

Р. П. Литвиновская, Н. В. Коваль, В. А. Хрипач

### СИНТЕЗ ПРОВИТАМИНОВ D, СОДЕРЖАЩИХ ИЗОКСАЗОЛИНОВЫЙ ЦИКЛ В БОКОВОЙ ЦЕПИ

Впервые осуществлен синтез 20-изоксазолинилстероидов, содержащих 5,7-диэновую группировку, путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к  $\Delta^{22}$ -стероидам, приводящего к 20-изоксазолин-5'-илстероидам, либо стероидных 22-нитрилоксидов к низкомолекулярным диполярофилам, дающего 20-изоксазолин-3'-илстероиды.

Ранее нами описаны стероидные соединения, содержащие изоксазолиновый цикл в боковой цепи [1—3]. Интерес к этим производным обусловлен рядом причин. Во-первых, мы показали, что они являются удобными интермедиатами синтеза таких природных полиоксистероидов, как брассиностероиды [4], экдизоны [5], сапогенины морских организмов [6] и др. Во-вторых, эти соединения могут представлять интерес сами по себе как перспективная основа препаратов для фармакологии и сельского хозяйства. В частности, некоторые представители этой серии стероидов обладают рострегулирующей активностью в отношении растений [7].

Разрабатывая новый подход к синтезу метаболитов витаминов группы D и их активных аналогов, мы использовали в нем интермедиаты указанного выше типа и получили провитамины группы D с изоксазолиновым циклом в боковой цепи [8]. Условия введения гетероцикла нитрилоксидным методом и наличие у него скрытой функционализации, которая может быть реализована в различных формах, создают широкие возможности для модификации как основного углеродного скелета, так и боковой цепи.

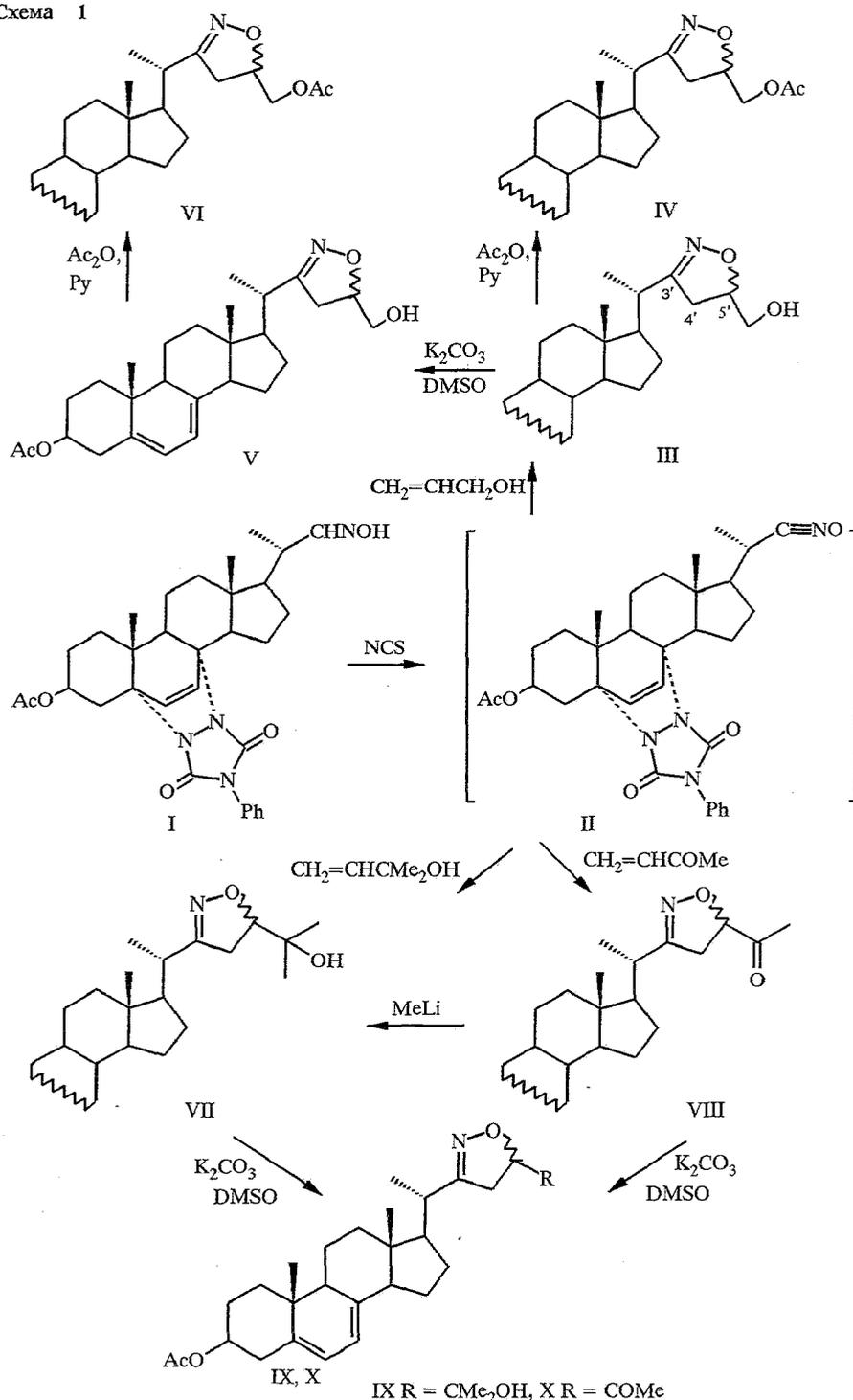
В развитии этих исследований в настоящей работе приведены примеры синтеза провитаминов группы D с изоксазолиновым циклом в боковой цепи, который осуществлялся двумя путями. Первый основан на использовании стероидного нитрилоксида и низкомолекулярных олефинов в качестве диполярофилов (см. схему 1). Второй путь включает применение  $\Delta^{22}$ -стероида как диполярофила в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с низкомолекулярными нитрилоксидами (см. схему 2).

