

Ф. С. ХРИСТУЛАС, М. Б. ГОРОВИЦ, Н. К. АБУБАКИРОВ

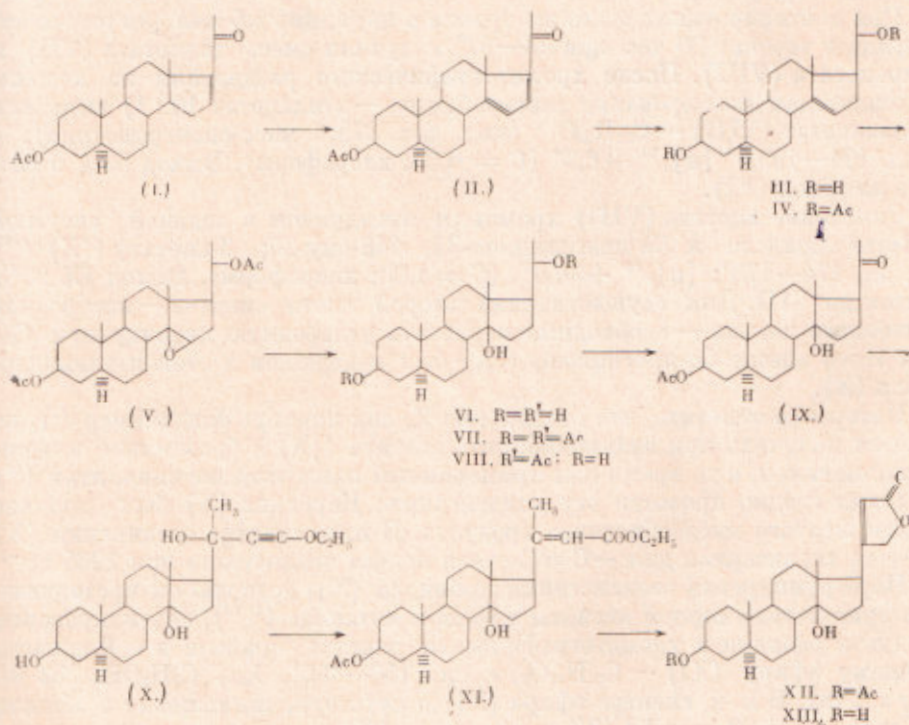
СИНТЕЗ УЗАРИГЕНИНА

(Представлено академиком М. М. Шемякиным 26 II 1970)

Необходимым условием кардиотонической активности карденолидов является наличие в молекуле генина 14β-оксигруппы и 17β-бутенолидного кольца. Ввод этих функциональных групп с требуемой пространственной ориентацией в стероидную молекулу явился основным препятствием на пути синтеза карденолидов (1) и лишь сравнительно недавно были описаны синтезы дигитоксигенина (2, 3) и периплогенина (4).

В настоящем сообщении мы описываем синтез еще одного карденолида — узаригенина. Первая попытка получения этого агликона была предпринята Ружичкой с сотрудниками (5), но вместо физиологически активного 17β-изомера они синтезировали его неактивный 17α-аналог. Опираясь на известные работы швейцарских исследователей по синтезу соединений типа диангидрогитоксигенина (6), Окада и Саито (7) осуществили синтез ацетата узаригенина. Однако наряду с небольшим количеством 17β-изомера (3,4%), преимущественно был получен аллоузаригенин (9,7%).

Исходным продуктом синтеза для наших работ явился доступный Δ¹⁶-5α-прегненол-3β-он-20; 3-ацетат (I). Схему синтеза узаригенина (XIII) можно условно разделить на две части: 1) ввод гидроксильной группы в 14β-положение и 2) построение лактонного кольца. Среди небольшого числа методов введения 14β-оксигруппы в стероидную молекулу (I) одним



из наиболее перспективных является переход к 14β -оксистероидам от Δ^{14} -стероидов. В свою очередь Δ^{14} -стероиды могут быть получены восстановлением соответствующих $\Delta^{14,16}$ -диенов. Как мы уже сообщали (8), аллильным бромированием 5α -прегнена (I) с последующим отщеплением бромистого водорода был получен диен (II), который при восстановлении натрием в пропильном спирте образовал Δ^{14} - 5α -прегнендиол- $3\beta,20\alpha$ (III). Ацетилирование соединения III в обычных условиях дало диацетат (IV).

