



УДК 547.92.057

НИТРИЛОКСИДНЫЙ МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ ПОЛИОКСИЛЕННЫХ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ C₂₉-СТЕРОИДОВ

© 1998 г. Р. П. Литвиновская[#], С. В. Драч, В. А. ХрипачИнститут биоорганической химии АН Беларуси,
220141, Минск, ул. Жодинская, 5/2

Поступила в редакцию 01.04.97 г. Принята к печати 03.11.97 г.

Путем 1,3-диполярного циклоприсоединения впервые осуществлен синтез (22R,5^ξ)-22-ацетокси-22-(5'-изопропил-5'-метилизоксазолин-3'-ил)-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23,24-динорхолана исходя из (22R)-22-ацетокси-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23,24-динорхолан-22-нитрилоксида и 2,3-диметил-1-бутена. Расщепление изоксазолинового гетероцикла в полученном аддукте приводит к C₂₉-стероидам с поликислородзамещенными боковыми цепями.

Ключевые слова: стероиды, нитрилоксиды, изоксазолины.

Синтез стероидных соединений с полигидроксилированными боковыми цепями через производные стероидов с изоксазолиновым циклом в боковой цепи описан нами ранее. Среди предложенных схем синтеза, в которых использован этот принцип, можно выделить синтез брасиностероидов [1], экдизонов [2, 3], сапогенинов морских организмов [4, 5]. Существенно, что с использованием указанных интермедиатов удалось не только разработать оригинальные методы синтеза ряда веществ [6, 7], но и впервые установить абсолютную конфигурацию для некоторых соединений, выделенных из природных источников, в частности сапогенина из мягких кораллов *Asterospicularia randalli* [8, 9].

С целью расширения границ применения нитрилоксидного метода для построения полиоксистероидов в настоящей работе описано получение некоторых C₂₉-стероидных соединений с боковыми цепями указанного типа.

Исходя из стероидного альдегида (I) [10], через соответствующий оксим (II), был получен нитрилоксид (III) [11], который без выделения был введен в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с 2,3-диметил-1-бутеном. Ранее нами была предпринята попытка присоединения последнего к стероидному C22-нитрилоксиду [12], однако она не привела к положительному результату. Использование 22-ацетокси-22-нитрилоксида (III) в качестве диполя и применение избытка диполярофила позволило получить с выходом 70% требуемый изоксазолинилстероид (IV). Строение его вытекает из данных спектра ¹H-ЯМР: харак-

терных сигналов протонов при C4' в виде двух дублетов (с центрами при 2.72 и 2.80 м. д.), однопротонного сигнала метинового протона при C22 (5.56 м. д.) и сигналов протонов метильной группы при C5' в виде трехпротонного синглета (1.26 м. д.), а также двух трехпротонных дублетов (0.88 и 0.94 м. д.) изопропильной группировки.

Омыление 22-ацетоксипроизводного (IV) проводили под действием гидроксида калия в метаноле. Спектр ¹H-ЯМР образующегося спирта (VI) близок к спектру соединения (IV), но отличается от него отсутствием сигнала протонов ацетата и смещением сигнала протона при C22 в более сильное поле на 1.5 м. д. Снятие диоксолановой группировки в кислой среде позволило получить кетон (V), спектр ¹H-ЯМР которого аналогичен спектру соединения (IV), но отличается от него отсутствием четырехпротонного мультиплета диоксолановой группировки, при этом в ИК-спектре кетона (V) появляется полоса поглощения в области валентных колебаний карбонильной группы (1690 см⁻¹).

Переход к соединениям с открытой боковой цепью был осуществлен расщеплением изоксазолинового гетероцикла с использованием каталитической системы никель Ренея – хлористый алюминий в водно-метанольной среде [13]. При этом были выделены два основных продукта: β -кетол (VII) и продукт гидрогенолиза – кетон (VIII). Реакция расщепления изоксазолинового цикла соединения (V) проходит трудно и требует применения 8-кратного избытка хлористого алюминия. Тем не менее даже в таких условиях было выделено 25% непрореагировавшего изоксазолинилстероида.

