



УДК 547.92+615.857.061.2

ПОЛУЧЕНИЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
СТЕРИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ОКИСЛЕНИЕМ АЦЕТАТОВ  
ЭРГОСТЕРИНА И 7-ДЕГИДРОХОЛЕСТЕРИНА ПЕРМАНГАНАТОМ  
КАЛИЯ

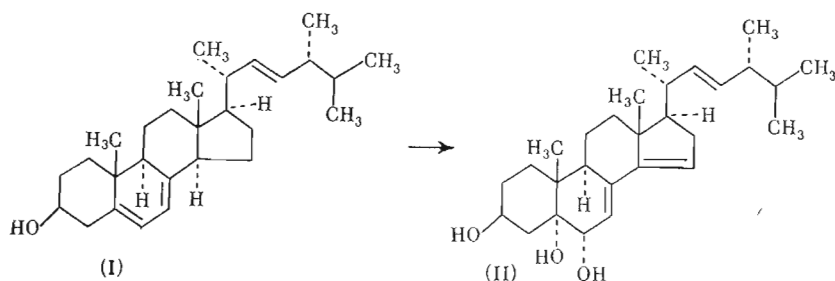
Сегаль Г. М., Торгов И. В.

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

Изучено окисление ацетатов эргостерина и 7-дегидрохолестерина водным перманганатом калия в нейтральной среде и установлено строение основных продуктов реакции. Некоторые из них являются ключевыми соединениями в синтезе гормонов линьки насекомых.

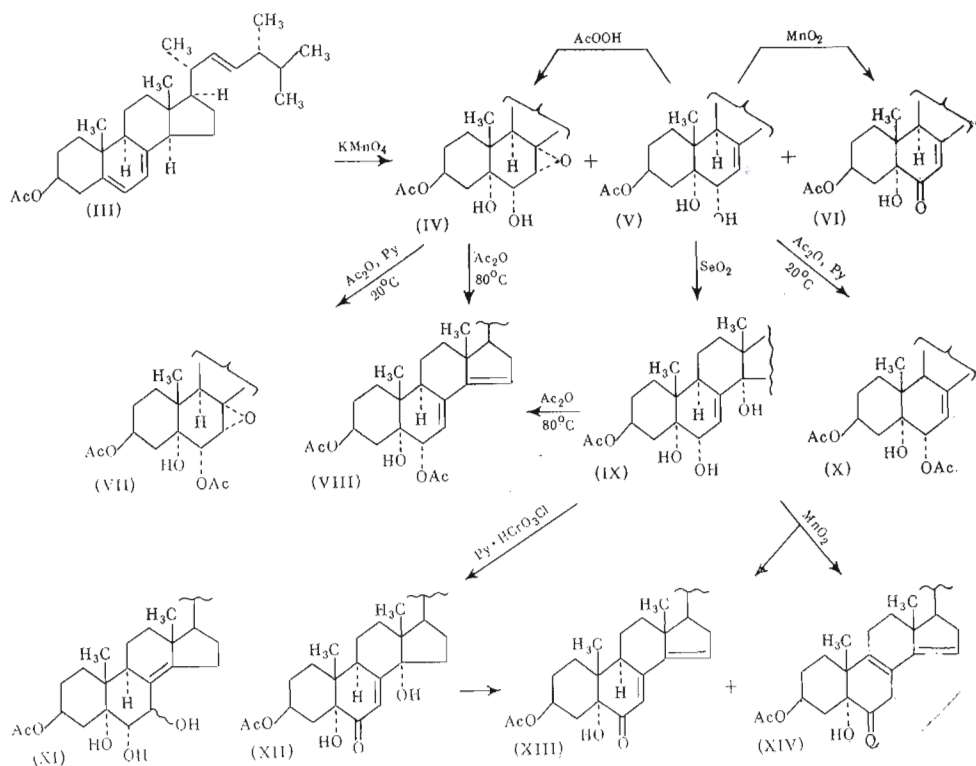
В ходе синтеза гормонов линьки насекомых (экдизонов) мы изучили возможность получения необходимых ключевых продуктов путем окисления ацетатов эргостерина и 7-дегидрохолестерина перманганатом калия.

Ранее окисление самого эргостерина (I) перманганатом калия было проведено Рейделем [1], а затем и Физером [2, 3], показавшими, что главным продуктом окисления является эргоста-7,14,22-триен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триол (II).



Позднее аналогичные попытки были предприняты рядом исследователей [4–7], обнаруживших, что состав продуктов окисления сложен, зависит не только от условий окисления, но и от метода обработки реакционной смеси. Было также установлено, что соединение (II) является артефактом, образующимся в процессе выделения [7].

Проводя окисление ацетата эргостерина (III) в циклогексане (80° С) водным перманганатом калия, мы получили сложную смесь соединений, состав которой оказался несколько отличным от того, что наблюдалось ранее. Так, при препаративной колоночной хроматографии на силикагеле удалось выделить три индивидуальных соединения (IV)–(VI), выход которых составляет соответственно 25, 6 и 10%.



