

С. В. Драч, Р. П. Литвиновская, В. А. Хрипач

СТЕРОИДНЫЕ 1,2-ОКСАЗОЛЫ.  
СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

(ОБЗОР)

Обобщены данные по химическому синтезу и биологической активности изоксазольных производных стероидов.

Ключевые слова: изоксазолилстероиды, изоксазолинилстероиды, биологическая активность.

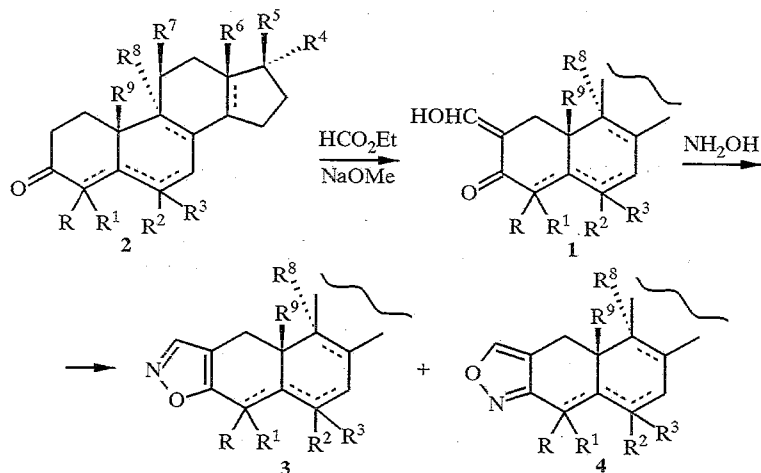
Внимание к стероидным производным оксазола обусловлено тем, что эти соединения оказались интересными с точки зрения биологической активности и, кроме того, являются удобными интермедиатами в синтезе многочисленных полифункциональных соединений [1, 2]. Сравнительно недавно опубликован обзор, посвященный стероидным 1,3-оксазолам [3].

Цель настоящего обзора — обобщение имеющихся сведений о методах синтеза и биологическом действии стероидных производных 1,2-оксазола (изоксазола). Последние можно условно разделить на два типа: соединения, в которых одно из колец стероидного скелета конденсировано с гетероциклом, и стероиды, содержащие изоксазольный цикл (или его производные) в боковой цепи.

1. Синтез стероидных изоксазолов  
через  $\alpha$ -гидроксиметилкетоны

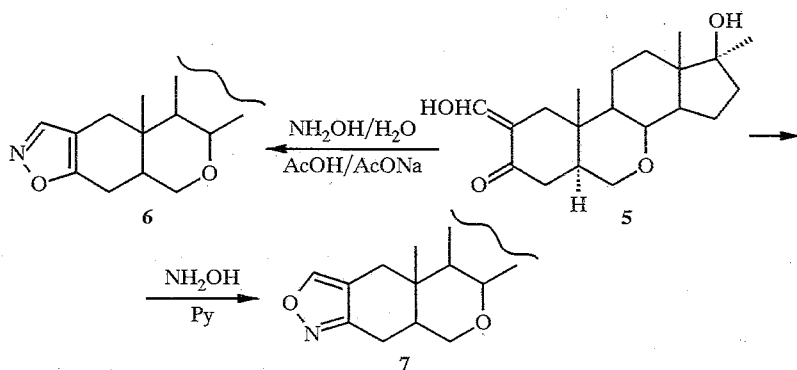
Среди методов синтеза стероидов, конденсированных с изоксазолом, одним из важнейших является взаимодействие  $\alpha$ -гидроксиметилкетонов с гидроксиламином. Таким путем большей частью получены самые изученные к настоящему времени соединения, в которых связь  $C_{(2)}-C_{(3)}$ -стероида является общей с гетероциклом [4—21]. Исходные 2-гидроксиметил-3-кетостероиды (1) легко могут быть синтезированы конденсацией 3-кетостероидов (2) с этилформиатом в присутствии метилата натрия (выходы соединений 50—90%) [7, 13—17].

Детальное изучение реакции гидроксилamina с оксиметилкетонами типа 1 показало, что возможно образование [2,3-*d*]- и [3,2-*c*]изоксазолов 3 и 4 соответственно [4]. Соотношение полученных региомеров при этом зависит от pH среды, используемого растворителя и температуры. Так, из 2-гидроксиметил-17 $\alpha$ -метил-17 $\beta$ -гидроксиандростан-3-она в водно-спиртовом растворе образуется 8% продукта 3 и 82% продукта 4, а в растворе пиридина — 91 и 6% соответственно [4, 18]. Высокий выход [2,3-*d*]изоксазола 3 достигается при проведении реакции с солянокислым гидроксиламином в уксусной кислоте или спиртовом растворе в присутствии уксусной кислоты [4, 9, 11, 16, 17, 20]. Отмечено, что при наличии третичной спиртовой группы в молекуле исходного соединения необходимо добавление ацетата натрия. Обнаружена зависимость строения образующегося продукта от характера кислотного компонента применяемой соли гидроксилamina [14]. Так, при взаимодействии 17 $\beta$ -гидроксиэстрадиен-4,9-она-3 с сернокислым гидроксиламином получается [2,3-*d*]изоксазол, а с солянокислым — преимущественно [3,2-*c*]изоксазол.

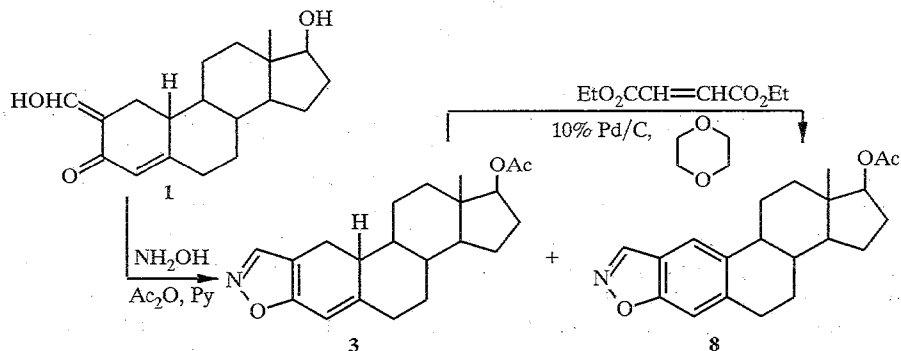


R = H, OH, Me; R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = H, Me; R<sup>4</sup> = H, Me, Et, CH=CH<sub>2</sub>, C≡CHR<sup>10</sup>; R<sup>5</sup> = Me, OH, OMe, OAc, OCOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph; R<sup>4</sup>R<sup>5</sup> = O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O; R<sup>6</sup> = H, Me; R<sup>7</sup> = H, OH; R<sup>8</sup> = H, F; R<sup>9</sup> = H, Me; R<sup>10</sup> = Ph, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F-4, 2-пиридил, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NMe<sub>2</sub>-4, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub>-3

Аналогичные реакции были изучены в ряду 7-оксааналогов стероидов [22]. Присоединением гидросиламина к 2-гидроксиметил-7-оксаандростан-3-ону (5) осуществлен синтез изомерных 7-оксаандростаноизоксазолов, причем [2,3-*d*]изоксазол 6 образуется в водной уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия, а в пиридине получается региомерный [3,2-*c*]изоксазол 7.

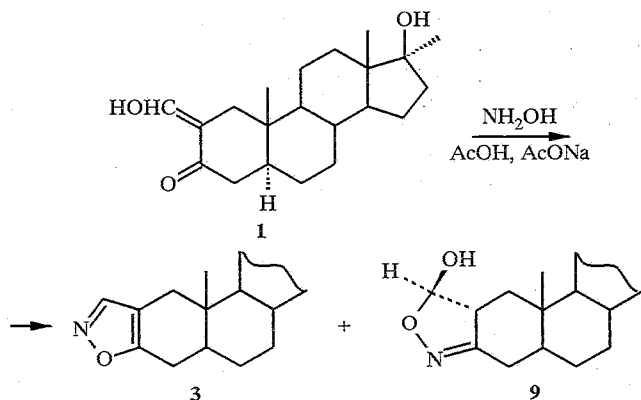


При использовании подобного метода для синтеза [2,3-*d*]изоксазолов 19-норандростанового ряда наблюдался необычный случай диспропорционирования стероидных производных [15].

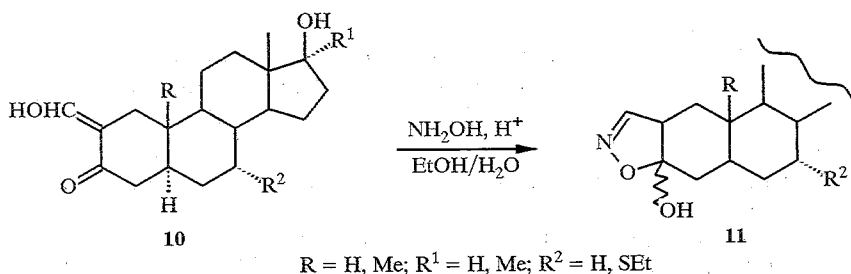


Например, при обработке 2-гидроксиметиленэстра-4-ен-17 $\beta$ -ол-3-она 1 гидроксиламином и последующем ацетилировании кроме целевого изоксазола 3 (выход 35%) был выделен изоксазол 8 — продукт ароматизации кольца А (выход 65%). Аналогичная ароматизация цикла А протекает при действии на [2,3-*d*]изоксазолы типа 3 этилмалеата и 10% Pd/C в кипящем диоксане [23].

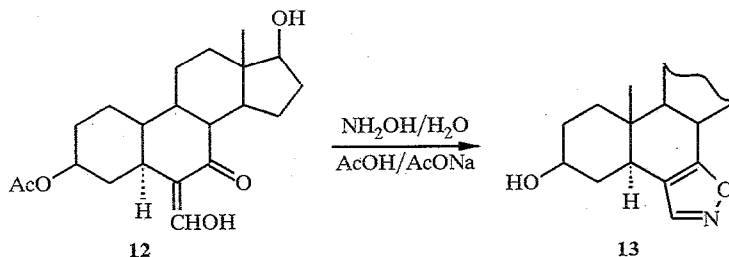
В работе [4] описано присоединение гидроксилamina к 2-гидроксиметилен-3-кетостероиду 1 в этаноле в присутствии ацетата натрия, при этом отмечено образование наряду с [2,3-*d*]стероидоизоксазолом 3 также небольшого количества (выход 15%) [3,2-*c*]-5'-гидрокси- $\Delta^2$ -стероидоизоксазолина 9.



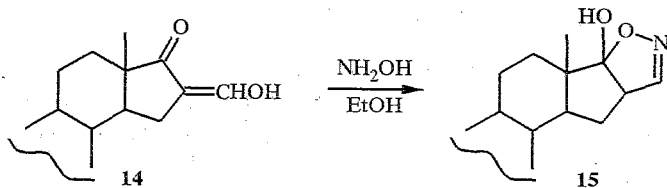
Региомерные продукту 9 изоксазолины 11 были синтезированы из 2-гидроксиметилен-3-кетонов 10 и гидроксилamina при проведении реакции в нейтральном или слабощелочном водно-спиртовом растворе [24, 25].



