

С. И. Селиванов, С. Н. Морозкина, А. Г. Шавва*

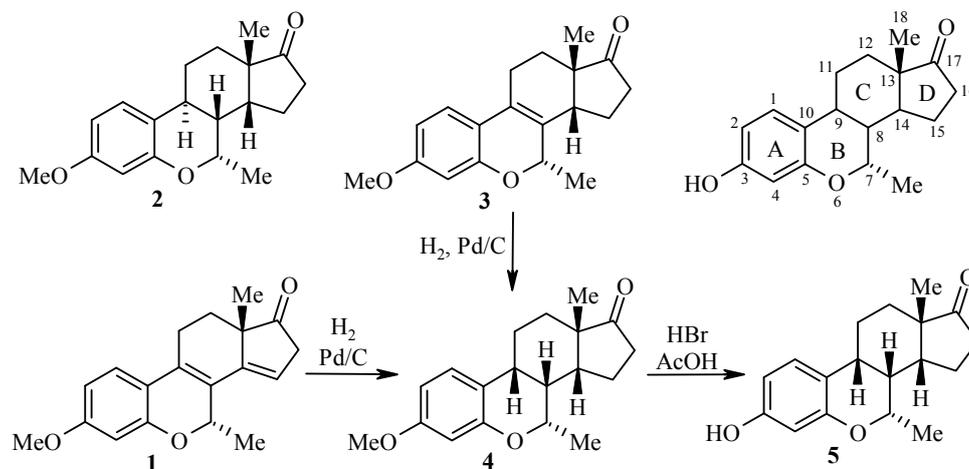
**СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ
7 α -МЕТИЛ-3-МЕТОКСИ-6-ОКСА-9 β ,14 β -ЭСТРА-
1,3,5(10)-ТРИЕН-17-ОНА В РАСТВОРЕ**

Методами ЯМР спектроскопии установлено, что каталитическое гидрирование 7 α -метил-3-метокси-6-окса-14 β -эстра-1,3,5(10),8-тетраен-17-она приводит к образованию 7 α -метил-3-метокси-6-окса-9 β ,14 β -эстра-1,3,5(10)-триен-17-она, структура которого исследована в растворе. Соответствующий аналог со свободной гидроксильной группой в положении 3 обладает антирадикальной активностью при отсутствии утеротропного действия.

Ключевые слова: 9 β ,14 β -аналоги стероидных эстрогенов, антирадикальная активность, утеротропное действие, DQF-COSY, J-COSY, HSQCnd и NOESY методы ЯМР спектроскопии, установление строения стероидных эстрогенов.

Аналоги стероидных эстрогенов с α -метильной группой в положении 7 могут обладать повышенным сродством к ядерным рецепторам эстрогенов [1–5], даже если они принадлежат к соединениям 14 β -ряда [6]. Синтез таких соединений представляет несомненный интерес.

Ранее при исследовании каталитического гидрирования соединения **1** Данн с соавторами пришли к выводу, что основным продуктом реакции является 14 β -аналог **2** [7]. Для объяснения такого необычного направления реакции было высказано предположение, что стадии гидрирования промежуточного эстратетраена **3** предшествует миграция двойной связи в положение 9(11). С нашей точки зрения, более вероятным представлялось образование 9 β ,14 β -аналога **4**, поэтому мы повторили эту часть работы [7] и исследовали строение продукта реакции методами ЯМР спектроскопии. Использование методов DQF-COSY [8], NOESY [9] и HSQCnd [10] позволило полностью идентифицировать сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C продукта реакции гидрирования, результаты которой приведены в экспериментальной части,



