



УДК 577.175.6.057

© 1991 г.

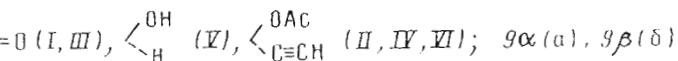
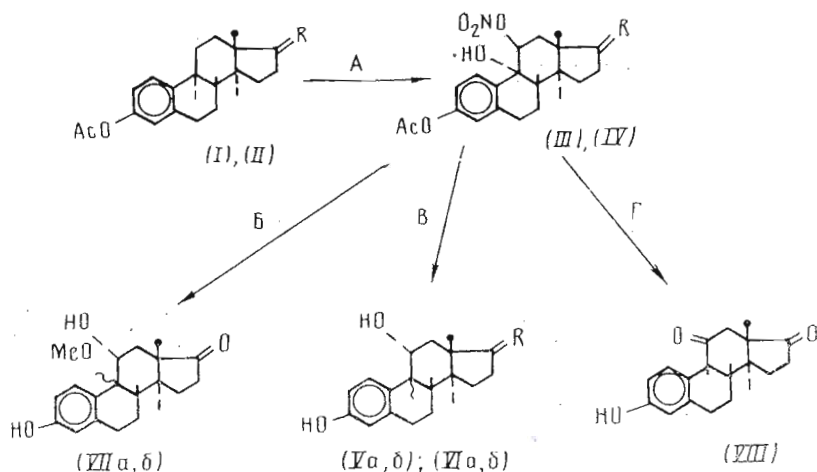
В. М. Ржевников

11-НИТРАТЫ 9 α , 11 β -ДИГИДРОКСИЭСТРА-1,3,5(10)-ТРИЕНОВ — МНОГОЦЕЛЕВЫЕ СИНТОНЫ ОКИСЛЕННЫХ ПО КОЛЬЦУ С 19-НОРСТЕРОИДОВ

Всесоюзный эндокринологический научный центр АМН СССР, Москва

Окисленные по кольцу С 19-норстероиды, в особенности с кислородной функцией при С11-атоме, служат источником ряда гормональных препаратов и объектом изучения связи между строением и активностью стероидов [1, 2]. Описано несколько способов их получения как полным, так и частичным синтезом [3, 4].

Цель настоящей работы — показать возможность единого подхода к синтезу таких соединений на основе 11-нитратов 9 α , 11 β -дигидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов, легко получаемых прямым превращением 3-ацетатов природных эстрогенов с помощью церийаммонийнитрата [5, 6]. Так, из ацетатов (I) и (II) образуются гидроксинитраты (III) и (IV) с выходами 50 и 30% соответственно [6] (схема).



Восстановление гидроксинитрата (III) борогидридом натрия (этанол, 20° С, 6 ч) приводит к смеси известного 11 α -гидроксиэстрадиола (Va) [7] с его 9 β -эпимером (Vб) в соотношении 82 : 18 (ГЖХ перацетатов), из которой изомер (Va) выделен кристаллизацией с выходом 68%*. Другие 17-заместители в исходном (II) не изменяют соотношение 9-изомеров, и для карбинолов (IVa) и (IVб) оно составляет 84 : 16. 9 β -Эпимеры

* Подробное изучение этого не совсем обычного превращения будет предметом отдельного сообщения.

Физико-химические константы и ПМР-спектры окисленных по кольцу С 19-норстероидов

Соединение	Т. пл., °С	[α] _D , град (с 0,5—1,0)	18-Ме	ПМР: C ₃ D ₂ N, м.д. (мультиплетность, КССВ, Гц)			
				11-Н	1-Н	2- и 4-Н	прочие сигналы
(Va)	250—253 *	—45 ^{3*}	0,94	4,44 (тд, 10 и 5)	8,62 (д, 9)	6,98—7,06	3,92 (т, 8,17-Н)
(Vб)	105—108 ^{2*}	+19 ^{4*}	1,13	4,75 (ддд, 9; 4,5 и 4)	8,79 (д, 9)	6,94—7,02	3,71 (т, 8,17-Н), 3,37 (9-Н) (тд, 4,5 и 4)
(VIa)	241—243*	—90 ^{1*}	0,90	4,46 (тд, 10 и 5)	8,67 (д, 9,5)	7,02—7,12	1,96 (с-ОAc), 3,5 (с, C≡CH)
(VIб)	179—182 ^{2*}	—33 ^{3*}	1,12	4,80 (ддд, 9,5; 4,5 и 4)	8,73 (д, 9)	7,02—7,08	1,95 (с, ОAc), 3,28 (с, C≡CH), 3,42 (тд, 4,5 и 4, 9-Н)
3,11-Ди- ацетат (VIIa)	Аморфное		0,85	5,57 (дд, 10 и 5)	7,48 (д, 9)	7,01—7,05	2,02 и 2,16 (2с, ОAc), 3,06 (с, ОMe)
3,11-Ди- ацетат (VIIб)	»		1,05	5,66 (дд, 9,5 и 5)	8,12 (д, 9,5)	7,02—7,16	1,9 и 2,14 (2с, ОAc), 2,98 (с, ОMe)
(VIII)	199—204 *	+259 ^{4*}	0,85			6,87—6,97	3,73 (д, 4, 9-Н)

* Из метанола. ^{2*} Из смеси бензол — гексан. ^{3*} В хлороформе. ^{4*} В диоксане.

