



УДК 547.92

© 1992 г. В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская,
А. В. БарановскийНОВЫЙ МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ 20-ИЗОСТЕРОИДНОЙ
БОКОВОЙ ЦЕПИ *

Институт биоорганической химии АН Беларуси, Минск

Предложен стереоселективный метод построения (20R)-20-изостероидной боковой цепи. При обработке 20-гидроксип-20-изоксазолинилстероидов трифторуксусной кислотой в нитрометане в присутствии перхлората лития неожиданно были получены (20R)-20-изоксазолинилстероиды. Восстановительное расщепление изоксазольного кольца в последних привело к 20-изостероидам с открытой боковой цепью.

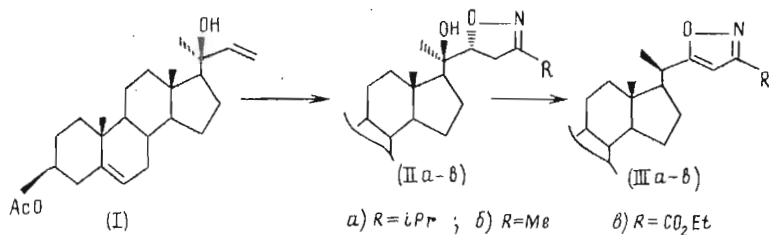
В последнее время из морских организмов был выделен [2] ряд новых производных стероидов, обладающих необычной (α) конфигурацией метильной группы при C20. Синтез подобных соединений традиционными методами сложен и приводит, как правило, к смесям 20 α - и 20 β -изомеров [3]. Новый путь построения 20-изостероидных боковых цепей открывает реакция дегидратации-изомеризации 20-гидроксип-20-изоксазолинилстероидов в производные изоксазола. Недавно нами описана дегидратация указанных изоксазолинилстероидов хлористым тиониллом [4]; показано, что в зависимости от используемых растворителей (хлороформ, пиридин, диметилформамид) эта реакция приводит к $\Delta^{20(21)}$ -20-изоксазолинилстероидам и/или $\Delta^{20(21)}$ -20-изоксазолинилстероидам.

В настоящей работе мы сообщаем о синтезе ряда стероидных 20 α -метил-изоксазолов и их превращении в стероиды с открытой функционализированной боковой цепью и «неприродной» конфигурацией C20-центра.

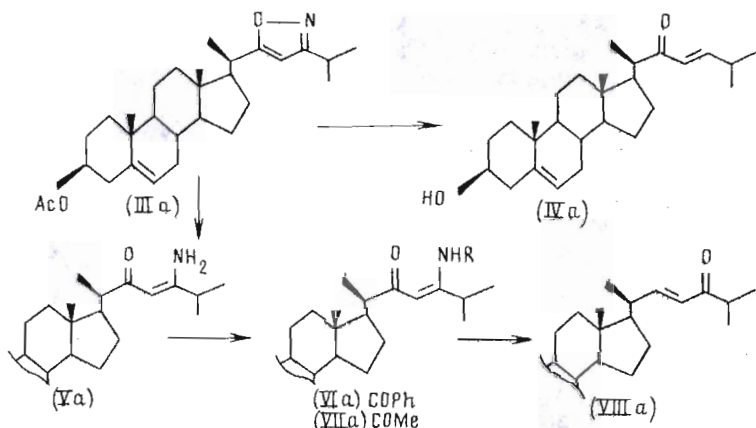
Исходные изоксазолины (IIa — в) получены 1,3-диполярным циклоприсоединением соответствующих оксеев нитрилов к аллиловому спирту (I) [5]. Нагревание соединений (IIa — в) в нитрометане в присутствии 2,5 экв. трифторуксусной кислоты и перхлората лития привело к 20 α -метил-изоксазолам (IIIa — в), образование которых можно представить как результат изомеризации, возникающей при дегидратации 20(22)-олефиновой связи. В случае изоксазолинов (IIa — б), содержащих алкильный заместитель в положении 3 изоксазолинового цикла, реакция протекала избирательно и целевые изоксазолы (IIIa — б) получены с выходом 60–75%. Однако подобная трансформация изоксазолина (IIв) с карбоксильным заместителем привела к изоксазолу (IIIв) с низким выходом (35%). Важно отметить, что среди других продуктов указанной реакции не было зафиксировано 20-эпимеров изоксазолов (IIIa — в), что свидетельствует о стереоизбирательном протекании процесса.

