



УДК 547.923:577.117

## НОВЫЙ СИНТЕЗ ЗИМОСТЕРИНА

© 2002 г. А. В. Барановский, Р. П. Литвиновская<sup>#</sup>, В. А. Хрипач

Институт биоорганической химии НАН Беларуси,

220141, Минск, ул. Купревича, 5/2

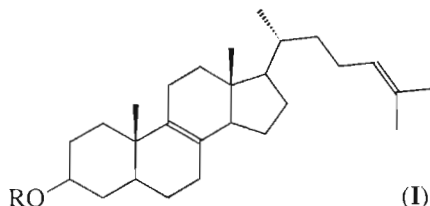
Поступила в редакцию 03.07.2001 г. Принята к печати 13.08.2001 г.

Предложена модифицированная схема синтеза одного из важных в биосинтетическом плане стерина дрожжей – зимостерина из 3-бензоилоксиэргоста-8(14),22-диен-15-она.

*Ключевые слова:* зимостерин; построение боковых цепей стероидов, стероиды.

### ВВЕДЕНИЕ

Зимостерин (I) – это важный интермедиат в биосинтезе холестерина и эргостерина из ланостерина. Основным способом получения зимостерина является его выделение из стериновой фракции дрожжей [1–3]. Этот путь малоэффективен, поскольку зимостерин – один из редко встречающихся стерина дрожжей. К настоящему времени разработаны несколько методов химического синтеза данного соединения [4, 5], но все они многостадийны (до 20 стадий из эргостерина), трудоемки и, как следствие, дают невысокие выходы целевого продукта.



### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

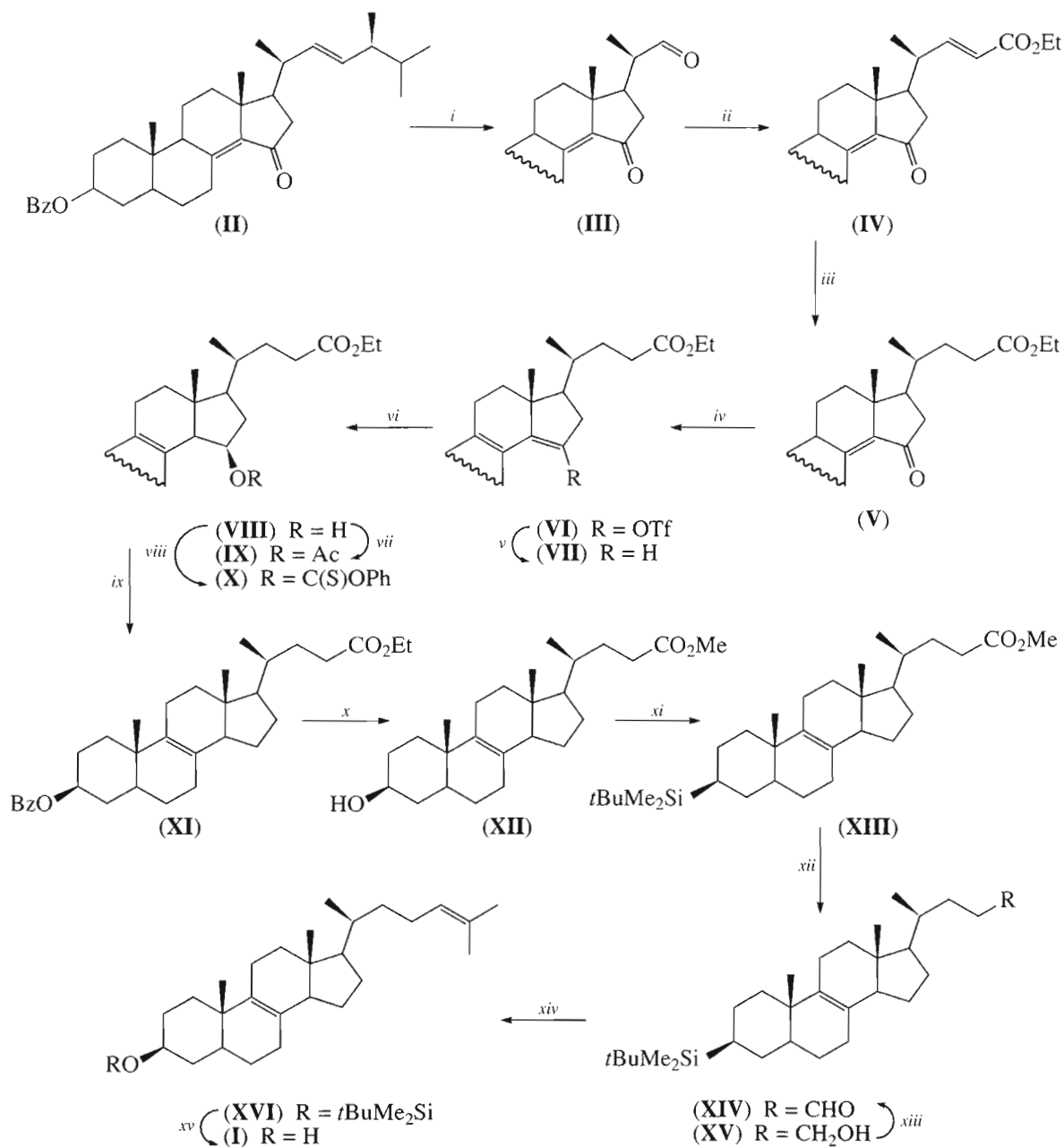
В данной статье мы предлагаем модифицированный метод синтеза зимостерина из 3-бензоилоксиэргоста-8(14),22-диен-15-она [6] (II), который позволяет сократить количество стадий. Основным инструментом для частичного формирования боковой цепи зимостерина была выбрана реакция Хорнера–Эммонса с альдегидом (III) [4], продуктом озонолиза соединения (II). Реакция аниона триэтилфосфоацетата с альдегидом (III) протекает с высоким выходом (91%), давая эфир (IV) с *E*-геометрией  $\Delta^{22}$ -связи ( $J_{22,23}$  15 Гц). В реакционной смеси был обнаружен (на основании спектра  $^1\text{H}$ -ЯМР) и менее полярный *Z*-алкен, однако мы его не выделяли, поскольку он является

минорным продуктом и приводит в результате восстановления к тому же продукту, что и соединение (IV). Эпимеризации C20-центра удалось избежать, так как присоединение проводилось при низкой температуре ( $-70^\circ\text{C}$ ). Аналогичные результаты (в отношении выхода и соотношения изомеров) были получены с 22-альдегидами и в других подобных случаях, например, при синтезе  $\Delta^{22}$ -аналогов холевых кислот [7–10].

