



УДК 547.92:615.857.061.2

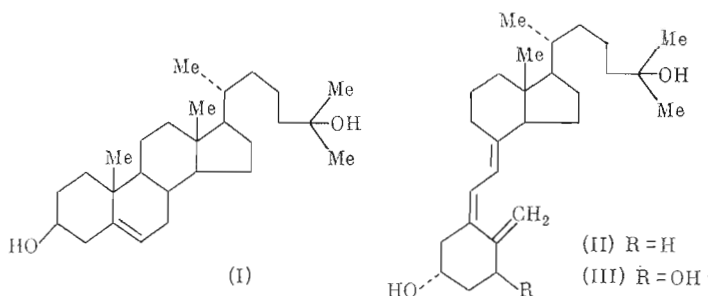
ПОЛУЧЕНИЕ 25-ОКСИХОЛЕСТЕРИНА И 24R,
25-ДИОКСИХОЛЕСТЕРИНА

Сегаль Г. М., Торгов И. В.

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

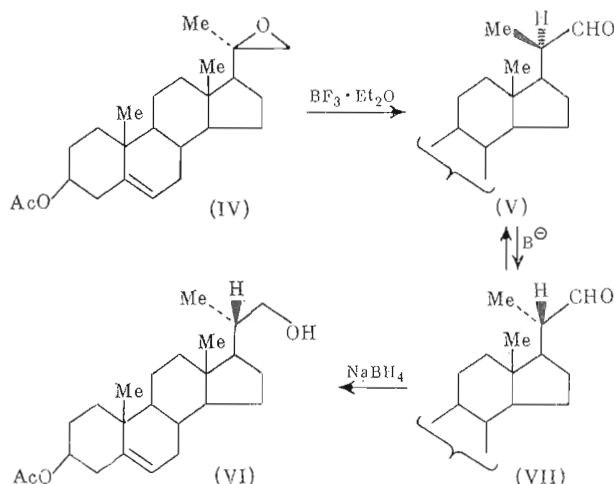
Исходя из ацетата 3 β -оксисборного альдегида осуществлен синтез 6 β -метокси-3 α ,5 α -цикло-22,24-хolestадина, использованного для получения метилового эфира *i*-хolestерина, 25-оксихolestерина и 24R,25-диоксихolestерина. Два последних соединения являются ключевыми продуктами в синтезе высокоактивных метаболитов витамина D₃ и гормонов лявнки насекомых ряда экдизона.

25-Оксихolestерин (I) является важным промежуточным соединением при получении метаболитов витамина D₃ — 25-оксихолекальциферола (II) и 1,25-диоксихолекальциферола (III), — обладающих значительно более высоким физиологическим действием, чем витамин D₃ [1]. Описан ряд синтезов стерина (I), в которых исходят главным образом из стигмастерина [2—10].



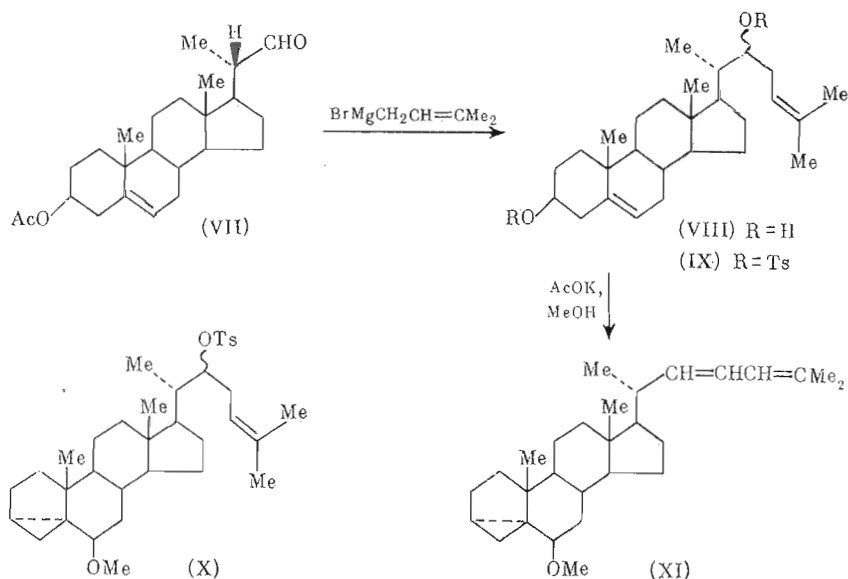
Нами ранее был разработан удобный метод получения ацетата 20R-3 β -оксисбор-5-хolest-24-аля (V) путем изомеризации легко доступного оксирана (IV) действием эфира трифтористого бора [11]. Альдегид (V), имеющий не природную ориентацию при C20, легко изомеризуется при действии метилата натрия в метаноле с образованием равновесной смеси 20R- и 20S-изомеров (V и VII). Процесс изомеризации может быть легко прослежен с помощью спектров ¹H-ЯМР, так как изомеры (V) и (VII) имеют различные сигналы протонов 18-CH₃ (синглеты при 0,69 и 0,73 м.д. соответственно), 22-CH₃ (дублеты при 1,03 и 1,12 м.д.) и альдегидной группы (дублеты при 9,53 и 9,56 м.д., J 4,8 и 3,4 Гц). Из измерения интенсивностей сигналов альдегидных протонов следует, что соотношение изомеров в смеси составляет 1 : 1. Препаративной хроматографией этой смеси

на силикагеле удалось выделить индивидуальный 20*S*-изомер (VII), который обладает природной ориентацией при C20 и может быть использован в синтезе стерина (1). Физико-химические данные для альдегида (VII) полностью соответствуют данным, описанным в литературе [12]. Кроме того, чистота альдегида (VII) была подтверждена его восстановлением боргидридом натрия до известного 3-ацетата биснор-5-холан-3β, 21-диола [13].



