



УДК 547.92.07:615.21.224

ИЗУЧЕНИЕ СТЕРЕОХИМИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
8(9)-ДВОЙНОЙ СВЯЗИ В РЯДУ РАЦЕМИЧЕСКИХ 17-КЕТО-
И 17 α -ОКСИПРОИЗВОДНЫХ 14 β -ОКСИЭСТРАТЕТРАЕНОВ.
СИНТЕЗ СТЕРОИДОВ С ПОТЕНЦИАЛЬНЫМ КАРДИОТОНИЧЕСКИМ
ДЕЙСТВИЕМ

Платонов А. В., Лайшев А. О., Аманченко С. Н.,
Торгов И. В.

Институт биоорганической химии им. М. М. Шмякина
Академии наук СССР, Москва

Показано, что на стереонаправленность восстановления щелочными металлами в жидком аммиаке 8(9)-двойной связи в ряду 3-метокси-8(9)-дегидроэстратриенов влияет характер заместителя в положении 17. Восстановление 3-метилового эфира 14 β -оксиэстра-1,3,5(10), 8(9)-тетраен-3,17 α -диола протекает с образованием *транс*-продуктов восстановления 8 α ,9 β - и 8 β ,9 α -ряда в отношении 2,4 : 1. Аналогичное восстановление 3-метилового эфира 3,14 β -диоксиэстра-1,3,5(10), 8(9)-тетраен-17-она приводит к образованию смеси *цис*- и *транс*-продуктов восстановления в отношении 1,5 : 1. Восстановление с помощью NaBH₄ 17-кетогруппы у 3-метилового эфира 14 β -окси-8 α ,9 α -, 8 β ,9 β - и 8 β ,9 α -эстронов (XVI), (XVIII) и (IX) протекает стереонаправленно с образованием соответствующих 17 α -спиртов (XI), (XIV) и (X). Исключение составляет 3-метильный эфир 14 β -окси-8 α ,9 β -изоэстрона (V), при восстановлении которого образуется 17 β -карбинол (IV). Показано, что эстратриеновые соединения, содержащие 14 β -ОН-группу, проявляют способность ингибировать Na⁺, K⁺-АТФ-азу на 22--33% в концентрациях 1·10⁻⁴ М. При этом наибольшим эффектом ингибирования обладают структуры с *цис*-сочленением колец В/С.

В настоящей работе сделана попытка оценить влияние структурного или пространственного изменения скелета молекул стероидов на их кардиотоническую активность. С этой целью нами был разработан полный синтез всех четырех В/С-изомеров 14 β -оксиэстрадиолов, содержащих в молекуле только одну функциональную группу, характерную для кардиотонических стероидов, а именно 14 β -оксигруппу.

Ранее нами было показано, что восстановление щелочными металлами в жидком аммиаке 9(11)-двойной связи у 3-метилового эфира 8 α -эстра-1,3,5, (10), 9(11)-тетраен-3,14 β ,17 α -триола (I) и его 17 β -эпимера (II) приводит с почти количественными выходами к 3-метиловым эфирам 8 α ,9 β -эстратриола-3,14 β ,17 α - (III) и его 17 β -эпимера (IV) [1]. Известно, что аналогичное восстановление 8(9)-дегидроэстронов, не содержащих гидроксильной группы в положении 14, приводит к образованию соединений с природным сочленением колец В/С [2]. Однако оказалось, что восстановление 8(9)-двойной связи в ряду 14 β -оксиэстронов протекает не столь стереонаправленно.

Так, при восстановлении 3-метилового эфира триола (VI) калием в жидком аммиаке в присутствии хлористого аммония образовалась сложная смесь веществ, из которой колоночной хроматографией на силикагеле был выделен ряд соединений. Наименее полярная фракция, полученная в виде масла, по данным ИК-спектра, представляла собой смесь 17-дезоксисоединений (VII), образовавшихся с выходом 24%. Из следующей фракции был выделен с выходом 38% 3-метильный эфир 14 β -окси-8 α ,9 β -эстрадиола-3,17 α - (III), идентичный образцу, полученному нами ранее [1]. Наиболее полярная фракция содержала 3-метильный эфир 14 β -оксиэстрадиола-3,17 α - (X) (выход 16%), идентичный по времени удержани-

вания при ГЖХ и масс-спектрометрической фрагментации заведомому образцу, любезно предоставленному проф. К. Попсольдом*.

Для более строгого доказательства строения диол (X) был окислен смесью Джонса в 3-метиловый эфир (\pm)-14 β -оксиэстрола (IX), который обнаружили одинаковые масс-спектрометрические и газохроматографические характеристики с образцом 3-метилового эфира (+)-14 β -оксиэстрола, предоставленного проф. К. Попсольдом, однако показал депрессию температуры плавления. Рацемат (IX) и его (+)-форма были дегидратированы соответственно в (\pm)- и (+)-14(15)-дегидропроизводные (XII) и далее гидрированы до метиловых эфиров (\pm)- и (+)-14-изоэстрола (XVII). Последние два соединения также оказались одинаковыми по данным ГЖХ масс- и ИК-спектрометрии.