Диацетат (IV) в растворе диоксана с небольшой добавкой хлорной кислоты был подвергнут гипогалоидированию с N-бромацетамидом (9). Полученный сырой бромгидрин после отщепления бромистого водорода ацетатом калия в этаноле образовал продукт V $C_{23}H_{38}O_5$, с т. пл. $132-133^\circ$, $[\alpha]_D^{25} + 22,2^\circ$ ($C = 1,22$; хлороформ). Выход 69% в расчете на диацетат (IV). В и.к. спектре соединения V имеются полосы поглощения при 885 и 3050 см^{-1} , отвечающие эпоксигруппировке. В спектре я.м.р. этого вещества при $\delta 3,29$ м.д., т. е. в области, характерной для протонов эпоксидных групп (10), проявляется однопротонный синглет.

Известно (9), что C_{21} стероиды, имеющие Δ^{14} -связь, присоединяя бромноватистую кислоту, образуют 14β -окси- 15α -бромпроизводные, которые после отщепления бромистого водорода дают $14\beta,15\beta$ -эпоксистероиды. Поэтому эпоксиду (V) следует приписать строение $14\beta,15\beta$ -эпокси- 5α -прегнандиол- $3\beta,20\alpha$; $3,20$ -диацетата. Данное строение подтверждается и дальнейшим ходом синтеза.

Для раскрытия окисного кольца эпоксид (V) в абсолютном эфире восстановили алюмогидридом лития (9, 11). В и.к. спектре образовавшегося продукта VI, как и следовало ожидать, отсутствуют полосы поглощения характерные для эпокси- и сложнэфирных групп. Выделенный 5α -прегнантриол- $3\beta,14\beta,20\alpha$ (VI) — $C_{21}H_{36}O_2$ имел т. пл. $215-218^\circ$, $[\alpha]_D^{19} + 3,6^\circ$ ($C = 1,00$; хлороформ). Выход VI 90% в расчете на V.

Триол (VI) при ацетилировании большим избытком уксусного ангидрида в пиридине при $36-37^\circ$ дает $3,20$ -диацетат (VII) — $C_{23}H_{40}O_5$ (мол. вес 420; масс-спектрометрия) с т. пл. $130-132,5^\circ$, $[\alpha]_D^{27} + 15,9^\circ$ ($C = 1,03$; хлороформ).

При ацетилировании этого же триола в пиридине $2,5$ мол. уксусного ангидрида в течение 30 час. при $36-37^\circ$ получили смесь диацетата (VII) и моноацетата (VIII). После хроматографического разделения на колонке с силикагелем (элюирование смесью бензол — этилацетат $10:1$) выделили 3 -моноацетат (VIII) — $C_{23}H_{38}O_4$ (мол. вес 378; масс-спектрометрия), с т. пл. $191-193,5^\circ$ $[\alpha]_D^{24} + 6,3^\circ$ ($C = 0,58$; хлороформ). Выход 60% в расчете на триол (VI).

Окисление ацетата (VIII) хромовым ангидридом в ледяной уксусной кислоте привело к 5α -прегнандиол- $3\beta,14\beta$ -ону- 20 ; 3 -ацетату (IX) (12) с т. пл. $174-176^\circ$; $[\alpha]_D^{20} + 36,3^\circ$ ($C = 1,00$; хлороформ). Выход IX 90% считая на VIII. Для осуществления второй части синтеза — построения лактонного кольца — необходимо нарастить углеродную цепочку при C_{26} . Для этого ацетат 5α -прегнанона (IX) был превращен в этоксиэтинилкарбинол (X).

Интересно отметить, что соединение X, как показал Зондхеймер (1), не удается получить при взаимодействии ацетата (IX) с бромистым этоксиэтинилмагнием, в то время как примененный нами этоксиэтиниллитий (13) позволил гладко провести эту конденсацию. Карбинол (X) был получен в виде желтого маслообразного продукта. В и.к. спектре соединения (X) имеется характерная для $-C\equiv C$ -связи полоса поглощения при 2265 см^{-1} .