Установление конфигурации при C20 стероидных изоксазолов (III) проводилось сравнением спектральных характеристик соединений, полученных в результате реализации латентной функциональности изоксазольного цикла, с таковыми для 20 β -изомеров, приведенными в литературе. Здесь мы приводим данные исследований, выполненных на примере стероидного изоксазола (III).

* Предварительное сообщение см. [1].



Так, восстановлением изоксазола (IIIa) натрием в жидком аммиаке [6] с последующим дезаминированием промежуточного продукта *n*-толуол-сульфокислотой получен епон (IVa), в ПМР-спектре которого присутствуют сигналы винильных протонов Δ^{23} -связи (6,43д и 6,86дд (м.д.)), а в ИК-спектре — полосы поглощения сопряженного кетона (1690 и 1630 cm^{-1}). Характеристическим для приписания конфигурации центра при C20 является сигнал протонов 21-метильной группы. В спектре епикетона (IVa) химический сдвиг этих протонов находится при 1,03 м.д. (в более сильном поле), а известного епикетона с «природной» конфигурацией C20-центра — 1,07 м.д. [7], что подтверждает образование в нашем случае 20R-изомера (IVa). Известно, что наличие 23-еп-22-кетогруппировки в боковой цепи стероидов перспективно для дальнейших модификаций [7].



Восстановительное расщепление изоксазола (IIIa) на никеле Рейса [8] привело к енаминокетону (Va) с выходом, близким к количественному. Образование (Va) подтверждается наличием в спектре ПМР двух характерных для енаминокетонов сигналов протонов аминогруппы с δ 4,90 и 9,95 м.д. и сигнала винильного протона при C23 с δ 5,08 м.д. Сравнение характеристик (Va) с его 20 β -изомером [8] показывает несовпадение сигналов в спектрах ПМР — сигналы протонов метильной группы при C20 для (Va) лежат в более сильном поле (1,04 м.д.), чем аналогичные сигналы для 20 β -метилпроизводного (1,16 м.д.) [8].

Трансформация енаминокетона (Va) в ненасыщенный кетон (VIIIa) осуществлена через соответствующий бензамид (VIa) восстановлением боргидридом лития карбонильной функции до гидроксильной и последующим гидролизом группировки енамина с одновременной дегидратацией при обработке 10% H_2SO_4 в CH_2Cl_2 . Следует отметить, что при аналогичной трансформации ацетамида (VIIa) получить кетон (VIIIa) не удалось. Со-

поставление спектральных характеристик Δ^{22} -24-кетона (VIIIa) с таковыми для соответствующего 20 β -метиланалога, полученного нами ранее [9], подтверждают различие в конфигурации C20-центра (сигнал протонов C21-Me 0,99 и 1,11 м. д. соответственно), что доказывает 20 α -конфигурацию кетона (VIIIa). Дополнительным подтверждением правильности отнесений служит полное совпадение спектральных и физических характеристик енона (VIIIa) с данными, полученными независимым путем [3].

Учитывая известный синтетический потенциал изоксазолов и продуктов их расщепления [10, 11], можно предположить перспективность соединений типа (III) для получения ряда 20 α -метилстероидов, характерных для морских организмов, тем более что представленный метод является, по-видимому, наиболее эффективным из числа описанных к настоящему времени для синтеза изостероидных боковых цепей.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на блоке Кофлера. ИК-спектры записаны на приборе UR-20, спектры ПМР — на спектрометре AC-200 Bruker в CDCl_3 с Me_4Si в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Хроматографическое разделение проведено на силикагеле 40/100 мкм (Chemapol) или 40/60 мкм (Kieselgel 60, Merck).

