

## ОСОБЕННОСТИ ПОЛУЧЕНИЯ 16-НИТРО- И 16-АМИНО-14,17-ЭТАНОСТЕРОИДОВ ЭСТРАНОВОГО РЯДА

© 2023 г. А. В. Барановский\*, А. С. Ладыко, С. Н. Соколов

Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Беларусь, 220084 Минск, ул. Купревича, 5/2

\*e-mail: baranovsky@iboch.by

Поступила в редакцию 01.06.2022 г.

После доработки 13.06.2022 г.

Принята к публикации 14.06.2022 г.

Изучено гидрирование 16-нитро-14,17-этеностероидов с использованием различных катализаторов, установлены критерии хемоселективности, получены новые мостиковые аналоги эстрадиола с нитро-, amino- и гидроксиламиногруппами в цикле D. Выполнено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР полученных продуктов.

**Ключевые слова:** модифицированные стероиды, хемоселективность, аддукты Дильса–Альдера, гидролиз, восстановление нитрогруппы, гидрирование с переносом водорода

**DOI:** 10.31857/S0514749223060034, **EDN:** FAGCJR

### ВВЕДЕНИЕ

Продукты Дильса–Альдера стероидных диенов с различными диенофилами интенсивно исследовали в конце 80-х и начале 90-х гг. XX века. Обширный материал был представлен как по химическому синтезу и трансформациям аддуктов, так и по их биологической активности. Ряд полученных соединений проявил высокую активность и некоторые из них предлагались в качестве лекарственных средств в терапии различных гормонозависимых заболеваний [1–7].

Наши исследования подобных структур показали, что аддукт диенилацетата и нитроэтилена легко подвергается разнообразным химическим трансформациям, давая набор, в ряде случаев селективно, совершенно неожиданных продуктов [8]. В процессе изучения были установлены механизмы превращений (показано участие нитрилоксидов [9]), отдельные продукты превращений проявили интересные биологические свойства. В частности, цитостатическая активность 14-метилнитрилов – аналогов эстрадиола – оказалась на уровне микромолярных концентраций для некото-

рых солидных опухолей женской половой сферы [10].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Будучи полезными источниками различных азотсодержащих соединений для скрининга биологической активности, сами же нитросоединения выпали из круга биологических тестов. Хотя, как уже упоминалось, аддукты Дильса–Альдера являлись наиболее перспективными объектами исследования с биологической точки зрения. Стараясь исправить этот пробел, мы попытались получить нитроаддукты со свободной 3-гидроксигруппой и/или восстановленной двойной связью (схема 1). Параллельно ожидалось выделение и мостиковых соединений, содержащих азот в более низком валентном состоянии, также, по нашему мнению, представляющих интерес с биологической точки зрения.

Нитроаддукты **3**, **4** были получены по ранее описанным методам из соответствующих диенилацетатов **1** [11] и **2** [12]. Выбор в пользу этих соединений был сделан, исходя из возможности

селективного удаления защитной группы при  $C^3$  у таких структур.

Предыдущие эксперименты с 3-метоксигруппой или 3-бензоатом оказались неудачны по ряду причин и, в первую очередь, из-за неустойчивости бициклической системы в условиях снятия защиты. При выборе соединения **3** предполагалось, что бензильная защита будет удаляться в процессе гидрирования двойной связи, а для стероида **4** добиться гидролиза фенольного 3-ацетата можно в очень мягких основных или кислых средах. Наряду с соединением **4**, при работе со смесью, полученной после отделения кристаллизацией основного продукта, были получены и 2 минорных ацетата **6** с нитрогруппой при атоме  $C^{15}$ . Гидролиз ацетильных групп аммиаком в водно-метанольной среде позволил получить неразделяемую смесь диолов **7**, **8** и гидроксилактон **9** как минорный продукт гидролиза. Структура соединения **9** была установлена методами двумерной спектроскопии ЯМР. Конфигурация лактонного цикла подтверждается наличием кросс-пика  $16\beta$ -протона с протонами при  $C^{18}$  и гидроксильной группы в спектре NOESY. Там же наблюдаются кросс-пики  $20\alpha$ -протона с протонами при  $C^{12}$ . Источником образования этого соединения, вероятнее всего, служил диол **7**. Возможный путь формирования лактона изображен на схеме 2. Трансформация включает сигматропную перегруппировку и последующую реакцию Нефа циклического нитроната.