[#] Автор для переписки.

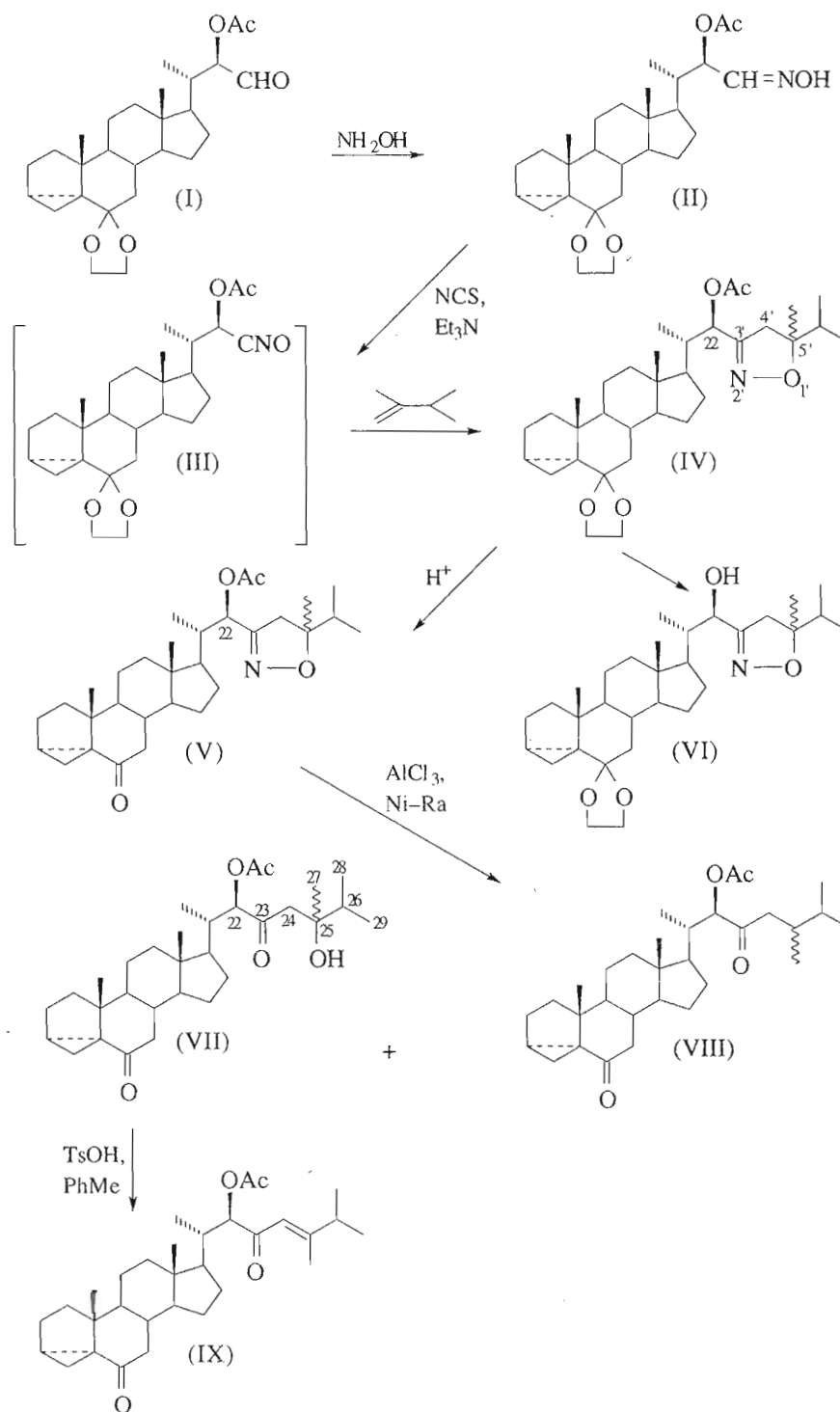


Схема.