Таким образом, восстановление 3-метилового эфира диола (VI) протекает с образованием смеси *транс*-*B/C*-продуктов восстановления 8 α ,9 β и 8 β ,9 α в соотношении 2,4 : 1.

Восстановление 3-метилового эфира кетола (VIII) с помощью натрия в жидком аммиаке в присутствии хлористого аммония дает еще более сложную смесь продуктов. Последовательной хроматографией и дробной кристаллизацией из нее были выделены следующие соединения: смесь 17-дезоксипроизводных (VII) (выход 32%), 17 α - и 17 β -изомерные диолы (III) (20%) и (IV) (5%), а также три изомерных *цис*-*B/C*-диола (XI) (20%), (XIII) (5%) и (XIV) (12%). Строение соединений (III) и (XI) было доказано прямой идентификацией их самих и продуктов их окисления (V) и (XVI), строение диолов (XIII) и (XIV) — их окислением с помощью хромового ангидрида в пиридине в один и тот же кетол (XVIII). Конфигурация 17-гидроксильных групп в диолах (XIII) и (XIV) определена на основании сопоставления данных ИК- и ¹H-ЯМР-спектров. Так, в частности, только в ИК-спектре диола (XIV) наблюдались частоты, характерные для двух OH-групп, соединенных внутримолекулярной водородной связью (3635 и 3515 см⁻¹).

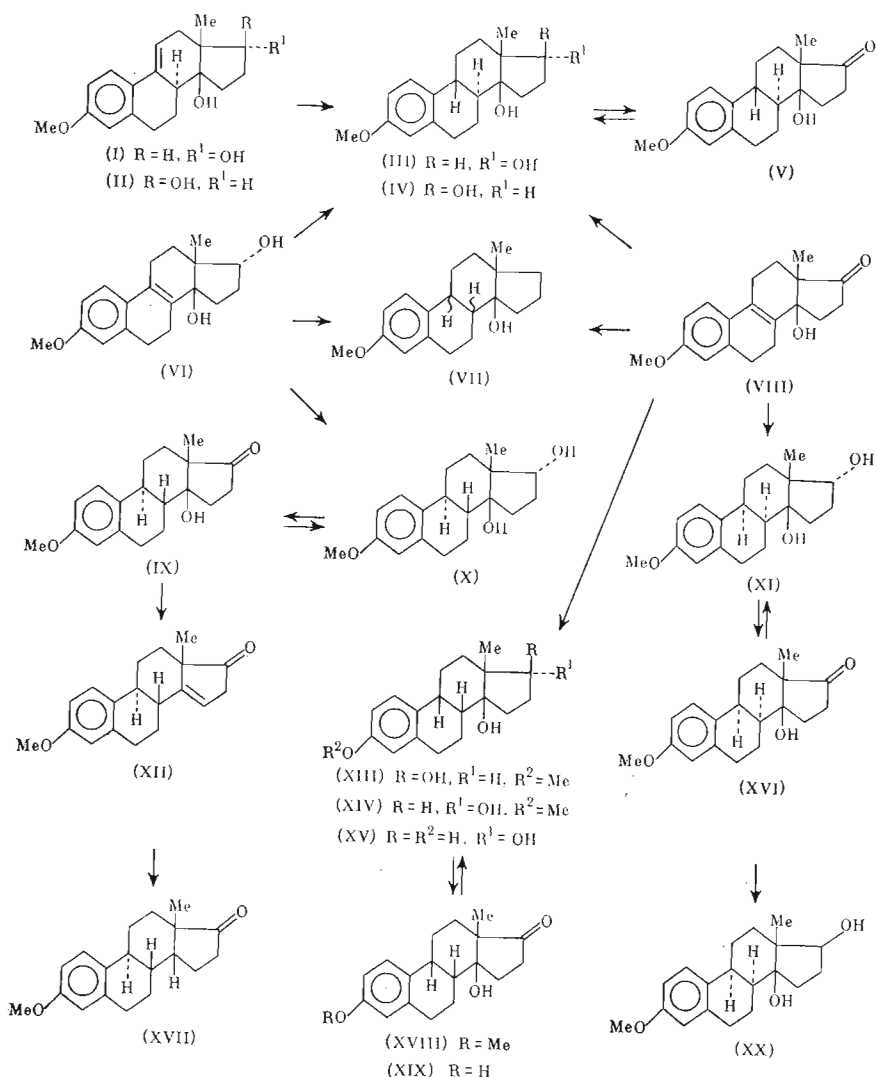
Следовательно, при восстановлении кетодиола (VIII) образуется смесь продуктов *цис*- и *транс*-восстановления в отношении 1,5 : 1, причем продуктов восстановления с природным 8 β ,9 α -сочленением колец *B/C* в заметных количествах не образуется. Наблюдается также нестереоспецифическое восстановление 17-кетогруппы с образованием как 17 α -, так и 17 β -спиртов. Интересно, что в этом случае удалось выделить труднодоступный 3-метиловый эфир 14 β -окси-9-изоэстрадиола-3,17 β - (XIII).