Выход к 3-гидрокси- и 3,17-дигидрокси-14,17-этаностероидам предполагалось осуществить, исходя из нитроаддукта **3**, учитывая результаты, полученные при восстановлении двойной связи в аналоге стероида **3**, имеющего 3-метоксигруппу [8]. При каталитическом гидрировании соединения над палладием в смеси этанол–ТГФ наблюдалась высокая региоселективность реакции, двойная связь восстанавливалась, а сколь заметного восстановления нитрогруппы не наблюдалось в течение 24 ч. С учетом этих данных предполагалось, что в условиях каталитического гидрирования удастся селективно удалить защитную группу и насытить двойную связь без восстановления нитрогруппы.

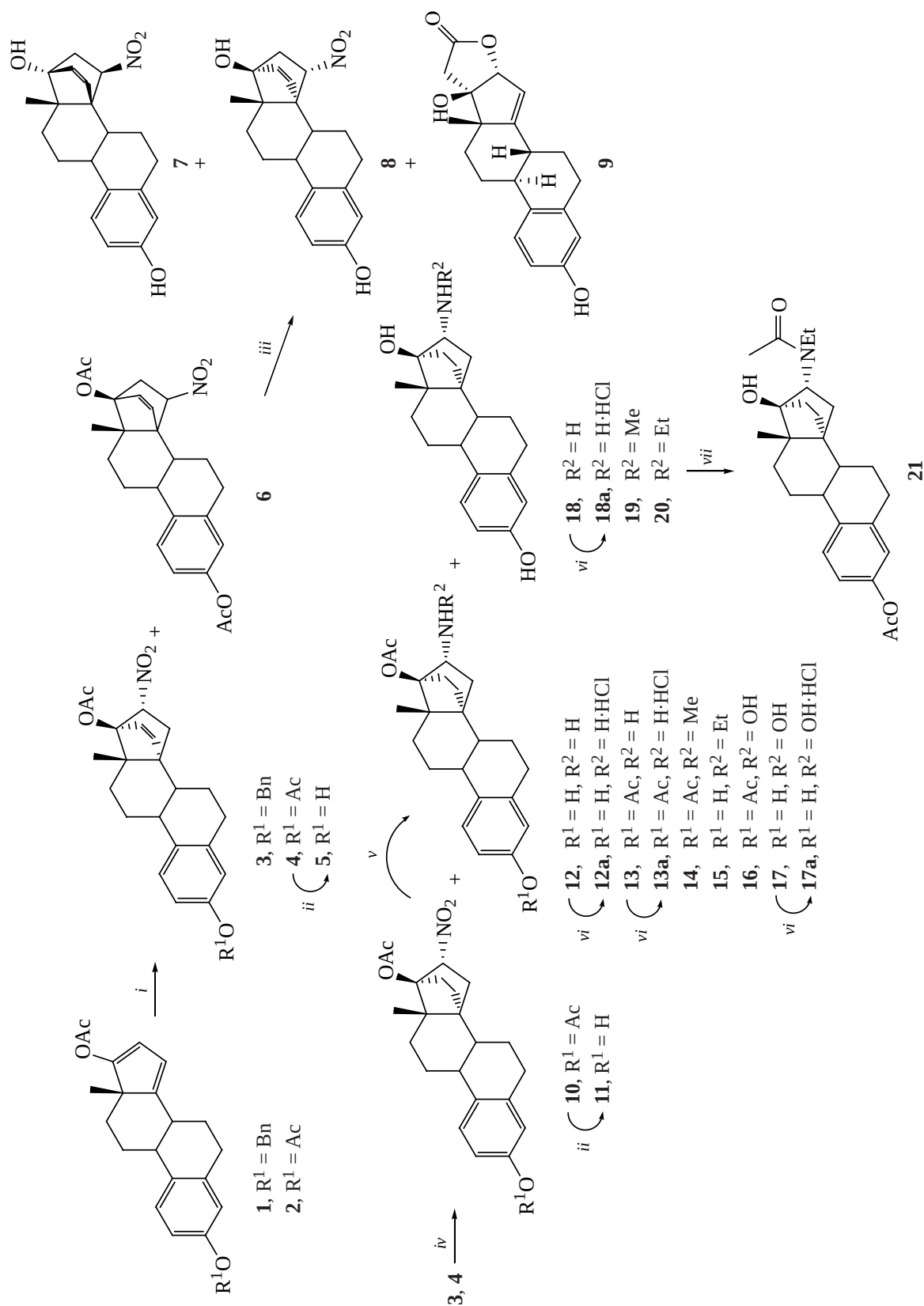
Однако, когда такие условия были применены к стероиду **3**, получили смесь продуктов, состоя-

