



УДК 577.161.2:542.95

СИНТЕЗ ФТОРИРОВАННОГО АНАЛОГА ВИТАМИНА  $D_3$ *Яхимович Р. И., Фурсаева Н. Ф., Сегаль Г. М.**Институт биохимии им. А. В. Палладина Академии наук УССР, Киев;**Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Осуществлен синтез высокоактивного фторированного аналога витамина  $D_3$  — 3 $\beta$ -фтор-9,10-секо-5,7,10(19)-холестатриена и его провитамина — 3 $\beta$ -фтор-5,7-холестадиена.

Для изучения связи между строением и биологической активностью, а также в поисках новых биологически активных соединений в последние годы синтезировано много различных аналогов витамина  $D_3$ . Однако структура молекулы витамина  $D$  оказалась уникальной, и лишь очень немногие из синтетических аналогов обладают антирахитической активностью [1—4].

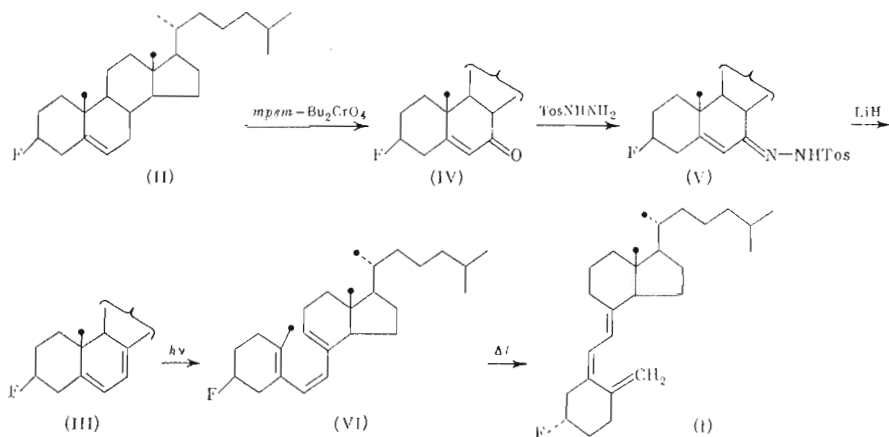
Недавно нами была предпринята попытка синтеза 3-фтораналога витамина  $D_3$  (I) исходя из 3 $\beta$ -фторхолестена (II) [5]. Соответствующий фтораналог провитамина — 3 $\beta$ -фтор-5,7-холестадиен (III) удалось получить из фторхолестена (II) путем аллильного бромирования и дегидробромирования с помощью  $\text{NaHCO}_3$  и  $\alpha$ -пиколина в кипящем ксилоле. Однако выход фтораналога (III) в этом случае составлял 10%, тогда как в аналогичном синтезе 5,7-холестадиен-3 $\beta$ -ол образуется с выходом до 60%. Такое понижение выхода фтораналога (III) связано с образованием в процессе дегидробромирования смеси изомерных диенов, а также с частичным отщеплением HF.

Тем не менее предварительные эксперименты по превращению провитамина (III) в витамин (I) показали, что при этом образуется продукт, обладающий высокой антирахитической активностью и проявляющий специфический активирующий эффект на процесс минерализации кости.

Все это побудило к поискам более подходящих методов получения провитамина (III). В последнее время многие исследователи успешно применяют реакцию Бамфорда — Стивенса [6,7] для введения дополнительной двойной связи в кольцо В  $\Delta^5$ -стероидов.

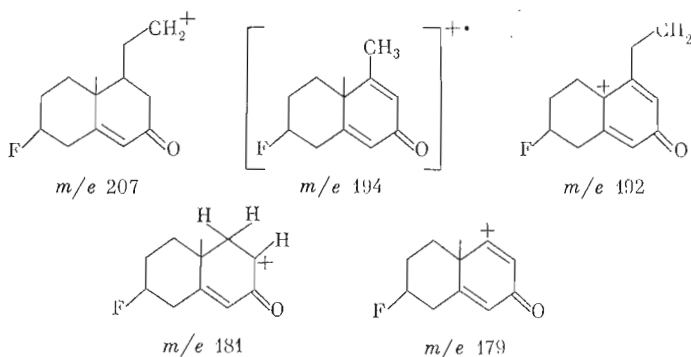
В данной работе описан синтез провитамина (III) путем окисления фторхолестена (II) в 3 $\beta$ -фтор-5-холестен-7-он (IV), превращения его в тозилгидразон (V) и последующей обработки гидридом лития, а также фотохимическая изомеризация провитамина (III) во фтораналог прекальциферола (VI) и термическая изомеризация последнего в витамин (I).