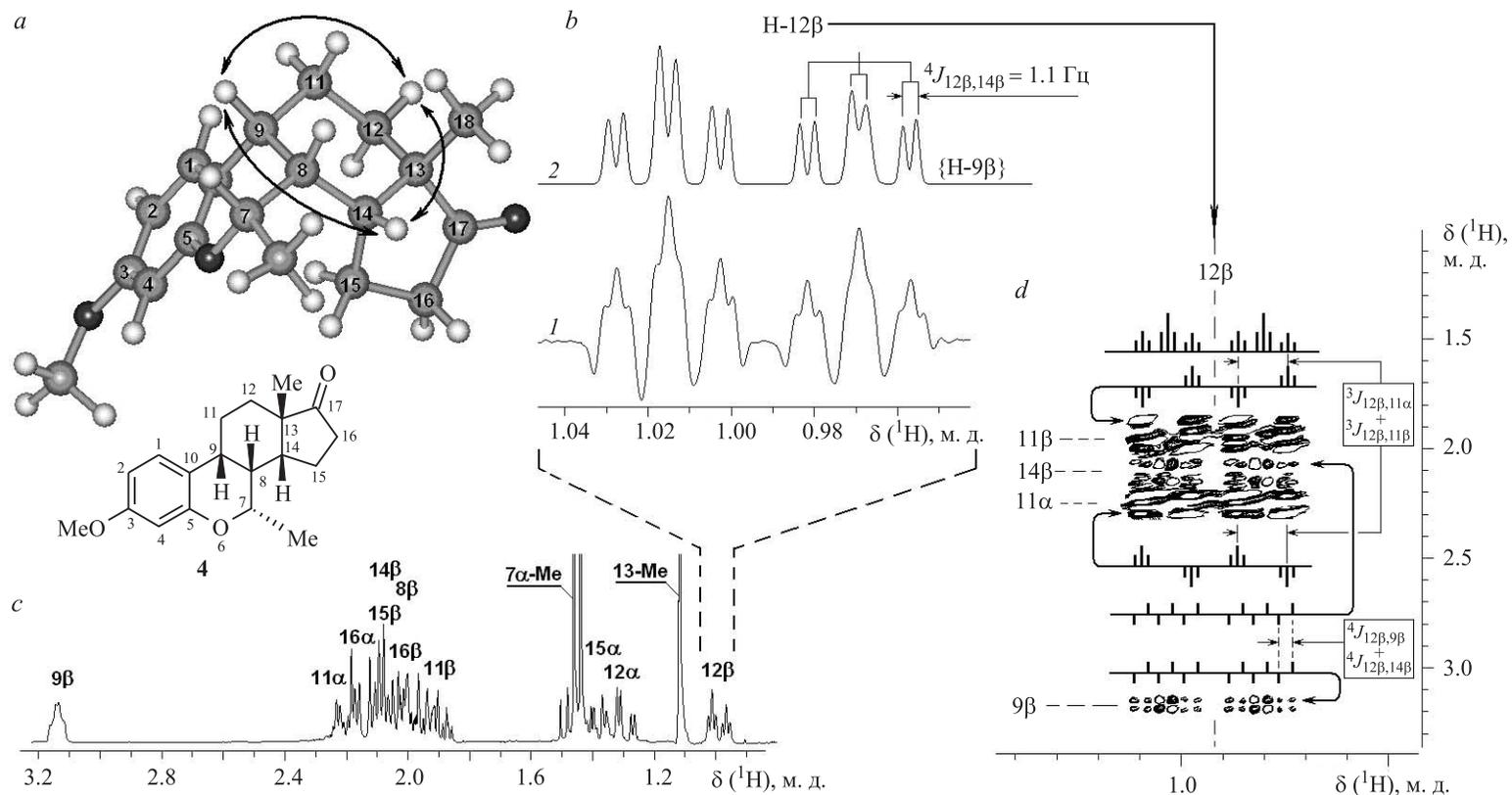


Рис. 1. *a* – Пространственная структура стероида **4**, на которой показаны дальние скалярные взаимодействия между протонами Н-9 β , Н-12 β и Н-14 β . *b* – Мультиплетная структура сигнала протона Н-12 β : *1* – без развязки и *2* – с развязкой от протона Н-9 β . *c* – Алифатическая область спектра ЯМР ^1H стероида **4**. *d* – Фрагмент спектра DQF-COSY стероида **4**, содержащий кросс-пики протона Н-12 β (показаны их F1-разрезы и анализ противофазной мультиплетной структуры)

а также показаны на рис. 1. Полученные данные не оставляют сомнений в том, что в результате гидрирования образуется стероид **4**.

Ранее проводились исследования аналогов стероидных эстрогенов с *транс*-сочленением колец [11]. Исследованию строения аналогов стероидных эстрогенов с *цис*-сочленением колец посвящена настоящая работа.

Анализ спектра ЯМР ^1H стероида **4** показал, что в области 1.8–2.3 м. д. перекрываются сигналы семи алифатических протонов (рис. 1). Наиболее сложными для идентификации и анализа оказываются сигналы скалярно взаимодействующих протонов кольца D: H-14 β , H-15 β , H-16 α и H-16 β . Поэтому основная часть изучения пространственного строения стероида **4** проведена при исследовании скалярных и пространственных взаимодействий с участием протонов кольца C: H-9 β 3.16, H-11 α 2.26, H-11 β 1.92, H-12 α 1.29 и H-12 β 0.99 м. д., сигналы которых не перекрываются между собой и дают возможность корректного анализа. Одним из наиболее важных аргументов для определения принадлежности изучаемого стероида к 9 β ,14 β -аналогам стероидных эстрогенов и для доказательства его конформации является обнаружение дальних "W"-типа скалярных взаимодействий между протонами H-9 β , H-12 β и H-14 β (показаны двойными стрелками на рис. 1а), поскольку они могут реализоваться только при одинаковой β -ориентации этих протонов и их экваториальном положении в кольце C, которое в этом случае должно находиться в конформации "кресло".

Наличие таких взаимодействий лучше всего видно на сигнале протона H-12 β , линии мультиплетной структуры которого, образовавшиеся в результате скалярных взаимодействий с геминальным (H-12 α) и вицинальными (H-11 α , H-11 β) протонами, имеют дополнительное триплетное расщепление за счёт дальних "W"-взаимодействий с протонами H-9 β и H-14 β (рис. 1). Последнее утверждение было доказано с помощью методики двойного резонанса. При селективном облучении сигнала протона H-9 β при 3.16 м. д. наблюдалось исчезновение одного из двух дублетных расщеплений, связанного с взаимодействием 9 β /12 β (рис. 1б–2), оставшееся расщепление с константой $^4J_{12\beta,14\beta} = 1.1$ Гц соответствует скалярному взаимодействию H-12 β /H-14 β . Это было подтверждено экспериментом, при котором селективно облучалась область перекрывающихся сигналов при 2.11 м. д., где, согласно данным других независимых экспериментов (DQF-COSY, HSQCnd), должен находиться сигнал протона H-14 β . Результат этого эксперимента наблюдался в виде частичного исчезновения одного из дублетных расщеплений (1.1 Гц) в мультиплетной структуре сигнала протона H-12 β . Это не может служить однозначным доказательством скалярного взаимодействия H-12 β /H-14 β , поскольку в этом эксперименте нельзя исключить возможность внерезонансного подавления отдельных переходов протонов H-11 α (2.26 м. д.) и H-11 β (1.92 м. д.), мультиплетные сигналы которых находятся вблизи от частоты селективного облучения. В этом же селективном эксперименте заметное изменение формы линии сигнала протона H-9 β при 3.16 м. д. может быть вызвано не только селективной развязкой от протона H-14 β , но также и дополнительными эффектами за счёт внерезонансного подавления скалярного взаимодействия с протоном H-8 β , сигнал которого находится рядом (при 2.05 м. д.) с сигналом протона H-14 β .

Следует добавить, что анализ мультиплетной структуры сигнала протона H-9 β непосредственно в спектре ЯМР ^1H слишком сложен, поскольку этот протон имеет 6 скалярных взаимодействий, три из которых (с протонами H-1,

H-12 β и H-14 β) являются дальними и их константы не превышают 1.4 Гц (${}^4J_{9\beta,1} = 1.36$ Гц). Строгим доказательством наличия скалярных взаимодействий H-9 β /H-14 β и H-12 β /H-14 β следует считать присутствие соответствующих кросс-пиков в спектре DQF-COSY (на рис. 2 их положение показано овальными контурами), интенсивность которых из-за небольшого значения констант крайне мала и их наблюдение возможно только при значительном усилении этого двумерного спектра.