При взаимодействии альдегида (VII) с γ,γ -диметилаллилмагнибромидом с хорошим выходом образовалась смесь 22*S*- и 22*R*-изомеров 5,24-холестадиен-3β, 22-диола (VIII), которая была использована для следующей стадии без разделения на индивидуальные компоненты. Прямое отщепление 22-ОН-группы в диоле (VIII) приводило к образованию сложной смеси продуктов дегидратации. Поэтому мы в дальнейшем применили метод временной защиты 3β-оксигруппы и 5(6)-двойной связи путем трансформации диола (VIII) в соответствующее *i*-производное.

Для получения последнего диол (VIII) был обработан избытком тозилхлорида, и при этом гладко образовался дитозилат (IX). Применение меньшего количества тозилхлорида приводило к смеси соединений (по данным ТСХ, не менее трех продуктов). Мы ожидали, что при перегруппировке



дитозилата (IX) образуется тозилат циклостероида (X), в котором далее можно было бы удалить тозилый остаток в положении 22. Однако в условиях образования *i*-стероида происходило одновременное элиминирование из боковой цепи элементов *n*-толуолсульфокислоты, что сразу приводило к диену (XI). Это направление образования двойной связи, которое, очевидно, было облегчено наличием в боковой цепи 24(25)-двойной связи, произошло без обращения конфигурации при C20, что было подтверждено последующими превращениями.

Так, при действии *n*-толуолсульфокислоты в водном диоксиде *i*-диен (XI) перегруппировывался в смесь 22*Z*- и 22*E*-изомеров 5,22,24-холестатриен-3β-ола (XIII) и (XV), которая после ацетилирования была разделена хроматографированием на силикагеле, содержащем 5% AgNO₃. При этом в качестве основного продукта был выделен ацетат 22*E*-изомера (XIV) с т.пл. 132–134° С, а минорным компонентом являлся 22*Z*-изомер (XII) с т.пл. 92–94° С.

Оба изомера (XII и XIV) синтезировались ранее более трудным путем с применением реакции Виттига [13]. Полученные нами данные УФ-, ЯМР- и масс-спектров для этих соединений хорошо соответствуют приведенным в работе [13] и резко отличаются от соответствующих данных для соединений 20*R*-ряда [14].

