



УДК 547.92.057

**СИНТЕЗ НОВЫХ АНАЛОГОВ 15-КЕТОСТЕРИНА ИЗ ЭРГОСТЕРИНА**© 2004 г. А. Ю. Мишарин<sup>\*\*</sup>, В. П. Тимофеев<sup>\*\*</sup><sup>\*</sup>Научно-исследовательский институт биомедицинской химии  
им. В.Н. Ореховича РАН, 119992, Москва, Погодинская ул., 10<sup>\*\*</sup>Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва

Поступила в редакцию 05.12.2002 г. Принята к печати 23.12.2002 г.

Эргостерилацетат превращен трехстадийным синтезом с суммарным выходом 32% в 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-8(14),22-диен-15-он, из которого получены 3 $\beta$ -гидрокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-8(14),22-диен-15-он, 3 $\alpha$ -гидрокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-8(14),22-диен-15-он и 24-метил-5 $\alpha$ -холеста-8(14),22-диен-3,15-дион. Приведены данные спектров <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР полученных соединений.

*Ключевые слова:* ингибиторы биосинтеза холестерина; оксистерины; эргостерин.

**ВВЕДЕНИЕ**

Синтетические  $\Delta^{8(14)}$ -15-кетостерины – важные регуляторные молекулы, обладающие широким спектром биологической активности [1]. Известный ингибитор биосинтеза холестерина 5 $\alpha$ -холест-8(14)-ен-3 $\beta$ -ол-15-он (15-кетостерин), проявляющий гипохолестеринемический и антиатерогенный эффекты *in vivo*, быстро метаболизируется в клетках печени. Расщепление боковой цепи 15-кетостерина в печени крысы приводит к смеси продуктов, основным из которых является 3 $\beta$ -гидрокси-15-кето-5 $\alpha$ -хол-8(14)-ен-24-овая кислота [1–4]. С целью получения 15-кетостеринов, устойчивых к метаболической деградации в печени, Шрепфером и соавт. ранее был осуществлен синтез  $\Delta^{8(14)}$ -кетостеринов с фторированной боковой цепью [5–7]. Фторирование боковой цепи стерина – не единственный способ предотвращения ее метаболической деградации. В исследованиях Бьоркема и соавт. [8–10] было показано, что наличие 24-этильного заместителя в молекуле  $\beta$ -ситостерина блокирует расщепление боковой цепи этого соединения в печени человека и крысы. Кроме того, недавно в работе [11] было найдено, что  $\Delta^{22}$ -стерины (стигмастерин, браССикастерин и эргостерин), являясь ингибиторами стерол- $\Delta^{24}$ -редуктазы, эффективно подавляют превращение ланостерина в холестерин в клетках SaCo-2 и HL-60. Поэтому мы предположили, что аналоги 15-кетостерина с боковой цепью, содержащей алкильный заместитель при C24 и двойную связь при C22, тоже могут представлять интерес в качестве регуляторов метаболизма холестерина в клетках

печени. Целью данной работы является синтез новых аналогов 15-кетостерина с модифицированной боковой цепью: 3 $\beta$ -гидрокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-8(14),22-диен-15-она, 3 $\alpha$ -гидрокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-8(14),22-диен-15-она и 24-метил-5 $\alpha$ -холеста-8(14),22-диен-3,15-диола из коммерчески доступного эргостерина.