(Vб) и (VIб) выделены в индивидуальном виде высокoeffективной флеш-хроматографией на силикагеле; 9β-конфигурация в них вытекает из приведенных в таблице значений КССВ протона при С11.

11α-Карбинолы (Va), (VIa) представляют особый интерес в связи с получением гаптенов для радиоиммунного определения эстрогенов [8]. Наш способ несколько уступает по выходу известному, использующему реакции окисления 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохиноном и гидроборирования [9], но экспериментально проще.

Обработка щелочью в метаноле гидроксинитрата (III) приводит к другому типу трансформированных стероидов — 9-метокси-11-гидроксипроизводным (VIIa, б). И в этом случае преобладает (соотношение энимеров 3 : 1) 9α,11α-изомер (VIIa) с характерным для аналогичных 9,11-производных природных В/С-транс-эстрогенов сильнопольным сигналом 18-CH₂ [10], наблюдаемым и при сравнении ПМР-спектров карбинолов (Va, VIa) и (Vб, VIб).

Третий путь трансформации гидроксинитратов может быть осуществлен их реакцией с щелочью в пиридине. При этом из гидроксинитрата (III) через идентифицированный с помощью ТСХ соответствующий 9α,11α-эпоксид [11] образуется исключительно 11-кето-9-изоэстрон (VIII) с термодинамически стабильной 9β-конфигурацией [12]. Это превращение является кратчайшим из описанных синтезом 11-кетона (VIII), обладающего теоретически трудно объяснимой эстрогенной активностью [12, 13].

Приведенные данные наряду с описанным ранее синтезом из гидроксинитратов 9α,11α-эпоксидов [11] позволяют считать 11-нитраты 9α,11β-дигидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов важными синтонами трансформированных по кольцу С гормонально-активных 19-норстероидов; при этом и сами гидроксинитраты обладают высокой биологической активностью [14, 15].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azadian-Boulanger G., Bertin D. // *Chim. ther.* 1973. V. 8. P. 451—454.
2. Gabbarà R. B., Hainer L. F., Segaloff A. // *Steroids*. 1981. V. 37. № 3. P. 243—254.
3. Velluz L., Nomine G., Bucourt K., Mathieu J. // *C. r. Acad. sci. Ser. C*. 1963. V. 257. № 1. P. 569.
4. Baran J. S. // *J. Med. Chem.* 1967. V. 10. P. 1188—1190.
5. Sykes P. J., Rutherford F. J., Laing S. B., Phillips G. H., Turnbull J. P. // *Tetrahydroon Lett.* 1971. № 37. P. 3393—3396.

6. *Crowe D., Tanabe M., Peters R. H.* // Pat. WO 87/00175 (1987). C. A. 1987. V. 107. № 23576.
7. *Magerlein B. J., Hogg J. A.* // J. Amer. Chem. Soc. 1958. V. 80. № 9. P. 2220—2225.
8. *Kirk D. N., Slade C. J.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1. 1984. № 11. P. 2595—2597.
9. *Collins D. J., Sjövall J.* // Austr. J. Chem. 1983. V. 36. № 2. P. 339—360.
10. *Hanson J. R., Hitchcock P. B., Tan Ling Yang-Zhi* // J. Chem. Res. Synop. 1985. № 2. P. 46—47.
11. *Ржезников В. М.* // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 7. С. 1568—1570.
12. *Liang C. D., Baran J. S., Allinger N. L., Guh J.* // Tetrahedron. 1976. V. 32. № 17. P. 2067—2069.
13. *Segaloff A., Gabbard R. B., Flores A., Borne R. F., Baker J. K., Duax W. L., Strong P. D., Roher D. C.* // Steroids. 1980. V. 35. № 3. P. 335—349.
14. *Ржезников В. М., Иваненко Т. И., Покровская Е. В., Федотов В. П.* // Хим.-фарм. журн. 1986. Т. 20. № 9. С. 1057—1061.
15. *Peters R. H., Crowe D. F., Avery M. A., Ching W. K. M., Tanabe M.* // J. Med. Chem. 1989. V. 32. № 10. P. 2306—2310.

Поступило в редакцию
3.I.1991

V. M. RZHEZNIKOV

**11-NITRATES OF 9 α ,11 β -DIHYDROXYESTRA-1,3,5(10)-TRIENES
AS VERSATILE SYNTHONES FOR THE C RING OXIDIZED
19-NORSTEROIDS**

*All-Union Endocrinology Research Centre, Academy of Medical Sciences of the USSR,
Moscow*

11-Nitrates of 9 α , 11 β -dihydroxyestra-1,3,5(10)-trienes are shown to be versatile synthones for the C ring oxidized 19-norsteroids. They were used for the synthesis of 11-hydroxy- and 9-methoxy-11-hydroxyestra-1,3,5(10)-trienes and 11-keto-9-isoestrone.