

Памяти профессора А. А. Потехина

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

**ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОРМАЦИОННЫХ ПРЕВРАЩЕНИЙ
НЕКОТОРЫХ 7 α -МЕТИЛ-6-ОКСА-14 β -АНАЛОГОВ СТЕРОИДНЫХ
ЭСТРОГЕНОВ МЕТОДАМИ СПЕКТРОСКОПИИ ЯМР**

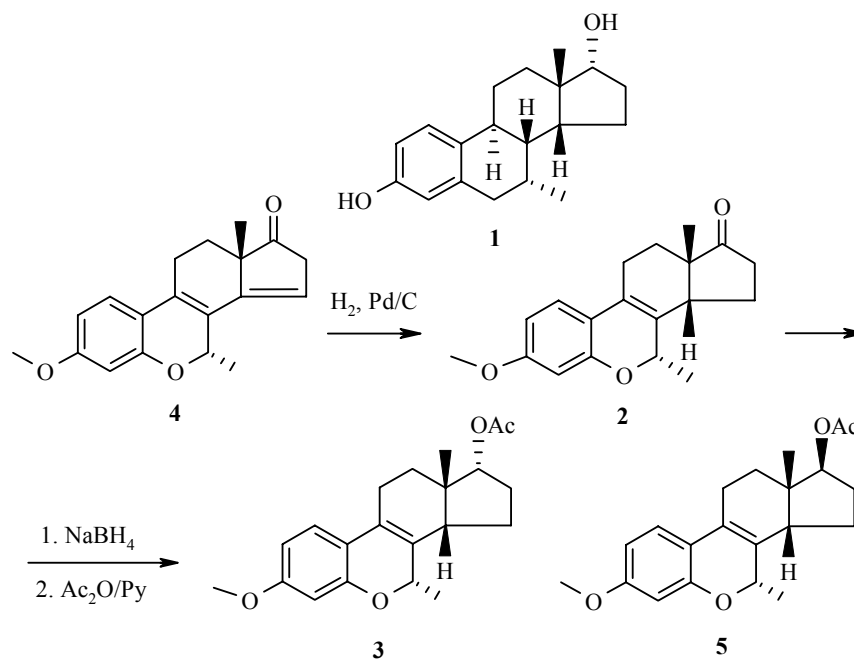
Исследована пространственная структура и конформационные превращения двух 6-окса-14 β -эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраенов, имеющих α -метильную группу в положении 7. Обнаружено влияние заместителя при атоме С-17 на образование конформеров в растворе. У аналога, содержащего кетогруппу С-17, в растворе присутствуют два конформера, тогда как 17 α -ацетоксипроизводное практически имеет лишь один конформер.

Ключевые слова: 6-окса-14 β -аналоги стероидных эстрогенов, конформационные равновесия, спектроскопия ЯМР.

Введение α -метильной группы в положение 7 стероидных эстрогенов с "природным" сочленением колец часто приводит к увеличению сродства к соответствующим ядерным рецепторам [1–5]. Тот же эффект наблюдается и у стероида 14 β -ряда **1** [6]. Введение двойной связи в положение 8(9) стероидных эстрогенов вызывает усиление антиоксидантной активности [7]. Это послужило основанием для синтеза и исследования пространственной структуры и конформационных превращений соединений **2** и **3**, относящихся к аналогам 14 β -ряда и имеющих двойную связь в положении 8(9). Схема синтеза модельных соединений представлена ниже.

Стероид **2** ранее был получен каталитическим гидрированием 6-окса-эстрапентаена **4** [8]. Восстановление кетогруппы аналога **2** боргидридом натрия с последующим ацелированием продуктов реакции привело к получению нового соединения, которому авторы приписали структуру **5**. Мы повторили указанную последовательность реакций и показали, что в действительности авторы работы [8] синтезировали стероид **3**.

Необходимым условием проведения конформационного анализа модельных стероидов является точная идентификация сигналов всех алифатических протонов. Эта задача была решена с помощью комбинированного использования нескольких гомо- и гетероядерных корреляционных методов спектроскопии ЯМР: DQF-COSY [9, 10], J-COSY [11, 12], NOESY [13–15], HSQC [16] и COLOC [17]. Результаты полного отнесения сигналов представлены в экспериментальной части работы.



Для расчета пространственной структуры модельных соединений использовали метод неограниченной молекулярной механики (ММ⁺), приемлемый для определения геометрии 6-оксааналогов эстрогенов [18, 19].

Распределение сигналов алифатических протонов эстратетраенов **2** и **3** в спектре ЯМР ¹H отражает их структурные и спектральные особенности (рис. 1).

Идентификация сигналов в спектрах ЯМР ¹H эстратетраенов **2** и **3** (рис. 1) показывает, что наименее благоприятное для конформационного анализа взаимное расположение сигналов алифатических протонов колец С и D наблюдается у стероида **3**. В спектре ЯМР ¹H этого соединения частично или полностью перекрыты сигналы протонов H-12 α , H-12 β , H-15 α и H-16 α в области 1.5–1.75 протонов, H-14 β и H-15 β в области 1.85–2.05 и протонов H-11 β и H-16 $\beta\alpha$ в области 2.1–2.3 м. д. Удобным для конформационного анализа является лишь сигнал протона H-11 α при 2.55 м. д. Не менее сложным оказалось расположение сигналов протонов в спектре соединения **2**, так полное перекрывание сигналов протонов H-11 β , H-14 β , H-15 β и H-16 β наблюдается в области 2.2–2.4, а сигналов протонов H-12 α и H-15 α в области 1.6–1.75 м. д. В то же время хорошо видна мультиплетная структура сигналов протонов H-12 β при 1.48 и H-11 α при 2.56 м. д., анализ которой позволяет сделать однозначное заключение о том, что в доминирующей конформации эстратетраена **2** эти протоны имеют псевдоэкваториальную ориентацию. Об этом свидетельствуют вицинальные константы: $^3J_{12\beta,11\alpha} = 2.55$, $^3J_{12\beta,11\beta} = 5.96$ и $^3J_{11\alpha,2\alpha} = 6.02$ Гц, полученные при 25 °С с точностью не хуже ± 0.02 Гц. Более того, мультиплетная