В качестве примера на рис. 1d показан усиленный фрагмент спектра DQF-COSY, который содержит интенсивные кросс-пики H-11 β /H-12 β , H-11 β /H-12 α соответствующие вицинальным (${}^3J_{H,H}$) взаимодействиям протона H-12 β , и значительно более слабые кросс-пики H-12 β /H-14 β и H-9 β /H-12 β , соответствующие дальним (${}^4J_{H,H}$) скалярным взаимодействиям. Кроме того, схематично показано распределение противофазных компонентов в F1-разрезах этих кросс-пиков, которые свидетельствуют о близости значений пар констант ${}^3J_{12\beta,11\beta}$, ${}^3J_{12\beta,11\alpha}$ и ${}^4J_{12\beta,14\beta}$, ${}^4J_{12\beta,9\beta}$. Таким образом, наблюдаемое расщепление противофазных компонентов этих разрезов соответствует сумме этих констант, которые формируют две триплетные структуры сигнала протона H-12 β в спектре ЯМР 1H (рис. 1b-l). Этот сигнал в целом может быть охарактеризован как дублет триплета триплетов. Следовательно, значение константы ${}^4J_{12\beta,9\beta}$ составляет 1.1 Гц. Аналогичным образом на основании сравнительного анализа мультиплетных структур кросс-пиков 12 β /14 β и 9 β /14 β было получено значение константы ${}^4J_{9\beta,14\beta} \approx 1.2$ Гц.

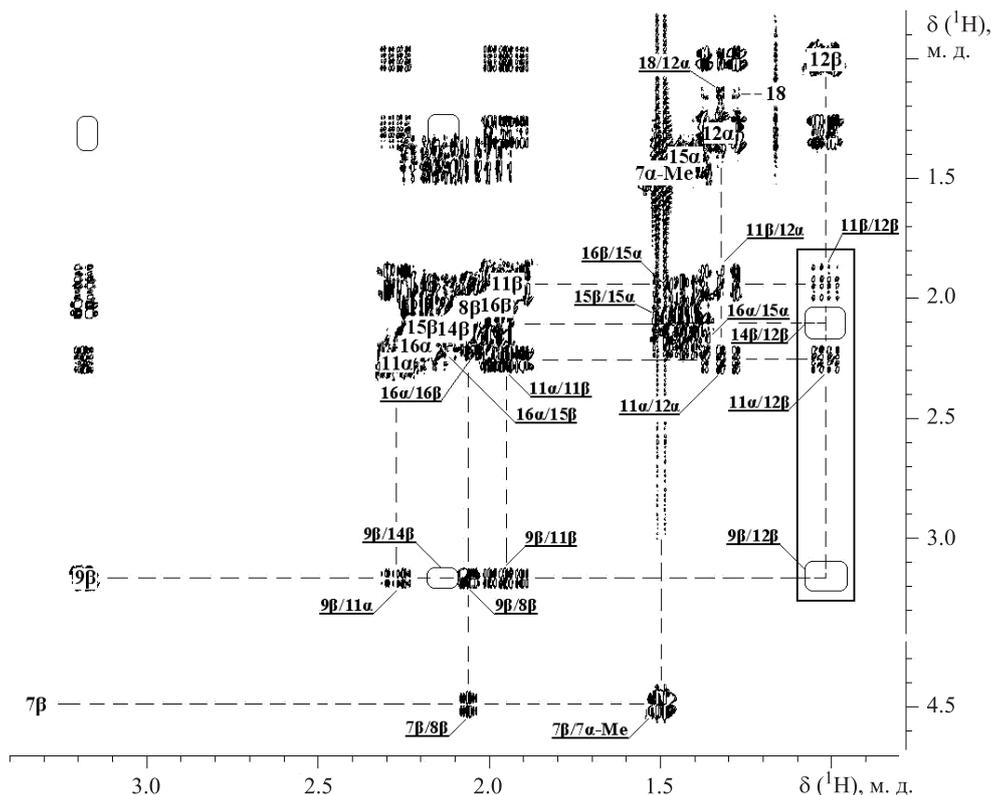


Рис. 2. Фрагмент алифатической области спектра DQF-COSY стероида 4. Овальными рамками обозначены положения слабых кросс-пиков, соответствующих дальним скалярным взаимодействиям, а прямоугольной рамкой отмечен фрагмент, содержащий кросс-пики протона H-14 β , который в усиленном виде показан на рис. 1d

В связи с рассмотрением дальних констант ${}^4J_{\text{H,H}}$ следует дополнительно указать на наличие характерных взаимодействий между протонами H-9 β и H-1 (${}^4J_{9\beta,1} = 1.36$ Гц) и между протонами метильной группы при атоме C-13 с протоном H-12 α (${}^4J_{13,12\alpha} = 0.7$ Гц). Значение первого из них свидетельствует об ортогональном положении связи (C-9)–(H-9 β) относительно плоскости ароматического кольца А стероида **4**: расчётное (ММ+) значение торсионного угла H(9 β)–C(9)–C(10)–C(1), полученное для представленной на рис. 1 предпочтительной конформации этой молекулы, составляет 88°, а значение второго соответствует аксиальному положению протона H-12 α .

Среди вицинальных констант ${}^3J_{\text{H,H}}$, полученных из анализа мультиплетных структур сигналов алифатических протонов (см. схему связывания на рис. 3), наиболее существенными являются значения скалярных взаимодействий с участием протонов H-8 β , H-9 β и H-14 β . Небольшие значения констант ${}^3J_{9\beta,11\alpha}$ (2.7) и ${}^3J_{9\beta,1\beta}$ (5.3 Гц) свидетельствуют об экваториальной ориентации в кольце С протонов H-11 α и H-9 β , а протон H-11 β при этом является аксиальным. Значения констант ${}^3J_{9\beta,8\beta} = 5.4$ и ${}^3J_{8\beta,14\beta} = 4.6$ Гц вполне соответствуют одинаковой (β) пространственной ориентации мостиковых протонов, при которой в кольце С протон H-8 β является аксиальным, а протоны H-9 β и H-14 β , соответственно, экваториальными. Среди вицинальных констант между протонами кольца D следует отметить низкое значение ${}^3J_{15\beta,16\alpha} = 1.5$ Гц, характерное для торсионных углов $\sim 90^\circ$. Это хорошо соответствует расчётному (ММ+) значению торсионного угла H(15 β)–C(15)–C(16)–H(16 α), который в преимущественной конформации стероида **4**, представленной на рис. 1, составляет 84°. Расчётное значение константы ${}^3J_{15\beta,16\alpha}$, полученное на основании Карплусовской зависимости (HLA, β -эффект), 0.32 Гц, что, учитывая известную низкую точность определения торсионных углов вблизи 90°, сопоставимо с её экспериментальным значением. Следует также отметить возможную в данном случае экспериментальную погрешность, поскольку