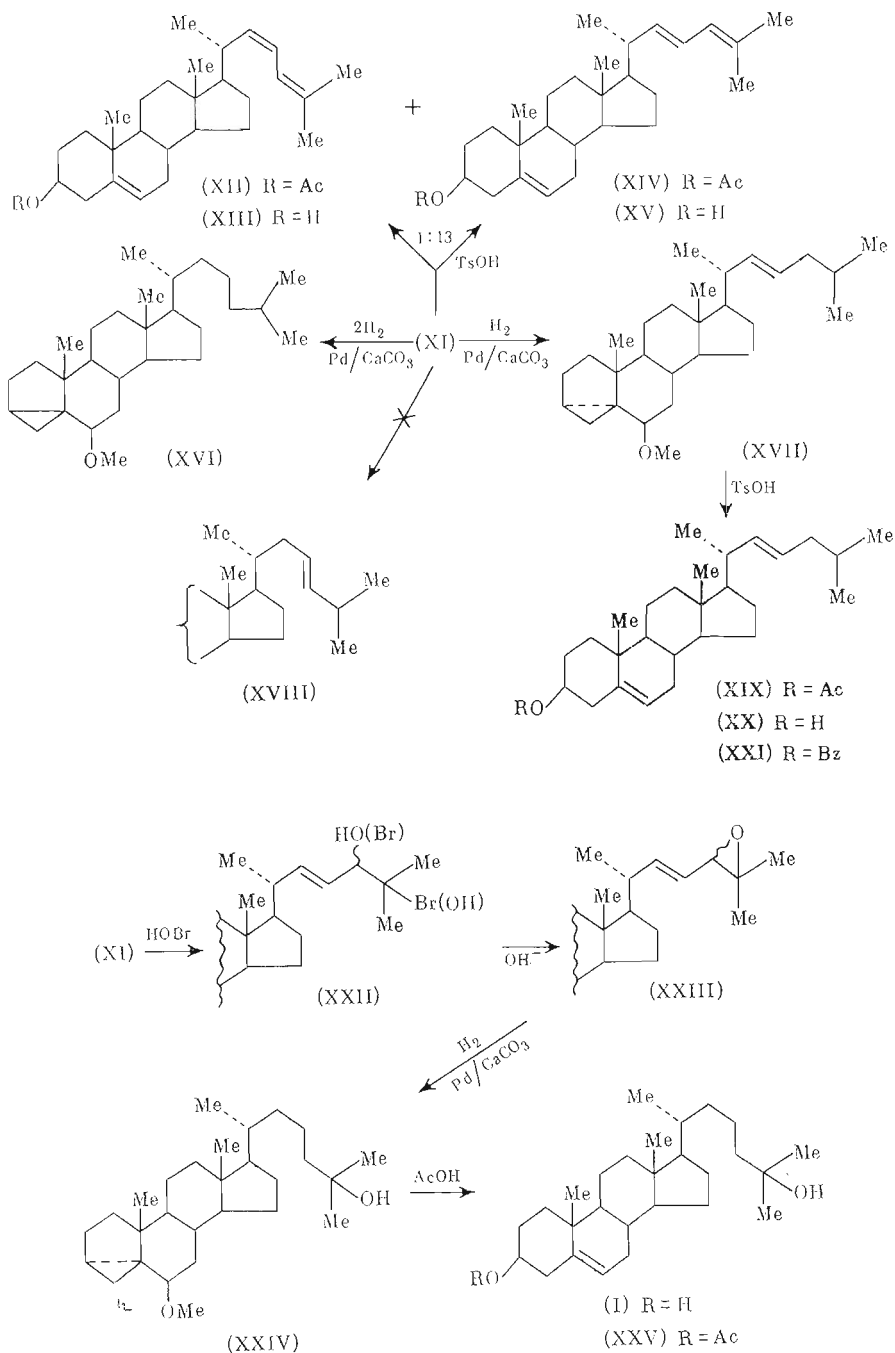
Так как ориентация при 22(23)-двойной связи не играла большой роли в синтезе 25-оксихолестерина (I), мы использовали смесь изомеров диена (XI) для дальнейших трансформаций без их разделения. При исчерпывающем гидрировании диена (XI) над 10% Pd/CaCO₃ в этилацетате с выходом до 90% образовался известный метиловый эфир *i*-холестерина (XVI) [15]. Если же гидрирование прекращали после поглощения 1 моль водорода, образовывалась смесь соединений, из которой хроматографированием на силикагеле с выходом 63% удавалось выделить индивидуальный дигидропродукт (XVII). Как оказалось, это соединение при обработке *n*-толуолсульфокислотой в водном диоксиде с последующим ацетилированием гладко переходило в ацетат 5,22-холестадиен-3β-ола (XIX). В спектре ЯМР последнего отмечен двухпротонный мультиплет с центром при 5,51 м.д., имеющий J_{22-23} 15 Гц, что согласуется с *E*-конфигурацией двойной связи в боковой цепи ацетата (XIX) и соответственно дигидросоединения (XVII).

5,22*E*-Холестадиен-3β-ол (XX), отвечающий ацетату (XIX), был выделен ранее из морских водорослей [16–18], краба *Paralithodes camtschatica* [19] и насекомого *Blattella germanica* [20, 21].

Среди продуктов частичного гидрирования Δ²³-изомер (XVIII) не обнаружен. Таким образом, гидрирование идет главным образом по пути 1,2-присоединения и затрагивает в первую очередь более удаленную от стероидного ядра двойную связь. Аналогичные наблюдения были сделаны ранее [10].

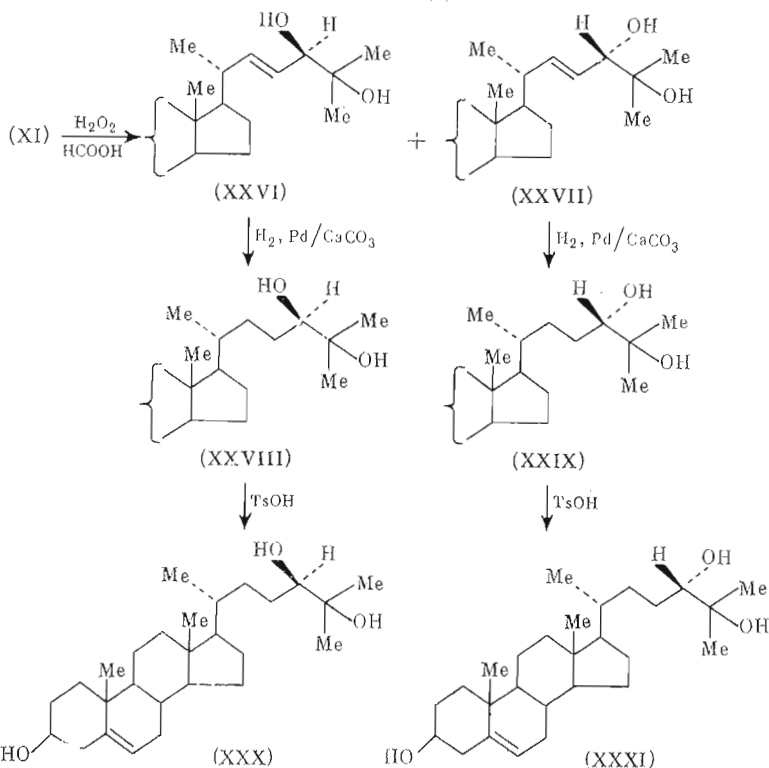
Такая же направленность присоединения имела место и в случае электрофильной реакции диена (XI) с *N*-бромацетамидом в присутствии следов HClO₄ в 80% диоксиде. При этом образовалась смесь изомерных бромгидринов (XXII), обработкой которых NaOH в водном метаноле удалось получить эпоксид (XXIII). По-видимому, тот же эпоксид был получен ранее прямым окислением диена (XI) надуксусной кислотой в хлористом метиле в присутствии ацетата натрия [10]. Гидрирование эпоксида (XXIII) над 10% Pd/CaCO₃ в этилацетате привело с высоким выходом к 25-оксипроизводному (XXIV), идентичному во всех отношениях известному образцу [7]. Кипячением соединения (XXIV) с ледяной уксусной кислотой был получен с выходом 94% 3-ацетат 25-оксихолестерина (XXV), который был омылен с помощью поташа в водном метаноле в известный 25-оксихолестерин (I) [7, 9].