Доказательством структуры соединения (VII) служит его масс-спектр, а также наличие полос валентных колебаний гидроксильной группы и C23-кетонной группы в ИК-спектре (3440 и 1715 см^{-1} соответственно). В спектре $^1\text{H-NMR}$ отсутствуют

сигналы метиленовых протонов гетероцикла и обнаруживаются сигналы всех протонов структурных фрагментов молекулы (VII) в ожидаемых областях, за исключением протонов C24-метиленовой группы, попадающих в "метиленовый

горб". Интересно, что ни один из рассмотренных выше изоксазолинилстероидов не обнаруживал, по данным ^1H -ЯМР-спектров на частоте 200 Гц, наличия смеси эпимеров по образовавшемуся в реакции циклоприсоединения $5'$ -хиральному центру. Спектр ^1H -ЯМР более высокого разрешения (360 МГц) обнаруживает в β -кетоле (VII) присутствие двух эпимеров по C25 (это положение соответствует положению C5' изоксазолинового кольца), что проявляется в удвоении сигналов протонов при C22 (два дублета с центрами при 5.09 и 5.16 м. д.), протонов метильной группы при C25 (два синглета при 1.27 и 1.28 м. д.), протонов метильных групп при C26 (четыре дублета при 0.87, 0.90, 0.92 и 0.94 м. д.) и протонов C18-метильной группы (два синглета при 0.79 и 0.80 м. д.).

Второй продукт реакции – кетон (VIII) – является продуктом гидрогенолиза β -кетола (VII) и также представляет собой смесь двух эпимеров. В его ИК-спектре отсутствуют полосы поглощения, соответствующие колебаниям гидроксильной группы, а в области валентных колебаний карбонильной группы присутствуют три сигнала: 1745, 1720 и 1690 см^{-1} . ^1H -ЯМР-спектр характеризуется наличием нескольких дублетных сигналов протонов метильных групп в области 0.84–0.93 м. д., которые по кривой интегрирования соответствуют 12 протонам четырех метильных групп боковой цепи. Как и в спектре соединения (VII), имеет место удвоение сигнала метильных протонов при C18 и протона при C22 (два дублета с центрами при 5.08 и 5.14 м. д.).

Доказательство наших выводов о наличии в изоксазолиновых производных (IV)–(VI) двух эпимеров по C5' и строении продуктов расщепления изоксазолинового кольца (VII) и (VIII) было получено после дегидратации β -кетола (VII) (кипячение в бензоле в присутствии *n*-толуолсульфокислоты), в результате которой исчезает асимметрический центр при C25 и образуется единственный продукт – сопряженный кетон (IX), в спектре ^1H -ЯМР которого появляются сигнал винильного протона в виде синглета при 6.07 м. д. и сигнал протонов метильной группы при двойной связи при 2.13 м. д.; сигнал протона при C22 представлен уширенным синглетом.

Таким образом, полученные на основе стероидного нитрилоксида (III) 22-изоксазолин-3'-ил-стероиды могут рассматриваться как ключевые промежуточные соединения в синтезе стероидов с полиокисленными боковыми цепями.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на блоке Кофлера. ИК-спектры записаны на приборе UR-20, спектры ^1H -ЯМР – на спектрометре AC-200 Bruker и Bruker WM-360 в дейтерохлорофор-

ме с Me_4Si в качестве внутреннего стандарта. Приведены химические сдвиги в миллионных долях (м. д.) и константы спин-спинового расщепления (*J*) в герцах (Гц). Масс-спектры записаны на приборе Shimadzu в системе прямого ввода с нагревом $20^\circ\text{C}/\text{мин}$ от 30 до 350°C при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. УФ-спектры сняты на приборе Specord UV VIS в метиловом спирте. Ход реакций контролировали ТСХ на пластинках Kieselgel 60 F_{254} фирмы Merck. Хроматографическое разделение проведено на силикагеле 40/100 мкм (Chemapol) или 40/60 мкм (Kieselgel 60, Merck).