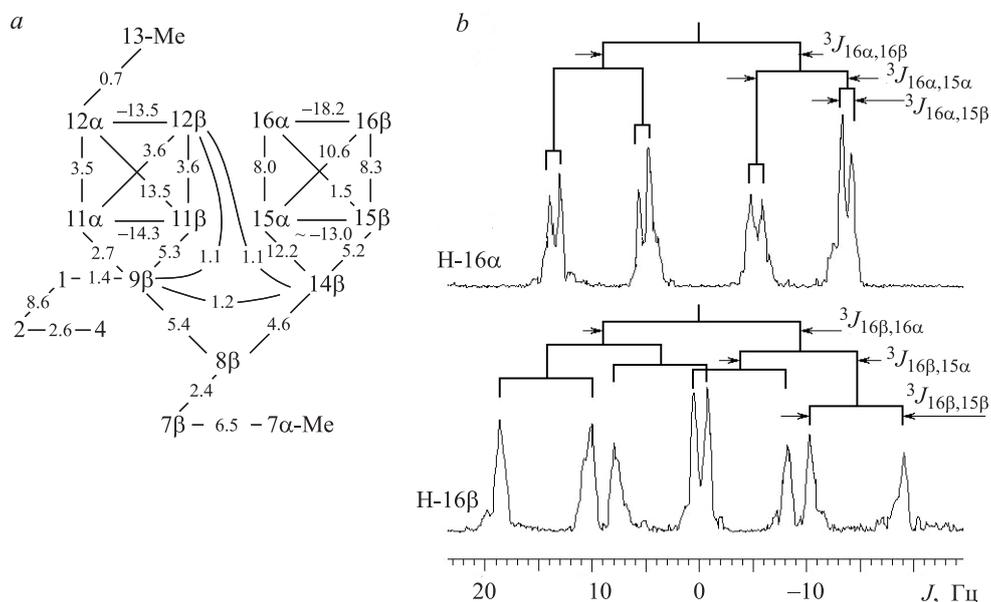


Рис. 3. а – Схема скалярного связывания в стероиде **4**. Цифрами указаны значения констант в Гц. б – Мультиплетная структура сигналов протонов H-16 α и H-16 β , полученных из F2-разреза спектра J-COSY

практически все константы между протонами фрагмента C(14)H–C(15)H₂–C(16)H₂ из-за перекрывания их сигналов в области 1.8–2.2 м. д. определялись с помощью разрезов и/или проекций одного или нескольких двумерных спектров, которые имеют сравнительно невысокое цифровое разрешение. В качестве примера в нижней части рис. 3 показаны F2-разрезы спектра J-COSY при 2.18 и 1.98 м. д., матрица которого была предварительно повернута на 45°. Это позволило получить достаточно качественную мультиплетную структуру сигналов протонов H-16 α и H-16 β и определить для них 4 вицинальные константы с точностью не ниже ± 0.3 Гц.

Вицинальные константы между другими протонами были установлены с помощью комбинированного использования проекций и/или разрезов спектров HSQCnd, J-COSY и DQF-COSY, фрагменты которых представлены на рис. 4a, b и c соответственно. Первый из этих спектров позволяет получить общий вид мультиплетности рассматриваемого сигнала без искажений, обусловленных эффектами сильносвязанности. Хорошо видно (F1-разрез при 41.9 м. д. на рис. 4a), что мультиплетная структура сигнала протона H-14 β (2.11 м. д.), который перекрывается с сигналом протона H-15 β (2.10 м. д.), представляет собой дублет триплетов и, следовательно, протон H-14 β имеет два скалярных взаимодействия (H-14 β /H-15 β и H-14 β /H-8 β) с близкими по значению константами (~ 5 Гц). Более точное значение константы ${}^3J_{14\beta,8\beta}$ (4.6 Гц) можно установить из F2-разреза спектра J-COSY при 2.05 м. д. для сигнала протона H-8 β (рис. 4b), поскольку этот спектр обладает более высоким цифровым разрешением по оси F1, чем спектр HSQCnd по оси F2. Поэтому в мультиплетной структуре этого F2-разреза хорошо видны все три дублетных расщепления, связанные с взаимодействиями протона H-8 β с тремя вицинальными протонами H-7 β (2.4), H-14 β (4.6) и H-9 β (5.4 Гц). Поскольку из триплетной структуры сигнала протона H-14 β следует, что сумма констант ${}^3J_{14\beta,8\beta} + {}^3J_{14\beta,15\beta} = 9.8$ Гц, то значение второй из них составляет 5.2 Гц. Это значение соответствует результатам анализа мультиплетной структуры сигнала протона H-15 β , которая лучше всего видна в F1-разрезе спектра HSQCnd при 22.4 м. д. (см. верхний фрагмент на рис. 4a): сигнал протона H-15 β , в котором отсутствуют эффекты сильносвязанности с протоном H-14 β , представляет собой дублет дублета дублетов с тремя разными константами 13.0 (${}^2J_{15\beta,15\alpha}$), 8.3 (${}^3J_{15\beta,16\beta}$) и 5.2 Гц (${}^3J_{15\beta,14\beta}$).