Согласно литературным данным, восстановление двойной связи в боковой цепи в структурно похожих системах не представляет серьезной проблемы. Для гидрирования были предложены различные катализаторы [11–14], дающие, как правило, высокие выходы. Наличие четырехзамещенной  $\Delta^{8(14)}$ -связи в соединении (IV), очевидно, не должно влиять на избирательность восстановления  $\Delta^{22}$ -связи. Однако применение в качестве катализатора Pd/C оказалось неэффективным. Вероятно, это могло быть связано с наличием незначительных количеств трудноудаляемых примесей фосфонатов [15]. Использование магния в метаноле [10, 15], хотя и приводило к насыщению сопряженной двойной связи, осложнялось существенным гидролизом бензоата. Эффективным катализатором гидрирования оказался никель Ренея, использование которого позволило получить соединение (V) с высоким выходом (94%). Строение последнего подтверждается отсутствием в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР олефиновых протонов и наличием сигнала  $\gamma$ -протона в слабом поле ( $\delta$  4.14 м.д.), а также присутствием сигналов C8 и C14 в спектре  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\delta$  140.8 и 151.2 м.д.). Последние два обстоятельства свидетельствовали о том, что  $\Delta^{8(14)}$ -связь оставалась незатронутой.

С целью формирования 8(9)-двойной связи енон (V) был превращен в диен (VII). Трансформация протекает через енольный эфир (VI), полученный обработкой соединения (V) ангидридом трифторметансульфокислоты в присутствии

<sup>#</sup> Автор для переписки (факс: (375-17) 264-86-47; эл. почта: litvin@iboch.bas-net.by).



Реагенты, условия и выходы: *i*: 1) O<sub>3</sub>, судан III, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 75%, 2) Me<sub>2</sub>S; *ii*: (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, NaH, THF, -78°C, 91%; *iii*: Ra/Ni, H<sub>2</sub>, EtOH, 20°C, 94%; *iv*: Tf<sub>2</sub>O, 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилпиридин, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 99%; *v*: Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, Bu<sub>3</sub>N, HCO<sub>2</sub>H, DMF, 70°C, 88%; *vi*: 1) BH<sub>3</sub> · Me<sub>2</sub>S, THF, 15°C, 2) Et<sub>3</sub>N, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, THF, 20°C, 48%; *vii*: Ac<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 92%; *viii*: PhOCsCl, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20°C, 99%; *ix*: Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, PhMe, 90°C, 75%; *x*: KOH, MeOH, THF, 20°C, 86%; *xi*: *t*BuMe<sub>2</sub>Si-Cl, имидазол, DMF, 20°C, 93%; *xii*: DIBAL, PhMe, -78°C, 87% (XIII); *xiii*: (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 67%; *xiv*: BuLi, *i*PrPh<sub>3</sub>PI, THF, 0°C, 87%; *xv*: *n*Bu<sub>4</sub>NF, THF, 20°C, 97%.

2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилпиридина, с последующим восстановлением трифторметансульфонильного енольного эфира на палладийсодержащем катализаторе [4]. В результате с выходом 88% получен диен (VII). Об его образовании свидетельствует, в частности, наличие сигнала олефинового протона при C15 в спектре <sup>1</sup>H-ЯМР (δ 5.38 м.д.). Следует отметить, что попытки гид-

роборирования енольного эфира (VI) для последующего получения 8(9)-енстероидов оказались безуспешными.

Каталитическое гидрирование или гидроборирование соединения (VII) с последующей обработкой пропионовой кислотой привели нас, как и других авторов, изучавших родственные диеновые структуры [4, 5], к трудноразделимой смеси

8(9)- и 8(14)-енстероидов в сопоставимых количествах. В связи с этим для синтеза  $\Delta^8$ -производного из 8(9),14(15)-диена (VII) была применена двухстадийная процедура гидроборирования-деоксигенирования [4, 16]. Поскольку эфирные группы, как оказалось, при этом подвергаются частичному гидролизу в процессе окисления борного производного, щелочная перекись водорода была заменена нейтральным окислителем. Мы использовали образующую *in situ* окись триэтиламина, которая оказалась в данных условиях более эффективной, чем окись триметиламина. Таким способом спирт (VIII) был получен с выходом 48%, и из реакционной смеси был выделен также исходный диен (89% конверсия). В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР соединения (VIII) появился сигнал  $15\beta$ -протона ( $\delta$  4.11 м.д.), а в ИК-спектре – полоса валентных колебаний гидроксильной группы ( $3550\text{ см}^{-1}$ ). Для дополнительного подтверждения структуры спирт (VIII) ацетилировали уксусным ангидридом в присутствии 2-диметиламинопиридина (DMAP), что дало соответствующее производное (IX). В спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР этого соединения появляется трехпротонный сигнал протонов метильной группы ацетила (при этом сигнал протона при C15 смещается в более слабое поле), а в ИК-спектре исчезает полоса колебаний гидроксильной группы.