Соединение (VI) оказалось идентичным известному кетону Буравого, получаемому окислением ацетата эргостерина хромовой кислотой [8]. Соединение (V), согласно данным ИК-спектра, содержало HO- и сложноэфирную группировки. По данным УФ-спектра, оно не содержит диеновой системы или группировки  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона. Элементный анализ и данные масс-спектрометрии соответствовали эмпирической формуле  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_4$ . Мы приписали этому соединению строение 3-ацетата эргоста-7,22-диен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (V), поскольку при его окислении активированной двуокисью марганца в гексане образовался кетон Буравого (VI), а при осторожном ацетилировании получен известный ацетат (X) [7].

При аллильном гидроксильровании соединения (V) с помощью двуокиси селена по методу [9] был синтезирован 14 $\alpha$ -оксипродукт (IX), строение которого мы предполагали подтвердить окислением до кетона (XII). Однако при использовании в качестве окислителя активированной двуокиси марганца была получена смесь двух соединений (данные ТСХ). Та же самая смесь образовалась и при дегидратации кетона (XII) действием 5% соляной кислоты в 60% метаноле, а также при попытках окислить 14 $\alpha$ -оксипроизводное (IX) по Джонсу при 0–10° С. В УФ-спектре этой смеси отмечены два максимума поглощения: при 241 и 294 нм. Такое поведение характерно для 14 $\alpha$ -окси- $\Delta^7$ -6-кетостероидов, легко образующих при дегидратации в аналогичных условиях смесь 8,14- и 7,14-диенов [10, 11]. На этом основании мы предположили, что во всех этих попытках мы получали смесь диенов (XIII) и (XIV), из которой, однако, эти соединения не удалось выделить в индивидуальном состоянии.

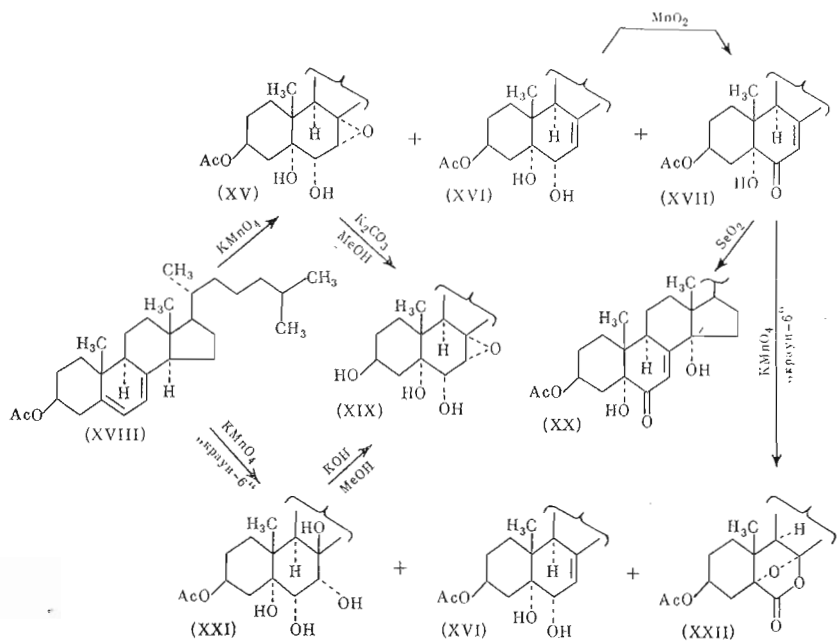
Проведя окисление 14 $\alpha$ -оксипроизводного (IX) по Джонсу, но при –30° С, мы получили смесь веществ (XII)–(XIV), хроматографированием которой на силикагеле удалось с небольшим выходом выделить более полярный кетон (XII). И только при аллильном окислении 14 $\alpha$ -оксипроизводного (IX) хлорхроматом пиридиния в среде хлористого метилена, со-

державшего 2% абсолютного пиридина, при 0–2° С кетол (XII) образовался с выходом 72%. Эти условия могут служить препаративными для получения кетола (XII). Следует отметить, что в отсутствие пиридина выход (XII) падал до 23%.

Основному продукту окисления ацетата эргостерина (III), по данным элементного анализа и масс-спектрометрии, соответствует эмпирическая формула  $C_{30}H_{48}O_5$ . Наиболее вероятным для него могли бы быть структуры (IX), (XI) или (IV). Подобно соединению (IX) основной продукт при ацетилировании уксусным ангидридом при 80° С образовывал так называемый продукт Физера (VIII). [3], имеющий гетероаннелирную систему двойных связей, однако по остальным свойствам он резко отличался от соединения (IX). Мы сделали выбор в пользу структуры (IV) на основании следующих соображений. В  $^1H$ -ЯМР-спектре в области сигналов олефиновых протонов отмечен только один дупротонный мультиплет с центром при 5,24 м.д., который может быть отнесен к сигналам 22-Н- и 23-Н-атомов. Кроме того, в спектре присутствуют также два однопротонных сигнала при 3,79 (дд,  $J$  10 Гц,  $w/2$  3,5 Гц) и 3,57 м.д. (д,  $w/2$  3,5 Гц), что указывает на наличие  $\beta$ -Н- и  $\gamma$ -Н-атомов, связанных с окисленными С-атомами. Это согласуется со структурой 3-ацетата 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -эпоксиэргост-22-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (IV), что было подтверждено следующим образом.