Следует отметить, что из-за малой разницы химических сдвигов ядер ${}^{13}\text{C}$ атомов C-15 (22.4) и C-11 (22.5 м. д.) и частичного перекрывания сигналов протонов H-16 α (1.98) и H-11 β (1.92 м. д.) из спектра HSQCnd невозможно получить в явном виде мультиплетную структуру сигналов этих протонов. Поэтому анализ скалярных взаимодействий протонов H-16 α и H-11 β провели на основе спектров J-COSY (рис. 3 и 4b соответственно) и DQF-COSY (рис. 4c). Анализ противофазных компонентов кросс-пика H-9 β /H-11 β в спектре DQF-COSY позволил определить точное значение константы ${}^3J_{9\beta,11\beta}$ (5.3 Гц), а из F2-разреза спектра J-COSY при 1.92 м. д. ($\delta_{11\beta}$) установлены значения всех других скалярных констант протона H-11 β : ${}^3J_{11\beta,12\beta} = 3.6$, ${}^3J_{11\beta,12\alpha} = 13.5$ и ${}^2J_{11\beta,11\alpha} = 14.3$ Гц.

Сравнение экспериментальных значений констант ${}^3J_{\text{H,H}}$ (Гц) и торсионных углов $\theta_{\text{H-H}}$ (град.) в стероиде **4**, полученных методами ЯМР спектроскопии, и вычисленных методами *ab initio*, PM3 и MM+ свидетельствует о значительно лучшем соответствии экспериментальных данных результатам расчёта этих параметров на основе методов MM+ и *ab initio* по сравнению с

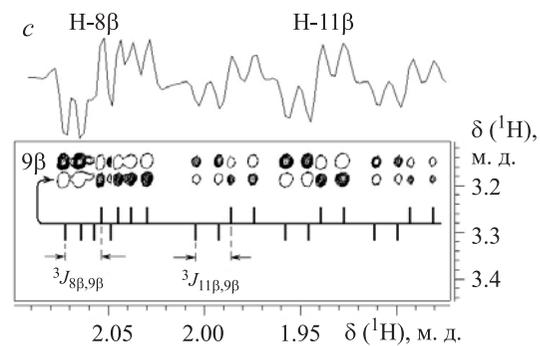
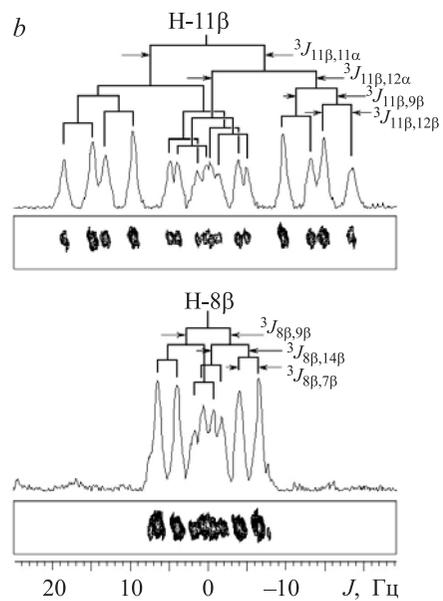
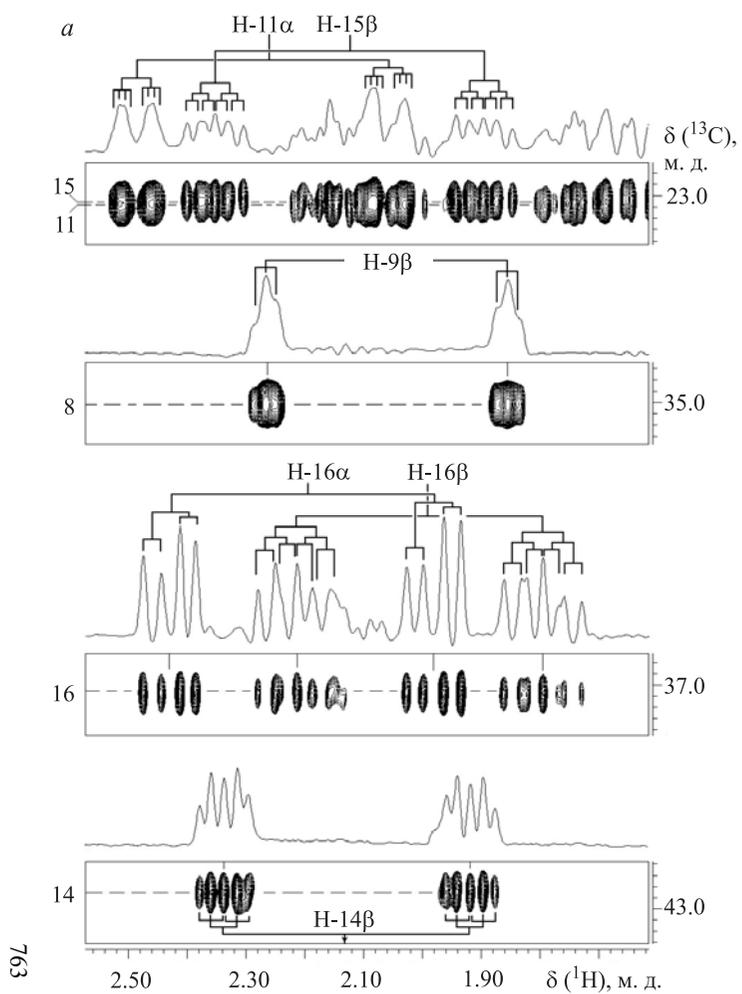


Рис. 4. Кросс-пики в спектрах HSQCnd (*a*), J-COSY (*b*) и DQF-COSY (*c*) стероида **4** и их разрезы (*сверху*), которые использовались для анализа мультиплетной структуры сигналов алифатических протонов и определения констант скалярного взаимодействия между ними

данными, полученными с помощью полуэмпирического метода РМЗ (данные не приводятся).

Соответствие экспериментальных значений вицинальных констант и торсионных углов расчётным значениям свидетельствует о том, что стероид **4** существует в растворе в конформации, показанной на рис. 1. Это заключение сделано независимо при анализе ЯЭО. На рис. 5 показаны фрагменты спектра NOESY этого стероида, на которых обозначены кросс-пики, наиболее важные для доказательства его конформации, а в левой части рисунка 5 эти пространственные взаимодействия показаны двойными стрелками. Среди них следует отметить пространственные взаимодействия протона Н-1 не только с протонами Н-11 α и Н-9 β , но также с протоном Н-12 α , находящимся в данной конформации на расстоянии 2.94 Å, которое оказывается несколько меньше расстояния $r_{1-9\beta} = 3.12$ Å. Соотношение интегральных интенсивностей кросс-пиков Н-1/Н-9 β и Н-1/Н-12 α (1:1.4), практически совпадающее с их расчётным соотношением (1:1.43), свидетельствует о соответствии между экспериментальными и расчётными значениями расстояний $r_{1-9\beta}$ и $r_{1-12\alpha}$. Используя расстояния $r_{1-9\beta}$ в качестве эталонного и учитывая соотношение кросс-пиков Н-1/Н-9 β и Н-1/Н-11 α равное 1:12.4, получили значение расстояния $r_{1-12} = 2.05$ Å, близкое к расчётному значению 2.11 Å.