Для проведения деоксигенирования по Бартону спирт (VIII) был превращен в ксантогенат (X), а последний подвергнут восстановлению три-*n*-бутилсннаном в присутствии азодиизобутиронитрила (AIBN). Типичная процедура [17] оказалась неэффективной – основным продуктом реакции был диен (VII), т.е. преимущественно протекала реакция Чугаева. После ряда попыток нам удалось подобрать условия, при которых восстановление преобладало над элиминированием. Так, добавление в предварительно нагретый до  $90^\circ\text{C}$  реакционный сосуд [18] субстрата (X) и реагентов привело к образованию соединения (XI) с выходом 75%. Эфир (XI) обладает полностью сформированной циклической частью зимостерина, о чем наиболее четко свидетельствуют данные спектра  $^{13}\text{C}$ -ЯМР – сигналы атомов C8 и C9 при 128.3 и 135 м.д.

Для завершения синтеза зимостерина требовалось достроить боковую цепь введением изопропенильной группировки. Это могло быть достигнуто путем восстановления эфира в альдегид с последующей реакцией Виттига. Однако предварительно необходимо было заменить защитную группу при C3, поскольку невозможно провести селективное восстановление диизобутилалюмогидридом (DIBAL) эфирной группы в боковой цепи в присутствии бензоатной: стероид (XI) давал смесь всех четырех возможных продуктов при восстановлении даже при очень низкой температуре ( $-78^\circ\text{C}$ ). Щелочной гидролиз бензоата гидроксидом калия в метаноле сопровождался переэтерификацией и приводил к спирту (XII) с выходом

86%, при этом было зафиксировано некоторое количество C24-кислоты. Подобная ситуация сохранялась и при замене КОН на метилат натрия или  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ . Спирт (XII) был превращен в силильный эфир (XIII) и последний восстанавливал DIBAL [10, 19]. Восстановление привело к двум продуктам: неустойчивому альдегиду (XIV) (87%) и спирту (XV) (10%). Следует отметить, что для получения C24-альдегидов, являющихся исходными соединениями для синтеза многих  $\Delta^{24}$ -стеринов (например, десмостерин) с применением реакции Виттига, часто используются именно C24-спирты типа (XV). Окисление в альдегид при этом достигается обычно с помощью пиридинийхлорхромата [20] или по Сверну [21–24] – оксалилхлоридом в диметилсульфоксиде. Применение последнего метода привело к окислению спирта (XV) в альдегид с выходом 67%, что позволило повысить суммарный выход соединения (XIV). Наиболее характерными параметрами, подтверждающими структуру альдегида (XIV), являются сигнал протона при C24 ( $\delta$  9.74 м.д.) в виде уширенного синглета в спектре  $^1\text{H}$ -ЯМР и полоса колебаний карбонила альдегидной группы ( $1750$  и  $2720\text{ см}^{-1}$ ) в ИК-спектре.

Альдегид (XIII) легко вступает в реакцию Виттига [10, 25–27] с соответствующим илидом, давая диен (XVI). Гидролиз защитной группы при C3 тетрабутиламмонийфторидом привел к спирту (I), совпадающему по всем физико-химическим характеристикам с природным зимостерином [2, 4, 5, 28–31].

Таким образом, исходя из 3-бензоилоксиэргоста-8(14),22-диен-15-она разработана новая схема синтеза зимостерина, позволяющая уменьшить число стадий по сравнению с предложенной ранее [4].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР сняты на приборе Bruker A-200 (рабочая частота 200 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  (если иное не указано) с  $\text{Me}_4\text{Si}$  в качестве внутреннего стандарта. Приведены химические сдвиги ( $\delta$ , м.д.) и КССВ в герцах. ИК-спектры получены на приборе UR-20 (в пленке или в таблетке KBr). Масс-спектры измерены на приборе Hewlett-Packard 5890 в режиме линейного программирования температуры от  $40$  до  $280^\circ\text{C}$  со скоростью  $10^\circ/\text{мин}$  при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Подготовка растворителей осуществлялась по общепринятой практике [32], и все реакции проводили в атмосфере азота. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Merck (Kieselgel 60  $F_{254}$ ). Хроматографическое разделение реакционных смесей осуществляли на силикагеле 40/60 (Kieselgel 60, Merck).

Исходное соединение (II) получено в 7 стадий из эргостерина [6]; т. пл.  $174$ – $176^\circ\text{C}$  ( $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Альдегид (III) (т. пл. 182–185°C (метанол)) получен из соединения (II) с выходом 75% по описанной методике [4].

**Этиловый эфир (22E)-3β-бензоилокси-15-оксо-5α-хола-8(14),22-диен-24-овой кислоты (IV).** К раствору 13.2 г (11.7 мл, 59 ммоль) триэтилфосфоацетата в THF (70 мл) небольшими порциями при комнатной температуре и перемешивании прибавили 1.75 г (58 ммоль) 80% гидрида натрия. Когда после прибавления выделение газа прекратилось, раствор охладил до –70°C и прибавили по каплям 17.6 г (39.3 ммоль) альдегида (III) в THF (150 мл). Полученный раствор перемешивали 30 мин при –70°C и 1 ч при –20°C, после чего прибавили насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и эфир (150 мл). Водную фазу отделили и промыли эфиром. Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl и высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель упарили, образовавшееся масло разделили на колонке с силикагелем (элюент EtOAc–толуол, 5 : 95). Получили 18.52 г (91%) эфира (IV), т. пл. 165–167°C (метанол), α<sub>D</sub> +74° (с 1.30, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.79 (3H, с, 18-Me), 1.02 (3H, с, 19-Me), 1.18 (3H, д, J 6.5, 21-Me), 1.29 (3H, т, J 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.14 (1H, м, H7β), 4.14 (2H, кв, J 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 5.00 (1H, м, H3α), 5.79 (1H, д, J 15, H23), 6.82 (1H, дд, J 9 и 15, H22), 7.40 (2H, м, m-H, Ph), 7.53 (1H, м, p-H, Ph), 8.02 (2H, д, J 7.3, o-H, Ph); <sup>13</sup>C-ЯМР: 13.5 кв, 14.9 кв, 19.7 кв, 20.1 т, 20.5 кв, 27.9 т, 28.1 т, 29.7 т, 34.3 т, 36.9 т, 37.5 т, 39.3 с, 39.4 д, 42.9 с, 43.6 т, 44.6 д, 50.6 д, 51.3 д, 60.9 т, 74.3 д, 120.8 д, 128.8 два д, 130.1 два д, 131.4 с, 133.4 д, 140.2 с, 151.6 с, 153.2 д, 166.7 с, 167.2 с, 207.1 с; ИК-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1720, 1630, 1450, 1280, 1120. Масс-спектр, m/z: 518 [M]<sup>+</sup>, 472, 429, 396, 251, 105.