щую из стероидов **5**, **11**, **12**. Изменение растворителя, времени реакции и температуры не привели к существенному улучшению селективности образования стероида **11**. При некотором сокращении времени реакции вместо амина в смеси был обнаружен гидроксиламин **16**. Фактически только исчерпывающее гидрирование в течение 48 ч при повышенной температуре позволило получить малостабильный амин **12** как единственный продукт реакции. В попытках получения нитросоединения **11** были опробованы еще 2 метода – гидрирование водородом (катализатор 10%-ный Pd/C), полученным *in situ* из формиата аммония в этаноле при комнатной температуре, и аналогичный процесс гидрирования под действием микроволнового излучения в пропиленгликоле [13]. К сожалению, ни один из методов не дал желаемого результата. В обоих вариантах получали смесь соединений, состоящую из продуктов гидрогенолиза бензильной группы, восстановления 14,17-этенотетрагруппы или нитрогруппы в различных соотношениях и сочетаниях. Единственным наблюдаемым отличием между методами является быстрое, в течение 2–3 мин, образование продуктов реакции под действием микроволнового излучения. Использование 5%-ного Pd/C в вариантах как классического гидрирования, так и с формиатом аммония позволяло получить (при удачном стечении обстоятельств) продукт гидрогенолиза бензильной группы **5**, но продолжение гидрирования образовавшегося фенола протекало медленно и только в одном эксперименте удалось довести насыщение двойной связи без существенного восстановления нитрогруппы.

Одним из объяснений отсутствия избирательности было предположение о том, что образующиеся достаточно быстро 3-гидроксипроизводные хуже растворимы и оседают на катализаторе, таким образом нарушая направление и скорость гидрирования.

