



УДК 547.923:542.952

© 1992 г. О. Е. Беликов, А. Я. Штейншнейдер, А. Ю. Мишарин

УДОБНЫЙ МЕТОД ИЗОМЕРИЗАЦИИ СТЕРИНОВЫХ 5,7-ДИЕНОВ
В 5 α -7,14-ДИЕНЫИнститут экспериментальной кардиологии, Кардиологический научный центр РАМН,
Москва

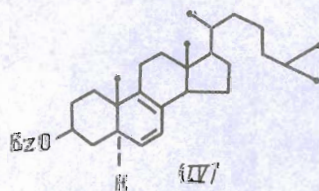
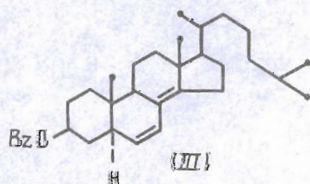
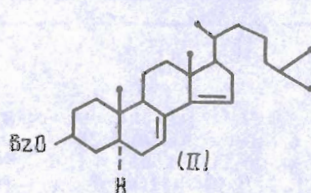
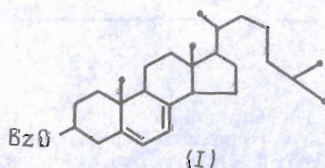
Изомеризация 3 β -бензоилоксихолеста-5,7-диена в смеси хлороформ — метилацетат — хлористый водород при -30°C в течение 45 мин приводит к смеси 3 β -бензоилокси-5 α -холеста-7,14-диена (целевой продукт, 63%), 3 β -бензоилокси-5 α -холеста-6,8(14)-диена и 3 β -бензоилокси-5 α -холеста-6,8-диена.

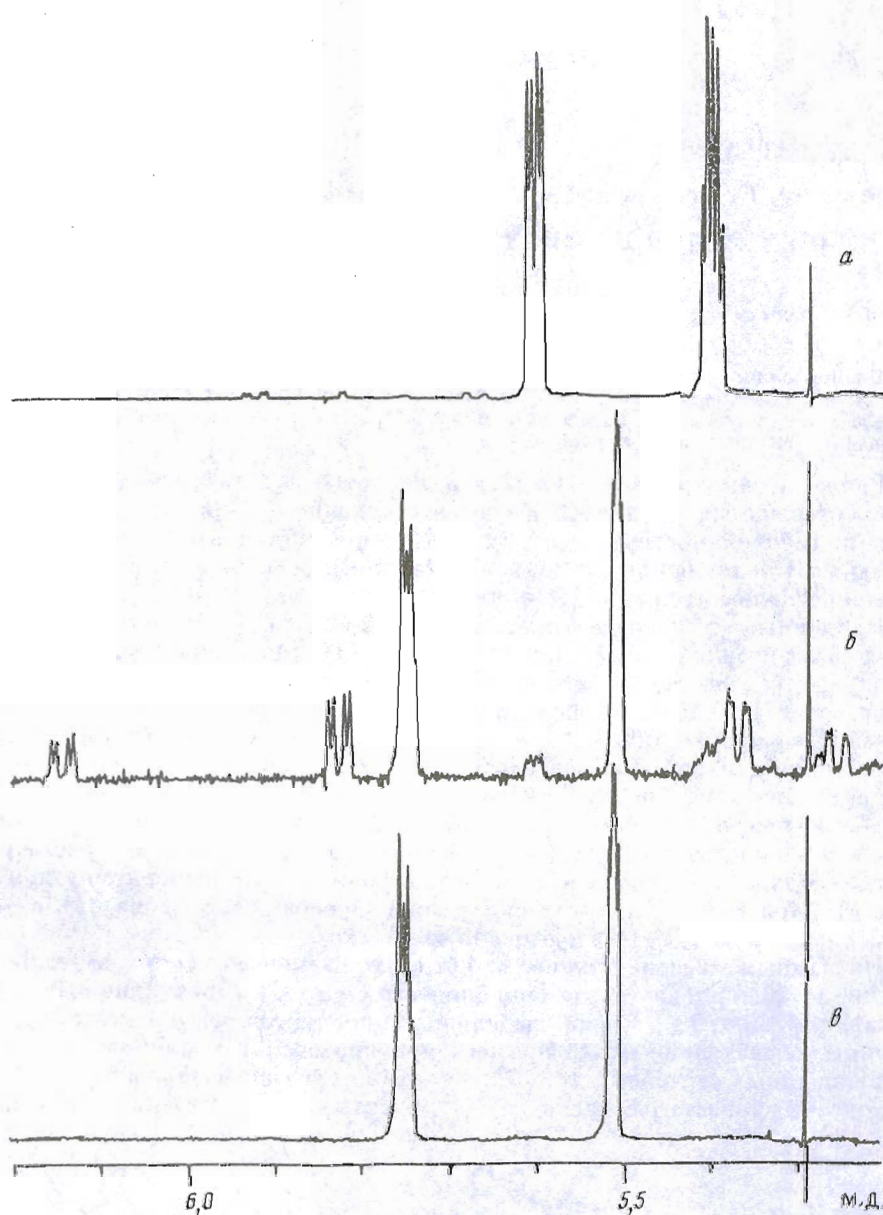
Ранее неоднократно обсуждалась кислотно-катализируемая изомеризация стероидных 5,7-диенов в соответствующие 7,14-диены [1–5]. В связи с применением стериновых 5 α -7,14-диенов для синтеза биологически активных 15-замещенных стеринов механизм и условия этой реакции тщательно исследовались [6–9].