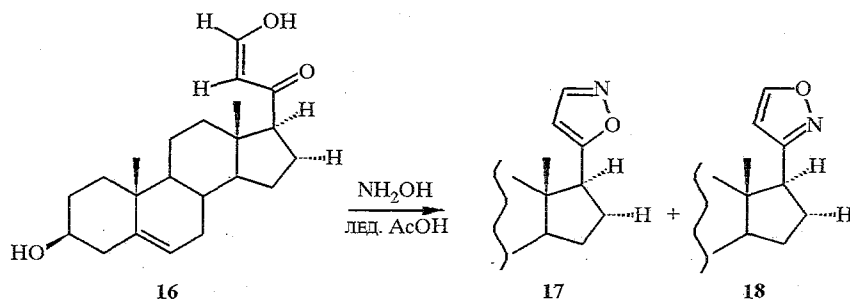
В результате взаимодействия 6-гидроксиметилен-7-кетона 12 с водным раствором гидроксилamina в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия с выходом 45% был получен только [6,7-*d*]стероидоизоксазол 13 [11].



Этот метод оказался удобным и для синтеза некоторых изоксазолинов, конденсированных с молекулой стероида по связи C(16)—C(17). Так, обработка 16-гидроксиметил-17-оксипроизводных 14 андростана и эстрана гидроксиламином в спирте привела к [16,17-*d*]стероидоизоксазолинам 15 с выходами до 70% [26, 27].

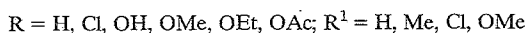
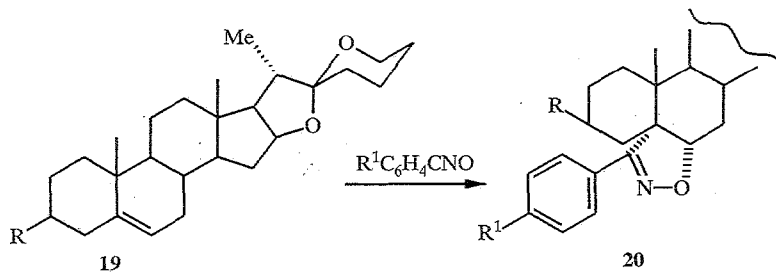


При конденсации 21-формилпроизводного 16 (существующего, главным образом, в keto-енольной форме) с гидроксиламином в ледяной уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия получается 5'-замещенный изоксазол 17. Без ацетата натрия образуется смесь 5'- и 3'-замещенных изоксазолов 17 и 18 соответственно. Реакция 16,17-дегидроаналога соединения 16 с гидроксиламином как в метаноле, так и в ледяной уксусной кислоте, независимо от присутствия или отсутствия ацетата натрия, приводит только к 16,17-дегидроаналогу продукта 17 [28].



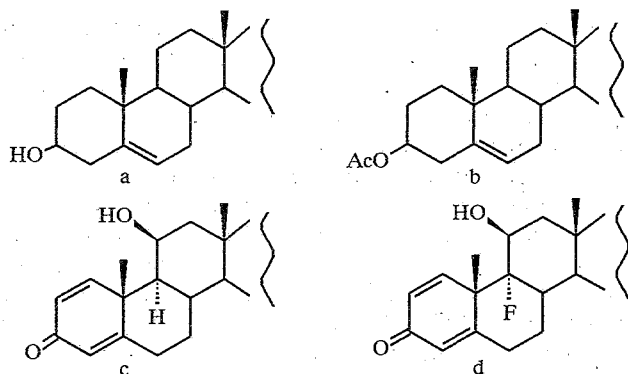
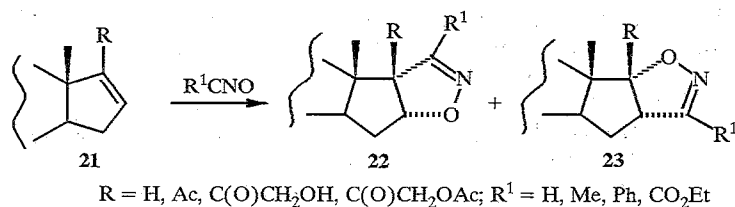
## 2. Синтез стероидных изоксазолов и изоксазолинов методом 1,3-диполярного циклоприсоединения

Одним из важных методов синтеза стероидных изоксазолов и их производных является 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к ненасыщенным связям молекулы стероида. В результате такого присоединения арилнитрилоксидов к производным спирост-5-ена 19 были получены 3'-замещенные [5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ -*d*]стероидоизоксазолины 20 [29]. Реакцию проводили в смеси бензол—эфир, при этом нитрилоксиды генерировали из соответствующих хлорангидридов гидроксамовых кислот действием раствора гидроксида натрия. Выходы продуктов 20 составили 64—90%, причем наиболее высокими они были в случае *n*-метоксибензонитрилоксида. Образование изомерных изоксазолинилстероидов замечено не было.



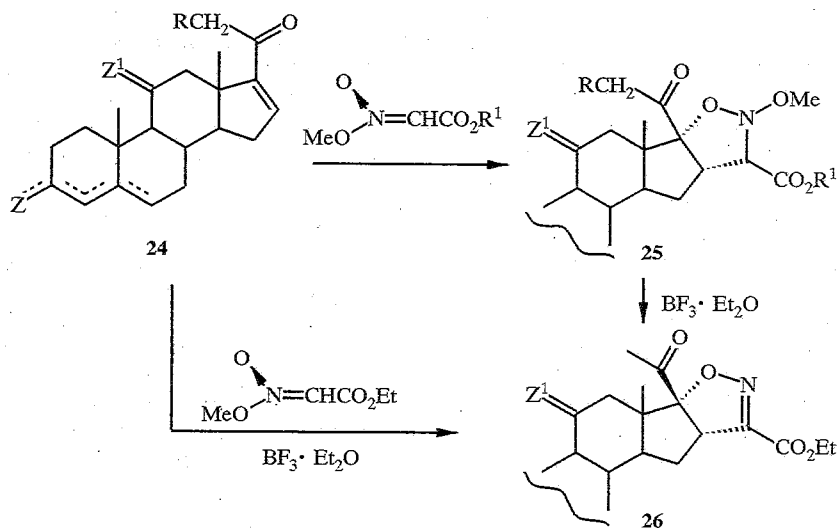
1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к  $\Delta^{16}$ -стероидам протекает неоднозначно. Стереохимия, соотношение изомеров и выходы образующихся продуктов зависят как от заместителя при атоме C(17), так и от природы используемого в реакции нитрилоксида и/или растворителя. Так, синтез 3'-замещенных [17 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -d]стероидоизоксазолинов **22** осуществлен с высокими выходами (82—92%) путем циклоприсоединения нитрилоксидов к  $\Delta^{16}$ -стероидам **21a,b** (R = Ac; R<sup>1</sup> = Me, Ph, CO<sub>2</sub>Et). Генерирование нитрилоксидов при этом осуществлялось из галоидангидридов гидроксамовых кислот [30, 31].

Однако присоединение карбэтоксиформонитрилоксида к  $\Delta^{16}$ -стероиду **21b** (R = Ac) в эфире протекает медленно и приводит к [16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -d]изомеру **23b** (R<sup>1</sup> = EtCO<sub>2</sub>) с выходом 80% [32]. В случае, когда R = C(O)CH<sub>2</sub>OH или C(O)CH<sub>2</sub>OAc, а в качестве растворителя используется ТГФ, выход продукта **23** достигает 97% [33]. Образование [16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -d]стероидоизоксазолинов **23c,d** (R<sup>1</sup> = H) с умеренными выходами (44—45%) было отмечено в реакции присоединения формонитрилоксида в безводном эфире к 1,4,16-прегнатриенам **21c,d** (R = C(O)CH<sub>2</sub>OH) или их 21-ацетоксипроизводным [34].



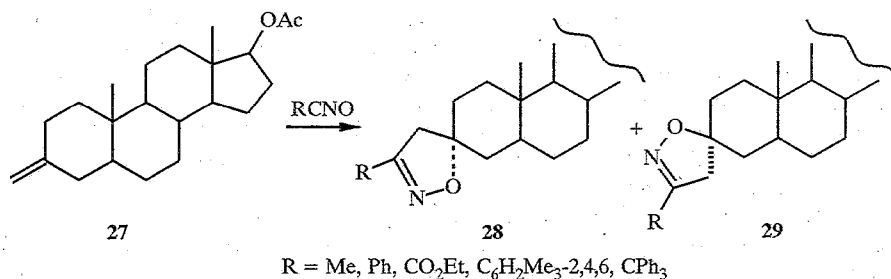
В случае 1,3-диполярного циклоприсоединения ацетонитрилоксида (генерированного из ацетилгидроксамойлхлорида и триэтиламина в эфире) к ацетату дегидропрегненолона **21b** (R = Ac) в растворе эфира получают региоизомерные продукты присоединения по  $\Delta^{16}$ -связи **22b** и **23b** в соотношении 1 : 9 [35]. Из ацетонитрилоксида (полученного из нитроэтана и фенилизотиоцианата в бензоле, содержащем триэтиламин) и 3 $\beta$ -ацетоксиандроста-5,16-диена (**21b** (R = H)), образуется смесь [17 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -d]- и [16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -d]андростеноизоксазолинов **22b** и **23b** (R<sup>1</sup> = Me) в соотношении 3 : 1, т. е. регионаправленность в этом случае противоположна таковой при реакции с ацетилзамещенным **21b** [36].

Авторы работ [37—41] исследовали присоединение к  $\Delta^{16}$ -стероидам нитроновых эфиров. Например, из ацетата 16-дегидропрегненолона **24** (R = H; Z = H, OAc; Z<sup>1</sup> = H<sub>2</sub>) и метилового эфира карбэтоксиметаннитроновой кислоты в хлористом метиле в присутствии эфирата трехфтористого бора был получен [16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -d]стероидоизоксазолин **26** с выходом 94% [37, 38].

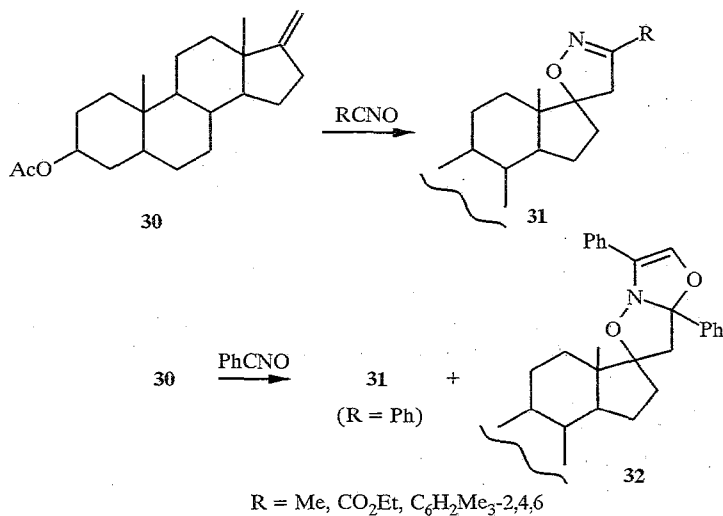


N-Метокси[16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -d]оксазолные производные прегнана **25** получены с выходами 65—80% в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения нитроновых эфиров к 16-дегидро-20-оксостероидам **24** при высоком давлении (12—14 Кбар) в полярных органических растворителях [39—41]. Реакция протекает региоспецифично, что подтверждается трансформацией полученного N-метоксиоксазола **25** ( $R = \text{H}, Z = \text{OAc}, Z^1 = \text{H}_2$ ) в изоксазолин **26** в дихлорметане в присутствии следовых количеств эфирата трехфтористого бора.

