

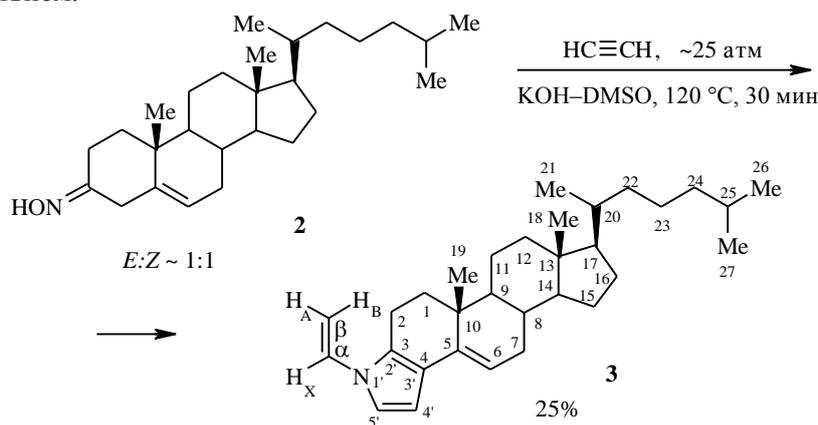
А. М. Васильцов, А. Б. Зайцев, А. И. Михалева,
Е. Ю. Шмидт, А. В. Афонин

АННЕЛИРОВАНИЕ ПИРРОЛЬНОГО ЦИКЛА
К СТЕРОИДНОМУ ОСТОВУ ПО РЕАКЦИИ ТРОФИМОВА*

Взаимодействием оксима 5-холестен-3-она с ацетиленом по реакции Трофимова в системе KOH–DMCO региоселективно в одну препаративную стадию получен продукт аннелирования N-винилированного пиррольного цикла со стероидным остовом 5-холестена.

Ключевые слова: ацетилен, N-винилпирролы, кетостероиды, реакция Трофимова, система KOH–DMCO.

Реакция кетоксимов, содержащих метиленовую группу в α -положении к оксимной функции, с ацетиленом в сверхосновных системах (реакция Трофимова [1–7]) является эффективным и универсальным инструментом построения 1Н- и N-винилпиррольных систем. Ожидаемые интересные биологические свойства целевых соединений привели нас к исследованию на примере 5-холестен-3-она (1) возможностей данной реакции для модификации кетостероидов, тем более, что ранее этой реакцией уже вводились пиррольные циклы в молекулы других изопреноидов [8]. Сочетание в одной молекуле стероидного скелета и пиррольной структуры – элементов, с которыми связана биологическая активность многих природных и синтетических соединений, имеет большой потенциал для создания новых лекарственных препаратов, в том числе полимерного характера (за счет полимеризации по N-винильной группе) с пролонгированным действием.



В данной статье мы сообщаем о первой удачной попытке аннелирования стероидного скелета с N-винилпиррольным фрагментом взаимодействием оксима 5-холестен-3-она (2) с ацетиленом в сверхосновной системе

* Посвящается академику РАН М. Г. Воронкову в связи с его 80-летием.

КОН–ДМСО. Установлено, что реакция идет региоспецифично с образованием исключительно продукта пирролизации по метиленовой группе в положении 4 (соединение **3**) с препаративным выходом 25%.

Оксим **2** получается из кетона **1** в виде смеси *E*- и *Z*-конфигурационных изомеров. Наиболее явно это видно по наличию в спектре ЯМР ¹³С оксима **2** для каждого из атомов C₍₂₎ и C₍₄₎ двух различающихся на 5–7 м. д. (табл. 1) сигналов, что вызвано различной стереоориентацией группы ОН по отношению к указанным атомам углерода [9]. Об индивидуальности соединения **3** свидетельствует наличие только одного набора сигналов винильной группы и пиррольного цикла в спектрах ЯМР ¹Н и ¹³С (табл. 1, 2), хотя гипотетически возможно также образование изомеров **4** и **5**.

При проведении эксперимента 2D NOESY в спектре соединения **3** обнаружена корреляция между протонами Н-6 и Н-4', что однозначно указывает на реализацию структуры **3** (подобная корреляция в структурах **4** и **5** невозможна вследствие пространственной удаленности протона Н-4' от Н-6 и Н-5 соответственно).

