

СИНТЕЗ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ D-ГОМОСТЕРОИДОВ

Г. А. ФРАНГУЛЯН

Всесоюзный научно-исследовательский химико-фармацевтический
институт им. С. Орджоникидзе (Москва)

Поступило 22 II 1971

Исследовано раскрытие окисного кольца $16\alpha,17\alpha$ -эпоксипрегнен-5-ол-3 β -она-20 (I) ароматическими аминами (анилин, *п*-толуидин, *п*-анизидин). Получены ариламинопроизводные D-гомостероидов—16 β -анилино-(IIIa), 16 β -*п*-толуидино-(IIIб) и 16 β -*п*-анизидино-17 $\alpha\beta$ -метил-D-гомовиристен-5-диол-3 β ,17 $\alpha\gamma$ -он-17 (IIIв). Структура и конфигурация полученных соединений доказаны рядом химических превращений и данными физико-химических методов.

Библ. ссылок 12.

Как известно, природные стероиды, в частности кортикостероиды, обладают широким спектром биологического действия. Однако их применение в медицине в ряде случаев ограничивается из-за побочного действия. В связи с этим в настоящее время ведутся поиски новых биологически активных соединений, представляющих собой модифицированные аналоги природных стероидов.

Одним из методов модификации стероидных соединений прегнанового ряда является введение заместителей при раскрытии $16\alpha,17\alpha$ -окисного кольца и получение соответствующих 17-оксипроизводных. В результате раскрытия окисного кольца различными реагентами получено большое количество аналогов стероидов, в числе которых обнаружены соединения, обладающие интересными биологическими свойствами. К ним относятся вещества, полученные при взаимодействии производных $16\alpha,17\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов с первичными и вторичными алифатическими и гетероциклическими аминами [1—4].

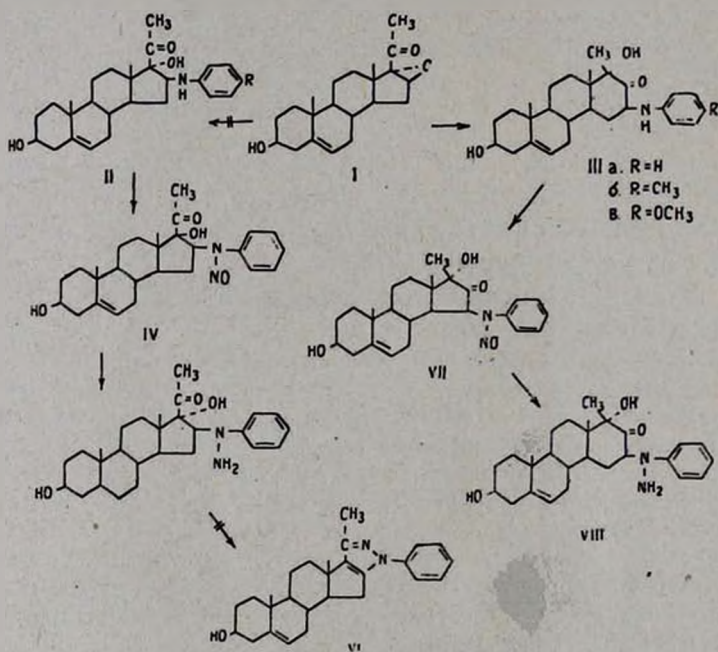
Поскольку реакции раскрытия оксидов часто сопровождаются побочными процессами с образованием, в частности, изомерных соединений, особое значение приобретает установление строения полученных продуктов.

Литературные данные о структуре и конфигурации соединений, полученных при реакции $16\alpha,17\alpha$ -эпокси-20-кетопрегнанов с первичными и вторичными алифатическими и гетероциклическими аминами, разноречивы: так, по данным Варга [1,2] и Хевета с сотрудниками [3], продукты реакции представляют собой производные 16-амино-17 α -окси-20-кетопрегнанов; Бергстромом [4] высказано предположение об образовании в этой реакции D-гомостероидов.