Обработкой 3- и 17-метиленипроизводных стероидов нитрилоксидами были синтезированы 3- и 17-спироизоксазолины [42—44]. Так, из соответствующего 3-кетостероида по реакции Виттига было получено 3-метиленипроизводное **27**, присоединение к которому метил- и бензонитрилоксидов (генерированных из соответствующих гидроксамоилхлоридов и триэтиламина в тетрагидрофуране при комнатной температуре) привело в каждом случае к смеси (~3 : 1) 3 $\alpha$ - (**28**) и 3 $\beta$ -изомеров (**29**) ( $R = \text{Me, Ph}$ ) с преобладанием  $\alpha$ -изомера. При взаимодействии того же 3-метиленистероида **27** с этоксикарбонилформ- и 2,4,6-триметилбензонитрилоксидами были получены только 3 $\alpha$ -изомеры **28** ( $R = \text{CO}_2\text{Et}, \text{C}_6\text{H}_2\text{Me}_3-2,4,6$ -, выходы 60 и 25% соответственно) [42]. Из метиленипроизводного **27** и этоксикарбонилформнитрилоксида в диоксане при 60 °C в течение двух дней также образовался 3 $\alpha$ -изомер **28** ( $R = \text{CO}_2\text{Et}$ ) с выходом 39% [43], а в случае трифенилметилнитрилоксида в тех же условиях получилась смесь (1 : 1) двух эимерных изоксазолинов **28** и **29** ( $R = \text{CPh}_3$ ) с общим выходом 87% [44].

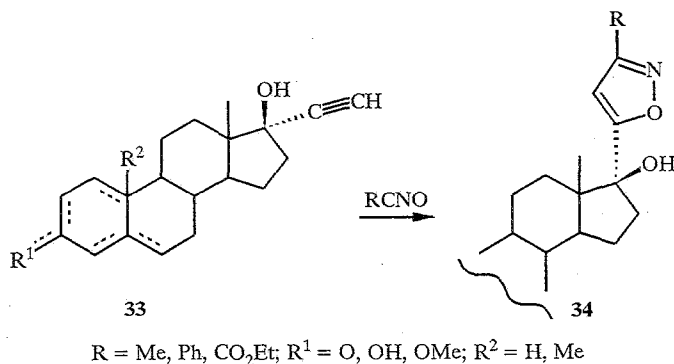


Присоединение метил-, бензо- и 2,4,6-триметилбензонитрилоксидов к 17-метилстероиду **30** в каждом случае привело к единственному продукту — 3'-замещенному-17-спиро-5'-(2-изоксазолину) **31** (выходы 60—70%). Необходимый нитрилоксид генерировался из соответствующего гидроксамоилхлорида действием триэтиламина в тетрагидрофуране при комнатной температуре либо кипячением нужного гидроксамоилхлорида в толуоле.

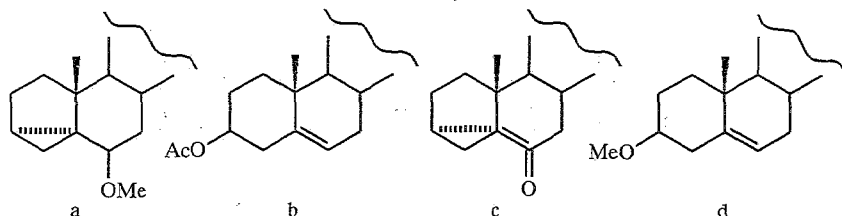
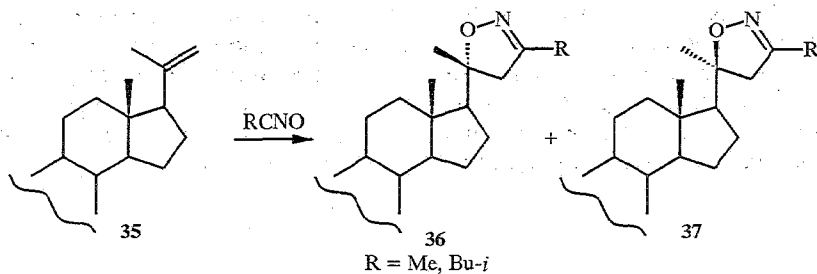


В результате реакции того же стероида **30** с бензонитрилоксидом при комнатной температуре наряду с соединением **31** (R = Ph, выход 70%) образовалось также незначительное количество (5%) продукта присоединения двух молекул нитрилоксида **32**. Stereoхимия аддуктов авторами не указывается. Попытки синтезировать соединения типа **32** из стероидных изоксазолинов, полученных с другими нитрилоксидами, не увенчались успехом [42].

1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов может происходить и по ненасыщенной связи боковой цепи стероидов с образованием изоксазолов или изоксазолинов, содержащих остаток стероида в качестве заместителя. Так, при действии на 17β-окси-17α-этинилстероиды **33** различных нитрилоксидов получают изоксазолы **34** с выходами до 80% [45, 46].

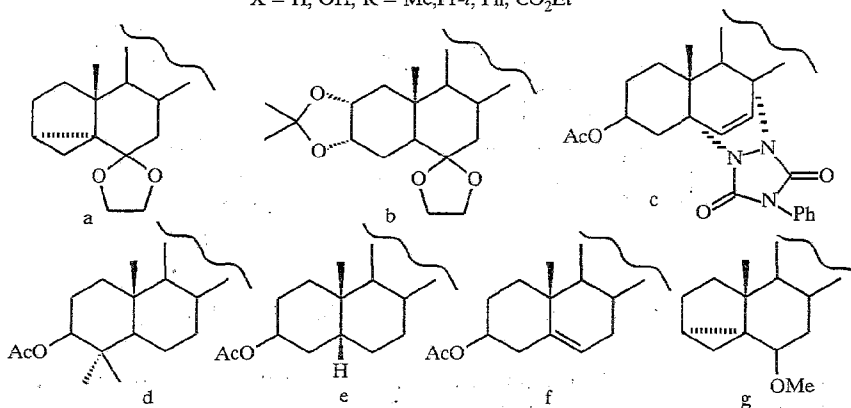
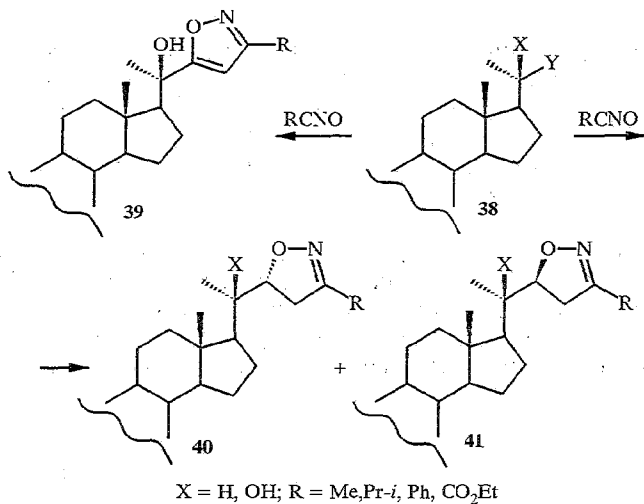


В случае Δ<sup>20(22)</sup>-стероидов **35** в аналогичной реакции получают смеси стереоизомерных изоксазолинов **36** и **37**.



Присоединение идет региоизбирательно и со значительной степенью стереоселективности. Соотношение **36** : **37** составляет 3 : 1, т. е. преимущественно образуется эпимер, являющийся продуктом атаки нитрилоксида на двойную связь со стерически менее затрудненной стороны ( $\alpha$ -область стероида). Результат реакции зависит от характера заместителя R нитрилоксида. Например, в случае R = Pr-i продуктов циклоприсоединения обнаружить не удалось [47, 48].

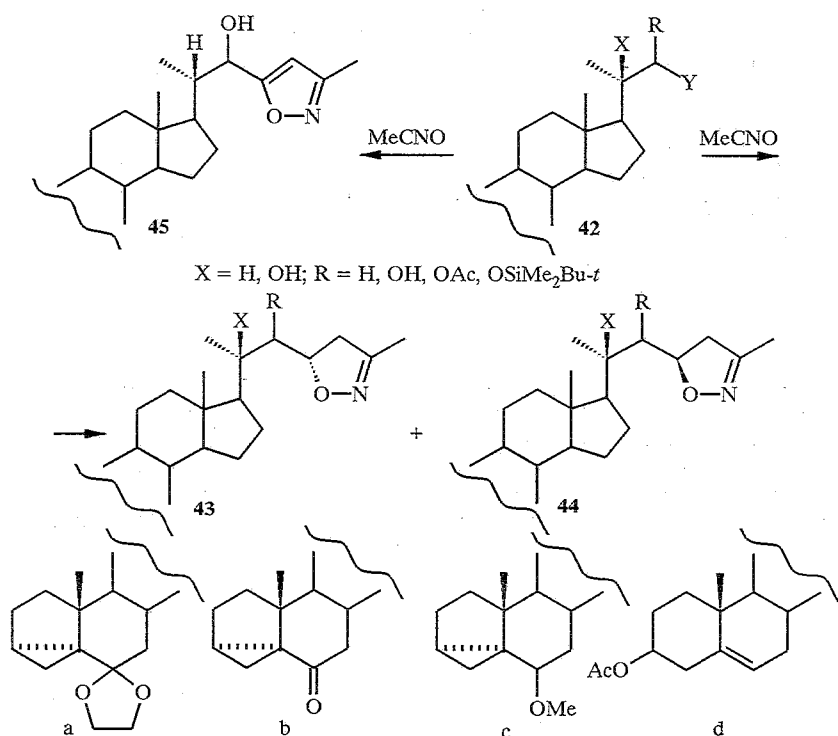
При взаимодействии ацетиленового производного **38f** (X = OH, Y = C $\equiv$ CH) в тетрагидрофуране или эфире с ацето- или изобутиронитрилоксидом с выходами до 60% получены замещенные изоксазолы **39f** [49, 50].





В случае олефинов **38** ( $X = H, OH, Y = CH=CH_2$ ) образуется только один региомер замещенного изоксазолина в виде смеси  $5'$  ( $R$ )- и  $5'$  ( $S$ )-эпимеров **40** и **41**, соотношение которых (от 1.5 : 1 до 6 : 1) зависит в данном случае не только от структуры нитрилоксида, используемого в качестве диполя, но и от строения циклической части самого стероидного соединения [47, 51—58].

Присоединение нитрилоксидов к  $\Delta^{23}$ -стероидам протекает региоизбирательно, а стереоселективность существенно зависит от природы заместителя в  $\alpha$ -положении к двойной связи. Взаимодействие (20S,22S)-22-гидрокси-23-енов **42a,b** ( $R = OH, Y = CH=CH_2$ ) с ацетонитрилом привело с выходами 87—89% к  $5'$ -эпимерным изоксазолинам **43** и **44**, соотношение которых составляет 4.5 : 1. Неожиданным оказалось преимущественное образование *трео*-изомера **44**. При взаимодействии (20S,22S)-22-ацетоксипроизводных **42a,b** ( $R = OAc, Y = CH=CH_2$ ) практически не наблюдается стереоселективности процесса и происходит образование двух эпимерных изоксазолинов в равных количествах. В случае защиты гидроксильной функции объемным заместителем ( $R = OSiMe_2Bu-t$ ), реакция становится стереоизбирательной и получается только (22R,5'S)-диастереомер, однако выходы продуктов низки [59, 60].