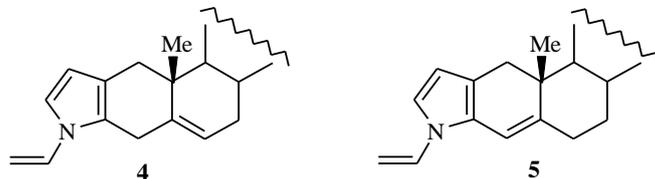


Таблица 1

Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹³С соединений 1–3 *

Атом углерода	δ, м. д.			Атом углерода	δ, м. д.		
	1	2	3		1	2	3
C ₍₁₎	36.19	36.38	34.69	C ₍₁₇₎	56.68	56.87	57.04
C ₍₂₎	36.74	20.95 (<i>E</i>) 27.91 (<i>Z</i>)	19.13	C ₍₁₈₎	11.92	12.09	12.05
C ₍₃₎	208.70	159.97 160.39	126.67	C ₍₁₉₎	19.17	19.14 19.24	18.81
C ₍₄₎	49.21	32.08 (<i>Z</i>) 37.10 (<i>E</i>)	120.45	C ₍₂₀₎	35.74	35.98	35.90
C ₍₅₎	138.61	138.62 139.73	137.32	C ₍₂₁₎	18.74	18.91	18.50
C ₍₆₎	122.71	122.13 122.78	115.30	C ₍₂₂₎	36.92	37.99 38.08	36.15
C ₍₇₎	31.78	31.26	31.75	C ₍₂₃₎	23.84	24.02	23.94
C ₍₈₎	31.98	31.98	31.83	C ₍₂₄₎	39.74	39.92	39.97
C ₍₉₎	48.13	49.70	48.24	C ₍₂₅₎	27.96	28.21	28.09
C ₍₁₀₎	37.43	37.69	36.29	C ₍₂₆₎	22.76	23.01	22.90
C ₍₁₁₎	21.36	21.31 21.38	21.63	C ₍₂₇₎	22.55	22.75	22.65
C ₍₁₂₎	39.52	39.71	39.61	C ₍₃₎			105.57
C ₍₁₃₎	42.42	42.53	42.45	C ₍₄₎			116.65
C ₍₁₄₎	56.23	56.33	56.30	C _α			130.33
C ₍₁₅₎	24.25	24.46	24.36	C _β			96.38
C ₍₁₆₎	28.17	28.42	28.35				

* Для отнесения сигналов частично использованы данные работы [10].

Химические сдвиги (δ , м. д.) и КССВ (J , Гц) в спектрах ЯМР ^1H соединений 1–3

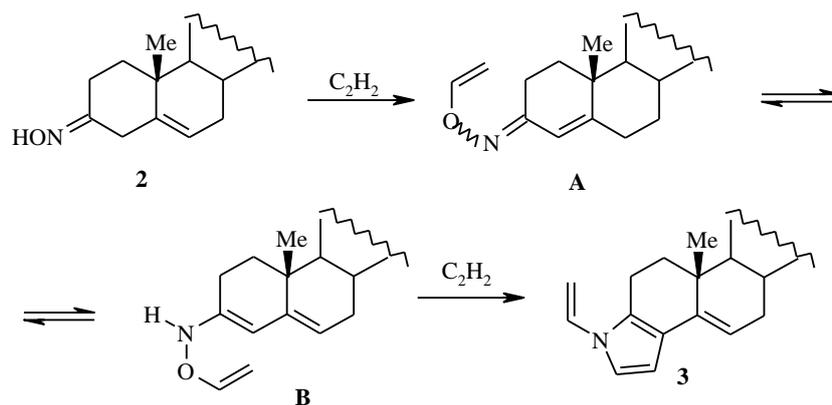
Соединение	H-6	H-4'	H-5'	H _A	H _B	H _X
1	5.33 (1H, м)					
2	5.42 (1H, м) 5.37 (1H, м)					
3	5.69 (1H, м)	6.25 (1H, д, $^3J_{4',5'} = 3.1$)	6.86 (1H, д)	4.58 (1H, д.д., $^2J_{AB} = 1.3$, $^3J_{AX} = 6.7$)	5.01 (1H, д.д., $^3J_{BX} = 13.7$)	6.77 (1H, д.д)

Соединение	Me(18)	Me(19)	Me(21)	Me(26*)	Me(27*)
1	0.70 (3H, с)	1.18 (3H, с)	0.92 (3H, с)	0.87 (3H, д)	0.86 (3H, д)
2	0.69 (3H, с)	1.10 (3H, с)	0.90 (3H, с)	0.86 (3H, д)	0.85 (3H, д)
3	0.71 (3H, с)	0.98 (3H, с)	0.92 (3H, с)	0.86 (3H, д)	0.85 (3H, д)

* $^3J = 1.8$ Гц.

