

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

**ПЕРВЫЙ ПРИМЕР ПОСТРОЕНИЯ ПО РЕАКЦИИ ТРОФИМОВА  
ПИРРОЛЬНОГО КОЛЬЦА,  
СВЯЗАННОГО СО СТЕРЕОИДНОЙ СИСТЕМОЙ\***

Оксим  $\Delta^5$ -прегнен-3 $\beta$ -ол-20-она реагирует с ацетиленом в системе КОН–ДМСО с образованием смеси продуктов, содержащей 3 $\beta$ -винилокси-17 $\beta$ -(1-винил-2-пирролил)- $\Delta^5$ -андростен в качестве основного продукта (выход 63%), а также О-винилоксим 3 $\beta$ -винилокси- $\Delta^5$ -прегнен-20-она (10%), 3 $\beta$ -винилокси-17 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -винилокси-17 $\beta$ - $\Delta^5$ -прегнен-20-она (25%, соотношение 1 : 4).

**Ключевые слова:** ацетилен, оксим прегненолона, пирролы, стероиды.

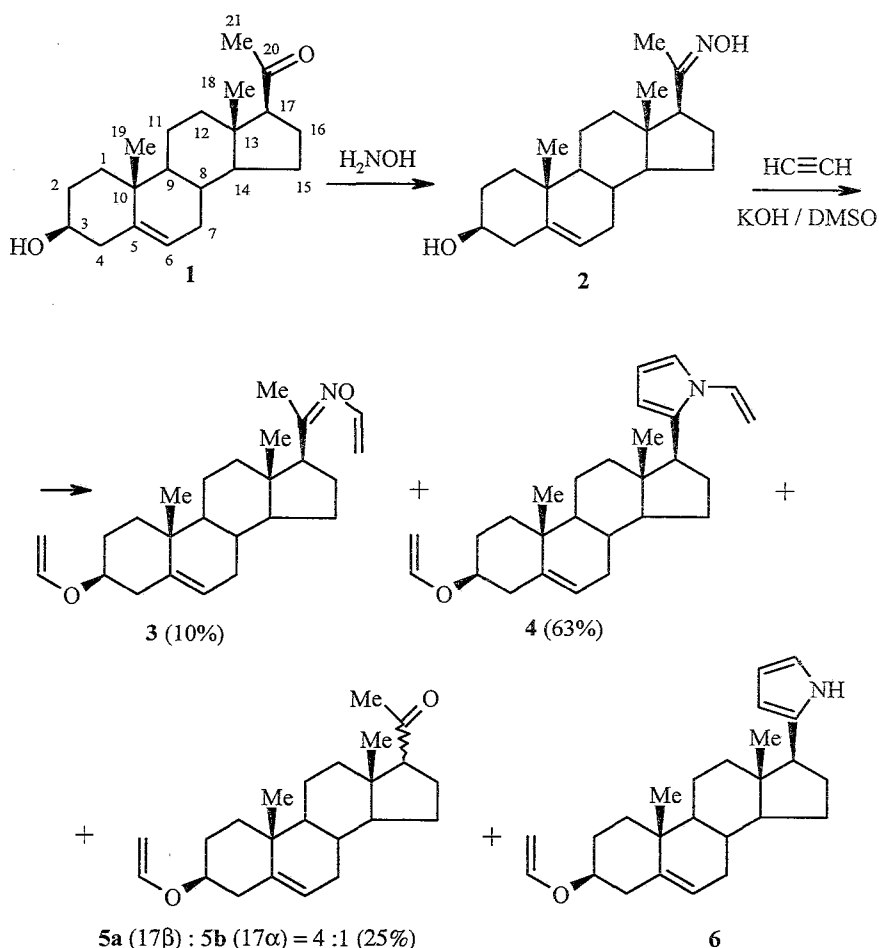
Двухстадийное построение пиррольного кольца из ацетилена и кетонов (через кетоксимы) в системе КОН–ДМСО (реакция Трофимова) [1–5] является эффективным инструментом в химии гетероциклических соединений [2, 3, 5]. Однако до настоящей работы оставался неясным вопрос о возможности распространения данной реакции на кетостероиды, где формирующееся пиррольное кольцо может быть либо пристроено к стероидному скелету, либо введено в заместитель, возможна также одновременная реализация этих вариантов. Решение данной проблемы открывает новый универсальный подход к модификации кетостероидов.