Окисление фторхолестена (II) трет-бутилхроматом в  $\text{CCl}_4$  протекает практически с количественным выходом. При ТСХ продуктов реакции на



пластинках силуфол UV<sub>254</sub> в системе петролейный эфир — эфир, 9 : 1, в УФ-свете наблюдается темное пятно фторкетона (IV) с  $R_f$  0,2 и следы исходного фторхолестена (II) (после опрыскивания конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> розовое пятно с  $R_f$  0,9). Однако даже следы последнего необходимо полностью отделить от продукта реакции на этой стадии, так как на следующих это не удается. Тщательная очистка приводит к снижению выхода фторкетона (IV) до 80%.

Строение кетона (IV) подтверждается данными масс-спектра, в котором наряду с молекулярным ионом ( $m/e$  402) отмечены ионы с  $m/e$  382 ( $M^+ - HF$ ), 289 ( $M^+ - C_8H_{17}$ ), а также характерные ионы с  $m/e$  207, 194, 192, 181, 179, образующиеся в результате фрагментации под электронным ударом связей C—C в кольце C [8].



Строение фторкетона (IV) подтверждают также данные спектра ПМР, в котором отмечены два синглета с  $\delta$  0,69 (18-CH<sub>3</sub>) и 1,22 м. д. (19-CH<sub>3</sub>), а также два дублета вторичных CH<sub>3</sub>-групп: шестипротонный с центром при 0,865 м. д. (CH<sub>3</sub>-группы при C<sub>(25)</sub>) и трехпротонный с центром при 0,925 м. д. (CH<sub>3</sub>-группа при C<sub>(20)</sub>). Присутствуют также однопротонный синглет 6-Н-атома (5,72 м. д.) и два мультиплета с центрами при 4,25 и 4,76 м. д. (каждый интенсивностью по 0,5 Н с геминальной константой взаимодействия 30 Гц), характерные для >CHF-группы.

При обработке фторкетона (IV) *n*-толуолсульфонилгидразидом образуется несколько веществ; тозилгидразон (V) был выделен хроматографи-

рованием на колонке с  $Al_2O_3$  в виде светло-желтой смолы (при ТСХ в системе бензол — ацетон, 95 : 5,  $R_f$  0,73) и кристаллизован из метанола (выход 74%).

Кипячением гидразона (V) с гидридом лития в толуоле был получен фтордиен (III). Другие изомерные диены при этом не образуются, что однозначно подтверждается данными УФ-спектра, в котором отмечены три максимума поглощения при 271, 282 и 293 нм, характерные для  $\Delta^{5,7}$ -стероидных диенов. Данные ПМР-спектра (отмечены химические сдвиги только двух олефиновых H-атомов при 5,43 и 5,59 м. д.) также указывают на это. Провитамин (III) выделили хроматографированием на  $Al_2O_3$  в петролейном эфире, после кристаллизации из ацетона выход 60%. Общий выход его составляет 35%, что втрое превышает выход этого вещества при дегидробромировании 7-бромпроизводного, полученного из фторхолестена (II). Фотохимическую изомеризацию провитамина (III) в аналог прекальциферола (VI) проводили путем УФ-облучения 0,2% спиртового раствора до 40% конверсии, чтобы уменьшить накопление побочных продуктов. После отделения непревращенного фтордиена (III) хроматографированием остатка на  $Al_2O_3$  был выделен маслообразный триен (VI). Продукт имеет максимум поглощения в УФ-спектре при 261 нм, как и провитамин  $D_3$ .

Термической изомеризацией этанольного раствора триена (VI) и хроматографическим разделением смеси на  $Al_2O_3$  был получен аморфный витамин (I). В УФ-спектре его наблюдается один максимум поглощения при 265 нм, характерный для триеновой системы витаминов  $D$ . Строение витамина (I) подтверждает и его масс-спектр, в котором отмечен пик молекулярного иона с  $m/e$  386, а также пики характерных фрагментов с  $m/e$  371 ( $M^+ - CH_3$ ), 366 ( $M^+ - HF$ ), 351 ( $M^+ - CH_3 - HF$ ), 273 ( $M^+ -$  боковая цепь), 253 (273 — HF), 246 ( $M^+ - 138 - H_2$ ) и 138, 135, 118 (138 — HF). Такая фрагментация соответствует фрагментации витамина  $D_3$  [9].