Сигналы атомов углерода стероидного остова при образовании пиррольного ядра изменяются незначительно, за исключением положения резонансов $C_{(3)}$ и $C_{(4)}$, непосредственно входящих в состав пиррольного ядра. Некоторый сильнополюсный сдвиг сигнала $C_{(6)}$ (~ 7 м. д.) в винилпирролохолестене **3** (по сравнению с кетоном **1** и оксимом **2**) объясняется сопряжением Δ^5 связи с пиррольным фрагментом.

Согласно механизму реакции Трофимова [2, 3], включающему предварительное образование О-винилкетоксима **A** и последующую [3,3]-сигма-тропную перегруппировку его N-винилгидроксиламинного таутомера **B** (схема), подобный характер процесса можно объяснить большей стабилизацией интермедиатов **A** и **B** за счет сопряжения (по сравнению с альтернативными изомерными структурами). Уменьшение температуры реакции со 120 до 100 °С и ниже приводит к значительному замедлению пирролизации по сравнению со скоростями побочных процессов, наиболее вероятными из которых являются прототропная изомеризация связи $\Delta^5 \rightarrow \Delta^4$ в кетоксиме **2** и последующее частичное деоксимирование. Методом ВЭЖХ показано, что при 90 °С в системе КОН–ДМСО в отсутствие ацетиленов уже через 1 ч остается лишь 50% исходного оксима **2**. После проведения реакции при 100 °С в течение 5 ч в реакционной смеси методом ЯМР наряду с оксимом 4-холестен-3-она (изомер 5-холестен-3-она) удалось зафиксировать только следы N-винилпирролохолестена **3**. Одной из наиболее вероятных причин низкой скорости реакции в данных условиях может являться жидкокристаллическая структура исходного оксима, специфически взаимодействующая с ДМСО. Необычное поведение стероидов в системе КОН–ДМСО ранее наблюдалось нами при винилировании холестерина ацетиленом [11], когда отмечался аномально узкий температурный интервал, обеспечивающий успешное протекание реакции. Увеличение температуры реакции выше 120 °С приводит к образованию значительного количества смолообразных примесей, что затрудняет выделение целевых продуктов.



Насколько трудоемким может быть альтернативный классический путь поэтапного аннелирования стероидов с пиррольными фрагментами, иллюстрирует синтез N-фенилпирроло[2,3-*b*]холестанов из производных холестан-2,3-диона [12]. Осуществленный нами синтез N-винилпирролохолестена **3**, несмотря на умеренный выход целевого продукта, в силу простоты процесса и доступности реагентов может стать методом получения базового строительного блока для получения на его основе методами комбинаторной химии представительных библиотек перспективных кандидатов в лекарства.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H (400.13 МГц) и ¹³C (101.61 МГц) регистрировали на спектрометре Bruker 400-DPX в CDCl₃, внутренний стандарт ГМДС. ИК спектры получены на приборе Bruker ISF 25 в таблетках KBr. Молекулярную массу и элементный состав определяли по точному значению массового числа молекулярных ионов на масс-спектрометре Finnigan MAT-8200. Хроматографические эксперименты выполняли на микроколоночном жидкостном хроматографе Милихром А-02 (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск, Россия) с колонками (2×75 мм), заполненными сорбентом Nucleosil 100-5 C18 AB (Machery-Nagel, Германия) с эффективностью 5000–6000 т. по пику хризена в ацетонитриле.

Исходный холестерин – коммерческий продукт фирмы ICN Pharmaceuticals, Inc. Использованный в качестве окислителя хлорхромат пиридиния синтезирован по методике [13].

5-Холестен-3-он (1) получен окислением холестерина хлорхроматом пиридиния в CH₂Cl₂ по методике [14]. Продукт очищен перекристаллизацией из водного ацетона.

5-Холестен-3-оноксим (2). К смеси 1.74 г (4.5 ммоль) кетона **1** и 25 мл пиридина при перемешивании добавляют суспензию 0.56 г (6.8 ммоль) NaOAc и 0.47 г (6.8 ммоль) NH₂OH·HCl в 40 мл этанола в течение 20 мин. После перемешивания в течение 25 мин реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Выход оксима **2** 1.67 г (4.2 ммоль) (93%).