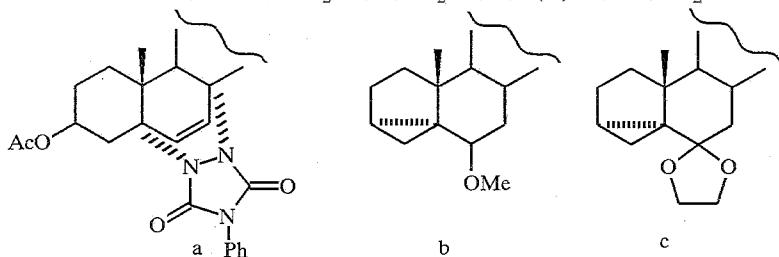
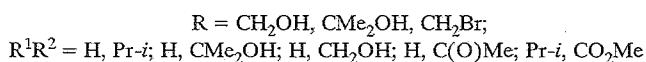
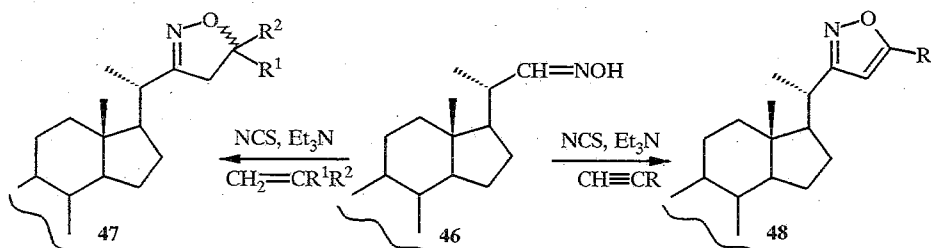


Присоединение ацетонитрилоксида к (20S,22R)-изомеру **42a,b** ( $R = OH, X = H, Y = CH=CH_2$ ) проходило, как и в случае (22S)-эпимера, региоизбирательно, с преобладающим образованием (22S,5'S)-изомера, но степень стереоселективности уменьшилась, и соотношение *трео* : *эритро*-продуктов **43** : **44** составило 2 : 1. Отмечен факт преимущественного образования *трео*-изомера в случае использования в качестве диполя рофила (20S,22R)-22-ацетокси-23-ена **42** ( $R = OAc, X = H, Y = CH=CH_2$ ) [59, 61].

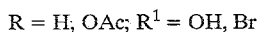
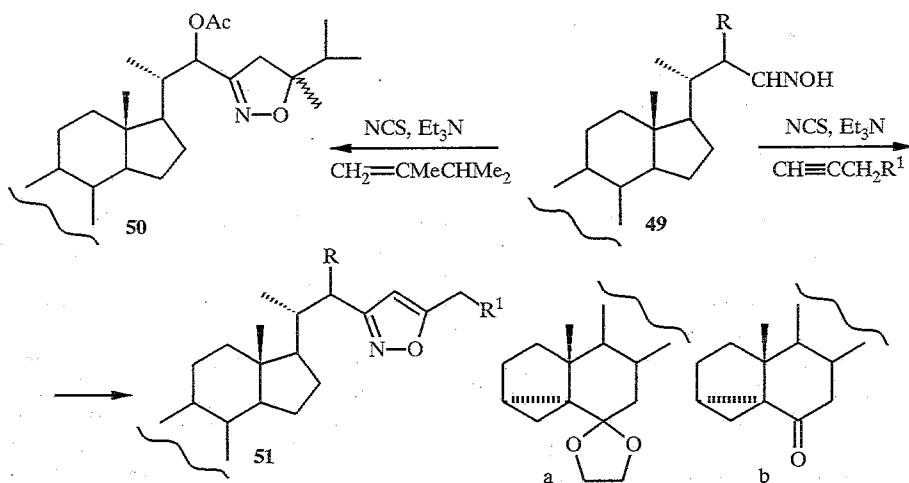
Исследование взаимодействия  $\beta$ -гидроксиолефинов **42c,d** ( $R = H, X = OH, Y = CH=CH_2$ ) с ацетонитрилоксидом показало, что оно приводит к образованию одного региомера в виде смеси двух  $5'$ -эпимеров **43** и **44** ( $R = H, X = OH$ ) в соотношении 1 : 1 [62].

Из ацетиленовых спиртов **42c** ( $R = OH, X = H, Y = C\equiv CH$ ) и окиси ацетонитрила были получены изоксазолы **45** (выходы 65—78%) [63]. При использовании стероидных C(22)- и C(23)-нитрилоксидов в качестве диполей в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с олефинами были

получены соединения, региоизомерные описанным выше. Дипольярофилами в данном случае были 1,1-замещенные этилены. Так, взаимодействие С(22)-стероидных нитрилоксидов, генерированных из оксимонов 46a,b, с олефинами (аллиловым спиртом, 2-метил-3-бутен-2-олом, метилвинилкетон, 3-метил-1-бутеном, метиловым эфиром 2-изопропилакриловой кислоты) привело в каждом случае к смеси (1 : 1) эпимеров 47a,b (выходы 64—84%) [64, 65]. Присоединением к ацетиленовым производным (бромистому пропаргилу, пропаргилвому спирту, 2-метил-3-бутин-2-олу) были получены изоксазолы 48a,c (выходы 85—98%) [66, 67].

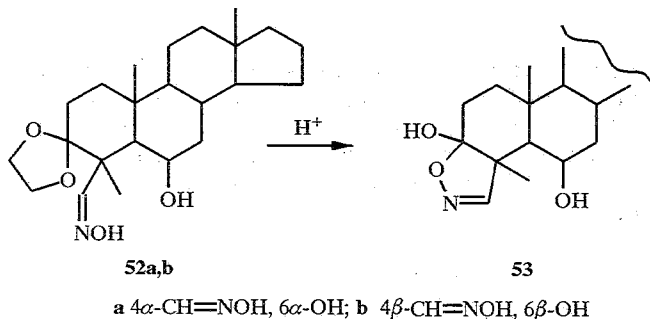


Взаимодействие генерируемого из оксима 49 С(23)-нитрилоксида, имеющего кислородсодержащий заместитель в α-положении к нитрилоксидной группе, с 2,3-диметил-1-бутеном с выходом 70—78% привело к изоксазолу 50. Циклоприсоединение идет региоизбирательно, но стереоселективность в реакции не наблюдается. Взаимодействие того же нитрилоксида с пропаргилловым спиртом или пропаргилбромидом привело к циклоаддуктам 51 (выходы 83—95%) [68, 69].

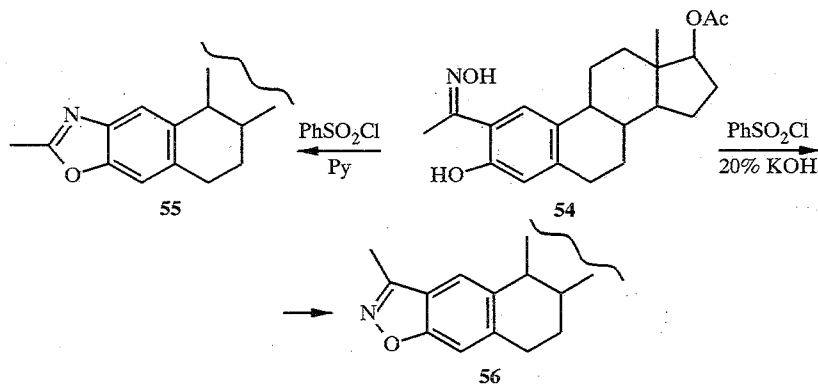


### 3. Другие методы синтеза стероидных изоксазолов

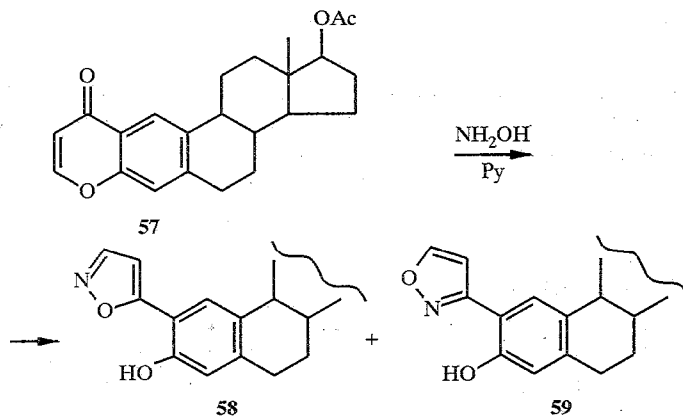
Изучение альдоксимов показало, что кислотная обработка 3,3-этилендиокси-4 $\alpha$ -альдоксима **52a** приводит к смеси изомерных по атому С(3)-изоксазолинов **53**, а использование 4 $\beta$ -оксиминопроизводного **52b** в тех же условиях позволяет получить только соответствующий 3 $\beta$ ,4 $\beta$ -изомер **53** [70].



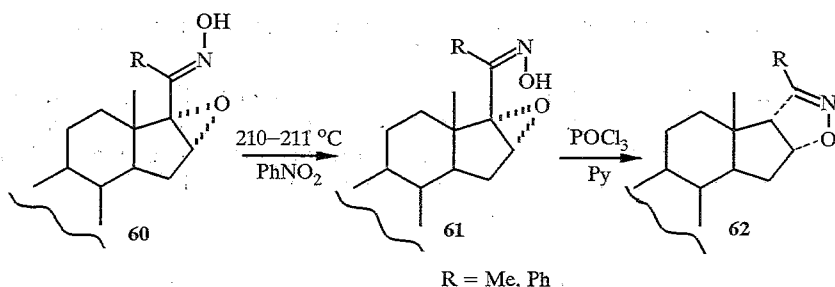
При взаимодействии  $\beta$ -гидроксиксима **54** с бензол- или толуолсульфохлоридом в пиридине наблюдалось образование 2'-метилстероида **55**; если реакция проводилась в разбавленном водном растворе гидроксида калия, то ее основным продуктом был 3'-метилстероидизоксазол **56** [71, 72].



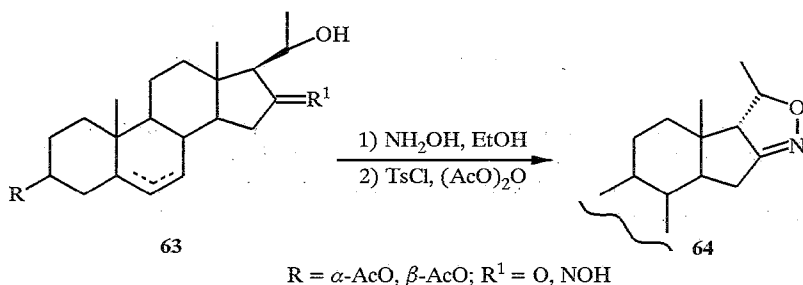
Обработка соединения **57** гидроксиламином в пиридине привела к смеси региомерных 2-изоксазолилстероидов **58** и **59** [72].