Взаимодействие генерируемого из оксима (I) [8] стероидного нитрилоксида (II) с аллильным спиртом приводит к 20-изоксазолин-3'-илстероиду (III). В спектре ПМР последнего присутствуют характерные сигналы метиленовых протонов при атоме C(4') и метинового протона при атоме C(5') в виде мультиплетов с центрами при 2,86 и 4,64 м. д. соответственно, а также мультиплетный сигнал двух протонов гидроксиметиленовой группировки в области 3,60...3,80 м. д. Ацетилированием соединения III получено диацетоксипроизводное (IV), в спектре ПМР которого по сравнению с исходным моноацетатом имеется второй сигнал протонов ацетильной группы при 2,10 м. д., а в ИК спектре отсутствует полоса валентных колебаний гидроксильной группы и форма полос в области колебаний группы C=O усложнена.

Полученные данные ПМР, а также поведение при хроматографировании на силикагеле в тонком слое изоксазолинилстероида III и его производного IV свидетельствуют об образовании одного региоизомера (только изоксазолин-3'-илстероида), но не позволяют сделать вывод об эпимерном составе по атому C(5') продукта III.

Проведенные химические трансформации соединения III позволили установить, что 1,3-диполярное циклоприсоединение стероидного нитрилоксида и аллильного спирта происходит с образованием двух эпимеров примерно в равном соотношении. Так, снятие защитной

Схема 1



группировки, происходящее при кипячении аддукта III с углекислым калием в ДМСО, привело к 5,7-диеновому производному (V), ацелированием которого получен продукт (VI). В спектре ПМР последнего отчетливо проявляются различия эпимерных соединений, особенно характерные для сигналов протонов 21-метильной группы (два дублета при 1,19 и 1,21 м. д., суммарная интенсивность которых соответствует трем протонам) и ацетильной группы (два синглета при 2,10 и 2,12 м. д. также соответствующие трем протонам).

Реализация указанной выше схемы получения 20-изоксазолин-3'-ил-стероидов исходя из оксима I с использованием в качестве диполярофила 2-метил-3-бутен-2-ола позволила получить изоксазолин (VII), а метилвинилкетона — изоксазолин (VIII). При этом оказалось, что спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  аддукта VII содержит двойной набор сигналов атомов  $\text{C}_{(16)}$ ,  $\text{C}_{(17)}$ ,  $\text{C}_{(3')}$ ,  $\text{C}_{(4')}$  и  $\text{C}_{(5')}$ , что указывает на смесь двух 3'-эпимеров. Таким образом был найден метод, позволяющий контролировать эпимерный состав смеси. Путем тщательного деления на колонке с силикагелем выделены и охарактеризованы индивидуальные эпимеры соединения VII. Следует отметить, что данные спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  для 5,7-диена (IX), полученного после снятия триазиолиновой защиты в аддукте VII, позволили и в этом случае обнаружить наличие двух эпимеров (в спектре присутствуют двойные сигналы атомов  $\text{C}_{(16)}$ ,  $\text{C}_{(17)}$ ,  $\text{C}_{(4')}$  и  $\text{C}_{(5')}$ ).

Особого внимания заслуживает синтез изоксазолина VIII, образование которого происходит при использовании в качестве диполярофила метилвинилкетона. Во-первых, это циклоприсоединение протекает значительно быстрее обычного (уже через 40...45 мин практически отсутствует исходный стероид), приводя к смеси диастереомеров, а, во-вторых, наличие реакционноспособной 5'-ацильной группы в полученном продукте открывает перспективы синтеза многих производных. Мы продемонстрировали это на примере присоединения метиллития и образования спирта VII, полученного также прямым присоединением олефина к стероидному нитрилоксиду II.

Снятие триазиолиновой защиты в соединениях VII и VIII (регенерация 5,7-диеновой группировки) проводилось как и в случае аддукта III и привело к провитаминам группы D, модифицированным изоксазолиновым циклом в боковой цепи, IX и X соответственно.