Таким образом, на примере восстановления 8(9)-двойной связи в ряду 3-метиловых эфиров 14 β -оксипроизводных 8(9)-дегидроэстрастриенов было показано, что характер заместителя в положении 17 (кето- или OH-группа) определяет стереохимию продуктов восстановления (схема).

Используя полученные изомеры 14 β -оксиэстрола (V), (XVI), (IX), (XV), (XVIII) и (XIX), мы изучили также стереохимию восстановления 17-кетогруппы в этом ряду соединений. Было обнаружено, что при восстановлении 14 β -окси-9-изоэстрола (XIX), его метилового эфира (XVIII), метилового эфира 14 β -окси-8-изоэстрола (XVI) и метилового эфира 14 β -оксиэстрола (IX) образуются с количественным выходом соответствующие спирты 17 α -ряда (XV), (XIV), (XI) и (X). Аналогичное восстановление 3-метилового эфира 14 β -окси-8 α ,9 β -изоэстрола (V) дает с количественным выходом 17 β -диол (IV). Интересно, что восстановление кетодиола (V) таким гидридным восстановителем, как $\text{Bu}_4\text{NAl}(\text{BH}_4)_3\text{Br}^{**}$, приводит к получению только 17 α -спирта (III). Напротив, при восстановлении этим гидридом кетолов (XVIII) и (XVI) образуется, по данным ГЖХ, помимо 17 α -соединений (XIV) и (XI) 10–15% соответствующих 17 β -спиртов (XIII) и (XX). Восстановление кетола (IX) с природным

* Авторы выражают благодарность проф. К. Попсольду (ЦИМЕТ АН ГДР, Иена) за предоставленные образцы 3-метиловых эфиров (+)-14 β -оксиэстрола и (+)-14 β -оксиэстрадиола-3,17 α .

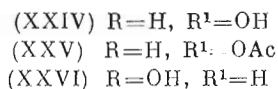
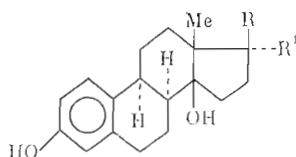
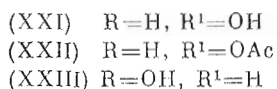
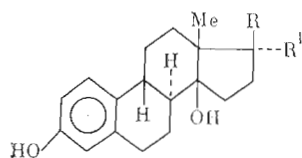
** Авторы выражают благодарность Л. В. Гитову за любезное предоставление синтезированного им гидрида.



сочленением колец *B/C* дает, как и в случае восстановления боргидридом натрия, только 17α -спирт (X). Строение полученных диолов было доказано сравнением их констант с заведомыми образцами [1, 3].

Таким образом, в ряду 3-оксипроизводных 14β -оксистероидов восстановление 17 -кетогруппы протекает строго стереонаправленно с образованием соответствующих 17α -спиртов. Исключение составляет лишь кетол (V), у которого стереохимия восстановления зависит от характера используемого гидроксида металла.

С целью исследования биологической активности нами проведено деметилирование полученных 3-метиловых эфиров диолов (III), (IV), (XI) и (XX) по методу, описанному Джонсоном [3], в результате чего были получены соответствующие триолы (XXI), (XXIII), (XXIV) и (XXVI). Интересно, что триолы (XXI) и (XXIV) способны очень легко этерифицироваться по 17 -ОН-группе, и уже в процессе обработки этилацетатом реакционных смесей, полученных после деметилирования соответствующих диолов, образуются существенные количества 17 -ацетатов (XXII) и (XXV), гладко омыляемых в триолы (XXI) и (XXIV). Следует отметить также высокую термическую устойчивость 14β -ОН-группы в этом ряду соединений, которая позволила получать продукты деметилирования, протекающего при 175 – $180^\circ C$, с выходом 70 – 90% .



Биологические испытания триолов (XV), (XXI), (XXIII), (XXIV) и (XXVI) на способность их ингибировать Na⁺, K⁺-АТФ-азу, выделенную из микросомальных фракций мозга свиней, сердечных мышц свиней [4] и из мозгового слоя почек свиней [5], показали, что исследуемые вещества проявляют слабую активность, причем наибольшей ингибирующей способностью обладают триолы (XV), (XXIV) и (XXVI) с *цис*-сочленением колец В/С (таблица).

