



УДК 547.92.07:577.161.22

ЧАСТИЧНЫЙ СИНТЕЗ 25-ОКСИХОЛЕСТЕРИНА
И 25-ОКСИПРОВИТАМИНА D₃ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ЦИКЛОПРОПИЛКАРБИНИЛЬНОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ

Моисеев А. М., Ческис В. А., Семеновский А. В.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва

Богословский Н. А., Литвинова Г. Е., Самохвалов Г. И.

Научно-производственное объединение «Витамины», Москва

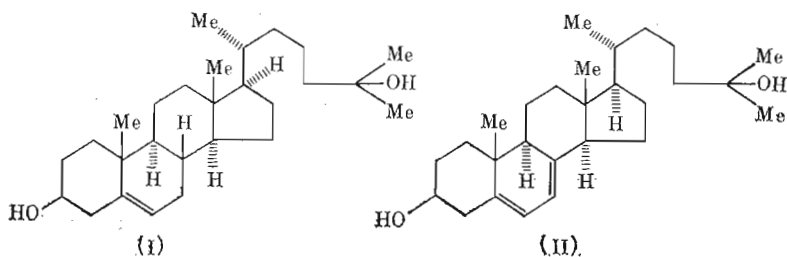
Сегаль Г. М., Торгов И. В.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина Академии наук СССР, Москва

Осуществлен синтез 25-оксихолестерина и 25-оксипровитамина D₃ из соответствующих 20S-альдегидов биснорхолоанового ряда с использованием циклопропилкарбинил-гомоаллильной перегруппировки промежуточных соединений. Синтез позволяет получать и иные 25-оксистерины.

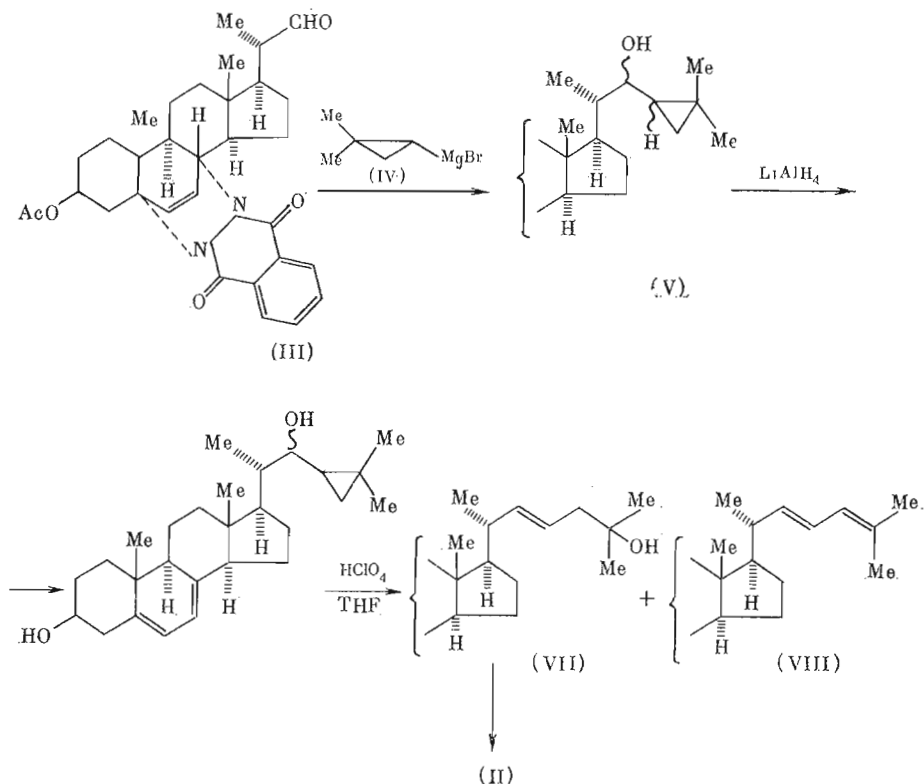
Синтез 25-оксихолестерина (I) и его 7-дегидроаналога (II) представляет большой интерес, так как на их основе могут быть получены многие высокоактивные производные витамина D₃ [1, 2], гормоны линьки насекомых, фитостерины и стерины морских беспозвоночных и водорослей [3, 4]. Ключевым вопросом такого синтеза является выбор пути построения боковой цепи. Одними из наиболее доступных исходных веществ являются производные (20S)-биснорхолоанового альдегида, которые могут быть превращены в производные 25-оксихолестерина либо по реакции Виттига [5], либо действием реактива Гриньяра [5, 6].