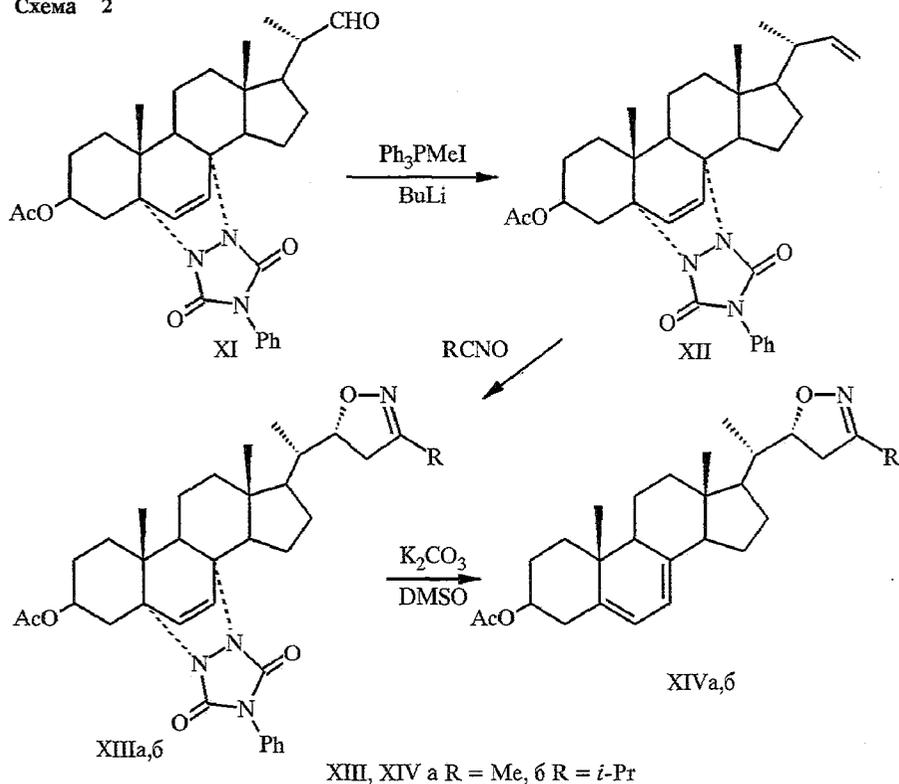
Метод синтеза изоксазолин-5'-ил-стероидов [1], основанный на присоединении низкомолекулярных нитрилоксидов к стероидным олефинам, мы использовали для получения из альдегида XI соединения XII [9], в котором 5,7-диеновая группировка защищена превращением в триазиолиновый фрагмент. Как оказалось, течение реакции и состав эпимерных продуктов в последнем случае отличается от наблюдавшихся ранее. Так, присоединение ацетонитрилоксида протекает неполно, в результате чего с выходом 42% образуется аддукт (XIIIa) и остается 26% непрореагировавшего олефина. При использовании в качестве диполя изобутиронитрилоксида присоединение идет медленно, требует дополнительного количества нитрилоксида и с выходом 63% образуется изоксазолинилстероид (XIIIб) в виде одного эпимера. Этот результат с точки зрения стереонаправленности является довольно неожиданным, поскольку в случае незамещенных в цикле В  $\Delta^2$ -стероидов обычно наблюдается образование двух 5'-эпимеров [9].

Такое протекание циклоприсоединения нитрилоксидов к стероидным олефинам отмечено впервые и может быть объяснено либо стерическими затруднениями, вызванными наличием объемной защитной группировки, либо связыванием последней с нитрилоксидом, что приводит к некоторому снижению выхода продуктов. Более того, в обоих случаях отмечено образование только 5'-(R)-эпимера, что говорит о доступности подхода нитрилоксида к стероидному олефину только с одной стороны плоскости двойной связи.

Регенерация 5,7-диеновой группировки в случае стероидов XIIIa,б путем кипячения в тетрагидрофуране в присутствии алюмогидрида лития [10] приводит к расщеплению изоксазолинового цикла и другим побочным реакциям. Хорошие результаты (выход до 80%), как и для рассмотренных выше изоксазолин-3'-ил-стероидов, дает метод обработки аддуктов XIIIa,б безводным карбонатом калия в диметилсульфоксиде при 120 °C, приводящий к диенам (XIVa,б).

Таким образом, получен ряд новых провитаминов группы D, которые могут стать удобными интермедиатами синтеза известных метаболитов и их аналогов, содержащих изоксазолиновый цикл в боковой цепи, или продуктов их превращений.

Схема 2



### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  — на спектрометре AC-200 Bruker с рабочей частотой 200 МГц в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС. УФ спектры сняты на приборе Spereord M-400 в метаноле. Масс-спектры получены на приборе Shimadzu в системе прямого ввода с нагревом  $20^\circ/\text{мин}$  от  $30^\circ$  до  $350^\circ\text{C}$  при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Протекание реакций контролировали ТСХ на пластинках Merk (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>). Для препаративной хроматографии использовали силикагель 40/100  $\mu$  (Сhemapol) или 40/60  $\mu$  (Kieselgel 60, Merk).

Реакция 1,3-дипольного циклоприсоединения стероидного нитрилоксида II и низкомолекулярных олефинов. К суспензии 0,536 ммоль N-хлорсукцинимида в 1 мл хлороформа и 0,002 мл пиридина добавляют раствор 0,178 ммоль оксима I в 1 мл хлороформа, перемешивают 20 мин до образования прозрачного раствора, затем последовательно добавляют 3,676 ммоль олефина и по каплям — раствор 0,539 ммоль триэтиламина в 7 мл хлороформа. Реакционную массу выдерживают сутки при комнатной температуре, затем промывают водой. Органический слой сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют, растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент см. ниже).