Таким образом, нами было показано, что эстратриеновые структуры, содержащие 14β-ОН-группу, характерную для сердечных гликозидов, проявляют способность ингибировать Na⁺, K⁺-АТФ-азу. Следовательно,

Ингибирование Na⁺, K⁺-АТФ-азы стероидными диолами *

Соединение	Концентрация, М	% ингибирования Na ⁺ , K ⁺ -АТФ-азы		
		из мозга свиньи	из сердечной мышцы свиньи	из мозгового слоя почек
(XV)	5·10 ⁻⁴	—	—	28,0
	1·10 ⁻⁴	50,0	30,4	10,3
	5·10 ⁻⁵	—	—	3,3
	1·10 ⁻⁵	38,9	13,1	-3
	5·10 ⁻⁶	—	—	0
	1·10 ⁻⁶	18,5	18,7	—
	1·10 ⁻⁷	7,4	4,3	—
(XXIV)	5·10 ⁻⁴	—	—	32,5
	1·10 ⁻⁴	13,4	22,4	21,0
	5·10 ⁻⁵	—	—	14,0
	1·10 ⁻⁵	10,3	7,4	11,2
	5·10 ⁻⁶	—	—	7,0
	1·10 ⁻⁶	3,4	3,5	5,0
	1·10 ⁻⁷	2,8	1,8	—
(XXI)	5·10 ⁻⁴	—	—	7,5
	1·10 ⁻⁴	—	—	6,5
	5·10 ⁻⁵	—	—	5,0
	1·10 ⁻⁵	11,00	22,50	3,0
	1·10 ⁻⁶	5,9	17,00	0
(XXIII)	5·10 ⁻⁴	—	—	25,7
	1·10 ⁻⁴	14,8	—	6,0
	5·10 ⁻⁵	—	—	2,5
	1·10 ⁻⁵	12	17,3	1,0
	5·10 ⁻⁶	—	—	0
	1·10 ⁻⁶	10,3	17,00	—
(XXVI)	5·10 ⁻⁴	—	—	26
	1·10 ⁻⁴	38,6	33,5	7,5
	5·10 ⁻⁵	—	—	-3,2
	1·10 ⁻⁵	12,4	9,6	-5
	5·10 ⁻⁶	—	—	-3
	1·10 ⁻⁶	5,9	5,3	0
	1·10 ⁻⁷	4,8	5,1	—

* Авторы выражают благодарность за проведение этих биоиспытаний К. Н. Джанджугазян (ИБХ им. М. М. Шемякина АН СССР) и Н. М. Мирсалиховой (Институт биохимии АН УзССР; испытания проведены в отделе биомембран Института молекулярной биологии АН ГДР).

эти структуры могут быть положены в основу нового класса соединений, обладающих кардиотонической активностью, полный синтез которых разрабатывается нами в настоящее время.

Экспериментальная часть

В работе применяли пластинки марки «Silufol UV 254» (ЧССР). Температуры плавления определяли на нагревательном микростоліке «Reichert» (Австрия). УФ-спектры (в спирте) измеряли на приборе «Specord UV VIS» (ГДР), ИК-спектры — на спектрофотометре UR-10 (ГДР) в таблетках с KBr, спектры ¹H-ЯМР — на приборе «Varian XL-100» в CDCl₃ и C₅D₅N (с — синглет, т — триплет, м — мультиплет), масс-спектры — на приборе «Varian MAT CN-5». Газовую хроматографию осуществляли на хроматографе «Цвет-104» с пламенно-ионизационным детектором на стеклянных колонках (230×0,35 см) с 3% OV-17 на Gas Chrom Q (100—120 меш); температура инжектора 270°С, колонок — 240°С, газ-носитель — азот, скорость 30 мл/мин.

Восстановление 3-метокси-14β,17α-диокси-1,3,5(10),8(9)-эстрагетраена (VI). К охлажденному до -50°С раствору 2,2 г метоксидиола (VI) в 150 мл абс. THF и 100 мл абс. эфира прибавляли 350 мл свежеперегнанного над натрием аммиака и затем 5,3 г мелконарезанного металлического калия. Смесь перемешивали 45 мин при -60°С, прибавляли мелкими порциями 8 г NH₄Cl (до обесцвечивания раствора) и аммиак упаривали. К остатку при -5°С прибавляли 200 мл воды и 150 мл эфира. Экстрагировали эфиром, эфирный экстракт обрабатывали твердой CO₂ и водой, сушили и после отгонки растворителя получали 1,9 г масла, которое хроматографировали на колонке с силикагелем. Элюированием бензолом получили 0,53 г (24%) неразделяемой смеси 17-дезоксисоединений (VII) в виде легко окисляющегося масла, ИК (ν, см⁻¹): 3445 (ОН), 1610, 1580 (аром.), масс-спектр, *m/z*: 286 (M⁺).

Дальнейшее элюирование бензолом дало 0,85 г (38%) 3-метилового эфира 14β-окси-8α,9β-эстрадиола-3,17α-(III), т. пл. 145—147°С (из CH₃OH); вещество не дает депрессии т. пл. и идентично по масс-спектру, ТСХ и ГЖХ заведомому образцу [1].