В настоящем сообщении приведен материал по синтезу 25-оксихолестерина (I) и холеста-5,7-диен-3β,25-диола (II) [7], исходя из альдегидов (III) и (IX) и диметилциклопропилмагнийбромида (IV). Такое взаимодействие приводит к образованию 22(R,S)-оксициклопропилпроизводных, способных в результате региоспецифичной циклопропилкарбинильной перегруппировки по методу [8] переходить в производные холеста-5,22(E)-диен-3β,25-диола — важные исходные соединения для получения 25-оксистеринов (I) и (II).



При указанной реакции альдегида (III) [9] с реагентом Гриньяра (IV) с высоким выходом образуется смесь стереоизомерных циклопропилкарбинолов (V). Последующее восстановительное удаление фталазиновой защитной группировки приводит к смеси изомерных 5,7-диенов (VI), которая при обработке каталитическим количеством HClO₄ переходит в холеста-5,7,22(E)-триен-3β,25-диол (VII), содержащий также и продукт дегидра-

тации (VIII) (соотношение 2:1 по данным хроматографии). Оба эти соединения идентифицированы сравнением с заведомыми образцами, синтезированными иными методами [9, 10].



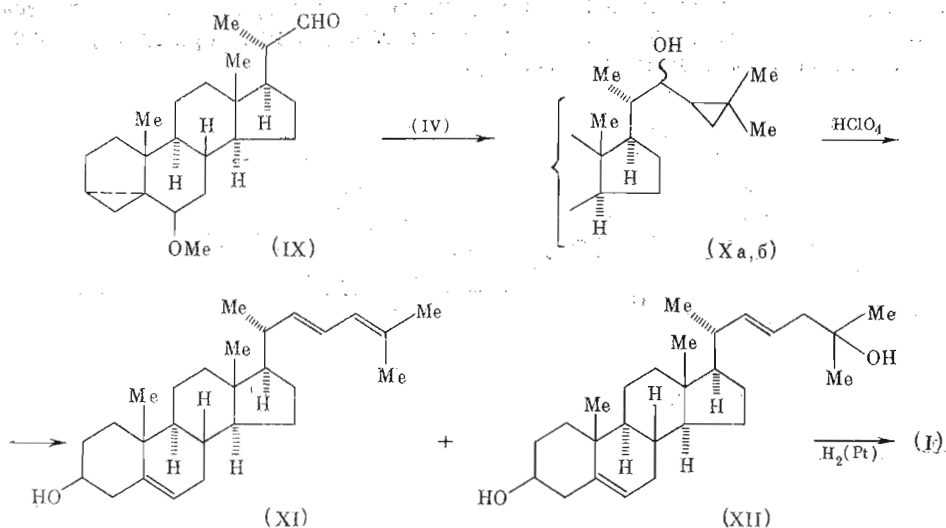
Дальнейший переход от 22,23-дегидроаналога (VII) к 25-оксипровитамину D₃ (II) был осуществлен путем региоизбирательного восстановления двойной связи в боковой цепи с помощью бис(циклопентадиенил)цирконийгидрида в тетрагидрофуране по методу [11].

Таким образом, этот путь построения боковой цепи позволяет получать 25-оксипровитамин D₃, исходя из эргостерина, в 7 стадий. Однако известная лабильность 5,7-диеновой системы на стадии перегруппировки (VI) → (VII), а также неустойчивость к действию кислот защитной группировки в карбиноле (V) несколько снижают возможности обсуждаемого метода.