(5 $\xi$ )-20-(5'-Гидрокси-3'-ил)-3 $\beta$ -ацетокси-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(3'',5''-диоксо-4''-фенил-1'',2'',4''-триазолидин)прегн-6-ен (III). По описанной методике из 0,1 г оксима I и 0,25 мл аллилового спирта (элюент толуол—этилацетат, 3 : 1) получают 0,080 г (72,7%) изоксазолина III в виде масла. Спектр ПМР: 0,89 (3H, с, 18-Me); 1,01 (3H, с, 19-Me); 1,18 (3H, д,  $J = 7$  Гц, 21-Me); 2,04 (3H, с, OAc); 2,86 (2H, м, 4'-H); 3,60 (2H, м, CH<sub>2</sub>O); 4,65 (1H, м, 5'-H); 5,46 (1H, м, 3-H); 6,27 и 6,44 (2H, два д,  $J = 8,5$  Гц, 6- и 7-H); 7,42 м. д. (5H, м, Ph). ИК спектр (пленка): 3420, 1745, 1710, 1250  $\text{cm}^{-1}$ . Найдено, %: C 68,70; H 7,08; N 9,00. C<sub>35</sub>H<sub>44</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 68,15; H 7,19; N 9,08.

(5 $\xi$ )-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(5'-ацетилизоксазолин-3'-ил)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(3'',5''-диоксо-4''-фенил-1'',2'',4''-триазолидин)прегн-6-ен (VIII). Аналогично соединению III из 0,1 г оксима I и 0,15 мл (1,802 ммоль) метилвинилкетона (элюент толуол—этилацетат, 6 : 1) получают 0,1 г (89%) изоксазолина VIII в виде масла. Спектр ПМР: 0,78 (3H, с, 18-Me); 0,92 (3H, с, 19-Me); 1,10 (3H, д,  $J = 7$  Гц, 21-Me); 1,98 (3H, с, 3-OAc); 2,18 и 2,22 (3H, два с, 5'-Ac); 3,06 (2H, м, 4'-H); 4,72 (1H,

м, 5'-Н); 5,38 (1Н, м, 3-Н); 6,17 и 6,33 (2Н, два д,  $J = 8,5$  Гц, 6- и 7-Н); 7,42 м. д. (5Н, м, Ph). ИК спектр (пленка): 1750, 1710, 1250  $\text{см}^{-1}$ . Найдено, %: С 68,69; Н 7,09; N 8,76.  $\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 68,77; Н 7,05; N 8,91.

(5 $\xi$ )-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(5'-гидроксиизопропаргиллизоксазолин-3'-ил)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(3'',5''-диоксо-4''-фенил-1'',2'',4''-триазолидин)прегн-6-ен (VII). А. Из 0,5 г (0,892 ммоль) оксима I и 1,87 мл (17,89 ммоль) 2-метил-3-бутен-2-ола по методике синтеза и выделения соединения III получают 0,51 г (88,7%) изоксазолина VII в виде маслянистых кристаллов.

Б. Раствор 0,05 г (0,0795 ммоль) кетона VIII в 15 мл ТГФ охлаждают в токе азота до  $-60^\circ\text{C}$ , добавляют 0,2 мл (0,28 ммоль) 1,4 М раствора метиллития в эфире и реакционную массу перемешивают 10 мин. Затем добавляют насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат сульфатом натрия, фильтруют, растворитель упаривают, остаток ацетируют. Из полученной маслообразной массы хроматографией на колонке с силикагелем (элюент толуол—этилацетат, 5 : 1) выделяют 0,02 г (39%) исходного кетона VIII и 0,018 г (36%) изоксазолина VII в виде маслянистых кристаллов. Продукт VII. Спектр ПМР: 0,89 (3Н, с, 18-Ме); 1,02 (3Н, с, 19-Ме); 1,16...1,30 (9Н, м, 21-Ме и  $\text{CMe}_2\text{OH}$ ); 2,03 (3Н, с, ОАс); 2,84 (2Н, м, 4'-Н); 4,36 (2Н, м, 5'-Н); 5,47 (1Н, м, 3-Н); 6,27 и 6,43 (2Н, два д,  $J = 8,5$  Гц, 6- и 7-Н); 7,42 м. д. (5Н, м, Ph). ИК спектр (пленка): 3430, 1755, 1745, 1705, 1250  $\text{см}^{-1}$ . УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 256 (3689). Найдено, %: С 68,87; Н 7,54; N 8,56.  $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 68,92; Н 7,50; N 8,69.

Смесь изомеров изоксазолина VII разделяют на колонке с силикагелем (элюент толуол—этилацетат, 3 : 1) и выделяют небольшие количества двух индивидуальных эпимеров в виде маслянистых кристаллов.