Известно [12, 13], что эпоксидирование циклических алифатических спиртов надкислотами протекает стерически направленно, приводя к образованию соединений с син-1,2-оксиановым циклом. Действительно, при таком эпоксидировании диоксиацетата (V) был получен соответствующий эпоксид, полностью идентичный соединению (IV). И наконец, при осторожном ацетилировании соединения (IV) образовывался диацетат (VII), строение и конфигурация которого были строго доказаны ранее [7].

При аналогичном окислении ацетата 7-дегидрохолестерина (XVIII) водным перманганатом калия также получена смесь соединений, из которой препаративным хроматографированием на силикагеле выделены три индивидуальных соединения (XV)–(XVIII) с выходами 71, 7 и 2% соответственно.



Их строение было подтверждено превращениями в известные соединения. Так, диоксиэфир (XVI) при окислении активированной двуокисью

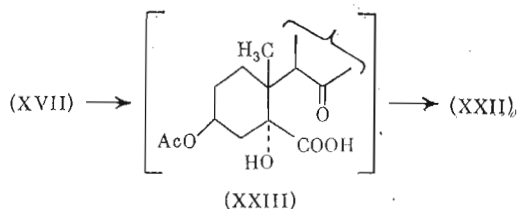
марганца в гексане нацело перешел в ненасыщенный кетон (XVII), также выделенный из продуктов перманганатного окисления. Такое поведение диоксиэфира (XVI) аналогично поведению диоксиэфира (V). Данные физико-химического исследования, приведенные в «Экспериментальной части», позволяют приписать диоксиэфиру (XVI) и кетоацетату (XVII) соответственно строение 3-ацетата холест-7-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола и 3-ацетата холест-7-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -диол-6-она. Это было подтверждено тем, что кетоацетат (XVII) при аллильном гидроксировании переходит в 14 $\alpha$ -оксипроизводное (XX), синтезированное ранее Летре и др. [14].

Основной продукт окисления (XV) по своим свойствам оказался близок к оксирану (IV). При щелочном гидролизе он дал известный оксиран (XIX) [5]. Наличие в <sup>1</sup>H-ЯМР-спектре соединения (XV) однопротонного дублета при 3,58 (7 $\beta$ -H) и дублета дублетов при 3,79 м.д. (6 $\beta$ -H), а также отсутствие сигналов олефиновых протонов свидетельствовало о том, что в соединении (XV), как и в соединении (IV), имеется 6 $\alpha$ -окси-7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -эпокси-группировка. Эти данные <sup>1</sup>H-ЯМР-спектра особенно важны для установления строения соединения (XV) и для сравнения его с соединением (XXI), получаемым с выходом до 50% при окислении ацетата 7-дегидрохолестерина (XVIII) перманганатом калия в циклогексане в присутствии дибензо-18-короны-6. Соединение (XXI) имеет ту же температуру плавления, что и ацетат (XV), и смешанная проба плавления обоих соединений депрессии не давала. Близки для них и величины  $[\alpha]_D^{25}$  (+9 и +5° соответственно). Соединение (XXI) при щелочном гидролизе подобно соединению (XV) переходило в тот же самый триол (XIX). Близки и их масс-спектры (для соединения (XXI) максимальный пик соответствует фрагменту  $M^+ - H_2O$ ). Однако оба они резко различаются по хроматографической подвижности, а также по данным <sup>1</sup>H-ЯМР-спектров.

Оказалось, что продукт (XXI) может быть легко получен из оксирана (XV) при мягком гидролизе 5% хлорной кислотой в водном диоксане. Это давало основание полагать, что в данном случае мы имеем дело с 3-ацетатом холестан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -пентаола, образующимся при кислотном гидролизе эпоксидного кольца. Действительно, константы соединения (XXI) и данные его физико-химического анализа находятся в хорошем соответствии с литературными сведениями [4] и отличны от данных для соответствующего 8 $\alpha$ -изомера [15].

Препаративной хроматографией на силикагеле смеси соединений, полученной из маточного раствора после отделения ацетата (XXI), удалось выделить еще два продукта. Один из них оказался идентичным описанному выше соединению (XV) (выход 5%), а другое вещество (XXII) (выход 2%), согласно данным элементного анализа и масс-спектрометрии, имеет эмпирическую формулу C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>O<sub>6</sub>. Наличие в ИК-спектре полосы поглощения при 1800 см<sup>-1</sup> указывало на присутствие ацетальной группировки. В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектре соединения (XXII) можно выделить однопротонный квадруплет при 2,67 м.д. (J 13 и 3Гц), отсутствующий в спектрах описанных выше 6 $\alpha$ -оксистероидов. Мы отнесли его к сигналу 4 $\alpha$ -H-атома. Все эти данные позволяют сделать предположение, что соединение (XXII) является внутренним лактоацеталем, образовавшимся из кетокислоты (XXIII).