Поэтому мы изучили иной вариант получения 25-оксипровитамина D₃, исходя из альдегида (IX) [12]. В этом случае мы надеялись получить 25-оксистерин (I), являющийся удобным ключевым продуктом не только для синтеза 25-окси-, но и 1,25-диоксипровитамина D₃ [3].

Обработка альдегида (IX) реагентом Гриньяра (IV) с количественным выходом приводит к образованию смеси диастереомеров циклопропилкарбинола (Xа, б), разделенных колоночной хроматографией. Их соотношение в порядке элюирования составляет 2:3. В спектре ЯМР менее полярного изомера (Xа) сигнал H-атома при C22 сдвинут на 0,07 м.д. в сильное поле по сравнению с аналогичным сигналом для изомера (Xб), тогда как для химических сдвигов протонов *гем*-диметильной группировки наблюдается обратная картина.

Оба изомера (Xа и Xб) при действии каталитических количеств HClO₄ гладко перегруппировываются с образованием небольшого количества триена (XI), главным же продуктом является холеста-5,22(*E*)-диен-3β,25-диол (XII). Гидрирование последнего над катализатором Адамса после поглощения 1 моль H₂ приводит к 25-оксистерину (I) с выходом 44%. Дальнейшие трансформации диола (I) в 25-оксипровитамин D₃ хорошо известны (см., например, [2, 10]).



Экспериментальная часть

ИК-спектры получены на приборе UR-20 (ГДР), спектры 1H -ЯМР — на приборах «Varian DA-60-1L» (США) и «Tesla» (ЧССР) в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан (с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет). УФ-спектры измерены на приборе «Specord UV VIS» (ГДР) в этиловом спирте, масс-спектры — на приборе «Varian MAT CN-6» (США) при энергии ионизирующих электронов 70 эВ.

Циклопропилкарбинолы (V). К перемешиваемой суспензии 2,2-диметилциклопропилмагнийбромида, полученной из 1,2 г (8 ммоль) 2,2-диметилциклопропилбромида [13] и 0,2 г (8,3 мг-ат) Mg в 10 мл абс.эфира, за 10 мин при $-10^\circ C$ прибавили раствор 1 г (1,9 ммоль) альдегида (III) [9] в 25 мл THF. Через 30 мин смесь разбавили 20 мл эфира и разложили избытком насыщенного водного раствора NH_4Cl . Экстракцией эфиром и обычной обработкой экстракта получили 1,5 г продукта, который хроматографировали на колонке с силикагелем. Градиентным элюированием (от бензола до смеси эфир — бензол, 2 : 3) получили 0,95 г (84%) смеси карбинолов (V) с т.пл. $194-195^\circ C$ (из смеси THF — гексан); ИК-спектр (CCl_4 , ν , cm^{-1}): 3620 (группа OH), 1740 и 1240 (CH_3COO); 1H -ЯМР (δ , м.д.): 0,23–0,60 (3H, м, 23- и 24-H), 0,85 (3H, с, 18- CH_3), 1,05 (12H, уширенный синглет, 19-, 21-, 26- и 27- CH_3), 2,02 (3H, с, CH_3COO), 3,25 (1H, т, 22-H), 3,98 (2H, м, 4 α - и 14-H), 4,68 (2H, м, 3-H), 6,29 и 6,6 (2H, АВ-квартет, 6- и 7-H, J 8 Гц), 7,68 и 8,11 (4H, м, ароматические H-атомы); масс-спектр, m/z (интенсивность, %): 398 (4), 379 (93), 361 (4), 345 (3), 281 (4), 279 (4), 265 (4), 251 (8), 225 (7), 211 (8), 209 (9), 197 (10), 162 (26), 157 (43), 143 (20), 109 (19), 105 (21), 104 (46), 99 (34), 81 (54), 76 (26), 69 (30), 55 (47), 43 (100). Найдено, %: C 73,78; H 8,20; N 4,47. $C_{37}H_{48}N_2O_5$. Вычислено, %: C 73,97; H 8,05; N 4,66.