Для менее полярного эпимера VII спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 13,1 ( $\text{C}_{(18)}$ ); 17,5 ( $\text{C}_{(19)}$ ); 18,3 и 18,5 ( $\text{CMe}_2\text{OH}$ ); 21,3 ( $\text{C}_{(21)}$ ); 22,3 ( $\text{C}_{(11)}$ ); 23,4 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 24,6 ( $\text{COCH}_3$ ); 25,9 ( $\text{C}_{(15)}$ ); 26,7 ( $\text{C}_{(20)}$ ); 27,0 ( $\text{C}_{(16)}$ ); 30,9 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 33,7 ( $\text{C}_{(12)}$ ); 34,1 ( $\text{C}_{(4')}$ ); 38,2 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 41,1 ( $\text{C}_{(10)}$ ); 44,0 ( $\text{C}_{(13)}$ ); 49,4 ( $\text{C}_{(9)}$ ); 52,4 ( $\text{C}_{(17)}$ ); 52,8 ( $\text{C}_{(14)}$ ); 64,7 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 65,3 ( $\text{C}_{(8)}$ ); 70,4 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 71,0 ( $\text{CMe}_2\text{OH}$ ); 86,1 ( $\text{C}_{(5')}$ ); 126,2, 127,8, 128,8, 131,6 (Ph;  $\text{C}_{(7)}$ ); 135,5 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 146,6 ( $\text{NC=O}$ ); 149,0 ( $\text{NC=O}$ ); 163,4 ( $\text{C=N}$ ); 170,0 м. д. ( $\text{COCH}_3$ ).

Для более полярного эпимера VII спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 13,1 ( $\text{C}_{(18)}$ ); 17,5 ( $\text{C}_{(19)}$ ); 18,3 и 18,5 ( $\text{CMe}_2\text{OH}$ ); 21,3 ( $\text{C}_{(21)}$ ); 22,3 ( $\text{C}_{(11)}$ ); 23,4 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 24,6 ( $\text{COCH}_3$ ); 25,9 ( $\text{C}_{(15)}$ ); 26,4 ( $\text{C}_{(20)}$ ); 26,9 ( $\text{C}_{(16)}$ ); 30,9 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 33,7 ( $\text{C}_{(12)}$ ); 34,3 ( $\text{C}_{(4')}$ ); 38,2 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 41,1 ( $\text{C}_{(10)}$ ); 44,1 ( $\text{C}_{(13)}$ ); 49,4 ( $\text{C}_{(9)}$ ); 52,2 ( $\text{C}_{(17)}$ ); 52,8 ( $\text{C}_{(14)}$ ); 64,7 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 65,3 ( $\text{C}_{(8)}$ ); 70,4 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 71,0 ( $\text{CMe}_2\text{OH}$ ); 86,2 ( $\text{C}_{(5')}$ ); 126,1, 127,8, 128,2, 128,8, 131,6 (Ph;  $\text{C}_{(7)}$ ); 135,4 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 146,6 ( $\text{NC=O}$ ); 149,0 ( $\text{NC=O}$ ); 163,3 ( $\text{C=N}$ ); 170,0 м. д. ( $\text{COCH}_3$ ).

1,3-Диполярное циклоприсоединение 22-ен-стероида XII с низкомолекулярными нитрилоксидами. (5'R)-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(3'-метиллизоксазолин-5'-ил)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(3'',5''-диоксо-4''-фенил-1'',2'',4''-триазолидин)прегн-6-ен (XIIIa). К суспензии 0,084 г (0,644 ммоль) N-хлор-сукцинимид в 1 мл хлороформа и 0,002 мл пиридина добавляют 0,04 мл (0,657 ммоль) ацетальдоксима и перемешивают 20 мин до образования прозрачного раствора. Затем приливают раствор 0,07 г (0,129 ммоль) олефина XII в 1 мл хлороформа и после непродолжительного перемешивания по каплям добавляют 0,09 мл (0,647 ммоль) триэтиламина в 6 мл хлороформа. Полученную массу перемешивают 2 ч, далее к ней последовательно добавляют 0,026 г (0,195 ммоль) N-хлорсукцин-имид в 0,5 мл хлороформа, содержащего каплю пиридина, 0,012 мл (0,197 ммоль) ацетальдоксима и по каплям в течение 3 ч — 0,03 мл (0,194 ммоль) триэтиламина в 3 мл хлороформа. Реакционную смесь выдерживают 24 ч при комнатной температуре, затем промывают водой, органический слой сушат сульфатом натрия и упаривают. Из остатка хроматографией на колонке с силикагелем (элюент толуол—этилацетат, 5 : 1) выделяют 0,018 г (25,7%) исходного олефина XII и 0,032 г (41,4%) аддукта XIIIa. Спектр ПМР продукта XIIIa: 0,84 (3Н, с, 18-Ме); 0,90 (3Н, д,  $J = 7$  Гц, 21-Ме); 1,00 (3Н, с, 19-Ме); 1,97 (3Н, с, 3'-Ме); 2,02 (3Н, с, Ас); 2,68 (2Н, д,  $J = 10$  Гц, 4'-Н); 3,22 (1Н, д, 9-Н); 4,68 (1Н, м, 3-Н); 5,46 (1Н, м, 5'-Н); 6,27 и 6,42 (2Н, два д,  $J = 8,5$  Гц, 6- и 7-Н); 7,44 м. д. (5Н, м, Ph). ИК спектр (пленка): 1755, 1740, 1705, 1250  $\text{см}^{-1}$ . Найдено, %: С 69,74; Н 7,60; N 9,23.  $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 69,98; Н 7,38; N 9,33.