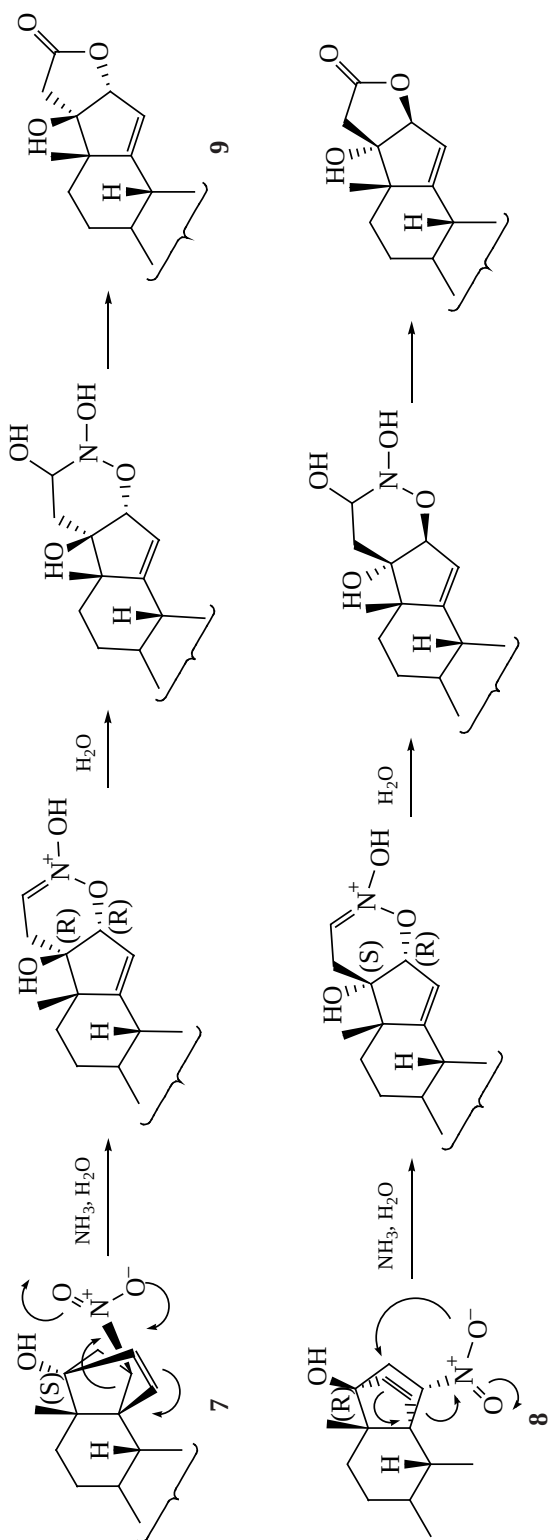
Гидрирование диацетата **4** тоже не оказалось легким, так как потребовался достаточно длительный процесс подбора условий, включая варьирование соотношения субстрат–катализатор, субстрат–растворитель и время реакции. Так, например, проведение реакции гидрирования свыше 7 ч приводило к образованию гидроксилamina **16**

Схема 1



Реагенты и условия: i, CH<sub>2</sub>=CHNO<sub>2</sub>, PhH, Δ; ii, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, MeOH, rt; iii, NH<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, УЗ-баня, 40°C;  
iv, H<sub>2</sub>, 5(10)%-Pd/C, MeOH(i-PrOAc) или H<sub>2</sub>, Ra/Ni, EtOH или HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, 5(10)%-Pd/C, MeOH, Δ;  
v, HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, Ra/Ni, i-PrOH, диоксан, 60°C; vi, HCl, i-PrOH (MeOH), rt; vii, AcCl, DMAP, DCM, диоксан, rt.

Схема 2



или смеси аминов **12** и **13**, а через 33 ч процесс заканчивался формированием амина **18**. При сокращении времени гидрирования, скажем до 6 ч, в растворе содержался исходный олефин в значительном количестве.

Замена палладиевого катализатора на никель Ренея ожидаемо привела к изменению состава получаемых продуктов. Гидрирование ацетата **4** над никелем Ренея в этаноле вызывало быстрое восстановление нитрогруппы, а затем постепенное насыщение двойной связи, которое одновременно сопровождалось частичным гидролизом 3-ацетата и образованием, вследствие этого, смеси аминов **12** и **13**. При анализе данных ВЭЖХ–МС было обнаружено формирование и 2 других продуктов, составляющих до 10% в смеси, а при продолжительном (более 24 ч) гидрировании – и больше. Этими продуктами оказались этиламины **15** и **20** – результат алкилирования интермедиатов восстановления нитрогруппы этанолом. Подобный результат был зафиксирован и при проведении гидрирования над палладием в метаноле – там метиламины **14** и **19** были зафиксированы при длительной реакции, хотя и в значительно меньшем количестве. Образующиеся *N*-этиламины оказались трудноотделяемым побочным продуктом реакции гидрирования. Один такой продукт – этиламин **20** – удалось выделить при манипуляциях по очистке аминов в достаточно чистом виде и затем получить его ацильное производное **21**.