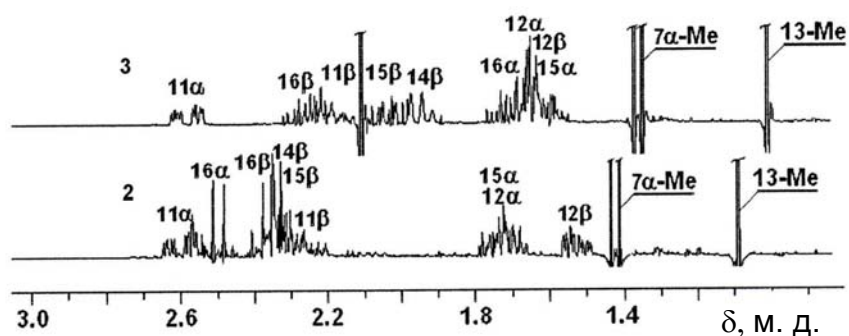


Рис. 1. Фрагменты алифатической области спектров ЯМР ^1H эстратетраенов **2** и **3**

структура сигнала протона Н-12 β содержит еще одно дублетное расщепление с константой $J = 1.04$ Гц (рис. 2а), соответствующее дальнему ($^4J_{\text{H,H}}$) скалярному взаимодействию этого протона с протоном Н-14 β (2.31 м. д.). Это взаимодействие идентифицировали с помощью эксперимента по селективному двойному резонансу $^1\text{H}\{^1\text{H}\}$, результат которого показан на рис. 2б. Из-за близости химических сдвигов протонов Н-14 β (2.31 м. д.) и Н-11 β (2.21 м. д.) этот эксперимент проводили при

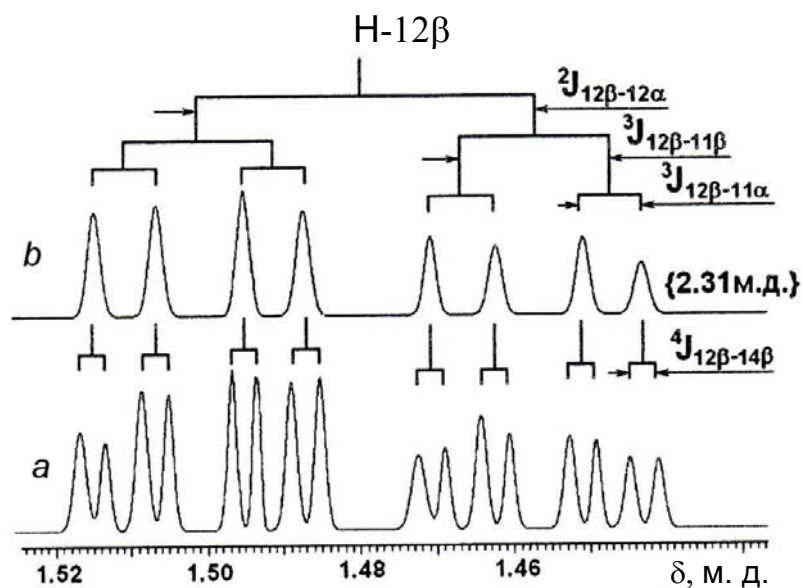


Рис. 2. Мультиплетная структура сигнала протона Н-12 β в спектре ЯМР ^1H стероида **2**, полученного без развязки (а) и с селективной развязкой от протона Н-14 β (б)

использовании очень низкой мощности радиочастотного поля V_2 , которое подбирали так, чтобы не затрагивались связанные переходы спинов протона H-11 β и селективное облучение не влияло на значение расщепления сигнала протона H-12 β за счет его скалярного взаимодействия с протоном H-11 β . Следовательно, наличие константы ${}^4J_{12\beta,14\beta}$ однозначно свидетельствует о том, что в доминирующей конформации аналога **2** протоны H-12 β и H-14 β занимают псевдоэкваториальное положение и между ними в этом случае реализуется скалярное взаимодействие W типа.

С помощью F1-разреза спектра HSQCnd при 46.28 м. д. была получена мультиплетная структура сигнала протона H-14 β , которая позволила определить также значения его вицинальных взаимодействий с протонами H-15 α (${}^3J_{14\beta,15\alpha} = 11.4$) и H-15 β (${}^3J_{14\beta,15\beta} = 6.6$ Гц). Эти константы (на основании Карплуссовской зависимости) дают возможность оценить взаимное пространственное расположение протонов фрагмента C(14)H–C(15)H₂, которое соответствует энергетически наиболее выгодной рассчитанной методом MM⁺ конформации A эстратетраена **2**, показанной на рис. 3b. Расчетные значения торсионных углов H(14 β)–C(14)–C(15)–H(15 α) и H(14 β)–C(14)–C(15)–H(15 β) составляют, соответственно, 164.7 и 43.6°, а соответствующие им расчетные значения вицинальных констант – ${}^3J_{14\beta,15\alpha}^{\text{расч}} = 12.1$ и ${}^3J_{14\beta,15\beta}^{\text{расч}} = 6.1$ Гц.

