



УДК 547.92.057

20-ИЗОКСАЗОЛИЛСТЕРОИДЫ В СИНТЕЗЕ СТЕРОИДОВ С ПОЛИФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫМИ БОКОВЫМИ ЦЕПЯМИ

© 1999 г. Р. П. Литвиновская[#], Н. В. Коваль, В. А. Хрипач

Институт биоорганической химии НАН Белоруссии, 220141, Минск, ул. Купревича, 5/2

Поступила в редакцию 10.03.98 г. Принята к печати 29.09.98 г.

Восстановительным расщеплением гетероциклического кольца 20-изоксазол-3'-илстероидов синтезированы новые стероиды с 22,24-дикето- и 25-гидрокси-22,24-дикетогруппировками.

Ключевые слова: изоксазолилстероиды; изоксазолов расщепление; провитамины D.

Нашими работами последних лет показано, что изоксазолные производные – удобные исходные соединения при получении стероидов с различными полифункционализированными боковыми цепями [1–3].

В настоящей работе мы приводим примеры приложения нитрилоксидной методологии к синтезу новых аналогов провитаминов D, имеющих боковые цепи, родственные боковым цепям активных метаболитов витаминов группы D [4]. Основой для изучения стали стероидные изоксазолы, полученные нами ранее путем 1,3-диполярного циклоприсоединения стероидного нитрилоксида к низкомолекулярным ацетиленовым соединениям [5].

Исследование различных методов раскрытия гетероцикла изоксазолилстероидов показало перспективность их использования в синтезе стероидных соединений с функционализированной ациклической боковой цепью. Так, расщепление изоксазола (I) под действием боргидрида никеля, генерируемого из хлористого никеля и боргидрида натрия, в тетрагидрофуране при 0°C [6], приводит к енаминокетону (II). Его строение подтверждается наличием в ИК-спектре полосы поглощения в области валентных колебаний сопряженной кетогруппы (1620 см⁻¹) и характерными сигналами протонов в спектре ¹H-ЯМР (синглет протонов метильной группы при карбонильном углероде – 2.04 м.д., синглет винильного протона при 5.01 м.д. и два широких сигнала протонов аминогруппы при C22 – 5.15 м.д. и 9.55 м.д.).

Иначе протекает восстановительное расщепление изоксазола (I) на никеле Ренея в смеси этиловый спирт–уксусная кислота (10 : 1) [7], приводящее с выходом 71% к 22,24-дикетону, существующему в виде енолкетона (IV). В спектре ¹H-ЯМР последнего присутствует сигнал винильного протона при

C23 (5.01 м.д.) и протона гидроксильной группы, участвующего в образовании водородной связи (9.82 м.д.). О существовании рассматриваемого соединения (IV) в енольной форме говорит также наличие полосы валентных колебаний гидроксильной группы в ИК-спектре в области 3400 см⁻¹.

Выход к Δ^{5,7}-стероидам осуществлялся путем снятия триазолиндионової защиты нагреванием аддукта (II) при 120°C в диметилсульфоксиде в присутствии карбоната калия. В результате последующей кислотной обработки образовавшегося диенового производного енаминокетона с выходом 79% было получено диеновое производное енолкетона (III), которое может быть получено также из соединения (IV) регенерированием 5,7-диена.