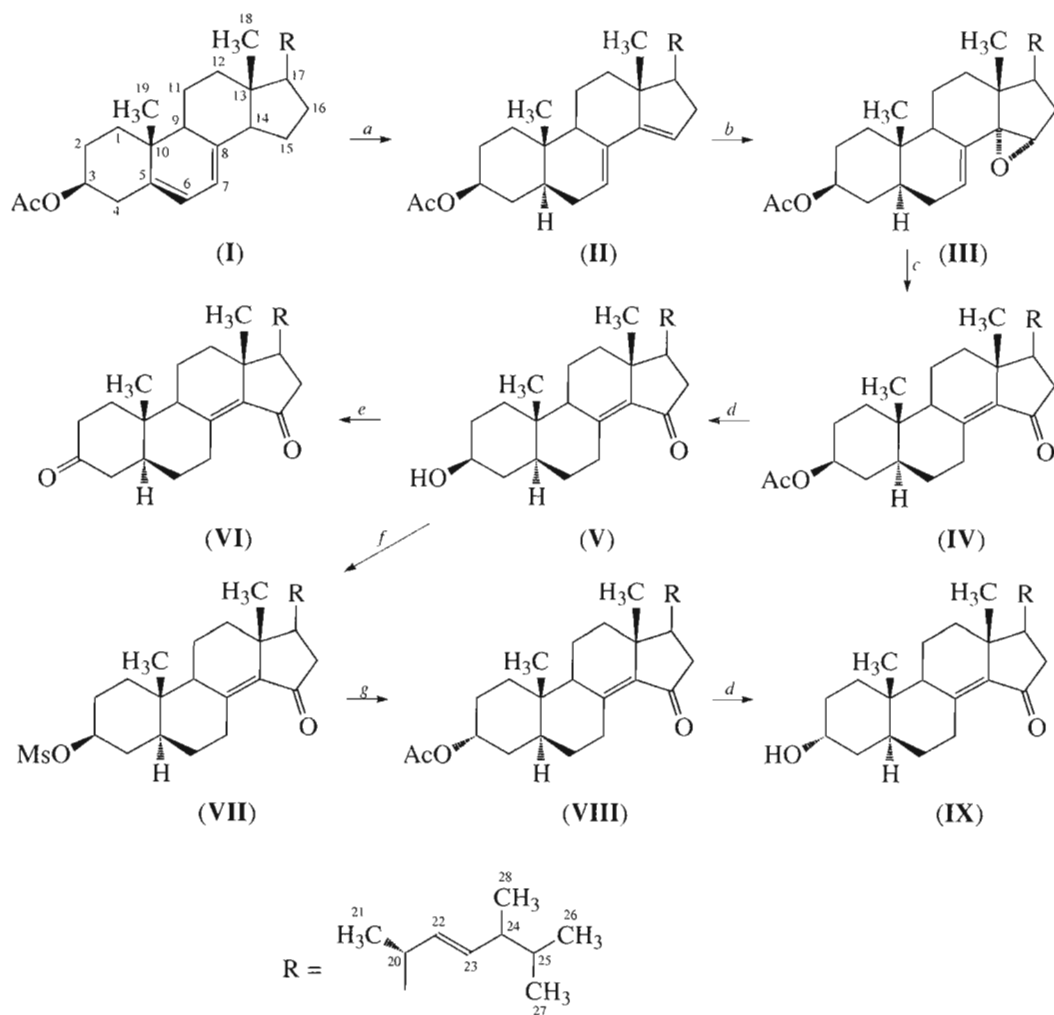
**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Синтез новых 15-кетостеринов из эргостерилацетата (I) проведен по схеме, аналогичной схеме получения 15-кетостерина из 3 $\beta$ -бензоилоксихолеста-5,7-диена [12]. Различия в структурах боковых цепей и 3-*O*-защитных групп в эргостерилацетате и 3 $\beta$ -бензоилоксихолеста-5,7-диене не оказывали заметного влияния на прохождение указанных реакций.

Эргостерилацетат (I) изомеризовали в 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-7,14,22-триен (II) обработкой 3.5 M HCl в смеси хлороформ–MeOAc при –30°C по методу, предложенному нами ранее для превращения 3 $\beta$ -бензоилоксихолеста-5,7-диена в 3 $\beta$ -бензоилокси-5 $\alpha$ -холеста-7,14-диен [13, 14]. Кристаллический триен (II) был выделен с выходом 68%. После отделения целевого продукта (II) остаток анализировали методом <sup>1</sup>H-ЯМР. Среди побочных продуктов изомеризации обнаружены 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\beta$ -холеста-7,14,22-триен (12%), 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-6,22-триен (5%) и 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-6,8(14),22-триен (3%). Выход вышеуказанных соединений был рассчитан из интегральной интенсивности характерных сигналов [15]: 5.43, м и 5.66, м (H15 и H7 в 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\beta$ -холеста-7,14,22-триене); 6.11, м (H7 в 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-6,8,22-триене); 5.79, м (H7 в 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-6,8(14),22-триене).

