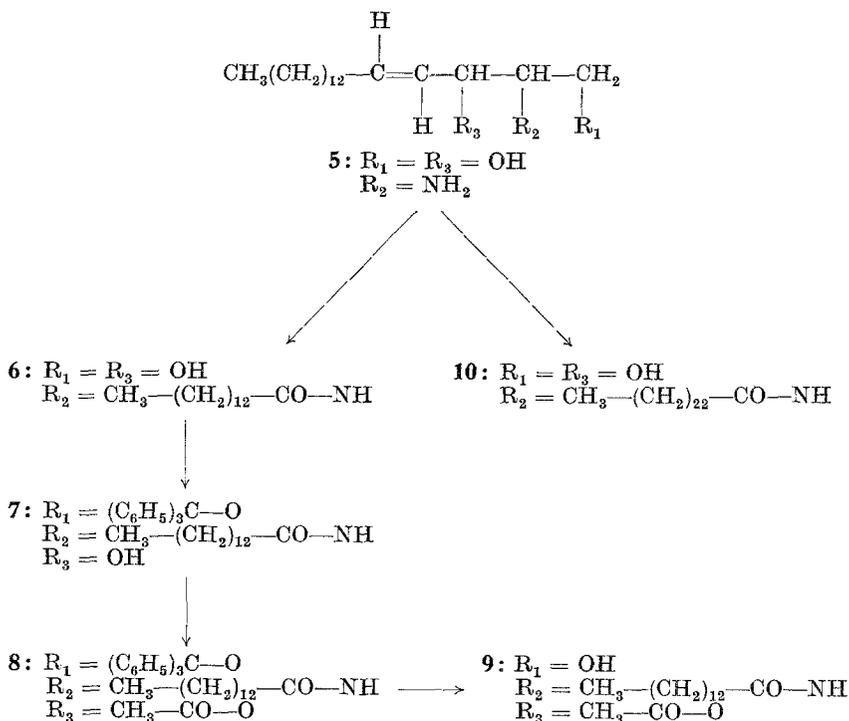
² E. Auer, H. Libert und L. Schmid, Mh. Chem. **98**, 802 (1967).

sich dabei um Substanzen, die sich von der *DL-threo*-Form des Sphingosins ableiten. In Ergänzung dieser Versuche wurde das *DL-threo*-1,3-Dihydroxy-2-N-(*DL*-2-acetoxy-tetracosanoyl)-4-*cis*-octadecen (2) dargestellt. Bei dieser Reaktion wurde *DL-threo*-Dihydroxy-2-amino-4-*cis*-octadecen (1) mit *DL*-2-Acetoxy-tetracosansäurechlorid (3) in Äther unter Zusatz von wenig Dimethylformamid (*DMF*) umgesetzt. Die Durchführung der Reaktion unter Verwendung von Äther verbessert die Ausbeute wesentlich. Versuche in reinem *DMF*, wie es für derartige Reaktionen bisher verwendet worden war, führten zu wesentlich schlechteren Ergebnissen. Zu einem Modellversuch wurde zuerst das Butylamin herangezogen, um mit der billigeren Aminkomponente die Reaktionsfähigkeit des Säurechlorids in Äther zu prüfen.



Der zweite Teil dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese von Ceramiden, die sich von der *erythro*-Form des *DL*-Sphingosins herleiten. Im besonderen gelang die Synthese des *DL-erythro*-1-Hydroxy-2-N-myristoyl-3-O-acetyl-4-*trans*-octadecens (9) und des *DL-erythro*-1,3-Dihydroxy-2-N-tetracosanoyl-4-*trans*-octadecens (10).

Die Darstellung von **10** erfolgte direkt durch Umsetzung von DL-Sphingosin mit Tetracosanoylchlorid in *DMF* und Pyridin. Der Schmelzpunkt von **10** stimmt mit dem der von *Shapiro* und *Flowers*³ durch Verseifen von N-Tetracosanoyl-3-O-benzoyl-DL-sphingosin dargestellten Verbindung überein. **9** wurde ausgehend von DL-Sphingosin (**5**) über **6**, **7**, **8** nach folgendem Reaktionsschema dargestellt:



Die Synthesen der Verbindungen **6**–**10** erfolgten analog denen der *threo*-Isomeren^{1, 2}.

Die Konstitution der Verbindungen wurde durch die IR-Spektren bestätigt. So bewies das Auftreten scharfer Banden bei 1640–1650 cm^{-1} sowie bei 1540–1550 cm^{-1} das Vorliegen einer Säureamidgruppe in **2**, **4**, **6**–**10**.

Die unveresterten Hydroxylgruppen in **2**, **6**, **7**, **9**, **10** waren an den breiten Banden bei 3350–3600 cm^{-1} zu erkennen. Neben der unveresterten Hydroxylgruppe und der Säureamidgruppe zeigte das IR-Spektrum von **9** auch noch die für eine Acetylgruppe charakteristischen Absorptionen bei 1260 und 1745 cm^{-1} .

³ *D. Shapiro* und *H. M. Flowers*, *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 3327 (1961).