При элюировании эфиром выделили 0,4 г (16%) 3-метилового эфира 14β-оксиэстрадиола-3,17α-(X), образец имел двойную т. пл.: 170—171 и 198—201°С (из CH₃OH); масс-спектр, *m/z*: 302 (M⁺), 284 (M - H₂O)⁺, 256, 228, 227, 202, 187, 186, 174, 161, 159, 147, 129, 128, 105, 101, 92; не давал депрессии т. пл. в пробе смешения с образцом 3-метилового эфира (+)-14β-оксиэстрадиола (т. пл. 162—164°С [6]) и не отличался от него по ТСХ, ГЖХ и масс-спектру.

3-Метилловый эфир 14β-оксиэстрола (IX). Раствор 0,2 г диола (X) в 50 мл ацетона окисляли с помощью 0,8 мл реактива Джонса (5 мин, 20°С) [7] и после обычной обработки получали 0,15 г (75%) 3-метилового эфира (IX), т. пл. 174—176°С (из CH₃OH); масс-спектр, *m/z*: 300 (M⁺), 282 (M - H₂O)⁺, 227, 187, 186, 174, 161, 147. В пробе смешения с заведомым образцом [6] 3-метилового эфира (+)-14β-оксиэстрола (т. пл. 170—172°С) вещество плавится при 158—162°С; их масс-спектры, так же как и хроматографическая подвижность в условиях ТСХ и ГЖХ, одинаковы.

3-Метилловый эфир 14(15)-дегидроэстрола (XII). К раствору 60 мг кетола (IX) в 0,85 мл абс. пиридина при -20°С и перемешивании прибавляли раствор 0,4 мл SOCl₂ в 0,2 мл абс. пиридина. Смесь перемешивали 24 ч при -20°С. После обычной обработки и кристаллизации из CH₃OH получали 45 мг (80%) 3-метилового эфира (XII), т. пл. 107—108°С; масс-спектр, *m/z*: 282 (M⁺), 254, 239, 225, 212, 197, 186, 172, 165, 160, 134, 128, 115, 105, 91; ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1,14 (3H, с, 18-CH₃), 3,76 (3H, с, 3-OCH₃), 5,6 (1H, с, 15-H), 6,66; 6,74; 6,78 (м, аром.). Маточные растворы после кристаллизации соединения (XII), по данным ГЖХ, содержат два вещества, соответствующие по времени выхода 3-О-метил-14(15)-дегидроэстрола (XII) и его 8(14)-изомеру (~5%).

Аналогичным образом протекает дегидратация 3-метилового эфира (+)-14 β -оксиэстрона с образованием, по данным ГЖХ, 95% 3-метилового эфира (+)-14(15)-дегидроэстрона и 5% его 8(14)-изомера.

Гидрирование 3-метилового эфира 14(15)-дегидроэстрона (XII) (20 мг) в 10 мл этилацетата осуществляли в присутствии 30% Pd/CaCO₃ до прекращения поглощения H₂. После обычной обработки получено 12 мг метилового эфира (\pm)-14-изоэстрона (XVII), т. пл. 120–121° С (из спирта), индивидуального по ГЖХ. Аналогично при гидрировании 3-метилового эфира (+)-14(15)-дегидроэстрона образуется метиловый эфир (+)-14-изоэстрона, одинаковый с (\pm)-соединением (XVII) по данным ГЖХ.

Восстановление 3-метилового эфира эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-14 β -ол-17-она (VIII) натрием в жидком аммиаке. К 450 мл свежеперегнанного над металлическим натрием жидкого аммиака при –45° С прибавляли при перемешивании раствор 3 г кетона (VIII) в 200 мл абс. THF и 80 мл абс. эфира, затем небольшими порциями мелко нарезанный металлический натрий (5,4 г), смесь перемешивали 45 мин при –60° С, постепенно добавляли 10 г NH₄Cl (до обесцвечивания реакционной смеси) и после обычной обработки получили смесь веществ в виде масла (3 г), которое хроматографировали на колонке с силикагелем. Из первой фракции (элюирование бензолом) получили 0,95 г (32%) смеси 17-дезоксисоединений (VII) в виде легко окисляющегося на воздухе масла, ИК (v, см⁻¹): 3450(OH), 1610, 1580 (аром.); масс-спектр, *m/z*: 286 (*M*⁺) и 284 (*M*–2)⁺.

Из второй фракции (элюирование бензолом) выделили 1 г смеси, которая после повторной хроматографии на силикагеле дала 0,6 г (20%) 3-метилового эфира 14 β -окси-8 α ,9 β -эстрадиола-3,17 α -(III), т. пл. 145–147° С (из CH₃OH), идентичного заведомому образцу [1].