Получение соединения (XI) позволило осуществить также синтез стероидов, имеющих 24-оксигруппу. Известен ряд природных соединений, та



ких, как лиофилигеновая кислота [22, 23], лиофоловая кислота [24], а также метаболиты витамина D₃—24,25-дигидроксиэргостерин [25—28] и 1,24,25-тригидроксиэргостерин [26, 29], в молекуле которых присутствует 24R-оксигруппа. Имеются также данные, что 24R-оксипроизводные стероидов способны резко усиливать ассимиляцию белков в организме млекопитающих при добавлении их в незначительных количествах к корму [30].

В обычных путях синтеза такого рода соединений используют мало доступные производные десмостерина, имеющие 24(25)-двойную связь [31, 32]. Эти пути достаточно сложны и многостадийны.



В нашем случае при окислении диена (XI) с помощью 30% перекиси водорода в 98% муравьиной кислоте при комнатной температуре образовалась смесь 24*R*- и 24*S*-диолов (XXIV) и (XXVII), которая без разделения была подвергнута гидрированию над 10% Pd/CaCO₃. Образующуюся смесь дигидропроизводных (XXVIII, XXIX) удалось разделить ТСХ на силикагеле в системе хлористый метилен + 2% этилацетата. Перегруппировка обоих изомерных дигидропроизводных при нагревании с *n*-толуолсульфокислотой в водном диоксиде привела к образованию известных 24*R*, 25-диоксихолестерина (XXX) и 24*S*, 25-диоксихолестерина (XXXI). Оба изомерных диола (XXX) и (XXXI) ранее были получены иным путем, а их конфигурация строго подтверждена данными кругового дихроизма и рентгеноструктурного анализа [29].

Экспериментальная часть

ИК-спектры измерены на приборе UR-20 в таблетках с KBr (если не указано иначе), УФ-спектры — на приборе Spesord UV VIS в этиловом спирте, спектры ¹H-ЯМР — на спектрометре Varian XL-100 в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан, сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет. Масс-спектры получены на приборе MX-1309 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ.

Изомеризация 20R-альдегида (V). К раствору 2,6 г 20*R*-альдегида (V) в 100 мл абсолютного метанола при комнатной температуре и в токе аргона прибавили раствор метилата натрия, приготовленный из 0,9 г Na и 20 мл метанола. Смесь перемешивали 30 мин и после обычной обработки и ацетилирования выделили 2,4 г смеси альдегидов (V и VII) в виде масла, которое разделили ТСХ на силикагеле в системе петролейный эфир — эфир (9 : 1). Из зоны с *R_f* 0,35 выделили 1,02 г 20*S*-альдегида (VII) с т. пл. 114—115° С (из петр. эфира) (ср. [12]), ¹H-ЯМР (δ, м.б.): 0,73 (3H, с,

18-CH₃), 1,00 (3H, с, 19-CH₃), 1,12 (3H, д, 22-CH₃, 6,5 Гц), 2,05 (3H, с, CH₃COO), 4,6 (1H, м, 3 α -H), 5,40 (1H, д, 6-H), 9,56 (1H, д, CHO, J 3,4 Гц).

Оставшуюся часть продукта повторно обработали, как указано выше, что дало возможность выделить дополнительно еще 0,4 г альдегида (VII).

Увеличение масштаба эксперимента по неизвестным причинам приводит к резкому снижению выхода 20S-альдегида (VII).

3-Ацетат биснор-5-холан-3 β ,22-диола (VI). К раствору 0,8 г 20S-альдегида (VII) в 55 мл метанола, охлажденному до 5° С, в течение 30 мин прибавляли раствор 0,7 г боргидрида натрия в 10 мл метанола. Перемешивание продолжили еще 1 ч, к реакционной смеси прибавили воду и продукт экстрагировали эфиром. После обычной обработки экстракта и кристаллизации из метанола получили 0,61 г ацетата (VI) с т. пл. 157,5--159,5° С (ср. [13]); ИК (ν , см⁻¹): 3662, 3512 (широкая полоса) (группы OH), 1731 и 1265 (группа AcO); ¹H-ЯМР (δ , м.д.): 0,71 (3H, с, 18-CH₃), 1,03 (3H, с, 19-CH₃), 1,05 (3H, д, 22-CH₃), 2,02 (3H, с, CH₃COO), 3,31-3,78 (2H, м, CH₂O), 4,2-4,7 (1H, м, 3 α -H), 5,38 (1H, д, 6-H).