Образование такого соединения наблюдалось ранее при окислении ацетата 7-дегидрохолестерина четырехокисью рутения [4].



Из смеси продуктов окисления, полученной в присутствии дибензо-18-короны-6, нам не удалось выделить (или установить его присутствие в смеси с помощью ТСХ) кетоацетат (XVII). Отсюда можно было предположить, что в данных условиях имеет место дальнейшее окисление именно кетоацетата (XVII). И действительно, мы получили ацеталь (XXII) при обработке кетоацетата (XVII) перманганатом калия в присутствии дибензо-18-короны-6.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры регистрировали на приборе UR-20, УФ-спектры — на приборе «Specord UV-Vis» (ГДР) в этиловом спирте, спектры  $^1\text{H-NMR}$  — на приборе «Varian XL-100» (США) в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использован тетраметилсилан. При описании спектров приняты следующие сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, кв — квадруплет, м — мультиплет. Масс-спектры получены на приборе МХ-1309 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Удельное вращение измеряли на спектрополяриметре «Perkin-Elmer 141m» в хлороформе.

*Окисление ацетата эргостерина (III).* К раствору 5,6 г перманганата калия в 50 мл воды прибавляли 120 мл циклогексана и смесь нагревали при перемешивании до кипения. Затем за 10 мин прибавляли суспензию 5 г ацетата эргостерина (III) в 50 мл циклогексана и смесь кипятили еще 3—4 ч. После охлаждения органический слой отделяли и водный экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты промывали водным раствором щавелевой кислоты, сушили и упаривали. Получали 3,3 г масла, которое хроматографировали на колонке с силикагелем (здесь и далее марка Л, ЧССР). Фракция (0,92 г), элюированная бензолом и содержащая смесь малополярных соединений, далее не изучалась. Смесь бензол — хлороформ (1 : 1) элюировали 0,51 г (10%) кетона Буравого (VI) с т. пл. 261—262°С (из этилацетата) [8];  $[\alpha]_D^{22} +12,1^\circ$  (с 1,06); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  251 нм ( $\epsilon$  13 400).

Из последующих фракций, вымываемых той же смесью растворителей, выделяли 0,32 г (6%) 3-ацетата эргост-7,22-диен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (V) с т. пл. 132—134°С (из метанола);  $[\alpha]_D^{22} +3,8^\circ$  (с 1,0). Найдено, %: С 76,28; Н 10,12.  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 76,22; Н 10,24. ИК (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3440 (группа ОН), 1735 и 1258 (группа  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 973 (*транс*-двойная связь); масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): 472 ( $M^+$ , 20%), 457 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 9%), 454 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 7%), 439 ( $M^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ , 70%), 412 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$ , 100%), 397 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{CH}_3$ , 11%), 394 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O}$ , 13%), 379 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3$ , 37%), 347 ( $M^+ - 125$  (боковая цепь), 27%), 332 (347 —  $\text{CH}_3$ , 19%), 329 (347 —  $\text{H}_2\text{O}$ , 43%), 287 (347 —  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 41%).

Наконец, хлороформом элюировали 1,39 г (25%) 3-ацетата 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -эпоксиэргост-22-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (IV) с т. пл. 144—145°С (из метанола),  $[\alpha]_D^{20} +5,1^\circ$  (с 1,0). Найдено, %: С 73,68; Н 9,70.  $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 73,73; Н 9,90. ИК (КВг,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3400 (группы ОН), 1736 и 1254 (группа  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 980 (двойная связь); масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): 488 ( $M^+$ , 12%), 473 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 5%), 472 ( $M^+ - 16,18\%$ ), 470 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 33%), 455 ( $M^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ , 63%), 428 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$ , 100%), 413 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{CH}_3$ , 17%), 412 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - 16$ , 53%), 410 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{H}_2\text{O}$ , 31%), 395 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ , 47%), 303 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} -$  боковая цепь, 32%);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ , м.д.): 0,78 (3Н, с, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (3Н, с, 19- $\text{CH}_3$ ), 2,00 (3Н, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 3,57 (1Н, д, 7 $\beta$ -H;  $\nu/2$  3,5 Гц), 3,79 (1Н, дд, 6 $\beta$ -H, 10 Гц,  $\nu/2$  3,5 Гц), 5,1 (1Н, м, 3 $\alpha$ -H,  $\nu/2$  24 Гц), 5,25 (2Н, м, 22- и 23-H). Очень малые константы вицинального взаимодействия, наблюдаемые в  $^1\text{H-NMR}$ -спектре соединения (IV), могут быть объяснены тем, что двугранный угол между 6 $\beta$ -H и 7 $\beta$ -H-связями

(модель Дрейдинга) составляет приблизительно 84,5°. Это же характерно и для соединений (VII) и (XV) (см. ниже).