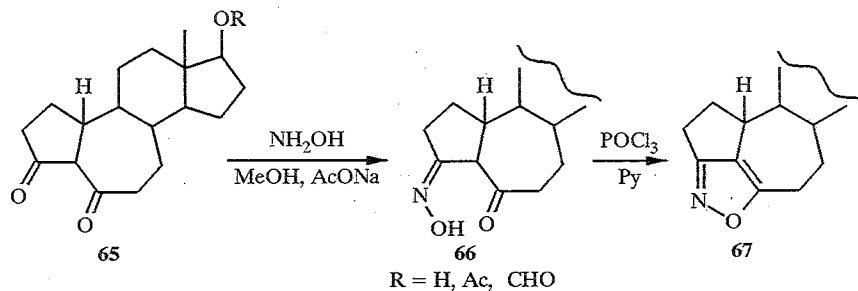
При кипячении 20-оксимов 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -эпоксистероидов **60** в нитробензоле образуются их изомеры **61**, действием на которые хлорокиси фосфора в пиридине получены [17 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -d]стероидизоксазолины **62** [73].



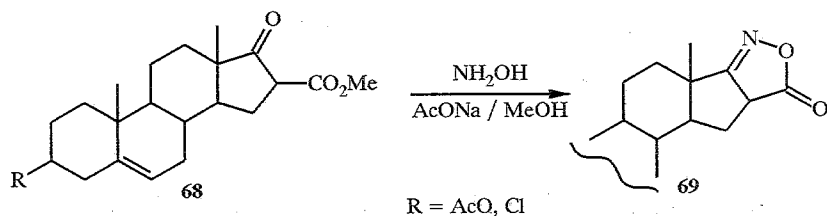
Взаимодействием 16-кето-20-оксистероидов **63** ( $R^1 = O$ ) с гидросиламином в спирте и последующей бекмановской перегруппировкой образовавшихся 16-оксимов **63** ( $R^1 = NOH$ ) под действием *n*-толуолсульфохлорида или уксусного ангидрида синтезированы стероидо [16,17-*c*]изоксалины **64** (выход 85%). Циклизация оксимов проходила с обращением конфигурации при атоме C(20) [74].



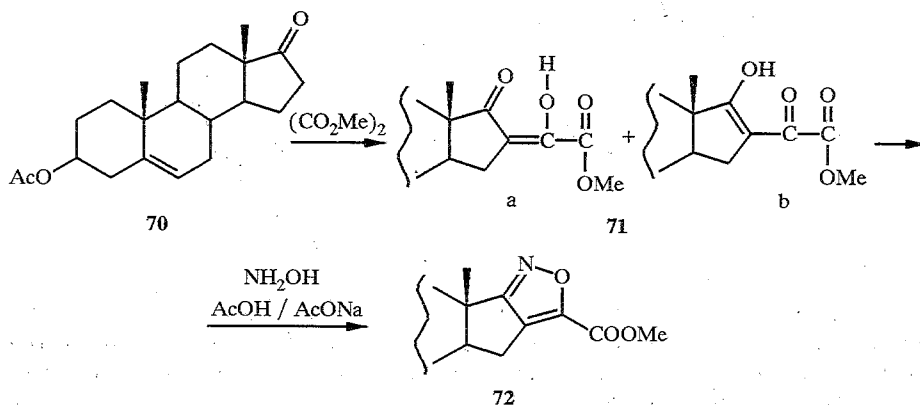
Из 3,6-дикетопроизводных А-нор-В-гомоэстрана **65** и гидросиламина в метаноле в присутствии ацетата натрия были получены смеси *син*- и *анти*-3-гидроксиимино-6-кетостероидов **66**. Изомеризация последних в муравьиной кислоте и последующая циклизация под действием хлорокиси фосфора в пиридине привели к [3,5,6-*cd*]изоксазолам **67** с выходами ~40% [75, 76].



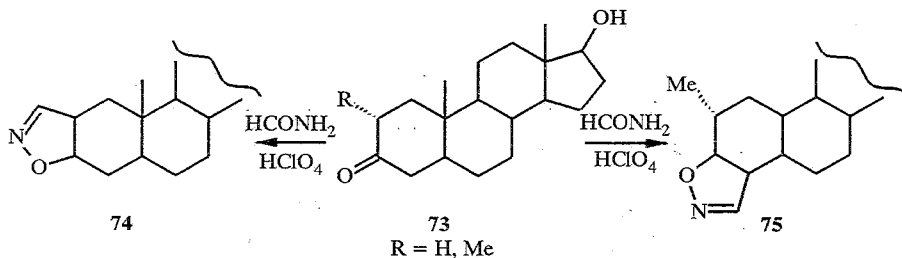
При кипячении 16-карбометоксиандрост-5-ен-17-онов **68** с гидросиламином в метаноле в присутствии ацетата натрия с выходами 51—52% были синтезированы стероидоизоксазолины **69** [77].



Из 3 $\beta$ -ацетоксиандростана 70 с диметилноксалатом в присутствии метоксида натрия в пиридине с выходом 65% была получена смесь таутомеров 71a,b, в которой преобладало соединение 71a. Реакция последнего с солянокислым гидроксилмином в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия привела к стероидоизоксазолу 72 [78].

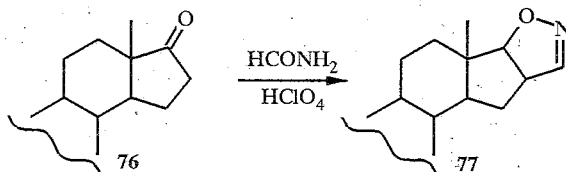


Для получения содержащих изоксазолиновый цикл соединений разработан метод, который состоит во взаимодействии стероидных кетонсв формамидом в присутствии хлорной кислоты. В частности, из дигидротестостерона 73 (R = H) в этих условиях в одну стадию образуется [2,3-*d*]стероидоизоксазолин 74 [79—81].

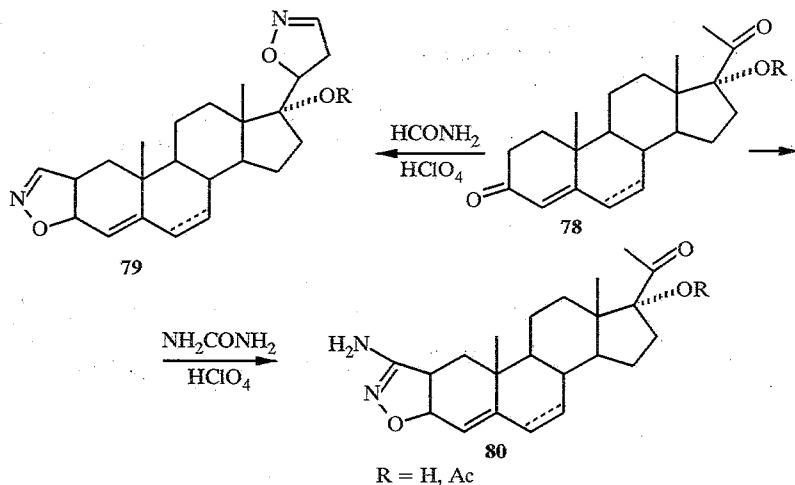


В случае, если в молекуле 3-кетостероида имеется заместитель в положении 2 (R = Me), изоксазолиновая группировка «пристраивается» по связи у C(3)—C(4) кольца А, что приводит к [4,3-*d*]стероидоизоксазолу 75.

В аналогичных условиях из 17-кетостероидов 76 получают [16,17-*d*]стероидоизоксазолины 77.

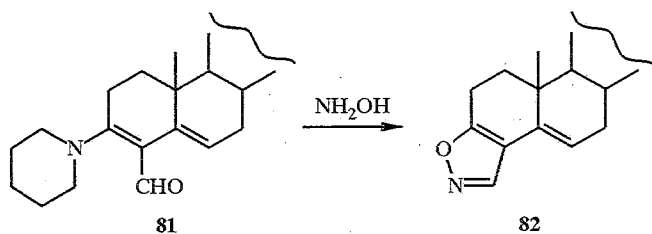


Важно отметить, что указанный метод выгодно отличается от предыдущих, так как не требует специального преобразования исходных оксостероидов. Приложение этого метода к производным прогестерона 78 позволило получить соединения с двумя изоксазолиновыми циклами 79 (выходы ~40%).

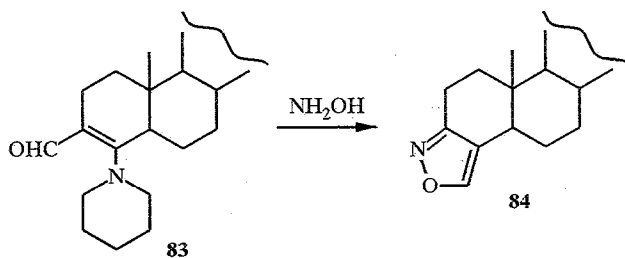


Несколько иначе указанные производные 78 реагируют с мочевиной. В апротонном растворителе (например,  $\beta$ -метилнафталине) в отсутствие кислых катализаторов даже в жестких условиях с молекулой стероида реагирует только одна молекула мочевины с образованием 5'-амино[2,3-*d*]стероидоизоксазолина 80 с выходом 30% (R = H) или 54% (R = OAc), т. е. ацильная группа в положении 17 в реакцию не вступает.

3-Енамины 4-формилтестостерона 81 реагируют с гидроксиламином, образуя [4,3-*d*]изоксазолы типа 82 [82].

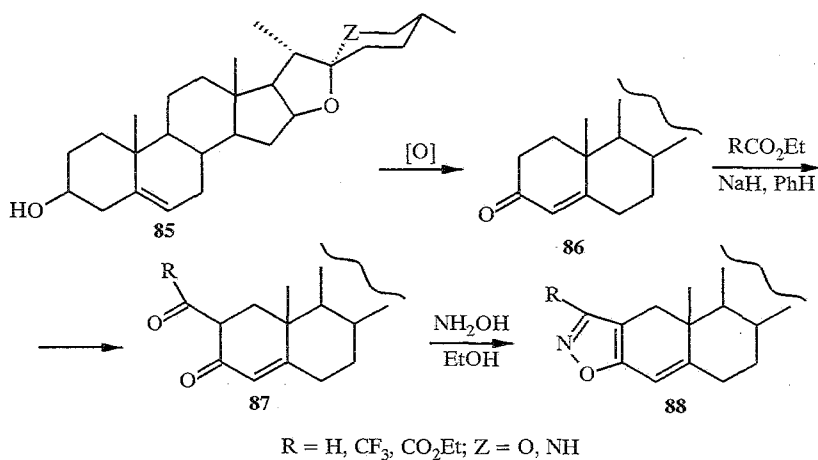


При использовании 3-формил-4-енаминостероидов 83 получаются региомерные соединениям 82 [3,4-*c*]стероидоизоксазолы 84.