Изолированность спиновой системы протонов фрагмента C(7)H–CH₃ не позволяет сделать заключение о пространственной ориентации метильной группы в положении 7. Эта задача может быть решена только с помощью использования данных по измерению прямых межпротонных взаимодействий (ЯЭО). На рис. 3a представлены фрагменты спектра NOESY эстратетраена **2**, на котором указаны кросс-пики, наиболее важные для независимого доказательства его преимущественной конформации. Отметим, что в этом спектре отсутствует кросс-пик между протоном H-7 β и протонами метильной группы в положении 13, который должен присутствовать в случае псевдоаксиальной ориентации указанного протона. Следовательно, α -метильная группа при атоме C(7) занимает в доминирующей конформации **2** псевдоаксиальное положение, а протон H-7 β – псевдоэкваториальное (рис. 3b). Это заключение подтверждается присутствием интенсивного кросс-пика 7 α -Me/15 α , появление которого возможно только в случае аксиальной ориентации метильной группы в положении 7 α (согласно расчетам методом MM⁺, при экваториальном расположении данной метильной группы наименьшее расстояние $r_{7\alpha\text{-Me-}15\alpha} = 3.2$, а при аксиальном – 2.6 Å).

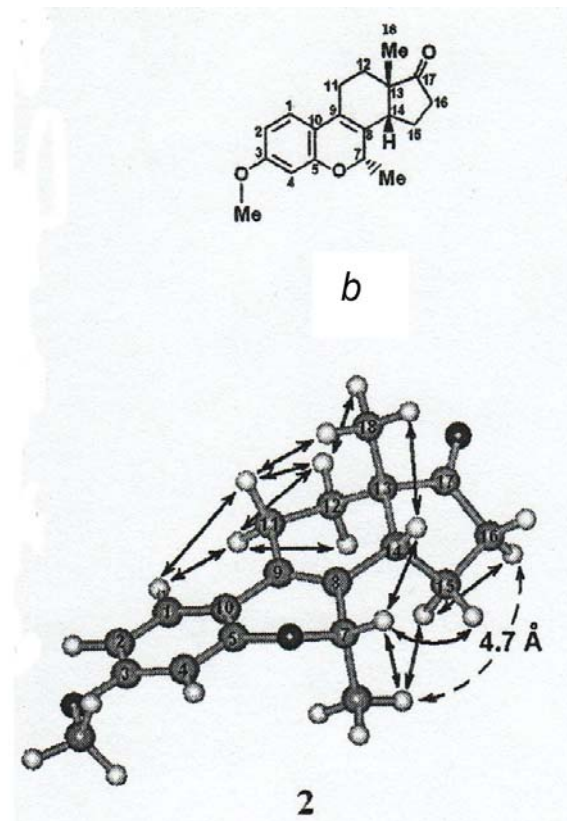
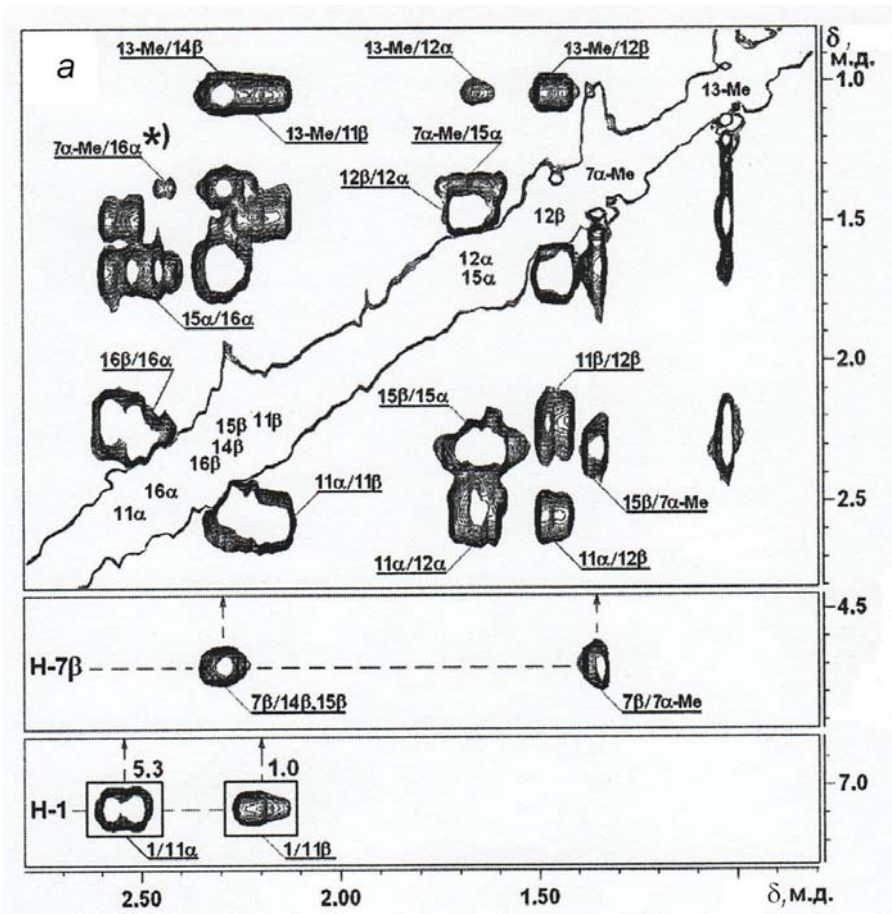
Не менее важными для доказательства пространственной структуры стероида **2** являются интенсивные прямые взаимодействия протонов метильной группы в положении 13 β с протонами H-11 β , H-12 β и H-14 β , а также протона H-1 с протонами H-11 α и H-11 β . В последнем случае наблюдается характерная для преимущественной конформации значительно бóльшая интенсивность кросс-пика 1/11 α по сравнению с кросс-

пиком 1/11 β (рис. 3b). Соотношение их интегральных интенсивностей

составляет 5.3 : 1 (рис. 3а), но оно оказывается значительно меньше соотношения 7.1 : 1, полученного на основе расчетных (ММ⁺) значений расстояний $r_{1,11\alpha}^A = 2.12$ и $r_{1,11\beta}^A = 2.94$ Å для этого конформера. Такое различие экспериментальных и расчетных данных позволяет предположить присутствие в растворе достаточно большого количества конформера *B*, для которого характерно обратное соотношение этих межпротонных расстояний: $r_{1,11\alpha}^B = 2.68 > r_{1,11\beta}^B = 2.33$ Å. Экспериментальное соотношение интенсивностей кросс-пиков 1/11α и 1/11β соответствует наличию 20.5% конформера *B*, для которого расчетное соотношение этих интенсивностей составляет 0.43 : 1.