22S- и 22R-холеста-5,24-диен-3 β ,22-диола (VIII). К раствору β , β -диметилаллилбромид в 75 мл абс. ТГФ при охлаждении льдом и перемешивании прибавляли по каплям в течение 1,5 ч раствор 3,74 г 20S-альдегида (VII) в 25 мл ТГФ. Смесь перемешивали еще 2 ч при охлаждении, затем кипятили 3 ч и после охлаждения вылили на лед, смешанный с избытком хлористого аммония. Продукт экстрагировали эфиром и получили 2,52 г (63%) смеси изомеров (VIII) — масло, которое при стоянии частично кристаллизуется; ИК (ν , см⁻¹): 3600-3430 (широкая полоса, группы OH), 790 и 733 (двойные связи).

Дитозилат (IX). Раствор 2,5 г смеси диолов (VIII), 2,74 г тозилхлорида в 60 мл сухого пиридина выдерживали 7 сут в темноте при комнатной температуре. После обычной обработки выделяли 4,12 (9%) маслообразного дитозилата (IX), который использовали без дальнейшей очистки; ИК (ν , см⁻¹): 1170-1145 (широкая полоса, -SO₂O-).

i-Диен (XI). Раствор 4,0 г дитозилата (X) и 2,2 г ацетата калия в 100 мл абсолютного метанола кипятили 15 ч, затем разбавили 250 мл воды и продукт экстрагировали гексаном. После обычной обработки получили 2,14 г (95%) маслообразного диена (XI), являющегося смесью E- и Z-изомеров; ИК (ν , см⁻¹): 1600 и 1645 (диен); масс-спектр, *m/e*: 394 (*M*⁺, 100%), 379 (*M*⁺ - CH₃, 10%), 362 (*M*⁺ - CH₃OH, 71%), 285 (*M*⁺ - боковая цепь, 43%), 270 (5%), 253 (*M*⁺ - CH₃OH - боковая цепь, 27%). Попытка установить соотношение E- и Z-изомеров с помощью ЯМР-спектра не привела к определенным результатам вследствие трудностей отнесения сигналов в области олефиновых протонов.

Ацетаты 22E- и 22Z-холеста-5,22,24-триен-3 β -олов (XIV и XII). Раствор 2,0 г *i*-диена (XI) в 75 мл 60% диоксана кипятили 1 ч в присутствии 0,1 г *n*-толуолсульфокислоты. Смесь после охлаждения разбавили 200 мл воды и экстрагировали хлористым метиленом. После обычной обработки выделили 1,4 г смеси триенолов, которую ацетилировали уксусным ангидридом в пиридине обычным образом. Выделено 1,38 г смеси ацетатов (XII и XIV) — масло, которое разделили ТСХ на силикагеле, содержащем 5% AgNO₃ (бензол — гексан, 3:7). Из зоны с *R_f* 0,3 выделили 1,1 г ацетата (XIV) с т. пл. 132-134° С (из эфира — MeOH) (ср. [14]).

УФ: λ_{max} 233 (плечо, lg ϵ 4,45), 241 (lg ϵ 4,48) и 248 нм (плечо, lg ϵ 4,33); ¹H-ЯМР (δ , м.д.): 0,72 (3H, с, 18-CH₃), 1,02 (3H, с, 19-CH₃), 0,996 и 1,11 (д, каждый интенсивностью в 1,5H, 21-CH₃), 1,73 (6H, с, 26 и 27-CH₃), 2,02 (3H, с, CH₃COO). Масс-спектр, *m/e*: 424 (*M*⁺, 12%), 364 (*M*⁺ - AcOH, 22%), 315 (100%), 255 (51%), 109 (97%). Найдено, %: С 81,87; Н 10,14. С₂₉H₄₄O₂. Вычислено, %: С 82,02; Н 10,44.

Из зоны с *R_f* 0,5 выделили 85 мг ацетата (XII) с т. пл. 92-94° С (из эфира — MeOH) (ср. [14]); УФ: λ_{max} 234 (плечо, lg ϵ 4,32), 241 (lg ϵ

4,35), 247 нм (плечо, $\lg \epsilon$ 4,2); $^1\text{H-NMR}$ (δ , м.д.): 0,7 (3H, с, 18- CH_3), 1,02 (3H, с, 19- CH_3), 0,995 и 1,11 (д, 21- CH_3), 1,74 (3H, с, 26- или 27- CH_3), 1,80 (3H, с, 27- или 26- CH_3), 2,02 (3H, с, CH_3COO).

