



УДК 547.915.5'374

СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ 3-О-(1-АЛКЕНИЛ)ХОЛЕСТЕРИНОВ

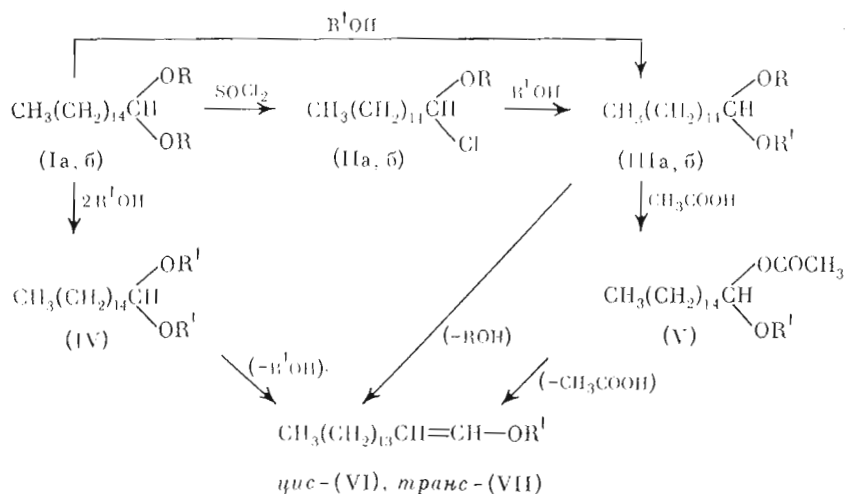
*Блыков В. Н., Михайлова И. Ю., Серебренникова Г. А.,
Евстигнеева Р. П.*

Московский институт тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова

Описаны различные варианты получения природного *цис*-3-О-(1-гексадецил)-холестерина и соответствующего *транс*-изомера на основе пиролитического разложения 3-О-(1-алкоксигексадецил)-, 3-О-(1-ацетоксигексадецил)холестеринов, и ди-холестерилацетата пальмитинового альдегида.

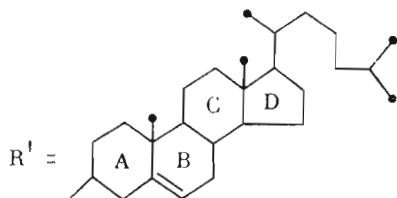
До недавнего времени существовало представление, что холестерин присутствует в организме либо в свободном виде, либо в виде сложных эфиров высших жирных кислот. Однако в 70-е годы из сердечной мышцы животных выделены производные холестерина с простой эфирной связью — 3-О-алкил- и 3-О-(1-алкенил)холестерины [1, 2]. Данные о биологической роли и метаболизме этих соединений отсутствуют. Наличие доступных методов синтеза 3-О-(1-алкенил)холестеринов может обеспечить проведение биохимических исследований с данными субстратами.

Продолжая наши исследования [3, 4], мы изучили различные варианты получения природного *цис*-3-О-(1-гексадецил)холестерина (VI) и соответствующего *транс*-изомера (VII) на основе превращения симметричных и несимметричных ацеталей, а также ацеталь-ациалей [5, 6]. С этой целью нами синтезированы несимметричные ацетали 3-О-(1-алкоксигексадецил)холестерины (IIIа, б) с этильной и β -метоксиэтильной группами (схема). Диалкилацетали пальмитинового альдегида (Iа, б) действием хлористого тионила превращали в соответствующие α -хлорэфиры (IIа, б), которые без выделения вводили во взаимодействие с холестерином в присутствии пиридина. Выходы 3-О-(1-этоксигексадецил)холестерина (IIIа) и β -метоксиэтильного производного (IIIб) составили соответственно 65 и 93%. Кроме того, показана возможность получения ацеталей с помощью реакции переацетализации [7, 8] ди(β -метоксиэтил)ацетали пальмитинового альдегида (Iб) холестерином в присутствии незначительных количеств (0,02% от холестерина) *n*-толуолсульфокислоты. Так, взаимодействие ацетала (Iб) с 2 экв. холестерина при 120° приводит к симметричному ацеталу (IV) с высоким выходом, а с 1 экв. холестерина при 65° — к несимметричному ацеталу (IIIб) с выходом 62%. Структура полученных ацеталей подтверждена данными ИК- и ПМР-спектров. В ИК-спектрах всех ацеталей присутствует интенсивная полоса поглощения при 1130 см^{-1} (валентное колебание O—C—O-связи). Ацетали, содержащие остаток холестерина (IIIа, б, IV), характеризуются, кроме того, интенсивным поглощением при 1050 см^{-1} (O—C—O), а также при 845, 805 см^{-1} (деформационные колебания C—H в тризамещенном алкене). В спектрах