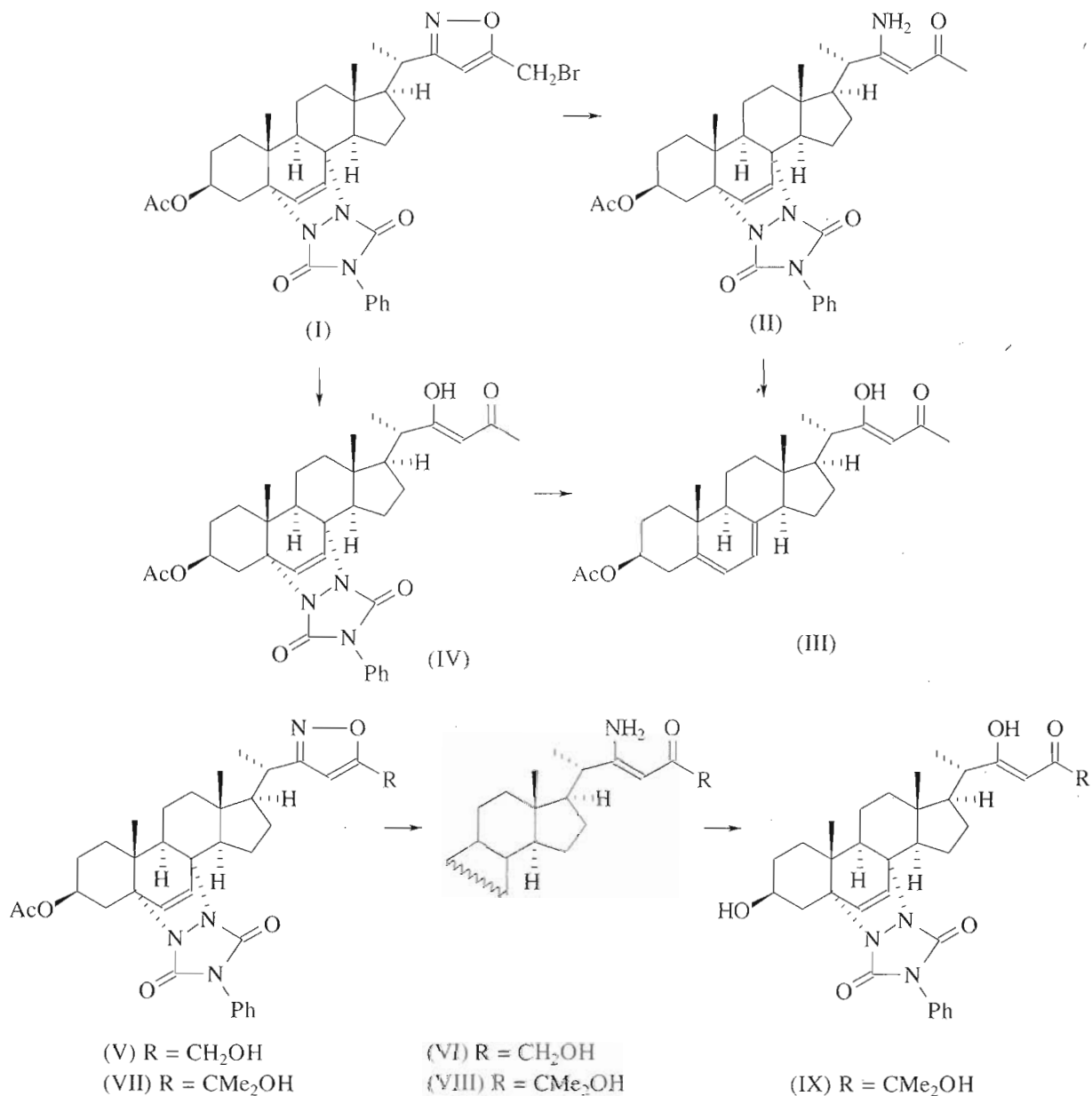
Изучение восстановительного расщепления изоксазолов (V) и (VII) показало, что наилучшие результаты при получении енаминкетонов (VI) и (VIII) дает применение боргидрида никеля в ТНФ при 0°C. Кроме того, было исследовано расщепление гексакарбонилмолибденом в кипящем ацетонитриле [8] и на никеле Ренея в спирте [9]. Соединения (VI) и (VIII) характеризуются наличием в спектре ¹H-ЯМР сигналов двух протонов аминогруппы при 5.40 и 9.46 м.д. и 5.32 и 9.62 м.д., соответственно, и C23-винильных протонов (4.93 и 5.07 м.д.). Кроме того, в спектре соединения (VI) присутствует двупротонный синглет при 4.12 м.д., принадлежащий протонам при C25.

Переход от 22-енамино-24-кетонов к 22,24-дикетонам продемонстрирован на примере соединения (VIII) путем его обработки соляной кислотой в спирте. При этом наряду с гидролизом енаминовой группировки в енольную происходит снятие ацетатной защиты и образуется 3β-гидроксипроизводное (IX). Его образование подтверждается наличием в спектре ¹H-ЯМР сигналов протона при C3, смещенного по сравнению с сигналом H3 исходного ацетата (VIII) в более сильное поле (4.45 м.д.), и винильного протона енола при C23 (5.31 м.д.). По-

[#] Автор для переписки (факс: (0172) 648-647; e-mail: litvin@ns.iboch.ac.by).

казательным является ИК-спектр соединения (IX), характеризующийся полосами валентных колебаний гидроксильной группы в области 3450 см^{-1} ,

24-кетогруппы (1705 см^{-1}), обусловленной неполной енолизацией, и сопряженной кетогруппы (1600 см^{-1}) енолизованного β -дикетона.