Кардинальным решением проблемы образования алкилированных продуктов явилась замена субстрата, растворителей и метода гидрирования. В итоге применение метода гидрирования с формиатом аммония и никелем Ренея [14, 15] к стероиду **10** в смеси изопропанол–диоксан позволило получить амины **12** и **13** без примеси *N*-алкиламинов.

Гидролиз диацетата **10** водным аммиаком (в отличие от диацетата **4**) сопровождался заметной эпимеризацией хирального центра при C<sup>16</sup>. Так, за время (6 ч), необходимое для гидролиза 3-ацетильной группы, соотношение 3-гидрокси-16-эпимеров составило 16 $\alpha$ :16 $\beta$  = 5:1 при общем выходе 82%. При более длительном выдерживании смеси в водном аммиаке (24 ч) соотношение изомеров значительно увеличивалось в пользу 16 $\alpha$ -эпимера **11**, однако при этом наблюдалось существенное

снижение его выхода до 34%, вероятно, за счет образования побочного продукта, структуру которого достоверно установить не удалось. Выход неустановленного компонента ориентировочно оценивался в 30%. Во избежание нежелательных процессов удаление 3-ацетата из стероида **10** выполнено в условиях кислотного сольволиза, что позволило получить соединение **11** с выходом 81%.

Для стабилизации малоустойчивые амины и гидроксил амины были превращены в солевые формы под действием хлористого водорода в изопропанол. При длительном выдерживании субстратов в таком растворе (более 5 ч) ожидаемо наблюдался сольволиз ацетильной группы при C<sup>3</sup>.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определены на автоматическом аппарате для определения температуры плавления WRS-2 Bestscope (KHP) и не корректировались. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C получены на спектрометре Avance 500 (Bruker-Biospin, ФРГ) с рабочей частотой 499.93 и 125.70 МГц для ядер <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, соответственно, с использованием 5 мм широкополосного датчика (BBO) с Z-градиентом. Спектры регистрировали при температуре образца 293 К для растворов в CDCl<sub>3</sub>, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO или (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, в качестве внутреннего стандарта использовали остаточный сигнал растворителя δ 7.26 [<sup>1</sup>H, CDCl<sub>3</sub>], 2.50 [<sup>1</sup>H, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO], 2.05 [<sup>1</sup>H, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO], 77.16 [<sup>13</sup>C, CDCl<sub>3</sub>], 39.52 [<sup>13</sup>C, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO], 29.84 [<sup>13</sup>C, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO] м.д. Корреляционные спектры (HSQC, COSY, TOCSY, HMBC, NOESY) зарегистрированы и обработаны с использованием стандартного программного обеспечения фирмы Bruker-Biospin. ИК спектры получены на ИК Фурье-спектрометре Perkin Elmer Spectrum 100 (ФРГ) в пленке, растворе CHCl<sub>3</sub> или таблетках KBr. Масс-спектры регистрировали на комплексе ВЭЖХ Accela с масс-детектором LCQ-Fleet (США) в режиме химической ионизации при атмосферном давлении (APCI) или электроспрея (ESI), детектирование положительных ионов. Отношения *m/z* и относительные интенсивности (%) приведены для наиболее интенсивных пиков. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на масс-спектрометре 6550 iFunnel Q-TOF (Agilent Technologies, США) в режиме ESI.

Эстрон был приобретен у Xian Natural Field Bio-Technique LTD, другие химикаты были произведены компаниями Aldrich, Acros Organics и Flasher Chemicals, чистотой не менее 97% и использовались в том виде, в каком они были получены. Подготовку растворителей осуществляли по общепринятой методике [16], все реакции проводили в атмосфере аргона. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Merck (Kieselgel 60 F<sub>254</sub>). Визуализация – УФ лампа и/или подкисленный раствор анисового альдегида в спирте. Хроматографическое разделение реакционных смесей осуществляли на силикагеле 40/60 (Kieselgel 60, Merck).

**3-Бензилоксиэстра-1,3,5(10),14,16-пентаен-17-илацетат (1)** получен из бензилового эфира эстрона по методу [11] с модификациями [17]. Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2.