Независимым доказательством существования в растворе конформера *B* эстратетраена **2** являются кросс-пики в спектре NOESY 13-Ме/12α и 7α-Ме/16α. Они не принадлежат конформации *A*, поскольку для нее расчетные расстояния $r_{13-Ме-12\alpha}$ и $r_{7\alpha-Ме-16\alpha}$ составляют 3.7 и 4.7 Å соответственно. Так, наблюдаемая интегральная интенсивность кросс-пика 7α-Ме/16α (на рис. 3а отмечен звездочкой) более чем в 5 раз превышает ее расчетное значение. Если в случае кросс-пика 13-Ме/12α его завышенная интенсивность может быть хотя бы отчасти объяснена эффектами спиновой диффузии [9] по механизму 13-Ме→12β→12α и эффектами сильносвязанности [20] между геминальными протонами Н-12β и Н-12α, то в случае кросс-пика 7α-Ме/16α эти альтернативные объяснения невозможны (наиболее сильное пространственное взаимодействие протоны метильной группы в положении 7α, по данным метода ММ⁺, должны иметь с протоном Н-15β ($r_{7\alpha-Ме-15\beta} = 2.34$ Å), который находится на расстоянии 2.77 Å от протона Н-16α, а скалярная константа $^3J_{15\beta,16\alpha}$ не должна превышать 2–3 Гц, так как торсионный угол $\theta_{15\beta,16\alpha}^{(MM^+)} = 86^\circ$). Помимо этого, следует учитывать, что в данных условиях ($\omega_0\tau_c < 1$) эффекты спиновой диффузии имеют отрицательный знак и, следовательно, должны приводить к заниженным значениям интегральной интенсивности кросс-пиков 13-Ме/12α и 7α-Ме/16α. Таким образом, наблюдение в спектре NOESY стероида **2** этих кросс-пиков дает дополнительные основания для предположения о наличии быстрого в шкале времени ЯМР конформационного равновесия и о присутствии в растворе второго минорного конформера *B*, для которого характерна сближенность протонов метильных групп С(7α)–Ме и С(13β)–Ме с протонами Н-16α и Н-12α соответственно. Мы показали, что второй конформер стероида **2** имеет структуру *B* (рис. 3б), которая может образоваться из основного конформера *A* в результате одновременной инверсии колец С и D, и для которой наблюдаются указанные пространственные взаимодействия: $r_{7\alpha-Ме-16\alpha} = 2.9$, $r_{13-Ме-12\alpha} = 2.5$ Å.

Для подтверждения существования в растворе эстратетраена **2** быстрого конформационного равновесия $A \rightleftharpoons B$ были использованы температурные зависимости значений скалярных констант.