Примерно одинаковые по интенсивности кросс-пики Н-7 β /Н-8 β , Н-7 β /Н-9 β и Н-9 β /Н-8 β свидетельствуют о близости протонов Н-7 β и Н-9 β . Следовательно, они аксиальны в кольце В, а протон Н-8 β занимает в этом кольце экваториальное положение. Эти данные указывают на экваториальную ориентацию метильной группы при С-7. Дополнительным доказательством этого могли бы служить пространственные взаимодействия протонов данной метильной группы с протонами Н-8 β , Н-14 β и Н-15 β . Однако соответствующие индивидуальные кросс-пики невозможно выделить из-за наложения сигналов протонов Н-14 β и Н-15 β , а также из-за сильного пространственного взаимодействия между геминальными протонами Н-15 α и Н-15 β , которое в условиях частичного перекрытия сигналов протонов метильной группы при атоме С-7 и сигнала протона Н-15 α (1.40 м. д.) приводит к наложению в спектре NOESY этих кросс-пиков. Небольшая асимметрия доминирующего кросс-пика Н-15 β /Н-15 α указывает на взаимодействия 7 α -CH₃/Н-8 β и 7 α -CH₃/Н-14 β , Н-15 β (см. увеличенный трёхмерный вариант этой области на рис. 5с).

Для основной конформации стероида **4** характерными являются также пространственные взаимодействия Н-9 β /Н-11 α и Н-9 β /Н-11 β , свидетельствующие об экваториальном положении протона Н-9 β в кольце С, при котором протоны Н-11 α и Н-11 β находятся от него на соизмеримых расстояниях (ММ+: $r_{9\beta-11\alpha} = 2.52$, $r_{9\beta-11\beta} = 2.32$ Å), а также взаимодействия в β -области этой молекулы протонов метильной группы при атоме С-13 с протонами Н-11 β , Н-12 β , Н-8 β и Н-14 β (см. соответствующие кросс-пики в спектре NOESY на рис. 5а). Наиболее важным пространственным взаимодействием в α -области является взаимодействие между протонами Н-12 α и Н-15 α , которые в данной конформации сближены: $r_{12\alpha-15\alpha} = 2.46$ Å (ММ+). Однако из-за частичного перекрытия сигналов протонов Н-12 α (1.29) и Н-15 α (1.40 м. д.) кросс-пик Н-12 α /Н-15 α находится вблизи диагонали спектра NOESY и оценка его интегральной интенсивности в этих условиях затруднительна. Тем не менее наличие этого кросс-пика подтверждает соответствие экспериментальных и расчётных данных, поскольку во всех других возможных конформациях расстояние $r_{12\alpha-15\alpha}$ больше 4.0 Å и кросс-пик Н-12 α /Н-15 α должен отсутствовать.