(20R)-3 β -Ацетокси-20-(3-изопропилизоксазол-5-ил)-прегн-5-ен (IIIa). К 0,365 г (0,77 ммоль) изоксазолина (IIa), растворенного в 30 мл нитротетана, прибавляли 0,165 г (1,54 ммоль) перхлората лития и 0,219 г (1,9 ммоль) трифторуксусной кислоты. Полученный раствор кипятили 5 мин с обратным холодильником до исчезновения исходного на хроматограмме. После этого реакционную смесь охлаждали до 20° С, промывали раствором гидрокарбоната натрия, органическую фазу отделяли и пропускали через окись алюминия. Адсорбент промывали эфиром (3 $\times$ 50 мл), фильтраты объединяли и растворитель упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле. Получили 0,271 г (78%) изоксазола (IIIa), т. пл. 92–96° С (гексан). ПМР-спектр (360 МГц, δ , м. д.): 0,71с (3H, 18-Me), 0,97с (3H, 19-Me), 1,21д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1,26д (6H, J 7 Гц, 26- и 27-Me), 2,03с (3H, OAc), 2,82м (1H, 20-H), 3,01септ (1H, J 7 Гц, 25-H), 4,59м (1H, 3-H), 5,37м (1H, 6-H), 5,80с (1H, 23-H). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 1745, 1600, 1250, 1040. Масс-спектр (m/z): 454 [$M+1$]⁺, 438 [$M-\text{Me}$]⁺, 410 [$M-i\text{Pr}$]⁺, 393 [$M-\text{AcOH}$]⁺, 378 [$M-\text{Me}-\text{AcOH}$]⁺.

(20R)-3 β -Ацетокси-20-(3-метилизоксазол-5-ил)-прегн-5-ен (IIIб). Из 0,044 г (0,1 ммоль) изоксазолина (IIб) по описанной выше методике получили 0,025 г (60%) изоксазола (IIIб), т. пл. 175–177° С (эфир). ПМР-спектр (360 МГц, δ , м. д.): 0,69с (3H, 18-Me), 0,97с (3H, 19-Me), 1,20д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 2,03с (3H, OAc), 2,26с (3H, 25-Me), 2,81м (1H, 20-H), 4,59м (1H, 3-H), 5,37м (1H, 6-H), 5,78с (1H, 23-H). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 1735, 1630, 1600, 1240, 1035. Масс-спектр (m/z): 425 [M]⁺, 365 [$M-\text{AcOH}$]⁺, 350 [$M-\text{AcOH}-\text{Me}$]⁺.

(20R)-3 β -Ацетокси-20-(3-карбэтоксизоксазол-5-ил)-прегн-5-ен (IIIв). Аналогично из 0,068 г (0,13 ммоль) изоксазолина (IIв) получили 0,026 г (37%) изоксазола (IIIв), т. пл. 165–167° С (гексан — эфир). ПМР-спектр (200 МГц, δ , м. д.): 0,69с (3H, 18-Me), 0,94с (3H, 19-Me), 1,24д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1,41т (3H, J 7 Гц, CH_3CH_2), 2,02с (3H, OAc), 2,93м (1H, 20-H), 4,43кв (2H, J 7 Гц, CH_3CH_2), 4,59м (1H, 3-H), 5,37м (1H, 6-H), 6,39с (1H, 23-H). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 1750, 1740, 1600, 1250, 1040. Масс-спектр (m/z): 483 [M]⁺, 468 [$M-\text{Me}$]⁺, 438 [$M-\text{OEt}$]⁺, 423 [$M-\text{AcOH}$]⁺, 408 [$M-\text{AcOH}-\text{Me}$]⁺, 255 [$M-\text{AcOH}-\text{боковая цепь}$]⁺.

(20R)-24-Амино-3 β -ацетоксихолест-5,23-диен-22-он (Va). Раствор 0,235 г (0,5 ммоль) изоксазола (IIIa) в этаноле гидрировали 3 ч над палладием Ренея. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме и продукт разделяли хроматографически на силикагеле (элюент — эфир — гексан). Получили 0,225 г (95%) амина (Va). ПМР-спектр (360 МГц, δ , м. д.): 0,71с (3H, 18-Me), 1,00с (3H, 19-Me), 1,04д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1,17д (6H, J 7 Гц, 26- и 27-Me), 2,03с (3H, OAc), 2,30септ (1H, J 7 Гц, 25-H), 4,59м (1H, 3-H), 4,90 шир. с (1H, NH), 5,08с (1H, 23-H), 5,37м (1H, 6-H), 9,95 шир. с (1H, NH). ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 3400, 1745, 1720, 1640, 1610, 1250, 1040. Масс-спектр (m/z): 454 $[M-1]^+$, 437 $[M-H_2O]^+$, 395 $[M-AcOH]^+$.