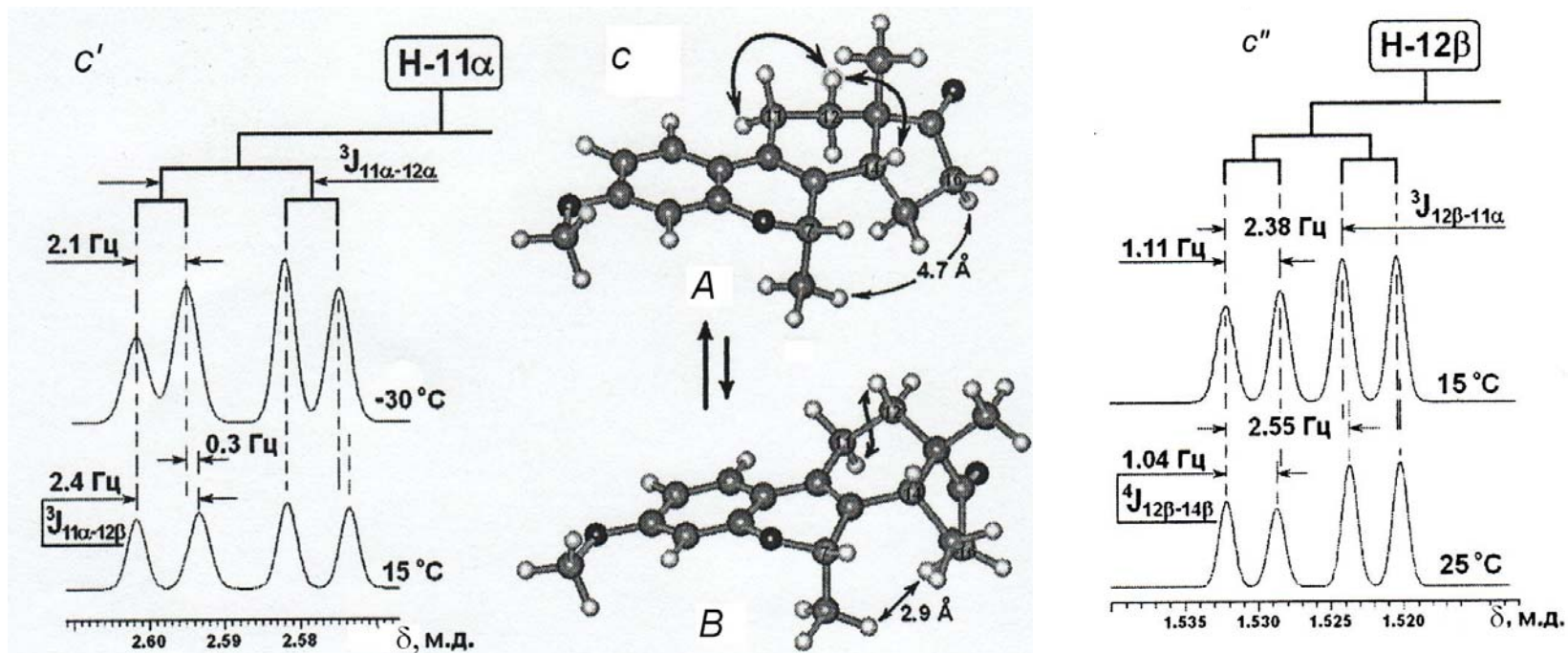


Рис. 3. *a* – фрагмент спектра NOESY ($\tau_m = 0.5$ с) соединения 2; *b* – пространственная структура его наиболее устойчивого конформера *A* (двойные стрелки – обнаруженные прямые межпротонные взаимодействия, пунктирная стрелка – взаимодействие 7 α -Me/16 α , соответствующий кросс-пик для которого в спектре отмечен звездочкой); *c* – равновесие между конформерами *A* и *B* (сплошные стрелки – скалярные взаимодействия 12 β /11 α и 12 β /14 β , пунктирные – прямые взаимодействия 7 α -Me/16 α ; указаны расчетные (ММ⁺) значения соответствующих расстояний $r_{7\alpha\text{-Me-}16\alpha}^{(A)}$ и $r_{7\alpha\text{-Me-}16\alpha}^{(B)}$); *c'*, *c''* – высокочастотные фрагменты мультиплетных сигналов протонов H-11 α и H-12 β при разных температурах (пунктирные линии – изменения скалярных констант ${}^3J_{11\alpha-12\alpha}$, ${}^3J_{11\alpha-12\beta}$ и ${}^4J_{12\beta-14\beta}$)

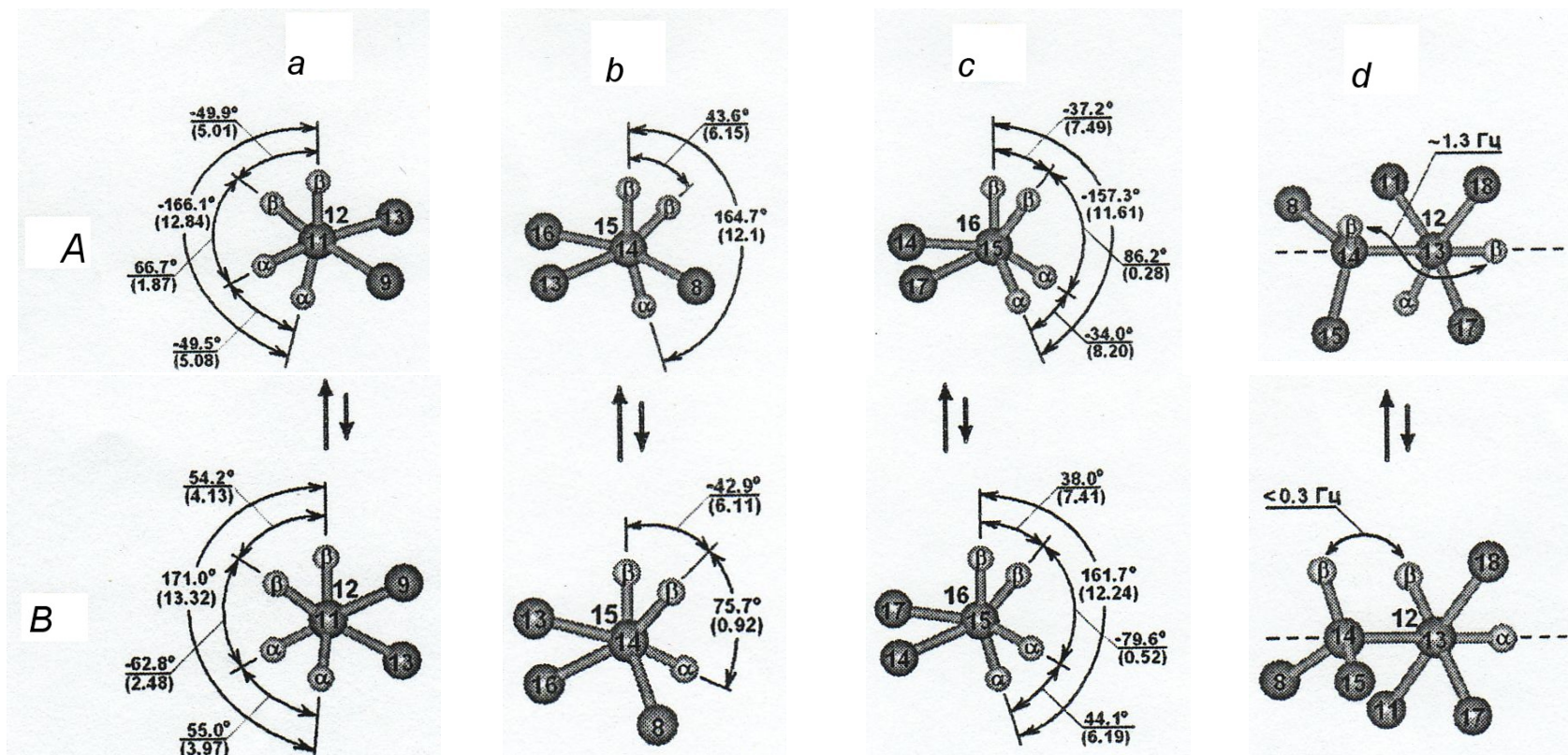


Рис. 4. Ньюменовские проекции по связям: *a* – C(11)–C(12), *b* – C(14)–C(15), *c* – C(15)–C(16) и *d* – C(13)–C(12) для конформеров *A* и *B* эстратетраена 2. На проекциях *a*–*c* стрелки – межпротонные торсионные углы $\theta_{\text{H-H}}$ и их расчетные (ММ⁺) значения, а цифры в скобках – соответствующие значения расчетных констант ${}^3J_{\text{H-H}}$, Гц. На проекции *d* – стрелки дальние (W-типа) скалярные взаимодействия между протонами H-12 β и H-14 β и их типичные значения ${}^4J_{\text{H-H}}$, пунктирная линия – плоскость C(14)–C(13)–C(12)

На рис. 4 представлены Ньюменовские проекции 4 фрагментов этой молекулы и показаны изменения пространственного расположения протонов колец С и D при переходе между конформациями А и В.