В связи с этим в настоящей работе исследовано раскрытие окисного кольца $16\alpha,17\alpha$ -эпоксипрегнен-5-ол-3 β -она-20 (I) ароматическими аминами (анилин, *п*-толуидин, *п*-анизидин) и установлены структура и конфигурация продуктов реакции рядом химических превращений и данными физико-химических методов.

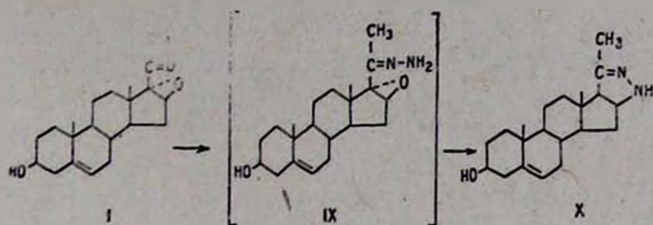
Данные элементного анализа и ИК спектров свидетельствуют о появлении в полученных продуктах реакции еще одной гидроксильной и фениламинной групп.

В ПМР спектрах полученных соединений IIIa, б, в отсутствуют сигналы протонов метильной группы при C-21, которые обычно наблюдаются в области 1,9—2,1 м. д., характерные для C-20-кетопрегнанов [5]. В то же время в спектрах, наряду с сигналами анулярных метильных групп, наблюдается сигнал CH_3 -группы в области 1,50—1,56 м. д., характерный для метильной группы *D*-гомостероидов [6]. Такое значение химического сдвига сигнала метильной группы дает основание предполагать, что раскрытие окисного кольца в 1 ароматическими аминами сопровождается изомеризацией и образованием соответствующих аминопроизводных *D*-гомостероидов—16 β -анилино-(IIIa), 16 β -*n*-толуидино-(IIIб) и 16 β -*n*-анизидино-17 $\alpha\beta$ -метил-*D*-гомоандростен-5-диол-3 β , 17 α -она-17-(IIIв).



Подтверждением *D*-гомостероидной структуры продуктов реакции явилось изученное нами нитрозирование IIIa с последующим восстановлением *N*-нитрозосоединения VII до гидразинового производного VIII и попытка циклизации последнего.

Из литературных данных известно [7], что взаимодействие I с гидразингидратом сопровождается образованием гидразона IX и циклизацией последнего в производное пиразола X.

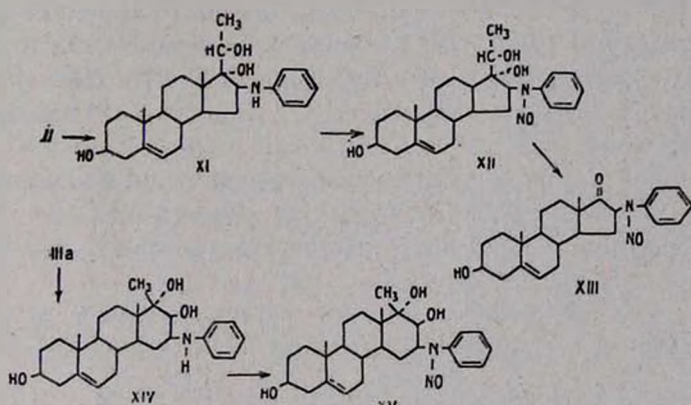


Предполагаем, что если полученное N-аминосоединение имеет строение V, то возможна его циклизация с образованием производных пиразола VI. В случае N-аминопроизводного VIII такая циклизация весьма затруднительна, так как при этом должно образоваться напряженное четырехчленное диазетидиновое кольцо.

Попытки циклизации полученного продукта не привели к положительным результатам, что свидетельствует в пользу структуры VIII.

Другим подтверждением строения IIIa явилось исследование его восстановления с последующим нитрозированием и окислением надидной кислотой N-нитрозопроизводного XV.

В случае соединения II при восстановлении боргидридом натрия должен был бы получиться триол XI, а при последующем окислении N-нитрозопроизводного XII—производное этиандростерона XIII [8].