**Этиловый эфир 3β-бензоилокси-15-оксо-5α-хол-8(14)-ен-24-овой кислоты (V).** К раствору 47 г (90.7 ммоль) эфира (IV) в этаноле (1 л) прибавили 6 г никеля Ренея. Колбу вакуумировали, заполнили водородом и смесь гидрировали при интенсивном перемешивании. Через 24 ч катализатор отфильтровали и промыли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтраты объединили и упарили. Полученное масло растворили в EtOAc и фильтровали через слой силикагеля. После упаривания получили 44.3 г (94%) насыщенного эфира (V); т. пл. 125–127°C (метанол), α<sub>D</sub> +92° (с 0.77, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.78 (3H, с, 18-Me), 0.99 (3H, с, 19-Me), 1.02 (3H, д, J 6.3, 21-Me), 1.26 (3H, т, J 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.12 (2H, кв, J 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.14 (1H, м, H7β), 4.99 (1H, м, H3α), 7.40 (2H, м, m-H, Ph), 7.52 (1H, м, p-H, Ph), 8.04 (2H, д, J 7.3, o-H, Ph); <sup>13</sup>C-ЯМР: 13.5 кв, 14.9 кв, 19.5 кв, 19.5 кв, 20.2 т, 27.9 т, 28.1 т, 29.7 т, 31.3 т, 31.8 т, 34.3 д, 34.7 т, 36.9 т, 37.5 т, 39.4 с, 42.9 с, 43.5 т, 44.6 д, 51.3 д, 51.3 д, 61.0 т, 74.3 д, 128.7 два д, 130.1 два д, 131.4 с, 133.6 д, 140.8 с, 151.2 с, 166.8 с, 174.4 с, 208.5 с; ИК-спектр (KBr,

см<sup>-1</sup>): 1730, 1720, 1630, 1280, 1120. Масс-спектр, m/z: 520 [M]<sup>+</sup>, 475, 383, 251, 105.

**Этиловый эфир 3β-бензоилокси-15-трифторметилсульфонилокси-5α-хола-8,14-диен-24-овой кислоты (VI).** Раствор 7.8 г (15 ммоль) эфира (V) и 4 г (19.5 ммоль) 2,6-ди-*трет*-бутил-4-метилпиридина в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) охладил до 0°C и при перемешивании прибавили 4.9 г (2.9 мл, 17.3 ммоль) ангидрида трифторметансульфокислоты. Полученный раствор перемешивали 8 ч при комнатной температуре и затем разбавили гексаном (140 мл). Выпавший осадок соли отфильтровали и промыли гексаном. Фильтраты объединили и упарили. Полученный маслообразный продукт (10.1 г) использовали без дальнейшей очистки в следующей стадии. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.91 (3H, с, 18-Me), 0.96 (3H, д, J 5.5, 21-Me), 1.07 (3H, с, 19-Me), 1.27 (3H, т, J 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.14 (2H, кв, J 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.97 (1H, м, H3α), 7.40 (2H, м, m-H, Ph), 7.52 м (1H, p-H, Ph), 8.05 д (2H, J 6.7, o-H, Ph).

**Этиловый эфир 3β-бензоилокси-5α-хола-8,14-диен-24-овой кислоты (VII).** В DMF (30 мл) растворили последовательно 10.1 г соединения (VI), 188 мг (0.84 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub>, 438 мг (1.94 ммоль) трифенилфосфина, 15.6 мл (57.2 ммоль) трибутиламина и 1.7 мл муравьиной кислоты. Полученный раствор перемешивали 40 мин при 70°C и затем 25 мл растворителя отогнали в вакууме. Остаток охладил и к нему прибавили воду (100 мл). Органический материал экстрагировали EtOAc, и экстракт промыли 1 н. HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным раствором NaCl и высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя остаток разделили на колонке с силикагелем (элюент EtOAc–толуол, 5 : 95). Получили 6.65 г (88%) диена (VII), т. пл. 138–140°C (метанол); <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.83 (3H, с, 18-Me), 0.96 (3H, д, J 5.5, 21-Me), 1.06 (3H, с, 19-Me), 1.26 (3H, т, J 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.13 (2H, кв, J 7.1, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 4.97 (1H, м, H3α), 5.38 (1H, с, H15), 7.40 (2H, м, m-H, Ph), 7.52 (1H, м, p-H, Ph), 8.05 (2H, д, J 7.3, o-H, Ph); <sup>13</sup>C-ЯМР: 15.7 кв, 17.2 кв, 19.8 кв, 20.0 кв, 23.3 т, 26.7 т, 28.0 т, 29.3 т, 32.4 т, 32.8 т, 35.2 д, 35.7 т, 36.6 т, 37.3 т, 39.1 т, 39.3 с, 42.3 д, 46.6 с, 58.4 д, 61.7 т, 75.4 д, 118.9 д, 124.7 с, 129.7 два д, 131.0 два д, 132.3 с, 134.2 д, 142.0 с, 152.3 с, 167.6 с, 175.7 с; ИК-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1750, 1730, 1280, 1120. Масс-спектр, m/z: 504 [M]<sup>+</sup>, 459, 367, 253, 105.

