

Стероиды с боковой цепью, содержащей гетероциклический фрагмент: синтез и трансформации

А.В.Барановский, Р.П.Литвиновская, В.А.Хрипач

Институт биоорганической химии Академии наук Беларуси
220141 Минск, ул. Жодинская, 5/2, Беларусь

Обобщены и систематизированы последние данные по методам формирования боковых цепей стероидов, содержащих гетероциклический фрагмент. Особое внимание уделено методам трансформации гетероциклов с целью стереоизбирательного формирования хиральных центров в боковой цепи, характерных для ряда природных полиоксистероидов – экдизонов, брассиностероидов, метаболитов витамина D и др.

Библиография – 133 ссылки.

Оглавление

I. Введение	704
II. Синтез стероидов, содержащих гетероцикл в положении C(17)	704
III. Синтез стероидов, содержащих гетероцикл в положении C(20)	711
IV. Синтез стероидов, содержащих гетероцикл в положении C(22)	715
V. Синтезы боковых цепей стероидов, включающие трансформацию гетероциклических структур	716

I. Введение

Ряд стероидов, характеризующихся высокой физиологической активностью, имеет в качестве элемента структуры гетероциклический фрагмент либо полифункционализированную боковую цепь. К таким стероидам можно отнести карденолиды, витанолиды, экдизоны и др.

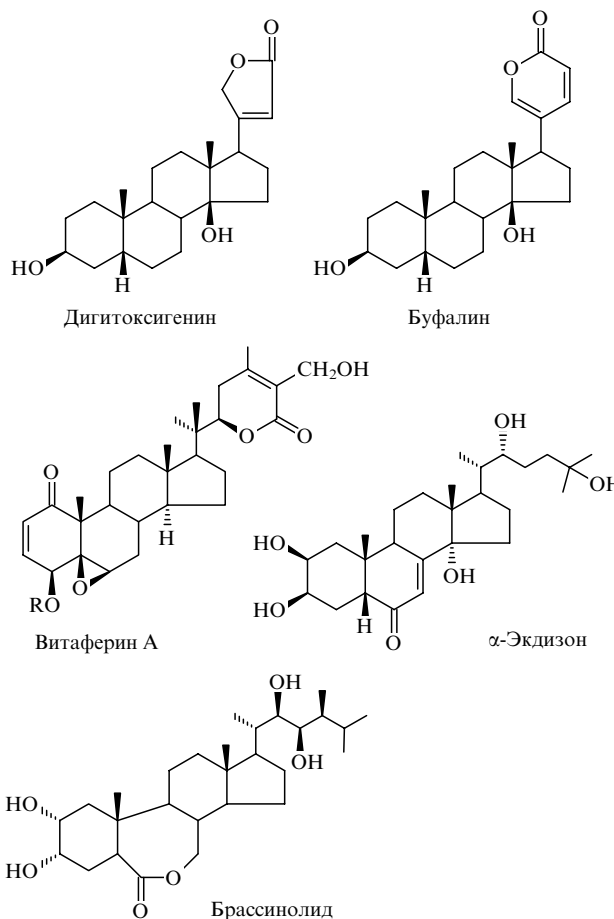
Данный обзор посвящен формированию и трансформациям стероидных боковых цепей, содержащих гетероциклический фрагмент, и охватывает литературу за последние 15 лет. Дополнительную информацию по этой проблеме можно найти в работах.^{1–10}

Обзор включает вопросы, относящиеся к пяти-, шести- и достаточно редким четырехчленным гетероциклам. Рамки обзора не позволяют рассмотреть стероидные алкалоиды и 17-спирогетероциклы, исключены также диоксаланы и ацетониды, фактически являющиеся защитными группами.

II. Синтез стероидов, содержащих гетероцикл в положении C(17)

Синтез стероидов, имеющих гетероциклический заместитель в положении 17β, главным образом связан с разработ-

кой удобных методов получения боковой цепи карденолидов (пятичленный лактон), буфадиенолидов (шестичленный лактон) или их аналогов, отличающихся широким спектром биологической активности.



А.В.Барановский. Кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории химии стероидов ИБХ АН Беларуси. Область научных интересов: химия тонкого органического синтеза.

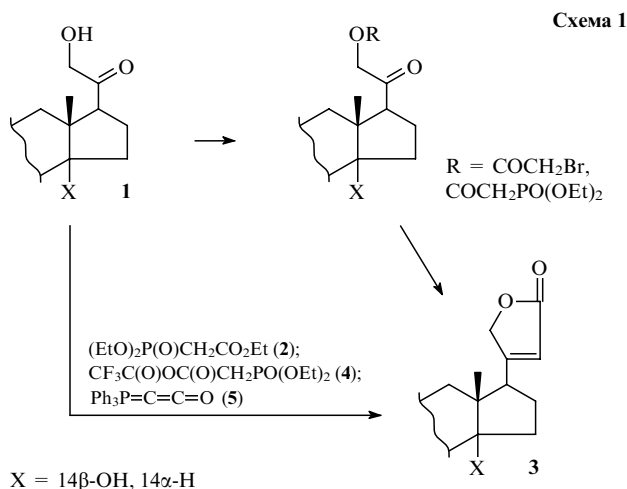
Р.П.Литвиновская. Кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник той же лаборатории. Работы в области химического синтеза и прикладных аспектов стероидов. Телефон (0172)63 – 7615.

В.А.Хрипач. Доктор химических наук, заведующий той же лабораторией. Область научных интересов: химический синтез, структурно-функциональные и прикладные аспекты стероидов и родственных биорегуляторов, методология тонкого органического синтеза.

Дата поступления 20 апреля 1993 г.

В качестве наиболее общих подходов к их синтезу можно выделить следующие: а) циклизация 21-производных 20-кетостероидов, связанная с изменением функции в первую очередь в 21-положении; б) конденсация реагента первоначально по карбонильной группе 21-производных 20-кетостероидов с последующей циклизацией, в) присоединение литиевых производных гетероциклов по карбонильной группе 17-кетостероидов с последующей трансформацией продуктов.

Одной из основных проблем в синтезе сердечных агликонов является формирование бутенолидной боковой цепи в мягких условиях. Наиболее привлекателен в этом плане метод внутримолекулярной конденсации Хорнера — Эммонса. Он включает либо этерификацию α -кетона **1** в бромацетат, образование на его основе реагента Виттига и циклизацию последнего,³ либо этерификацию α -кетона триэтилфосфоноацетатом **2** с одновременной циклизацией в лактон **3**. Однако многостадийность, снижающая выход в первом случае, и плохая воспроизводимость во втором, затрудняют использование этого метода, в связи с чем не прекращаются попытки его усовершенствования путем применения новых реагентов. Один из вариантов включает использование смешанного ангидрида трифторуксусной и диэтилфосфоноксуксусной кислот **4**.¹⁴ При обработке кетона **1** этим реагентом в присутствии карбоната калия образуется лактон **3**. Высокие выходы лактона **3** получены и при использовании трифенилфосфоранилкетена **5**, при обработке которым кетона **1** в одну стадию образуется пятичленный лактон **3**.¹⁵ Примечательно, что в этой реакции не затрагиваются третичные гидроксигруппы стероида (схема 1).



Замена гидроксигруппы в кетоне **1** на азидную или превращение ее в мезитат или тозилат, подвергающиеся нуклеофильному замещению, позволяют получить ряд серо-

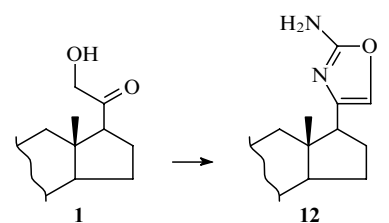
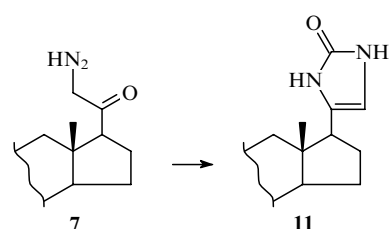
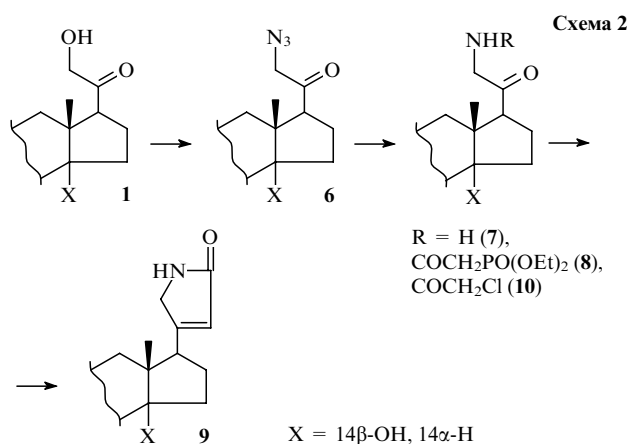
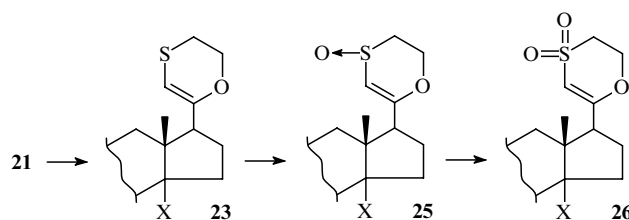
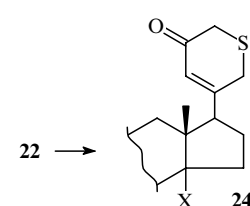
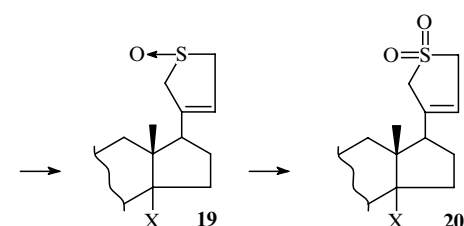
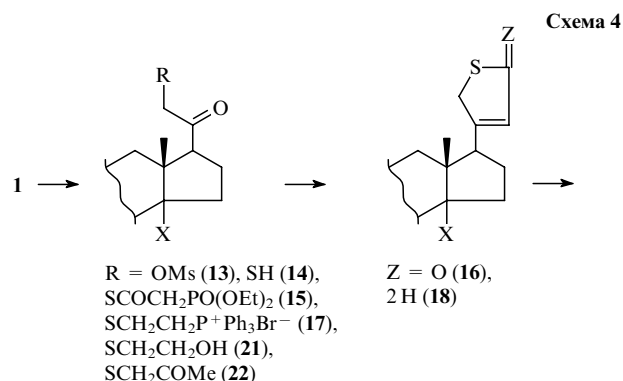


Схема 3



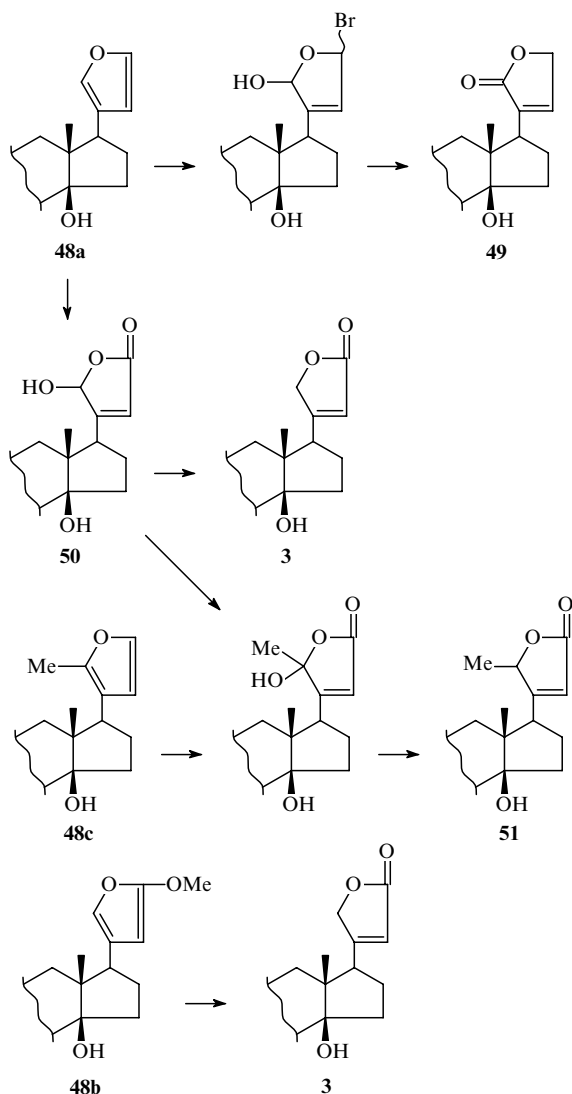
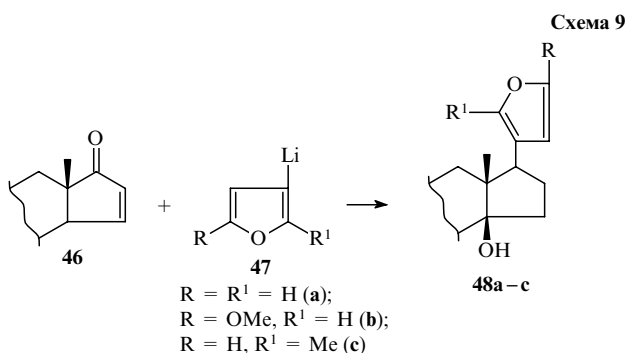
$X = 14\beta\text{-OH}, 14\alpha\text{-H}$

и азотсодержащих производных, которые в условиях внутримолекулярной конденсации дают гетероциклы — аналоги дигитоксигенина и буфалина.

Восстановление азида **6** до амина **7** и ацелирование последнего диэтилфосфоноксуксусной кислотой в присутствии дициклогексилкарбодиимида приводит¹⁶ к амиду **8** и после циклизации к лактаму **9**. Этот лактам получают, гидрируя азид **6** над Pd/CaCO₃ в присутствии хлоруксусного ангид-

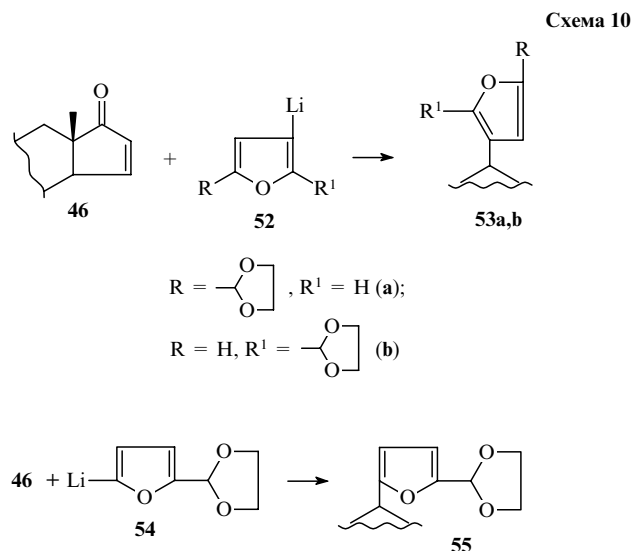
фурана. Так, алкилированием 17-кетонс 3-литийфуранами и трансформацией фурилстероидов были получены^{33–35} карденолид **3**, изокарденолид **49**, 21-гидрокси- и 21-метильный аналоги **50** и **51**.

Синтез этих соединений осуществлялся следующим образом. В результате присоединения к кетону **46** соответствующих 3-литийфуранов **47** и ряда трансформаций кольца *D* стероидной молекулы были получены фурилстероиды **48**. Окисление фурилстероида **48a** *m*-хлорнадбензойной кислотой и восстановление NaBH_4 первичного продукта – гидроксилактона **50** – дало карденолид **3**,³³ который также получается в результате кислотного гидролиза метоксигруппы в фурилстероиде **48b**.³⁴ В то же время окисление **48a** *N*-бромсукцинимидом приводит к изомерному **3** лактону **49** (схема 9).³³

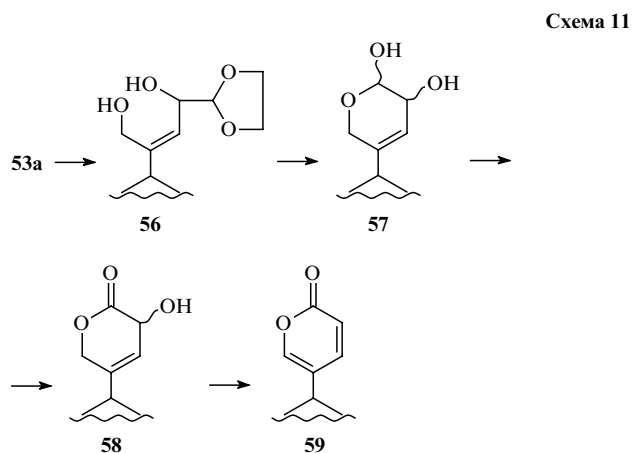


Последовательное окисление *m*-хлорнадбензойной кислотой и восстановление NaBH_4 фурилстероида **48c** дает 21-метилпроизводное **51**. Другой способ³⁵ синтеза карденолида **51** – алкилирование метиллитием гидроксилактона **50**.

Метод алкилирования кетонс фуранами применим и для синтеза лактонной части буфалина и его α -, α' - и β -изомеров.^{36–39} Так, алкилирование кетона **46** 3-литийфуранами **52a,b** или 2-литийфураном **54** и последующие трансформации приводят к фурилстероидам **53a,b** и **55** соответственно (схема 10).



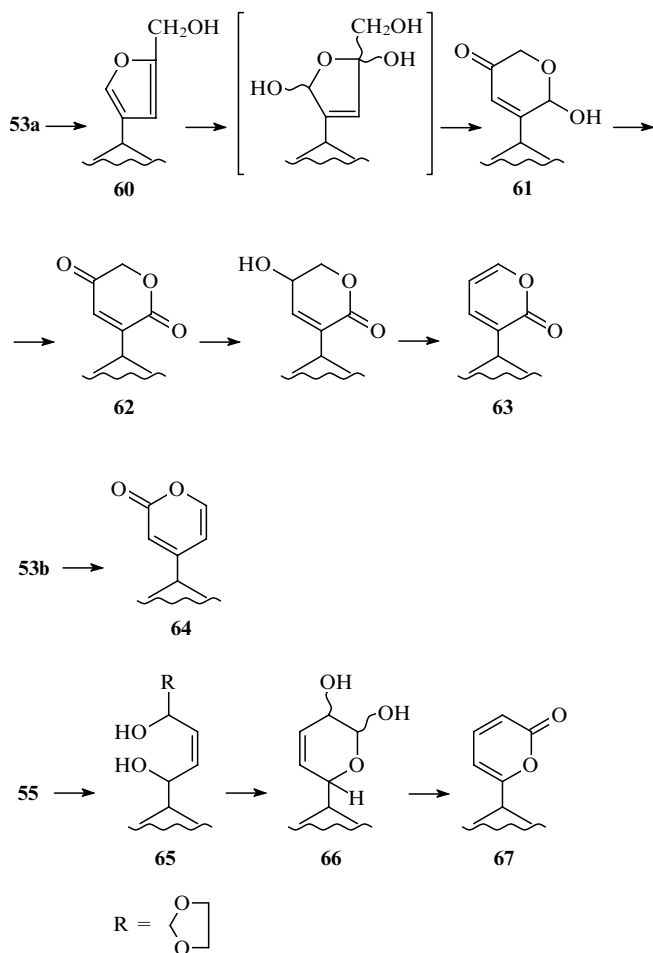
Фурилстероид **53a** служил интермедиатом в синтезе пиренового фрагмента буфалина^{36,37} **59** и β -изобуфалина^{38,39} **63**. В синтезе буфалина фуран **53a** окисляли кислородом в присутствии сенсбилизатора и первичный продукт – эндопероксид – расщепляли диметилсульфидом в неустойчивый кетоальдегид, последний без выделения восстанавливали NaBH_4 в гидроксиацеталь **56**. Далее, этот ацеталь гидролизовали соляной кислотой, в результате чего был получен шестичленный лактол **57**, который окислили карбонатом серебра на целите в гидроксилактон **58**. Превращение фрагмента **58** в лактонный фрагмент буфалина осуществлялось кипячением его мезилата с диазабидиклононом (схема 11).