Однако окислением триола надидной кислотой не удалось получить ожидаемый кетон XIII. Этот факт также показывает, что полученный триол имеет строение XIV, но не XII.

Строение и конфигурация продуктов взаимодействия 16 α ,17 α -эпоксипрегненалона с анилином, *n*-толуидином и *n*-анизидином как 16 β -арил-амино-17 $\alpha\beta$ -метил-D-гомоандростен-5-диол-3 β ,17 α -он-17 (IIIa, б, в) было доказано также с помощью физико-химических методов.

В масс-спектрах соединений IIIa, б наблюдаются пики молекулярных ионов с *m/e* 423 и 437, соответствующие соединениям IIIa и IIIб. В высокомолекулярной части спектра имеются ионы фрагментов: $M-H_2O$ (*m/e* 405 и 419), $M-28$ (*m/e* 395 и 409), $M-H_2O-CH_3$ (*m/e*

390 и 404), $M-\text{CH}_3-28$ (m/e 380 и 394), $M-\text{CH}_3-28-\text{H}_2\text{O}$ (m/e 362 и 376), $M-\text{ArNH}_2$ (m/e 330) и $M-\text{ArNH}_2-\text{H}_2\text{O}$ (m/e 312), доказывающие наличие в молекуле функциональных групп OH , CH_3 , ArNH и CO . Основной распад молекул IIIa, б под электронным ударом направляется ариламином заместителем в кольцо D, в результате чего в низкомолекулярной части спектра образуются четыре аминных фрагмента а, б, в, г, содержащих ариламинную группу с соседними углеродными атомами.

ArNH_2^+ а	$\text{CH}_2=\text{NHA}^+$ б	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{NHA}^+$ в	$\text{O}=\text{C}=\text{C}=\text{NHA}^+$ г
IIIa, m/e 93 IIIб, m/e 107	IIIa, m/e 106 IIIб, m/e 120	IIIa, m/e 119 IIIб, m/e 133	IIIa, m/e 132 IIIб, m/e 146

Аналогичная фрагментация наблюдается в масс-спектрах ряда стероидных алкалоидов, содержащих алкиламинную группировку в кольцах А или D [9].

В ПМР спектрах соединений IIIa, б, в сигнал протона C-16, наблюдаемый в области 4,40—4,85 м. д., имеет полуширину 10 гц, что, по литературным данным [10], соответствует аксиальному расположению протона C-16. Следовательно, аминный остаток расположен экваториально, т. е. соединение содержит 16β -ариламинную группу.

Спектрополяриметрические данные показывают, что соединения IIIa, б, в имеют сходные кривые ДВ с отрицательным эффектом Котона, что соответствует имеющимся в литературе данным [11] о D-гомоостероидах с карбонильной группой в положении 17. Впадина наблюдаемого эффекта Котона расположена в области около 320—330 нм.

Таким образом, обычная карбонильная аномалия несколько смещена в длинноволновую область. Как известно [12], это наблюдается у кето-стероидов, имеющих аксиальную гидроксильную группу рядом с карбонилем.

Следовательно, можно считать, что метильная группа расположена экваториально, т. е. соединения содержат 17α -окси- и 17β -метильную группу.

Приведенные данные подтверждают, что при раскрытии $16\alpha, 17\alpha$ -окисного кольца $16\alpha, 17\alpha$ -эпоксипрегнен-5-ол- 3β -она-20 (I) ароматическими аминами (анилин, *n*-толуидин, *n*-анизидин) образуются 16β -анилино-(IIIa), 16β -*n*-толуидино-(IIIб) и 16β -*n*-анизидино- $17\alpha\beta$ -метил-D-гомяндростен-5-диол- $3\beta, 17\alpha$ -он-17 (IIIв).