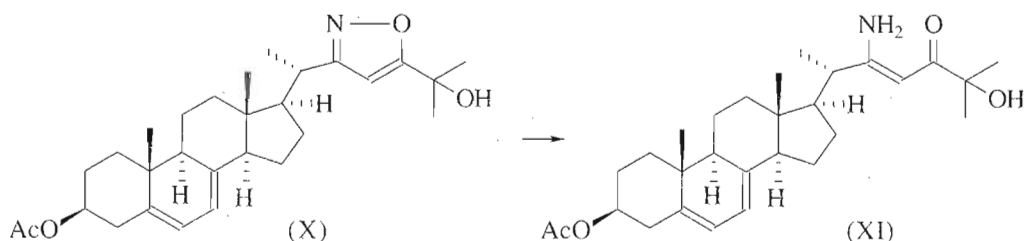


Рассмотренный выше метод расщепления изоксазолстероидов не оправдал себя в случае соединения (X), содержащего 5,7-диеновую группировку, так как при его обработке боргидридом никеля образовывалась сложная смесь продуктов, трудно поддающихся разделению и идентификации. Поэтому мы обратились к восстановительному расщеплению на никеле Ренея в спирте, приведшему к енаминокетону (XI) с выходом 60%. Об его образовании говорит наличие в ИК-спектре полосы валентных колебаний сопряженной кетогруппы (1620 см^{-1}) и двух широ-

ких сигналов протонов аминогруппы при 5.30 и 9.63 м.д. и однопротонного синглета винильного протона при 5.12 м.д. в спектре ^1H -ЯМР.

Переход от енаминокетона (XI) к 22,24-дикетонам может быть осуществлен описанным выше способом.

Таким образом, исходя из 20-изоксазол-3'-илстероидов путем расщепления гетероцикла осуществлен переход к стероидам с функционализированной боковой цепью, в том числе к новым аналогам провитаминов группы D [10].



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H -ЯМР сняты на приборе Bruker A-200 (рабочая частота 200 МГц) в дейтерохлороформе с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры получены в пленке на приборе UR-20. УФ-спектры сняты на приборе Sperecord UV VIS в метиловом или этиловом спирте. Масс-спектры измерены на приборе Shimadzu в системе прямого ввода с нагревом 20° в мин от 30 до 350°C при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Температуры плавления определены на блоке Кофлера.

Протекание реакций контролировали ТСХ на пластинках Merck (Kieselgel 60 F₂₅₄). Колоночное хроматографическое разделение проводили на силикагеле 40/60 мкм (Kieselgel 60, Merck).

Расщепление изоксазольного цикла 20-изоксазоллстероидов. Метод А. К раствору 1 ммоль $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл метанола прибавили раствор 0.5 ммоль стероидного изоксазола в 15 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь охладили до 0°C , затем прибавили 2 ммоль натрийборгидрида и перемешивали в течение 3 мин (образовался черный осадок). Реакционную смесь обработали раствором аммиака (до растворения осадка), растворитель упарили, остаток растворили в этилацетате, промыли водой, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент толуол–этилацетат, 3 : 1).

Метод Б. Никель Реня марки W-2 (100 мг) насыщали водородом при перемешивании в смеси 10 мл этанола и 1 мл уксусной кислоты в течение 2 ч. Затем прибавили 0.1 ммоль изоксазоллстероида в 10 мл этанола. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода 3 ч. После окончания реакции катализатор отфильтровали, растворитель упарили. Остаток очищали хроматографированием на силикагеле (элюент толуол–этилацетат, 3 : 1).

22-Амино-3β-ацетокси-5α,8α-(3,5-диоксо-4-фенил-1,2,4-триазолидин)-26,27-динорхолеста-6,22-диен-24-он (II). По методу А из 20 мг изоксазола (I) [5] получили 10 мг (56%) енаминокетона (II), маслообразный продукт. Спектр ^1H -ЯМР (δ, м.д.): 0.83 с (3H, 18-Me), 1.00 с (3H, 19-Me), 1.22 д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 2.02 с (3H, OAc), 2.04 с (3H, 25-Me),

5.01 с (1H, H23), 5.15 уш. с (1H, NH), 5.46 м (1H, H3), 6.27 д и 6.40 д (2H, J 8 Гц, H6 и H7), 7.42 м (5H, Ph), 9.55 уш. с (1H, NH). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 1755, 1740, 1620, 1250. Масс-спектр, m/z : 365 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}$]⁺, 350 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}-\text{Me}$]⁺.