Сокращения: MСРВА – м-хлорнадбензойная кислота; Ms (мезил) – метилсульфонил.

# Автор для переписки (тел.: (095) 246-33-75; эл. почта: misharin@ibmh.msk.su).



a) HCl/CHCl<sub>3</sub>-MeOAc, -30°C, 20 мин; b) MCPBA/CHCl<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, 0°C, 15 мин; c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/MeOH-H<sub>2</sub>O, кипячение, 15 мин; d) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH-H<sub>2</sub>O, кипячение, 1 ч; e) CrO<sub>3</sub>-Py/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1 ч; f) MsCl/Py, 4 ч; g) CH<sub>3</sub>COOCs/DMF, кипячение, 30 мин.

Обработка триена (II) одним эквивалентом MCPBA в CHCl<sub>3</sub> в присутствии сухого NaHCO<sub>3</sub> приводила к избирательному эпоксированию двойной связи C14,C15, не затрагивая двойных связей при C7,C8 и C22,C23. На это указывал спектр <sup>1</sup>H-ЯМР неочищенного продукта (III): 3.66 (1H, с, H15); 5.21 (2H, м, H22, H23); 6.06 (1H, м, H7). Неочищенный эпоксид (III) (выделения данного соединения не проводилось в связи с известной неустойчивостью стероиновых Δ<sup>7</sup>,14α,15α-эпоксидов) при кратковременном нагревании в водном MeOH в присутствии H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> превращался в 3β-ацетокси-24-метил-5α-холеста-8(14),22-диен-15-он (IV) с выходом 46% в расчете на исходный (II).

3β-Гидрокси-24-метил-5α-холеста-8(14),22-диен-15-он (V) был получен с выходом, близким к количественному при деацетилировании соединения (IV) нагреванием с раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в водном MeOH. 24-Метил-5α-холеста-8(14),22-диен-

3,15-дион (VI) был получен с выходом 90% при окислении соединения (V) комплексом CrO<sub>3</sub>-пиридин. Для получения 3α-гидрокси-24-метил-5α-холеста-8(14),22-диен-15-она (IX) кетостерин (V) сначала обрабатывали избытком MsCl в пиридине, затем мезилат (VII) превращали в ацетат 3α-стерина (VIII) реакцией с ацетатом Cs в DMF и, наконец, ацетат (VIII) гидролизовали раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в водном MeOH. Выход соединения (IX) составил 65% в расчете на исходный (V).

Все соединения выделены в индивидуальном состоянии; элементный анализ удовлетворителен; спектры <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР соединений (V), (VI) и (IX) сведены в табл. 1 и 2.

Наши предварительные эксперименты, проведенные на клетках гепатомы человека линии Нер G2, показали, что соединение (V) сильнее ингибировало биосинтез холестерина, чем 15-кетостерин. Различия в ингибирующей способности со-

**Таблица 1.** Химические сдвиги в спектрах  $^{13}\text{C}$ -ЯМР соединений (V), (VI) и (IX)

Номер атома	(V)	(VI)	(IX)
1	36.73	36.99	35.93
2	31.35	29.72	28.14
3	71.05	211.14	65.07
4	37.10	37.97	37.53
5	44.34	44.37	41.86
6	29.31	29.72	27.67
7	27.73	27.36	26.66
8	148.13	148.96	149.79
9	51.09	50.57	49.93
10	37.98	38.92	38.10
11	19.14	19.17	17.92
12	39.35	39.37	38.32
13	42.54	42.68	41.32
14	140.46	141.16	139.12
15	208.06	207.95	206.80
16	43.09	43.01	41.82
17	51.11	51.14	50.00
18	17.84	17.86	16.59
19	13.07	12.25	10.27
20	33.18	33.20	34.47
21	21.63	21.66	20.40
22*	133.48	133.63	132.24
23*	134.46	134.38	133.28
24	33.16	33.18	31.96
25	29.32	29.53	30.66
26*	19.75	19.84	18.15
27*	19.82	19.89	18.58
28	20.14	20.17	18.89

\* Отнесение может быть попарно противоположным.