Проведенная нами пирролизация  $\Delta^5$ -прегнен-3 $\beta$ -ол-20-она (1), выбранного в качестве типичного представителя кетостероидов позволила оценить стабильность  $\Delta^5$ -связи в присутствии сверхосновного катализатора (КОН–ДМСО) и относительные скорости формирования пиррольного кольца и винилирования спиртовой, оксимной и пиррольной функций.

Известно несколько примеров сочетания пиррольного и стероидного фрагментов в молекулах как синтетических, так и природных соединений [6–8], которые иногда обладают чрезвычайно высокой биологической активностью (например, батрахотоксин из кожных выделений колумбийской лягушки *Phyllobates aurotaenia*) [8]. Поэтому применение реакции Трофимова к кетостероидам может представлять интерес как для химии стероидов, так и для химии пиррола, а также для целенаправленного поиска биологически активных веществ.

Для уменьшения числа возможных продуктов были найдены условия (100 °С, 5 ч, начальное давление ацетилена 14 атм, автоклав), в которых происходит исчерпывающее винилирование 3-ОН-группы и образующейся NH-пиррольной функции:

\* Посвящается юбилею главного редактора журнала ХГС, академика Э. Лукевича.



В этих условиях реакция кетоксима **2** с ацетиленом протекает количественно, давая продукты **3–5**, первые представители ранее не известного класса функционализированных стероидов, в соотношении 1 : 5 : 2 (ЯМР  $^1\text{H}$ ).

Ожидаемой миграции эндоциклической двойной связи или изменения исходной конфигурации стероидной части (в случае **3** и **4**) не наблюдается. Основным продуктом является соединение **4** (выход 63%), сочетающее в одной молекуле фрагменты стероида, винилового эфира и 1-винилпиррола, что обеспечивает возможность различных видов химической модификации, включая реакции присоединения и полимеризации.

При проведении реакции в более мягких условиях (75 °С, 5 мин) наблюдается образование наряду с винилпирролом **4** также его предшественника — 3 $\beta$ -винилокси-17 $\beta$ -(2-пирролил)- $\Delta^5$ -андростена (**6**). Соотношение продуктов свидетельствует о том, что винилирование спиртовой и оксимной групп является наиболее легко протекающим процессом.

Скорости формирования и винилирования пиррольного фрагмента сравнимы и приблизительно в два раза ниже, чем скорости винилирования спиртовой и оксимной функций. Очевидно, выход 1H-пиррола **6** может быть увеличен, поскольку известно, что при замене KOH на NaOH или LiOH, либо при проведении реакции в водном ДМСО процессы винилирования пирролов подавляются [1, 2].

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  продуктов 2–6 (таблица) наиболее характеристичными являются сигналы, соответствующие Н-3, Н-6, Н-17 и метильным группам в положениях 18, 19 и 21. Введение О-винильной группы в положение 3 сопровождается сдвигом в слабое поле сигнала Н-3 (на 0.14 м. д. по сравнению со спектром исходного соединения 1). В кетоксиме 2 и О-винилкетоксиме 3 наблюдаются сдвиги в сильное поле сигналов Н-17 (0.28 м. д.) и метильной группы в положении 21 (0.21 м. д.). Формирование пиррольного кольца в  $3\beta$ -винилокси- $17\beta$ -(2-пирролил)андростенах 4 и 6 приводит к исчезновению сигналов метильных групп (таблица). Все протоны винильных и пирролильных заместителей имеют типичные химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия [1–3]. Продукт деоксимирования, кетон 5, представляет собой смесь  $17\beta$ - (5a) и  $17\alpha$ -изомеров (5b) (4:1). Преобладание изомера 5a является результатом стерических затруднений, которые имеют место в случае  $\alpha$ -изомера 5b с псевдоаксиальной ориентацией ацетильной группы. Подобная изомеризация наблюдалась ранее при обработке прегненолона 1 метанольным раствором КОН [10].

Ввиду наличия эимеров при С-17 в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  кетона 5 наблюдается два набора сигналов, соответствующих винильной группе, метильным радикалам в положениях 18, 19, 21 и протону Н-17. Наибольшее различие химических сдвигов в изомерах 5a и 5b характерно для сигналов протонов 18-Ме и Н-17. В спектрах О-винилкетоксима 3 и N-винилпиррола 4 вышеупомянутые сигналы представляют собой синглеты. Для соединений 1, 2 и 3, 4 не наблюдается значительной разницы в химических сдвигах протонов групп 18-Ме, что свидетельствует об отсутствии эимеризации.

