

Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, М. Э. Райман, В. А. Хрипач

НОВЫЙ СИНТЕЗ 20-ИЗОКСАЗОЛИЛСТЕРОИДОВ

Описаны новые примеры превращения 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероидов в 2-изоксазолилстероиды в уксусной кислоте в присутствии бромистого водорода.

Ключевые слова: изоксазолы, изоксазолины, изоксазолинилстероиды.

Ранее нами было обнаружено стереоселективное превращение 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероидов в 20-изоксазолилстероиды под действием перхлората лития и трифторуксусной кислоты в ацетонитриле [1]. Образование изоксазолов из 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероидов было отмечено также при дегидратации последнего хлористым тионом в среде хлороформа и пиридина [2].

Мы неожиданно обнаружили новые примеры превращений 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероидов в 20-изоксазолилстероиды при попытке использования 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероидов для синтеза экистероидов в условиях, близких к описанным нами ранее [3, 4]. Введение Δ^7 -6-кетогруппировки в соединение **1** планировалось провести традиционным методом: бромированием–дегидробромированием 6-оксостероидов [5]. Однако при бромировании кетона **1** [6] бромом в уксусной кислоте наряду с введением брома произошла трансформация 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероида **1** в 7 α -бром-6-оксо-20-изоксазолилстероид **2**, который, судя по спектру ЯМР ^1H , является смесью C-20(R)- и C-20(S)-эпимеров в соотношении 20(R):20(S) ~2:1.

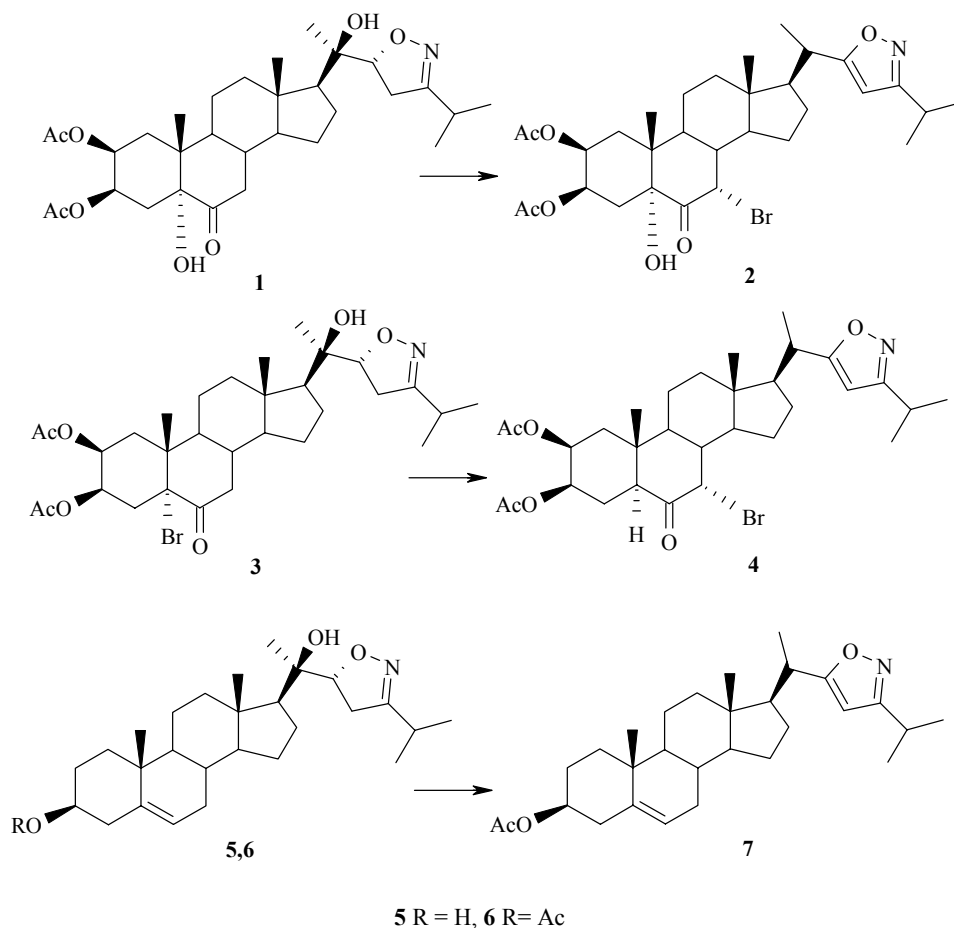
Образование 20-изоксазолилстероида наблюдалось также в реакции изомеризации 5 α -бромпроизводного **3** [7] в 7 α -бромид. Так, действие каталитических количеств бромистоводородной кислоты и бромистого цинка в уксусной кислоте на соединение **3** привело к 7 α -бром-20-изоксазолилстероиду **4**, также представляющему смесь двух эпимеров по C-20 центру, которые не удалось разделить хроматографией на силикагеле.

