



ПИСЬМА РЕДАКТОРУ

УДК 547.922'26.057

СИНТЕЗ АЛКИЛОВЫХ ЭФИРОВ ХОЛЕСТЕРИНА ИЗ ЦИКЛОХОЛЕСТЕРИНА

Мишарин А. Ю.

*Институт экспериментальной кардиологии,
Всесоюзный кардиологический научный центр АМН СССР, Москва*

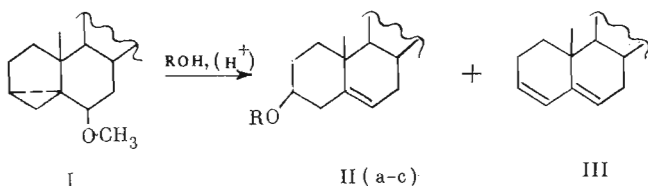
Алкиловые эфиры холестерина (3 β -алкоксихолест-5-ены) были найдены в сердечной мышце млекопитающих [1, 2]. Эти соединения применяются для изучения метаболизма холестерина и липопротеинов [3–5].

Известно несколько методов синтеза 3 β -алкоксихолест-5-енов: алколиз 3 β -тозилкоксихолест-5-ена (или 3 β -галогенхолест-5-енов), алкилирование холестерина алкилгалогенидами или алкилтозилатами, восстановление алкен-4-иловых эфиров холестерина [5–9].

В настоящем сообщении предлагается новый простой метод получения алкиловых эфиров холестерина из известного 3 α ,5 α -цикло-6 β -метоксихолестана (I) (схема 1).

Реакция циклохолестерина (I) с 5–7 эквивалентами спирта (150–170° С, 10–12 мин без растворителя) в присутствии кислотного катализатора (метансульфокислота, дауэкс 50 (H⁺)) приводит к простым эфирам холестерина (II) с выходом 65–70%.

Схема 1



Метод применим для получения 2 β -алкокси-, 3 β -алкенокси- и 3 β -(ω -гидроксиалкокси)холест-5-енов. Единственным побочным продуктом является 3,5-холестадиен (III) (15–20%), продукт термического разложения циклохолестерина (I) в присутствии кислоты.

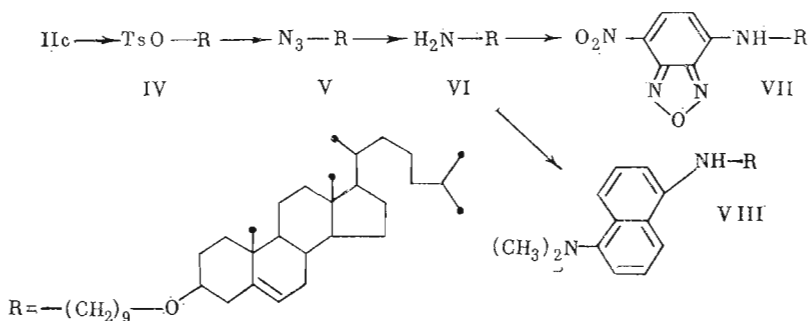
Цетиловый эфир холестерина (IIa, R=CH₃(CH₂)₁₅-). Т. пл. 56° С. Спектр ПМР (здесь и далее: спектры сняты на приборе WM 500, Bruker; CDCl₃, δ , м. д., J, Гц, внутренний стандарт — гексаметилдисилоксан): 3,112 (м, 1H, H-3); 5,332 (м, 1H, H-6); 0,666 (с, 3H, CH₃-18); 0,990 (с, 3H, CH₃-19); 0,904 (д, 3H, J 6,6, CH₃-21); 0,849 (д, 3H, J 6,6); 0,851 (д, 3H, J 6,6, CH₃C-25); 3,433 (м, 2H, OCH₂); 0,871 (т, 3H, J 6,7, CH₃ алкоксифрагмента).

Олеиловый эфир холестерина (IIв, R=CH₃(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₈-). Спектр ПМР: 3,110 (м, 1H, H-3); 5,330 (м, 1H, H-6); 0,664 (с, 3H, CH₃-18); 0,991 (с, 3H, CH₃-19); 0,907 (д, 3H, J 6,6, CH₃-21); 0,854 (д, 3H, J 6,6); 0,859 (д, 3H, J 6,6, CH₃C-25); 3,433 (дт, 2H, OCH₂); 5,335 (м, 2H, CH=CH); 0,872 (т, 3H, J 6,6, CH₃ 9(Z)-алкеноксифрагмента).

1-Гидроксинонил-9-овый эфир холестерина (IIс, R=HO(CH₂)₉-). Т. пл. 60° С. Спектр ПМР: 3,109 (м, 1H, H-3); 5,328 (м, 1H, H-6); 0,664

(с, 3H, CH₃); 0,987 (с, 3H, CH₃-19); 0,903 (д, 3H, J 6,6; CH₃-21); 0,850 (д, 3H, J 6,6); 0,854 (д, 3H, J 6,6; CH₃C-25); 3,430 (дт, 2H, J 6,6 и ~2, СОСН₂ ω-гидроксиалкоксифрагмента).

Для получения флуоресцирующих 3β-алкоксихолест-5-енов соединения (IIc) превращали в амин (VI) сульфонат-азидным методом. Тозилат (IV) получали обработкой оксифира (IIc) тозилхлоридом в пиридине с выходом, близким к количественному, а реакция тозилата (IV) с избытком азид лития в гексаметилфосфотриамиде приводила к азиду (V).