Для превращения фуранового цикла соединения **53** в лактонный фрагмент β -изобуфалина ацетальную группу гидролизовали и образовавшийся альдегид восстанавливали NaBH_4 в спирт **60**. Окисление спирта **60** *m*-хлорнадбензойной кислотой привело к кетолактолу **61**, который окисляли хромовой кислотой до кетолактона **62** и затем избирательно восстанавливали кетофункцию боргидридом

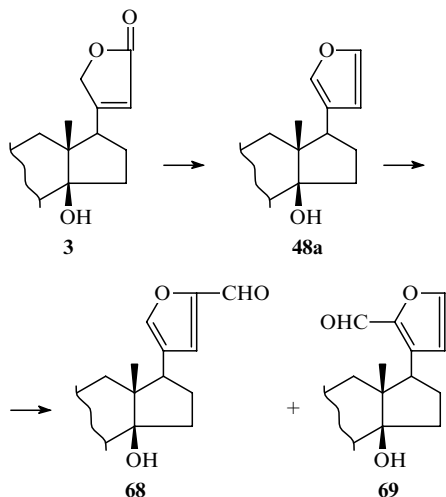
цинка. Дальнейшие трансформации в пирановый цикл β -изобуфалина осуществляли через мезитат. Аналогичная последовательность реакций в случае фурана **53b** приводит^{38, 39} к α -изобуфалину **64**. А для получения α' -изобуфалина **67** фурилстероид **55** подвергают окислению N-бромсукцинимидом, продукт окисления восстанавливают NaBH_4 до диола **65**, ацетальную группу которого гидролизуют до лактола **66**, из которого согласно схеме 12 получают лактон **67**.

Схема 12



При обработке LiAlH_4 лактонного цикла в соединении **3** образуется⁴⁰ фуран **48a**. Эта реакция использована Визнером^{41, 42} для синтеза буфалина, α - и β -изобуфалинов. Формилирование фурана **48a** дает альдегиды **68** и **69** (схема 13).

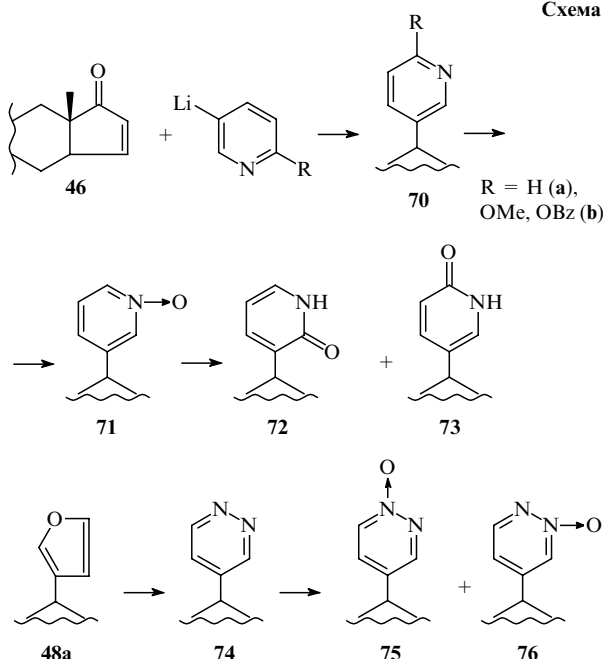
Схема 13



Введение ацетальной защиты в альдегид **68** приводит к фурану **53a**, дальнейшие трансформации которого ведут к буфалину, а восстановление фуранов **68** и **69** NaBH_4 – к соответствующим спиртам, из которых получены α - и β -изобуфалины.

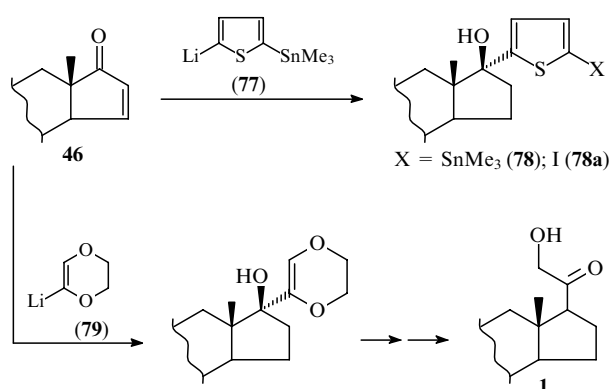
Алкилированием 17-кетостероидов **46** 3-литийпиридинами получен ряд аза-аналогов буфалина. Переход от пиридинового цикла к пиридоновому осуществлялся окислением пиридина **70a** *m*-хлорнадбензойной кислотой в N-оксид **71**, который при кипячении в уксусном ангидриде с последующим щелочным гидролизом давал пиридоны **72** и **73** в равном соотношении. В случае **70b** образование пиридоны **73** происходит в результате гидрогенолиза эфира.^{43–47} Реакция фурана **48a** с N-бромсукцинимидом и последующее взаимодействие продукта окисления с гидразин-гидратом дает **74**, обработка которого *m*-хлорнадбензойной кислотой приводит к смеси N-оксидов **75** и **76** в соотношении 3:2 (схема 14).^{48, 49}

Схема 14



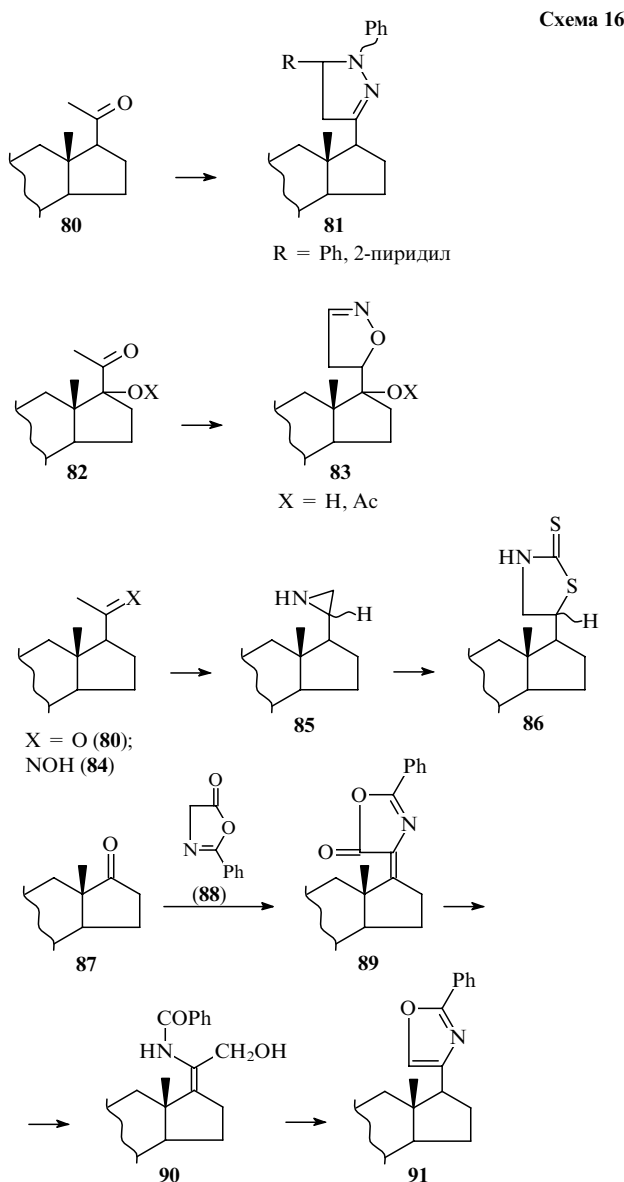
Так же легко протекает алкилирование 17-кетостероидов другими гетероциклами. Например, присоединение тиюфена **77** дает продукт **78**, легкость замещения в котором олова на иод и другие галогены позволяет получить функционально замещенные соединения и ввести радиоактивные изотопы.⁵⁰ Реакцией с литиевым производным **79** можно перейти от андростанов к прегнанам (схема 15)⁵¹ (подробнее см. в гл. V).

Схема 15

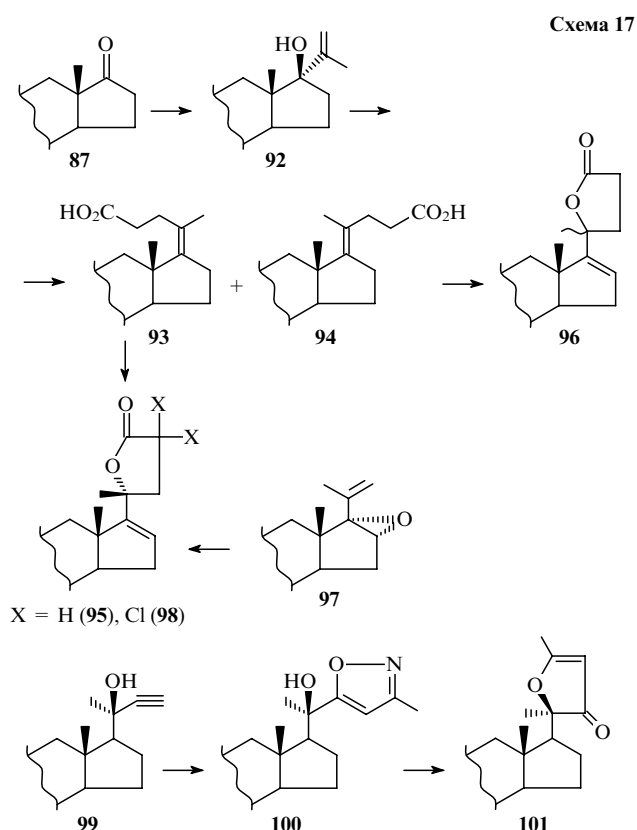


Синтетические возможности 20- и 17-кетостероидов для построения гетероциклов, содержащих азот или серу, не

ограничиваются изложенными выше примерами. Так, конденсация кетостероида **80** с бензальдегидом или 2-пиридил-альдегидом с последующей обработкой продукта конденсации фенилгидразином дает пиразолины **81**.^{52,53} При кипячении кетолы **82** илил его ацетата в формамиде в присутствии хлорной кислоты были получены⁵⁴ изоксазолины **83**. Восстановление оксима **84** алюмогидридом лития получают азиридины **85**, обработка которых сероуглеродом приводит к тиазолидинам **86**.⁵⁵ Конденсация азалактона **88** с кетоном **87** дает продукт **89** в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров. Катализатором в этой реакции служила система TiCl_4 —пиридин. Щелочным гидролизом **89** и последующим восстановлением получено соединение **90**, гидролиз которого соляной кислотой дал оксазол **91** (схема 16).⁵⁶

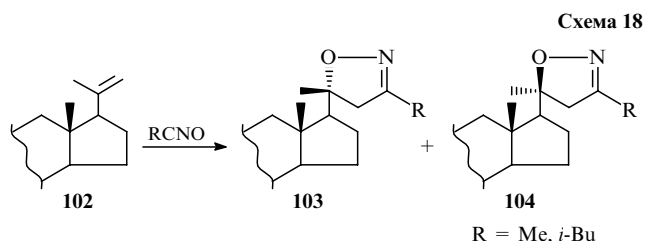


Применение ряда новых реагентов открыло путь к синтезу редких и труднодоступных соединений. Алкилирование изопропениллитием кетона **87** дает аллильный спирт **92**, который в результате кляйзеновской перегруппировки с этилортоацетатом после разделения и гидролиза превращается в кислоты **93** и **94**. Стадию лактонизации авторы работы⁵⁷ проводили с хлорфенилселенидом в присутствии триэтиламина, так как использование серной кислоты приводило лишь к продуктам разложения стероидной молекулы. Однако вместо ожидаемого селенолактона из кислоты **93** был получен лактон **95** (схема 17).

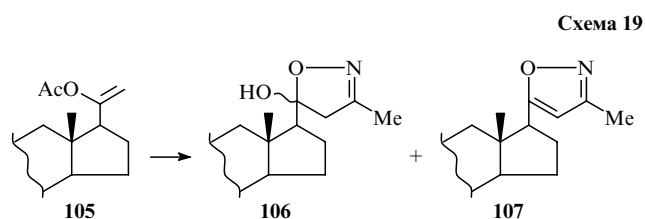


Аналогичная реакция протекала и с кислотой **94**, что позволило получить изомерный лактон **96**. Дихлорпроизводное **98** лактона **95** можно получить стереоселективно,⁵⁸ исходя из эпоксиолефина **97**, при взаимодействии этого олефина с дихлоркетеном. Гидрирование в кислых условиях изоксазола **100**, полученного циклоприсоединением нитрилоксида к ацетиленовому спирту **99**, привело с высоким выходом к труднодоступному фуранону **101**.⁵⁹

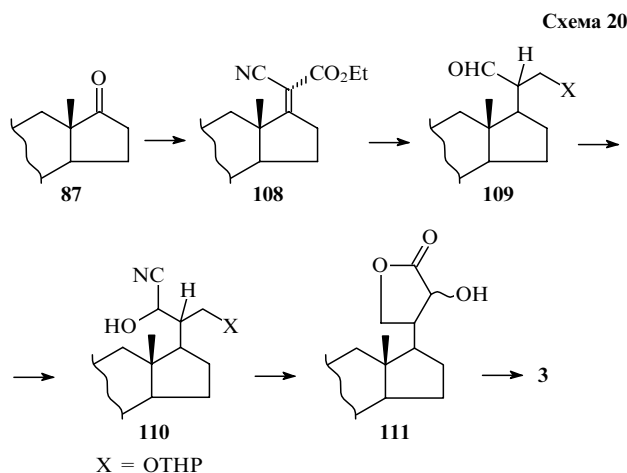
Неизвестные ранее 17-изоксазолинилстероиды **103** и **104** также были получены⁶⁰ 1,3-диполярным циклоприсоединением соответствующих нитрилоксидов к стероидным 20(22)-олефинам **102**. Присоединение нитрилоксидов протекает региоселективно и приводит к соответствующим парам эпимеров при C(20) в соотношении 20R:20S = (2.5–3):1 (схема 18).



Использование стероидного енольного эфира **105** в реакции с ацетонитрилоксидом приводит к образованию смеси небольшого количества изоксазолина **106** и продукта его разложения – изоксазола **107** (схема 19).⁶⁰

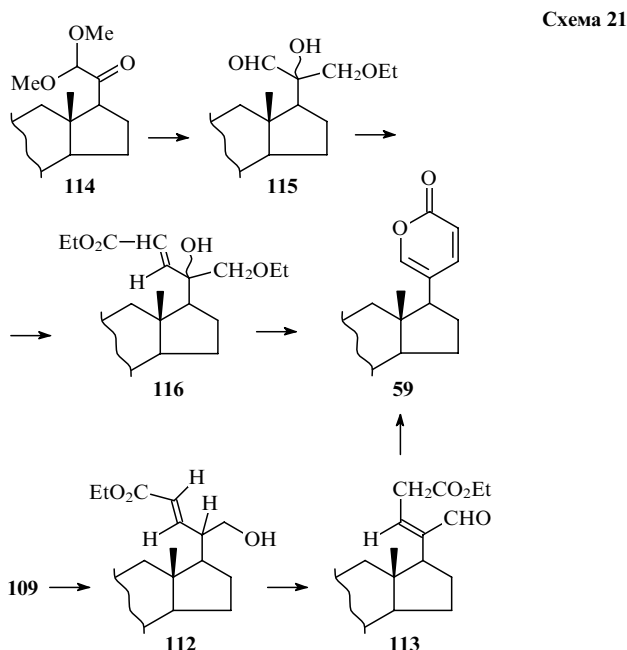


Интермедиатами в синтезе кардиотонических стероидов наряду с кетонами служат и другие бифункциональные соединения. Так, продукт **108** конденсации кетона **87** с цианусусным эфиром после удаления тетрагидропиранильной защиты (ТНР) гидроксильной группы LiAlH_4 в ТГФ и восстановления цианогруппы гидридом диизопропилалюминия дал альдегид **109**. Этот альдегид является общим интермедиатом для синтеза лактонного цикла как карденолидов, так и буфадиенолидов. γ -Лактон получали из цианогидрина **110** кислотным гидролизом с одновременным замыканием цикла. Дегидратация гидроксигруппы в образовавшемся лактоне **111** привела к желаемому лактону **3** (схема 20).