Из третьей фракции (элюирование бензолом) получили 0,3 г (10%) смеси (т. пл. 135–139° С) 3-метилового эфира 14 β -окси-8 α ,9 β -эстрадиола-3,17 β -(IV) и 3-метилового эфира 14 β -окси-9 β -эстрадиола-3,17 β -(XIII), которая была разделена путем медленной кристаллизации из CCl₄. При такой кристаллизации изомеры (IV) и (XIII) выпадают в виде кристаллов различной формы (пластинки и друзы игл), которые и были разделены вручную под лупой. Кристаллизацией игольчатых друз получено 60 мг соединения (IV), т. пл. 147–148° С (из CH₃OH), идентичного заведомому образцу [1]. При окислении диола (IV) с помощью CrO₃ в пиридине получен кетон (V), т. пл. 138–140° С (из EtOH), идентичный по т. пл., масс-спектру и ГЖХ заведомому образцу [1]. Перекристаллизация пластинчатых кристаллов дала 49 мг диола (XIII), т. пл. 162–164° С (из CH₃OH); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 282 нм (lg ϵ 3,4); ИК (v, см⁻¹): 3500, 3430 (OH), 1610, 1510 (аром.), (CCl₄, с 1,42 мМ) 3622 (свободная OH), 3540 (связанная OH); масс-спектр, *m/z*: 302 (*M*⁺), 284 (*M*–H₂O)⁺, 268 (*M*–2H₂O)⁺, 251, 227, 187, 174, 161, 147, 128, 115, 91; ¹H-ЯМР (C₆D₅N, δ , м.д.): 1,44 (3H, с, 18-CH₃), 3,54 (1H, с, 14-OH), 3,70 (3H, с, 3-OCH₃), 4,74 (1H, т, $\Delta W^{1/2}$ 4,5 Гц, 17- α H), 6,34; 6,79 (м, аром. H).

Из четвертой фракции (элюирование смесью бензол – эфир, 1 : 1) выделили 0,6 г (20%) кристаллов с т. пл. 115–134° С, из которых трехкратной кристаллизацией из CH₃OH получили 0,35 г 3-метилового эфира 14 β -окси-8-изоэстрадиола-3,17 α -(XI), т. пл. 140–141° С, идентичного заведомому образцу [1]. При окислении диола (XI) с помощью CrO₃ в пиридине получили кетон (XVI), т. пл. 177–178° С (из CH₃OH), идентичный заведомому образцу [8].

Из пятой фракции (элюирование эфиром) получено 0,45 г кристаллов с т. пл. 88–100° С, которые повторно хроматографировали на силикагеле. Получили 0,35 г (12%) 3-метилового эфира 14 β -окси-9 β -эстрадиола-3,17 α -(XIV), т. пл. 88–90° С (из CH₃OH); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 282 нм (lg ϵ 3,35); ИК (v, см⁻¹): 3420, 3235 (OH), 1610, 1575 (аром.), (CCl₄, с 1,42·10⁻³ М) 3635, 3515 (OH); масс-спектр, *m/z*: 302 (*M*⁺), 284 (*M*–18)⁺, 266 (*M*–36)⁺, 251, 227, 186, 174, 161, 147, 121, 115, 91; ¹H-ЯМР (C₆D₅N, δ , м.д.): 1,48 (3H, с, 18-CH₃), 3,56 (1H, с, 14-OH), 4,78 (1H, м, $\Delta W^{1/2}$ 16 Гц, 17 β -H), 6,76; 6,84 (аром. H).

Окисление диолов (XIII) и (XIV). При окислении диолов (XIII) и (XIV) с помощью CrO_3 в пиридине (20°C , 24 ч) получен с выходом 90% один и тот же кетол (XVIII), т. пл. $165-167^\circ\text{C}$ (из CH_3OH), идентичный по т. пл., масс-спектру, данным ТСХ и ГЖХ образцу, полученному при метилировании кетодиола (XIX).

Восстановление 14 β -окси-9-изоэстрона (XIX). Смесь 0,37 г кетодиола (XIX) и 0,9 г NaBH_4 в 20 мл THF перемешивали 5 ч при 40°C , затем кипятили 30 мин. После обычной обработки и кристаллизации из ацетона получили 140 мг 14 β -окси-9-изоэстрадиола-3,17 α -(XV), т. пл. $199-204^\circ\text{C}$, идентичного по т. пл., ИК- и масс-спектру образцу, полученному при гидрировании 14 β -окси-8(9)-дегидроэстрадиола-3,17 α -[9].

Восстановление метилового эфира 14 β -окси-9-изоэстрона (XVIII). При восстановлении кетола (XVIII) NaBH_4 в вышеописанных условиях образуется метиловый эфир 14 β -окси-9-изоэстрадиола-3,17 α -(XIV), т. пл. $88-90^\circ\text{C}$, идентичный по т. пл. и данным ТСХ и ГЖХ образцу, описанному выше.