3β-Ацетокси-5α,8α-(3,5-диоксо-4-фенил-1,2,4-триазолидин)-26,27-динорхолест-6-ен-22,24-дион (IV). По методу Б из 35 мг изоксазола (I) [5] получили 22 мг (71%) diketона (IV), маслообразный продукт. Спектр ^1H -ЯМР (δ, м.д.): 0.83 с (3H, 18-Me), 1.00 с (3H, 19-Me), 1.22 д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 2.02 с (3H, OAc), 2.05 с (3H, 25-Me), 5.01 с (1H, H23), 5.46 м (1H, H3), 6.27 д и 6.40 д (2H, J 8 Гц, H6 и H7), 7.42 м (5H, Ph), 9.82 уш. с (1H, OH). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3410, 1760, 1740, 1710, 1620, 1250. Масс-спектр, m/z : 366 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}$]⁺, 351 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}-\text{Me}$]⁺.

22-Амино-3β-ацетокси-5α,8α-(3,5-диоксо-4-фенил-1,2,4-триазолидин)-26,27-динорхолеста-6,22-диен-25-ол-24-он (VI). По методу А из 40 мг изоксазола (V) [5] получили 27 мг (67%) енаминокетона (VI), маслообразный продукт. Спектр ^1H -ЯМР (δ, м.д.): 0.83 с (3H, 18-Me), 1.01 с (3H, 19-Me), 1.24 д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 2.04 с (3H, OAc), 4.12 с (2H, H25), 4.93 с (1H, H23), 5.40 уш. м (2H, NH и H3), 6.27 д и 6.40 д (2H, J 8 Гц, H6 и H7), 7.42 м (5H, Ph), 9.46 уш. с (1H, NH). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3440, 1760, 1740, 1620, 1250. Масс-спектр, m/z : 381 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}$]⁺, 366 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}-\text{Me}$]⁺.

22-Амино-3β-ацетокси-5α,8α-(3,5-диоксо-4-фенил-1,2,4-триазолидин)холеста-6,22-диен-25-ол-24-он (VIII). По методу А из 70 мг изоксазола (VII) [5] получили 40 мг (57%) енаминокетона (VIII), маслообразный продукт. Спектр ^1H -ЯМР (δ, м.д.): 0.86 с (3H, 18-Me), 1.01 с (3H, 19-Me), 1.25 д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1.36 с (6H, 26-, 27-Me), 2.03 с (3H, OAc), 5.07 с (1H, H23), 5.32 уш. с (1H, NH), 5.46 м (1H, H3), 6.27 д и 6.40 д (2H, J 8 Гц, H6 и H7), 7.42 м (5H, Ph), 9.62 уш. с (1H, NH). ИК-спектр (ν , cm^{-1}): 3400, 1760, 1745, 1700, 1620, 1250. Масс-спектр, m/z : 469 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2$]⁺, 409 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}$]⁺, 394 [$M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}-\text{Me}$]⁺.

22-Амино-3β-ацетоксихолеста-5,7,22-триен-25-ол-24-он (XI). По методу А из 20 мг изоксазола (X) [5] получили 12 мг (60%) енаминокетона (XI), т. пл. $160-161^\circ\text{C}$ (метанол). Спектр ^1H -ЯМР (δ, м.д.): 0.67 с (3H, 18-Me), 0.97 с (3H, 19-Me), 1.26 д

(3H, J 7 Гц, 21-Me), 1.37 с (6H, 26-, 27-Me), 2.05 (3H, OAc), 4.71 м (1H, H3), 5.12 с (1H, H23), 5.30 уш. м (1H, NH), 5.40 д и 5.58 д (2H, J 8 Гц, H6 и H7), 9.63 уш. с (1H, NH). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3410, 1730, 1620, 1260. Масс-спектр, m/z : 469 $[M]^+$, 409 $[M-\text{AcOH}]^+$, 394 $[M-\text{AcOH}-\text{Me}]^+$, 391 $[M-\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}]^+$.