Сравнение расчетных (ММ^Г) торсионных углов $\theta_{H,H}$ и соответствующих им вицинальных констант ${}^3J_{H,H}$ позволяет предсказать характер изменения наблюдаемых значений ($\langle {}^3J_{H,H} \rangle$)* этого спектрального параметра при повышении температуры, которое в условиях быстрого конформационного обмена должно приводить к увеличению населенности минорного конформера В.

Кроме того, это сравнение позволяет выявить наиболее удобные для количественной интерпретации вицинальные константы, имеющие наибольший диапазон изменения, и, следовательно, наиболее чувствительные к смещению данного равновесия в сторону увеличения доли конформера В. Очевидно, что в этановом фрагменте C(11)H₂-C(12)H₂ наиболее чувствительными к положению конформационного равновесия должны быть усредненные быстрым обменом константы $\langle {}^3J_{11\alpha,12\beta} \rangle$ и $\langle {}^3J_{11\beta,12\alpha} \rangle$, значения которых при повышении температуры должны, соответственно, увеличиваться и уменьшаться. При этом для констант $\langle {}^3J_{11\alpha,12\alpha} \rangle$ и $\langle {}^3J_{11\beta,12\beta} \rangle$ должно наблюдаться лишь небольшое уменьшение их значений. На рис. 3с приведены фрагменты сигналов протонов Н-11α и Н-12β при температурах -30, 15 и 25 °С, изменения в мультиплетных структурах которых полностью соответствуют расчетным данным (рис. 4а). При повышении температуры на 55 °С наблюдается увеличение константы $\langle {}^3J_{11\alpha,12\beta} \rangle$ на 0.45 Гц. Если использовать расчетные значения этой константы в конформерах А и В для определения полного диапазона ее изменения ($\Delta {}^3J_{11\alpha,12\beta}^{\text{расч}} = 11.45$ Гц), то это увеличение константы $\langle {}^3J_{11\alpha,12\beta} \rangle$ отражает повышение на 3.9% доли минорного конформера В. Аналогичным образом уменьшение константы $\langle {}^3J_{11\beta,12\alpha} \rangle$ от 11.32 до 10.84 Гц, наблюдаемое в том же температурном интервале на сигнале протона Н-11β (2.21 м. д.), позволяет оценить увеличение доли конформера В на 4.6% ($\Delta {}^3J_{11\beta,12\alpha}^{\text{расч}} = 10.36$ Гц).

Очевидно, что при таком небольшом изменении населенности P_B и незначительном полном диапазоне изменения константы между протонами Н-11α и Н-12α ($\Delta {}^3J_{11\alpha,12\alpha}^{\text{расч}} = 1.11$ Гц) трудно надеяться на точную экспериментальную регистрацию соответствующего уменьшения этой константы, которое должно составлять менее 0.05 Гц. В спектре ЯМР ¹Н стероида 2 сигнал протона Н-12α (1.67 м. д.) полностью перекрыт мультиплетным сигналом протона Н-15α и измерение константы $\langle {}^3J_{11\alpha,12\alpha} \rangle$ может быть проведено только на сигнале протона Н-11α (2.56 м. д.). Точность этого измерения ограничена из-за дальних скалярных взаимодействий данного протона, приводящих к дополнительному уширению отдельных компонентов его сигнала. Это заметно при сравнении формы линий сигналов протонов Н-11α и Н-12β (рис. 3с) с учетом разного масштаба их представления. Поэтому при повышении температуры от -30 до 15 °С константа ${}^3J_{11\alpha,12\alpha}$ остается практически неизменной (в пределах погрешности ее измерения на сигнале протона Н-11α).

* $\langle {}^3J_{H,H} \rangle$ – константы, усредненные быстрым обменом.

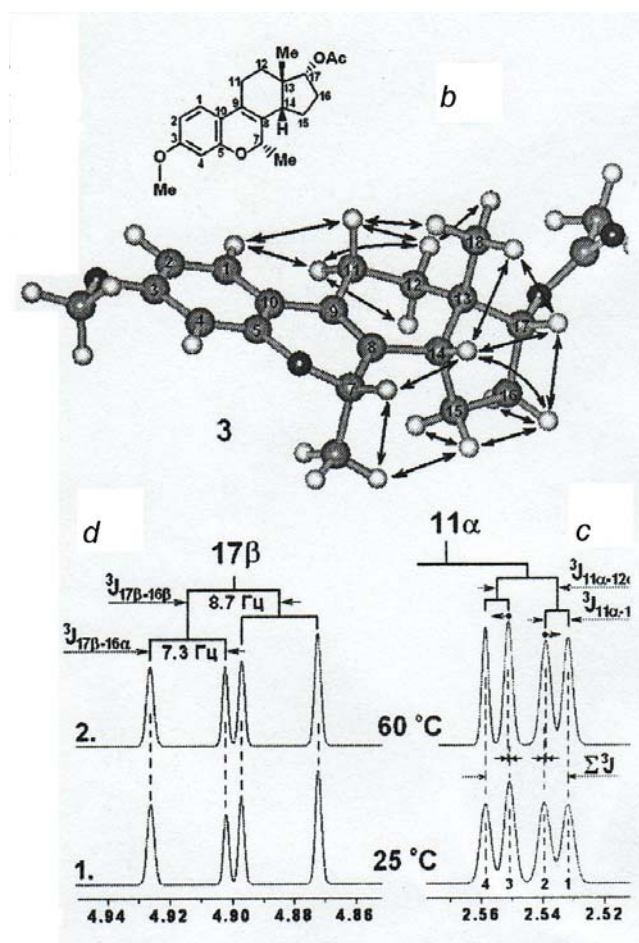


Рис. 5. *b* – пространственная структура его наиболее энергетически выгодного конформера *A* (двойные стрелки – обнаруженные прямые межпротонные взаимодействия); Мультиплетные структуры сигналов протонов: *c* – H-11α (приведена только правая (низкочастотная) половина сигнала; пунктирные линии и стрелки – относительные изменения в положении внутренних компонентов (2 и 3) протона); *d* – H-17β