### Экспериментальная часть

Удельное вращение измеряли на поляриметре Palamat в  $CHCl_3$ ; УФ-спектры снимали на спектрометре Specord UV-Vis и CF-4A в спирте, ИК-спектры твердых образцов в таблетках с KBr — на спектрофотометре UR-10, масс-спектры — на масс-спектрометре MX-1309 (ионизирующее напряжение 70 эВ, температура 70°), спектры ПМР веществ в  $CDCl_3$  — на спектрометре Varian XL-100.

*3-β-Фтор-5-холестен-7-он (IV)*. К раствору 5 г 3β-фтор-5-холестена (II), полученному по методу [10], в 95 мл  $CCl_4$  при 75—80° прибавляли в течение 2 ч смесь 95 мл трет-бутилхромата, 36 мл  $AcOH$  и 18 мл  $Ac_2O$ . Реакционную смесь перемешивали 12—15 ч, затем обрабатывали раствором щавелевой кислоты, водой, раствором  $NaHCO_3$  и снова водой. Сушили  $Na_2SO_4$ , перколировали через  $Al_2O_3$ , полученный бесцветный раствор упаривали в вакууме и кристаллизовали из петр. эфира. Выход 4,2 г (80%), т. пл. 164—166° (из петр. эфира) (лит. данные 166—167° [10]);  $[\alpha]_D^{20} -106,6^\circ$  (с 1,0); УФ-спектр ( $\lambda_{max}$ , нм): 235 ( $\lg \epsilon 4,14$ ); ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1680, 1640, 1188, 1130, 1039; масс-спектр,  $m/e$ : 402 ( $M^+$ , 36%), 387 ( $M^+ - CH_3$ , 2%), 382 ( $M^+ - HF$ , 5%), 289 ( $M^+ - C_8H_{17}$ , 100%), 261 ( $M^+ - C_8H_{17} - CO$ , 30%), 259 ( $M^+ - C_8H_{17} - 40$ , 52%), 257 ( $M^+ - C_8H_{17} - COCH_2$ , 42%), 207 (27%), 194 (18%), 192 (10%), 181 (56%), 179 (92%), 161 (67%), 154 (70%), 121 (52%). Данные по спектру ПМР см. в «Обсуждении результатов».

*Триглицерид 3β-фтор-5-холестен-7-она (V)*. Раствор 5 г фторкетона (IV), 3 г *n*-толуолсульфонилгидразида в 55 мл  $CCl_4$  кипятили с азеотропной отгонкой воды в течение 5 ч. Реакционный раствор упаривали и выделяли гидразон (V) хроматографированием на  $Al_2O_3$  в смеси бензол — ацетон (95 : 5) в виде светло-желтой смолы. После кристаллизации из метанола получали мелкокристаллический порошок. Выход 5,2 г (74%), т. пл.

156—157° (из метанола),  $[\alpha]_D^{20}$  —217,8° (*c* 1,0); УФ-спектр ( $\lambda_{\text{макс}}$ , нм): 273 ( $\lg \epsilon$  4,18); ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3222, 1680, 1380, 1162, 1130, 1029, 950.

Найдено, %: С 72,78; Н 8,85; N 4,93; S 5,48.  $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{FO}_2\text{N}_2\text{S}$ . Вычислено, %: С 72,54; Н 9,01; N 4,91; S 5,61.

*3 $\beta$ -Фтор-5,7-холестадиеп (III)*. Раствор 5 г тозилата (V) в 150 мл абс. толуола кипятили 3,5—4 ч в атмосфере  $\text{N}_2$  в присутствии 4,7 г мелко-растертого гидрида лития. Реакционную массу охлаждали, фильтровали в колбу, содержащую 12 мл 5%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и 15 мл толуола. Осадок на фильтре промывали абс. эфиром, фильтрат упаривали в вакууме и хроматографировали на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в петр. эфире. Выход 2 г (60%), блестящие пластинки с т. пл. 105—107° (из ацетона);  $[\alpha]_D^{20}$  —149° (*c* 1,0); УФ-спектр ( $\lambda_{\text{макс}}$ , нм): 271, 282, 293 ( $\lg \epsilon$  4,06; 4,07, 3,85); ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1660, 1610, 1140, 1035, 1019, 956; спектр ПМР ( $\delta$ , м. д.): 0,62с (18- $\text{CH}_3$ , 3H), 0,84с (19- $\text{CH}_3$ , 3H) 0,98с (метили при  $\text{C}_{(24)}$ , 6H), 0,92с (21- $\text{CH}_3$ , 3H), два мультиплета с центрами 4,25 и 4,76 (каждый интенсивностью по 0,5 H с геминальной константой 30 Гц, группа  $\text{>CHF}$ ), 5,43м и 5,59м (6-H и 7-H, 2H); масс-спектр, *m/e*: 386 ( $M^+$ ), 371 ( $M^+ - \text{CH}_3$ ), 366 ( $M^+ - \text{HF}$ ), 352 ( $M^+ - \text{H} - \text{CH}_3$ ), 273 ( $M^+ - \text{C}_8\text{H}_{17}$ ), 253 (273 — HF), 246, 231 (273— $\text{C}_3\text{H}_6$ ).