Оксим (22R)-22-Ацетокси-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-24-норхолоан-23-оля (II). К раствору 250 мг (0.56 ммоль) альдегида (I) [10] в 5 мл пиридина прибавили 30 мг солянокислого гидроксил-амина. Реакционную смесь выдержали 14 ч при комнатной температуре, затем вылили в воду, вещество экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили сернокислым натрием, растворитель упарили. Продукт очищали хроматографией на силикагеле (элюент – этилацетат–гексан, 1 : 5). Получили 250 мг (97%) оксима (II) в виде маслянистых кристаллов. ^1H -ЯМР: 0.72 с (3H, 18-Me), 1.04д (3H, J 7, 21-Me), 1.00с (3H, 19-Me), 2.08с (3H, OAc), 3.70–4.10м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.46дд (1H, J¹ 5, J² 1.5, H22), 5.87уш.с (1H, OH), 7.36д (1H, J 5 Гц, H23). ИК-спектр (пленка, ν , см^{-1}): 3450, 1740, 1250.

(22R,5'ξ)-22-Ацетокси-22-(5'-изопропил-5'-метил-изоксазолин-3'-ил)-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23,24-динорхолоан (IV). К раствору 160 мг (0.36 ммоль) оксима (II) в 5 мл хлороформа прибавили 80 мг N-хлорсукцинимид (NCS), 0.5 мл 2,3-диметил-1-бутена и затем в течение 30 мин 0.1 мл триэтиламина в 3 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали 2 ч, растворитель упарили, прибавили 50 мл воды и экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упарили. Очищали на колонке с силикагелем (элюирующая смесь – гексан–эфир, 8 : 1). Выделили 130 мг (70%) изоксазолина (IV) в виде маслянистых кристаллов. ^1H -ЯМР: 0.33м и 0.65м (2H, циклопропановые протоны), 0.75с (3H, 18-Me), 0.88д и 0.94д (6H, J 7, CHMe_2), 1.02с (3H, 19-Me), 1.04д (3H, J 7, 21-Me), 1.26с (3H, 5'-Me), 2.14с (3H, OAc), 2.72д (1H, J 14, H_A 4'), 2.80д (1H, J 14, H_B 4'), 3.70–4.10м (4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5.56 уш.с (1H, H22). ИК-спектр (пленка, ν , см^{-1}): 1735, 1630, 1245. Масс-спектр, *m/z*: 541 [*M*]⁺, 498 [*M*-iPr]⁺, 438 [*M*-iPr-AcOH]⁺, 415 [*M*-разр. C22-C3']⁺, 355 [*M*-AcOH-оксазолиновый заместитель]⁺, 343 [*M* – фрагмент от разрыва связи C20-C22]⁺.

(22R,5'ξ)-22-Ацетокси-22-(5'-изопропил-5'-метил-изоксазолин-3'-ил)-3 α ,5-цикло-23,24-динорхолоан-6-он (V). К 120 мг (0.2 ммоль) изоксазолина (IV) прибавили 4 мл смеси уксусной кислоты и во-

ды (3 : 1), выдержали реакционную смесь 24 ч при комнатной температуре, затем вылили в воду (50 мл) и осадок отфильтровали. Осадок на фильтре промыли водой (30 мл × 3) и высушили на воздухе. Получили 110 мг (96%) 6-кетопроизводного (V) в виде маслянистых кристаллов. $^1\text{H-NMR}$: 0.78с (3H, 18-Me), 0.91д и 0.96д (6H, J 7, CHMe_2), 1.02с (3H, 19-Me), 1.06д (3H, J 7, 21-Me), 1.28с (3H, 5'-Me), 2.16с (3H, OAc), 2.45дд (1H, J' 17, J'' 8.5, H7), 2.71д (1H, J 14, H_A 4'), 2.80д (1H, J 14, H_B 4'), 5.58ш.с. (1H, H22). ИК-спектр (пленка, ν , cm^{-1}): 1750, 1690, 1245. Масс-спектр, m/z : 497 $[M]^{+}$, 453 $[M-iPr-1]^+$, 393 $[M-iPr-AcOH-1]^+$.