**Этиловый эфир 3β-бензоилокси-15α-гидрокси-5α-хол-8-ен-24-овой кислоты (VIII).** Раствор 10.2 г (20.2 ммоль) диена (VII) в THF (60 мл) охладил до 0°C и при перемешивании обработали 16.2 мл (32.3 ммоль) 2 M комплекса диметилсульфид–боран в THF. Полученный раствор перемешивали 2 ч при 15°C, снова охладил до 0°C и осторожно прибавили воду (2 мл). Когда выделение газа прекратилось, в раствор прилили триэтиламин (5.7 мл) и затем – 30% раствор перекиси водо-

рода (2.2 мл). Полученную смесь перемешивали 2 ч при 15°C, после чего прибавили раствор  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и  $\text{NaCl}$ , и органическую фазу экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Экстракт сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , после удаления растворителя остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент  $\text{EtOAc}$ –толуол, 1 : 9). Получили 4.7 г (46%) исходного диена (VII) и 5.0 г (48%) спирта (VIII) в виде маслообразного продукта;  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.64 (3H, с, 18-Me), 0.92 (3H, д,  $J$  5.5, 21-Me), 1.01 (3H, с, 19-Me), 1.24 (3H, т,  $J$  7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.11 (2H, кв,  $J$  7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.11 (1H, м, H15 $\beta$ ), 4.96 (1H, м, H3 $\alpha$ ), 7.42 (2H, м, *m*-H, Ph), 7.54 (1H, м, *p*-H, Ph), 8.03 (2H, д,  $J$  7.3, *o*-H, Ph);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 12.5 кв, 14.2 кв, 17.6 кв, 18.0 кв, 21.4 д, 22.6 т, 25.3 т, 27.1 т, 27.6 т, 30.7 т, 31.1 т, 34.1 т, 34.8 т, 35.3 д, 35.8 с, 37.0 т, 40.3 т, 43.1 с, 52.6 д, 59.4 д, 60.1 т, 71.7 д, 74.0 д, 126.9 с, 128.1 два д, 129.4 два д, 130.8 с, 132.6 д, 135.7 с, 166.0 с, 174.0 с; ИК-спектр (пленка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3550, 1740, 1720, 1610, 1280, 1120. Масс-спектр,  $m/z$ : 504  $[M - \text{H}_2\text{O}]^+$ , 459, 367, 253, 105.

**Этиловый эфир 3 $\beta$ -бензоилокси-15 $\alpha$ -ацетокси-5 $\alpha$ -хол-8-ен-24-овой кислоты (IX).** К раствору 50 мг (0.095 ммоль) спирта (VIII) в хлористом метиле (2 мл) прибавили 0.02 мл (0.2 ммоль) уксусного ангидрида и 24 мг (0.2 ммоль) DMAP. Раствор перемешивали 12 ч, затем разбавили хлористым метилом, промыли водой, раствором  $\text{NaHCO}_3$ , насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя остаток очищали на колонке с силикагелем (элюент  $\text{EtOAc}$ –толуол, 5 : 95). Получили 49 мг (92%) соединения (IX), т. пл. 126–128°C (метанол);  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.67 (3H, с, 18-Me), 0.92 (3H, д,  $J$  5.5, 21-Me), 1.00 (3H, с, 19-Me), 1.24 (3H, т,  $J$  7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 2.01 (3H, с, OAc), 4.10 (2H, кв,  $J$  7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.93 (2H, м, H3 $\alpha$  и H15 $\beta$ ), 7.41 (2H, м, *m*-H, Ph), 7.52 (1H, м, *p*-H, Ph), 8.02 (2H, д,  $J$  7.3, *o*-H, Ph);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 13.9 кв, 15.7 кв, 19.1 кв, 19.5 кв, 22.8 кв, 24.1 т, 26.7 т, 28.1 т, 29.1 т, 32.2 т, 32.8 т, 35.6 т, 36.4 т, 36.8 д, 37.4 с, 38.4 т, 39.2 т, 41.9 д, 43.9 с, 54.3 д, 56.8 д, 61.7 т, 75.5 д, 76.0 д, 127.8 с, 129.7 два д, 131.0 два д, 132.3 с, 134.2 д, 137.7 с, 167.6 с, 172.5 с, 175.4 с; ИК-спектр (пленка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1720, 1280, 1120.

**Этиловый эфир 3 $\beta$ -бензоилокси-15 $\alpha$ -фенилоксиситиокарбонилокси-5 $\alpha$ -хол-8-ен-24-овой кислоты (X).** К раствору 5.1 г (9.77 ммоль) спирта (VIII) и 3.34 г (27.36 ммоль) DMAP в хлористом метиле (35 мл) прибавили при 0°C и перемешивании 2.36 г (13.68 ммоль, 1.9 мл) фенилхлоротионокарбоната. Раствор перемешивали 12 ч, затем вылили на лед с эфиром. Органическую фазу отделили, промыли раствором  $\text{CuSO}_4$  (6  $\times$  40 мл), водой, раствором  $\text{NaHCO}_3$  (3  $\times$  40 мл), насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Полученный после удаления растворителя маслообразный продукт (X) (6.4 г) использовали без дальнейшей очистки в следующей стадии. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.73 (3H, с, 18-Me), 0.95 (3H, д,  $J$  5.5, 21-Me), 1.03 (3H, с, 19-Me), 1.26 (3H, т,  $J$  7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.13 (2H, кв,  $J$  7.1,

$\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.97 (1H, м, H3 $\alpha$ ), 5.39 (1H, м, H15 $\beta$ ), 7.34 (8H, м, Ar), 8.05 (2H, д,  $J$  7.3, *o*-H, Ph); ИК-спектр (пленка,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1750, 1725, 1280, 1210.