единения (V) и 15-кетостерина возрастали при увеличении времени инкубации клеток с кетостеринами. Это свидетельствовало в пользу рабочей гипотезы, согласно которой, модифицируя боковую цепь кетостерина, можно влиять на его биологическую активность и скорость катаболизма в клетках печени.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры поглощения регистрировали на приборе "Yanaco UO 2000"; масс-спектры – на приборе "Kratos MS-890" в режиме электронного удара при энергии ионизации 70 эВ; температуры плавления определяли в капилляре. Спектры  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР регистрировали на приборе AMX-III-400 (Bruker) в  $\text{CDCl}_3$ . Приведены значения химическо-

го сдвига ( $\delta$ , м. д.) и КССВ ( $J$ , Гц). Значения  $\delta$   $\text{CHCl}_3$  в спектрах  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 7.25 и 77.16 соответственно.

ТСХ проводили на пластинках HPTLC Kieselgel  $\text{F}_{254}$  (Merck); обнаружение продуктов проводили УФ-светом (254 нм) и проявлением 3% раствором молибдата аммония в 5% водной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  с последующим нагреванием. Препаративную ТСХ проводили на пластинках PSC Kieselgel  $\text{F}_{254}$  (Merck) с толщиной слоя 2 мм; колоночную хроматографию – на силикагеле L 40/100 (Chemapol).

Эргостерилацетат получен ацелированием эргостерина (фирмы "ICN")  $\text{Ac}_2\text{O}$  в пиридине; остальные реактивы получены от фирм "Aldrich" и "Merck"; растворители очищены стандартными методами.

**3 $\beta$ -Ацетокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-7,14,22-триен (II).** Охлажденные 7 М растворы  $\text{AcCl}$  в сухом  $\text{CHCl}_3$  (100 мл) и абс.  $\text{MeOH}$  в сухом  $\text{CHCl}_3$  (100 мл) смешивали при температуре ниже  $0^\circ\text{C}$ , затем раствор перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  1 ч и снова охлаждали до  $-30^\circ\text{C}$ . К охлажденному раствору при перемешивании прибавляли 6.60 г (15.0 ммоль) эргостерилацетата (I), смесь перемешивали 20 мин при  $-30^\circ\text{C}$ . Охлажденный раствор выливали в смесь 150 мл  $\text{CHCl}_3$ , 80 мл  $\text{Pu}$ , 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 100 г колотого льда, перемешивали 5 мин и отделяли хлороформный слой. Водный слой дважды экстрагировали равным объемом хлороформа, объединенный хлороформный экстракт промывали насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , упаривали и остаток дважды перекристаллизовывали из ацетона. Выход 4.49 г (10.2 ммоль, 68%); т. пл.  $142\text{--}144^\circ\text{C}$ ; УФ-спектр (гексан):  $\lambda_{\text{max}}$  232.5 нм (6400). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 0.82 и 0.83 (по 3 H, с, H18 и H19); 0.80 и 0.83 (по 3 H, д, J 6.8, H26 и H27); 0.91 (3 H, д, J 6.8, H28); 1.01 (3 H, д, J 6.8, H21); 2.02 (3 H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 4.68 (1 H, м, H3); 5.19 (2 H, м, H22 и H23); 5.48 (1 H, м, H15); 5.73 (1 H, м, H7); МС,  $m/z$  ( $I$ , %): 440 ( $M^+$ , 1), 438 (6), 423 (19), 363 (12), 338 (13), 312 (100).