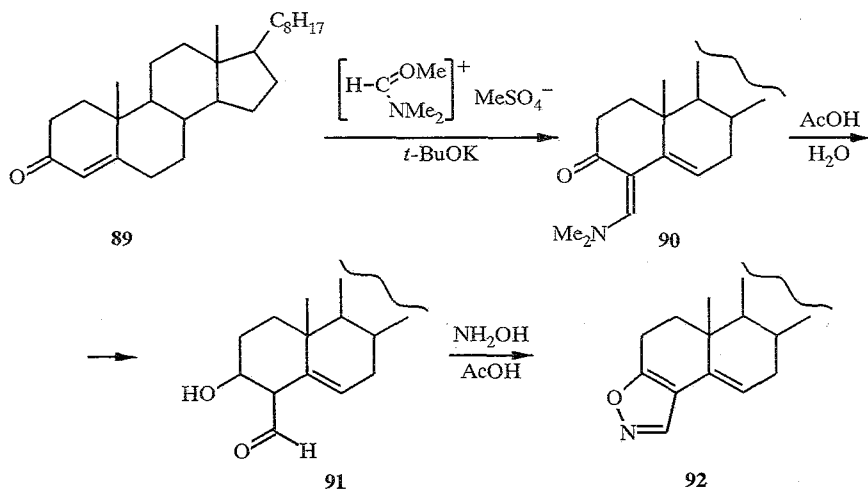


На примере диосгенина и соласодина разработан способ синтеза 3'-замещенных [2,3-*d*]стероидоизоксазолов исходя из 3-гидроксистероидов [83—85]. Окисление по Опенауэру 3-гидрокси- $\Delta^5$ -стероидов 85 привело к 3-кето- $\Delta^4$ -производным 86, при взаимодействии которых с этилформиатом, этиловым эфиром трифторуксусной кислоты или диэтилоксалатом в бензоле

в присутствии гидроксида натрия были получены 2-ацилзамещенные 87. Действием на последние гидросиламина в кипящем спирте были синтезированы производные диосгенина и соласодина 88 с 3'-замещенным изоксазольным циклом (выходы 60—70%).

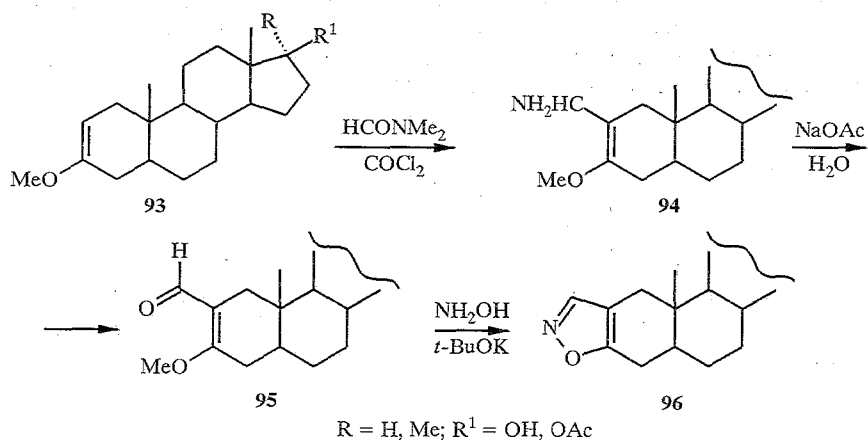


Превращение 3-кето- $\Delta^4$ -стероидов в [4,3-*d*]стероидоизоксазолы описано также в работе [86], где использована способность некоторых солей диметилформамида реагировать с карбанионами.

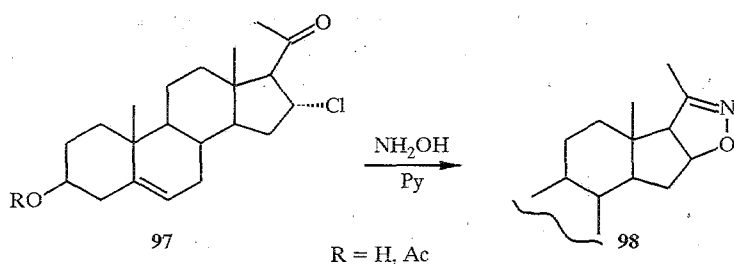


Так, карбанион, полученный обработкой холест-4-ен-3-она 89 7 эквивалентами *трет*-бутилата калия в тетрагидрофуране, действием метасульфатными производными диметилформамида был превращен в 4-диметиламинометиленхолест-5-ен-3-он 90. Гидролиз последнего водной уксусной кислотой привел к 4-формилпроизводному 91, в результате реакции которого с гидросиламином в уксусной кислоте был синтезирован изоксазол 92 (выход 62%).

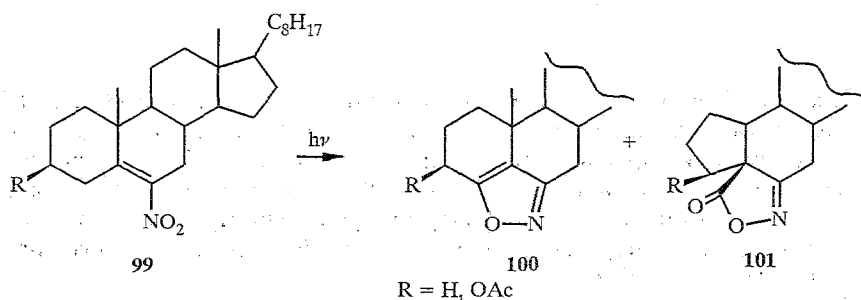
Подход к синтезу [2,3-*d*]стероидоизоксазолов был разработан также на основе 3-метокси-2-енпроизводных андростенолона 93 [87]. При обработке последних реагентом Вилсмейера (синтезированным из диметилформамида и фосгена) с последующим гидролизом образовавшейся соли иминия 94 водным ацетатом натрия и дальнейшим взаимодействием полученных 2-формилпроизводных 95 с гидросиламином в щелочной среде были синтезированы изоксазолы 96.



Взаимодействием 16 $\alpha$ -хлорпроизводных прегнана 97 с гидроксиламином в пиридине с высокими выходами были получены соответствующие 3'-изоксазолино[16,17-*d*]метиландростаны 98 [88].

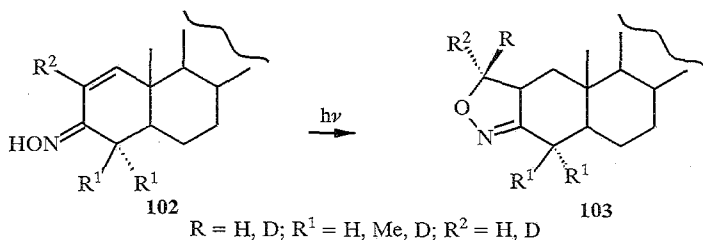


Описаны случаи образования стероидных изоксазолов при фотохимическом облучении ряда стероидных молекул. Так, облучение 6-нитрохолестероидов 99 ртутной лампой среднего давления в гексане, диоксане или уксусной кислоте наряду с другими продуктами привело к [6,5,4-*cd*]холестероидизоксазолам 100 с выходами 6—53% и А-норхолестероидизоксазолинам 101 (в случае проведения реакции в уксусной кислоте) с выходами 2—5% [89, 90].

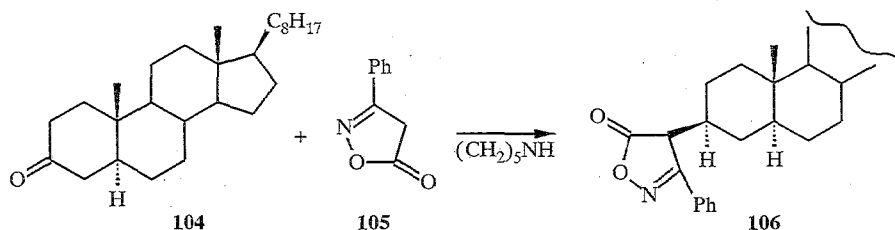


При исследовании фотопревращений 3-кетоксимов 102 смесь их *Z*- и *E*-изомеров подвергалась облучению ртутной лампой среднего давления в метаноле или бензоле (а также в их дейтерированных формах) в атмосфере азота. Выход [3,2-*c*]стероидоизоксазолинов 103 составил 18—20% [91].



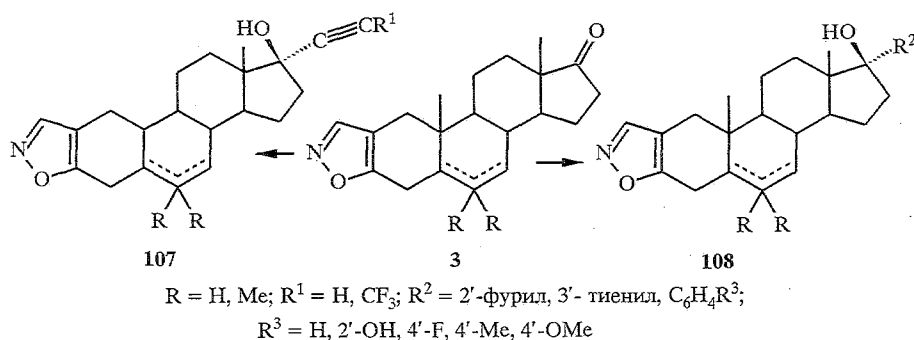


Конденсацией по Кневенагелю холестеран-3-она **104** 4-замещенным изоксазолином **105** в этаноле в присутствии каталитических количеств пиперидина и последующим восстановлением образовавшегося продукта боргидридом натрия с выходом 47% синтезирован стероидный изоксазолином **106** [92].



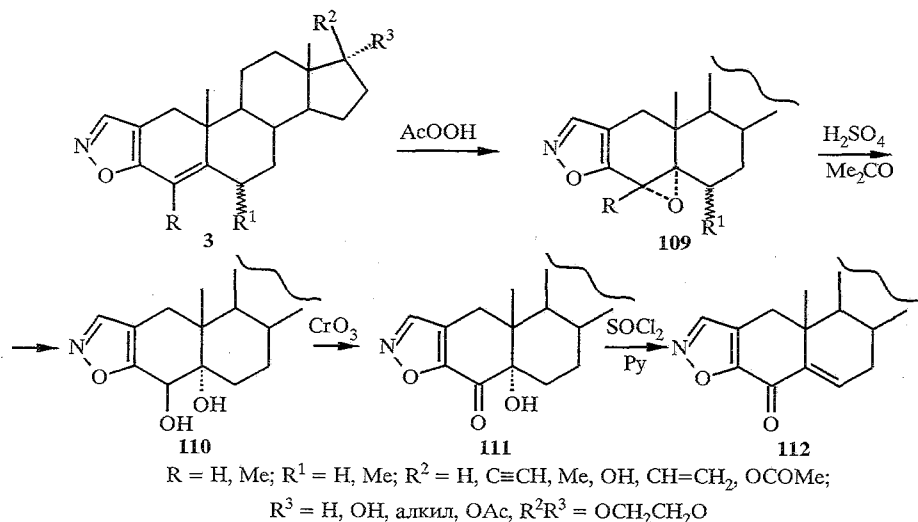
Новые функционализированные стероидные изоксазолы были синтезированы взаимодействием кетостероидов с металлоорганическими соединениями с использованием высокой устойчивости изоксазольного цикла в условиях реакций. Так, этилированием 17-оксо[2,3-*d*]стероидоизоксазолов **3** смесью трифторацетилена и этилмагнийбромида в сухом тетрагидрофуране были получены стероидные 17-ацетилены **107** [93].

Метод получил развитие с применением других металлоорганических соединений, в частности содержащих цирконий [94]. Так, реакцией 17-оксостероида **3** ( $R = H$ ) с арилцирконийтрибутоксидами был синтезирован большой набор новых [2,3-*d*]стероидоизоксазолов **108** (выходы до 85%).