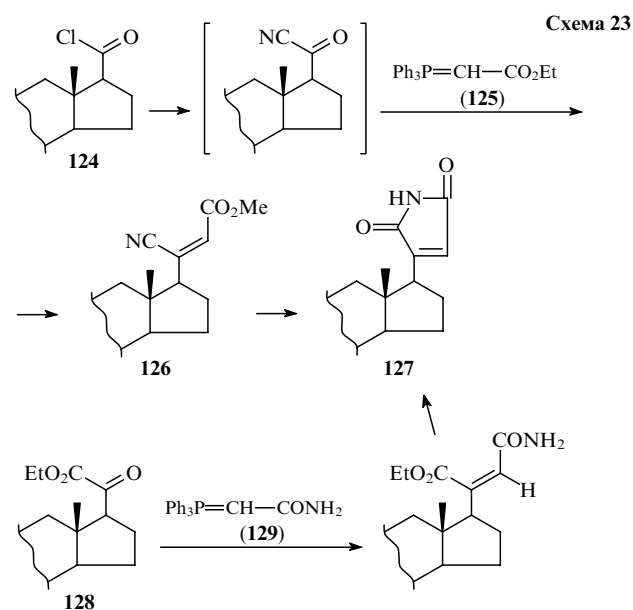
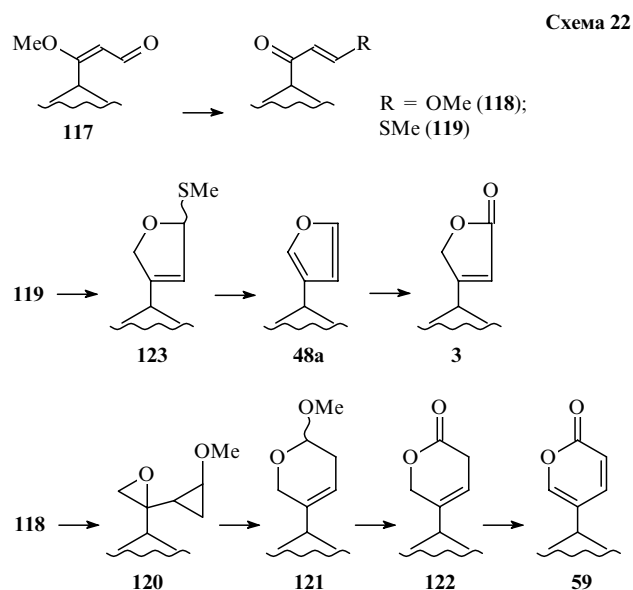


Формирование δ -лактона **59** осуществлялось конденсацией альдегида **109** с илидом триэтилфосфоацетата, дальнейшим снятием защитной группы, окислением спирта **112** до альдегида **113** пиридиний хлорхроматом и циклизацией последнего в лактон в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.^{61,62} Альдегид **113** в синтезе δ -пирона **59** ранее использовал также Энджел.⁶³

Получить δ -лактон **59** можно из ацетала кетоальдегида **114**. Реакцией этого ацетала с реактивом Гриньяра, полученным из этоксимагницийхлорметана, и последующим гидролизом синтезирован альдегид **115**. Продукт **116** его конденсации с илидом триэтилфосфоацетата после гидролиза и лактонизации иодом дал желаемый буфадиенолид **59** (схема 21).⁶⁴



Енольный эфир **117** (как и соединение **109**) является общим интермедиатом для синтеза γ - и δ -ненасыщенных лактонов.^{65,66} Нагревание его в подкисленном метаноле дает **118**, а нагревание с метилмеркаптаном в бензоле – **119**. Реакция енольного эфира **118** с избытком метилица диметилсульфония с последующей обработкой сырого продукта метанольным раствором HCl привела к дигидропирану **121**. После гидролиза **121** и дальнейшего окисления по Джонсу был получен лактон **122**, бромирование и дегидробромирование которого с диазациклоундецем привело к лактону **59**. Взаимодействием соединения **119** с эквимольным количеством метилица и последующей десульфуризацией получали сначала фуран **48a** и далее лактон **3**. Образование различных соединений в двух достаточно близких процессах объясняется разными промежуточными продуктами в этих реакциях. В первом случае образуется эпоксид **120**, гидролиз которого дает дигидропиран **121**, а во втором – 2-метилтио-2,5-дигидрофуран **123** (схема 22).

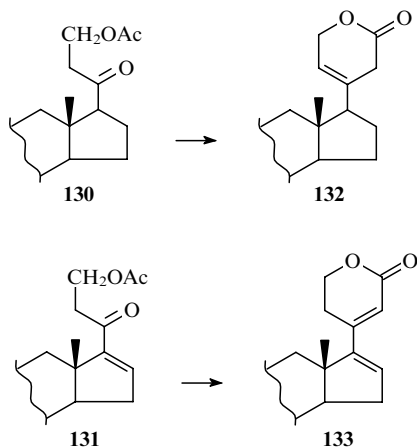


Получающийся при действии цианистого водорода на хлорангидрид **124** в присутствии избытка илида **125** цианоакрилат **126** циклизуется в маленимид **127** при нагревании в смеси уксусной кислоты, ее ангидрида и серной кислоты.⁶⁷ Синтез маленимида **127** был осуществлен с более высоким выходом из кетоэфира **128** конденсацией последнего с

илидом **129** и дальнейшей циклизацией образовавшегося продукта (схема 23).⁶⁸

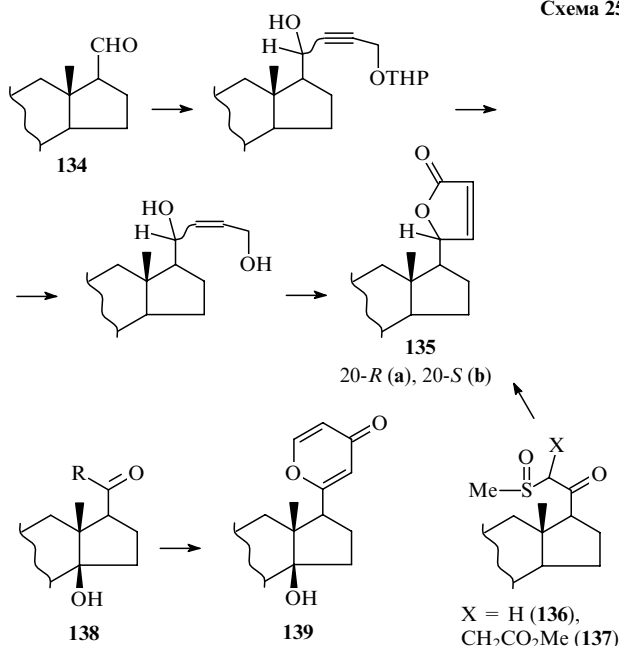
Разработан подход⁶⁹ к синтезу аналогов изобуфадиенолидов на основе кетоацетатов **130** и **131**. Так, в условиях реакции Реформатского из кетоацетата **130** с бромуксусным эфиром был получен лактон **132**, а кетоацетат **131** в этих же условиях превращался в сопряженный лактон **133** (схема 24).

Схема 24



Алкилированием альдегида **134** ацетиленами получены⁷⁰ изомерные лактоны **135**. Они ранее были синтезированы⁷¹ из бромуксусного эфира и кетосульфоксида **136** с последующим восстановлением соединения **137** $NaBH_4$. Присоединение калиевого енолята 4-метоксибут-3-ен-2-она к имидазолиновому производному **138** привело к пионовому фрагменту γ -изобуфалина **139** (схема 25).⁷²

Схема 25

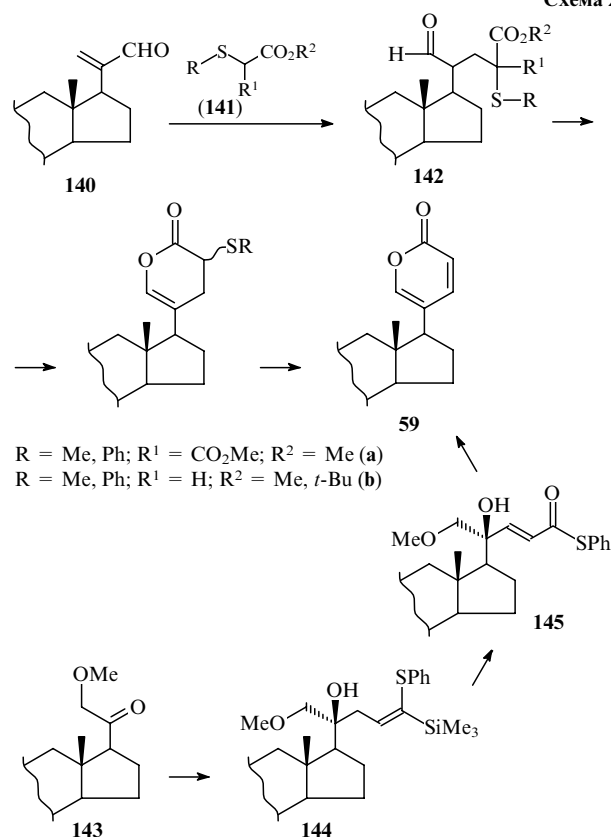


R – имидазолил

Для синтеза δ -ненасыщенных кетонов эффективным оказалось присоединение к карбонильным соединениям алкил-анионов, стабилизированных серой.^{73–76} Так, конденсация по Михаэлю альдегида **140** с анионами на основе соединения **141** дает продукты 1,4-присоединения **142**, циклизация и десульфуризация которых приводит к лактонному фрагменту буфалина **59**.^{73–75} Интересный пример формирования δ -лактона из кетозэфира **143** предложен в работе.⁷⁶ В качестве эквивалента гоомеологического аниона, необходимого для введения трех углеродных атомов и способного затем к циклизации в пионовый цикл, авторы выбрали 1-(фенил-

тио)-1-(триметилсилил)-2-пропен. Присоединение его к кетозэфиру **143** в присутствии бутиллития привело к образованию соединения **144**. Процесс окислительного десилилирования осуществляли при действии кислорода на литиевый дианион соединения **144** в растворе ТГФ, содержащем гексаметилфосфортриамид. В результате с выходом 59% был получен тиозэфир **145**, циклизация которого в пирон была достигнута при действии бромистого водорода в кипящем ацетонитриле (схема 26).⁷⁶

Схема 26



R = Me, Ph; R¹ = CO₂Me; R² = Me (a)
R = Me, Ph; R¹ = H; R² = Me, *t*-Bu (b)

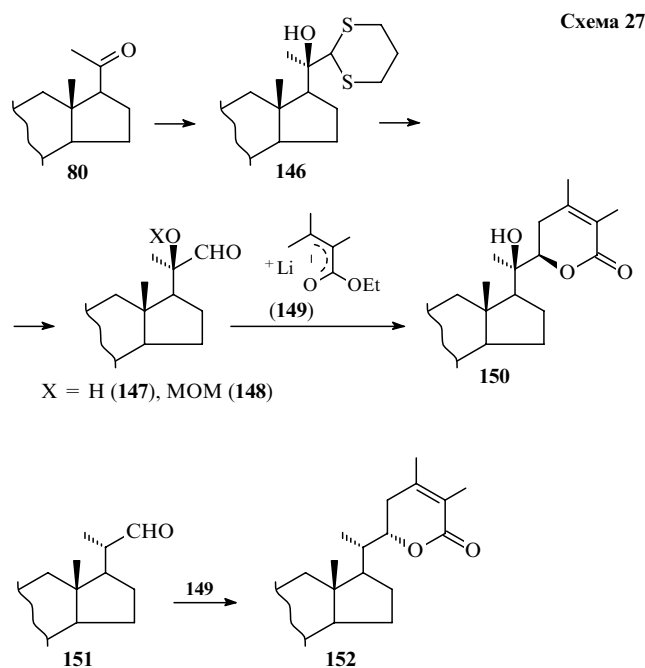
III. Синтез стероидов, содержащих гетероцикл в положении C(20)

Эта глава посвящена методам синтеза боковых цепей витанолидов и яборозолактонов, гомологов карденолидов, т.е. соединений, имеющих гетероцикл в положении C(20) стероидной молекулы.

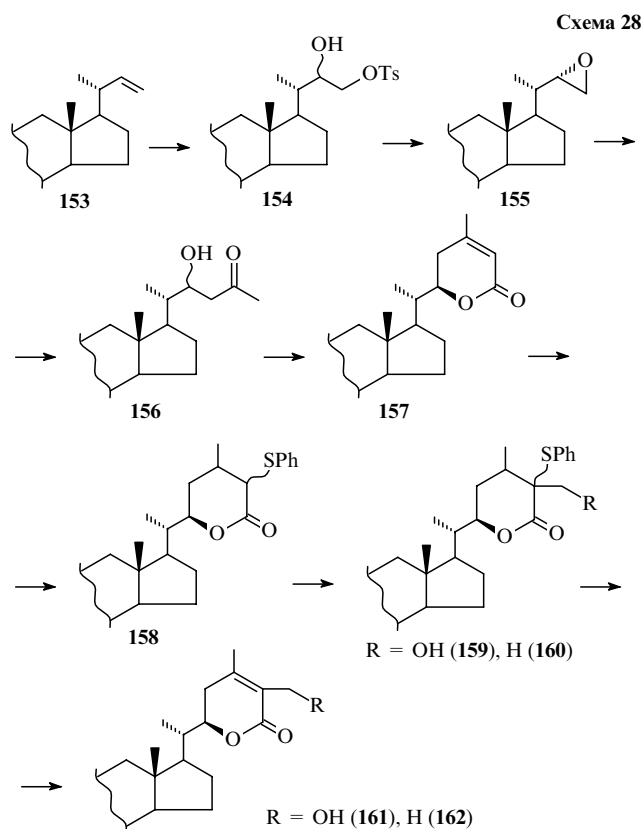
Существует два основных подхода к синтезу лактонного фрагмента витанолидов и яборозолактонов – через присоединение стабилизированных литиевых енолятов или литий-дитаинов и через присоединение литийфуранов и трансформация последних.

Исходный для синтеза лактонного фрагмента витанолида D альдегид **147** был синтезирован присоединением аниона 1,3-дитаиана к кетону **80** с последующим гидролизом гидрокситиоацетата **146**. После защиты гидроксигруппы в виде метоксиметилового эфира (МОН) **148** и присоединения литиевого енолята **149**, образующегося из α,β -диметилкротоната и диизопропиламида лития, получен желаемый лактон **150**.^{77,78} Интересно, что присоединение енолята **149** к альдегиду **151** дало лактон **152** со стереохимией при C(22), обратной 27-деоксивитаферину А, и попытки обращения конфигурации оказались безуспешными (схема 27).⁷⁸

Так как присоединение енолята **149** к альдегиду **151** не обеспечило необходимой стереохимии центра C(22), для построения боковой цепи витаферина А, 27-деоксивитаферина А и яборозолактонов была выбрана другая последова-

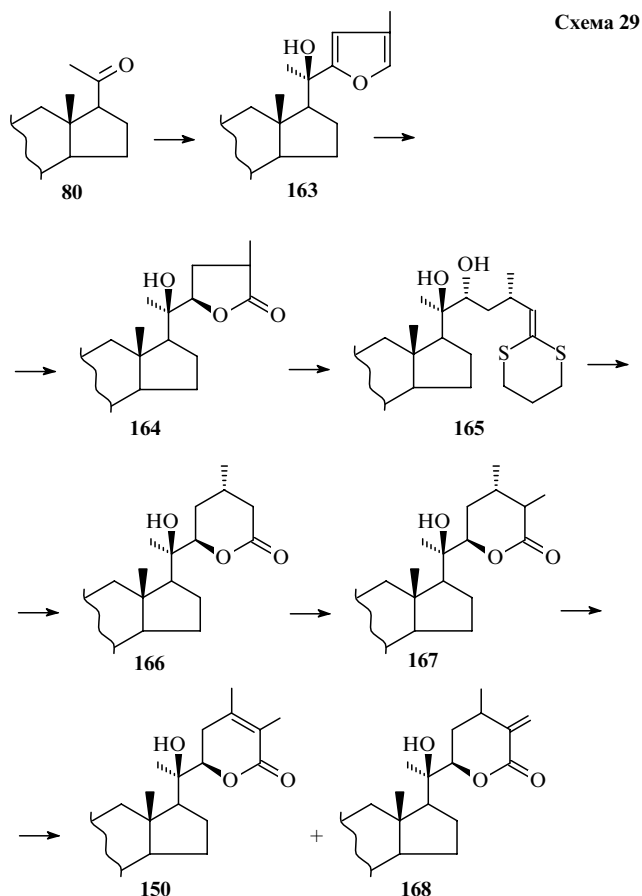


тельность реакций, позволяющая ввести гидроксигруппу нужной конфигурации. С этой целью олефин **153** был обработан OsO_4 , продукт реакции подвергнут тозилрованию, что привело к смеси изомерных тозилатов **154** в соотношении 5:1. Основной изомер был превращен количественно в хиральный эпоксид **155**. Региоспецифичное алкилирование эпоксида 2-метил-1,3-дитиан-анионом с последующей детокелизацией обеспечило необходимую 22*R*-конфигурацию в кетале **156**. Циклизация в лактон **157** была осуществлена по методу Мак-Морриса.⁷⁹ После восстановления двойной связи и обработки дифенилдисульфидом получен сульфид в виде смеси изомеров по C(24) (3:2). Для получения боковой цепи яборозолактона и витаферина А литиевый анион сульфида обрабатывали^{80, 81} мономером

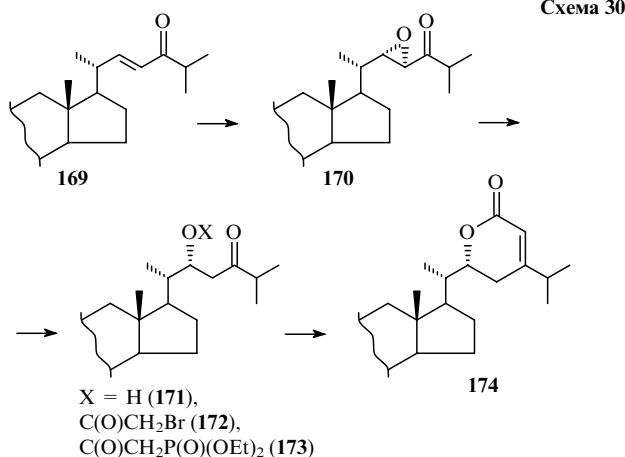


ром формальдегида, что дало соединение **159**, а для синтеза боковой цепи 27-деоксивитаферина А – иодистым метилом,^{80–82} что дало метилпроизводное **160**. Далее, в обоих случаях, сульфиды окисляли до сульфоксидов и после десульфуризации получали желаемые лактоны **161** и **162** (схема 28).

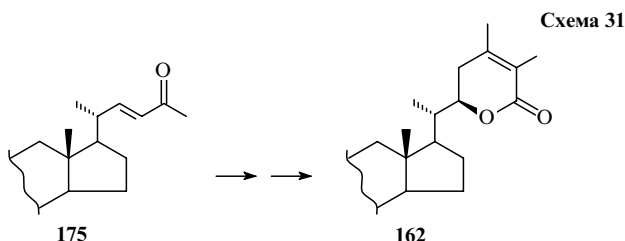
Описан синтез боковой цепи витанолидов⁸³ путем присоединения 2-литий-4-метилфурана к кетону **80**, с образованием фурилстероида **163**. После двухстадийного окисления (*m*-хлорнадбензойной кислотой и пиридиний хлорхроматом) и гидрирования над диоксидом платины был получен лактон **164**. Восстановление его диизобутилалюминийгидридом дало лактол, при обработке которого 2-литий-2-триметилсил-длитианом образовался тиацеталь **165**. Полученный из тиацетала после циклизации в присутствии камфорсульфокислоты лактон **166** был алкилирован иодистым метилом в присутствии изопропилциклогексиламида лития. Лактон **167** последовательно превращен в сульфид, окислен в сульфоксид и подвергнут десульфуризации. Однако наряду с желаемым лактоном **150** был получен *экзо*-продукт **168** в соотношении 1:4.2. Изомеризация *экзо*-продукта в *эндо*-продукт осуществлена при нагревании лактона **168** в ампуле с треххлористым родием в абсолютном этаноле при 100°C (схема 29).