(5'R)-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(3'-изопропиллизоксазолин-5'-ил)-5 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(3'',5''-диоксо-4''-фенил-1'',2'',4''-триазолидин)прегн-6-ен (XIIIб). По указанной для соединения XIIIa методике из 0,135 г (1,011 ммоль) олефина XII и 0,88 г (1,011 ммоль) изобутиронитрилоксида получают 0,08 г (63%) изоксазолина XIIIб в виде масла и выделяют 0,01 г (9%) исходного олефина. Спектр ПМР продукта XIIIб: 0,84 (3Н, с, 18-Ме); 0,88 (3Н, д,  $J = 7$  Гц, 21-Ме); 1,01 (3Н, с, 19-Ме); 1,15 и 1,17

(6H, два д,  $\text{CHMe}_2$ ); 2,02 (3H, с, Ac); 2,69 (2H, д, д,  $^1J=3$ ,  $^2J=10$  Гц, 4'-H); 3,22 (1H, д, д, 9-H); 4,65 (1H, м, 3-H); 5,46 (1H, м, 5'-H); 6,27 и 6,42 (2H, два д,  $J=8,5$  Гц, 6- и 7-H); 7,42 м. д. (5H, м, Ph). ИК спектр (пленка): 1755, 1740, 1710, 1250  $\text{см}^{-1}$ . Найдено, %: C 70,45; H 7,70; N 8,80.  $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 70,67; H 7,69; N 8,91.

**Регенерирование 5,7-диеновой группировки.** К раствору 0,057 ммоль триазолинового производного в 3,5 мл диметилсульфоксида добавляют 0,072 ммоль безводного карбоната калия. Реакционную смесь выдерживают в токе азота при 120 °С в течение 7 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют 0,5% раствором соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат безводным сульфатом натрия, растворитель упаривают. Из остатка хроматографией на колонке с силикагелем (элюент см. ниже) выделяют соответствующий 5,7-диен.

**(5 $\xi$ )-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(5'-гидрокси метилизоксазолин-3'-ил)прегна-5,7-диен (V).** По указанной выше методике из 0,035 г (0,057 ммоль) соединения III с использованием 0,01 г карбоната калия получают (элюент толуол—этилацетат, 4 : 1) 0,017 г (67,8%) 5,7-диена V в виде масла. Спектр ПМР: 0,69 (3H, с, 18-Me); 0,96 (3H, с, 19-Me); 1,19 (3H, д,  $J=7$  Гц, 21-Me); 2,04 (3H, с, Ac); 2,90 (2H, м, 4'-H); 3,55 и 3,78 (2H, два м,  $\text{CH}_2\text{O}$ ); 4,67 (2H, м, 5'- и 3'-H); 5,41 и 5,59 (2H, два д,  $J=8,5$  Гц, 6- и 7-H). ИК спектр (пленка): 3400, 1740, 1665, 1255  $\text{см}^{-1}$ . Найдено, %: C 67,10; H 8,05; N 11,46.  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 67,05; H 8,13; N 11,58.

**(5 $\xi$ )-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(5'-гидрокси изопропилизоксазолин-3'-ил)прегна-5,7-диен (IX).** По указанной методике из 0,11 г (0,171 ммоль) соединения VII (элюент толуол—этилацетат, 7 : 1) получают 0,067 г (83,6%) продукта IX в виде смеси двух эимеров. Спектр ПМР: 0,68 (3H, с, 18-Me); 0,98 (3H, с, 19-Me); 1,16...1,36 (9H, м, 21-Me и  $\text{CMe}_2\text{OH}$ ); 2,00 (3H, с, Ac); 2,90 (2H, м, 4'-H); 4,34 (2H, м, 5'-H); 4,70 (1H, м, 3'-H); 5,40 и 5,57 м. д. (2H, два д,  $J=8,5$  Гц, 6- и 7-H). ЯМР  $^{13}\text{C}$ : 11,7 ( $\text{C}_{(18)}$ ); 16,2 ( $\text{C}_{(19)}$ ); 18,3 и 18,4 ( $\text{CMe}_2\text{OH}$ ); 21,0 ( $\text{C}_{(11)}$ ); 21,4 ( $\text{C}_{(21)}$ ); 23,0 ( $\text{C}_{(15)}$ ); 24,6 ( $\text{COCH}_3$ ); 27,6 и 27,7 ( $\text{C}_{(16)}$ ); 28,0 ( $\text{C}_{(2)}$ ); 34,4 и 34,6 ( $\text{C}_{(4')}$ ); 35,8 ( $\text{C}_{(20)}$ ); 36,6 ( $\text{C}_{(4)}$ ); 37,1 ( $\text{C}_{(10)}$ ); 37,9 ( $\text{C}_{(1)}$ ); 39,1 ( $\text{C}_{(12)}$ ); 43,1 ( $\text{C}_{(13)}$ ); 45,9 ( $\text{C}_{(9)}$ ); 52,8 и 52,9 ( $\text{C}_{(17)}$ ); 54,4 ( $\text{C}_{(14)}$ ); 71,0 и 71,1 ( $\text{CMe}_2\text{OH}$ ); 72,7 ( $\text{C}_{(3)}$ ); 85,97 и 86,02 ( $\text{C}_{(5')}$ ); 116,8 ( $\text{C}_{(7)}$ ); 120,1 ( $\text{C}_{(6)}$ ); 138,8 и 138,9 ( $\text{C}_{(5)}$ ); 140,5 ( $\text{C}_{(8)}$ ); 163,7 ( $\text{C}=\text{N}$ ); 170,5 м. д. ( $\text{COCH}_3$ ). ИК спектр (KBr): 3485, 1730, 1710, 1640, 1255  $\text{см}^{-1}$ . УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ): 270 (9317), 280 (9528), 292 (5296). Найдено, %: C 74,10; H 9,16; N 2,87.  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 74,16; H 9,23; N 2,98.