Таким образом, реакция Трофимова в условиях, предлагаемых в данной работе, применима к кетостероидам и при использовании современной техники разделения может быть использована для создания комбинаторных библиотек экзотически функционализированных стероидных соединений.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  зарегистрированы на приборе Bruker-400 DPX (400.13 MHz) в  $\text{CDCl}_3$ , в качестве внутреннего стандарта использован ГМДС. ИК спектры записаны на приборе Bruker ISF 25. УФ спектр получен на приборе Милихром А-02 с УФ детекцией в диапазоне 200–360 нм.

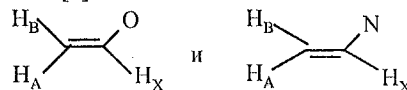
Оксим 2 получен с количественным выходом реакцией  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (1.05 экв.) с 1.00 экв. коммерческого  $\Delta^5$ -прегнен- $3\beta$ -ол-20-она (ICN Biochemical, Inc.) в пиридине.

**Взаимодействие оксима  $\Delta^5$ -прегнен- $3\beta$ -ол-20-она с ацетиленом.** Смесь 3.32 г (10 ммоль) кетоксима 2 и 1.68 г (30 ммоль) КОН в 50 мл ДМСО насыщают ацетиленом (14 атм) в автоклаве, нагревают (100 °С, 5 ч), охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Экстракт промывают водой и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . После отгонки эфира полученную смесь продуктов разделяют с помощью препаративной ТСХ ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , диэтиловый эфир–пентан, 1 : 3). После разделения получают очень вязкие продукты 3–5, имеющие чистоту ~90% с выходами (по спектрам ЯМР  $^1\text{H}$ ): 3 – 10%, 4 – 63%, 5a,b – 25%. Получить более чистые вещества не удалось, поскольку для выделенных образцов не смогли найти условий кристаллизации, а подбор различных носителей и элюентов и использование колоночной хроматографии также не привели к успеху.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 1–6

Соединение	Химические сдвиги ( $\delta$ , м. д.) и КССВ ( $J$ , Гц)						другие сигналы
	H-3, м	H-6, м	H-17, м	18-Me, с	19-Me, с	21-Me, с	
1*	3.49	5.30	2.48	0.59	0.96	2.07	—
2	3.51	5.34	2.20	0.63	1.00	1.86	—
3	3.62	5.34	2.19	0.64	1.00	1.89	OCH=CH <sub>2</sub> * <sup>2</sup> : 3.99 (1H, д. д, H <sub>A</sub> , <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 1.3, <sup>3</sup> J <sub>AX</sub> = 6.7); 4.28 (1H, д. д, H <sub>B</sub> , <sup>3</sup> J <sub>BX</sub> = 13.7); 6.33 H <sub>X</sub> (1H, д. д) =NOCH=CH <sub>2</sub> * <sup>2</sup> : 4.03 (1H, д. д, H <sub>A</sub> , <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 1.8, <sup>3</sup> J <sub>AX</sub> = 6.9); 4.52 (1H, д. д, H <sub>B</sub> , <sup>3</sup> J <sub>BX</sub> = 14.3); 6.90 (1H, д. д, H <sub>X</sub> )
4	3.63	5.38	2.74	0.55	0.99		OCH=CH <sub>2</sub> * <sup>2</sup> : 3.99 (1H, д. д, H <sub>A</sub> , <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 1.3, <sup>3</sup> J <sub>AX</sub> = 6.7); 4.28 (1H, д. д, H <sub>B</sub> , <sup>3</sup> J <sub>BX</sub> = 13.7); 6.30 H <sub>X</sub> (1H, д. д) NCH=CH <sub>2</sub> * <sup>2</sup> : 4.58 (1H, д. д, <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 1.0, <sup>3</sup> J <sub>AX</sub> = 8.8); 5.05 (1H, д. д, H <sub>B</sub> , <sup>3</sup> J <sub>BX</sub> = 15.7); 6.99 H <sub>X</sub> (1H, д. д); пиррольное кольцо: 6.01 (1H, д. д, H-3', <sup>3</sup> J <sub>3'-4'} = 3.7, <sup>4</sup>J<sub>3'-5'} = 1.7); 6.16 (1H, д. д, H-4', <sup>3</sup>J<sub>4'-5'} = 3.0); 6.94 (1H, д. д, H-5')</sub></sub></sub>
5a	3.63	5.37	2.51	0.62	1.01	2.11	OCH=CH <sub>2</sub> * <sup>2</sup> : 3.99 (1H, д. д, H <sub>A</sub> , <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 1.3, <sup>3</sup> J <sub>AX</sub> = 6.7); 4.28 (1H, д. д, H <sub>B</sub> , <sup>3</sup> J <sub>BX</sub> = 13.7); 6.33 H <sub>X</sub> (1H, д. д)
5b	3.63	5.37	2.80	0.91	0.99	2.12	OCH=CH <sub>2</sub> * <sup>2</sup> : 3.98 (1H, д. д, H <sub>A</sub> , <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 1.3, <sup>3</sup> J <sub>AX</sub> = 6.7); 4.28 (1H, д. д, H <sub>B</sub> , <sup>3</sup> J <sub>BX</sub> = 13.7); 6.32 H <sub>X</sub> (1H, д. д)
6	3.63	5.37	2.74	0.55	0.99		OCH=CH <sub>2</sub> * <sup>2</sup> : 3.99 (1H, д. д, H <sub>A</sub> , <sup>2</sup> J <sub>AB</sub> = 1.3, <sup>3</sup> J <sub>AX</sub> = 6.7); 4.28 (1H, д. д, H <sub>B</sub> , <sup>3</sup> J <sub>BX</sub> = 13.7); 6.33 H <sub>X</sub> (1H, д. д) пиррольное кольцо: 5.93 (1H, м, H-3'); 6.13 (1H, м, H-4'); 6.66 (1H, м, H-5'); 8.00 (1H, уш. с, NH)