*3 $\beta$ -Фтор-9,10-секо-5,7,10(19)-холестатриен (I)*. Растворяли 2 г диена (III) при нагревании не выше 40° в 1 л этилового спирта, раствор охлаждали до 20° и в течение 20 мин пропускали ток аргона для удаления кислорода. Облучение спиртового раствора (III) проводили эритемными лампами с люминофором Э-3 (максимум испускания 302 нм) в аппарате непрерывного действия, пропуская раствор непосредственно по поверхности ламп со скоростью, обеспечивающей 40—45% превращение про-витамина. После облучения раствор упаривали в вакууме при температуре не выше 30—35°, осмообразный остаток кристаллизовали из 40 мл метанола при —20°. Осадок диена (III) (1,2 г) отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме досуха, остаток (0,87 г) хроматографировали на колонке с 30 г  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в петр. эфире. Из первых фракций получали 0,52 г фтортриена (VI) в виде бесцветной смолы,  $[\alpha]_D^{23,5}$  +39,1° (*c* 1,0); УФ-спектр ( $\lambda_{\text{макс}}$ , нм): 261 ( $\lg \epsilon$  3,95); ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1630, 1110, 1010, 945.

Найдено, %: С 83,50; Н 11,02; F 4,30.  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{F}$ . Вычислено, %: С 83,87; Н 11,20; F 4,91.

Растворяли 0,25 г триена (VI) в 20 мл этанола, в течение 10 мин пропускали в раствор ток аргона, колбу под аргоном плотно закрывали и помещали на 72 ч в термостат при 36°. Затем раствор упаривали досуха, остаток хроматографировали на колонке с  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (15 г) в петр. эфире. Из первых фракций выделяли исходный триен (VI), а затем элюировали витамин (I) в виде аморфной массы, выход 0,38 г. УФ-спектр ( $\lambda$ , нм): 265 ( $\lg \epsilon$  4,25); ИК-спектр ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1680, 1120, 1025, 950. Данные по масс-спектру приведены при обсуждении результатов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Holick M. F., Semmler E. J., Schnoes H. K., DeLuca H. F. (1973) *Science*, **180**, 190—192.
2. Barton D. H. R., Hesse R. H., Pechet M. M., Rizzardo E. (1973) *J. Amer. Chem. Soc.*, **95**, 2748—2749.
3. Lam H. J., Onisko B. L., Schnoes H. K., DeLuca H. F. (1974) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **59**, 845—846.
4. Okamura W. H., Mitra M. N., Wing R. M., Norman A. W. (1974) *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, **60**, 179—185.
5. Климашевский В. М., Яхимович Р. И., Вендт В. П. (1974) *Укр. биохим. ж.*, **46**, 627—630.
6. Яблонская Е. В., Сегаль Г. М. (1973) *Химия природн. соедин.*, 739—741.
7. Moriarty R. M., Paaren H., Gilmore J. (1974) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 927.
8. Chavis C., Fonzes L., Guida A. (1971) *Org. Mass Spectrom.*, **5**, 713—724.

9. Norman A. W., Myrtle J. F., Midgett R. J., Nowicki H. G. (1971) *Science*, **173**, 51—54.
10. Mousseron-Canet M., Chavis C., Guida, A. (1971) *Bull. Soc. chim. France*, 627—631.

Поступила в редакцию  
30.III.1976

### SYNTHESIS OF VITAMIN $D_3$ FLUOROANALOG

YAKHIMOVICH R. I., FURSAEVA N. F., SEGAL G. M.

*A. V. Palladin Institute of Biochemistry, Academy of Sciences  
of the UkrSSR, Kiev; M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic  
Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The synthesis has been accomplished of highly active fluoroanalog of vitamin  $D_3$ , namely 3 $\beta$ -fluoro-9,10-seco-5,7,10(19)-cholestatriene, as well as of corresponding provitamin, 3 $\beta$ -fluoro-5,7-cholestadiene.

---