**Этиловый эфир 3 $\beta$ -бензоилокси-5 $\alpha$ -хол-8-ен-24-овой кислоты (XI).** Дегазированный раствор 6.4 г (9.77 ммоль) соединения (X) и 5.61 г (19.28 ммоль, 5.1 мл) трибутилловогидрида в толуоле (28 мл) поместили в нагретую до 90°C колбу порциями по 5 мл с одновременным прибавлением к каждой порции 30 мг (0.18 ммоль) AIBN. После каждого прибавления раствор перемешивали 10 мин. Когда восстановление было закончено, раствор охладил, прилили водный раствор KF и полученную смесь перемешивали 12 ч. Органическую фазу отделили, промыли насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя остаток разделили на колонке с силикагелем (элюент  $\text{EtOAc}$ –толуол, 5 : 95). Получили 3.70 г (75%) соединения (XI), т. пл. 137–139°C (метанол),  $\alpha_D +33^\circ$  (с 0.6,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.59 (3H, с, 18-Me), 0.92 (3H, д,  $J$  6.1, 21-Me), 0.99 (3H, с, 19-Me), 1.23 (3H, т,  $J$  7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.10 (2H, кв,  $J$  7.1,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ), 4.94 (1H, м, H3 $\alpha$ ), 7.40 (2H, м, *m*-H, Ph), 7.52 (1H, м, *p*-H, Ph), 8.02 (2H, д,  $J$  7.3, *o*-H, Ph);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ): 11.5 кв, 14.3 кв, 17.8 кв, 18.5 кв, 23.0 т, 24.0 т, 25.6 т, 27.4 т, 28.0 т, 28.9 т, 31.3 т, 31.4 т, 34.6 т, 35.1 т, 35.9 с, 36.1 д, 37.3 т, 40.7 д, 42.4 с, 52.1 д, 54.9 д, 60.0 т, 74.1 д, 128.3 с, 128.5 два д, 129.9 два д, 131.7 с, 132.7 д, 135.0 с, 165.8 с, 173.3 с; ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1740, 1730, 1290. Масс-спектр,  $m/z$ : 506  $[M]^+$ , 461, 384, 255, 213, 105.

**Метилловый эфир 3 $\beta$ -гидрокси-5 $\alpha$ -хол-8-ен-24-овой кислоты (XII).** К раствору 5.3 г (10.47 ммоль) соединения (XI) в безводном метаноле и THF (400 мл, 4 : 1) прибавили 0.4 г (7.1 ммоль) КОН. Полученный раствор перемешивали 5 ч, затем нейтрализовали 1 н.  $\text{HCl}$  и вылили в воду (0.5 л). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, сушили в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (элюент  $\text{EtOAc}$ –толуол, 1 : 9). Получили 3.49 г (86%) спирта (XII); т. пл. 139–141°C (метанол),  $\alpha_D +27^\circ$  (с 0.45,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.58 (3H, с, 18-Me), 0.90 (3H, д,  $J$  6.1, 21-Me), 0.92 (3H, с, 19-Me), 3.59 (1H, м, H3 $\alpha$ ), 3.64 (3H, с, OMe);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 11.2 кв, 17.8 кв, 18.3 кв, 22.7 т, 23.7 т, 25.4 т, 27.1 т, 28.6 т, 30.9 т, 31.1 т, 31.6 т, 35.1 т, 35.7 с, 35.8 д, 36.9 т, 38.3 т, 40.7 д, 42.1 с, 51.4 кв, 51.8 д, 54.5 д, 71.1 д, 128.1 с, 135.0 с, 174.7 с; ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3500, 1730, 1310, 1110. Масс-спектр,  $m/z$ : 388  $[M]^+$ , 370, 355, 273, 213.

**Метилловый эфир 3 $\beta$ -трет-бутилдиметилсилилокси-5 $\alpha$ -хол-8-ен-24-овой кислоты (XIII).** К раствору 2.95 г (7.8 ммоль) спирта (XII) в DMF (25 мл) прибавили 1.49 г (9.88 ммоль) трет-бутилдиметилсилилхлорида и 1.34 г (19.76 ммоль) имидазола. Полученный раствор перемешивали 12 ч при комнатной температуре и затем вылили в воду.

Органический материал экстрагировали гексаном, экстракт промыли водой, насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя остаток очищали на колонке с силикагелем (элюент EtOAc–толуол, 5 : 95). Получили 3.55 г (93%) соединения (XIII), т. пл. 125–127°C (метанол),  $\alpha_D +30^\circ$  (*c* 0.98, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.02 (6H, с, Me<sub>2</sub>Si), 0.57 (3H, с, 18-Me), 0.86 (9H, с, *t*-BuSi), 0.90 (3H, д, *J* 6.1, 21-Me), 0.91 (3H, с, 19-Me), 3.52 (1H, м, H3 $\alpha$ ), 3.64 (3H, с, OMe); <sup>13</sup>C-ЯМР (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): –4.3 кв, 11.4 кв, 18.0 кв, 18.3 с, 18.5 кв, 23.1 т, 24.1 т, 26.0 т, 26.1 кв, 27.6 т, 28.9 т, 31.2 т, 31.3 т, 32.6 т, 35.5 т, 36.0 с, 36.1 д, 37.4 т, 39.4 т, 41.1 д, 42.4 с, 51.0 кв, 52.2 д, 54.9 д, 72.2 д, 128.1 с, 135.5 с, 173.7 с; ИК-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1730, 1110. Масс-спектр, *m/z*: 502 [M]<sup>+</sup>, 445, 369, 353, 213.