Омыление ацетата (XIV). Кипятили 30 мин 50 мг ацетата (XIV) в 10 мл 2% раствора поташа в 90% метаноле, получили 34 мг 5,22E, 24-холестатриен-3 β -ола (XV) с т. пл. 114–115° С (из водного ацетона) (ср. [14]); масс-спектр, m/e : 382 ($M^+ - \text{CH}_3$, 1%), 364 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 2%), 300 (49%), 271 (100%), 253 (21%), 109 (79%).

Омыление ацетата (XII). При омылении 60 мг ацетата (XII) в условиях, указанных выше, получили 39 мг 5,22Z, 24-холестатриен-3 β -ола (XIII) с т. пл. 132–134,5° С (из MeOH) (ср. [14]); УФ: λ_{max} 233 (плечо, $\lg \epsilon$ 4,49), 240 ($\lg \epsilon$ 4,51), 246 нм (плечо, $\lg \epsilon$ 4,4); $^1\text{H-NMR}$ (δ , м.д.): 0,71 (3H, с, 18- CH_3), 1,01 (3H, с, 19- CH_3), 1,10 (3H, д, 21- CH_3 , J 7 Гц), 1,74 (6H, с, 26- и 27- CH_3); масс-спектр, m/e : 382 (M^+ , 30%), 367 (1%), 364 (2%), 300 (63%), 271 (100%), 253 (35%), 109 (88%), 82 (78%).

*Гидрирование *i*-диена (XI)*. а) 0,2 г диена (XI) гидрировали над 10% Pd/CaCO₃ в 20 мл этилацетата до полного прекращения поглощения водорода. Катализатор отфильтровали, промыли на фильтре дополнительным количеством растворителя. Из фильтрата выделили 0,18 г 6 β -метокси-3 α ,5 α -циклохлестана (XVI) с т. пл. 78–79° С (из метанола) (ср. [15]).

б) 0,5 г диена (XI) гидрировали в аналогичных условиях до поглощения 1 моль водорода. После обычной обработки выделили 0,46 г масла, содержащего главным образом *i*-стероид (XVII), хроматографированием которого на силикагеле с помощью гексана удается выделить 0,32 г индивидуального *i*-стероида (XVII), масло; ИК (ν , см⁻¹): 1143 (простая эфирная связь), 965 (*транс*-олефин).

Перегруппировкой 0,3 г стероида (XVII) в условиях получения ацетатов (XII) и (XIV) получили 0,22 г ацетата (XIX) с т. пл. 126–128° С (из MeOH) (ср. [18]); $^1\text{H-NMR}$ -спектр (δ , м.д.): 0,70 (3H, с, 18- CH_3), 1,02 (3H, с, 19- CH_3), 0,95 и 1,05 (3H, д, 21- CH_3), 0,81 и 0,91 (два синглета по 3H, 26- и 27- CH_3), 2,02 (3H, с, CH_3COO), 5,51 (1H, м, J 15 Гц).

Щелочным омылением ацетата (XIX), как это указано выше, получили 5,22E-холестадиен-3 β -ол (XX) с т. пл. 134–136° С (из бензола – MeOH, 1:10) (ср. [18]); ИК (ν , см⁻¹): 3400 (группа OH), 970 (*транс*-олефин), 840 и 798 (*цис*-олефин); масс-спектр, m/e : 384 (M^+ , 100%), 369 ($M^+ - \text{CH}_3$, 18%), 366 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 26%), 351 ($M^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$, 15%), 273 (41%), 255 (89%).

Бензоилирование 5,22E-холестадиен- β -ола (XX) по Шоттен – Бауману привело к соответствующему бензоату (XXI) с т. пл. 144–145° С (бензол – метанол, 1:15) (ср. [18]).

Бромгидрин (XXII). К раствору 1,2 г диена (XI) в 30 мл 80% диоксиана прибавили 0,1 мл 5% HClO₄, и смесь охладили до 5° С. Осторожно, порциями при перемешивании прибавили 0,43 г N-бромацетамида и выдерживали при той же температуре 3 ч, затем прибавили 150 мл воды и продукт экстрагировали хлороформом. После обычной обработки выделили 1,12 г (75%) смеси бромгидринов (XXII) – масло, которое использовали далее без очистки.

Эпоксид (XXIII). К раствору 1,12 г полученного выше бромгидрина (XXII) в 20 мл метанола прибавили при охлаждении льдом 3 мл 5% NaOH, перемешивали 3,5 ч и затем разбавили водой. Экстракцией хлороформом выделили 0,69 г (74%) эпоксида (XXIII) – масло, которое, по видимому, является смесью 22E- и 22Z-изомеров (XXIII).

6 β -Метокси-3 α ,5 α -циклохлестан-25-ол (XXIV). Раствор 0,55 г эпоксида (XXIII) в 30 мл этилацетата гидрировали при комнатной температуре над 10% Pd/CaCO₃ до поглощения 2 моль H₂ и обычным путем выделили 25-оксипроизводное (XXIV) с выходом 0,32 г и т. пл. 155–156° С (из ацетонитрила) (ср. [7]); ИК (ν , см⁻¹, в пласте с вазелиновым маслом): 3610 (OH), 1098 и 1080; $^1\text{H-NMR}$ (δ , м.д.): 3,29 (3H, с, OCH₃), 2,74 (1H, т,

$>$ СНОН₃, J 2,5 Гц), 1,19 (6H, с, 26- и 27-СН₃), 1,02 (3H, с, 19-СН₃), 0,90 (3H, д, 21-СН₃, J 7 Гц), 0,70 (3H, с, 18-СН₃). Найдено, %: С 82,43; Н 9,23. С₂₃Н₃₈О₂. Вычислено, %: С 82,71; Н 9,42.