*3-Ацетат эргост-7,22-диен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -тетраола (IX)*. К раствору 0,5 г ацетата триола (V) в 30 мл диоксана прибавляли 0,48 г SeO<sub>2</sub> и смесь перемешивали 3 ч при 80°С. Растворитель удаляли в вакууме, остаток перколировали через слой силикагеля в системе хлороформ — метанол, 19:1. После упаривания элюата остаток кристаллизовали из метанола. Выход 0,43 г (84%); т. пл. 192—194°С. Найдено, %: С 73,51; Н 9,63. С<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 73,73; Н 9,90. ИК (CHCl<sub>3</sub>,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3410 (группы OH), 1738 и 1279 (группа CH<sub>3</sub>COO), 1630 и 980 (двойные связи); <sup>1</sup>H-ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 0,76 (3H, с, 18-CH<sub>3</sub>), 1,02 (3H, с, 19-CH<sub>3</sub>), 2,05 (3H, с, CH<sub>3</sub>COO), 2,75 (1H, м, 9 $\alpha$ -H), 5,02 (1H, м, 3 $\alpha$ -H), 5,27 (2H, м, 22- и 23-H), 5,82 (1H, м, 7-H, J 2,5 Гц).

*3,6-Диацетат эргост-7,14,22-триен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (VIII)*. а) Смесь 0,2 г оксирана (IV) и 10 мл As<sub>2</sub>O нагревали при 80°С в течение 3 ч и после обычной обработки получали 0,15 г соединения (VIII); т. пл. 178—179°С (из метанола) [2]; ИК (CCl<sub>4</sub>,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3451 (группа OH), 1724 и 1263 (группа CH<sub>3</sub>COO), 1635 и 981 (двойные связи); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  241 нм ( $\epsilon$  10 200).

б) Смесь 0,15 г 14 $\alpha$ -оксипроизводного (IX) и 8 мл As<sub>2</sub>O нагревали в аналогичных условиях и получали 0,1 г диацетата (VIII) с т. пл. 177—178°С (из метанола),  $[\alpha]_D^{21}$  -89° (с 1,0), идентичного полученному выше образцу.

*3,6-Диацетат 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -эпоксиэргост-22-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (VII)*. Раствор 0,1 г оксирана (IV) в 2 мл As<sub>2</sub>O и 10 мл абс. пиридина выдерживали 12 ч при 20°С. После обычной обработки и кристаллизации из смеси бензол — петролейный эфир получали 35 мг диацетата (VII); т. пл. 152—153°С [7]; ИК (CCl<sub>4</sub>,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3420 (группа OH), 1720 и 1267 (группы CH<sub>3</sub>COO); <sup>1</sup>H-ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 0,79 (3H, с, 18-CH<sub>3</sub>), 1,01 (3H, с, 19-CH<sub>3</sub>), 2,00 и 2,20 (6H, два с, CH<sub>3</sub>COO), 3,57 (1H, м, 7 $\beta$ -H,  $\frac{1}{2}$  3,5 Гц), 5,09 (1H, м, 3 $\alpha$ -H), 5,19 (1H, м, 6 $\beta$ -H,  $\frac{1}{2}$  3,5 Гц), 5,24 (2H, м, 22- и 23-H).

*3,6-Диацетат эргост-7,22-диен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (X)*. Из 0,1 г ацетата (V) аналогично получали 58 мг диацетата (X) с т. пл. 183—184°С (из метанола) [2]; ИК (вазелиновое масло,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 3500 (группа OH), 1730 и 1230 (группы CH<sub>3</sub>COO); масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): пик молекулярного иона отсутствует, 454 ( $M^+$  — CH<sub>3</sub>COOH, 14%), 439 (454—15, 37%), 435 (454—18, 41%), 411 (454—18—15, 61%), 329 ( $M^+$  — CH<sub>3</sub>COOH — боковая цепь, 100%).

*Окисление 3-ацетата эргост-7,22-диен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (V)*. а) Смесь 0,1 г ацетата (V), 10 мл гексана, 5 мл ксилола, 0,3 г активированной MnO<sub>2</sub> [16] выдерживали при перемешивании в течение 3 ч. Избыток реагента разлагали водным раствором щавелевой кислоты, вещество экстрагировали хлороформом и после обычной обработки получали 52 мг кетона Буравого (VI); т. пл. 259—261°С (из этилацетата).

б) К раствору 0,16 г ацетата (V) в 10 мл хлороформа при 0°С прибавляли 0,2 мл 85% CH<sub>3</sub>COOH. Смесь перемешивали при той же температуре 3 ч и обрабатывали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Из органического слоя обычной обработкой и кристаллизацией из метанола выделяли 91 мг оксирана (IV); т. пл. 143—145°С.