**3 $\beta$ -трет-Бутилдиметилсилилокси-5 $\alpha$ -хол-8-ен-24-аль (XIV) и 3 $\beta$ -трет-бутилдиметилсилилокси-5 $\alpha$ -хол-8-ен-24-ол (XV).** К раствору 2.6 г (5.18 ммоль) эфира (XIII) в толуоле (50 мл) прибавили при –78°C и перемешивании 25.2 мл 0.206 М раствора DIBAL в толуоле в течение 20 мин. Полученный раствор перемешивали еще 40 мин, разбавили этилацетатом (5 мл) и затем 0.5% раствором уксусной кислоты (10 мл). Образовавшуюся эмульсию перемешивали 1 ч при комнатной температуре, водную фазу отделили и экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединили, промыли насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя, остаток разделили на колонке с силикагелем (элюент толуол). Получили: 2.12 г (87%) альдегида (XIV), т. пл. 120–122°C (гексан); <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.03 (6H, с, Me<sub>2</sub>Si), 0.58 (3H, с, 18-Me), 0.86 (9H, с, *t*-BuSi), 0.91 (3H, д, *J* 6.1, 21-Me), 0.91 (3H, с, 19-Me), 3.54 (1H, м, H3 $\alpha$ ), 9.74 (1H, уш.с, H24); <sup>13</sup>C-ЯМР (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): –4.3 кв, 11.4 кв, 18.0 кв, 18.4 с, 18.5 кв, 23.1 т, 24.1 т, 26.0 т, 26.1 кв, 27.6 т, 28.0 т, 28.9 т, 32.6 т, 35.6 т, 36.0 д, 36.0 с, 37.4 т, 39.4 т, 40.9 т, 41.1 д, 42.4 с, 52.2 д, 54.9 д, 72.2 д, 128.1 с, 135.5 с, 200.7 д; ИК-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 2720, 1750, 1110. Масс-спектр, *m/z*: 472 [M]<sup>+</sup>, 445, 415, 387, 339, 255, 213 и 0.25 г (10%) более полярного спирта (XV), т. пл. 149–151°C (гексан),  $\alpha_D +21^\circ$  (*c* 0.62, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.02 (6H, с, Me<sub>2</sub>Si), 0.58 (3H, с, 18-Me), 0.86 (9H, с, *t*-BuSi), 0.91 (3H, с, 19-Me), 0.92 (3H, д, *J* 5.8, 21-Me), 3.57 (3H, м, H3 $\alpha$  и H24); <sup>13</sup>C-ЯМР: –4.6 кв, 11.2 кв, 17.9 кв, 18.2 с, 18.7 кв, 22.8 т, 23.7 т, 25.5 т, 25.9 кв, 27.2 т, 28.6 т, 29.4 т, 31.8 т, 32.1 т, 35.3 т, 35.7 с, 36.0 д, 37.0 т, 38.8 т, 40.9 д, 42.1 с, 51.9 д, 54.7 д, 63.5 т, 72.1 д, 128.0 с, 135.2 с; ИК-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 3500, 1270, 1110, 1090. Масс-спектр, *m/z*: 474 [M]<sup>+</sup>, 417, 341, 255, 213.

**Окисление спирта (XV) в альдегид (XIV).** К раствору 175 мг (1.38 ммоль) (COCl)<sub>2</sub> в хлористом метиле (3 мл) прибавили при –78°C и перемешивании 215 мг (2.76 ммоль) DMSO в хлористом мети-

лене (2 мл). Через 5 мин, когда раствор стал снова прозрачным, к нему прибавили 293 мл (0.62 ммоль) спирта (XV) в хлористом метиле (3 мл) и через 15 мин – 368 мг (3.61 ммоль) триэтиламина. Полученный раствор перемешивали при –20°C 40 мин, затем разбавили этилацетатом, промыли последовательно 1% раствором HCl, раствором NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным раствором NaCl и высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Остаток после удаления растворителя разделили на колонке с силикагелем (элюент толуол). Получили 196 мг (67%) альдегида (XIV).

**3 $\beta$ -трет-Бутилдиметилсилилокси-5 $\alpha$ -холеста-8,24-диен (XVI).** К раствору илида, полученному из 5.4 мл (8.77 ммоль) 1.6 н. бутиллития в гексане и 4.55 г (10.52 ммоль) изопропилтрифенилфосфонийиодида в THF (10 мл), прибавили при –30°C и перемешивании 2.116 г (4.48 ммоль) альдегида (XIV) в THF (10 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C 1 ч, затем разбавили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали гексаном. Экстракт промыли насыщенным раствором NaCl и высушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. К полученному раствору прилили 1 мл йодистого метила и перемешивали 12 ч, затем осадок отфильтровали и после удаления растворителя остаток разделили на колонке с силикагелем (элюент гексан). Получили 1.944 г (87%) олефина (XVI), т. пл. 103–105°C (метанол),  $\alpha_D +32^\circ$  (*c* 0.60, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.02 (6H, с, Me<sub>2</sub>Si), 0.57 (3H, с, 18-Me), 0.85 (9H, с, *t*-BuSi), 0.91 (3H, с, 19-Me), 1.56 и 1.65 (6H, 2с, H26 и H27), 3.54 (3H, м, H3 $\alpha$ ), 5.06 (1H, уш.с, H24); <sup>13</sup>C-ЯМР: –4.6 кв, 11.2 кв, 17.6 кв, 17.9 кв, 18.2 с, 18.6 кв, 22.8 т, 23.8 т, 24.8 т, 25.5 т, 25.8 кв, 25.9 кв, 27.2 т, 28.7 т, 32.1 т, 35.3 т, 35.7 с, 36.0 д, 36.0 т, 37.0 т, 38.8 т, 40.9 д, 42.1 с, 51.9 д, 54.8 д, 72.1 д, 125.2 д, 128.0 с, 130.8 с, 135.2 с; ИК-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1640, 1480, 1270, 1110, 1090, 1080. Масс-спектр, *m/z*: 498 [M]<sup>+</sup>, 441, 365, 255, 213.

**3 $\beta$ -Гидрокси-5 $\alpha$ -холеста-8,24-диен (I) (зимостерин).** К раствору 0.935 г (1.88 ммоль) соединения (XVI) в THF (3 мл) прибавили 7.5 мл 1 М фторида тетра-*n*-бутиламмония в THF. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 24 ч, затем разбавили эфиром, промыли водой, 0.1 н. HCl, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным раствором NaCl и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя остаток очищали на колонке с силикагелем (элюент толуол). Получили 0.702 г (97%) соединения (XVI), т. пл. 107–109°C (метанол),  $\alpha_D +48^\circ$  (*c* 0.58, CHCl<sub>3</sub>); (лит.: т. пл. 107–109°C,  $\alpha_D +50^\circ$  [31]; т. пл. 110°C,  $\alpha_D +49^\circ$  [30]; т. пл. 110–112°C,  $\alpha_D +52^\circ$  [2, 28]); <sup>1</sup>H-ЯМР (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 0.69 (3H, с, 18-Me), 0.91 (3H, с, 19-Me), 1.04 (3H, д, *J* 6.1, 21-Me), 1.61 и 1.69 (6H, 2с, H26 и H27), 3.04 (1H, с, OH), 3.40 (3H, м, H3 $\alpha$ ), 5.27 (1H, уш.т, *J* 7.0, H24); <sup>13</sup>C-ЯМР (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): 11.5 кв, 17.7 кв, 18.0 кв, 18.9 кв, 23.2 т, 24.2 т, 25.3 т, 25.9 кв, 26.0 т, 27.6 т,