a: R = -C₂H₅

б: R = -CH₂CH₂OCH₃



ПМР ацеталей (IIIa, б, IV) обнаружены сигналы, отвечающие протонам при 5,30 (J 3 Гц, $\text{>C}=\text{CH}-$, д), 4,60 [J 5 Гц, $-\text{CH}(\text{O}-)_2$, т], 3,50 м.д. ($\text{O}-\text{CH}$, $\text{O}-\text{CH}_2-$, $\text{O}-\text{CH}_3$, м).

Переход от несимметричных ацеталей (IIIa, б) к *цис*- и *транс*-3-О-(1-гексадецил)холестеринам (VI, VII) осуществляли либо непосредственным пиролизеским расщеплением, либо предварительным переводом их в 3-О-(1-ацетоксигексадецил)холестерин (V) с пиролизом последнего. Элиминирование спиртов от ацеталей (IIIa, б, IV) проводили при 250° [4]. При этом было установлено, что в процессе пиролиза несимметричные ацетали (IIIa, б) проявляют склонность к образованию симметричных форм. Выход *цис*- и *транс*-3-О-(1-гексадецил)холестеринов (VI и VII) при пиролизе 3-О-[1-(β-метоксиэтилоксигексадецил)]холестерина (IIIб) составил 61%, а при пиролизе симметричного ацетала (IV) — 66%. Соотношение *цис*- и *транс*-изомеров приближается к 1:1. Ацетали (IIIa, б) взаимодействием с безводной уксусной кислотой превращали в 3-О-(1-ацетоксигексадецил)холестерин (V), который ввиду лабильности не выделяли, а подвергали пиролизическому разложению при 200°. Выход смеси изомеров (VI, VII) составил 55% в случае ацетала (IIa) и 80% — в случае ацетала (IIIб). При этом содержание природной *цис*-формы (VI) увеличилось до 67%. Из результатов пиролиза ацеталь-ацетала (V), полученного на основе ацеталей (IIIa, б), следует, что замена β-метоксиэтильного остатка на ацетоксигруппу проходит более избирательно, чем замена этоксильного. В связи с этим более целесообразно получать *цис*-3-О-(1-алкенил)холестерин (VI) из ацетала (IIIб) через ацеталь-ацеталь (V). При сравнении ИК-спектров *цис*- (VI) и *транс*- (VII) изомеров алкенильных эфиров четко прослеживается интенсивная полоса деформационных