**(5 $\xi$ )-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(5'-ацетилизоксазолин-3'-ил)прегна-5,7-диен (X).** По указанной методике из 0,05 г (0,080 ммоль) соединения VIII (элюент толуол—этилацетат, 24 : 1) получают 0,01 г (27,7%) 5,7-диена X в виде масла. Спектр ПМР: 0,68 (3H, с, 18-Me); 0,91 (3H, с, 19-Me); 1,18 (3H, д,  $J=7$  Гц, 21-Me); 2,05 (3H, с, OAc); 2,32 (3H, д, Ac); 3,13 (2H, м, 4'-H); 4,78 (2H, м, 5'- и 3'-H); 5,40 и 5,58 м. д. (2H, два д,  $J=8,5$  Гц, 6- и 7-H). ИК спектр (пленка): 1740, 1670, 1255  $\text{см}^{-1}$ . Найдено, %: C 74,20; H 8,59; N 3,00.  $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 74,14; H 8,67; N 3,09.

**(5'R)-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(3'-метилизоксазолин-5'-ил)прегна-5,7-диен (XIVa).** По указанной методике из 0,04 г (0,067 ммоль) триазолидинового аддукта XIIIa (элюирующая смесь толуол—этилацетат, 7 : 1) получают 0,02 г (71%) 5,7-диена XIVa. Спектр ПМР: 0,66 (3H, с, 18-Me); 0,90 (3H, д,  $J=7$  Гц, 21-Me); 0,96 (3H, с, 19-Me); 1,97 (3H, с, 3'-Me); 2,04 (3H, с, Ac); 2,72 (2H, д,  $J=10$  Гц, 4'-H); 4,70 (2H, м, 5'- и 3'-H); 5,41 и 5,59 м. д. (2H, два д,  $J=8,5$  Гц, 6- и 7-H). ИК спектр (пленка): 1740, 1255  $\text{см}^{-1}$ . Найдено, %: C 76,12; H 9,70; N 3,14.  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 76,20; H 9,24; N 3,29.

**(5'R)-3 $\beta$ -Ацетокси-20-(3'-изопропилизоксазолин-5'-ил)прегна-5,7-диен (XIVb).** По указанной методике из 0,04 г (0,064 ммоль) триазолидинового аддукта XIIIb (элюент толуол—этилацетат, 7 : 1) получают 0,023 г (80%) 5,7-диена XIVb. Спектр ПМР: 0,65 (3H, с, 18-Me); 0,89 (3H, д,  $J=7$  Гц, 21-Me); 0,96 (3H, с, 19-Me); 1,18 (6H, д,  $J=7$  Гц,  $\text{CHMe}_2$ ); 2,04 (3H, с, Ac); 2,72 (2H, д,  $J=10$  Гц, 4'-H); 4,70 (2H, м, 3'- и 3'-H); 5,40 и 5,58 (2H, два д,  $J=8,5$  Гц, 6- и 7-H). ИК спектр (пленка): 1740, 1255  $\text{см}^{-1}$ . Найдено, %: C 76,49; H 9,51; N 3,13.  $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 76,78; H 9,55; N 3,09.

**Ацетилирование стероидных спиртов.** К раствору 0,2 ммоль стероидного спирта в 1 мл пиридина по каплям добавляют 0,5 мл уксусного ангидрида. Реакционную смесь выдерживают 18...20 ч при комнатной температуре, далее обрабатывают водой (10 мл) и экстрагируют эфиром. Экстракт промывают 0,5% водным раствором соляной кислоты до нейтральной реакции, сушат безводным сульфатом натрия и растворитель упаривают. Остаток растворяют в небольшом количестве хлороформа, очищают фильтрованием через слой силикагеля, затем хроматографией на колонке с силикагелем (элюент см. ниже) выделяют ацетоксипроизводное.