Восстановление кетола (XVIII) с помощью $\text{Bu}_4\text{NAl}(\text{BH}_4)_3\text{Br}$ также дает в основном 17 α -диол (XIV). Из маточных растворов выделен с выходом 15% 17 β -диол (XIII), т. пл. $162-164^\circ\text{C}$, идентичный по т. пл. данным ТСХ и ГЖХ образцу, описанному выше.

Восстановление метилового эфира 14 β -окси-8-изоэстрона (XVI). а. Смесь 40 мг кетола (XVI), 40 мг NaBH_4 в 20 мл CH_3OH оставляли на 20-25 мин при 20°C и после обычной обработки получили 23 мг метилового эфира 14 β -окси-8-изоэстрадиола-3,17 α -(XI), т. пл. $140-141^\circ\text{C}$ (из CH_3OH), идентичного образцу, описанному выше.

б. Смесь 20 мг кетола (XVI) и 20 мг $\text{Bu}_4\text{NAl}(\text{BH}_4)_3\text{Br}$ в 10 мл абс. бензола перемешивали 1 ч при 20°C . Реакционную смесь профильтровывали через слой Al_2O_3 и после отгонки растворителя получили 10 мг триола (XI), идентичного заведомому образцу. В маточном растворе, по данным ГЖХ, имеется 2 пика, соответствующие по времени выхода триолу (XI) и его 17 β -ОН эпимеру (XX) ($\sim 10-15\%$).

Восстановление метилового эфира 14 β -окси-8 α ,9 β -изоэстрона (V). Восстановление кетола (V) NaBH_4 в вышеописанных условиях приводит к образованию только одного изомера — метилового эфира 14 β -окси-8 α ,9 β -эстрадиола-3,17 β -(IV), т. пл. $140-141^\circ\text{C}$, идентичного по т. пл., данным ТСХ и ГЖХ образцу, описанному выше.

Восстановление кетола (V) с помощью $\text{Bu}_4\text{NAl}(\text{BH}_4)_3\text{Br}$ дает метиловый эфир 14 β -окси-8 α ,9 β -изоэстрадиола-3,17 α -(III), т. пл. $147-148^\circ\text{C}$, идентичный вышеописанному образцу.

Восстановление метилового эфира 14 β -оксиэстрона (IX). Восстановление кетола (IX) NaBH_4 в вышеописанных условиях приводит к образованию только одного изомера — метилового эфира 14 β -оксиэстрадиола-3,17 α -(X), т. пл. $197-200^\circ\text{C}$, идентичного вышеописанному образцу. При восстановлении кетола (IX) с помощью $\text{Bu}_4\text{NAl}(\text{BH}_4)_3\text{Br}$ также образуется только 17 α -диол (X).

Деметилирование 3-метилового эфира 14 β -окси-8 α ,9 β -эстрадиола-3,17 β -(IV). К свежеприготовленному раствору CH_3MgI (полученному из 0,25 г Mg, 2,1 мл CH_3I и 10 мл абс. эфира) прибавляли 0,1 г диола (IV), упаривали эфир и содержимое колбы нагревали 5 мин при 100°C и затем 40 мин при 175°C . Охлаждали до 0°C , прибавляли 5 мл петролейного эфира, порциями 15 мл этилацетата, при $0-5^\circ\text{C}$ прибавляли 10% H_2SO_4 до слабокислой реакции и после обычной обработки получили 0,1 г смеси двух веществ, которые разделяли хроматографией на силикагеле. Элюирование бензолом дало 70 мг 17 β -ацетата 14 β -окси-8 α ,9 β -эстрадиола-3,17 β -(XXII), т. пл. $210-212^\circ\text{C}$ (из CH_3OH); масс-спектр, m/z : 330 (M^+), 312 ($M-\text{H}_2\text{O}$) $^+$; 269 ($M-18-43$) $^+$, 252, 237, 225, 174, 161, 159, 115, 95. При дальнейшем элюировании эфиром вымывается 14 β -окси-8 α ,9 β -эстрадиол-3,17 β -(XXIII), т. пл. $212-216^\circ\text{C}$ (из 90% CH_3OH); масс-спектр, m/z : 288 (M^+), 270 ($M-18$) $^+$, 252 ($M-36$) $^+$, 237 ($M-41$) $^+$, 225, 211, 157, 147, 133, 115, 107, 91.

При гидролизе 14β-ацетата (XXII) 10% КОН (20° С, 1 ч) получили триол (XXIII), выход 96%, т. пл. 203–207° С.

Деметилирование 3-метилового эфира 14β-окси-8α,9β-эстрадиола-3,17α-(III) в описанных выше условиях (время нагревания 25 мин) дало 14β-окси-8α,9β-эстрадиола-3,17α-(XXI), выход 90%, т. пл. 239–242° С (из 90% СН₃ОН); масс-спектр, *m/z*: 288 (*M*⁺), 270 (*M*–H₂O)⁺, 252 (*M*–2H₂O)⁺, 237, 222, 210, 196, 171, 156, 144, 131, 115, 107, 91.