\* Отнесение проведено с использованием данных работы [9].

\*<sup>2</sup> Обозначение протонов в винильных группах:

Спектр пиррола **6** получен при съемке его в смеси с соединениями **1–5**, образующимися в более мягких условиях: КОН–ДМСО, 75 °С, 5 мин, начальное давление ацетиленa 14 атм. Выход продукта **6** составляет 5% (ЯМР <sup>1</sup>H).

УФ спектр пиррола **4** имеет полосу поглощения ( $\lambda$  245 нм,  $\epsilon$  4.1), характеристичную для 1-винилпирролов [1, 3].

В ИК спектрах соединений **3**, **4**, **5a**, **b**  $\beta$ -винилокси группа имеет следующие типичные полосы поглощения: (пленка, см<sup>-1</sup>) [11]: 3114, 3018, 3060, 1634–1637, 1378, 1324, 1196, 1174, 1129, 961, 817; пиррольное кольцо (**4**) представлено характеристичными [1, 2] полосами: 1476, 1292, 709; N-винильная группа (**4**) обнаруживается по известным [1, 3] частотам: 1392 (C–N), 817 (=CH<sub>2</sub>); присутствие карбонильной группы (**5a,b**) подтверждается сильным поглощением при 1702–1704 см<sup>-1</sup>, а группа NH (**6**) дает широкую полосу при 3390 см<sup>-1</sup>.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, *N*-Винилпирролы, Наука, Новосибирск, 1984.
2. В. А. Trofimov, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **51**, 177 (1990).
3. В. А. Trofimov, *Vinylpyrroles*, in *Pyrroles*. Pt 2, *The Synthesis, Reactivity, and Physical Properties of Substituted Pyrroles*; Ed. R. A. Jones; Intersci. Publ., Wiley, New York, 1992, 131.
4. R. J. Tedeschi, *Acetylene*, in *Encyclopedia of Physical Science and Technology*, Acad. Press, Inc.: San Diego, 1992, **1**, 27.
5. G. P. Bean, *The Synthesis of 1H-Pyrroles*, in *Pyrroles*. Pt 1. *The Synthesis and the Chemical and the Physical Aspects Pyrrole Ring*, Ed. R. A. Jones; Intersci. Publ., Wiley, New York, 1992, 105.
6. B. M. Trost, E. Keiman, *J. Org. Chem.*, **45**, 2741 (1980).
7. J. T. Groves, R. Neumann, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 2900 (1989).
8. E. X. Albuquerque, J. W. Daly, B. Witkop, *Science*, **172**, 995 (1971).
9. S. S. Korde, R. Katoch, R. A. Udasi, G. K. Trivedi, *Magn. Res. Chem.*, **37**, 594 (1999).
10. A. Butenandt, G. Fleischer, *Ber.*, **70**, 96 (1937).
11. Б. А. Трофимов, *Гетероатомные производные ацетиленa: новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты*, Наука, Москва, 1981.

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

Поступило в редакцию 16.02.2001