Экспериментальная часть

Спектральные данные: масс-спектры получены на промышленном приборе МХ-1306, снабженном системой прямого ввода образца непосредственно в ионный источник, при температуре 170° и ионизирующем напряжении 30 в; ПМР спектры—на приборе JNM-4H 100 в D-пириди-

не; ИК спектры—на приборе UR-10 в вазелиновом масле. ДВ измерялась на полуавтоматическом спектрополяриметре ВНИЭКИПРОДМАШ «СПУ-М» в трубках длиной 0,5 дм при концентрации 0,1% (диоксан). Чистота полученных веществ контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

16β-Анилино-17αβ-метил-D-гомоандростен-5-диол-3β,17α-он-17 (IIIa). Смесь 10 г 16α,17α-эпоксипрегнен-5-ол-3β-она-20 (I) и 30 мл анилина кипятят в токе азота с обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой 6 часов. Отгоняют в вакууме избыток анилина, остаток кристаллизуют из метанола с углем и получают 10,2 г IIIa, т. пл. 240—241,5°. Из маточного раствора упаривают в вакууме метанол до начала кристаллизации, охлаждают и получают еще 1,5 г IIIa. Общий выход IIIa — 11,7 г (91,2%). $\nu_{\text{макс.}}$ 3550, 3540 (ОН), 3380 (NH), 1710 (C=O) и 1610 (C=C) см^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ — 85° (здесь и далее в 1% хлороформе). Найдено %: С 76,77; Н 8,85; N 3,26. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_3$. Вычислено %: С 76,55; Н 8,80; N 3,30.

16β-п-Толуидино-17αβ-метил-D-гомоандростен-5-диол-3β,17α-он-17 (IIIб). Раствор 10 г I и 10 г п-толуидина в 300 мл спирта перемешивают 10 часов в автоклаве при 180°. Реакционную массу охлаждают, добавляют спирт до полного растворения осадка, обрабатывают углем, фильтруют, уголь промывают спиртом. Упаривают спирт в вакууме до объема 200 мл, остаток охлаждают 2 часа при —5° и отфильтровывают 10 г (75,5%) IIIб, т. пл. 210—212° (из метанола). $\nu_{\text{макс.}}$ 3550, 3440 (ОН), 3360 (NH), 1705 (C=O) и 1620 (C=C) см^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ — 69°. Найдено %: С 76,57; Н 8,92; N 3,22. $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3$. Вычислено %: С 76,84; Н 8,98; N 3,20.

16β-п-Анизидино-17αβ-метил-D-гомоандростен-5-диол-3β,17α-он-17 (IIIв). Аналогично предыдущему, из 10 г I и 10 г п-анизидина получают 12,8 г (84,7%) IIIв, т. пл. 198—199,5° (из метанола); $\nu_{\text{макс.}}$ 3520, 3430 (ОН), 3380 (NH), 1700 (C=O) и 1615 (C=C) см^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ — 70°. Найдено %: С 74,25; Н 8,48; N 2,96. $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4$. Вычислено %: С 74,13; Н 8,66; N 3,08.

16β-(N-Нитрозо)анилино-17αβ-метил-D-гомоандростен-7-диол-3β,17α-он-17 (VII). К раствору 4,23 г IIIa в 180 мл 80%-ной уксусной кислоты при 0° и перемешивании добавляют раствор 0,7 г нитрита натрия в 4 мл воды и смесь перемешивают в течение 1 часа при 8—10°. Затем при 0° разбавляют водой, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 4,2 г (94%) VII, т. пл. 138—139° (из спирта). $\nu_{\text{макс.}}$ 3610, 3500 (ОН), 1705 (C=O), 1600 (C=C) см^{-1} ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ — 80,5°. Найдено %: С 71,78; Н 8,05; N 6,00. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено %: С 71,65; Н 8,01; N 6,19.

16β-(N-Амино)анилино-17αβ-метил-D-гомоандростен-5-диол-3β,17α-он-17 (VIII). К суспензии 5 г VII в 50 мл метанола добавляют 5 мл воды, 4 г цинковой пыли и смесь охлаждают до 10°. К реакционной массе в течение 10 минут при перемешивании добавляют

20 мл уксусной кислоты, затем температуру повышают до 20–25° и перемешивают 3,5 часа. После фильтрации массу разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и получают 4 г (83%) VIII, т. пл. 220–221° (из этилацетата); $\nu_{\text{макс.}}$ 3590, 3400 (ОН), 3360 (NH), 1695 (C=O), 1610 (C=C) см^{-1} ; $[\alpha]_D^{20}$ – 132°. Найдено %: C 73,83; H 8,74; N 6,20. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено %: C 73,76; H 8,73; N 6,38.