Проведенные нами модельные опыты по превращению изоксазолинов **5** и **6** в уксусной кислоте со следами бромистоводородной кислоты привели к аналогичным результатам – в качестве основного продукта образовалась хроматографически неразличимая смесь 20-изоксазолил-стероидов **7**. При этом следует отметить, что кипячение 20-гидрокси-производного **5** в уксусной кислоте дает только продукт ацетилирования 3-гидроксигруппы и не сопровождается образованием изоксазола **7**.

Описанные превращения можно объяснить следующим образом. Кислота протонирует третичную гидроксильную группу соединений **1**, **3**, **5** и **6**, которая легко удаляется. Образовавшийся карбокатион перегруппиро-

вывается с участием соседнего изоксазолинового цикла, приводя к его

ароматизации. В пользу такого механизма говорит тот факт, что среди продуктов реакции не обнаружено $\Delta^{20(21)}$ -соединений. Их образование могло бы свидетельствовать о первоначальной дегидратации 20-гидроксигруппы с последующей ее миграцией и ароматизацией гетероцикла.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Avance 500 (500 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на приборе UR-20 (пленка).

Соединение 7 (общая методика). К раствору 1 ммоль изоксазолина **5** или **6** в 10 мл уксусной кислоты прибавляют 0.5 мл 40% бромистоводородной кислоты и реакционную смесь нагревают при 50–60 °С в течение 1–2 ч. Реакционную смесь выливают в воду, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат безводным сульфатом натрия, растворитель упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент толуол). Выход изоксазола **7** 40–60%. Спектральные характеристики полученного в виде смеси изомеров продукта совпадают с данными 20 α -метил-20-изоксазолилстероида [1] и 20 β -метил-20-изоксазолилстероида [8].

2 β ,3 β -Диацетокси-7 α -бром-20-(3'-изопропил-2'-изоксазолин-5'-ил)прегнан-5 α -ол-6-он (2) получают по указанной методике из изоксазолина **1** с добавлением каталитических количеств бромистого цинка. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3440, 1750, 1720, 1240, 1260. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.72 и 0.77 (3H, два с, H-18); 0.98 и 1.02 (3H, два с, H-19); 1.22 (9H, д, $J = 7$, H-21, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.96 и 1.99 (3H, два с, CH_3CO); 2.03 (3H, с, CH_3CO); 2.82 (1H, м, H-20); 3.02 (1H, м, CHMe_2); 4.18 (1H, д, $J = 4.5$, H-7); 5.28 (2H, м, H-2,3); 5.80 и 5.84 (1H,

два с, Н-4'). Соединение **2** описано нами ранее [6].

2β,3β-Диацетокси-7α-бром-20-(3'-изопропилизоксазол-5'-ил)прегнан-6-он (4) получают по указанной методике из изоксазолина **3** с добавлением 1.3 мл 2 М раствора брома в уксусной кислоте. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1755, 1730, 1250, 1260. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.70 и 0.76 (3H, два с, Н-18); 0.88 и 0.96 (3H, два с, Н-19); 1.22 и 1.28 (3H, два д, $J = 7$, Н-21), 1.24 (6H, д, $J = 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.00 и 2.06 (3H, два с, CH_3CO), 2.06 и 2.08 (3H, два с, CH_3CO), 2.82 (1H, м, Н-20), 2.91 (1H, м, CHMe_2), 3.34 (1H, м, Н-5α), 4.16 (1H, д, $J = 3$, Н-7β), 4.84 (1H, м, Н-2α), 5.26 (1H, м, Н-3α), 5.79 и 5.82 (1H, два с, Н-4'). Найдено, %: С 61.19; Н 7.22; Br 13.10; N 2.24. $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: С 61.38; Н 7.31; Br 13.17; N 2.31.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. V. Khrpach, R. Litvinovskaya, A. Baranovskii, S. Drach, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 7065 (1990).
2. В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская, А. В. Барановский, *XГС*, 852 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 713 (1990)].
3. В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская, А. В. Барановский, *Биоорганич. химия*, **16**, 1700 (1990).
4. V. A. Khrpach, R. P. Litvinovskaya, A. V. Baranovskii, *Mendeleev Commun.*, 117 (1992).
5. А. А. Ахрем, Н. В. Ковганко, *Экдистероиды: Химия и биологическая активность*, Наука и техника, Минск, 1989.
6. Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, Е. Н. Масалова, В. А. Хрипач, *ЖОрХ*, **40**, 1506 (2004).
7. Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, В. А. Хрипач, *ЖОрХ*, **40**, 1500 (2004).
8. А. А. Ахрем, В. А. Хрипач, Ф. А. Лахвич, М. И. Завадская, *ЖОрХ*, **25**, 2120 (1989).

Институт биоорганической химии
НАН Республики Беларусь, Минск 220141
e-mail: litvin@iboch.bas-net.by

Поступило 18.05.2006
После доработки 15.09.2006