Найденные условия изомеризации 3 β -бензоилоксихолеста-5,7-диена (I) в 3 β -бензоилокси-5 α -холеста-7,14-диен (II) позволяют выделить целевой продукт 86–88% чистоты с высоким выходом при килограммовых нагрузках [7]. Однако проведение такой изомеризации со стабильным выходом и воспроизводимостью в лабораторном масштабе затруднительно из-за сложности определения скорости подачи хлористого водорода и его концентрации в реакционной смеси.

Мы осуществили изомеризацию диена (I) в смеси хлороформ — метилацетат — хлористый водород, полученный смешиванием 6 М растворов ацетилхлорида и метанола в сухом хлороформе (см. «Экспериментальную часть»). При -30°C практически полное превращение диена (I) в три изомерных диена (II–IV) протекало за 45 мин.

По данным шести опытов, в которых изомеризации подвергали от 120 мг до 12 г диена (I), содержание изомера (II) в реакционной смеси составляло 65–70%. Среди выделенных продуктов не обнаружены 5 β -стерины, образующиеся как примесь при проведении изомеризации в рекомендованных условиях [6, 7]; в то же время содержание 3 β -бензоилокси-5 α -холеста-6,8-диена (IV) оказалось неожиданно высоким (12–16%).





Спектры ^1H -ЯМР олефиновых протонов в соединениях (I)–(IV). (Во всех спектрах синглет с хим. сдвигом 5,28 – примесь в дейтерохлороформе.) а – 3 β -бензильдиоксихолеста-5,7-диен (I): 5,61дд – H-6, 5,40м – H-7; б – продукты изомеризации (II): 5,75м – H-7, 5,52м – H-15; (III): 6,15дд – H-7, 5,26дд – H-6; (IV): 5,84дд – H-6, 5,38дд – H-7; сигналы при 5,81 и 5,40 м.д. – примесь исходного диена (I); в – 3 β -бензильдиоксихолеста-7,14-диен (II): 5,75м – H-7, 5,52м – H-15

Кристаллизация неочищенного продукта из смеси хлороформа и ацетона привела к удалению примесей исходного соединения (I) и 6,8(14)-диена (III). Аналитический образец 3 β -бензоилокси-5 α -холеста-7,14-диена (II) получен после разделения смеси (88 : 12, по данным ЯМР) изомеров (II) и (IV) хроматографией на силикагеле, содержащем нитрат серебра.

Предлагаемая модифицированная методика позволяет легко проводить изомеризацию стериновых 5,7-диенов в 5 α -7,14-диены при любых нагрузках с воспроизводимым выходом 55–63%.

Экспериментальная часть

ЯМР-спектры снимали в дейтерохлороформе на приборе WM 500 (Bruker). ТСХ проводили на пластинках с силикагелем F-254 фирмы Merck и на тех же пластинках, предварительно обработанных 2% раствором AgNO₃ в ацетонитриле и активированных в течение 40 мин при 100°С в системах гексан – толуол (1 : 1), гексан – этилацетат (5 : 1 и 9 : 1), гексан – ацетон (9 : 1), используя для визуализации 5% раствор треххлористой сурьмы в сухом хлороформе и 5% раствор вольфрамата аммония в 10% серной кислоте.

3 β -Бензоилоксихолеста-5,7-диен (I), т. пл. 144°С (142,5–144°С [10]), получен аллильным бромированием бензоилхолестерина с последующим дебромированием под действием триметилфосфита в ксилоле [10] и двукратной кристаллизации из смеси ацетон – хлороформ (3 : 1, по объему).