16β-Анилино-17α-метил-D-гомоандростен-5-триол-3β,17β,17α (XIV). К суспензии 3 г IIIa в 120 мл метанола добавляют 0,2 г боргидрида натрия и при 20° перемешивают 1 час. Затем при 0° разбавляют водой, сушат и получают 2,95 г (98%) XIV, т. пл. 238–239,5° (из ацетона); $\nu_{\text{макс.}}$ 3520, 3510, 3420 (ОН), 3400 (NH), 1610 (C=C) см^{-1} ; $[\alpha]_D^{20}$ – 45°. Найдено %: C 76,21; H 9,27; N 3,30. $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3$. Вычислено %: C 76,19; H 9,23; N 3,29.

16β-(N-Нитрозо)анилино-17α-метил-D-гомоандростен-5-триол-3β,17β,17α (XV). Аналогично VII из 4,25 г XIV получают 4,3 г (95,5%) XV, т. пл. 163–164° (из этилацетата); $\nu_{\text{макс.}}$ 3580, 3520, 3380 (ОН) и 1595 (C=C) см^{-1} ; $[\alpha]_D^{20}$ – 88°. Найдено %: C 71,18; H 8,43; N 6,10. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено %: C 71,33; H 8,42; N 6,16.

ՀԱՄԱՍՏԵՐՈՒԳՆԵՐԻ ԱՄԻՆԱԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶ

Հ. Ա. ՖՐԱՆԳՈՒԼՅԱՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հետազոտված է արոմատիկ ամիններով (անիլին, պ-տոլուիդին, պ-անիլիդին) 16α,17α-էպօքսիպրեգնեն-5-ոլ-3β-ոն-20-ի (I) օքսիդալին օդակի բաժմը:

Ստացված են D-հոմոստերոիդների հետևյալ արիամինատանցյալները՝ 16β-անիլինա-(IIIa), 16β-պ-տոլուիդինա-(IIIբ) և 16β-պ-անիլիդինա-17ա²-միթիլ-D-հոմոանդրոստեն-5-դիոլ-3բ,17ա²-ոն-17 (IIIբ): Ստացված միացութունների կառուցվածքը և կոնֆիգուրացիան հաստատված է մի շարք քիմիական վերափոխումների և ֆիզիկաքիմիական տվյալների հիման վրա:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. L. Worgha, M. Rados, E. Kasztrelner, L. Szporny, Пат. США 3,125,570 (1964); [С. А., 61, 3178 (1964)].
2. L. Worgha, M. Rados, L. Szporny, Пат. США 3,164,583 (1965); [С. А., 63, 1842 (1965)].
3. C. L. Hewett, D. S. Savage, Брит. пат. 980,265 (1965); [С. А., 62, 7943 (1965)].
4. C. C. Bergstrom, J. Med. Chem., 11, 875 (1968).
5. W. Neudert, A. Röpke, Atlas of Steroid Spectra, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1965).
6. L. F. Fleser, M. Fleser, „Steroids“, New York, 1959, p. 578.

- 7 А. А. Ахрем, В. А. Дубровский, А. В. Камерницкий, А. В. Скорова, Изв. АН СССР, ОХН, 1968, 2807.
8. T. Reichstein, *Helv. Chim. Acta*, 20, 978 (1937).
9. H. Budzikiewicz, C. Djerassi, D. H. Williams, „Structure Elucidation of Natural Products by Mass-Spectrometry“, San-Francisco, Vol. 2, 1964, p. 6.
10. Н. Бхакка, Д. Уильямс «Применение ЯМР в органической химии», Изд. «Мир», Москва, 1966, стр. 137.
11. К. Джерасси, «Дисперсия оптического вращения»; Изд. ИЛ. Москва, 1962. стр. 137.
12. Там же, стр. 156.