Таким образом, результаты исследования соединения **2** свидетельствуют о существовании быстрого в шкале времени ЯМР конформационного равновесия между формами *A* и *B*, связанного с инверсией колец *C* и *D*. При этом псевдоаксиальная ориентация метильной группы в положении *7a* сохраняется неизменной (рис. 3*c*). При комнатной температуре равновесие смещено в сторону конформера *A*, соотношение населенностей конформеров ($P_A : P_B \sim 5 : 1$) достаточно хорошо соответствует данным расчетных методов ММ[†], которые предсказывают ($\Delta E = 0.78$ ккал/моль) и наличие 21% минорного конформера *B*. Для эстратетраена **3** расчетные методы предсказывают ($\Delta E = 3.69$ ккал/моль) значительное уменьшение доли конформера *B* по сравнению со стероидом

2: $P_B < 1\%$. Следовательно, для стероида **3** при комнатной температуре можно ожидать полного отсутствия в растворе конформера *B*: $P_B^{\text{эксп}} < 1\%$. Это предположение подтверждается отсутствием в спектре NOESY аналога **3** (рис. 5а) кросс-пика 7α-Me/16α (положение, которое он должен занимать, показано пунктирным овалом). К сожалению, из-за перекрытия сигналов H-12α и H-12β в области 1.5–1.7 м. д. и интенсивного пространственного взаимодействия 18/12β в конформере *A* невозможно определить наличие (или отсутствие) кросс-пика 18/12α, характерного для конформера *B*. Несмотря на это, соотношение интегральных интенсивностей кросс-пиков 1/11α и 1/11β (3.8 : 1) однозначно свидетельствует о практически полном отсутствии конформера *B*, так как оно в пределах погрешности измерений совпадает с их расчетным (ММ⁺) соотношением 3.75 : 1 для конформера *A*, в котором $r_{1,11\alpha} = 2.15$ и $r_{1,11\beta} = 2.68$ Å. Если предположить наличие в растворе даже 2% конформера *B*, то, по данным метода ММ⁺, это должно приводить к уменьшению до 3.7 : 1 соотношения относительных интенсивностей кросс-пиков 1/11α и 1/11β ($r_{1,11\alpha}^B = 2.82$ и $r_{1,11\beta}^B = 2.20$ Å), а не к его увеличению, которое наблюдается в эксперименте.

Перекрытие сигналов протонов H-12α и H-12β осложняет интерпретацию температурных изменений в мультиплетной структуре сигнала протона H-11α (2.55 м. д.). При повышении температуры с 25 до 60 °С наблюдается небольшое уменьшение наблюдаемого значения константы $\langle^3J_{11\alpha,12\beta}\rangle$ и одновременное увеличение константы $\langle^3J_{11\alpha,12\alpha}\rangle$. Сумма указанных констант остается практически неизменной (рис. 5с). Совершенно очевидно, что различия вицинальных констант не связаны с изменением соотношения населенностей конформеров, а являются следствием увеличения в спиновой системе типа АВХ разницы химических сдвигов АВ-протонов H-12α и H-12β, которое отражается на взаимном положении линий сигнала Х-протона H-11α. Отсутствие увеличения суммы констант ($\sum^3J = \langle^3J_{11\alpha,12\beta}\rangle + \langle^3J_{11\alpha,12\alpha}\rangle$) при повышении температуры, которое имело бы место благодаря повышению населенности термодинамически менее выгодного конформера *B*, указывает на практически полное отсутствие в растворе эстратетраена **3** для диапазона температур, близкого к комнатной. Этот вывод подтверждается отсутствием зависимости от температуры констант $^3J_{16\alpha,17\beta}$ и $^3J_{16\beta,17\beta}$, которые с высокой точностью могут быть измерены на сигнале протона H-17β (рис. 5d).

Результаты исследований 6-окса-14β-аналога **3** свидетельствуют о том, что в растворе практически существует только конформер *A*.

Полученные данные могут иметь важное значение для прогноза биологических свойств подобных соединений. О некоторых результатах биологических исследований стероидов **2** и **3** мы надеемся сообщить в ближайшее время.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C были получены при 298 К на спектрометре Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно). Химические сдвиги измерены по отношению к ТМС путем присвоения сигналу растворителя (CDCl₃/CHCl₃) стандартных значений δ 7.26 (¹H) и 76.9 м. д. (¹³C) с точностью не менее ±0.01 м.

д. При получении двумерных спектров (DQF-COSY, J-COSY, NOESY, HSQC, COLOC) использовались стандартные импульсные последовательности и пакет программ многообеспечения фирмы Bruker для обработки исходных данных. Приведенные в экспериментальной части значения химических сдвигов соответствуют усредненным значениям из-за быстрого в шкале времени ЯМР конформационного обмена.

Все исследованные стероиды – рацемические.