N-Винилхолестено[3,4-*b*]пиррол (3). Смесь 0.82 г (2.1 ммоль) оксима **2**, 0.7 г (10.8 ммоль) KOH·0.5H₂O и 50 мл ДМСО загружают в стальной поллитровый вращающийся автоклав, насыщают ацетиленом (начальное давление 14 атм, максимальное в ходе реакции – 25 атм). При перемешивании доводят температуру реакционной смеси до 120 °С и продолжают перемешивание при данной температуре 30 мин. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 50 мл воды и экстрагируют ее эфиром (40 мл × 4). Экстракт промывают водой (30 мл × 4) и сушат над прокаленным поташом. Остаток после упаривания эфира делят на колонке (дезактивированная основная окись алюминия, гексан). После перекристаллизации из ацетона выделяют 0.23 г (25%) винилпиррола **3** в виде тонких бесцветных прозрачных игл. При 136 °С кристаллы приобретают бурую окраску,

а при 146 °С плавятся с образованием прозрачной жидкости. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1639 (оч.с) (C=CH₂), 1570 (с) (C=CH), 1546 (сл) (пиррольное кольцо), 1491 (с) (пиррольное кольцо), 1465 (пиррольное кольцо), 1442, 1381 (с) (пиррольный остов), 1323 (ср.) (C–N), 1301 (ср.) (C–N), 1230 (с), 1168 (ср.), 1101, 1074, 1030 (ср.) (CH плоскостные деформационные пиррольные), 957 (ср.) (HC=CH крут.), 917 (ср.), 860 (с) (вверн. =CH₂), 831 (ср.), 799 (ср.), 742 (ср.), 717 (с) (CH неплоскостные деформационные колебания), 677 (ср.), 614, 581 (ср.) (вверн. HC=CH). Масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 433 [M]⁺, 100; 418 [M–CH₃]⁺, 9; 320 [M–C₈H₁₇]⁺, 1; 305 [M–CH₃–C₈H₁₇]⁺, 1; 279 [M–CH₃–HC≡CH–C₈H₁₇]⁺, 2; 278 [M–H–CH₃–HC≡CH–C₈H₁₇]⁺, 2; 264 [M–2CH₃–HC≡CH–C₈H₁₇]⁺, 1; 224, 6; 210, 6. Найдено: m/z 433.7234. C₃₁H₄₇N. Вычислено: 433.7237. Найдено, %: C 85.11; H 11.56; N 3.48. C₃₁H₄₇N. Вычислено, %: C 85.85; H 10.92; N 3.23.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. А. Трофимов, *Гетероатомные производные ацетилена: новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты*, Наука, Москва, 1981.
2. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, *N-Винилпирролы*, Наука, Новосибирск, 1984.
3. В. А. Трофимов, in *Adv. Heterocycl. Chem.*, Ed. A. R. Katritzky, Acad. Press, Inc., San Diego, 1990, Vol. 51, 177.
4. В. А. Трофимов, in *Pyrroles, The Synthesis, Reactivity, and Physical Properties of Substituted Pyrroles*, Ed. R. A. Jones, Intersci. Publ., Wiley, New York, 1992, Pt 2, 131.
5. А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак, *Практические работы по химии гетероциклов*, Изд-во Рост. ун-та, Ростов, 1988, 9.
6. R. J. Tedeschi, in *Encyclopedia of Physical Science and Technology*, Acad. Press, Inc., San Diego, 1992, Vol. 1, 27.
7. G. P. Bean, in *Pyrroles, The Synthesis and the Chemical and the Physical Aspects Pyrrole Ring*, Ed. R. A. Jones, Intersci. Publ., Wiley, New York, 1992, Pt. 1, 105.
8. Б. А. Трофимов, А. М. Васильцов, Е. Ю. Шмидт, О. В. Петрова, А. И. Михалева, *ЖОрХ*, **30**, 576 (1994).
9. А. В. Афонин, И. А. Ушаков, О. А. Тарасова, Е. Ю. Шмидт, А. И. Михалева, В. К. Воронов, *ЖОрХ*, **36**, 1831 (2000).
10. S. S. Korde, R. Katoch, R. A. Udasi, G. K. Trivedi, *Magn. Res. Chem.*, **37**, 594 (1999).
11. В. А. Трофимов, А. М. Vasil'tsov, Е. Yu. Schmidt, А. В. Zaitsev, А. I. Mikhaleva, А. V. Afonin, *Synthesis*, 1521 (2000).
12. В. М. Trost, Е. Keiman, *J. Org. Chem.*, **45**, 2741 (1980).
13. E. J. Corey, J. W. Suggs, *Tetrah. Lett.*, 2647 (1975).
14. E. J. Parish, S. Chitrokorn, *Org. Prep. Proc. Int.*, **15**, 365 (1983).

Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского
СО РАН, Иркутск 664033, Россия
e-mail: mikh@irioch.irk.ru

Поступило в редакцию 27.04.2001