Циклопропилкарбинолы (Xa, б). Аналогично из 0,63 г альдегида (IX) [12] получили 1 г продукта, который хроматографировали на колонке с силикагелем. Градиентным элюированием (от гексана до смеси эфир — гексан, 1 : 3) выделили в порядке элюирования 0,29 г (38%) карбинола (Xa) и 0,44 г (58%) карбинола (Xб).

Для карбинола (Xa) ИК-спектр (CCl_4 , ν , cm^{-1}): 3625, 1100, 1020 и 1060; 1H -ЯМР (CCl_4 , δ , м.д.): 0,25–0,67 (3H, м, 23- и 24-H), 0,72 (3H, с, 18- CH_3), 0,98 (6H, уширенный синглет, 19- и 21- CH_3), 1,07 и 1,14 (по 3H, с, 26- и 27- CH_3), 2,66 (1H, м, 6-H), 3,10 (1H, д, 22-H, J 10 Гц), 3,24 (3H, с, OSN_3).

Для карбинола (Xб) ИК-спектр (CCl_4 , ν , cm^{-1}): 3625, 1100, 1060 и 1020; 1H -ЯМР (CCl_4 , δ , м.д.): 0,25–0,66 (3H, м, 23- и 24-H), 0,72 (3H, с,

18-CH₃), 0,98 (6H, уширенный синглет, 19- и 21-CH₃), 1,03 и 1,06 (по 3H, с, 26- и 27-CH₃), 2,66 (1H, м, 6H), 3,17 (1H, д, 22-H, *J* 10 Гц), 3,23 (3H, с, OCH₃).

Циклопропилкарбинолы (VI). К раствору 0,56 г (0,94 ммоль) смеси стереомеров карбинола (V) в 15 мл ТНФ при перемешивании порциями за 20 мин прибавили 0,19 г (5 ммоль) LiAlH₄. Смесь кипятили 20 мин и после обычной обработки выделили 0,55 г продукта, хроматографированием которого на колонке с силикагелем в указанных для карбинола (V) условиях выделили 0,35 г (93%) циклопропилкарбинола (VI) с т. пл. 164–168° С; ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3400, 1650, 1010 и 1030; УФ: λ_{макс} 271 и 281 нм (ε 11 500 и 11 550); ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 0,24–0,59 (3H, м, 23- и 24-H), 0,64 (3H, с, 18-CH₃), 0,85 (3H, с, 19-CH₃); 1,05 и 1,09 (по 3H, с, 26- и 28-CH₃), 1,13 (3H, д, 21-CH₃, *J* 7 Гц), 3,29 (1H, д), 3,75 (1H, м, 3-H), 5,47 (2H, д, 6- и 7-H); масс-спектр, *m/z* (интенсивность, %): 398 (*M*⁺, 100), 380(5), 365(56), 339(4), 282(8), 269(6), 253(9), 237(9), 227(13), 211(18), 197(27), 185(19), 171(21), 157(28), 145(30), 143(41), 119(28), 99(64), 91(30), 81(69), 69(36), 57(38), 55(68), 43(86), 41(64).

22(E)-холеста-5,7,22-триен-3β,25-диол (VII) и *22(E)-холеста-5,7,22,24-тетраен-3β-ол (VIII)*. К раствору 0,2 г диола (VI) в 10 мл ТНФ при комнатной температуре прибавили 0,2 мл 30% HClO₄, а затем через каждый час по 0,1 мл 30% HClO₄. После исчезновения исходного соединения (через 5 ч, контроль по ТСХ) смесь разбавили 20 мл эфира, нейтрализовали NaHCO₃ и выделенный после обычной обработки продукт (0,2 г) хроматографировали на колонке с силикагелем. Градиентным элюированием (от бензола к ацетону до 20% последнего) выделили 50 мг (26%) тетраена (VIII) с т. пл. 128–130° С (из гексана) (ср. [9]) и 0,11 г (55%) диола (VII) с т. пл. 185–186° С (из метанола) (ср. [10]). Данные ИК-, ¹H-ЯМР- и УФ-спектров для обоих соединений полностью совпадают с соответствующими данными заведомых образцов.