**3 $\beta$ -Ацетокси-24-метил-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -оксидо-5 $\alpha$ -холеста-7,22-диен (III) и 3 $\beta$ -ацетокси-24-метил-5 $\alpha$ -холеста-8(14),22-диен-15-он (IV).** К раствору 4.40 г (10.0 ммоль) соединения (II) в 40 мл  $\text{CHCl}_3$  прибавляли 1.68 г (20 ммоль) сухого  $\text{NaHCO}_3$ , затем при перемешивании и охлаждении до  $0^\circ\text{C}$  вносили 2.75 г 70% МСРВА (11.0 ммоль МСРВА), смесь перемешивали при охлаждении 15 мин, затем встряхивали с 20 мл насыщенного раствора  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ , промывали 20 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , хлороформный экстракт, содержащий эпиксид (III), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали до объема 15 мл и выливали в кипящую смесь, состоящую из 80 мл  $\text{MeOH}$ , 20 мл воды и 6 мл конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Смесь кипятили 15 мин, затем выливали в смесь 300 мл толуола и 60 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Толуольный экстракт промывали

водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, остаток хроматографировали на колонке (4.0 × 50 см) с силикагелем в смеси гексан–EtOAc (9 : 1). Получили 2.1 г (4.6 ммоль, 46%) ацетата (IV), т. пл. 156°C (MeOH). УФ-спектр (гексан): λ<sub>max</sub> 247.9 нм (11400). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.72 (3 H, с, H18); 0.81 и 0.83 (каждый 3 H, д, J 6.8, H26 и H27); 0.90 (3 H, д, J 6.8, H28); 0.98 (3 H, с, H19); 1.08 (3 H, д, J 6.8, H21); 2.01 (3 H, с, CH<sub>3</sub>CO); 4.12 (1 H, м, H7); 4.72 (1 H, м, H3); 5.21 (2 H, м, H22 и H23); МС, m/z (I, %): 454 (M<sup>+</sup>, 35), 392 (33), 329 (19), 269 (77), 251 (100).

**3β-Гидрокси-24-метил-5α-холеста-8(14),22-диен-15-он (V).** Смесь (0.91 г, 2 ммоль) соединения (IV), 4.0 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 мл MeOH и 10 мл воды кипятят при перемешивании 1 ч, добавляли 15 мл воды и 40 мл CHCl<sub>3</sub>, отделяли хлороформный слой, водный слой экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (2 × 10 мл). Объединенный хлороформный экстракт сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси MeOH–вода (1 : 1). Т. пл. 148°C; выход 0.80 г (1.9 ммоль, 95%). УФ-спектр (EtOH): λ<sub>max</sub> 258.0 нм (17600); спектры ЯМР в табл. 1 и 2.

**24-Метил-5α-холеста-8(14),22-диен-3,15-дион (VI).** Раствор кетостерина (V) (0.21 г, 0.5 ммоль) в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> прибавляли к комплексу CrO<sub>3</sub>–Ru, приготовленному из 0.36 г CrO<sub>3</sub> в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> [16]. Смесь перемешивали 1 ч, затем добавляли 1 мл MeOH, через 15 мин к смеси прибавляли 3.0 г силикагеля и смесь упаривали досуха. Остаток очищали хроматографически на колонке (3.5 × 8 см) с силикагелем, элюируя соединение (VI) смесью гексан–EtOAc (2 : 1). Выделили 0.18 г (0.45 ммоль, 90%) соединения (VI) с т. пл. 166–168°C (MeOH). УФ-спектр (EtOH): λ<sub>max</sub> 256.2 нм (14600); МС, m/z (I, %): 410 (M<sup>+</sup>, 48), 395 (8), 297 (9), 285 (100), 271 (57). Спектры ЯМР в табл. 1 и 2.