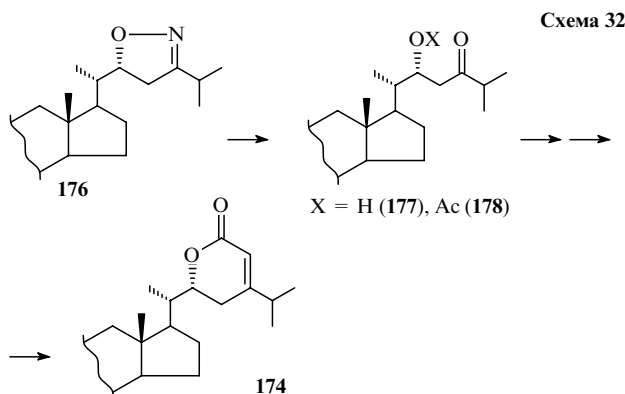
Для синтеза 22,26-лактонов весьма полезной оказалась реакция стереоселективного эпексидирования ненасыщенных кетонов **169** щелочным пероксидом водорода.⁷⁹ Так, восстановлением эпоксида **170** амальгамой алюминия был получен кетол **171**, который использовали в качестве интермедиата для синтеза 23-дезоксистеридиола. Кетол **171** был превращен в бромуксусный эфир **172**, последний при нагревании с триэтилфосфитом в результате реакции Арбузова дал фосфонат **173**. Внутримолекулярная конденсация Хорнера–Эммонса привела к желаемому δ-лактону **174** (схема 30).



Применяя изложенную выше последовательность реакций, из кетона **175** получили соединение с боковой цепью витанолидов (схема 31).⁸⁴

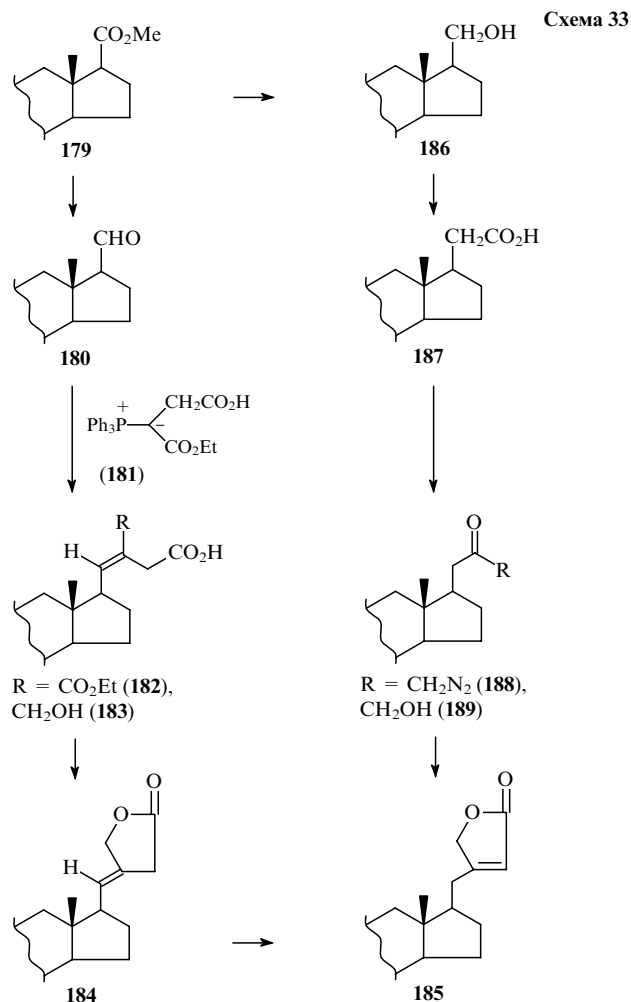


В качестве интермедиата для формирования боковой цепи 23-дезоксистероида может служить⁸⁵ изоксазолин **176**. Так, образующийся после ацетилирования β-кетона **177** (продукта расщепления изоксазолина **176**) 22-ацетокси-24-кетон **178** по реакции Реформатского с последующим кипячением в уксусном ангидриде был превращен в δ-лактон **174** (схема 32).

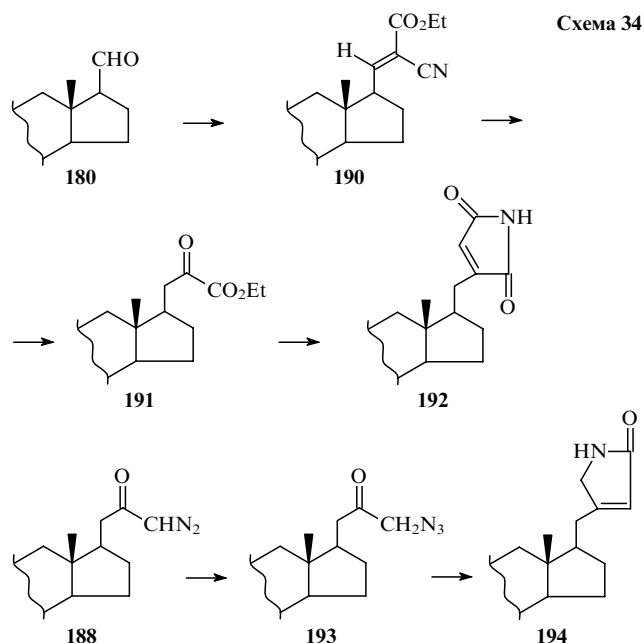


Синтез гомологов кардиотонических стероидов основан на тех же подходах, которые изложены в предыдущем разделе. Ключевым моментом их синтеза является стадия удлинения цепи на CH₂-группу. Так, альдегид **180**, полученный восстановлением эфира **179**, использовался⁸⁶ для синтеза гомолога карденолидов **185**. Введение лактонного фрагмента осуществлялось при использовании реагента Виттига **181**, полученного из трифенилфосфина и малеинового ангидрида. Продукт присоединения этого реагента к альдегиду **180** — полуэфир **182** — был восстановлен диэтилалюминийгидридом натрия в спирт **183**, который при нагревании в уксусном ангидриде циклизовался в лактон **184**. Перемещение двойной связи было достигнуто обработкой лактона **184** активированным щелочью оксидом алюминия (схема 33).

Синтез ненасыщенного лактона **185** ранее был осуществлен из спирта **186**, который был превращен⁸⁷ через тозилат в нитрил и после гидролиза в кислоту **187**. Обработкой кислоты по методу Арндта — Эйлера получен диазокетон **188**, который был превращен в гидроксикетон **189** и далее в лактон **185** по методу, изложенному в работе.¹¹



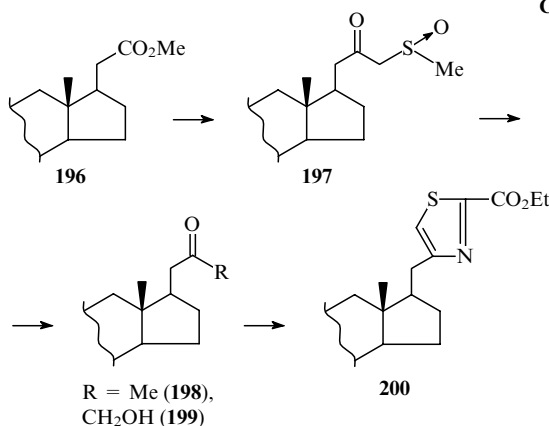
Описанные подходы находят применение в синтезе гомологов стероидных соединений, содержащих в боковой цепи



различные гетероциклы (малеинимид, лактамы и тиазолы). Так, из альдегида **180** через продукт его конденсации с циануксусным эфиром **190** получен кетозфир **191**,⁶⁸ который трансформировали в малеинимид **192**. Лактам **194** синтезирован⁸⁸ из диазокетона **188** обработкой *n*-толуолсульфокислотой, замещением тозилатной группы на азидную и дальнейшей трансформацией азиды **193** (схема 34).^{17, 18}

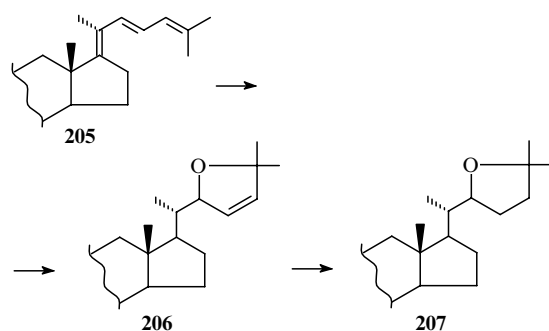
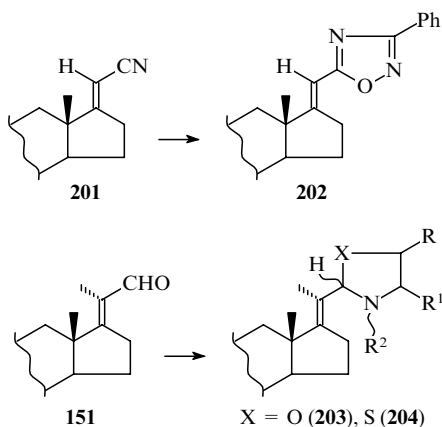
Метилвый эфир **196** служил исходным соединением в синтезе⁸⁹ тиазола **200**. Он был переведен в кетон **198** восстановлением амальгамой алюминия кетосульфоксида **197**, полученного из эфира **196** действием на последний димилнатрия. Далее, кетон **198** через енолсилиловый эфир был окислен в кетол **199**, который обычным методом превращен в α -бромкетон, а присоединение к последнему по Ганчу тиооксамата дало тиазол **200** (схема 35).

Схема 35



Кроме описанных выше подходов, получить стероиды с гетероциклом в положении С(20) можно диполярным циклоприсоединением нитрилоксидов, конденсацией аминспиртов, оксимеркурированием диенов. Так, присоединение окиси бензонитрила к нитрилу **201** привело⁹⁰ к образованию оксадиазола **202**, а конденсацией аминспиртов или аминокетолов с альдегидом **151** получены оксазолидины **203** или

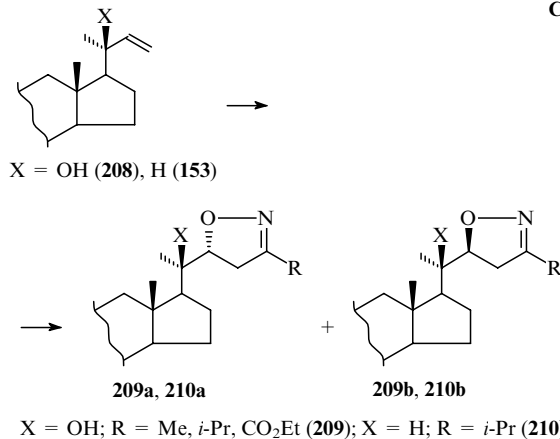
Схема 36



тиазолидины **204** соответственно.⁹¹ При попытке получить 22,25-дигидроксипроизводное из диена **205** в условиях оксимеркурирования был выделен продукт **206**, восстановление которого над Pd/BaSO₄ привело⁹² к образованию тетрагидрофурильного производного **207** (схема 36).

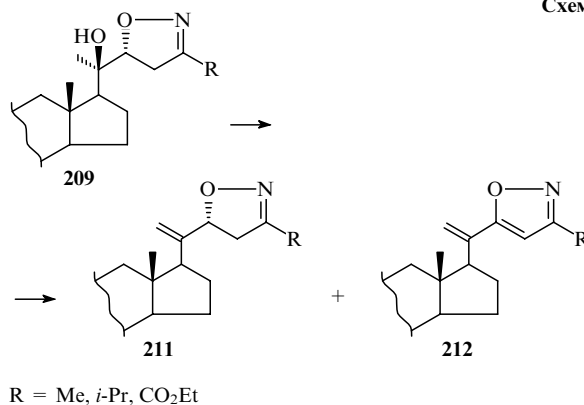
Синтез новых гетероциклических стероидов **209** и **210** осуществлен 1,3-диполярным циклоприсоединением ряда нитрилоксидов к Δ^{22} -стероидам **208** и **153** соответственно.^{85, 93–97} Циклоприсоединение протекает стереоселективно,⁹³ и в случае аллильных спиртов соотношение эпимеров 22*S*:22*R* достигает 6:1. Выход аддуктов зависит от характера заместителей R в нитрилоксиде, понижаясь при использовании функционально замещенных окисей (схема 37).

Схема 37



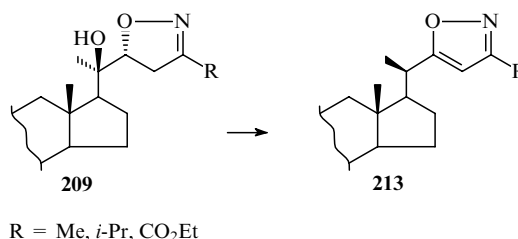
Интересным представляется обнаруженный факт⁹⁸ дегидрирования стероидных изоксазолинов **209**, позволяющий осуществить переход к соответствующим изоксазолам **212**. При изучении реакции дегидратации под действием хлористого тионила в хлороформе, наряду с основным продуктом – олефином **211** – было установлено образование изоксазола **212** в качестве побочного продукта. Замена хлороформа пиридином или ДМФА привела к преимущественному образованию соединений **212** (схема 38).

Схема 38



Оригинальный синтез 20-изостероидных изоксазолов предложен в работе.⁹⁶ Он заключается в трансформации изоксазолина **209** в изоксазол **213** с одновременным формированием хирального центра при С(20). Найдено, что обра-

Схема 39

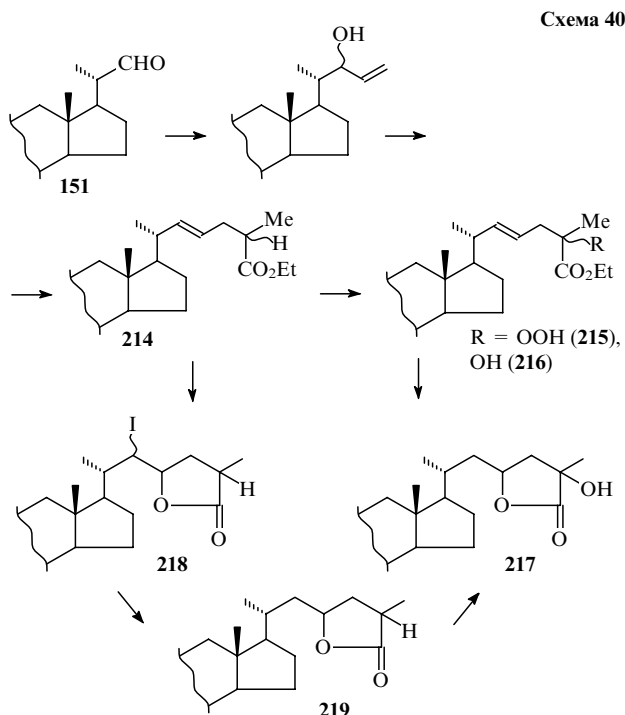


ботка изоксазолина **209** трифторуксусной кислотой в кипящем нитрометане в присутствии перхлората лития дает только один C(20)-изомер **213** с высоким выходом (схема 39).

IV. Синтез стероидов, содержащих гетероцикл в положении C(22)

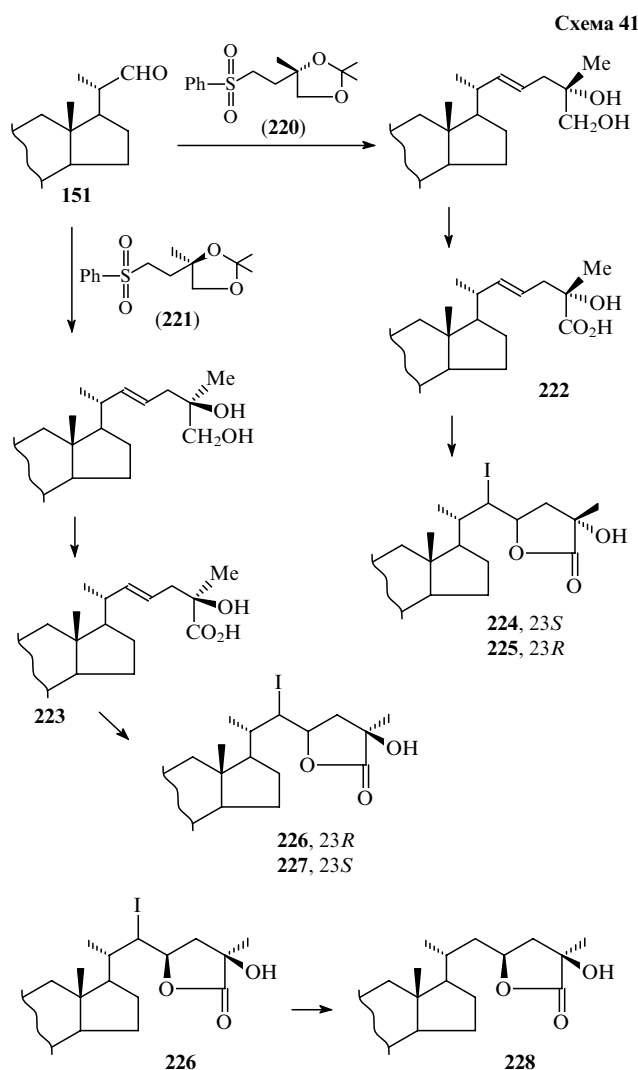
Здесь рассмотрены подходы к синтезу 25-гидроксикальциферол-26,23-лактона – единственного известного метаболита витамина D₃, имеющего в боковой цепи лактонный цикл, и нескольких других соединений с гетероциклом в положении C(22).

В 1979 г. был выделен и идентифицирован новый метаболит витамина D, имеющий 26,23-лактонный цикл, однако стереохимия центров C(23) и C(25) установлена не была. В связи с этим перед синтетиками стояла задача не только получить химическим путем это соединение, но и установить стереохимию центров C(25) и C(23), для чего были синтезированы все четыре диастереомера. Один из первых синтезов боковой цепи был осуществлен следующим образом. Альдегид **151** алкилировали винилмагнийбромидом и полученную смесь изомеров использовали в реакции Кляйзена с избытком триэтилортопропионата. В результате получен эфир **214**. Этот продукт был превращен в енолят и при -78°C окислен молекулярным кислородом, образующийся при этом гидропероксид **215** восстанавливали триэтилфосфитом, что дало α -гидроксиэфир **216**. После гидролиза смесь диастереомеров обрабатывали иодом и иодистым калием в основных условиях, что привело к образованию смеси иодолактонов. После их восстановления гидридом трибутилола и разделения были получены четыре диастереомера **217**. Однако авторы⁹⁹ приписали природному лактону ошибочную конфигурацию 23*R*,25*S* (схема 40).



Этот путь в основном повторяет выполненный ранее синтез,¹⁰⁰ в котором, в отличие от описанного выше, введение 25-гидроксигруппы производилось на последней стадии (после восстановления иодолактона **218**) и окисления енолята лактона **219** комплексом MoO₃–пиридин–гексаметилафтортриамид). Авторы определили конфигурацию только центра C(23) как 23*R*.