1-n-Толуолсульфонилоксинонил-9-овый эфир холестерина (IV). Спектр ПМР: 3,107 (м, 1H, H-3); 5,391 (м, 1H, H-6); 3,422 (м, 2H, СОСН₂); 4,005 (т, 2H, J 6,6, СОСН₂); 2,439 (с, 3H, CH₃-Ar); 7,730 (д, 2H, J 8,0, CH=CH); 7,777 (д, 2H, J 8,0, CH=CH).

1-Азидононил-9-овый эфир холестерина (V). Выход 81%. Спектр ПМР: 3,110 (м, 1H, H-3); 5,327 (м, 1H, H-6); 3,240 (т, 2H, J 6,6, NCH₂); 3,422 (м, 2H, СОСН₂). ИК (пленка): ν 2115 см⁻¹.

Восстановление азиды (V) алюмогидридом лития в эфирном растворе приводило к амину (VI), который без выделения превращали во флуоресцентные производные (VII) и (VIII) известными методами [10, 11].

1-(7'-Нитробензо-2'-окса-1',3'-диазол-4'-ил)аминононил-9-овый эфир холестерина (VII). Выход 67% в расчете на азид (V). Спектр ПМР: 3,110 (м, 1H, H-3); 5,327 (м, 1H, H-6); 0,665 (с, 3H, CH₃-18); 0,986 (с, 3H, CH₃-19); 0,904 (д, 3H, J 6,6; CH₃-21); 0,851 (д, 3H, J 6,6; CH₃C-25); 0,855 (д, 3H, J 6,6; CH₃C-25); 3,469 (м, 2H) и 3,438 (м, 2H) (ОСН₂ и NCH₂); 6,159 (д, 1H, J 8,5); 8,489 (д, 1H, J 8,5, бензофуразан). УФ (ацетон): λ_{max} 465 нм, lg ϵ 439.

1-(5'-Диметиламинонафталин-1'-сульфоил-)амидононил-9-овый эфир холестерина (VIII). Выход 71% в расчете на азид (V). Спектр ПМР: 3,102 (м, 1H, H-3); 5,325 (м, 1H, H-6); 0,665 (с, 3H, CH₃-18); 0,986 (с, 3H, CH₃-19); 0,904 (д, 3H, J 6,6; CH₃-21); 0,851 (д, 3H, J 6,6); 0,854 (д, 3H, J 6,6; CH₃C-25); 3,408 (м, 2H, ОСН₂); 2,881 (с, 6H, CH₃N); 8,530 (д), 8,270 (д), 7,555 (т), 7,514 (т), 7,717 (д), Σ 6H (дансил). УФ (ацетон): λ_{max} 337 нм, lg ϵ 4,39.

Все соединения выделены в хроматографически гомогенном состоянии, элементный анализ удовлетворителен.

Автор благодарен Н. Ф. Сепетову за регистрацию спектров ЯМР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Funasaki H., Gilbertson J. R. // J. Lipid Res. 1968. V. 9. № 6. P. 766-768.
2. Gilbertson J. R., Garlich H. H., Gelman R. A. // J. Lipid Res. 1970. V. 11. № 3. P. 201-203.
3. Stein Y., Stein O., Olivecrona T., Halperin G. // Biochim. et biophys. acta. 1985. V. 834. № 3. P. 336-345.
4. Stein O., Leitersdorf E., Olivecrona T., Stein Y. // Arteriosclerosis. 1986. V. 7. № 3. P. 381-384.
5. Halperin G., Gatt S. // Steroids. 1980. V. 35. № 1. P. 39-42.
6. Sripada P. K. // J. Lipid Res. 1986. V. 27. № 3. P. 352-353.
7. Halperin G., Stein O., Stein Y. // Methods Enzymol. 1986. V. 129. (Pt B). P. 816-848.

8. Клыкков В. Н., Михайлова Н. Ю., Серебренникова Г. А., Евстигнеева Р. П. // Биоорг. химия. 1979. Т. 5. № 6. С. 918–922.
9. Евстигнеева Р. П., Звонкова Е. Н., Серебренникова Г. А., Швец В. И. Химия липидов. М.: Химия, 1983. С. 129, 175–176.
10. Ghosh P. B., Whitehouse M. W. // Biochem. J. 1968. V. 108. № 1. P. 155–162.
11. Cassidy R. M., Le Gay D. S., Frei R. W. // J. Chromatog. Sci. 1974. V. 12. № 1. P. 85–89.

Поступило в редакцию
20.VI.1988

После доработки
29.VIII.1988

SYNTHESIS OF CHOLESTERYL ETHERS VIA CYCLOCHOLESTEROL

MISHARIN A. Yu.

*Institute of Experimental Cardiology, Cardiology Research Centre,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Moscow*

Alcoholysis of 3,5-cyclo-6 β -methoxycholestane (cyclocholesterol) in the presence of acid catalyst gave cholesteryl ethers in 65–70% yields. This procedure was used for synthesis of 3 β -alcoxy, 3 β -alkenoxy, 3 β -hydroxyalcoxy-cholest-5-enes and of cholesteryl ethers containing fluorescent chromophores.

Правила для авторов см. № 5, 7, 8, 9, 10—1988 г.

Технический редактор Рудницкая А. В.

Сдано в набор 21.11.88	Подписано к печати 30.12.88	Т-12894	Формат бумаги 70×108 $\frac{1}{4}$
Высокая печать	Усл.-печ. л. 12,6	Усл. кр.-отг. 11,6 тыс.	Уч.-изд. л. 14,5
	Тираж 904 экз.	Зак. 2279	Бум. л. 4,5
		Цена 1 р. 80 к.	

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Наука»,
103717 ГСП, Москва, К-62, Подсосенский пер., 21
2-я типография издательства «Наука», 121099, Москва, Г-99, Шубинский пер., 6