**3β-Метансульфонилокси-24-метил-5α-холеста-8(14),22-диен-15-он (VII).** К раствору кетостерина (V) (0.41 г, 1.0 ммоль) в 5 мл абс. пиридина при охлаждении прибавляли 0.2 мл MsCl, смесь перемешивали 4 ч при комнатной температуре, затем прибавляли 20 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>, смесь перемешивали 2 ч, экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 × 15 мл). Хлороформный экстракт промывали водой (2 × 5 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали, остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира. Т. пл. 128°C, выход 0.49 г (1.0 ммоль, количественный). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.74 (3 H, с, H18); 0.81 и 0.83 (каждый 3 H, д, J 6.6, H26 и H27); 0.90 (3 H, д, J 6.6, H21); 0.96 (3 H, с, H19); 1.07 (3 H, д, J 6.6, H28); 3.00 (3 H, с, CH<sub>3</sub>-S); 4.12 (1 H, м, H7); 4.66 (1 H, м, H3); 5.20 (2 H, м, H22 и H23).

**3α-Ацетокси-24-метил-5α-холеста-8(14),22-диен-15-он (VIII) и 3α-гидрокси-24-метил-5α-холеста-8(14),22-диен-15-он (IX).** Мезилат (VII) (0.25 г, 0.5 ммоль) высушивали упариванием с абс. толуолом, растворяли в 10 мл абс. DMF, прибавляли

**Таблица 2.** Химические сдвиги в спектрах <sup>1</sup>H-ЯМР соединений (V), (VI) и (IX)

Номер атома	(V)	(VI)	(IX)
1	1.20; 1.72	1.24; 1.72	1.23; 1.68
2	1.38; 1.85	1.84; 2.36	1.40; 1.84
3	3.63	–	4.07
4	1.28; 1.64	1.68; 2.28	1.28; 1.66
5	1.43	1.45	1.46
6	1.32; 1.46	1.30; 1.39	1.31; 1.47
7	4.09; 1.58	4.15; 1.56	4.10; 1.53
8	–	–	–
9	1.84	1.84	1.86
10	–	–	–
11	1.54; 1.65	1.56; 1.68	1.53; 1.68
12	1.25; 2.08	1.26; 2.12	1.23; 2.08
13	–	–	–
14	–	–	–
15	–	–	–
16	2.04; 2.22	2.04; 2.21	2.05; 2.22
17	1.45	1.45	1.48
18	0.96	1.01	0.97
19	0.69	0.92	0.67
20	1.54	1.56	1.57
21	1.06	1.08	1.07
22*	5.17	5.24	5.18
23*	5.23	5.30	5.26
24	1.46	1.45	1.48
25	1.50	1.51	1.51
26*	0.81	0.83	0.80
27*	0.79	0.81	0.82
28	0.89	0.90	0.90

\* Отнесение может быть попарно противоположным.

высушенный CH<sub>3</sub>COOCs (0.530 г, 3.0 ммоль), смесь кипятят 30 мин, затем разбавляли 30 мл толуола, промывали водой (3 × 10 мл). Толуольный раствор сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Выделили 0.22 г белого воскообразного вещества, часть которого (0.044 г) разделяли препаративной ТСХ в системе гексан–ацетон (5 : 1). Выделили 0.032 г (0.07 ммоль, 70%) ацетата (III), т. пл. 146°C (MeOH). Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 0.69 (3H, с, H18); 0.81 и 0.82 (каждый 3 H, д, J 6.6, H26 и H27); 0.90 (3 H, д, J 6.6, H21); 0.98 (3 H, с, H19); 1.07 (3 H, д, J 6.6, H28); 2.06 (3 H, с, CH<sub>3</sub>CO); 4.12 (1 H, м, H7); 5.03 (1 H, м, H3); 5.20 (2 H, м, H22 и H23); МС, m/z (I, %): 454 (M<sup>+</sup>, 24), 410 (9), 285 (18), 269 (100), 251 (29).