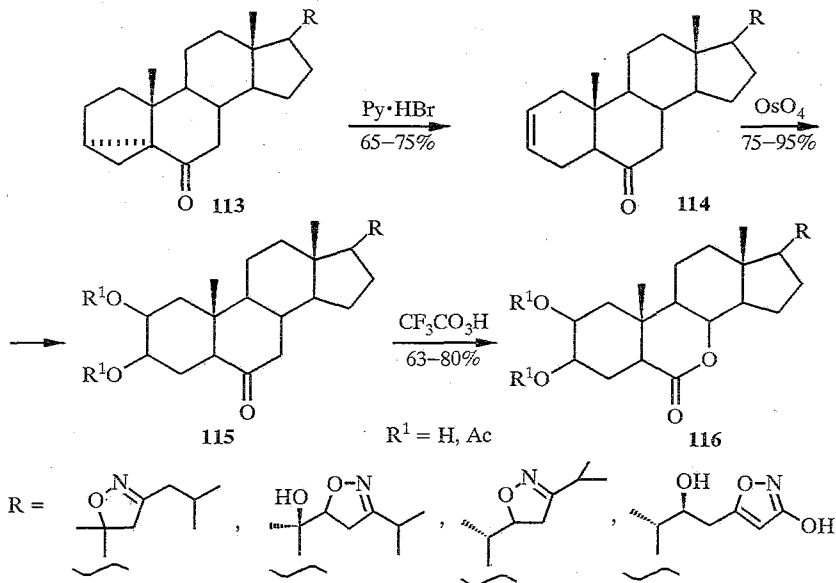


Ряд 4,5-эпокси[2,3-*d*]стероидоизоксазолов **109** получен обработкой  $\Delta^4$ -соединений **3** надуксусной или надфталевой кислотами в бензоле [10, 95—100]. При этом выход нужного эпоксида был невысок (около 30%), однако проведение реакции в хлороформе или хлористом метиле с надмалеиновой или *m*-хлорнадбензойной кислотой в присутствии небольших количеств пиридина позволило повысить выход 4,5-эпокси[2,3-*d*]стероидоизоксазолов до 80—90%.

При раскрытии 4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -эпоксида **109** ( $R = R^1 = R^3 = H; R^2 = OH$ ) водно-ацетоновым раствором серной кислоты с выходом 76% получен соответствующий 4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,17 $\beta$ -тригидрокси[2,3-*d*]стероидоизоксазол **110**. Окисление последнего хромовым ангидридом привело к 4-кетоспирту **111**, который обработкой хлористым тионилем в пиридине превращен в  $\Delta^5$ -4-кетон (**112**) [95].



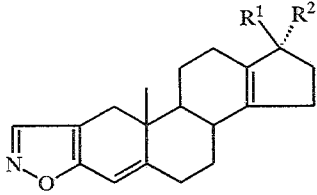
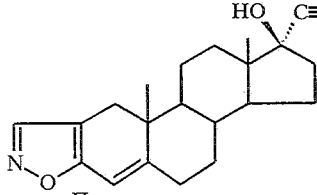
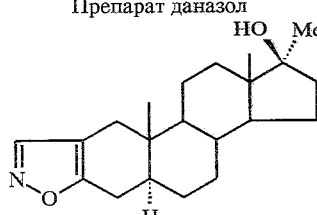
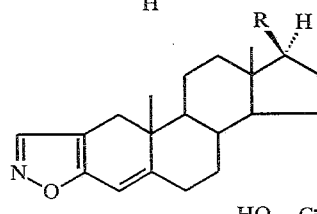
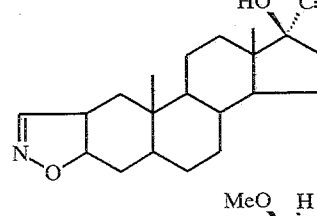
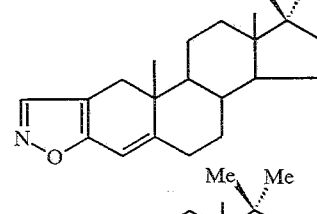
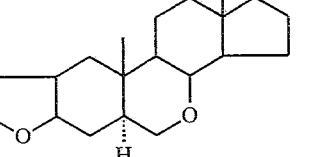
Устойчивость гетероцикла 17- и 20-изоксазолинил- и 22-изоксазолилстероидов позволила провести реакции, связанные с введением brassinостероидной функциональности в циклы А и В функций, характерных для brassinостероидов.



Так, 6-кетоны 113 были подвергнуты изомеризации в  $\Delta^2$ -6-кетоны 114 под действием гидробромида пиридиния в кипящем ДМФА. *цис*-Гидроксилирование  $\Delta^2$ -связи под действием четырехоксида осмия в ацетоне в присутствии *N*-метилморфолин-*N*-оксида привело к 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -диолам 115. Введение лактонной функции в кольцо В с образованием В-гомо-7-окса-6-кетона 116 осуществлялось окислением по Байеру—Виллигеру трифторнадуксусной кислотой [58, 96].

Биологическое тестирование изоксазольных производных стероидов, описанных выше, показало, что в зависимости от структуры они обладают различными видами биологической активности. Данные по биологической активности суммированы в таблице.

### Биологическая активность стероидных изоксазолов

Структурная формула	Заместитель	Активность	Литература
1	2	3	4
	$R^1 = H,$ $R^2 = OAc;$ $R^1 = R^2 = Me$	Андрогенная, равная 1/5 активности тестостерона	[5]
		Ингибитор тестостерона	[102, 103]
		Эндокринная	[4]
	$R = \beta-OAc,$ $\beta-OH$	Анаболическая- андрогенная	[11]
		Эстрогенная	[93]
		Ингибитор ферментов	[8]
		Антигона- дотропная	[22]

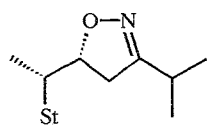
Продолжение таблицы

1	2	3	4
	<p>Антигона- дотропная</p>	<p>[22]</p>	
	<p>Абортирующая</p>	<p>[104]</p>	
	<p>Противо- зачаточная</p>	<p>[97]</p>	
	<p>R = H, Me R<sup>1</sup> = H, Me, Et, CH=CH<sub>2</sub></p>	<p>Угнетает гонадотропин гипофиза</p>	<p>[24]</p>
	<p>Миотропная, анаболическая</p>	<p>[25]</p>	
	<p>Понижает содержание холестерина, эстрогенная</p>	<p>[27]</p>	
	<p>R = H, Ac, формил</p>	<p>Анаболическая</p>	<p>[75]</p>
			<p>[76]</p>

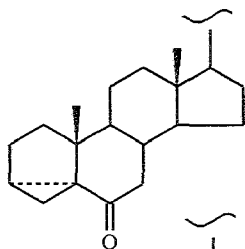
Продолжение таблицы

1	2	3	4
	<p>R = H, Ac R<sup>1</sup> = H, CO<sub>2</sub>Et X = H, F</p>	<p>Противо- воспали- тельная</p>	<p>[33] [34]</p>
	<p>R = Ph, Me, CO<sub>2</sub>Et R<sup>1</sup> = OH, OMe</p>	<p>Противо- овуляцион- ная</p>	<p>[45]</p>
		<p>Потенциальный ингибитор цитохрома P-450</p>	<p>[28]</p>
<p>20(S), 20(R)</p>		<p>Ростостиму- лирующая</p>	<p>[105]</p>
<p>20(S)</p>		<p>Ростостиму- лирующая</p>	<p>[105]</p>

1	2	3	4
---	---	---	---



St:



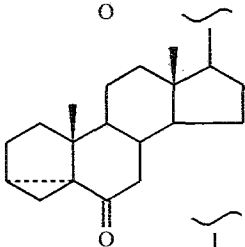
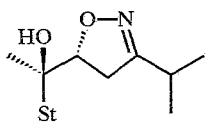
HO

HO

HO

HO

St:



HO

HO

Cl

Росто-  
стимули-  
рующая

[105]  
[106]  
[107]

Росто-  
стимули-  
рующая

[105]