Experimenteller Teil

DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-N-(DL-2-acetoxy-tetracosanoyl)-4-cis-octadecen (2)

Zur Lösung von 0,34 g *DL-threo-1,3-Dihydroxy-2-amino-4-cis-octadecen (4)* in wenig trockenem *DMF* und 0,2 ml Pyridin wird eine Lösung von 0,4 g **3**⁵ in 4 ml trockenem Äther gegeben. Man hält das Reaktionsgemisch 2 Stdn. bei Zimmertemp. und anschließend über Nacht bei + 3° C. Der Niederschlag wird filtriert und aus Äthanol—*PÄ* kristallisiert. Ausb. 45% d. Th., Schmp. 138—140° C ($C_{44}H_{85}NO_4^*$).

DL-2-Acetoxy-tetracosansäure-n-butylamid (4)

Zur Lösung von 0,2 g **3** in 3 ml trockenem Äther wird eine Lösung von 0,09 g *n*-Butylamin in 1 ml trockenem Äther zugetropft. Die Mischung wird 4 Stdn. bei Zimmertemp. belassen, der Äther abgedampft und der Rückstand aus Äthanol kristallisiert. Ausb. 0,1 g (46% d. Th.), Schmp. 103—105° C ($C_{30}H_{59}NO_3^*$).

DL-erythro-1,3-Dihydroxy-2-N-myristoyl-4-trans-octadecen (6)

Zur Lösung von 0,4 g *DL*-Sphingosin⁴ in 10 ml trockenem *DMF* und 0,2 ml Pyridin wird eine Lösung von 0,29 g Myristinsäurechlorid in 1 ml trockenem *DMF* gegeben. Das Gemisch wird 1 Stde. bei 20° und anschließend über Nacht im Kühlschrank (+ 3°) gehalten. Man filtriert den Niederschlag, wäscht ihn mit wenig kaltem Äthanol und kristallisiert aus Äthanol um. $C_{32}H_{63}NO_3^*$; Ausb. 0,38 g (60% d. Th.), Schmp. 86—87° C.

DL-erythro-1-O-Trityl-2-N-myristoyl-3-hydroxy-4-trans-octadecen (7)

Zur Lösung von 0,35 g **6** in 0,1 ml trockenem Pyridin gibt man 0,25 g Tritylchlorid, gelöst in 1 ml trockenem Tetrahydrofuran (*THF*) und beläßt die Lösung 60 Stdn. bei Zimmertemp. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. wird der Rückstand in Äther aufgenommen. Die Lösung wird mit 0,1*n*-HCl, mit 2proz. Na_2CO_3 -Lösung und mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vak. entfernt und der Rückstand in warmem Pentan aufgenommen. Die Lösung wird wiederholt eingengt, gekühlt und filtriert (Tritanol). Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man 0,26 g (= 50% d. Th.) **7** als farbloses Öl ($C_{51}H_{77}NO_3^*$).

DL-erythro-1-O-Trityl-2-N-myristoyl-3-O-acetyl-4-trans-octadecen (8)

Zur Lösung von 0,26 g **7** in 4 ml trockenem Pyridin tropft man unter Eiskühlung und Schütteln 0,4 g Acetylchlorid zu und beläßt die Mischung 6 Stdn. bei Zimmertemp. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis behandelt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit 0,1*n*-HCl, 5proz. $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Äthers erhält man 0,2 g (= 72% d. Th.) Öl ($C_{53}H_{79}NO_4^*$).

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

⁴ C. A. Grob und F. Gadiant, Helv. Chem. Acta **40**, 1151 (1957).

⁵ E. Klenk und L. Clarenz, Z. physiol. Chem. **257**, 268 (1939).

DL-erythro-1-Hydroxy-2-N-myristoyl-3-O-acetyl-4-trans-octadecen (9)

0,2 g **8** werden in 2 ml 90proz. Essigsäure am Wasserbad in etwa 30 min zur Lösung gebracht. Die Lösung wird auf Eis gegossen, das Reaktionsprodukt mit Äther extrahiert, die Ätherlösung mit 2proz. Na₂CO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand in etwa 20 ml warmem Pentan aufgenommen, die Lösung eingeengt, gekühlt und filtriert (Tritanol). Das Filtrat wird zur Trockene gebracht, und der Rückstand aus trockenem Äthanol sowie *P*Ä kristallisiert. Ausb. 0,09 g (64% d. Th.); Schmp. 72—74° C (C₃₄H₆₅NO₄*).

DL-erythro-1,3-Dihydroxy-2-N-tetracosanoyl-4-trans-octadecen (10)

Die Synthese erfolgte aus DL-Sphingosin⁴ und Lignocerinsäurechlorid in Analogie zur Synthese von **6**. Aus Äthanol—*P*Ä weiße Kristalle (54% d. Th.), Schmp. 89—91° C (C₄₂H₈₃NO₃*); Lit.³:Schmp. 91—92° C.

Die IR-Spektren wurden an KBr-Preßlingen aufgenommen.

Dem Österreichischen Forschungsrat danken wir für die Bereitstellung finanzieller Mittel.

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