*Окисление 3-ацетата эргост-7,22-диен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -тетраола (IX)*. а) Окисляли 0,1 г ацетата (IX) 0,4 г активированной MnO<sub>2</sub> в указанных выше условиях и после обычной обработки получали смесь веществ (XIII) и (XIV) ( $M^+$  468), которую не удалось хроматографически разделить; УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  241 ( $\epsilon$  3200), 294 нм ( $\epsilon$  7100).

б) Раствор 0,1 г ацетата тетраола (IX) в 10 мл ацетона окисляли при -30°С с помощью 0,5 мл реагента Джопса. Продукт хроматографировали в тонком слое силикагеля (силуфол UV<sub>254</sub>) в хлороформе. Из зоны с R<sub>f</sub> 0,17 выделяли 28 мг 3-ацетата эргост-7,22-диен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -триол-6-она

(XII); т. пл. 279—280° С (из этилацетата). Найдено, %: С 74,73; Н 9,40.  $C_{30}H_{46}O_5$ . Вычислено, %: С 74,03; Н 9,53; ИК (КВг,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3450 (группы OH), 1741 и 1251 (группа  $CH_3COO$ ), 1682 ( $C=CHCO$ ), 970 и 835 (двойные связи); УФ:  $\lambda_{max}$  248 нм ( $\epsilon$  13 500), плечо при 305 нм ( $\epsilon$  320);  $^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д., дейтеропиридин): 0,65 (3H, с, 18- $CH_3$ ), 1,19 (3H, с, 19- $CH_3$ ), 2,00 (3H, с,  $CH_3COO$ ), 2,73 (1H, м, 9 $\alpha$ -H), 5,01 (1H, м, 3 $\alpha$ -H,  $\frac{w}{2}$  26 Гц), 5,25 (2H, м, 22- и 23-H), 5,81 (1H, д, 7-H,  $J$  3 Гц); масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): 468 ( $M^+$ , 6%), 471 ( $M^+ - CH_3$ , 10%), 468 ( $M^+ - H_2O$ , 12%), 408 ( $M^+ - CH_3 - CH_3COOH$ , 33%), 376 (100%), 361 (91%), 269 (92%), 251 (95%), 249 (66%).

в) К раствору 0,2 г 14 $\alpha$ -оксипроизводного (IX) в 40 мл  $CH_2Cl_2$ , содержащего 0,8 мл абс. пиридина, при 2° С прибавляли (перемешивание, атмосфера Ar) за 20 мин раствор 0,7 г хлорхромата пиридиния [17] в 30 мл  $CH_2Cl_2$ . Перемешивание продолжали 30 мин, а затем прибавляли 30 мл насыщенного водного раствора NaCl. Экстракцией хлористым метиленом выделяли продукт, кристаллизацией которого из метанола получали 145 мг (72%) кетона (XII); т. пл. 192—193,5° С.

Окисление ацетата 7-дегидрохолестерина (XVIII). а) Окисление проводили в условиях получения соединений (IV)–(VI). При этом из 6,2 г ацетата (XVIII) получали 5,88 г смеси продуктов реакции, которую разделяли колоночной хроматографией. Бензолом вымывали 0,35 г смеси, содержащей, по данным ТСХ, исходное соединение. Смесью бензол — хлороформ (4 : 3) выделяли 0,13 г (2%) 3-ацетата холест-7-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -диол-6-она (XVII); т. пл. 238—239° С (из этилацетата) [18];  $[\alpha]_D^{24} + 17,1^\circ$  ( $c$  1,20); ИК (КВг,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3420 (широкая полоса, группы OH), 1742 и 1255 (группа  $CH_3COO$ ), 1689 ( $C=CHCO$ ), 1637 (двойная связь); УФ:  $\lambda_{max}$  251 нм ( $\epsilon$  12 900); масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): 458 ( $M^+$ , 19%), 440 ( $M^+ - H_2O$ , 12%), 398 ( $M^+ - CH_3COOH$ , 15%), 380 ( $M^+ - CH_3COOH - H_2O$ , 100%).

Той же смесью растворителей из последующих фракций выделяли 0,47 г (7%) 3-ацетата холест-7-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (XVI); т. пл. 188—189° С (из метанола);  $[\alpha]_D^{23} + 3,6^\circ$  ( $c$  1,0); ИК (КВг,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3553 (группы OH), 1730 и 1263 (группа  $CH_3COO$ );  $^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 0,59 (3H, с, 18- $CH_3$ ), 0,85 (3H, с, 19- $CH_3$ ), 2,01 (3H, с,  $CH_3COO$ ), 2,3 (1H, с, OH), 3,91 (1H, м, 6 $\beta$ -H,  $\frac{w}{2}$  7,5 Гц), 5,01 (1H, м, 7-H,  $\frac{w}{2}$  7,5 Гц), 5,09 (1H, м, 3 $\alpha$ -H). Найдено, %: С 76,12; Н 10,01.  $C_{30}H_{48}O_4$ . Вычислено, %: С 76,22; Н 10,24.