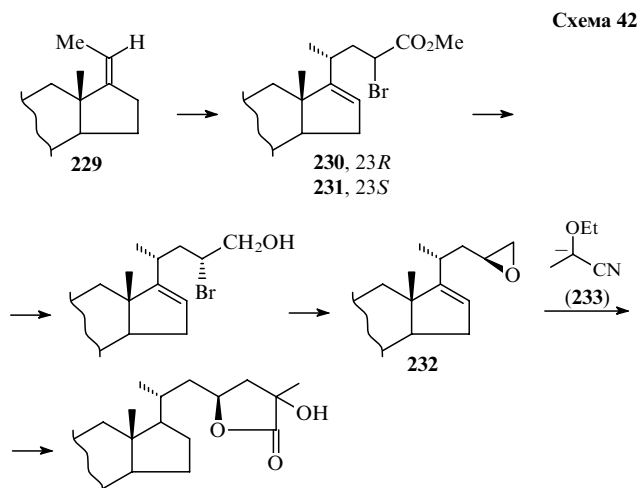
Установлению структуры указанного соединения посвящено несколько работ.^{101–103} Чтобы избежать сложностей при разделении четырех диастереомеров и подробно изучить процесс иодолактонизации осуществлен стереоселективный синтез α -гидроксикислот **222** и **223**. В качестве реагента с нужной хиральностью были использованы сульфоны **220** и **221**, полученные соответственно из (*S*)-(+)-лимонно-яблочной (2-метилияблочной)¹⁰¹ и (*R*)-(–)-лимонно-яблочной кислот.¹⁰² Присоединение этих сульфонов к альдегиду **151** с последующей десульфуризацией, гидролизом и двухстадийным окислением в мягких условиях спирта в кислоту привело к гидроксикислотам **222** и **223**. Иодолактонизация (иод, MeCN) и восстановление иодолактонов привели к образованию в каждом случае двух диастереомеров **224–227** (схема 41).



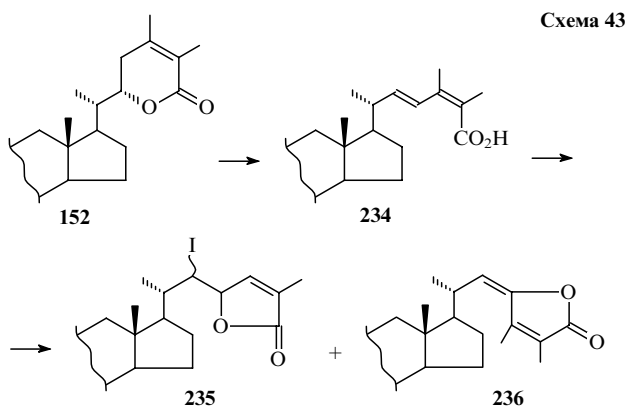
Исследуя процесс иодолактонизации¹⁰³ в различных условиях авторы обнаружили, что селективность этой реакции зависит от стереохимии при C(25) и условий проведения реакции. Полученный иодолактонизацией в основных условиях продукт **226** после восстановления гидридом трибутилола дал лактон **228** с выходом 56% в расчете на кислоту **223**. После соответствующих трансформаций циклической части этого соединения его параметры оказались идентичными природному метаболиту. Таким образом, конфигурация центров C(23) и C(25) метаболита витамина D была определена как 23*S*,25*R*.

Еще один пример синтеза боковой цепи лактона кальциферола, основанный на введении хиральности сначала в положение C(23), предложен в работе.¹⁰⁴ Присоединением к олефину **229** α -бромакрилата в присутствии дихлор-

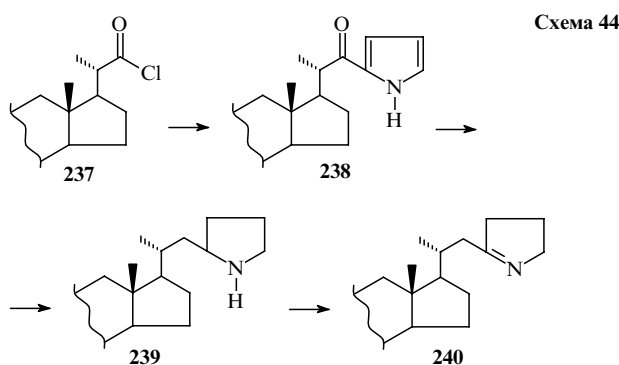
этилалюминия была получена смесь бромидов **230:231** = 13:87. Необходимый диастереомер **230** выделен из смеси реакцией с бромистым литием в ацетоне. При четырехкратном повторении этой процедуры, бромид **230** был получен, исходя из олефина, с выходом 63%. Карбэтоксигруппа в **230** восстановлена до спиртовой, образовавшийся бромгидрин после обработки основанием дал эпоксид **232**. Недостающие три углеродных атома были введены в молекулу присоединением аниона **233**, полученного из циангидрина ацетальдегида. После гидролиза промежуточного продукта была выделена смесь лактонов в отношении 1:1 (схема 42).



Стероиды, имеющие гетероциклический заместитель в положении C(22), не привлекли пока большого внимания со стороны химиков-органиков и синтеза такого рода соединений достаточно редки. Так, близкие по структуре кальцифероллактону лактоны **235** и **236** были выделены⁷⁸ при действии иода и соединений селена на кислоту **234**, полученную в результате омыления соединения **152** (схема 43).

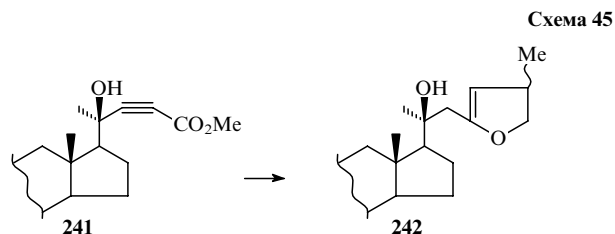


Синтез соединения **240**, родственного стероидным алкалоидам, осуществлен в соответствии со схемой 44.¹⁰⁵ Хлорангидрид **237** обрабатывали пирролилмагниибромидом, про-



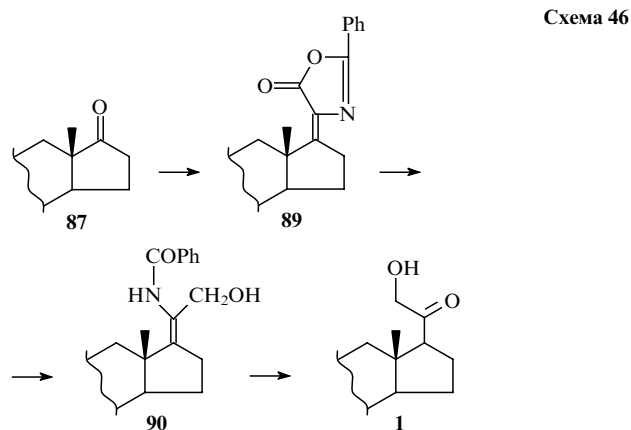
дукт присоединения **238** гидрировали над никелем Ренея, что привело к восстановлению пиррольного цикла и удалению карбонильной группы. Полученную в результате стереомерную смесь пирролидинов **239** взаимодействием с N-бромсукцинимидом превращали в N-хлорамины, которые после щелочной обработки дали пирролин **240**.

Реакцией с метилового эфира ацетиленкарбоновой кислоты **241** с метилмагниийодидом получено дигидрофурановое производное **242**, близкое по структуре боковой цепи (по мнению авторов) к шидастерону (схема 45).¹⁰⁶



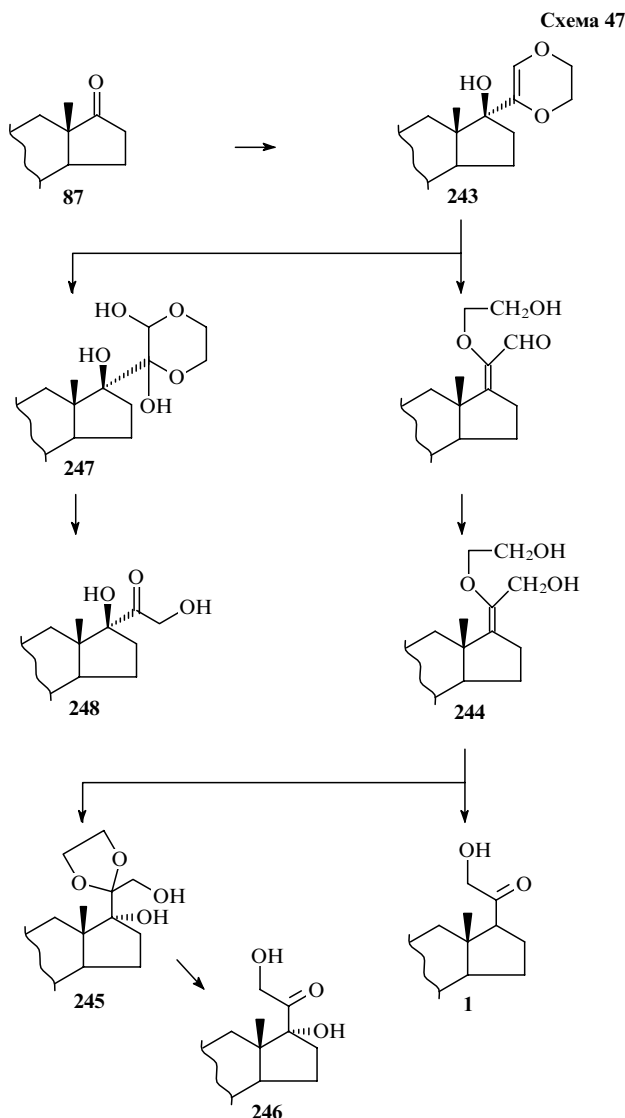
V. Синтезы боковых цепей стероидов, включающие трансформацию гетероциклических структур

Синтетические возможности гетероциклов для построения боковых цепей стероидов до настоящего времени не используются в должной мере. Вероятно, единственными гетероциклами, получившими достаточно широкое применение в синтезе, являются производные фурана. Тем не менее привлекательность гетероциклических структур, связанная с достаточно легкой их трансформацией в открытую цепь, стимулирует интерес к этим соединениям. В данной главе рассмотрены синтезы соединений с боковыми цепями природных кортикоидов, экдизонов, брассиностероидов, метаболитов витамина D и др. при участии гетероциклических интермедиатов. Роль этих интермедиатов связана с реализацией скрытой функциональности гетероцикла, позволяющей ввести необходимые заместители в определенное положение, а также с возможностью стереоконтроля образующихся продуктов, благодаря различной доступности для реагента сторон гетероцикла. Например, трансформация гетероциклических производных **89** и **243**, полученных из кетона **87**, позволяет формировать боковую цепь кортикостероидов.^{51, 56} Так, при обработке уксусной кислотой продукта щелочного гидролиза и последующего восстановления гетероцикла **89** – соединения **90** – образуется⁵⁶ 21-гидроксипрогестерон **1** (схема 46).



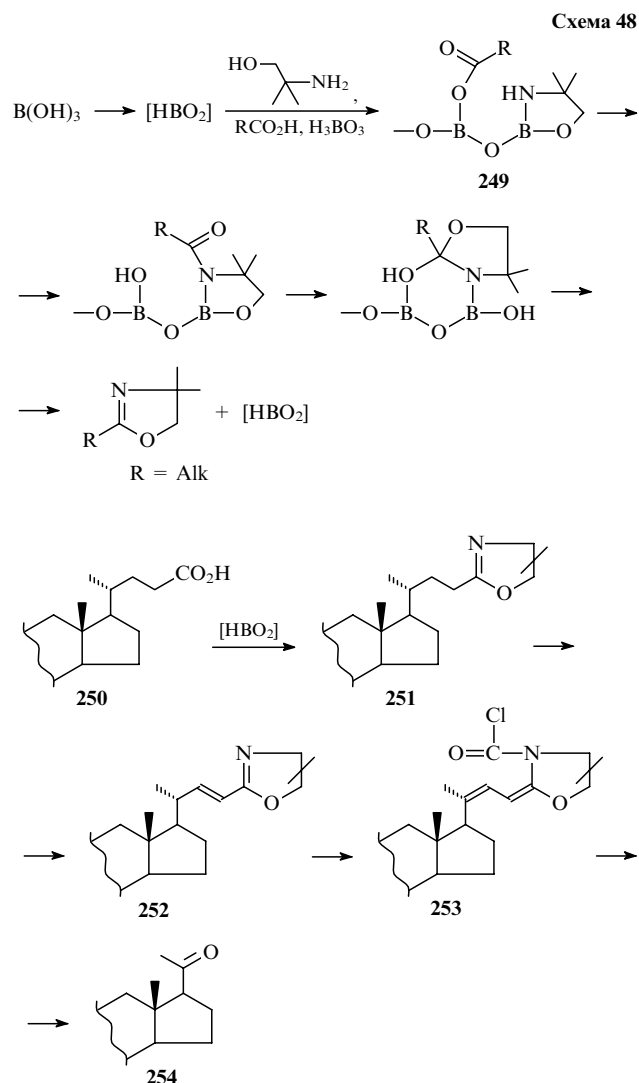
Расщепление гетероцикла в соединении **243** различными методами позволяет перейти к целой серии производных.⁵¹ Кислотнокатализируемая аллильная перегруппировка **243** в очень мягких условиях (SiO_2 , 5%-ная щавелевая кислота)

приводит к енольному эфиру α -кетоальдегида. Восстановление его LiAlH_4 и последующий гидролиз енолэфира дает кетон **1**. При окислении продукта восстановления **244** *m*-хлорнадбензойной кислотой был получен кеталь **245** (через внутримолекулярную циклизацию, следующую за раскрытием оксиранового цикла), кислотный гидролиз которого привел к кетодиолу **246** с природной ориентацией боковой цепи. Авторы получили и изомер этого соединения с 17α -конфигурацией из диоксена **243** (схема 47).



Для этой цели **243** окисляли *m*-хлорнадбензойной кислотой в метаноле, при этом окисление протекало региоселективно по электрононенасыщенной связи $\text{C}=\text{C}$, приводя к гемиацеталю **247** в виде смеси изомеров по $\text{C}(20)$ и $\text{C}(21)$. После восстановления их NaBH_4 и гидролиза был получен кетодиол **246**.

Бартон с соавт.¹⁰⁷ разработал удобный и эффективный метод превращения холевых кислот в прегнаны через оксазолины. В качестве катализатора авторы выбрали борную кислоту, которая может реагировать с холевой кислотой и аминспиртом, давая интермедиат типа **249** с активированной карбонильной группой, дальнейшие превращения которого могут привести к оксазолинам. Используя этот метод, из кислоты **250** получили оксазолин **251** с выходом 95%. Нагревание его с фенилселеновой кислотой в пиридине привело к количественному выходом к дегидрированному соединению **252**. Для получения $\Delta^{20(22)}$ -связи оксазолин **252** ацилировали фосгеном по азоту и образовавшийся при этом продукт **253** озонировали, что дало кетон **254** (схема 48).



В последнее время было обнаружено,^{108, 109} что внутримолекулярная циклизация стероидных α -силильных радикалов в силоксаны протекает с высокой степенью селективности, что позволяет использовать образующиеся силоксаны в синтезе боковых цепей. Так, из силиловых эфиров **255** (см.¹⁰⁸) при обработке гидридом трибутилолова были получены силоксаны **256**, а из эфира **262** (см.¹⁰⁹) – силоксан **263**. Окисление силоксанов **256** пероксидом водорода дало диол **257**, который после циклизации в оксетан **258** алкилировали ацетиленом лития **259** в присутствии эфира трихлористого бора. В результате был выделен спирт **260**. После удаления через мезилат 21-гидроксильной группы, гидрирования ацетиленовой связи и гидролиза был получен третичный спирт **261** с изостероидной (20*S*) боковой цепью. Силоксан **263** оказался устойчив к действию различных окисляющих агентов, в том числе и концентрированного (90%) пероксида водорода в ДМФА, поэтому для раскрытия гетероцикла силоксан **263** обрабатывали KOH в ДМСО, что привело к смеси силанолов **264**, последние легко окислялись пероксидом водорода в диол **265** (схема 49).

Стероидные γ -лактоны нашли применение в качестве интермедиатов для построения боковых цепей десмостерола¹¹⁰ и (20*S*)-холевых кислот.¹¹¹ Использование такого рода интермедиатов позволило стереоселективно сформировать 20*R*- или 20*S*-центр стероидной молекулы через контролируемое протонирование енолята лактона. Исходя из кетона **87** был получен в две стадии нитрил **266**, конденсация которого с (*S*)-бензил-2,3-эпоксипропиловым эфиром **267** в присутствии гексаметилдисилазида лития дала неразделяемую смесь соответствующих цианоспиртов **268**. После

Схема 49

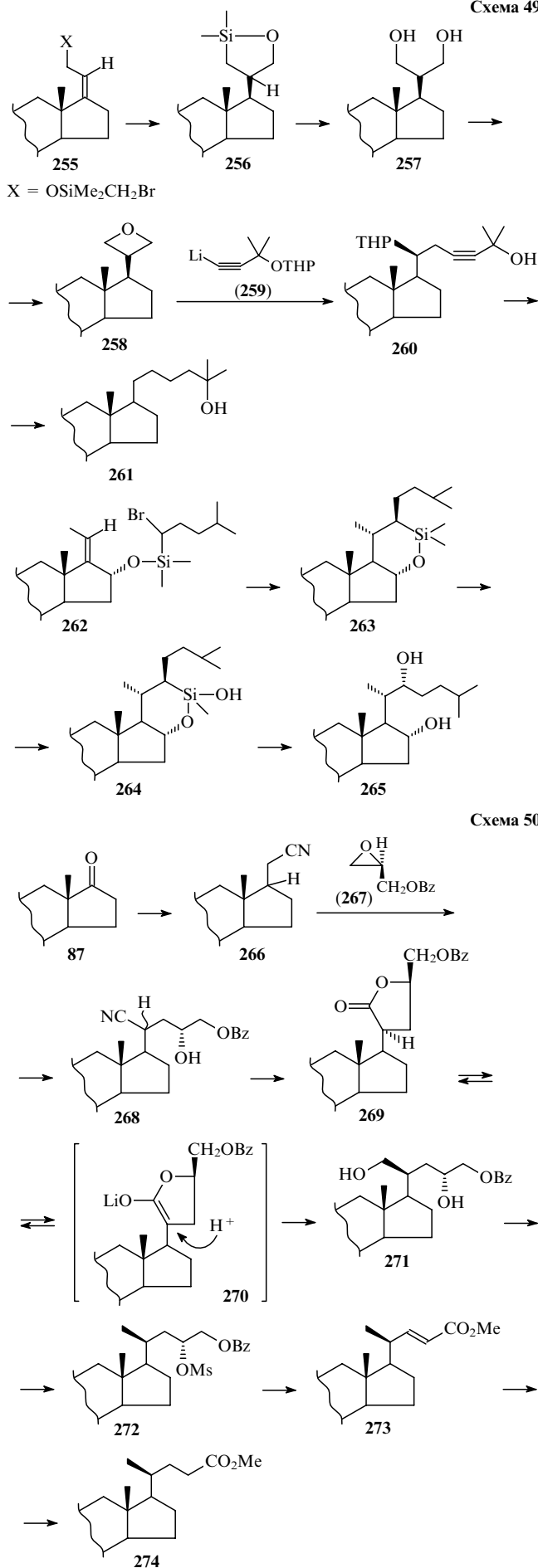
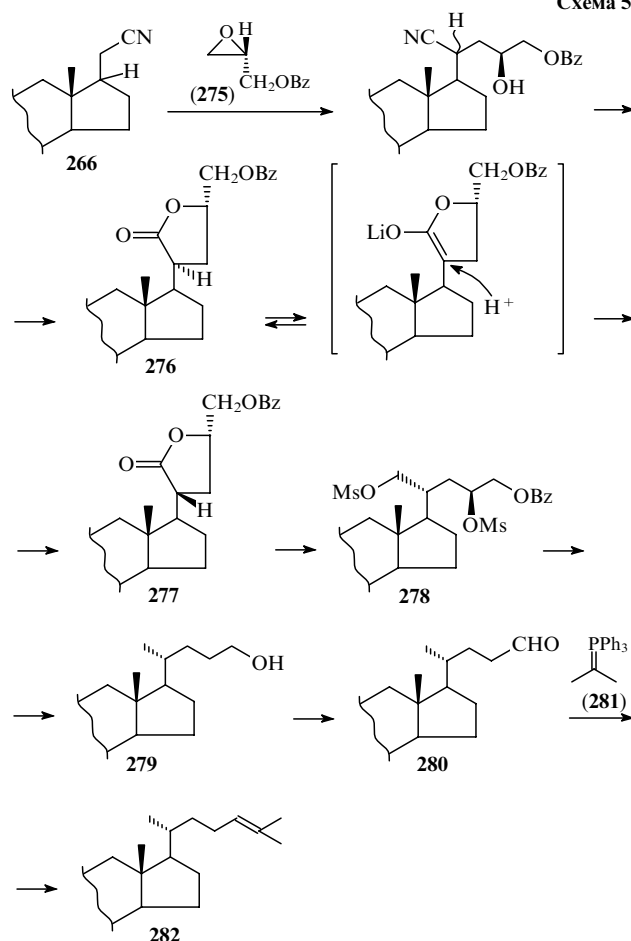


Схема 50

гидролиза цианоспиртов (KOH, EtOH) была получена смесь лактона **269** и его эпимера C(20). Смесь обрабатывали гексаметилдисилазидом лития в ТГФ при -78°C и затем насыщенным раствором Na₂SO₄ при той же температуре, это привело к селективному протонированию енолятного интермедиата **270** при C(20) с менее затрудненной стороны (обратной к бензильной группе) и образованию исключительно 20S-лактона **269**. Лактон **269** был восстановлен LiAlH₄ до диола **271**, который превратили в димезилат и селективно восстановили триэтилборгидридом лития до мезилата **272**. В результате дегидратации, восстановительного дебензилирования, окисления и гидрирования были получены ¹¹¹ соединения **273** и **274**, выделенные ранее из морских организмов (схема 50).