(20R)-3 β -Ацетокси-24-N-бензамидохолест-5,23-диен-22-он (VIa). К 0,09 г (0,2 ммоль) енаминокетона (Va) в 6 мл пиридина прибавляли 0,155 г (1,1 ммоль) хлористого бензоила и выдерживали раствор 12 ч при 20° С. Реакционную смесь выливали в воду, органический слой экстрагировали эфиром. Эфирный раствор промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Продукт после отгонки растворителя очищали ТСХ на силикагеле. Получили 0,105 г (93%) амида (VIa). ПМР-спектр (360 МГц, δ , м. д.): 0,71с (3H, 18-Me), 0,98с (3H, 19-Me), 1,10д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1,24д (6H, J 7 Гц, 26- и 27-Me), 2,02с (3H, OAc), 2,45м (1H, 20-H), 4,13септ (1H, J 7 Гц, 25-H), 4,59м (1H, 3-H), 5,37м (1H, 6-H), 5,66с (1H, 23-H), 7,53 и 8,06м (5H, Ph), 13,50с (1H, NH). ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 1740, 1700, 1640, 1630, 1600, 1250, 1040. Масс-спектр (m/z): 559 $[M]^+$, 499 $[M-AcOH]^+$.

(20R)-3 β -Ацетокси-24-N-ацетамидохолест-5,23-диен-22-он (VIIa). К 0,07 г (0,15 ммоль) енаминокетона (Va) в 3 мл пиридина прибавляли 0,04 г (0,5 ммоль) ацетилхлорида и выдерживали раствор 12 ч при 20° С. После этого реакционную смесь выливали в воду, органический слой экстрагировали эфиром. Экстракт промывали водой и сушили над Na_2SO_4 . Продукт после отгонки растворителя очищали ТСХ на силикагеле. Получили 0,034 г (50%) амида (VIIa). ПМР-спектр (360 МГц, δ , м. д.): 0,69с (3H, 18-Me), 1,00с (3H, 19-Me), 1,05д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1,15д (6H, J 7 Гц, 26- и 27-Me), 2,02с (3H, OAc), 2,18с (3H, NAc), 2,39м (1H, 20-H), 3,90септ (1H, J 7 Гц, 25-H), 4,59м (1H, 3-H), 5,37м (1H, 6-H), 5,52с (1H, 23-H), 12,55с (1H, NH). ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 1730, 1720, 1710, 1650, 1600, 1250, 1040. Масс-спектр (m/z): 497 $[M]^+$, 479 $[M-H_2O]^+$, 454 $[M-Ac]^+$, 437 $[M-AcOH]^+$, 394 $[M-AcOH-Ac]^+$.

(20R,22E)-3 β -Ацетоксихолест-5,22-диен-24-он (VIIIa). К раствору 0,056 г (0,1 ммоль) енамидокетона (VIa) в 15 мл тетрагидрофурана при перемешивании прибавляли 0,009 г (0,4 ммоль) боргидрида лития, реакционную смесь перемешивали 4 ч при 20° С. Затем прибавляли 25 мл воды, органическую фазу отделяли, а водную экстрагировали CH_2Cl_2 (2×20 мл). Органические фракции объединяли и упаривали без нагревания. Остаток растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 , прибавляли 10 мл 10% H_2SO_4 и перемешивали 18 ч. Затем органическую фазу отделяли и фильтровали через окись алюминия. Адсорбент промывали эфиром (100 мл), фильтраты упаривали и остаток разделяли ТСХ на силикагеле. Получили 0,01 г (23%) снова (VIIIa), т. пл. 91–92° С. ПМР-спектр (360 МГц, δ , м. д.): 0,65с (3H, 18-Me), 0,99д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1,00с (3H, 19-Me), 1,11д (6H, J 7 Гц, 26- и 27-Me), 2,03с (3H, OAc), 2,85септ (1H, J 7 Гц, 25-H), 4,59м (1H, 3-H), 5,37м (1H, 6-H), 6,11д (1H, J 15,5 Гц, 23-H), 6,77дд (1H, J 15,5 Гц, J 9,6 Гц, 22-H). ИК-спектр (KBr, см^{-1}): 1730, 1690, 1625, 1250, 1040. Масс-спектр (m/z): 440 $[M]^+$, 425 $[M-Me]^+$, 397 $[M-iPr]^+$, 380 $[M-AcOH]^+$, 367 $[M-AcOH-Me]^+$.