(5'ξ)-3β-Ацетокси-5α,8α-(3'',5''-диоксо-4''-фенил-1'',2'',4''-триазолидин)-20-(5'-ацетоксиметилизоксазолин-3'-ил)прегн-6-ен (IV). По указанной методике ацетилирования из 0,02 г (0,032 ммоль) соединения III (элюент гексан—этилацетат, 1 : 1) получают 0,015 г (70%) диацетата IV в виде масла. Спектр ПМР: 0,88 (3H, с, 18-Me); 1,01 (3H, с, 19-Me); 1,18 (3H, д, J = 7 Гц, 21-Me); 2,04 (3H, с, Ac); 2,10 (3H, с, Ac); 2,86 (2H, м, 4'-H); 4,09 (2H, м, CH<sub>2</sub>O); 4,77 (1H, м, 5'-H); 5,46 (1H, м, 3-H); 6,26 и 6,42 (2H, два д, J = 8,5 Гц, 6- и 7-H); 7,42 м. д. (5H, м, Ph). ИК спектр (пленка): 1745, 1705, 1700, 1250 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: C 67,50; H 7,10; N 8,35. C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 67,46; H 7,04; N 8,50.

(5'ξ)-3β-Ацетокси-20-(5'-ацетоксиметилизоксазолин-3'-ил)прегна-5,7-диен (VI). Ацетилированием 0,017 г соединения V по описанной выше методике (элюент толуол—этилацетат, 9 : 1) получают 0,012 г (64,5%) диацетата VI в виде масла. Спектр ПМР: 0,70 (3H, с, 18-Me); 0,97 (3H, с, 19-Me); 1,19 (1,5H, д, J = 7 Гц, 21-Me); 1,21 (1,5H, д, J = 7 Гц, 21-Me); 2,06 (3H, с, Ac); 2,10 и 2,12 (3H, два с, CH<sub>2</sub>OAc); 2,78 (1H, м, 4'-H); 3,02 (1H, м, 4'-H); 4,10 (2H, м, CH<sub>2</sub>O); 4,74 (2H, м, 5'- и 3-H); 5,42 и 5,60 м. д. (2H, два д, J = 8,5 Гц, 6- и 7-H). ИК спектр (пленка): 1745, 1740, 1255, 1250 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: C 72,20; H 8,50; N 2,86. C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 72,02; H 8,54; N 2,90.

3β-Ацетокси-5α,8α-(3',5'-диоксо-4'-фенил-1',2',4'-триазолидин)-24-норхолан-6,23-диен (XII). К охлажденной до 0 °С суспензии 0,593 г (1,467 ммоль) иодистого метилтрифенилфосфония в 5 мл тетрагидрофурана добавляют по каплям 0,43 мл (1,29 ммоль) 3 М раствора бутиллития в гексане и полученную массу перемешивают 30 мин в токе аргона (при этом она приобретает лимонно-желтую окраску). Затем добавляют раствор 0,2 г (0,366 ммоль) альдегида XI [8] в 2 мл тетрагидрофурана и перемешивают при комнатной температуре 30 мин. К реакционной смеси добавляют насыщенный раствор хлористого аммония, экстрагируют этилацетатом, экстракт сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Остаток ацетируют как описано выше. Из полученной массы хроматографией на колонке с силикагелем (элюент толуол—этилацетат, 12 : 1) выделяют 0,12 г (60%) энтероида XII в виде масла. Спектр ПМР: 0,81 (3H, с, 18-Me); 0,98 (3H, с, 19-Me); 1,05 (3H, д, J = 7 Гц, 21-Me); 2,02 (3H, с, Ac); 3,22 (1H, д, д, 9-H); 4,90 (2H, м, 23-H); 5,46 (1H, м, 3-H); 5,64 (1H, м, 22-H); 6,24 и 6,42 (2H, два д, J = 8,5 Гц, 6- и 7-H); 7,44 м. д. (5H, м, Ph). ИК спектр (пленка): 1745, 1739, 1250 см<sup>-1</sup>. Найдено, %: C 72,80; H 7,68; N 7,59. C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 72,89; H 7,61; N 7,73.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ (грант № х94-078) и Международной ассоциации содействия кооперации с учеными независимых государств бывшего Советского Союза (грант INTAS-93-3537-Ext).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахрем А. А., Хрипач В. А., Литвиновская Р. П., Барановский А. В. // ЖОрХ. — 1989. — Т. 25. — С. 1901.
2. Хрипач В. А., Литвиновская Р. П., Барановский А. В. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26. — С. 1274.
3. Litvinovskaya R., Drach S., Khrpach V. // Mendeleev Commun. — 1995. — N 6. — P. 215.
4. Хрипач В. А., Литвиновская Р. П., Барановский А. В., Ахрем А. А. // ДАН. — 1991. — Т. 318. — С. 597.
5. Khrpach V. A., Litvinovskaya R. P., Baranovskii A. V. // Mendeleev Commun. — 1992. — N 3. — P. 117.
6. Литвиновская Р. П., Барановский А. В., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1996. — Т. 32. — С. 741.
7. Литвиновская Р. П., Драч С. В., Барановский А. В., Стрельцова В. А., Хрипач В. А. // Вестн АНБ. Сер. биял. наук. — 1996. — № 2. — С. 51.
8. Литвиновская Р. П., Коваль Н. В., Хрипач В. А. // ЖОрХ. — 1997. — Т. 33. — С. 1522.
9. Хрипач В. А., Литвиновская Р. П., Драч С. В. // ЖОрХ. — 1993. — Т. 29. — С. 717.
10. Parish E. J., Miles D. H. // J. Org. Chem. — 1973. — Vol. 38. — P. 1223.