В синтезе десмоesteroла присоединение к нитрилу **266** (*R*-бензил-2,3-эпоксипропилового эфира **275** привело после циклизации к смеси (4:1) лактона **276** и его C(20)-эпимера **277**. Протонирование этой смеси в описанных выше условиях дало исключительно 20*R*-лактон **277** (т.е. минорный компонент в исходной смеси). Аналогично лактону **269** лактон **277** был восстановлен, превращен в мезилат **278**, последний в результате восстановления и дебензилирования дал спирт **279**. Спирт окислили до альдегида **280**, из которого при конденсации с илдом **281** получили продукт **282**, имеющий боковую цепь десмоesteroла (схема 51).¹¹⁰

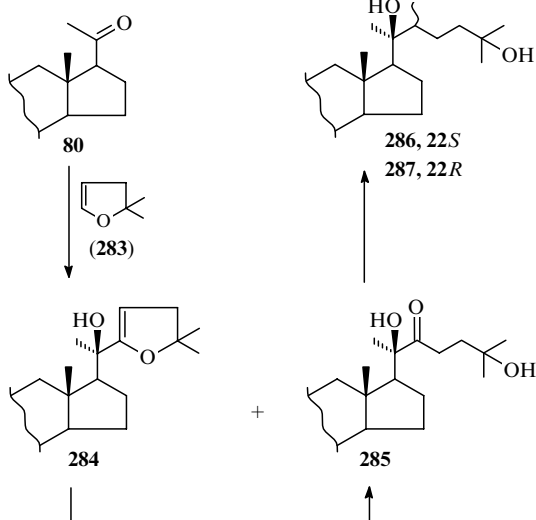
Схема 51



Химия производных фурана нашла применение и в синтезе боковых цепей экдизонов и брассиностероидов. Боковые цепи этих соединений имеют от двух (α -экдизон) до четырех (брассинолид) хиральных центров и несколько гидроксигрупп в различных положениях, что в значительной степени осложняет синтез такого рода соединений. Использование в синтезе гетероциклических интермедиатов во многом способствует решению возникающих в этой связи проблем регио- и стереоселективности.

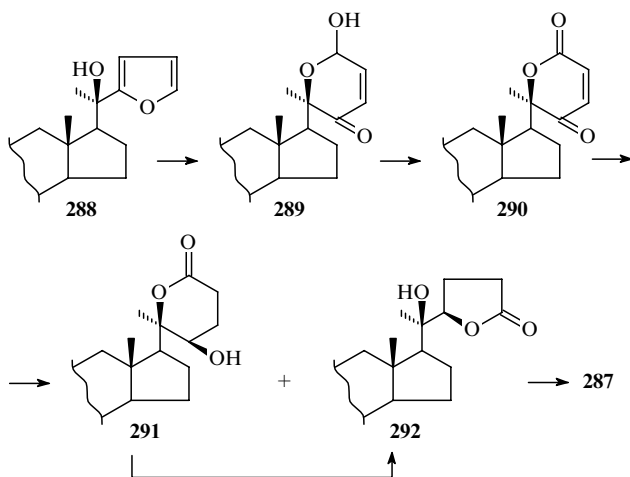
Для синтеза боковой цепи 20-гидроксизекдизона использовали ¹¹² дигидрофуран **283**. Присоединение его литиевого производного к кетону **80** с выходом 85% привело к смеси соединений **284** и **285** без какой-либо примеси 20S-изомеров. Дигидрофуран **284** был превращен в **285** кратковременной обработкой 0.1%-ной HCl в ТГФ. Восстановление кетодиола **285** Li-селектридом дало, как и ожидалось, 22S-спирт **286** (отношение спирта **286** к изомеру **287** равно 16:1). Это соотношение продуктов, тем не менее удалось изменить, защитив гидроксильную группу в кетодиоле **285** триметилсилильным эфиром. В результате последующего восстановления Li-селектридом при -78°C и гидролиза силильного эфира был получен триол **287** с 58%-ным выходом (схема 52).

Схема 52



Более селективный метод был предложен Каметани с соавт.^{113–115} После обработки фурана **288** *m*-хлорнадбензойной кислотой и ацетатом натрия в хлороформе был получен гемиацеталь **289**, окисление которого хлорхроматом пиридиния дало лактон **290**. Ключевым оказалось стереоселективное гидрирование лактона **290** над PtO_2 . Присоединение водорода происходило с менее затрудненной стороны (противоположной объемному стероидному остову) лактона, давая смесь лактона **291** и продукта его изомеризации **292** (3:2) с практически количественным выходом. Лактон **291** был превращен обработкой водной щелочью в термодинамически более стабильный лактон **292**, который алкилировали метилмагнийбромидом. В итоге был получен (20*R*,22*R*)-диол **287** с 88%-ным выходом. Стереоселективное формирование C(22)-центра экдизонов

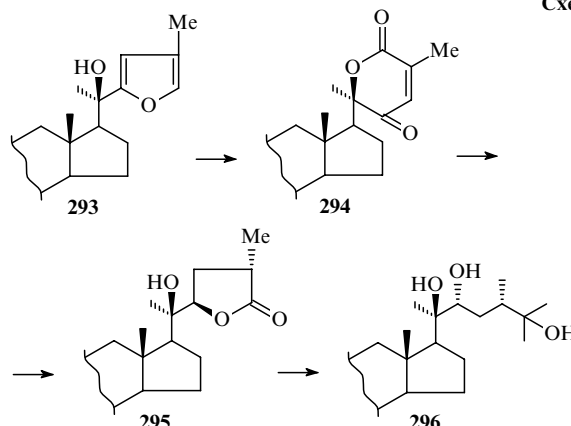
Схема 53



является значительным преимуществом этой работы, поскольку восстановление 22-кетонов гидридами дает главным образом 22*S*-гидроксипроизводное (схема 53).²

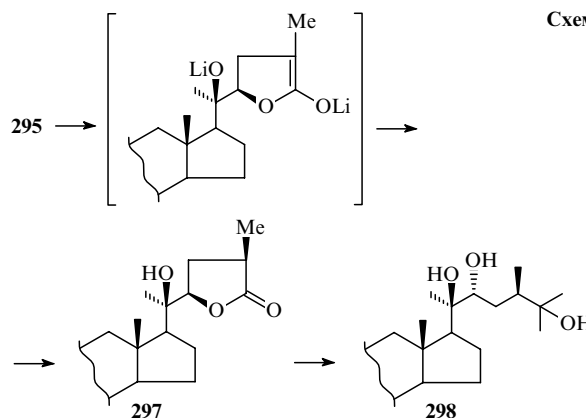
Данный подход был применен также для синтеза боковой цепи макистерона А (три хиральных центра в боковой цепи) и его 24-эпимера.¹¹⁵ Исходя из фурана **293** получили лактон **294**, стереоселективное гидрирование и рециклизация которого дали лактон **295** с количественным выходом. Алкилированием последнего метилмагнийбромидом получен эпи-макистерон **296** (схема 54).

Схема 54



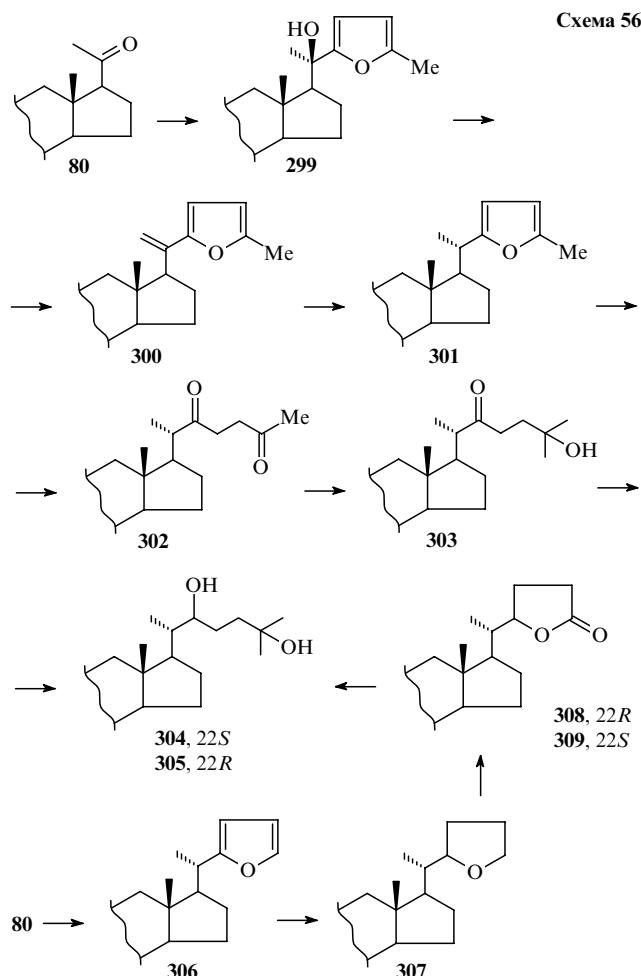
Получение боковой цепи макистерона осуществлено инверсией C(24)-центра в лактоне **295**, которая достигается кинетическим протонированием γ -бутиролактона. Для этого лактон **295** енолизуют действием диизопрпиламида лития и енолят обрабатывают при -78°C раствором Na_2SO_4 , что дало лактоны **297** и **298** в соотношении 87:13 (схема 55).

Схема 55



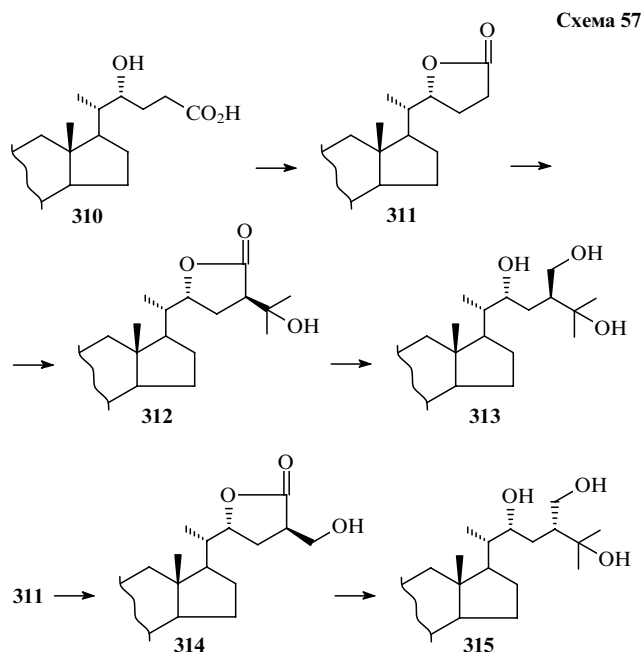
Синтез с использованием фуранов, применялся и для получения боковой цепи α -экдизона.^{116–118} После дегидратации на силикагеле продукта присоединения **299** к кетону **80** – 2-литий-5-метилфурана – было получено фурановое производное **300**. Гидрирование его $\Delta^{20(21)}$ -связи на Pd/C протекало стереоселективно и дало продукт **301** без примеси изомера. Фурановый цикл в соединении **301** был раскрыт в кислых условиях, образовавшийся дикетон **302** алкилировали метиллитием. Единственным продуктом этой реакции был кетол **303**, который подвергали гидричному восстановлению. Этот процесс, как указывалось, протекает с образованием преимущественно нехарактерного для боковой цепи экдизонов 22*S*-изомера. Наилучший результат был достигнут при использовании в качестве восстановителя боргидрида цинка в эфире,^{116,117} соотношение 22*S*- и 22*R*-изомеров составило 2:1 (схема 56).

Увеличения выхода 22*R*-изомера удалось добиться, изменив стратегию формирования хиральности при C(22).¹¹⁸ Полученный по такой же схеме, как и соединение **301**, фуран **306** восстанавливали над родийалюминиевым катализато-



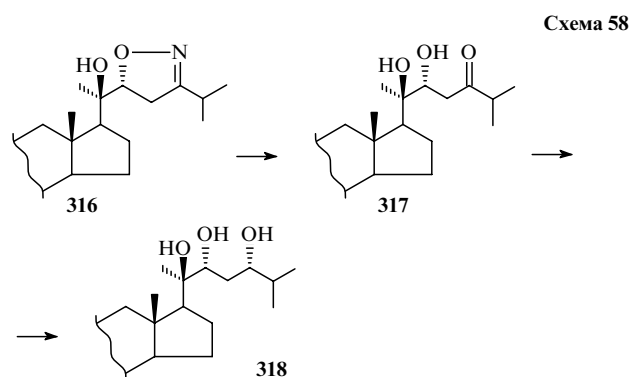
ром и продукт восстановления **307** окисляли оксидом рутения. В результате были получены бутенолиды **308** и **309** в виде смеси 1:1. Реакция Гриньяра с метилмагнийбромидом дала диолы **304** и **305**.

Изящный метод контроля за стереохимией образующихся через стероидные γ -лактоны продуктов изложен в работе¹¹⁹ по установлению стереохимии депрестерола. Полученный из кислоты **310** лактон **311** енолизовали дейст-



вием диизопропиламида лития и добавляли ацетон, что привело к гидроксилактону **312**, который после восстановления LiAlH_4 был превращен в соединение **313**, оказавшееся 24-стереомером природного стероида. Поскольку инверсия C(24)-центра в гидроксилактоне **312** невозможна, введение заместителя при C(28) осуществлялось исходя из лактона **311**. Енолят лактона обрабатывали газообразным формальдегидом, что привело к гидроксилактону **314**, алкилирование которого метиллитием дало изомерный по C(24) спирт **315**, идентичный природному (схема 57).

Для построения боковой цепи экистероидов в последнее время предложен путь, использующий синтетические возможности изоксазолинов. Так, при восстановительном расщеплении изоксазолина **316** на никеле Ренея в присутствии минеральной кислоты образуется β -кетол **317**, восстановлением карбонильной группы которого боргидридом натрия в спирте получены два изомерных по C(24) спирта. Боковая цепь 24S-эпимера **318** соответствует структуре боковой цепи фитоэкдизонов понастерона С и птеростерона (схема 58).^{120, 121}

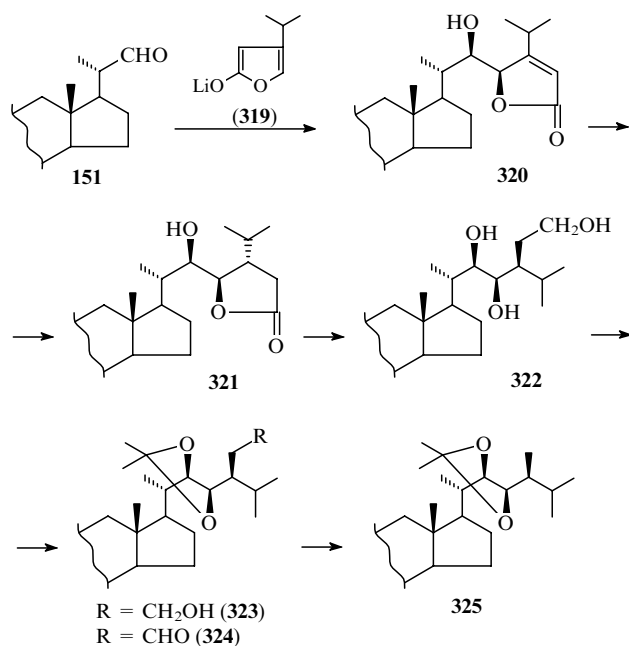


Выделение в 1979 г. brassinотида – первого фитогормона, имеющего стероидную структуру, положило начало множеству работ, посвященных его частичному химическому синтезу. Для стереоселективного формирования боковой цепи этого соединения авторы работ^{95, 122–127} использовали гетероциклические интермедиаты. Как и в случае экизонов наибольшее распространение получили синтезы с участием производных фурана.

Выбрав альдегид **151** в качестве исходного для синтеза боковой цепи, необходимо сформировать три хиральных центра при C(22), C(23) и C(24). Применение производных фурана^{122–125} позволяет ввести необходимую функциональность в эти положения, соблюдая высокую стереоселективность. Так, присоединение литийенолята **319** при -78°C к альдегиду и обработка реакционной смеси при этой температуре (кинетические условия) разбавленной соляной кислотой привели к образованию с выходом 65% бутенолида **320** с 22R,23R-конфигурацией.¹²² Когда реакционную смесь обрабатывали при 0°C , основным продуктом был 22R,22S-изомер, т.е. термодинамически более стабильный продукт образуется при более высокой температуре (схема 59).