3-Ацетат 25-оксихолестерина (XXV). Раствор 0,25 г оксипроизводного (XXIV) кипятили 10 мин в 15 мл ледяной уксусной кислоты. После обычной обработки и кристаллизации из ацетона получили 0,24 г (90%) 3-ацетата (XXV) с т. пл. 138–139° С (ср. [7]); ИК (ν, см⁻¹, в пасте с вазелиновым маслом): 3610 (ОН), 1724 и 1265 (СН₂СОО); ¹Н-ЯМР (δ, м.д.): 0,68 (3H, 18-СН₃), 0,91 (3H, д, 21-СН₃, J 7 Гц), 1,01 (3H, с, 19-СН₃), 1,21 (6H, с, 26- и 27-СН₃), 2,02 (3H, с, СН₃СОО), 4,55 (1H, м, 3α-Н), 5,34 (1H, д, 6-Н); масс-спектр, m/e ; пик молекулярного иона отсутствует, 384 (M^+ – СН₃СООН, 100%), 369 (384 – СН₃, 15%), 366 (384 – Н₂О, 23%), 351 (384 – СН₃ – Н₂О, 64%), 255 (78%). Найдено, %: С 78,12; Н 10,65. С₂₃Н₄₈О₃. Вычислено, %: С 78,32; Н 10,88.

25-Оксихолестерин (I). Раствор 0,1 г ацетата (XXV) в 5 мл метанола, содержащего 20 мг NaOH, оставили при комнатной температуре на 12 ч. После обычной обработки выделили 85 мг 25-оксихолестерина (I) с т. пл. 179–180° С (из метанола) (ср. [9]); ИК (ν, см⁻¹, в пасте с вазелиновым маслом): 3610 (ОН), 1047, 1012; ¹Н-ЯМР (δ, м.д.): 0,68 (3H, с, 18-СН₃), 0,91 (3H, д, 21-СН₃, J 7 Гц), 1,01 (3H, с, 19-СН₃), 1,20 (6H, с, 26- и 27-СН₃), 3,45 (1H, м, 3α-Н), 5,34 (1H, д, 6-Н).

Окисление диена (XI) надмуравьиной кислотой. К раствору 1,1 г диена (XI) в 15 мл 98% муравьиной кислоты прибавили при комнатной температуре 1,5 мл 30% перекиси водорода. Смесь перемешивали 12 ч и разбавляли эфиром. После промывки водой и обычной обработки получили 1,1 г смеси гликолей (XXVI) и (XXVII) в виде масла.

Гидрирование смеси гликолей (XXVI) и (XXVII). Раствор 1,0 г смеси гликолей (XXVI) и (XXVII) в 30 мл этилацетата гидрировали над 10% Pd/CaCO₃ и после обычной обработки выделили 0,98 г смеси дигидропродуктов (XXVIII) и (XXIX), которую разделили многократной ТСХ на силикагеле в системе хлористый метилен + 2% этилацетата. Из зоны с R_f 0,38 выделили 0,38 г 24R-диола (XXVIII) с т. пл. 143–144° С (из метанола); ИК (ν, см⁻¹): 3600–3300 (широкая полоса, группы ОН), 1120 (простая эфирная связь); $[\alpha]_D^{20} +62^\circ$ (с 1,01; MeOH) (ср. [29]).

Из зоны с R_f 0,5 выделили 0,23 г 24S-диола (XXIX) с т. пл. 167–168,5° С (из MeOH), $[\alpha]_D^{20} +39^\circ$ (с 1,04; MeOH) (ср. [29]). ИК (ν, см⁻¹): 3600–3430 (широкая полоса, группы ОН), 1117 (простая эфирная связь).

24R,25-Диоксихолестерин (XXX). Обработка 0,3 г 24R-диола (XXVIII) *n*-толуолсульфокислотой в водном диоксане, как это указано при получении стероидов (XIV) и (XV), привела к 0,18 г 24R,25-диоксихолестерина (XXX) с т. пл. 201–202° С (из MeOH), $[\alpha]_D^{20} -10,6^\circ$ (с 1,0; MeOH) (ср. [29]); масс-спектр, m/e : 418 (M^+ , 2%), 403 (M^+ – СН₃, 2%), 400 (M^+ – Н₂О, 100%), 382 (M^+ – 2Н₂О, 53%), 359 (M^+ – С₃Н₇О, 37%), 274 (88%), 253 (25%). Найдено, %: С 77,34; Н 11,16. С₂₇Н₄₆О₃. Вычислено, %: С 77,46; Н 11,08.