колебаний С—Н-связи (930 см^{-1}) в составе $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$ -группы у *транс*-изомера (VII), а также сдвиг полосы валентных колебаний С—О—С-связи: 1100 см^{-1} (*цис*-изомер), 1160 см^{-1} (*транс*-изомер) [3]. В спектре ПМР *цис*-изомера (VI) проявляются сигналы со сдвигами при $5,87$ (J 6 Гц, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, д), $5,27$ (J 3 Гц, от протона при С6 кольца В, д), $4,23$ ($-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, м), $3,33$ м.д. (Н-атом при С3 кольца А, м). В спектре ПМР *транс*-изомера (VII) сигналы тех же протонов проявляются соответственно при $5,98$ (J 12 Гц, д), $5,23$ (J 3 Гц, д), $4,77$ (м), $3,33$ м.д. (м). Кривые ДОВ *цис* (VI)- и *транс* (VII)-изомеров имеют плавный характер и располагаются соответственно в положительной и отрицательной областях. Строение *цис*- и *транс*-3-О-(1-гексадецил)холестеринов (VI и VII) подтверждено данными масс-спектрометрии с десорбцией электрическим полем. В масс-спектрах обоих изомеров интенсивности молекулярных ионов (m/e 608,6) максимальны.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты в пленке на спектрофотометре Perkin-Elmer 257 (Англия). Спектры ПМР записаны на импульсном Фурье-спектрометре Bruker WP-60 в дейтерохлороформе, внутренний стандарт гексаметилдисилоксан. Условные обозначения: д — дублет, т — триплет, м — мультиплет. Данные ДОВ получены на фотоэлектрических спектрополяриметрах СПУ-М и Perkin-Elmer 241-МС в хлороформе (c 1) при 20° . Масс-спектры записаны на приборе Varian MAT 731 (США) с компьютерной системой обработки данных SS100 MS. Данные элементного анализа удовлетворительно соответствуют расчетным. ТСХ осуществляли на окиси алюминия (А), смесь Reanal (ВНР) и Woelm (ФРГ), объемное отношение 1:1; на пластинках Silufol (ЧССР) (Б), в смеси петролейный эфир — эфир (в указанных отношениях). Колоночная хроматография проводилась на окиси алюминия (акт. II, Reanal, ВНР).

Ди(β -метоксиэтил)ацеталь пальмитинового альдегида (Iб). Смесь 13 г пальмитинового альдегида [9], 150 мл β -метоксиэтанола и каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты нагревали 1,5 ч с одновременной отгонкой $\frac{2}{3}$ β -метоксиэтанола в вакууме (100 мм рт. ст., 90°). Реакционную смесь растворяли в 300 мл эфира, эфирный раствор фильтровали через слой окиси алюминия, промывали адсорбент эфиром (100 мл). Растворитель и β -метоксиэтанол удаляли в вакууме, остаток высушивали в вакууме (0,7 мм рт. ст., 80°). Выход 19,5 г (96%). n_D^{20} 1,4452; d_4^{20} 0,8991. R_f 0,29 (А), (4:1); 0,20 (Б), (2:1).

3-О-(1- β -метоксигексадецил)холестерин (IIIа). К раствору 5 г диэтил-ацетала пальмитинового альдегида (Iа) [10] в 40 мл безводного бензола прибавляли 5 мл хлористого тионила, выдерживали 20 ч при 20° . Растворитель и избыток реагента удаляли в вакууме (10 мм рт. ст., 45°), образовавшийся в реакции этилхлорсульфит отгоняли в вакууме (0,5 мм рт. ст., 45°). К остатку прибавляли раствор 6,15 г холестерина и 3,5 мл пиридина в 120 мл безводного бензола, перемешивали 1 ч при 45° . Реакционную смесь разбавляли эфиром (300 мл) и фильтровали через слой окиси алюминия, промывали адсорбент эфиром (100 мл). Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке, вещество элюировали смесью петролейный эфир — эфир (25:1). Выход 6,8 г (65%), т.пл. $51-51,5^\circ$. R_f 0,53 (Б), (12:1). ДОВ $[\alpha]$, град (λ , нм): $-17,8$ (589), $-32,4$ (467), -41 (427,5), -50 (397), $-59,4$ (373), -69 (354), -82 (336,5), $-100,2$ (316,5); $-137,4$ (289).

3-О-[1-(β -метоксиэтил)оксигексадецил]холестерин (IIIб). а) К раствору 2 г ди(β -метоксиэтил)ацетала (Iб) в 20 мл безводного бензола прибавляли 2 мл хлористого тионила, нагревали 2 ч при 50° . Бензол и избыток реагента удаляли в вакууме (10 мм рт. ст., 45°), образовавшийся в реакции β -метоксиэтилхлорсульфит отгоняли в вакууме (0,4 мм рт. ст.,

50°). К остатку прибавляли раствор 2,1 г холестерина и 1,6 мл пиридина в 40 мл безводного бензола, перемешивали 1 ч при 50°. Выделение вещества проводили в условиях, аналогичных для получения соединения (IIIa), вещество элюировали смесью петролейный эфир — эфир (11:1). Выход 3,4 г (93%). n_D^{18} 1,4918. R_f 0,19 (A), (20:1); 0,42 (B), (3:1). ДОВ $[\alpha]$, град (λ , нм): -16,6 (589), -33,2 (467), -42,6 (427,5), -52,6 (397), -63,6 (373), -73,8 (354), -87,8 (336,5).