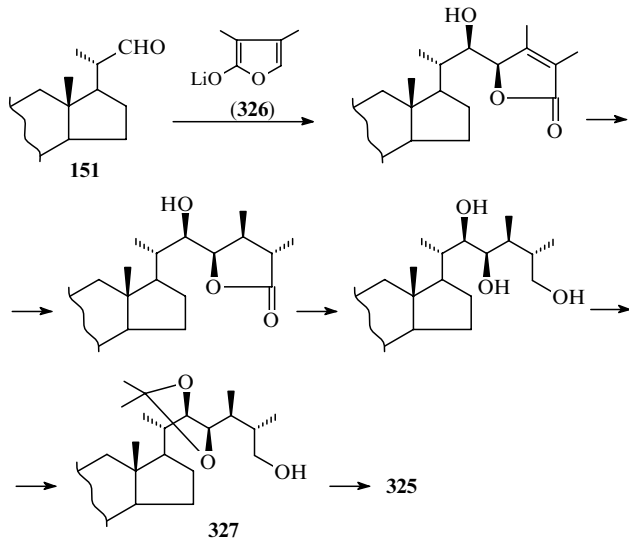
Гидрирование на платине лактона **320** дало смесь изомеров по C(24) в соотношении 78:22 с количественным выходом. Поскольку константа спин-спинового взаимодействия протонов при C(23) и C(24) в основном изомере **321** была меньше, ему приписали 24S-конфигурацию. После восстановления лактона **321** LiAlH_4 получен триол **322**, кипячение которого с 2,2-диметоксипропаном в присутствии тозилата пиридиния привело к образованию ацетонида **323** и смешанного ацетала по C(29). Сырой продукт затем кипятили в метаноле, что дало в результате только ацеталь **323** с 92%-ным выходом. Последний окислили хлорхроматом пиридиния и образовавшийся альдегид **324** декарбонилировали хлоридом *трис*-трифенилфосфинродия. В результате этих трансформаций было получено 24S-метилпроизводное

Схема 59



325 с общим выходом 32% исходя из альдегида **151**. Более короткий путь синтеза боковой цепи брассинолида возможен при использовании литиевого производного **326**; аналогичная цепь превращений дала ацетонид **327**, обработка которого метансульфохлоридом в пиридине с последующим восстановлением мезилата LiAlH_4 приводит к соединению **325** (схема 60).¹²²

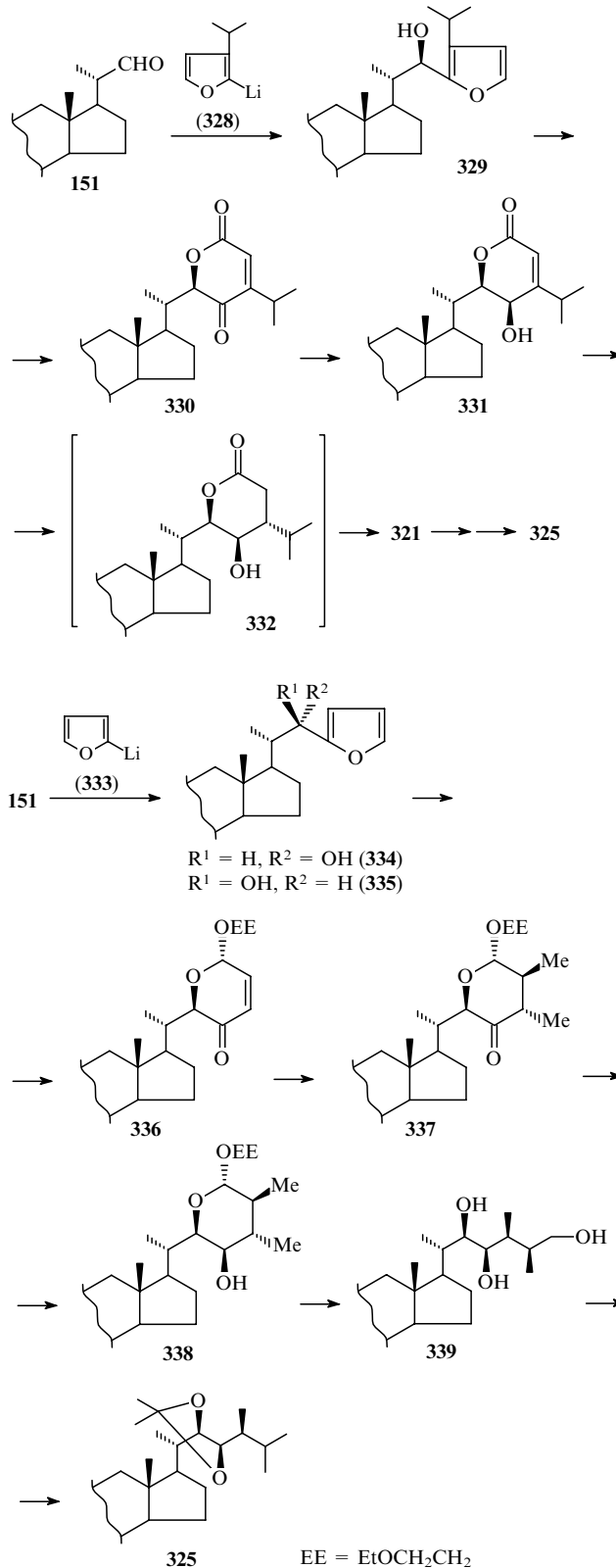
Схема 60



Алкилированием альдегида **151** литиофуранами **328** и **333** также была сформирована боковая цепь брассинолида.^{123, 124} В первом случае алкилирование дало 81% фурилстероида **329**, последовательное окисление которого *m*-хлорнадбензойной кислотой и хлорхроматом пиридиния привело к кетолактону **330**. Кетонную функцию в **330** восстановили боргидридом натрия, что дало исключительно гидроксилактон **331**, и, наконец, в результате его гидрирования на PtO_2 и изомеризации (0.5 M NaOH) первичного продукта **332** в термодинамически более стабильный γ -лакстон было получено 72% лактона **321** и 25% его 24*R*-изомера.¹²³ Присоединение фурана **333** шло менее селективно (**334**:**335** = 3:7), однако изомер **334** удалось превратить в **335** окислением его хлорхроматом пиридиния и последующим восстановлением 22-кетона. Окисление α -гидроксифурана N-

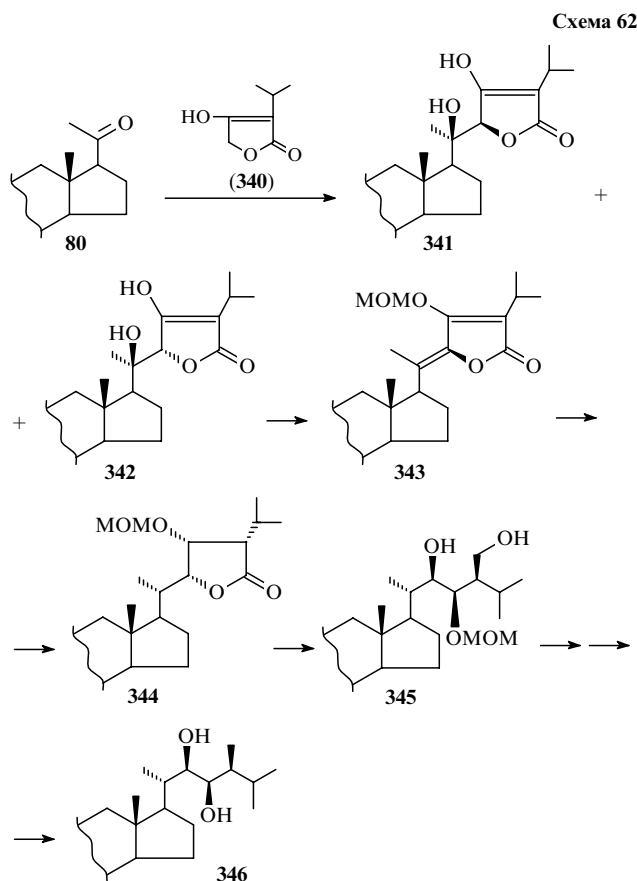
бромсукцинимидом, как и в предыдущих случаях, привело к смеси лактолов, которые были превращены в этоксиэтиловые эфиры и разделены. Соотношение основного продукта **336** к его 26-изомеру составило 3:1. Далее, эфир **336** подвергли сопряженному алкилированию диметилкупратом лития и иодистым метилом. Эти реакции протекали гладко, и, как предполагалось, присоединение проходило с обратной стороны плоскости кольца по отношению к соседней группе. Восстановление карбониль-

Схема 61



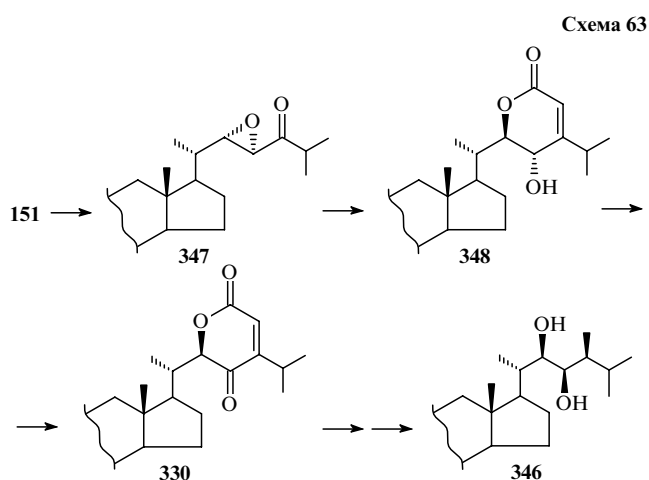
ной группы диметилпроизводного **337** приводит к образованию исключительно спирта **338**. Гидролиз эфирной группы (10%-ная HCl) и обработка LiAlH_4 дали триол **339**, дальнейшие трансформации которого в соединение **325** описаны выше (схема 61).¹²⁴

Группе Каметани¹²⁵ удалось осуществить стереоконтролируемое формирование сразу четырех хиральных центров боковой цепи брассинолида. Алкилирование кетона **80** четырехкратным избытком дианиона бутенолида **340** дало смесь диастереомеров **341** и **342** в соотношении 9:91 (84%), енольные гидроксигруппы которых были защищены метоксиметилловыми эфирами. Удаление третичной гидроксигруппы в MOM-эфире изомера **342** (через образование трифторацетата) и гидрирование преимущественно образующегося Z-изомера **343** над родиевым катализатором дало единственный продукт **344** с требуемой стереохимией всех четырех хиральных центров боковой цепи. После восстановления лактона **344 LiAlH_4 в спирт **345**, первичная гидроксигруппа последнего была превращена в мезитат и восстановлена, что привело к боковой цепи брассинолида **346** (схема 62).**

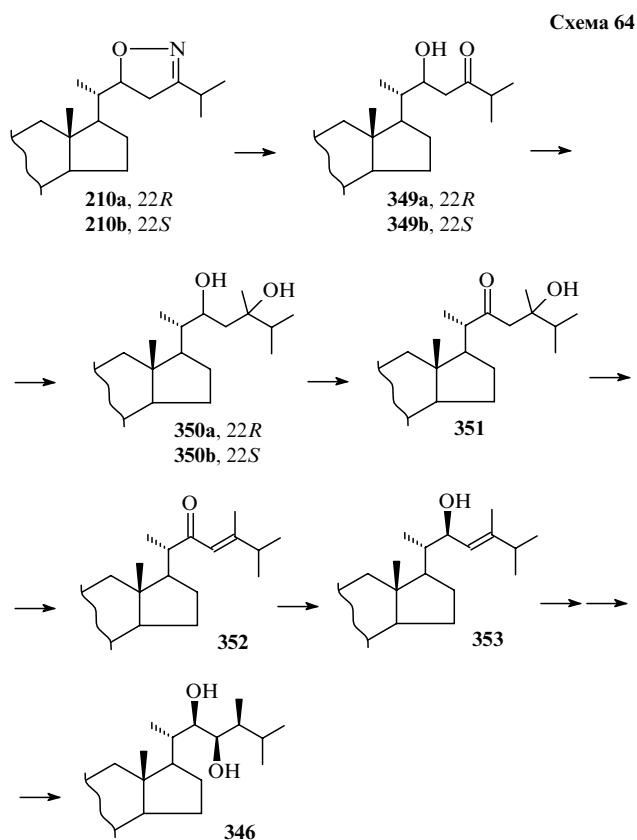


Несколько иной подход к наращиванию боковой цепи брассинолида, приводящий к общим гетероциклическим интермедиатам, разработан китайскими авторами.¹²⁶ Альдегид **151** по методу, предложенному в синтезе дезоксиантеридиола,⁷⁹ был превращен в эпоксикетон **347**. Реакция Виттига — Хорнера эпоксикетона с метоксикарбонилметилфосфонатом и последующая лактонизация в кислых условиях Z-изомера (протекающая с обращением конфигурации при C(22)) обеспечили образование гидроксилактона **348**. Окисление гидроксильной группы этого соединения хлорхроматом пиридиния дало уже известный интермедиат **330**, дальнейшие трансформации которого приводят к боковой цепи брассинолида (схема 63).

Наращивание боковой цепи брассинолида было осуществлено также через использование изоксазолиновых интермедиатов.⁹⁵ Так, расщеплением в присутствии кислоты

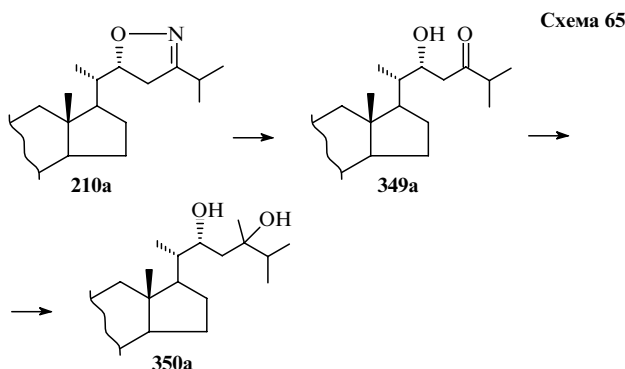


на никеле Ренея изоксазолинов **210a,b**, последующим алкилированием β-кетолов **349** метиллитием, окислением образовавшихся диолов **350** реактивом Джонса и, наконец, дегидратацией третичных спиртов **351** хлористым тионилем в пиридине получен стероидный 23-ен-22-он **352**. Восстановление энкетона **352** диизобутилалюминийгидридом приводит⁹⁵ с высокой стереоселективностью к аллильному спирту **353**. Дальнейшее формирование боковой цепи брассинолида легко осуществляется по методу Сиддала (схема 64).¹²⁷

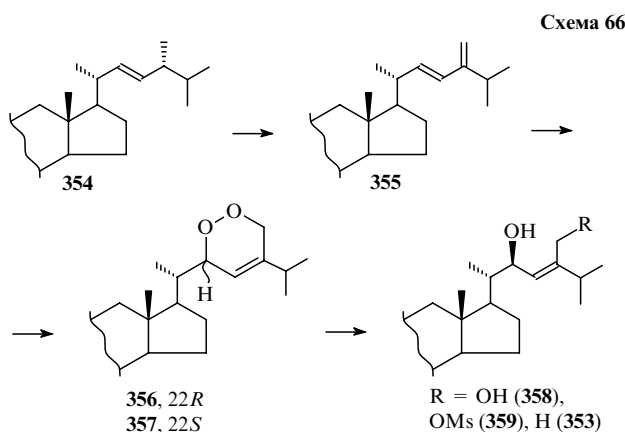


Следует отметить, что по аналогичной схеме, используя 22R-изоксазолин **210a**, осуществлено формирование боковой цепи сапогенина, выделенного из мягких кораллов *Asterospicularia randalli* (схема 65).¹²⁸

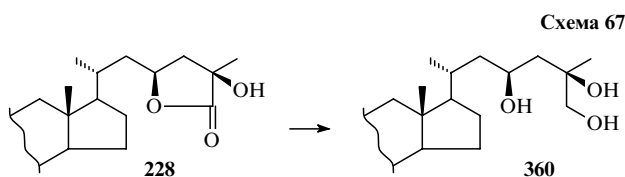
Применение гетероциклических производных¹²⁹ впервые позволило трансформировать боковую цепь эргостерина в спирт **353** (интермедиат во многих синтезах брассинолида и долихолида¹²⁷) без ее расщепления. Так, олефин **354** через бромирование-дегидробромирование был превращен в диен **355**, окисление которого молекулярным кислородом в пиридине при интенсивном освещении в присутствии сенсibili-



затора привело к хроматографически разделяемой смеси эпидиоксидов **356** и **357** (в отношении 7:3). 22*R*-Изомер восстановлен на катализаторе Линдлара в диол **358**, первичная гидроксигруппа которого была удалена восстановлением LiAlH_4 его мезилата **359**. Аналогичные трансформации эпидиоксида **357** привели к 22*S*-изомеру спирта **353** (схема 66).

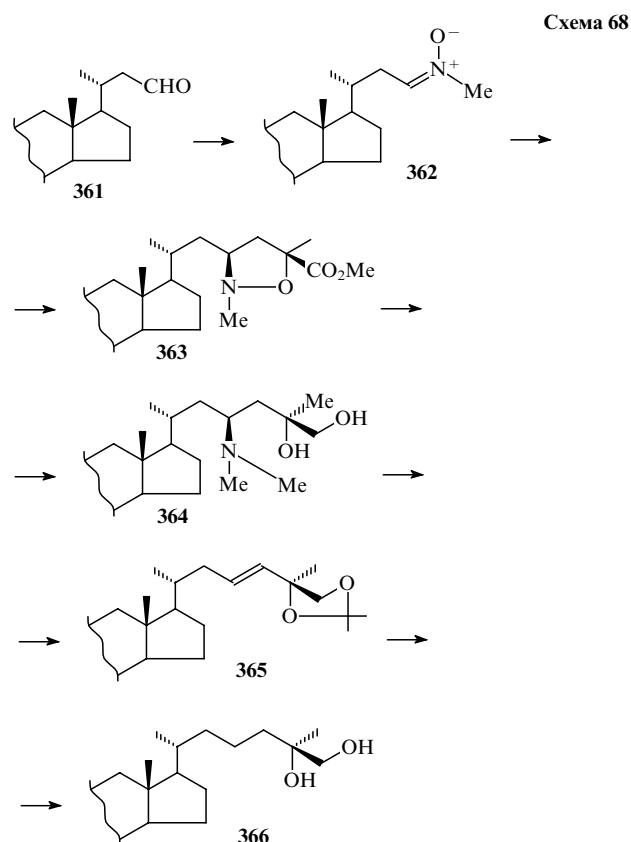


В ряде работ,^{103, 130} направленных на исследование метаболитов витамина D_3 , с целью стереоконтроля при формировании боковой цепи использовались гетероциклические интермедиаты. В частности, в синтезе 23,25,26-тригидроксивитамина D_3 **360** таковым являлся лактон **228** (кальциферол-лактон), восстановление которого LiAlH_4 давало желаемый продукт (схема 67).