Часть полученного остатка (0.205 г) растворяли в 10 мл MeOH, к раствору прибавляли 2.0 г

$K_2CO_3$  и 6 мл воды. Смесь кипятили при интенсивном перемешивании 1 ч, затем добавляли 10 мл воды и 25 мл  $CHCl_3$ . Хлороформный слой отделяли, водный слой экстрагировали  $CHCl_3$  ( $2 \times 10$  мл). Объединенный хлороформный экстракт сушили  $Na_2SO_4$ , упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем ( $2.5 \times 20$  см) в смеси гексан-ацетон (10 : 3). Фракцию, содержащую стерин (IX), упаривали, остаток перекристаллизовывали из смеси MeOH-вода (3 : 2). Выход 0.107 г (0.26 ммоль, 65%); т. пл.  $152^\circ C$ . УФ-спектр (EtOH):  $\lambda_{max}$  258.0 нм (17200); спектры ЯМР в табл. 1 и 2.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 00-04-48643, 03-04-48700).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schroepfer G.J. // *Physiol. Rev.* 2000. V. 80. P. 361–554.
2. Schroepfer G.J., Kistic A., Izumi A., Wang K.-S., Carey K.D., Chu A.J. // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. P. 4098–4109.
3. Schroepfer G.J., Christophe A., Needleman D.H., Kistic A., Sherrill B.C. // *Chem. Phys. Lipids.* 1988. V. 48. P. 29–58.
4. St. Pyrek J., Vermilion J.L., Stephens T.W., Wilson W.K., Schroepfer G.J. // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. P. 4536–4543.
5. Herz J.E., Swaminathan S., Pinkerton F.D., Wilson W.K., Schroepfer G.J. // *J. Lipid Res.* 1992. V. 33. P. 579–598.
6. Swaminathan S., Siddiqui A.U., Gerst N., Pinkerton F.D., Kistic A., Kim L.J., Wilson W.K., Schroepfer G.J. // *J. Lipid Res.* 1995. V. 36. P. 767–786.
7. Siddiqui A.U., Swaminathan S., Su X., Wilson W.K., Schroepfer G.J. // *Chem. Phys. Lipids.* 1997. V. 86. P. 95–119.
8. Muri-Boberg K., Einarsson K., Bjorkhem I. // *J. Lipid Res.* 1990. V. 31. P. 1083–1088.
9. Muri-Boberg K., Lund E., Olund J., Bjorkhem I. // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 7967–7985.
10. Bjorkhem I. // *J. Lipid Res.* 1992. V. 33. P. 455–471.
11. Fernandez C., Suarez Y., Ferruelo A.J., Gomez-Coronado N.M., Lasuncion M.A. // *Biochem. J.* 2002. V. 366. P. 109–119.
12. Wilson W.K., Wang K.-S., Kistic A., Schroepfer G.J. // *Chem. Phys. Lipids.* 1988. V. 48. P. 7–17.
13. Беликов О.Е., Штейнштейн А.Я., Мишарин А.Ю. // *Биоорганическая химия.* 1992. Т. 18. С. 1127–1130.
14. Мишарин А.Ю., Штейнштейн А.Я. // *Биоорганическая химия.* 1996. Т. 22. С. 611–617.
15. Wilson W.K., Sumpter R.M., Warren J.J., Rogers P.S., Ruan B., Schroepfer G.J. // *J. Lipid Res.* 1996. V. 37. P. 1529–1555.
16. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. М.: Мир, 1978. Т. 7. С. 636–638.

## Synthesis of New 15-Ketosterol Analogues from Ergosterol

A. Yu. Misharin\*<sup>#</sup> and V. P. Timofeev\*\*

<sup>#</sup> Phone: +7 (095) 246-3375; e-mail: misharin@ibmh.msk.su

\*Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Pogodinskaya ul. 10, Moscow, 119992 Russia

\*\*Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, GSP Moscow, 117984 Russia

Ergosteryl acetate was converted through three stages into  $3\beta$ -acetoxy-24-methyl- $5\alpha$ -cholesta-8(14),22-diene-15-one in 32% overall yield. The product was transformed to  $3\beta$ -hydroxy-24-methyl- $5\alpha$ -cholesta-8(14),22-diene-15-one,  $3\alpha$ -hydroxy-24-methyl- $5\alpha$ -cholesta-8(14),22-diene-15-one, and 24-methyl- $5\alpha$ -cholesta-8(14),22-diene-3,15-dione. The compounds were characterized by  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR spectra. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2004, vol. 30, no. 1; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* ergosterol, inhibitors of cholesterol biosynthesis, oxysterols