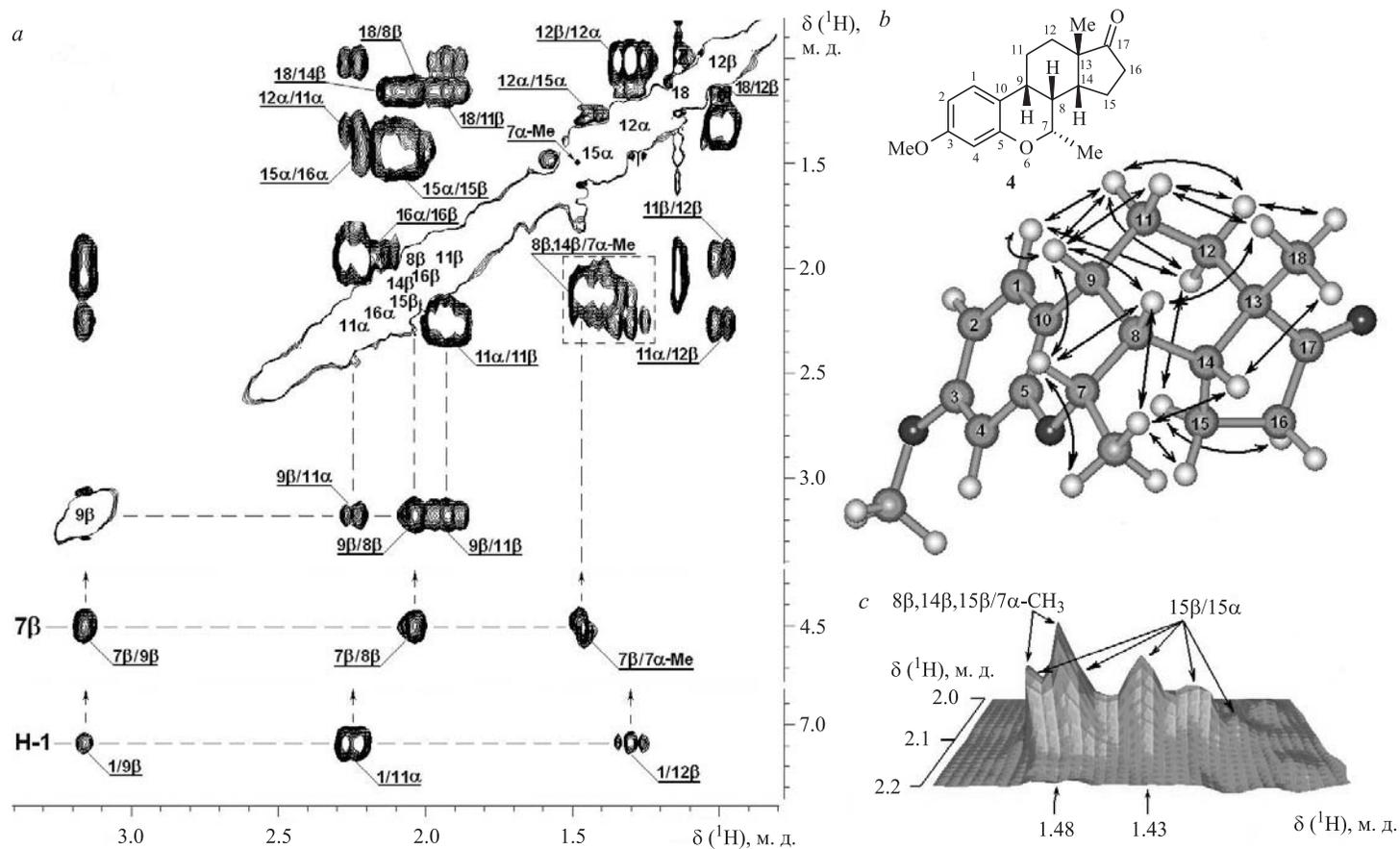


Рис. 5. Фрагменты спектра NOESY (τ_m 0.5 с) стероида **4** (a) и его пространственная структура (b), на которой двойными стрелками показаны обнаруженные прямые межпротонные взаимодействия (ЯЭО). c – Трёхмерное представление перекрывающихся кросс-пиков, на a обведены пунктиром

Представленные данные свидетельствуют о существовании молекулы **4** в растворе в конформации, показанной на рис. 1*a* и 5*b*. Моделирование структуры комплексов различных аналогов стероидных эстрогенов типа **4** с соответствующими лигандсвязывающими участками α -рецепторов эстрогенов (построенные по данным рентгеноструктурного анализа [12, 13]) показывает (выполнено в соответствии с работой [14]), что аналоги, содержащие экваториальную метильную группу в положении 7*a*, не могут находиться в лигандсвязывающей области рецептора в наиболее выгодной конформации из-за несоответствия структуры подобных аналогов и геометрии связывающего участка рецептора. Поэтому такие аналоги, скорее всего, не должны обладать утеротропной активностью. Это подтверждено экспериментально на примере соединения **5** (результаты исследования утеротропной активности и других биологических свойств будут предметом специальной публикации).

Известно, что модифицированные стероидные эстрогены могут проявлять биологическую активность, не опосредованную их ядерными рецепторами. Так, антиоксидантное действие [15–18] и антирадикальная активность [19–21] этой группы гормонов в значительной мере определяется фенольной ОН-группой при атоме С-3, что позволяет вести поиск нейропротекторов с пониженной гормональной активностью, в том числе соединений с неприродным сочленением колец [22–24]. Все это послужило основанием для исследования антирадикальной активности соединения **5**. В модельной системе с использованием 1,1-дифенил-2-пикрилгидразила (стабильного липофильного радикала) соединение **5** проявило антирадикальную активность, сравнимую с активностью классического антиоксиданта ионола [25].

Использование методов DQF-COSY, NOESY и HSQCnd ЯМР спектроскопии позволило полностью идентифицировать сигналы в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C продукта реакции гидрирования 7*a*-метил-3-метокси-6-окса-14 β -эстра-1,3,5(10),8-тетраен-17-она и установить структуру 7*a*-метил-3-метокси-6-окса-9 β ,14 β -эстра-1,3,5(10)-триен-17-она. Соответствующий аналог со свободной гидроксильной группой в положении 3 обладает антирадикальной активностью при отсутствии утеротропного действия.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (в CDCl_3 7.26 м. д. для ядер ^1H и 76.9 м. д. для ядер ^{13}C , в DMCO-d_6 2.50 м. д. для ядер ^1H). Для получения корреляционных спектров использован пакет программ импульсных последовательностей и процедур обработки соответствующих двумерных спектров фирмы Bruker. Время смещения в экспериментах NOESY 0.5 с. Контроль за ходом реакции осуществлён методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (Kavalier), элюент петролейный эфир – EtOAc, 2:1, детектирование по реакции со смесью $\text{MeOH-H}_2\text{SO}_4$, 7:1, при нагревании. Температуры плавления определены на столике Voetius и не исправлены. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Hewlett-Packard-185B.

Все синтезированные соединения – рацемические.

7*a*-Метил-3-метокси-6-окса-9 β ,14 β -эстра-1,3,5(10)-триен-17-он (4). А. Через раствор 300 мг (1.01 ммоль) эстрапентаена **1** [26] в 10 мл ТГФ в присутствии 90 мг 5% Pd/C пропускают при перемешивании ток водорода при комнатной температуре. Через 12 ч катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают кристаллизацией из MeOH. Выход 169 мг (56%), т. пл. 100–102 °С.

Б. Через раствор 100 мг (0.34 ммоль) эстратетраена **3** [26] в 10 мл ТГФ в присутствии 50 мг 5% Pd/C при перемешивании пропускают ток водорода при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме. Продукт очищают кристаллизацией из MeOH. Выход 68 мг (68%), т. пл. 100–102 °С. Стероиды, синтезированные по методам А и Б, плавятся без депрессии температуры плавления в пробе смешения. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.99–1.00 (1H, м, H-12β); 1.14 (3H, с, 13-CH₃); 1.28–1.30 (1H, м, H-12α); 1.39–1.41 (1H, м, H-15α); 1.50 (3H, д, J = 6.5, 7α-CH₃); 1.91–1.93 (1H, м, H-11β); 1.97–1.99 (1H, м, H-16β); 2.04–2.06 (1H, м, H-8β); 2.09–2.12 (2H, м, H-14β,15β); 2.17–2.19 (1H, м, H-16α); 2.25–2.27 (1H, м, H-11α); 3.16 (1H, уш. с, H-9β); 3.75 (3H, с, OCH₃); 4.49 (1H, к. д, J = 2.2, J = 6.5, H-7β); 6.32 (1H, д, J = 2.2, H-4); 6.45 (1H, д. д, J = 8.7, J = 2.2, H-2); 7.08 (1H, д, J = 8.7, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 222.2 (C-17); 158.7 (C-3); 156.5 (C-5); 125.9 (C-1); 116.1 (C-10); 106.6 (C-2); 100.8 (C-4); 75.3 (C-7); 55.0 (OCH₃); 48.0 (C-13); 41.9 (C-14); 36.7 (C-16); 34.1 (C-8); 32.2 (C-9); 22.7 (C-12); 22.5 (C-11); 22.4 (C-15); 18.6 (C-18); 18.2 (CH₃-7α). Найдено, %: С 75.93; Н 8.03. C₁₉H₂₄O₃. Вычислено, %: С 75.97; Н 8.05.