(22R,5'E)-22-Гидрокси-22-(5'-изопропил-5'-метилизоксазолин-3'-ил)-6,6-этилендиокси-3 α ,5-цикло-23,24-динорхолоан (VI). К 32 мг (0.06 ммоль) изоксазолина (IV) прибавили раствор 100 мг гидроксида калия в 5 мл метанола и смесь оставили при комнатной температуре на 14 ч. Затем прибавили воду (10 мл), экстрагировали хлороформом, экстракт сушили над сульфатом натрия, растворитель упарили и остаток очищали, пропуская через слой силикагеля в небольшом количестве этилацетата. Получали 21 мг (70%) 22-гидрокси-производного (VI) в виде маслянистых кристаллов. $^1\text{H-NMR}$: 0.33м и 0.65м (2H, циклопропановые протоны), 0.78с (3H, 18-Me), 0.90д и 0.94д (6H, J 7, CHMe_2), 1.02с (3H, 19-Me), 1.04д (3H, J 7, 21-Me), 1.28с (3H, 5'-Me), 2.82д (1H, J 14, H_A 4') и 2.88д (1H, J 14, H_B 4'), 3.70–4.10м (5H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H22). Масс-спектр, m/z : 499 $[M]^{+}$, 455 $[M-iPr-1]^+$, 437 $[M-iPr-H_2O-1]^+$.

Расщепление изоксазолинового цикла (ср. [13]). К 80 мг (0.15 ммоль) изоксазолина (V) в 5 мл смеси метанол–вода (3 : 1) прибавили 600 мг Ni Речея (марки W-2) и 160 мг хлористого алюминия. Перемешивали 2 ч, затем катализатор отфильтровали и промыли метанолом. К упаренному фильтрату прибавили воду, экстрагировали хлороформом, экстракт промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия и сушили над безводным сернокислым магнием. Растворитель упарили и остаток делили на колонке с силикагелем (элюент – циклогексан–этилацетат, 4 : 1). Получили 15 мг (18%) кетона (VIII), 20 мг (25%) β -кетола (VII) и 20 мг (25%) исходного изоксазолина (V) в виде маслянистых кристаллов.

(22R,25'E)-22-Ацетокси-26,26-диметил-3 α ,5-циклохолестан-6,23-дион (VII). $^1\text{H-NMR}$ (360 МГц): 0.79с и 0.80с (3H, 18-Me), 0.87д, 0.90д, 0.92д и 0.94д (9H, J 7, 21-Me, CHMe_2), 1.02с (3H, 19-Me), 1.27с и 1.28с (3H, 27-Me), 2.18с (3H, OAc), 5.09д и 5.16д (1H, J 1.5, H22). ИК-спектр (пленка, ν , cm^{-1}): 3440, 1745, 1715, 1690, 1245. Масс-спектр, m/z : 500 $[M]^{+}$, 457 $[M-iPr]^+$, 397 $[M-iPr-AcOH]^+$.

(22R,25'E)-22-Ацетокси-26,26-диметил-3 α ,5-циклохолестан-6,23-дион (VIII). $^1\text{H-NMR}$: 0.79с и 0.80с (3H, 18-Me), 0.84д, 0.86д, 0.90д и 0.93д (12H, J 7, 21-Me, 27-Me, CHMe_2), 1.02с (3H, 19-Me), 2.18с (3H, OAc), 5.08д и 5.14д (1H, J 1.5, H22). ИК-спектр (пленка, ν , cm^{-1}): 1745, 1720, 1690, 1245. Масс-спектр, m/z : 484 $[M]^{+}$, 441 $[M-iPr]^+$, 381 $[M-iPr-AcOH]^+$.