29.1 т, 32.1 т, 35.6 т, 36.0 с, 36.5 д, 36.5 т, 37.4 т, 38.8 т, 41.1 д, 42.4 с, 52.3 д, 55.2 д, 71.0 д, 125.7 д, 128.2 с, 130.8 с, 135.5 с; ИК-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 3500, 1640, 1470, 1380. Масс-спектр, *m/z*: 384 [M]<sup>+</sup>, 369, 297, 271, 213.

Авторы благодарят фирму Steraloids за предоставление исходных стероидов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Schroepfer G.J. // *Annu. Rev. Biochem.* 1982. V. 51. P. 555–584.
- Taylor U.F., Kistic A., Pascal R.A., Izumi A., Tsuda M., Schroepfer G.J. // *J. Lipid Res.* 1981. V. 22. P. 171–177.
- Ariga N., Hatanaka H., Nagai J., Katsuki H. // *J. Biochem.* 1978. V. 83. P. 1109–1116.
- Dolle R.E., Schmidt S.J., Erhard K.F., Kruse L.I. // *J. Am. Chem. Soc.* 1989. V. 111. P. 278–284.
- Ogihara N., Morisaki M. // *Chem. Pharm. Bull.* 1988. V. 36. P. 2724–2725.
- Dolle R.E., Kruse L.I. // *J. Org. Chem.* 1986. V. 51. P. 4047–4053.
- Yamamoto K., Ogura H., Jukuta J., Inoue H., Hamada K. et al. // *J. Org. Chem.* 1998. V. 63. P. 4449–4458.
- Dauben W.G., Ollmann R.R., Funhoff A.S., Neidlein R. // *Tetrahedron Lett.* 1989. V. 30. P. 677–680.
- Kihira K., Hoshita T. // *Steroids.* 1985. V. 46. P. 767–774.
- Corey E.J., Grogan M.J. // *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39. P. 9351–9354.
- Okamoto M., Fujii T., Tanaka T. // *Tetrahedron.* 1995. V. 51. P. 5543–5556.
- Cho J., Djerassi C. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1987. P. 1307–1318.
- Dauben W.G., Brookhart T. // *J. Org. Chem.* 1982. V. 47. P. 3921–3923.
- Vanderah D.J., Djerassi C. // *J. Org. Chem.* 1978. V. 43. P. 1442–1448.
- Zarecki A., Wicha J. // *Synthesis.* 1996. P. 455–456.
- Parish E.J., Schroepfer G.J. // *Chem. Phys. Lipids.* 1979. V. 25. P. 381–394.
- Robins M.J., Wilson J.S. // *J. Am. Chem. Soc.* 1981. V. 103. P. 932–933.
- Kozikowski A.P., Araldi G.L., Ball R.G. // *J. Org. Chem.* 1997. V. 62. P. 503–509.
- Baggiolini E.G., Iacobelli J.A., Hennessy B.M., Uskokovic M.R. // *J. Am. Chem. Soc.* 1982. V. 104. P. 2945–2948.
- Lin H., Rampersaud A.A., Richett M.E., Harper R.W. et al. // *Steroids.* 1999. V. 64. P. 217–227.
- Doemling A., Kehagia K., Ugi I. // *Tetrahedron.* 1995. V. 51. P. 9519–9522.
- Pechulis A.D., Bellevue F.H., Cioffi C.L., Trapp S.G. et al. // *J. Org. Chem.* 1995. V. 60. P. 5121–5126.
- Okamoto M., Tabe M., Fujii T., Tanaka T. // *Tetrahedron: Asymmetry.* 1995. V. 6. P. 767–778.
- Ruan B., Wilson W.K., Schroepfer G.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998. V. 8. P. 233–236.
- Yagi T., Morisaki M., Kushiro T., Yoshida H., Fujimoto Y. // *Phytochemistry.* 1996. V. 41. P. 1057–1064.
- Wyllie S.G., Djerassi C. // *J. Org. Chem.* 1968. V. 33. P. 305–313.
- Dolle F., Hetru C., Rousseau B., Sobrio F. et al. // *Tetrahedron.* 1993. V. 49. P. 2485–2498.
- Barton D.H.R., Kemper U.M., Widdowson D.A. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1972. P. 513–520.
- Wieland H., Asano M. // *Liebigs Ann. Chem.* 1929. V. 473. P. 300–306.
- Moore J.T., Gaylor J.L. // *J. Biol. Chem.* 1969. V. 244. P. 6334–6340.
- Heath-Brown B., Heilbron I.M., Jones E.R.H. // *J. Chem. Soc.* 1940. P. 1482–1486.
- Perrin D.D., Armarego W.L.F. // *Purification of Laboratory Chemicals.* 3rd ed. Oxford: Pergamon Press, 1988.

## A New Synthesis of Zymosterol

A. V. Baranovskii, R. P. Litvinovskaya<sup>#</sup>, and V. A. Khripach

<sup>#</sup> Fax: (375-17) 264-8647; e-mail: litvin@iboch.bas-net.by

Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus, ul. Kuprevicha 5/2, Minsk, 220141 Belarus

A modified scheme for the synthesis of zymosterol, one of the biosynthetically important yeast sterols, starting from from 3-benzoyloxyergosta-8(14),22-dien-15-one has been suggested. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2002, vol. 28, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: steroids, synthesis of steroid side chains, zymosterol