б) Смесь 2 г холестерина, 2,52 г ди(β-метоксиэтил)ацетата (Iб) и раствора 0,5 мг *n*-толуолсульфокислоты в 0,5 мл хлороформа нагревали в вакууме (100 мм рт. ст.) 2 ч при 60–65°. Реакционную смесь хроматографировали на колонке, элюируя ацеталь (IV) смесью петролейный эфир — эфир (40:1), выход 0,18 г (7%). Ацеталь (IIIб) элюировали смесью петролейного эфира и эфира (18:1). Выход 2,22 г (62%).

Дихолестерилацеталь пальмитинового альдегида (IV). Смесь 2 г холестерина, 1,26 г ди(β-метоксиэтил)ацетата (Iб) и раствора 0,5 мг *n*-толуолсульфокислоты в 0,5 мл хлороформа нагревали в вакууме (50 мм рт. ст., 120°) до прекращения выделения β-метоксиэтанола (около 30 мин). Реакционную массу хроматографировали на колонке, вещество элюировали смесью петролейный эфир — эфир (40:1). Выход 2,1 г (81%). n_D^{20} 1,4948. R_f 0,48 (B), (15:1). ДОВ $[\alpha]$, град (λ , нм): -26,3 (589), -27,7 (576,9), -31,5 (546), -55,5 (435,8), -66,6 (407,7), -90,2 (366,3), -119,8 (334,1), -149,5 (312,5).

Цис-(VI), транс-(VII)-3-О-(1-Гексадеценил)холестерин. а) Смесь 2,36 г 3-О-(1-этоксигексадецил)холестерина (IIIa), 75 мл ледяной уксусной кислоты и 4 мл уксусного ангидрида нагревали 45 мин с одновременной отгонкой реагентов в вакууме (80 мм рт. ст., 75°), остаток уксусного ангидрида удаляли в вакууме (10 мм рт. ст.). Полученную реакционную смесь нагревали в вакууме (0,5 мм рт. ст., 200°) 15 мин, продукты пиролиза хроматографировали на колонке. Сначала элюировали петролейным эфиром остаток не отогнавшегося при пиролизе 1-гексадеценилэтилового эфира (смесь цис- и транс-изомеров), затем тем же растворителем последовательно элюировали цис- и транс-изомеры 3-О-(1-гексадеценил)холестерина. Суммарный выход цис-(VI) и транс-(VII)-изомеров 1,197 г (55%). Соотношение цис-транс-изомеров 61,2:38,8.

цис-Изомер (VI), выход 0,731 г, т. пл. 33–34°. R_f 0,37(A), петролейный эфир; 0,41(B), (100:1). ДОВ $[\alpha]$, град (λ , нм): +2 (589), +4,4 (467), +7,2 (427,5), +10 (397), +16,6 (373), +22,6 (354), +31,2 (336,5). ИК (ν , см⁻¹): 1670, 1265, 1130, 1100, 1030, 965, 920, 845, 805. ПМР (δ , м.д.): 3,33 (—O—CH, м), 4,23 (—CH=CH—O, м), 5,27 (J 3 Гц, C=CH—, д), 5,87 (J 6 Гц, —CH=CH—O, д). Масс-спектр, m/e : 608,5 (M^+) (100%).

транс-Изомер (VII), выход 0,466 г, т. пл. 27–28°. R_f 0,23(A), петролейный эфир; 0,31(B), (100:1). ДОВ $[\alpha]$, град (λ , нм): -16,4 (589), -27,6 (467), -34,8 (427,5), -42,4 (397), -49,4 (373), -56,6 (354), -76 (336,5). ИК (ν , см⁻¹): 1680, 1660, 1260, 1190, 1160, 1030, 930, 845, 805.