3 β -Бензоилокси-5 α -холеста-7,14-диен (II). Охлажденные 6 М растворы ацетилхлорида и абс. метанола в сухом хлороформе (100 мл) смешивали при охлаждении с такой скоростью, чтобы температура не поднималась выше 10°С; после окончания экзотермической реакции раствор перемешивали 1 ч при температуре от –5 до –10°С, а затем охлаждали до –70°С. К охлажденному раствору прибавляли при перемешивании 2,60 г (5,32 ммоль) диена (I), температуру реакционной смеси поднимали до –30°С, перемешивали реакционную смесь при этой температуре 45 мин, контролируя исчезновение исходного диена (I) по ТСХ. Реакционную смесь снова охлаждали до –70°С и выливали при перемешивании в смесь 150 мл хлороформа, 30 мл пиридина и 100 г колотого льда, перемешивали 1 ч, водный слой дважды экстрагировали равным объемом хлороформа, объединенный хлороформный экстракт промывали насыщенным раствором хлористого натрия. Аликвоту хлороформного раствора (20 мл) упаривали досуха, высушивали в вакууме и использовали для анализа продуктов изомеризации. Хлороформный раствор упаривали до 1/3 первоначального объема и выливали в 200 мл кипящего ацетона. После двукратной кристаллизации получили 1,60 г смеси (88 : 12, по данным ЯМР) диенов (II) и (IV), т. пл. 152°С (хлороформ – ацетон, 1 : 2). Из объединенных маточных растворов трехкратной кристаллизацией выделили 0,42 г смеси (86 : 14, по данным ЯМР) диенов (II) и (IV), т. пл. 147–149°С. Суммарный выход неочищенного диена (II) 2,02 г. Хроматографией 150 мг выделенного продукта на колонке (1,5×30 см) с силикагелем, содержащим 4% нитрата серебра (элюент – смесь гексана с бензолом, 2 : 1, по объему), получили 115 мг диена (II), т. пл. 155–156°С (ацетон – хлороформ) (154,5–156°С [7]). Элементный анализ удовлетворителен, хроматографические характеристики и данные ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектров идентичны описанным [7]. В спектре ¹H-ЯМР (рисунок) отношение сигналов для каждого из продуктов изомеризации проводилось двойным резонансом, а также сравнением химических сдвигов олефиновых, метильных и H-3-протонов в каждом из продуктов с литературными данными [6, 7].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Windaus A., Ditmar K., Murke H., Suckfull F. // Justus Liebigs Ann. Chem. 1931. B. 488. № 1. S. 91-110.
2. Barton D. H. R., Brooks C. W. // J. Chem. Soc. 1951. № 2. P. 257-277.
3. Woodward R. B., Patchett A. A., Barton D. H. R., Ives D. A. J., Kelly R. B. // J. Chem. Soc. 1957. № 4. P. 1131-1144.
4. Muccino R. R., Djerassi C. // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. № 3. P. 556-570.
5. Parish E. J., Spike T. E., Schroepfer G. J. // Chem. Phys. Lipids. 1977. V. 18. № 2. P. 233-239.
6. Wilson W. K., Schroepfer G. J. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. № 5. P. 1713-1719.
7. Wilson W. K., Wang K.-S., Kisik A., Schroepfer G. J. // Chem. Phys. Lipids. 1988. V. 47. № 1. P. 7-17.
8. Wilson D. K., Wilson W. K., Quioco F. A., Schroepfer G. J. // Chem. Phys. Lipids. 1988. V. 47. № 2. P. 273-282.
9. Wilson D. K., Wilson W. K., Quioco F. A., Schroepfer G. J. // Chem. Phys. Lipids. 1988. V. 47. № 2. P. 283-289.
10. Hunziker F., Mullner F. X. // Helv. chim. acta. 1958. V. 41. № 1. P. 70-76.

Поступила в редакцию
18.III.1992

O. E. BELIKOV, A. Ya. SCHTEINSCHNEIDER, A. Yu. MISHARIN

A CONVENIENT PROCEDURE FOR ISOMERIZATION OF STERYL 5,7-DIENES INTO RELATED H-5 α -7,14-DIENES

*Institute of Experimental Cardiology, Cardiology Research Center,
Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

Isomerization of 3 β -benzoyloxycholesta-5,7-diene (I) in the mixture of chloroform - methyl acetate - hydrogen chloride at -30° C for 45 min led to the mixture of 3 β -benzoyloxy-5 α -cholesta - 7,14-diene (II), 3 β -benzoyloxy-5 α -cholesta-6,8(14)-diene (III) and 3 β -benzoyloxy-5 α -cholesta-6,8-diene (IV). The yield of the isolated product (II) was 63%.