Основную фракцию, содержащую оксидан (XV), выделяли хлороформом. Кристаллизацией из метанола получали 4,89 г (71%) 3-ацетата 7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -эпоксихолестан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (XV); т. пл. 195—196° С;  $[\alpha]_D^{22} + 5,1^\circ$  ( $c$  1,2); ИК (вазелиновое масло,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3445 (группы OH), 1729 и 1250 (группа  $CH_3COO$ );  $^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 0,76 (3H, с, 18- $CH_3$ ), 0,98 (3H, с, 19- $CH_3$ ), 1,99 (3H, с,  $CH_3COO$ ), 2,84 (1H, д, 6 $\alpha$ -OH), 3,58 (1H, д, 7 $\beta$ -H,  $\frac{w}{2}$  3,6 Гц), 3,79 (1H, дд, 6 $\beta$ -H,  $\frac{w}{2}$  3,6 Гц), 4,13 (1H, м, OH), 5,10 (1H, м, 3 $\alpha$ -H); масс-спектр,  $m/z$  (интенсивность, %): 476 ( $M^+$ , 10%), 461 ( $M^+ - CH_3$ , 5%), 458 ( $M^+ - H_2O$ , 7%), 443 ( $M^+ - CH_3COOH - CH_3$ , 21%), 398 ( $M^+ - CH_3COOH - H_2O$ , 32%).

б) Окисление 1,8 г ацетата 7-дегидрохолестерина (XVIII) проводили как указано выше, но в присутствии 0,2 г дибензо-18-коропы-6. Полученную смесь продуктов обрабатывали 20 мл холодного ацетона. Выпавший осадок отфильтровывали и получали 1,03 г (50%) 3-ацетата холестан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,8 $\beta$ -пентаола (XXI); т. пл. 195—196° С (из этилацетата),  $[\alpha]_D^{23} + 8,5^\circ$  ( $c$  1,2) [4]; ИК ( $CHCl_3$ ,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 3453 и 3280 (группы OH), 1730 и 1255 (группа  $CH_3COO$ ), 1049;  $^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , м.д.): 0,81 (3H, с, 18- $CH_3$ ), 1,12 (3H, с, 19- $CH_3$ ), 2,03 (3H, с,  $CH_3COO$ ), 3,72 и 4,01 (2H, 6- и 7-H,  $J$  8 Гц), 5,19 (1H, м, 3 $\alpha$ -H).

Остаток после отделения пентаола (XXI) подвергали хроматографии на колонке. Смесью бензол — хлороформ (7 : 1) выделяли 32 мг (2%) ацетата (XXII); т. пл. 148—150° С (из бензола — петролейного эфира);

$[\alpha]_D^{23} -5,4^\circ$  (*c* 1,0) [6]; ИК (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 1800 (ацеталь), 1724 и 1258 (группа  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1150, 979;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ , м. д.): 1,01 (3H, с, 18- $\text{CH}_3$ ), 1,05 (3H, с, 19- $\text{CH}_3$ ), 2,08 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 2,67 (1H, кв, 4 $\alpha$ -H, *J* 13 и 3 Гц).

Смесью бензол — хлороформ (4:3) выделяли 96 мг (5%) 3-ацетата (XVI) с т. пл. 187—188,5°C (из метанола), идентичного полученному выше образцу.

*7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -Эпоксихолестан-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триол (XIX)*. а) Раствор 0,3 г ацетата (XV) в 10 мл 10% водно-метанольного раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$  выдерживали 12 ч в атмосфере аргона при 20°C. После добавления воды осадок отфильтровывали. Выход 0,21 г, т. пл. 171—172°C (из ацетона — петролейного эфира);  $[\alpha]_D^{23} +11,9^\circ$  (*c* 1,0) [4]; ИК ( $\text{CHCl}_3$ ,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3608, 3553, 3415 (группы OH), 1058;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ , м. д.): 0,76 (3H, с, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,99 (3H, с, 19- $\text{CH}_3$ ), 3,61 (1H, 7 $\beta$ -H), 3,76 (1H, 6 $\alpha$ -H), 3,98 (1H, м, 3 $\alpha$ -H).

б) Раствор 0,3 г тетраацетата (XXI) в 15 мл 10% водно-метанольного КОН выдерживали при 20°C 12 ч. После разбавления водой вещество экстрагировали хлороформом и после стандартной обработки получали 0,22 г эпокситриола (XIX) с т. пл. 170—171°C, полностью идентичного полученному в предыдущем опыте образцу.

*Окисление 3-ацетата холест-7-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -триола (XVI)*. а) Окисление 0,1 г ацетата (XVI) с помощью  $\text{MnO}_2$  проводили в условиях, аналогичных окислению ацетата (V). После обычной обработки выделили 47 мг кетоацетата (XVII) с т. пл. 237—238°C (из этилацетата).