3 β -Ацетокси-26,27-динорхолеста-5,7-диен-22,24-дион (III). Раствор 16 мг триаколидинового аддукта (II) и 6 мг безводного углекислого калия в 5 мл диметилсульфоксида нагревали на масляной бане при 120°C в течение 7 ч в токе азота. Затем реакционную смесь обработали 0.5% раствором соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промыли водой, сушили безводным сульфатом натрия, отфильтровали и упарили. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – толуол–этилацетат, 9 : 1). Получили 9 мг (79%) 5,7-диена (III), маслообразный продукт. Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0.66 с (3H, 18-Me), 1.00 с (3H, 19-Me), 1.22 д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 2.04 с (6H, 26-Me и OAc), 4.70 м (1H, H3), 5.01 с (1H, H23), 5.40 д и 5.50 д (2H, J 8 Гц, H6 и H7), 9.86 уш. с (1H, OH). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3410, 1740, 1725, 1620, 1250. Масс-спектр, m/z : 426 $[M]^+$, 366 $[M-\text{AcOH}]^+$, 351 $[M-\text{AcOH}-\text{Me}]^+$.

По указанной методике из 15 мг аддукта (IV) получили 10 мг (74%) 5,7-диена (III).

3 β -Гидрокси-5 α ,8 α -(3,5-диоксо-4-фенил-1,2,4-триаколидин)холест-6-ен-22,24-дион (IX). К раствору 24 мг стероидного енаминокетона (VIII) в 3 мл этилового спирта прибавили 0.1 мл концентрированной соляной кислоты и оставили на ночь. Затем растворитель упарили, остаток растворили в хлороформе, промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над

безводным сульфатом натрия. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – толуол–этилацетат, 1 : 9), получили 10 мг (41.5%) маслообразного diketона (IX). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0.87 с (3H, 18-Me), 1.00 с (3H, 19-Me), 1.30 д (3H, J 7 Гц, 21-Me), 1.37 с и 1.39 с (6H, 26-, 27-Me), 4.45 м (1H, H3), 5.31 с (1H, H23), 5.28 д и 5.40 д (2H, J 8 Гц, H6 и H7), 7.42 м (5H, Ph). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3450, 1760, 1705, 1600. Масс-спектр, m/z : 428 $[M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2]^+$, 368 $[M-\text{PhC}_2\text{N}_3\text{O}_2-\text{AcOH}]^+$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барановский А.В., Литвиновская Р.П., Хрипач В.А. // Успехи химии. 1993. Т. 62. С. 704–725.
2. Ахрем А.А., Хрипач В.А., Лахвич Ф.А., Завадская М.И., Драченко О.А., Зорина И.А. // Докл. АН СССР. 1987. Т. 297. С. 364–367.
3. Хрипач В.А., Литвиновская Р.П., Барановский А.В. // Биоорг. химия. 1992. Т. 18. С. 964–968.
4. Yamada S., Yamamoto K., Ino E., Sakaida K. // Biochemistry. 1989. V. 28. P. 4551–4556.
5. Литвиновская Р.П., Коваль Н.В., Хрипач В.А. // Ж. орг. хим. 1997. Т. 33. С. 1522–1528.
6. Armstrong S.K., Collington E.W., Knight J.G., Naylor A., Warren S. // J. Chem. Soc. Per. Tr. I. 1993. № 13. P. 1433–1447.
7. Khripach V., Litvinovskaya R., Baranovskii A., Drach S. // Tetrahedron Lett. 1990. V. 31. P. 7065–7068.
8. Baradi P.G., Barco A., Benetti S., Mangredini S., Simoni D.S. // Synthesis. 1987. P. 276–278.
9. Ахрем А.А., Хрипач В.А., Лахвич Ф.А., Завадская М.И., Драченко О.А. // Ж. орг. хим. 1989. Т. 25. С. 2120–2128.
10. Яхимович Р.И. Химия витаминов D. Киев: Наукова думка, 1978. С. 70–85.

The Synthesis of Steroids with Polyfunctional Side Chains via 20-Isoxazolylsteroids

R. P. Litvinovskaya[#], N. V. Koval', and V. A. Khripach

Institute of Bioorganic Chemistry, Belarus Academy of Sciences, Kuprevicha 5/2, Minsk, 220141 Belarus

New steroids, provitamins D, containing 22,24-dioxo, 25-hydroxy-22,24-dioxo, and 26-hydroxy-22,24-dioxo groupings were synthesized by a reductive cleavage of the heterocyclic ring of 20-isoxazolylsteroids.

Key words: isoxazolylsteroids, isoxazol cleavage, provitamins D

[#] To whom correspondence should be addressed; fax: (0172) 648-647; e-mail: litvin@ns.iboch.ac.by.