(20R,23E)-Холест-5,23-диен-22-он-3 β -ол (IVa). Металлический натрий прибавляли к перемешиваемой смеси жидкого аммиака (20 мл), тетрагидрофурана (8 мл), 0,3 г TosOH и 0,045 г (0,1 ммоль) изоксазола (IIIa) до

тех пор, пока цвет раствора не стал интенсивно синим. После этого смесь перемешивали при охлаждении сухим льдом 15 мин. Затем в раствор прибавляли сначала твердый хлорид аммония до обесцвечивания раствора, а потом его насыщенный раствор. После испарения аммиака органический слой экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия. Растворитель упаривали и полученное масло (0,066 г) растворяли в 10 мл толуола, добавляли каталитическое количество TosOH и кипятили 8 ч. Затем раствор охлаждали до 20°C , промывали раствором NaHCO_3 , высушивали над Na_2SO_4 , растворитель упаривали и полученный продукт разделяли ТСХ на силикагеле. Получили 5 мг (12%) енона (IVa). ПМР-спектр (360 МГц, δ , м. д.): 0,65с (3H, 18-Me), 0,98с (3H, 19-Me), 1,03д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1,08д (6H, J 7 Гц, 26- и 27-Me), 2,50м (1H, 25-H), 2,71м (1H, 20-H), 3,52м (1H, 3-H), 5,35м (1H, 6-H), 6,13д (1H, J 15,5 Гц, 23-H), 6,86дд (1H, J₁ 15,5 Гц, J₂ 7 Гц, 24-H). ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3500, 1730, 1690, 1630. Масс-спектр (m/z): 355 $[M-i\text{Pr}]^+$, 337 $[M-i\text{Pr}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 311 $[M-\text{C}_5\text{H}_9-\text{H}_2\text{O}]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Khrpach V., Litvinovskaya R., Baranovsky A., Drach S. // *Tetrahedron Lett.* 1990. V. 31. P. 7065-7068.
2. Idler D. R., Khalil M. W., Gilbert J. D., Brooks C. J. // *Steroids.* 1976. V. 27. P. 155-166.
3. Sacrow W., Nooy M. // *Lieb. Ann. Chem.* 1982. P. 1897-1906.
4. Хрунач В. А., Литвиновская Р. П., Барановский А. В. // *Химия гетероцикл. соед.* 1990. С. 852-853.
5. Ахрем А. А., Хрунач В. А., Литвиновская Р. П., Барановский А. В. // *Журн. орган. химии.* 1989. Т. 25. С. 1901-1908.
6. Buchi G., Vederas J. C. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1972. V. 94. P. 9128-9132.
7. Smith G. A., Williams D. H. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* 1972. P. 2811-2816.
8. Ахрем А. А., Хрунач В. А., Завадская М. И., Драченко О. А. // *Журн. орган. химии.* 1989. Т. 25. С. 2120-2128.
9. Litvinovskaya R., Drach S., Baranovsky A., Khrpach V. // *International Workshop on Brassinosteroids, Halle.* 1990. P. 11.
10. Baraldi P. G., Barco A., Benetti S. // *Synthesis.* 1987. № 10. P. 857-869.
11. Лазевич Ф. А., Королева Е. В., Ахрем А. А. // *Химия гетероцикл. соед.* 1989. № 4. С. 435-453.

Поступила в редакцию
20.VIII.1991
После доработки
6.II.1992

V. A. KHRPACH, R. P. LITVINOVSKAYA, A. V. BARANOVSKY

A NEW METHOD OF CONSTRUCTION OF THE 20-ISOSTEROID SIDE CHAIN

Institute of Bioorganic Chemistry, Belarussian Academy of Sciences, Minsk

A stereoselective method for the 20-isosteroid side chain construction has been developed. (20R)-20-isoxazolylderoids were obtained unexpectedly from (20R)-20-hydroxy-20-isoxazolinylsteroids upon treatment with trifluoroacetic acid and lithium perchlorate in nitromethane. The hydrogenation of the isoxazolylderoids gave 20-isosteroids with the open side chain.