24S,25-Диоксихолестерин (XXXI). Аналогичным образом из 0,15 г 24S-диола (XXIX) получили 78 мг 24S,25-диоксихолестерина (XXXI) с т. пл. 195–197° С (из MeOH), $[\alpha]_D^{20} -47^\circ$ (с 1,01; MeOH) (ср. [29]); масс-спектр, m/e : 418 (M^+ , 4%), 403 (M^+ – СН₃, 2%), 400 (M^+ – Н₂О, 100%), 382 (M^+ – 2Н₂О, 45%), 359 (M^+ – С₃Н₇О, 38%), 274 (78%), 253 (27%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Omdahl J. L., DeLuca H. F. (1973) *Physiol. Revs.*, **53**, 327–372.
2. Blunt J. W., DeLuca H. F. (1969) *Biochemistry*, **8**, 671–675.
3. Holkes S. J., Vliet N. P. van (1969) *Rec. trav. chim.*, **88**, 1080–1083.
4. Campbell J. A., Squires D. M., Babcock J. C. (1969) *Steroids*, **13**, 567–577.
5. Morisaki M., Rubio-Lightbourn J., Ikekawa N., Takeshita T. (1973) *Chem. and Pharm. Bull.*, **21**, 457–463.

6. Rotman A., Mazur Y. (1974) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 45.
7. Partridge J. J., Faber S., Uskoković M. R. (1974) *Helv. chim. acta*, **57**, 764-771.
8. Narwid T. A., Cooney K. E., Uskoković M. R. (1974) *Helv. chim. acta*, **57**, 771-781.
9. Salmond W. G., Maisto K. D. (1977) *Tetrahedron Lett.*, 987-988.
10. Salmond W. G., Sobala M. C. (1977) *Tetrahedron Lett.*, 1695-1698.
11. Сыдыков Ж. С., Сегаль Г. М. (1976) *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2581-2584.
12. Tsuda K., Sakai K. (1961) *Chem. and Pharm. Bull.*, **9**, 529-532.
13. Sucrow W., Slopianka M., Caldeira P. P. (1975) *Chem. Ber.*, **108**, 1101-1110.
14. Natchins R. F. N., Thompson M. J., Svoboda J. A. (1970) *Steroids*, **15**, 113-130.
15. Freiberg L. A. (1965) *J. Org. Chem.*, **30**, 2476-2479.
16. Tsuda K., Akagi S., Kishida Y. (1957) *Science*, **126**, 927-932.
17. Tsuda K., Akagi S., Kishida Y. (1958) *Chem. and Pharm. Bull.*, **6**, 101-109.
18. Tsuda K., Sakai K., Tanabe K., Kishida Y. (1960) *J. Amer. Chem. Soc.*, **82**, 1442-1443.
19. Idler D. R., Wiseman P. (1968) *Comp. Biochem. and Physiol.*, **26**, 1113-1117.
20. Clark A. J., Block K. (1959) *J. Biol. Chem.*, **234**, 2589-2594.
21. Clayton R. B. (1960) *J. Biol. Chem.*, **235**, 3421-3426.
22. Sakakibara J., Hotta Y., Yasue M., Itaka Y., Hamazaki K. (1971) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 839.
23. Sakakibara J., Hotta Y., Yasue M. (1975) *J. Pharm. Soc. Jap.*, **95**, 911-919.
24. Sakakibara J., Hotta Y., Yasue M. (1975) *J. Pharm. Soc. Jap.*, **95**, 1985-1991.
25. Holick M. F., Schnoes H. K., DeLuca H. F., Gray R. W., Boyle I. T. (1972) *Biochemistry*, **11**, 4251-4255.
26. Tanaka Y., DeLuca H. F., Ikekawa N., Morisaki M., Koizumi N. (1975) *Arch. Biochem. and Biophys.*, **170**, 620-626.
27. Holick M. F., Kleiner-Bossaller A., Schnoes H. K., Kasten P. M., Boyle I. T., DeLuca H. F. (1973) *J. Biol. Chem.*, **248**, 6691-6696.
28. Lam H. Y., Schnoes H. K., DeLuca H. F., Chen T. C. (1973) *Biochemistry*, **12**, 4851-4855.
29. Partridge J. J., Toome V., Uskoković M. R. (1976) *J. Amer. Chem. Soc.*, **98**, 3739-3741.
30. Патент Японии № 7220, 947; С. А. 79, 41178р (1973).
31. Seki M., Rubio-Lightbourn J., Morisaki M., Ikekawa N. (1973) *Chem. and Pharm. Bull.*, **21**, 2783-2785.
32. Redel J., Bell P., Delbarre F., Kodicek E. (1974) *Compt. rend. Acad. sci., Ser. D*, **278**, 529-531.

Поступила в редакцию
12.II.1979

PREPARATION OF 25-HYDROXYCHOLESTEROL AND 24R,25-DIHYDROXYCHOLESTEROL

SEGAL G. M., TORGOV I. V.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

Starting from 3 β -acetoxybisnorcholesterol, 6 β -methoxy-3 α ,5 α -cyclocholest-22,24-diene has been synthesized. This diene had been used to obtain *i*-cholesterol methyl ether, 25-hydroxycholesterol and 24R,25-dihydroxycholesterol, the latter two being the intermediates in the synthesis of vitamin D metabolites and edysones.