7 α -Метил-3-метокси-14 β -эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-17-он (2). К раствору 500 мг соединения **4** [22] в 14 мл бензола добавляют 110 мг 5% Pd/C, гидрирование проводят при 40 °С до исчезновения в реакционной смеси исходного соединения. Ход реакции контролируют методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей петролейный эфир–этилацетат, 2:1. Катализатор отфильтровывают и промывают на фильтре бензолом. Бензольные фракции объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток кристаллизуют из метанола. Получают 327 мг (65%) соединения **2**, т. пл. 123–125 °С (т. пл. 119–121 °С [8]). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.06 (1H, H-1); 6.48 (1H, H-2); 6.44 (1H, H-4); 4.69 (1H, H-7 β); 2.56 (1H, H-11 α); 2.21 (1H, H-11 β); 1.67 (1H, H-12 α); 1.48 (1H, H-12 β); 2.31 (1H, H-14 β); 1.67 (1H, H-15 α); 2.30 (1H, H-15 β); 2.49 (1H, H-16 α); 2.29 (1H, H-16 β); 1.04 (3H, H-18); 3.78 (3H, CH₃O); 1.37 (3H, 7 α -CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 123.37 (C-1); 106.54 (C-2); 160.11 (C-3); 102.11 (C-4); 152.70 (C-5); 74.99 (C-7); 128.24 (C-8); 123.13 (C-9); 116.12 (C-10); 20.13 (C-11); 25.23 (C-12); 46.43 (C-13); 46.28 (C-14); 27.19 (C-15); 36.72 (C-16); 221.94 (C-17); 18.79 (C-18); 55.16 (CH₃O); 20.20 (C-7 α). Найдено, %: C 76.46; H 7.49. C₁₉H₂₂O₃. Вычислено, %: C 76.48, H 7.43.

17 α -Ацетокси-7 α -метил-3-метокси-14 β -эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен (3). К раствору 100 мг стероида **2** [21] в смеси 3 мл ТГФ и 0.2 мл воды добавляют 20 мг NaBH₄, реакционную смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре, избыток восстановителя разлагают уксусной кислотой. Обработку реакционной смеси и последующее ацетилирование продуктов реакции проводят в обычных условиях [22]. Целевое соединение **3** выделяют кристаллизацией из смеси метанол–хлороформ, 5:1. Выход 61 мг (53%), т. пл. 134–136 °С (т. пл. 132–134 °С [8]). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.07 (1H, H-1); 6.47 (1H, H-2); 6.42 (1H, H-4); 4.62 (1H, H-7 β); 2.55 (1H, H-11 α); 2.15 (1H, H-11 β); 1.64 (1H, H-12 α); 1.61 (1H, H-12 β); 1.91 (1H, H-14 β); 1.58 (1H, H-15 α); 2.00 (1H, H-15 β); 1.68 (1H, H-16 α); 2.21 (1H, H-16 β); 4.87 (1H, H-17 β); 0.98 (3H, H-18); 3.78 (3H, CH₃O); 1.33 (3H, 7 α -CH₃); 2.08 (3H, CH₃CO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 123.20 (C-1); 106.40 (C-2); 159.87 (C-3); 101.86 (C-4); 153.03 (C-5); 75.56 (C-7); 129.65 (C-8); 122.32 (C-9); 116.46 (C-10); 20.62 (C-11); 23.06 (C-12); 41.83 (C-13); 45.74 (C-14); 22.29 (C-15); 27.30 (C-16); 82.51 (C-17); 21.74 (C-18); 55.13 (CH₃O); 20.60 (C-7 α); 20.97 (CH₃CO); 170.90 (CH₃CO). Найдено, %: C 73.58; H 7.69. C₂₁H₂₆O₄. Вычислено, %: C 73.66; H 7.65.

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, *ЖОрХ*, **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. W. Römer, M. Oettel, P. Droescher, S. Schwarz, *Steroids*, **62**, 304 (1997).
 8. O. Dann, K.-W. Hagedorn, H. Hofmann, *Chem. Ber.*, **104**, 3313 (1971).
 9. D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, 2nd. Ed., VCH, New York, 2000.
 10. S. I. Selivanov, A. G. Shavva, *Rus. J. Bioorg. Chem.*, **28**, 194 (2002).
 11. U. Piantini, O. W. Sorensen, R. R. Ernst, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 6800 (1982).
 12. M. Rance, O. W. Sorensen, G. Bodenhausen, C. Wagner, R. R. Ernst, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **117**, 479 (1983).
 13. W. P. Aue, J. Karhan, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **64**, 4226 (1976).
 14. D. D. Traficante, M. D. Meadows, *Concepts Magn. Reson.*, **9**, 359 (1997).
 15. J. Jeener, G. H. Meier, P. Bachman, R. R. Ernst, *J. Chem. Phys.*, **71**, 4546 (1979).
 16. N. H. Andersen, H. L. Eaton, X. Lai, *Magn. Reson. Chem.*, **27**, 515 (1989).
 17. M. Köck, C. Griesinger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 332 (1994).
 18. А. Г. Шавва, Г. Л. Старова, С. И. Селиванов, С. Н. Морозкина, *ХТС*, 202 (2008).
 19. S. I. Selivanov, A. Yu. Solovyev, S. N. Morozkina, A. G. Shavva, in: *XVIII Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry*, Moscow, September 23–28, 2007. Abstr. Book, 2105.
 20. J. Keeler, D. Neuhaus, M. P. Williamson, *J. Magn. Res.*, **73**, 45 (1987).
 21. Ш. Н. Абусалимов, С. К. Никольская, Г. Л. Старова, С. И. Селиванов, А. Г. Шавва, *ЖОрХ*, **42**, 50 (2006).
 22. И. А. Глуздилов, М. С. Егоров, С. И. Селиванов, Г. Л. Старова, А. Г. Шавва, *ЖОрХ*, **42**, 1687 (2006).

Санкт-Петербургский государственный университет,
химический факультет,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: nmr@paloma.spbu.ru

Поступило 02.04.2008