ПМР (δ , м. д.): 3,33(—O—CH, м), 4,77(—CH=CH—O, м), 5,23 (J 3 Гц, C=CH—, д), 5,98 (J 12 Гц, —CH=CH—O, д). Масс-спектр, m/e : 608,5 (M^+) (100%).

б) Смесь 0,43 г 3-О-[1-(β-метоксиэтилоксигексадецил)]холестерина (IIIб), 25 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл уксусного ангидрида нагревали 45 мин с одновременной отгонкой уксусной кислоты в вакууме (80 мм рт. ст., 75°), остаток уксусного ангидрида удаляли в вакууме (10 мм рт. ст.). Пиролиз полученной реакционной массы и разделение цис- и транс-изомеров 3-О-(1-гексадеценил)холестерина проводили в условиях,

изложенных в способе «а». Выход смеси *цис*-(VI) и *транс*-(VII)-изомеров 0,307 г (80,2%). Соотношение *цис-транс*-изомеров 66,8:33,2.

в) 0,6185 г 3-О-[1-(β-метоксиэтилоксигексадецил)]холестерина (IIIб) нагревали 10 мин в вакууме (10 мм рт. ст.) в токе азота при 250°. Реакционную массу хроматографировали на колонке, вещество элюировали петролейным эфиром. Выход *цис*-(VI) и *транс*-(VII)-изомеров 0,3346 г (61,2%). Соотношение *цис-транс*-изомеров 57,6:42,4.

При нагревании 2,22 г соединения (IIIб) в вакууме (10 мм рт. ст.) при 250° в течение 18 мин выход смеси *цис*-(VI) и *транс*-(VII)-изомеров составил 1,0377 г (53,2%). Соотношение *цис-транс*-изомеров 50,4:49,6.

г) 2,1 г дихолестерилацетата (IV) нагревали 1 ч в вакууме (10 мм рт. ст.) при 230°. Реакционную массу хроматографировали на колонке, вещество элюировали петролейным эфиром.

Выход смеси *цис*-(VI) и *транс*-(VII)-изомеров 0,8478 г (66%). Соотношение *цис-транс*-изомеров 54:46. Непрореагировавший исходный ацеталь (IV) элюировали смесью петролейного эфира и эфира (30:1), выход 0,3879 г (18%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Funasaki H., Gilbertson G. R. (1968) J. Libid Res., **9**, 766–775.
2. Gilbertson G. R., Garlich H. H., Gelman R. A. (1970) J. Lipid Res., **11**, 201–208.
3. Багагурова Е. М., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. (1974) Ж. орган. химии, **10**, 975–978.
4. Багагурова Е. М., Банникова Г. Е., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. (1975) Ж. орган. химии, **11**, 965–969.
5. Чебышев А. В., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. (1977) Ж. орган. химии, **13**, 703–709.
6. Чебышев А. В., Ушаков А. С., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. (1978) Ж. орган. химии, **14**, 496–500.
7. Piantadosi C., Anderson C. E., Brecht E. A., Varbro C. L. (1958) J. Amer. Chem. Soc., **80**, 6613–6617.
8. Grewe R., Struve A. (1963) Chem. Ber., **96**, 2819–2821.
9. Mahadevan V., Phillips F., Lundberg W. O. (1966) Lipids, **1**, 183–187.
10. Mahadevan V. (1964) J. Amer. Oil Chem. Soc., **41**, 520–523.

Поступила в редакцию
30.XI.1978

SYNTHESIS OF NATURAL 3-O-(1-ALKENYL)CHOLESTEROLS

KLYKOV V. N., MIKHAILOVA I. Yu., SEREBRENNIKOVA G. A.,
EVSTIGNEEVA R. P.

M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technology, Moscow

Various ways of the synthesis of natural *cis*-3-O(1-hexadecenyl)cholesterol and corresponding *trans*-isomer by pyrolytic splitting of 3-O-(1-alkoxyhexadecyl)-, 3-O-(1-acyloxyhexadecyl)cholesterols, and dicholesterolacetate of palmitic aldehyde were described.