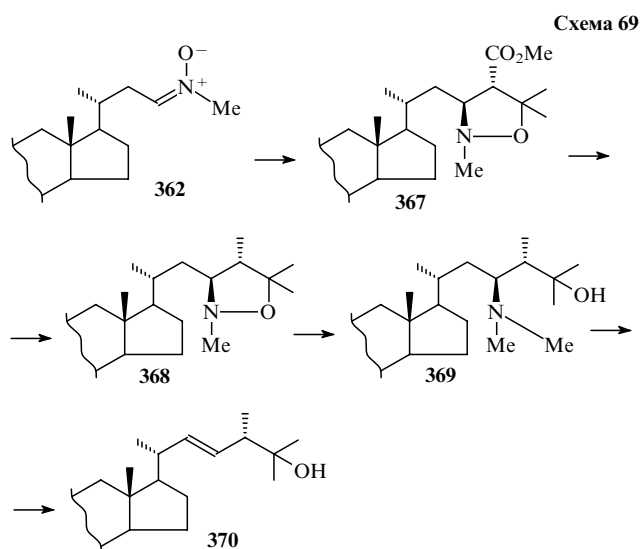


Ускокович с соавт.^{131–133} разработал достаточно эффективный стереоселективный путь синтеза метаболитов витаминов D_3 ¹³¹ и D_2 ^{132, 133} через циклоприсоединение стероидных нитронов к олефинам. Синтез боковой цепи выделенного в 1981 г. нового метаболита витамина D_3 – 1 α ,25*S*,26-тригидроксиэргокальциферола **362**, описан в работе.¹³¹ Нитрон **366** был получен из альдегида **361** и *N*-метилгидроксиламина в виде одного *Z*-изомера, структура была определена методом РСА. Реакция циклоприсоединения к нему метилметакрилата дала смесь четырех диастереомерных по C(23) и C(25) изоксазолидинов. Наличие термического равновесия между ними позволяет контролировать стереохимию продукта. Для этого после отделения нужного *SS*-изомера, три других нагревали при 140°C в ксилоле и избытке метилметакрилата. Это привело вновь к четырем изомерам. Путем многократного повторения процесса нужный изомер **363** был получен из **362** с выходом 71%. Затем изоксазолидин **363**

обработали иодистым метилом и полученный продукт восстановили LiAlH_4 , что дало 86% аминокдиола **364**. Аминокдиол превратили в ацетонид и аминокгруппу элиминировали по Гофману. В результате был получен олефин **365**, гидрирование которого над палладием на угле и гидролиз привели к диолу **366** (схема 68).



Такой же подход был использован^{132, 133} для синтеза метаболита витамина D_2 – 1 α ,25-дигидроксиэргокальциферола **370**. Присоединение 3,3-диметилакрилата к нитрону **362** в кипящем ксилоле привело к образованию (в отличие от предыдущего случая) только двух из четырех возможных диастереомеров (*RR* и *SS*) в соотношении 1:1. Обогащение требуемым *SS*-изомером **367** проводилось аналогично описанному выше. Далее, карбоксиметильную группу в соединении **367** восстанавливали в гидроксильную и последнюю удаляли через тозилат, получая изоксазолидин **368**. Алкилирование его по азоту и последующее расщепление цикла



привели к аминоспирту **369**, дезаминирование которого обеспечило образование *транс*- Δ^{22} -стероида **370** (схема 69).

Литература

1. D.M.Piatak, J.Wicha. *Chem. Rev.*, **78**, 199 (1978)
2. J.Redpath, F.J.Zeelen. *Chem. Soc. Rev.*, **12**, 75 (1983)
3. J.Boutagy, R.Thomas. *Chem. Rev.*, **74**, 87 (1974)
4. R.Sondheimer. *Chem. Brit.*, **1**, 454 (1965)
5. E.Glotter, I.Kirson, D.Lavie, A.Abraham. *Bioorg. Chem.*, **2** (Special Issue), 57 (1978)
6. A.V.Kamernitzky, A.M.Turuta. *Heterocycles*, **7**, 547 (1977)
7. P.Catsoulacos, C.Camoutsis. *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 1485 (1981)
8. T.Kametani. *Stud. Org. Chem.* (Amsterdam), **25**, 143 (1986)
9. А.В.Камерницкий, И.Г.Решетова, Е.И.Чернобурова. *Химия природ. соединений*, 3 (1988)
10. А.В.Камерницкий, И.Г.Решетова, В.А.Криворучко. *Химия природ. соединений*, 156 (1977)
11. W.Fritsch, U.Stache, U.Ruschig. *Liebigs Ann. Chem.*, **699**, 195 (1966)
12. P.Kocovsky. *Tetrahedron Lett.*, **21**, 555 (1980)
13. P.Kocovsky. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **45**, 2985 (1980)
14. S.F.Donovan, M.A.Avery, J.E.McMurry. *Tetrahedron Lett.*, 3287 (1979)
15. K.Nickisch, W.Klouse, F.Bholmann. *Chem. Ber.*, **113**, 2038 (1980)
16. A.Guzman, J.M.Muchowski, A.M.Strosberg. *Can. J. Chem.*, **59**, 3241 (1981)
17. T.W.Guntert, H.H.Linde, M.S.Ragab, S.Spengel. *Helv. Chim. Acta*, **60**, 334 (1977)
18. T.W.Guntert, H.H.Linde, M.S.Ragab, S.Spengel. *Helv. Chim. Acta*, **61**, 977 (1978)
19. G.Rapi, M.Ginanneschi, M.Chelli, S.Chimichi. *J. Chem. Res. (S)*, 322 (1986)
20. G.Rapi, M.Ginanneschi, M.Chelli. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1999 (1975)
21. B.R.Samant, F.Sweet. *J. Org. Chem.*, **41**, 2292 (1976)
22. P.Catsoulacos, D.Kallias. *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 763 (1979)
23. D.Kallias, C.I.Stassinopoulou, P.Catsoulacos. *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 1045 (1980)
24. P.Drasar, V.Pouzar, I.Cerny, J.Smolikova, M.Havel. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **49**, 1039 (1984)
25. P.Catsoulacos, E.Souli. *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 87 (1974)
26. P.Catsoulacos. *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 933 (1973)
27. Пат. 3944541 США; *Chem. Abstr.*, **85**, 21728p (1976)
28. G.Falcone, B.Hundt. *Arch. Pharm.*, **318**, 190 (1985)
29. E.Yoshii, T.Oribe, K.Tumura, T.Koizumi. *J. Org. Chem.*, **43**, 3946 (1978)
30. E.Yoshii, T.Koizumi, H.Ikeshima, K.Ozaki, I.Hayashi. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 2496 (1975)
31. G.Lenz, J.A.Schulz. *J. Org. Chem.*, **43**, 2334 (1978)
32. А.В.Камерницкий, А.М.Турута, З.И.Истомина, А.А.Коробов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 194 (1987)
33. T.Y.Tsai, A.Minta, K.Wiesner. *Heterocycles*, **12**, 1397 (1979)
34. R.Marini-Bettolo, P.Flecker, T.Y.Tsai, K.Wiesner. *Can. J. Chem.*, **59**, 1403 (1981)
35. K.Wiesner, T.Y.Tsai, R.Kumar, H.A.Sivaramakrishnan. *Helv. Chim. Acta*, **67**, 1128 (1984)
36. A.Sen, F.J.Jaggi, T.Y.Tsai, K.Wiesner. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1213 (1982)
37. K.Wiesner, T.Y.Tsai, A.Sen, R.Kumar, M.Tsubuki. *Helv. Chim. Acta*, **66**, 2632 (1983)
38. K.Wiesner, T.Y.Tsai, F.J.Jaggi, C.S.Tsai, G.P.Gray. *Helv. Chim. Acta*, **65**, 2049 (1982)
39. Пат. 71460 Европа; *Chem. Abstr.*, **98**, 88479w (1983)
40. H.Minato, T.Nagasaki. *J. Chem. Soc. C*, 377 (1966)
41. T.Y.Tsai, K.Wiesner. *Can. J. Chem.*, **60**, 2161 (1982)
42. F.J.Jaggi, T.Y.Tsai, K.Wiesner. *Heterocycles*, **19**, 647 (1982)
43. J.Wicha, M.Masnyk, H.Duddeck. *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, **32**, 75 (1984)
44. J.Wicha, M.Masnyk, H.Duddeck. *Bull. Pol. Acad. Sci. Chem.*, **33**, 29 (1985)
45. J.Wicha, M.Masnyk. *Heterocycles*, **16**, 521 (1981)
46. M.S.Shiao, T.Y.Tsai, K.Wiesner. *Heterocycles*, **16**, 1879 (1981)
47. M.S.Shiao. *J. Org. Chem.*, **47**, 5189 (1982)
48. D.C.Humber, P.S.Jones, G.H.Phillips, M.G.Dodds, P.G.Dolamore. *Steroids*, **42**, 3154 (1983)
49. D.C.Humber, G.H.Phillips, M.G.Dodds, P.G.Dolamore, I.Machin. *Steroids*, **42**, 3155 (1983)
50. S.H.Lee, R.N.Hanson, D.E.Seitz. *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1751 (1984)
51. M.Fetizon, P.Goulaouic, I.Hanna. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1107 (1990)
52. P.Catsoulacos, C.I.Stassinopoulou. *J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 313 (1978)
53. C.Camoutsis, S.Nicolapoulos, P.Catsoulacos. *J. Chem. Eng. Data*, **32**, 478 (1987)
54. Л.Н.Воловельский, И.Б.Скачек, И.И.Кузьменко. *Химия природ. соединений*, 168 (1979)
55. A.Tzikas, C.Tamm, A.Boller, A.Furst. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1850 (1976)
56. S.Solyom, K.Szilagy, L.Toldy. *Liebigs Ann. Chem.*, 153 (1987)
57. M.Kosor, B.Bersz. *Tetrahedron*, **41**, 197 (1985)
58. U.Ramesh, D.Ward, W.Reusch. *J. Org. Chem.*, **53**, 3469 (1988)
59. А.А.Ахрем, В.А.Хрипач, Ф.А.Лахвич, М.И.Завадская, О.А.Драченко, И.А.Зорина. *Докл. АН СССР*, **297**, 364 (1987)
60. А.В.Барановский, Р.П.Литвиновская, В.А.Хрипач. *Журн. орг. химии*, **26**, 1274 (1990)
61. A.Kurek, M.Kabat, M.Gumulka, J.Wicha. *Pol. J. Chem.*, **55**, 1369 (1981)
62. M.Kabat, A.Kurek, J.Wicha. *J. Org. Chem.*, **48**, 4248 (1983)
63. C.R.Engel, G.Dionne. *Can. J. Chem.*, **56**, 424 (1978)
64. Пат. 2361059 ФРГ; *Chem. Abstr.*, **83**, 206484d (1975)
65. E.Yoshii, T.Koizumi, S.Mizuno, E.Kitatsuji. *Chem. Pharm. Bull.*, **24**, 3216 (1976)
66. E.Yoshii, T.Oribe, T.Koizumi, I.Hayashi, K.Tumura. *Chem. Pharm. Bull.*, **25**, 2249 (1977)
67. P.Drasar, M.Havel. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **46**, 1976 (1981)
68. P.Drasar, V.Pouzar, I.Cerny, M.Havel. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **48**, 1224 (1983)
69. А.В.Камерницкий, В.А.Криворучко, Р.П.Литвиновская, И.Г.Решетова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2073 (1975)
70. I.Cerny, V.Pouzar, P.Drasar, M.Havel. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **48**, 2064 (1983)
71. P.A.Bartlett. *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3305 (1976)
72. S.Lociuro, T.Y.Tsai, K.Wiesner. *Tetrahedron*, **44**, 35 (1988)
73. Y.Takeuchi, Y.Makino, K.Maruyama. *Heterocycles*, **14**, 163 (1980)
74. H.W.Hoppe, P.Welzel. *Tetrahedron Lett.*, 2459 (1986)
75. H.W.Hoppe, M.Kaiser, D.Muller, P.Welzel. *Tetrahedron*, **43**, 2045 (1987)
76. P.E.Bauer, K.S.Kyler, D.S.Watt. *J. Org. Chem.*, **48**, 34 (1983)
77. K.Gamoh, M.Hirayama, N.Ikekawa. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 449 (1984)
78. M.Ishiguro, M.Hirayama, H.Saito, A.Kajikawa, N.Ikekawa. *Heterocycles*, **15**, 823 (1981)
79. G.R.Weihe, T.C.McMorris. *J. Org. Chem.*, **43**, 3942 (1978)
80. M.Hirayama, K.Gamoh, N.Ikekawa. *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3735 (1982)
81. M.Hirayama, K.Gamoh, N.Ikekawa. *Tetrahedron Lett.*, 4725 (1982)
82. M.Hirayama, K.Gamoh, N.Ikekawa. *Chem. Lett.*, 491 (1982)
83. T.Kametani, M.Tsubuki, T.Honda. *Heterocycles*, **28**, 59 (1989)
84. E.Glotter, M.Zviely, I.Kirson. *J. Chem. Res. (S)*, 32 (1982)
85. Р.К.Тхапер, И.Г.Решетова, А.В.Камерницкий, Р.П.Литвиновская. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 962 (1991)
86. C.Lindig, K.R.Repke. *J. Pract. Chem.*, **328**, 695 (1986)
87. T.W.Guntert, H.H.Linde, M.S.Ragab, S.Spengel. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2125 (1976)
88. T.W.Guntert, H.H.Linde, M.S.Ragab, S.Spengel. *Helv. Chim. Acta*, **59**, 2138 (1976)
89. P.Drasar, V.Pouzar, I.Cerny, J.Smolikova. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **49**, 1051 (1984)
90. G.Ferrara, A.Ius, C.Parini, G.Sportoletti, G.Vecchio. *Tetrahedron*, **28**, 2461 (1972)
91. Y.Golander, E.Breuer, S.Sarel. *Arch. Pharm.*, **312**, 192 (1979)
92. P.Bisseck, G.Charles. *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4223 (1983)

93. А.А.Ахрем, В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, А.В.Барановский. *Журн. орг. химии*, **25**, 1901 (1989)
94. В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, А.В.Барановский, Е.А.Ермоленко. *Химия гетероцикл. соединений*, 1389 (1990)
95. В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, А.В.Барановский, А.А.Ахрем. *Докл. АН СССР*, **318**, 597 (1991)
96. V.Khrpach, R.Litvinovskaya, A.Baranovsky, S.Drach. *Tetrahedron. Lett.*, **31**, 7065 (1990)
97. А.И.Веренич, А.А.Говорова, Н.И.Галицкий, А.В.Барановский. *Журн. структур. химии*, 542 (1992)
98. В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, А.В.Барановский. *Химия гетероцикл. соединений*, 852 (1990)
99. D.S.Morris, D.H.Williams, A.F.Norris. *J. Org. Chem.*, **46**, 3422 (1981)
100. N.Ikekawa, Y.Hirano, M.Ishiguro, J.Oshida, T.Eguchi, S.Miyasaka. *Chem. Pharm. Bull.*, **28**, 2852 (1980)
101. S.Yamada, K.Nakayama, H.Takayama. *Tetrahedron. Lett.*, **22**, 2591 (1981)
102. S.Yamada, K.Nakayama, H.Takayama. *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2393 (1981)
103. S.Yamada, K.Nakayama, H.Takayama. *J. Org. Chem.*, **47**, 4770 (1982)
104. P.M.Wovkulich, E.G.Baggiolini, B.M.Hennessy, M.R.Uskokovic. *J. Org. Chem.*, **48**, 4433 (1983)
105. G.Piancatelli, A.Scettri. *Tetrahedron*, **32**, 1745 (1976)
106. Ж.С.Сыдыков, Г.М.Сегаль. *Биоорг. химия*, **2**, 1531 (1976)
107. W.B.Motherwell, J.Wozniak, D.H.Barton, S.Z.Zard. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1865 (1985)
108. A.Kurek-Tyrluk, J.Wicha, G.Snatzke. *Tetrahedron. Lett.*, **29**, 4001 (1988)
109. M.Koreeda, I.A.George. *Chem. Lett.*, 83 (1990)
110. S.Takano, S.Yamada, H.Numata, K.Ogasawara. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 760 (1983)
111. S.Takano, H.Numata, S.Yamada, S.Hatakeyama, K.Ogasawara. *Heterocycles*, **20**, 2159 (1983)
112. U.Hedtmann, P.Welzel. *Tetrahedron. Lett.*, **26**, 2773 (1985)
113. T.Kametani, M.Tsubuki, H.Furuyama, T.Honda. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 375 (1984)
114. T.Kametani, M.Tsubuki, H.Furuyama, T.Honda. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 557 (1985)
115. T.Kametani, M.Tsubuki, K.Higurashi, T.Honda. *J. Org. Chem.*, **51**, 2932 (1986)
116. T.Kametani, M.Tsubuki, H.Nemoto. *Tetrahedron. Lett.*, **22**, 2373 (1981)
117. T.Kametani, M.Tsubuki, H.Nemoto. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 3077 (1981)
118. T.Kametani, T.Katoh, M.Tsubuki, T.Honda. *Chem. Lett.*, 485 (1985)
119. E.Nakamura, I.Kuwajima. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2138 (1985)
120. В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, А.В.Барановский. *Биоорг. химия*, **16**, 1700 (1990)
121. V.Khrpach, R.Litvinovskaya, A.Baranovskii. *Mendeleev Commun.*, 117 (1992)
122. J.R.Donaybauer, A.M.Greaves, T.C.McMorris. *J. Org. Chem.*, **49**, 2833 (1984)
123. T.Kametani, M.Kigawa, M.Tsubuki, T.Honda. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1503 (1988)
124. T.Kametani, K.Keino, M.Kigawa, M.Tsubuki, T.Honda. *Tetrahedron. Lett.*, **30**, 3141 (1989)
125. T.Kametani, T.Katoh, M.Tsubuki, T.Honda. *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 7055 (1986)
126. Zhou Wei-Shan, Biao Jiang, Xin-fu Pan. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 612 (1989)
127. S.Fung, J.B.Siddall. *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6580 (1980)
128. В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, А.В.Барановский. *Химия природ. соединений*, 143 (1992)
129. M.Anastasia, P.Allevi, P.Ciuffreda, A.Fieccchi, A.Scala. *J. Org. Chem.*, **49**, 4297 (1984)
130. Пат. 5899461 Япония; *Chem. Abstr.*, **99**, 158724t (1983)
131. P.M.Wovkulich, F.Bacelos, A.D.Batcho, J.F.Sereno, E.G.Baggiolini, B.M.Hennessy, M.R.Uskokovic. *Tetrahedron*, **40**, 2283 (1984)
132. T.G.Baggiolini, J.A.Iacobelli, B.M.Hennessy, A.D.Batcho, P.M.Wovkulich, M.R.Uskokovic. *J. Org. Chem.*, **51**, 3098 (1986)
133. E.G.Baggiolini, B.M.Hennessy, A.D.Batcho, J.F.Sereno, P.M.Wovkulich, M.R.Uskokovic. *Croat. Chem. Acta*, **58** (Special Issue), 757 (1985)

STEROIDS WITH HETEROCYCLIC RING IN SIDE CHAIN. SYNTHESIS AND TRANSFORMATIONS

A.V.Baranovskii, R.P.Litvinovskaya, V.A.Khrpach

*Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of Belarus'
5/2 Zhodinskaya St., 220141 Minsk, Belarus'*

This report is a review of the recent literature on the synthesis of steroids containing heterocyclic side chains. Synthetic routes to open side chains of natural steroids, such as ecdysteroids, brassinosteroids, vitamin D metabolites etc, using heterocyclic compounds are illustrated.

Bibliography – 133 references.

Received April 20, 1993