22(E)-холеста-5,22-диен-3β,25-диол (XII) и *22(E)-холеста-5,22,24-триен-3β-ол (XI)*. В указанных в предыдущем эксперименте условиях из 0,7 г карбинола (Ха, б) получили 0,15 г (23%) триена (XI) и 0,42 г (62%) диола (XII).

Для триена (XI) ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3420, 1625, 1670, 1060; ¹H-ЯМР (CCl₄, δ, м.д.): 0,69 (3H, с, 18-CH₃), 1,00 (3H, с, 19-CH₃), 1,09 (3H, д, 21-CH₃, *J* 6 Гц), 1,60 и 1,70 (по 3H, с, 26- и 27-CH₃), 3,22–3,73 (1H, м, 3H), 5,12–5,50 (2H, м 6- и 22-H), 5,62 (1H, д, 24-H, *J* 10 Гц), 6,02 (1H, дд, 23-H, *J* 14 и 10 Гц); масс-спектр, *m/z* (интенсивность, %): 382 (*M*⁺, 0,4), 285(3), 270(3), 190(2), 169(2), 119(20), 117(23), 74(71), 73(20), 71(100), 59(90), 57(19), 45(100), 43(100), 42(54), 41(88).

Для диена (XII) т. пл. 168–174° С (из метанола): [α]_D²⁵ –50,8°; ИК-спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3360, 1025 и 1060; ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 0,70 (3H, с, 18-CH₃), 1,01 (3H, с, 19-CH₃), 1,04 (3H, д, 21-CH₃, *J* 6 Гц), 1,19 (6H, с, 26- и 27-CH₃), 2,12 (2H, д, 24-H₂, *J* 6 Гц), 3,39–3,79 (1H, м, 3-H), 5,36 (3H, м, 6-, 22- и 23-H); масс-спектр, *m/z* (интенсивность, %): 385(1), 382(1), 367(1), 342(33), 327(5), 324(10), 300(18), 273(6), 271(6), 255(17), 231(6), 213(6), 161(9), 159(12), 147(12), 145(15), 133(15), 107(18), 105(18), 95(19), 93(18), 91(14), 81(22), 69(28), 67(18), 59(100), 55(25), 45(27), 43(34). Найдено, %: С 80,45; Н 10,99. С₂₇H₄₄O₂. Вычислено, %: С 80,94; Н 11,07.

25-Оксипровитамин D₃ (II). К раствору 112 мг бис(циклопентадиенил)цирконийдихлорида и 70 мг диена (VII) в 4 мл ТНФ при перемешивании прибавили 0,15 мл 60% раствора бис(метоксэтоксид)дигидроалюмината натрия в толуоле и смесь кипятили в атмосфере аргона 2,5 ч. К реакционной смеси, охлажденной до 20° С, прибавили 0,1 мл ацетона и 0,17 мл раствора HCl в этаноле, затем смесь вылили в 5% раствор соляной кислоты и продукт экстрагировали хлороформом, содержащим 5% изопропанола. Выделенный продукт подвергли повторному восстановлению в тех же условиях и после кристаллизации из смеси хлороформ–гексан–метанол (19:20:1) выделили 52 мг (74%) провитамина (II) с т. пл. 187–190° С; ¹H-ЯМР (CDCl₃–CD₃OD, δ, м.д.): 0,63 (3H, с, 18-CH₃), 0,94

(3H, с, 19-CH₃), 0,98 (3H, д, 21-CH₃, *J* 5 Гц), 1,19 (6H, с, 26- и 27-CH₃), 4,59 (1H, м, 3α-H), 5,39 и 5,58 (2H, АВ-квартет, 6- и 7-Н, *J* 6 Гц).