б) К раствору 0,1 г ацетата (XV) в 25 мл ацетона при  $-30^\circ\text{C}$  прибавляли 0,2 мл реагента Джонса, смесь выдерживали при той же температуре 15 мин и выливали в воду. Хлороформом извлекали 90 мг смеси, которую обрабатывали холодным этилацетатом, и выделяли осадок 46 мг кетоацетата (XVII) с т. пл. 236—237°C.

*3-Ацетат холест-7-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -триол-6-она (XX)* синтезирован гидроксилированием 0,1 г кетоацетата (XVII) с помощью  $\text{SeO}_2$  в условиях получения 14 $\alpha$ -оксипроизводного (IX) с выходом 90 мг (80%); т. пл. 280—281°C (из метанола) [12]; ИК (KBr,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3310 (широкая полоса, группы OH), 1725 и 1265 (группа  $\text{CH}_3\text{COO}$ ), 1680 ( $\text{C}=\text{CHCO}$ ); УФ:  $\lambda_{\text{макс}}$  246 нм ( $\epsilon$  14000);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$ , м. д.): 0,65 (3H, с, 18- $\text{CH}_3$ ), 0,91 (3H, с, 19- $\text{CH}_3$ ), 4,91 (1H, м, 3 $\alpha$ -H), 5,84 (1H, д, 7-H, *J* 2,4 Гц); масс-спектр, *m/e* (интенсивность, %): 474 ( $M^+$ , 15%), 459 ( $M^+ - \text{CH}_3$ , 9%), 456 ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ , 12%), 441 ( $M^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$ , 28%), 414 ( $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH}$ , 100%), 399 [ $M^+ - \text{CH}_3\text{COOH} - 113$  (боковая цепь), 19%].

*Окисление 3-ацетата холест-7-ен-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -диол-6-она (XVII)*. Раствор 0,2 г кетоацетата (XVII) в 30 мл циклогексана нагревали 3 ч при кипении в присутствии 0,1 г дибензо-18-короны-6 с раствором 0,3 г перманганата калия в 3 мл воды. Выделенный обычным образом продукт хроматографировали на силуфол в системе бензол — хлороформ, 8:1. Из зоны с *R<sub>f</sub>* 0,35 выделяли 80 мг ацетата (XXII) с т. пл. 147—148°C, полностью идентичного полученному выше образцу.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Reindel F. (1928) Lieb. Ann., 466, 131—147.
2. Fieser M., Quilico A., Nickon A., Rosen W. E., Tarlton E. J., Fieser L. F. (1953) J. Amer. Chem. Soc., 75, 4066—4071.
3. Физер Л., Физер М. (1970) Реагенты для органического синтеза, т. 2, с. 94—95, «Мир», М.
4. Rodewald W. J., Bończa-Tomaszewski Z. (1979) Tetrahedron Lett., 169—172.
5. Anastasia M., Fiecchi A., Scala A. (1979) Tetrahedron Lett., 3323—3326.
6. Rodewald W. J., Bończa-Tomaszewski Z. (1979) Tetrahedron Lett., 3119—3122.
7. Anastasia M., Fiecchi A., Scala A. (1979) J. Org. Chem., 44, 3657—3661.
8. Яблонская Е. В., Сегаль Г. М. (1971) Химия природн. соедин., 503—508.
9. Сыдыков Ж. С., Сегаль Г. М. (1976) Биоорган. химия, 2, 1634—1641.
10. Karlson P., Hoffmeister H., Hummel H., Hocks P., Spitteller G. (1965) Chem. Ber., 98, 2394—2402.
11. Nakanishi K., Koreeda M., Chang M. L., Hsu H. J. (1968) Tetrahedron Lett., 1105—1110.



12. Henbest H. B., McEntee J. (1961) *J. Chem. Soc.*, 4479-4483.
13. Christol H., Duval D., Solladie G. (1968) *Bull. Soc. chim. France*, 689-692.
14. Letré H., Greiner J., Rutz K., Hofmann L., Egle A., Bieger W. (1972) *J. Liebigs Ann. Chem.*, 758, 89-110.
15. Rodewald W. J., Bończa-Tomaszewski Z. (1979) *Polish J. Chem.*, 53, 1679-1682.
16. Bolls S., Goodwin T. W., Morton R. A. (1948) *J. Biochem.*, 42, 516-523.
17. Corey E. J., Suggs J. W. (1974) *Tetrahedron Lett.*, 2647-2649.
18. Harvey W. E., Bloch K. (1961) *Chem. and Ind.*, 595-596.

Поступила в редакцию  
27.VI.1980

## PREPARATION OF POLYFUNCTIONAL STEROL DERIVATIVES BY PERMANGANATE OXIDATION OF ERGOSTEROL AND 7-DEHYDROCHOLESTEROL ACETATES

SEGAL G. M., TORGOV I. V.

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

A permanganate oxidation of ergosterol and 7-dehydrocholesterol acetates in neutral medium has been investigated. The structures of main products of the reaction have been established, some of them being the key intermediates in the partial synthesis of insect moulting hormones.

---