Деметилирование 3-метилового эфира 14β-окси-8α,9α-эстрадиола-3,17α-(XI) в тех же условиях дало после хроматографирования на силикагеле 17α-ацетат 14β-окси-8α,9α-эстрадиола-3,17α-(XXV) [(при элюировании бензолом), выход 15%, т. пл. 123–125° С (из 90% СН₃ОН); масс-спектр, *m/z*: 330 (*M*⁺), 312 (*M*–H₂O)⁺, 269 (*M*–H₂O–СН₃CO)⁺, 252, 237, 225, 224, 174, 161, 159, 145, 133, 131, 107, 90] и 14β-окси-8α,9α-эстрадиол-3,17α-(XXIV) [(элюирование эфиром), выход 78%, т. пл. 227–230° С (из 90% СН₃ОН); масс-спектр, *m/z*: 288 (*M*⁺), 270 (*M*–H₂O)⁺, 252 (*M*–2H₂O)⁺, 237 (*M*–2H₂O–СН₃)⁺, 224 160, 145].

Омыление ацетата (XXV) приводит с количественным выходом к триолу (XXIV), т. пл. 223–227° С, который не дает депрессии т. пл. с заданным образцом.

Деметилирование 3-метилового эфира 14β-окси-8α,9α-эстрадиола-3,17β-(XX) в тех же условиях дало 14β-окси-8α,9α-эстрадиол-3,17β-(XXVI), т. пл. 178–181° С (из 90% СН₃ОН), выход 90%; масс-спектр, *m/z*: 288 (*M*⁺), 270 (*M*–H₂O)⁺, 252 (*M*–2H₂O)⁺, 237 (*M*–2H₂O–СН₃)⁺, 226, 211, 156, 146.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лайлиев А. О., Кошов К. К., Сенявина Л. Б., Жебелева Л. П., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1975, № 5, с. 1158–1163.
2. Кошов К. К., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Химия природн. соедин., 1965, № 3, с. 180–188.
3. Johnson W. S., Rogier E. R., Ackerman J. J. Amer. Chem. Soc., 1956, v. 78, p. 6322–6328.
4. Мирсалихова Н. М., Умарова Ф. Т., Пальяцц Н. Ш., Абубакиров Н. К. Химия природн. соедин., 1976, № 2, с. 188–194.
5. Джанджугазян К. Н., Модянов Н. И., Овчинников Ю. А. Биоорган. химия, 1981, т. 7, № 6, с. 847–857.
6. Schubert G., Ponsold K. Pharmazie, 1979, v. 34, p. 323–325.
7. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. М.: Мир, 1971, т. 4, с. 176–177.
8. Zakhar'ychev A. V., Hora I., Ananchenko S. N., Torgov I. V. Tetrahedron Lett., 1966, № 30, p. 3585–3590.
9. Плаганова А. В., Лайлиев А. О., Ананченко С. Н., Торгов И. В. Биоорган. химия, 1982, т. 8, № 3, с. 413–421.

Поступила в редакцию
21.X.1981

A STUDY ON STEREOCHEMISTRY OF 8(9)-DOUBLE BOND REDUCTION IN 17-KETO- AND 17α-HYDROXY DERIVATIVES OF 14β-HYDROXYESTRATETRAENE SYNTHESIS OF STEROIDS WITH POTENTIAL CARDIOTONIC ACTIVITY

PLATONOVA A. V., LAILIEV A. O., ANANCHENKO S. N., TORGOV I. V.

M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow

It has been found that in the series of 3-methoxy-8(9)-dehydroestratetraene derivatives the type of a substituent at C₁₇ (keto- or OH) determines the reduction stereochemistry of the 8(9)-double bond with alkaline metals in liquid NH₃. Reduction of 3-methoxy-14β-hydroxyestra-1,3,5(10),8(9)-tetraene-17α-ol yields a mixture of the *trans*-reduction products of the 8α,9β and 8β,9α-series at the 2,4:1 ratio. Analogous reduction of 3-methoxy-14β-hydroxyestra-1,3,5(10),8(9)-tetraene-17-one gives rise to a mixture of *cis*- and *trans*-reduction products at a ratio of 1,5:1. Reduction of the 17-keto group with NaBH₄ in the series of 3-methoxy-14β-hydroxy-8α,9α-, 8β,9β- and 8β,9α-estrone proceeds stereospecifically to form 17α-ols, except 3-methoxy-14β-hydroxy-8α,9β-estrone which affords the 17β-ol. It has been established that 14β-hydroxyestratriene compounds in concentration 1·10⁻⁴ M are able to inhibit Na⁺, K⁺-ATPase activity by 22–33%. The structure with *cis*-junction of B/C rings shows the strongest inhibiting effect.