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. A. Ахрем, Ю. А. Титов, *Успехи химии*, **36**, 745 (1967).
2. A. V. Kamernitzky, A. M. Turuta, *Heterocycles*, **7**, 547 (1977).
3. C. Camoutsis, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 539 (1996).
4. A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Ackerman, D. F. Page, J. W. Dean, D. K. Phillips, G. O. Potts, A. Arnold, A. L. Beyler, R. O. Clinton, *J. Med. Chem.*, **6**, 1 (1963).
5. E. Caspi, D. M. Piatak, *Canad. J. Chem.*, **41**, 2294 (1963).
6. R. O. Clinton, A. J. Manson, US Pat. 3135743; *Chem. Abstr.*, **61**, 5730 (1964).
7. P. J. Palmer, *J. Chem. Soc.*, N 7, 3901 (1963).
8. J. C. Babcock, J. A. Campbell, US Pat. 3980638; *Chem. Abstr.*, **86**, 43912 (1977).
9. F. Winternitz, C. Menou, E. Arnal, *Bull. Soc. chim. France*, 505 (1960).
10. R. G. Christiansen, Ger. Pat. 2855091; *Chem. Abstr.*, **92**, 6812 (1980).
11. E. Caspi, D. M. Piatak, *Chem. Ind.*, 1984 (1962).
12. R. O. Clinton, US Pat. 3515735; *Chem. Abstr.*, **73**, 45694 (1970).
13. T. Nambara, K. Shimada, S. Iwamura, M. Mori, M. Nokubo, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2474 (1973).
14. A. A. Шишкина, Т. И. Иваненко, В. М. Ржезников, К. К. Пивницкий, *Хим.-фарм. журн.*, **8**, № 1, 7 (1976).
15. P. Ruggieri, C. Gandolfi, U. Guzzi, *Tetrah. Lett.*, N 50, 4603 (1965).
16. V. Kumar, A. B. Todaro, *Synthesis*, N 6, 523 (1992).
17. S. Giacomello, M. E. Deluca, A. M. Seldes, *Z. Naturf.*, **47b**, 891 (1992).
18. E. Marchetti, P. Donini, *Gazz. chim. ital.*, **91**, 1133 (1961).
19. P. J. Dharam, R. Y. Mange, Ind. Pat. 166480; *Chem. Abstr.*, **117**, 49006 (1992).
20. M. A. Viswamitra, R. Radhakrishnan, J. Bandekar, G. R. Desiraju, *J. Amer. Chem. Soc.*, **115**, 4868 (1993).
21. L. H. Briggs, J. P. Bartley, P. S. Rutledge, *J. Chem. Soc. C.*, N 11, 2115 (1971).
22. R. W. Guthrie, R. W. Kierstead, R. A. Le Mahieu, US Pat. 3869467; *Chem. Abstr.*, **83**, 43609 (1975).
23. P. Ruggieri, C. Gandolfi, U. Guzzi, *Tetrah. Lett.*, N 2, 205 (1966).
24. R. G. Christiansen, J. C. Collins, Ger. Pat. 3018903; *Chem. Abstr.*, **95**, 25400 (1981).
25. H. Kaneco, K. Nakamura, J. Jamato, M. Kurokawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 11 (1969).
26. K. Bruckner, K. Irmsher, F. Werder, K.-H. Bork, H. Mets, *Chem. Ber.*, **94**, 2897 (1961).
27. D. Bertin, L. Nedelec, US Pat. 3629245; *Chem. Abstr.*, **76**, 86006 (1972).
28. Y. Ling, I. Li, Y. Liu, K. Kato, G. T. Klus, A. Brodie, *J. Med. Chem.*, **40**, 3297 (1997).
29. A. U. Siddiqui, A. H. Siddiqui, T. S. Ramian, *J. Indian Chem. Soc.*, **69**, 282 (1992).
30. W. Fritsch, G. Seidl, H. Ruschig, *Ann.*, **677**, 139 (1964).
31. U. Stache, W. Fritsch, H. Ruschig, *Ann.*, **685**, 228 (1965).
32. G. W. Moersch, E. L. Wittle, W. A. Neuklis, *J. Org. Chem.*, **40**, 1272 (1965).
33. T. Kwon, A. S. Heiman, E. T. Oriaku, K. Yoon, H. J. Lee, *J. Med. Chem.*, **38**, 1048 (1995).
34. M. Khalil, M. F. Maronya, D.-H. Ko, Z. You, E. T. Oriaku, H. J. Lee, *Med. Chem. Res.*, N 6, 52 (1996).
35. A. Ius, C. Parini, G. Sportoletti, G. Vecchio, G. Ferrara, *J. Org. Chem.*, **36**, 3470 (1971).
36. T. Kametani, H. Furuyama, T. Honda, *Heterocycles*, **19**, 357 (1982).
37. I. S. Levina, E. I. Morikova, A. V. Kamernitzky, *Synthesis*, N 8, 562 (1974).
38. A. В. Камерницкий, И. С. Левина, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 5, 1139 (1980).
39. A. В. Камерницкий, И. С. Левина, Е. М. Мортикова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 8, 1924 (1977).
40. A. V. Kamernitzky, I. S. Levina, E. I. Morikova, B. S. El'yanov, *Tetrah. Lett.*, N 37, 3235 (1975).
41. И. С. Левина, А. В. Камерницкий, Е. И. Мортикова, Б. С. Эльянов, В. М. Жулин, А. с. СССР 491625; *Б. И.*, № 42, 60 (1975).
42. C. Parini, S. Colombi, A. Iric, R. Longhi, G. Vecchio, *Gazz. chim. ital.*, **107**, 559 (1977).
43. J. Kalvoda, H. Kaufmann, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, N 6, 209 (1976).
44. H. Kaufmann, J. Kalvoda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, N 6, 210 (1976).
45. H. Laurent, *Rev. Soc. Quim. Mex.*, **13**, 218A (1969).
46. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, *ЖОХ*, **45**, 2572 (1975).
47. А. В. Барановский, Р. П. Литвиновская, В. А. Хрипач, *ЖОРХ*, **26**, 1274 (1990).
48. Н. И. Гарбуз, Г. П. Янковская, А. В. Барановский, Р. П. Литвиновская, В. А. Хрипач, *Химия природ. соед.*, № 3, 391 (1994).
49. А. А. Ахрем, В. А. Хрипач, Ф. А. Лахвич, М. И. Завадская, О. А. Драченко, И. А. Зорина, *ДАН*, **297**, 364 (1987).
50. А. А. Ахрем, В. А. Хрипач, Ф. А. Лахвич, М. И. Завадская, О. А. Драченко, И. А. Зорина, *ЖОРХ*, **25**, 2120 (1989).
51. А. И. Веренич, А. А. Говорова, Н. М. Галицкий, А. В. Барановский, Р. П. Литвиновская, В. А. Хрипач, *Ж. структур. химии*, № 5, 152 (1992).
52. Р. К. Тхапер, И. Г. Решетова, А. В. Камерницкий, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 11, 2646 (1991).
53. Р. К. Тхапер, И. Г. Решетова, А. В. Камерницкий, Р. П. Литвиновская, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, № 4, 969 (1991).
54. А. А. Ахрем, В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская, А. В. Барановский, М. И. Завадская, А. Н. Харитонович, Е. В. Борисов, Ф. А. Лахвич, *ЖОРХ*, **25**, 1901 (1989).
55. В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская, А. В. Барановский, А. А. Ахрем, *ДАН*, **318**, 597 (1991).

56. V. Khripach, R. Litvinovskaya, A. Baranovsky, S. Drach, *Tetrah. Lett.*, **31**, 7065 (1990).
57. V. Khripach, V. Zhabinskii, R. Litvinovskaya, *Brassinosteroids: Chemistry, Bioactivity and Application*, Eds. H. G. Gulter, T. Yokota, G. Adam, ACS, Washington, 1991, 43.
58. В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, *ЖОрХ*, **29**, 717 (1993).
59. R. P. Litvinovskaya, S. V. Drach, V. A. Khripach, *Mendeleev Commun.*, N 6, 215 (1995).
60. Р. П. Литвиновская, В. А. Терешко, С. В. Драч, В. А. Хрипач, *ЖОХ*, **66**, 859 (1996).
61. Р. П. Литвиновская, А. С. Ляхов, А. А. Говорова, С. В. Драч, В. А. Хрипач, *Биоорганическая химия*, **23**, 147 (1997).
62. В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, Е. А. Ермоленко, *ЖОрХ*, **34**, 1037 (1998).
63. В. А. Хрипач, В. Н. Жабинский, В. К. Ольховик, М. И. Завадская, О. А. Драченко, Н. Б. Хрипач, *ЖОрХ*, **32**, 841 (1996).
64. Р. П. Литвиновская, Н. В. Коваль, В. А. Хрипач, *ХГС*, № 2, 267 (1998).
65. В. А. Хрипач, В. Н. Жабинский, А. И. Котяткина, *ЖОрХ*, **29**, 1569 (1993).
66. В. А. Хрипач, В. Н. Жабинский, А. И. Котяткина, *ЖОрХ*, **29**, 1573 (1993).
67. Р. П. Литвиновская, Н. В. Коваль, В. А. Хрипач, *ЖОрХ*, **33**, 1522 (1997).
68. Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, В. А. Хрипач, *ЖОрХ*, **33**, 201 (1997).
69. В. А. Хрипач, В. Н. Жабинский, Н. Д. Павловский, *ЖОрХ*, **34**, 59 (1998).
70. J. M. Midgley, J. E. Parkin, W. V. Whalle, *J. Chem. Soc. D*, N 13, 789 (1970).
71. L. A. Maldonado, P. Crabbe, *Chem. Ind.*, N 35, 1146 (1970).
72. P. Crabbe, L. A. Maldonado, I. Sanchez, *Tetrahedron*, **27**, 711 (1971).
73. Л. И. Климова, Н. Н. Суворов, *ЖОХ*, **34**, 1357 (1964).
74. S. Noguchi, M. Imanishi, K. Morita, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1189 (1964).
75. Roussel-UCLAF, Fr. Pat. 1780; *Chem. Abstr.*, **59**, 14061 (1963).
76. Roussel-UCLAF, Belg. Pat. 624199; *Chem. Abstr.*, **60**, 12083 (1964).
77. A. U. Siddiqui, D. Ramesh, Y. Satyanarayana, M. Srinivas, A. H. Siddiqui, *Org. Prep. Proced. Int.*, **25**, 356 (1993).
78. А. Н. Siddiqui, Y. Satyanarayana, M. Srinivas, K. Rajeshwar, *J. Indian Chem. Soc.*, **69**, 846 (1992).
79. Л. Н. Воловельский, Н. В. Попова, И. П. Фалько, А. с. СССР 447402; *Б. И.*, № 39 (1974).
80. Л. Н. Воловельский, Н. В. Попова, М. Я. Яковлева, В. Г. Хухрянский, *ЖОХ*, **45**, 2090 (1975).
81. Л. Н. Воловельский, И. Б. Скачек, И. И. Кузьменко, *Химия природ. соед.*, № 2, 168 (1979).
82. J. R. Housley, Brit. Pat. 1287271; *Chem. Abstr.*, **77**, 152462 (1972).
83. Г. С. Хатамцлова, М. И. Горяев, М. П. Ирисметов, *Изв. АН КазССР, Сер. хим.*, № 4, 71 (1974).
84. М. П. Ирисметов, М. И. Горяев, *Тр. Ин-та хим. наук, АН КазССР*, **52**, 17 (1980).
85. М. П. Ирисметов, М. И. Горяев, Г. Ю. Цветкова, *ЖОХ*, **46**, 1407 (1976).
86. H. Chanh, J. Sylvestre, *Bull. Soc. chim. France*, N 10, 3586 (1971).
87. D. Burn, G. Cooley, J. W. Ducler, B. Ellis, D. M. Kirk, V. Petrow, *Tetrah. Lett.*, N 13-14, 733 (1964).
88. Y. Sato, H. Kaneko, *Steroids*, **5**, 279 (1965).
89. J. T. Pinhey, E. Rizzardo, G. C. Smith, *Austral. J. Chem.*, **31**, 113 (1978).
90. J. T. Pinhey, E. Rizzardo, G. C. Smith, *Austral. J. Chem.*, **31**, 97 (1978).
91. H. Sugimoto, K. Macoto, O. Toshiharu, J. Shinji, O. Takashi, S. Hisanori, F. Akio, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, N 4, 427 (1992).
92. J. Boivin, S. Huppe, S. Z. Zard, *Tetrah. Lett.*, **37**, 8735 (1996).
93. R. G. Christiansen, US Pat. 4055562; *Chem. Abstr.*, **88**, 121545 (1978).
94. V. Kumar, M. R. Bell, *Heterocycles*, **29**, 1773 (1989).
95. H. C. Neumann, G. O. Potts, W. T. Ryan, F. W. Stonner, *J. Med. Chem.*, **13**, 948 (1970).
96. Р. П. Литвиновская, А. В. Барановский, В. А. Хрипач, *ЖОрХ*, **33**, 1350 (1997).
97. R. G. Christiansen, Can. Pat. 1125278; *Chem. Abstr.*, **97**, 216572 (1982).
98. R. G. Christiansen, US Pat. 4160027; *Chem. Abstr.*, **91**, 211680 (1979).
99. K. O. Gelotte, J. Chester, US Pat. 4755595; *Chem. Abstr.*, **110**, 115182 (1989).
100. W. E. Jones, R. S. Andrews, Eur. Pat. 154476; *Chem. Abstr.*, **105**, 60813 (1986).
101. R. O. Clinton, A. J. Manson, Brit. Pat. 1123770; *Chem. Abstr.*, **85**, 108895 (1976).
102. G. Nathansohn, G. Winters, E. Testa, US Pat. 3459740; *Chem. Abstr.*, **71**, 102135 (1969).
103. T. Tamaya, N. Furuta, T. Motoyama, S. Boku, Y. Ohono, H. Okada, *Acta endocrinol.*, **88**, 190 (1978).
104. J. F. Shi, Q. J. Liao, F. Xu, *Yaohue Xuebao*, **23**, 860 (1988).
105. Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, А. В. Барановский, В. А. Стрельцова, В. А. Хрипач, *Весті АН Беларусі. Сер. біял. навук*, № 2, 49 (1996).
106. В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, В. А. Стрельцова, А. с. СССР 1786807; *Б. И.*, № 3, 321 (1996).
107. В. А. Хрипач, Р. П. Литвиновская, С. В. Драч, В. А. Стрельцова, А. с. СССР 174755; *Б. И.*, № 26, 72 (1992).

Институт биоорганической химии  
 Национальной Академии наук Республики  
 Беларусь, Минск 220141  
 e-mail: litvin@ns.iboch.ac.by

Поступило в редакцию 11.01.99