3-Гидрокси-7α-метил-6-окса-9β,14β-эстра-1,3,5(10)-триен-17-он (5). К раствору 200 мг (0.67 ммоль) 7α-метил-3-метокси-6-окса-9β,14β-эстра-1,3,5(10)-триен-17-она (**4**) в 5.6 мл ледяной AcOH при комнатной температуре добавляют 2.4 мл 40% HBr. Реакционную смесь кипятят 6 ч и выливают в воду (50 мл), экстрагируют EtOAc (3 × 30 мл). Органические слои промывают водой (2 × 30 мл), насыщенным раствором NaCl (30 мл), сушат над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют в вакууме. Продукт реакции выделяют методом препаративной жидкостной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир – EtOAc, 12:1–1:1. Выход 119 мг (62%), т. пл. 242–247 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 0.70–0.90 (1H, м, H-11β); 1.04 (3H, с, 13-CH₃); 1.10–1.30 (2H, м, H-12β,15α); 1.39 (3H, д, J = 6.5, 7α-CH₃); 1.70–2.30 (7H, м, H-8β,11α, H-12α,14β,15β,16α,16β); 3.00–3.10 (1H, м, H-9β); 4.45–4.38 (1H, м, H-7β); 6.34 (1H, д, J = 2.2, H-4); 6.47 (1H, д. д, J = 8.7, J = 2.2, H-2); 7.00 (1H, д, J = 8.7, H-1); 9.15 (1H, с, OH). Найдено, %: С 75.33; Н 7.68. C₁₈H₂₂O₃. Вычислено, %: С 75.50; Н 7.74.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. Kalvoda, Ch. Krähnbühl, P. A. Desaulles, G. Anner, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 281 (1967).
2. P. Wieland, G. Anner, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 289 (1967).
3. R. B. Gabbard, A. Segaloff, *Steroids*, **41**, 791 (1983).
4. С. И. Селиванов, Г. Л. Старова, Ш. Н. Абусалимов, А. Г. Шавва, *Журн. орган. химии*, **42**, 215 (2006).
5. G. M. Anstead, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen, *Steroids*, **62**, 268 (1997).
6. O. Jänne, K. Kontula, R. Vihko, P. Pystynen, O. Auvinen, K. Lauslahti, *Med. Biol.*, **53**, 214 (1975).
7. O. Dann, K. W. Hagedorn, H. Hofmann, *Chem. Ber.*, **104**, 3313 (1971).
8. D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, New York, Wiley-VCH, 2000, 2nd ed.
9. J. Jeener, B. H. Meier, P. Bachman, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **71**, 4546 (1979).
10. N. H. Andersen, H. L. Eaton, X. Lai, *Magn. Reson. Chem.*, **27**, 515 (1989).
11. С. И. Селиванов, А. Г. Шавва, *Биоорган. химия*, **28**, 220 (2002).
12. A. M. Brzozowski, A. C. Pike, Z. Dauter, R. E. Hubbard, T. Bonn, O. Engstrom, L. Ohman, G. L. Green, J. A. Gustafsson, M. Carlquist, *Nature*, **389**, 753 (1997).
13. A. K. Shiau, D. Barstad, P. M. Loria, L. Cheng, P. J. Kushner, D. A. Agard, G. L. Green, *Cell*, **95**, 927 (1998).
14. А. Г. Шавва, К. В. Власова, С. Б. Цогоева, М. С. Егоров, П. П. Якуцени, *Биоорг. химия*, **28**, 236 (2002).
15. В. Moosmann, C. Behl, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **96**, 8867 (1999).

16. M. Badeau, H. Adlercreutz, P. Kaihovaara, M. J. Tikkanen, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **96**, 271 (2005).
17. S. Xia, Z. Y. Cai, L. L. Thio, J. S. Kim-Han, L. L. Dugan, D. F. Covey, S. M. Rothman, *Neurobiol. Dis.*, **9**, 282 (2002).
18. K. Prokai-Tatrai, P. Perjesi, N. M. Rivera-Portalatin, J. W. Simpkins, L. Prokai, *Steroids*, **73**, 280 (2008).
19. W. Römer, M. Oettel, B. Menzenbach, P. Driescher, S. Schwarz, *Steroids*, **62**, 688 (1997).
20. P. Driescher, B. Menzenbach, K. Ponsold, B. Undeutsch, M. Oettel, W. Römer, G. Kaufmann, J. Schröder, US Pat. Appl. 5977096.
21. M. B. Ruiz-Larrea, C. Martín, R. Martínez, R. Navarro, M. Lacort, N. J. Miller, *Chem. Phys. Lipids*, **105**, 179 (2000).
22. R. Bohlmann, G. Rubanyi, DE Pat. Appl. 19509729.
23. U. Pison, A. G. Shavva, S. N. Morozkina, WO Pat. Appl. 2009059806.
24. U. Pison, A. G. Shavva, S. N. Morozkina, EP Pat. Appl. 08075811.
25. О. В. Галкина, В. М. Прокопенко, А. А. Тарасов, С. Н. Морозкина, Н. Д. Ещенко, Биантиоксидант: Тезисы докладов VIII Международной конференции, Москва, 4–6 октября 2010 г., РУДН, Москва, 2010, с. 103–105.
26. С. И. Селиванов, С. Н. Морозкина, А. С. Ченцова, А. Г. Шавва, *XTC*, 821 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 654 (2008).]

Санкт-Петербургский
государственный университет,
Университетская наб., 26,
Санкт-Петербург 198504, Россия,
e-mail: AGShavva@yandex.ru

Поступило 20.02.2012