Переэпоксиэтинилкарбинола (X), которую он претерпевает в присутствии серной кислоты в водном метаноле (2, 13), ацетилирование продукта реакции и хроматографическая очистка привели к α, β -ненасыщенному эфиру (XI) — $C_{27}H_{42}O_5$, т. пл. $150-155^\circ$, $\lambda_{\max} C_2H_5OH 232\text{ м}\mu$ ($\log \epsilon 4,18$). В и.к. спектре эфира (XI) отсутствует поглощение в области $-C\equiv C$ -связей. Выход XI 49% в расчете на IX.

Для замыкания лактонного кольца непредельный эфир (XI) был окислен селенистым ангидридом в кипящем бензоле в течение 40 час. (2). Из продуктов реакции после хроматографирования на силикагеле (элюирование смесью бензол — эфир 4:1) выделили ацетат узаригенина (XII) — $C_{23}H_{37}O_3$ с т. пл. 256—263°, $[\alpha]_D^{20} + 6,6^\circ$ ($C = 0,48$; хлороформ), λ_{max} $C_{23}H_5OH$ 218 м μ ($\log \epsilon$ 4,1). И.-к. спектр идентичен и.-к. спектру заводского ацетата узаригенина. Выход XII 43%, считая на XI. Лит. данные для ацетата узаригенина: т. пл. 256—264°, $[\alpha]_D + 6,3^\circ$ (14); т. пл. 266—272°, $[\alpha]_D + 5,6^\circ$ (15).

Омылением ацетата узаригенина (XII) бикарбонатом калия в водном метаноле получили узаригенин (XIII) — $C_{23}H_{35}O_4$ с т. пл. 225—240°, $[\alpha]_D^{20} + 12,6^\circ$ ($C = 0,65$; этанол); и.-к. спектр идентичен и.-к. спектру заводского узаригенина. Лит. данные для узаригенина: т. пл. 230—246°, $[\alpha]_D + 14,0^\circ$ (16); т. пл. 240—256°, $[\alpha]_D + 10,5^\circ$ (15).

Институт химии растительных веществ
Академии наук УзССР
Ташкент

Поступило
22 II 1970

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ F. Sondheimer, Chem. in Britain, 1, 454 (1965). ² N. Danieli, Y. Mazur, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., 84, 875 (1962); Tetrahedron, 22, 3189 (1966). ³ Ch. R. Engel, G. Bach, Steroids, 3, 593 (1964). ⁴ R. Deghenghi, A. Philipp, R. Gaudry, Tetrahedron Letters, 29, 2045 (1963). ⁵ Pl. A. Plattner, L. Ruzicka et al., Helv. chim. acta, 30, 1073 (1947). ⁶ Pl. A. Plattner, H. Heusser, Helv. chim. acta, 29, 727 (1946). ⁷ M. Okada, Y. Saito, Steroids, 6, 645 (1965). ⁸ Ф. С. Христулас, М. Б. Горовиц, Н. К. Абубакиров, Химия природн. соед., № 2, 132 (1968). ⁹ M. Heller, F. J. McEvoy, S. Bergstein, Steroids, 3, 193 (1964). ¹⁰ Н. Бхакка, Д. Удльямс, Применение ЯМР в органической химии, М., 1966, стр. 131. ¹¹ H. Linde, K. Meyer, Helv. chim. acta, 42, 807 (1959). ¹² Pl. A. Plattner, L. Ruzicka et al., Helv. chim. acta, 30, 385 (1947). ¹³ Дж. Ф. Аренс, Сборн. Усп. органич. химии, 2, М., 1964, стр. 113. ¹⁴ W. Rittel, T. Reichstein, Helv. chim. acta, 38, 1361 (1954). ¹⁵ R. Tschesche, K. H. Brathge, Ber., 85, 1042 (1952). ¹⁶ S. Rangaswami, T. Reichstein, Helv. chim. acta, 32, 939 (1949).