(22R)-22-Ацетокси-26,26-диметил-3 α ,5-циклохолест-24-ен-6,23-дион (IX). К раствору 50 мг (0.1 ммоль) β -кетола (VII) в 10 мл толуола прибавили каталитическое количество *n*-толуолсульфонокислоты и хлорида кальция. Полученную смесь кипятили 10 мин, охладили и пропустили через слой оксида алюминия. Фильтрат упарили и получили 36 мг (75%) маслообразного продукта (IX). $^1\text{H-NMR}$: 0.78с (3H, 18-Me), 0.91д (3H, J 7, 21-Me), 1.02с (3H, 19-Me), 1.08д (6H, J 7, CHMe_2), 2.13с (3H, 27-Me), 2.18с (3H, OAc), 5.12ш.с (1H, H22), 6.07с (1H, H24). ИК-спектр (пленка, ν , cm^{-1}): 1750, 1695, 1245. Масс-спектр, m/z : 482 $[M]^{+}$, 439 $[M-iPr]^+$, 379 $[M-iPr-AcOH]^+$. УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (ϵ): 223 (12400).

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (грант x94-078).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В., Ахрем А.А. // Докл. АН СССР. 1991. Т. 318. С. 597–600.
- Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В. // Биоорганическая химия. 1990. Т. 16. С. 1700–1701.
- Khripach V.A., Litvinovskaya R.P., Baranovskii A.V. // Mendeleev's Comm. 1992. P. 117–118.
- Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В. // Химия природных соединений. 1992. С. 143–144.
- Литвиновская Р.П., Барановский А.В., Хрипач В.А. // Журн. орган. химии. 1995. Т. 31. С. 1048–1053.
- Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В., Ахрем А.А. Пат. РФ 2024540 (1994).
- Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В., Ахрем А.А. Пат. РФ 2004548 (1993).
- Литвиновская Р.П., Овчинников Ю.Е., Стручков Ю.Т., Барановский А.В., Хрипач В.А. // Биоорганическая химия. 1995. Т. 21. С. 139–143.
- Литвиновская Р.П., Барановский А.В., Хрипач В.А. // Журн. орган. химии. 1996. Т. 32. С. 741–745.

10. *Sucrow W., Van Nooy M.* // *Liebigs Ann. Chem.* 1982. P. 1887–1906.
11. *Литвиновская Р.П., Драч С.В., Хрипач В.А.* // *Журн. орган. химии.* 1997. Т. 33. С. 201–205.
12. *Хрипач В.А., Жабинский В.Н., Котяткина А.И.* // *Журн. орган. химии.* 1993. Т. 29. С. 1569–1572.
13. *Kozikowski A.P., Adamczyk M.* // *Tetrahedron Lett.* 1982. V. 23. P. 3123–3126.

The Nitrile Oxide Method for Constructing Polyoxidized Side Chains in C₂₉-Steroids

R. P. Litvinovskaya, S. V. Drach, and V. A. Khrpach

Institute of Bioorganic Chemistry, Belarussian Academy of Sciences, ul. Zhodinskaya 5/2, Minsk, 220141 Belarus

A first synthesis of (22*R*,5'*ξ*)-22-acetoxy-22-(5'-isopropyl-5'-methylisoxazolin-3'-yl)-6,6-ethylenedioxy-3 α ,5-cyclo-23,24-dinorcholane by the 1,3-dipolar cycloaddition of 2,3-dimethyl-1-butene to (22*R*)-22-acetoxy-6,6-ethylenedioxy-3 α ,5-cyclo-23,24-dinorcholane-22-nitrile oxide is reported. The ring opening in the isoxazoline heterocycle of the adduct thus obtained afforded C₂₉-steroids with polyhydroxylated side chains.

Key words: steroids, nitrile oxides, isoxazolines

Сдано в набор 03.12.97 г.

Подписано к печати 09.02.98 г.

Формат бумаги 60 × 88¹/₈

Офсетная печать

Усл. печ. л. 12.0

Усл. кр.-отт. 3.6 тыс.

Уч.-изд. л. 11.5

Бум. л. 6.0

Тираж 290 экз.

Зак. 3202