25-Оксихолестерин (I). К раствору 50 мг диена (XII) в 3 мл смеси диоксан — уксусная кислота (50 : 1) прибавили 20 мг катализатора Адамса и гидрировали до поглощения 1 моль водорода. Продукт, выделенный после обычной обработки, кристаллизовали из смеси хлороформ — метанол (19 : 1) постепенным высаживанием гексаном. Выделили 22 мг (44%) 25-оксихолестерина (I) с т.пл. 178—180°С; ¹H-ЯМР (CDCl₃—CD₃OD, δ, м.д.): 0,68 (3H, с, 18-CH₃), 0,91 (3H, д, 21-CH₃, *J* 6 Гц), 1,00 (3H, с, 19-CH₃), 0,98 (3H, д, 21-CH₃), 1,19 (6H, с, 26- и 27-CH₃), 3,48 (1H, м, 3α-H), 5,34 (1H, д, 6-Н); масс-спектр, *m/z* (интенсивность %): 402(M⁺, 28), 384(1), 369(25), 351(15), 299(18), 273(53), 271(31), 255(20), 245(14), 231(14), 213(28), 161(29), 95(64), 81(64), 71(67), 69(73), 57(100), 55(74).

ЛИТЕРАТУРА

1. Omdahl J. L., DeLuca H. F. *Physiol. Revs.* 1973, v. 53, № 2, p. 327—372.
2. Яхимович Р. И. *Успехи химии*, 1980, т. 49, № 4, с. 706—732.
3. Яхимович Р. И. *Химия витаминов* Д. Киев: Наукова думка, 1978.
4. Piatak D. M., Wicha J. *Chem. Revs.* 1978, v. 78, № 3, p. 199—241.
5. Salmond W. G., Barta M. A., Havens J. L. *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, № 14, p. 790—792.
6. Eyley S., Williams D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1976, № 4, p. 731—736.
7. Сегаль Г. М., Торгов И. В. *Биоорган. химия*, 1979, т. 5, № 11, с. 1668—1676.
8. Arora A. S., Ugi I. K. In: Houben-Weyl *Methoden der organischen Chemie* / Ed. Müller E. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, B. V/1 b, S. 128.
9. Богословский Н. А., Литвинова Г. Е., Самохвалов Г. И. *Ж. общ. химии*, 1978, т. 48, № 4, с. 908—914.
10. Богословский Н. А., Литвинова Г. Е., Беккер А. Р., Филиппова Т. М., Самохвалов Г. И. *Ж. общ. химии*, 1978, т. 48, № 4, с. 897—902.
11. Salmond W. G. In: *Vitamin D. Basic research and its clinical application* / Ed. Norman A. W. Berlin—N. Y.: Walter de Gruyter, 1979, p. 25—31.
12. Salmond W. G., Soble M. C. *Tetrahedron Lett.*, 1977, № 17, p. 1695—1698.
13. Дьяченко А. П., Рудашевская Т. Ю., Корнева О. С., Штейншнейдер А. Я., Нефедов О. М. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1978, № 9, с. 2191—2195.

Поступила в редакцию
16.VII.1982

PARTIAL SYNTHESIS OF 25-HYDROXYCHOLESTEROL AND 25-HYDROXYPROVITAMIN D₃ BY THE CYCLOPROPYLCARBINYL REARRANGEMENT

MOISEENKOV A. M., CHESKIS B. A., SEMENOVSKY A. V., BOGOSLOVSKY N. A.,
LITVINOVA G. E., SAMOKHVALOV G. I., SEGAL G. M., TORGOV I. V.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences
of the USSR, Moscow; All-Union Vitamin Research Institute; M. M. Shemyakin
Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Starting from 20S-aldehydes of bisnorcholanic series, a new stereospecific synthesis of 25-hydroxycholesterol and 25-hydroxyprovitamin D₃ by the cyclopropylcarbinyл rearrangement has been developed.