**3-Ацетоксиэстра-1,3,5(10),14,16-пентаен-17-илацетат (2)** получен ацетилированием [12] 3-гидроксиэстра-1,3,5(10),14-тетраен-17-она, который синтезирован из его 3-бензоилового эфира [10]. Прямое бромирование 3-ацетата эстрона в положении C<sup>16</sup> бромидом меди приводит к значительному образованию 2-бром- и 2,4-дибромпроизводных. Т.пл. 147–148°C (петролейный эфир–толуол, лит. [12] 149–150.5°C). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2.

**16α-Нитро-14α,17α-этенэстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диилдиацетат (4).** К раствору 4.23 г (12 ммоль) стероида **2** в 5 мл сухого бензола прибавляли 2.7 мл 9 М раствора нитроэтилена в бензоле. Реакционную смесь кипятили 2 ч, прибавляли еще 0.67 мл 9 М раствора нитроэтилена в бензоле и продолжали кипячение 1 ч. По окончании реакции к теплой смеси (40–50°C) прибавляли при перемешивании 6 мл гексана и затем медленно охлаждали до 5°C. Выпавшие кристаллы аддукта **4** отфильтровывали, промывали охлажденной смесью бензол–гексан (1:1) и сушили в вакууме. Выход 3.29 г (64%) аддукта **4**, т.пл. 190–192°C (бензол–гексан). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. ИК спектр (CHCl<sub>3</sub>), ν, см<sup>–1</sup>: 2935, 2870, 1750 (CO), 1550 (NO<sub>2</sub>), 1370, 1240, 1015. Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 425.9 (10) [M]<sup>+</sup>, 365.9 (100) [M + H – AcOH]<sup>+</sup>, 347.9 (24), 323.9 (25). Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 426.1922. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>.



**Таблица 1.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **1–5** и **10–12** в  $\text{CDCl}_3$  (м.д.)

| № атома         | Соединение     |            |                |      |                |                                             |                                             |                                             |
|-----------------|----------------|------------|----------------|------|----------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                 | 1 <sup>a</sup> | 2          | 3 <sup>a</sup> | 4    | 5 <sup>b</sup> | 10                                          | 11                                          | 12                                          |
| Ac-3            | –              | 2.29       | –              | 2.28 | –              | 2.28                                        | –                                           | –                                           |
| Ac-17           | 2.23           | 2.23       | 2.17           | 2.17 | 2.12           | 2.09                                        | 2.09                                        | 2.06                                        |
| 1               | 7.23           | 7.30       | 7.19           | 7.27 | 7.06           | 7.28                                        | 7.14                                        | 7.12                                        |
| 2               | 6.80           | 6.86       | 6.79           | 6.86 | 6.51           | 6.85                                        | 6.64                                        | 6.64                                        |
| 4               | 6.77           | 6.84       | 6.73           | 6.82 | 6.45           | 6.80                                        | 6.57                                        | 6.57                                        |
| 6               | 2.96, 3.01     | 2.96, 3.01 | 2.88           | 2.90 | 2.74           | 2.88                                        | 2.83                                        | 2.77                                        |
| 7 $\alpha$      | 1.82           | 1.80       | 1.70           | 1.71 | 1.63           | 1.48                                        | 1.44                                        | 1.34                                        |
| 7 $\beta$       | 2.21           | 2.20       | 1.84           | 1.85 | 1.74           | 1.76                                        | 1.74                                        | 1.66                                        |
| 8 $\beta$       | 2.22           | 2.22       | 1.44           | 1.46 | 1.36           | 1.48                                        | 1.45                                        | 1.35                                        |
| 9 $\alpha$      | 2.19           | 2.19       | 2.53           | 2.56 | 2.36           | 2.71                                        | 2.66                                        | 2.58                                        |
| 11 $\alpha$     | 2.34           | 2.32       | 2.26           | 2.27 | 2.18           | 2.38                                        | 2.35                                        | 2.30                                        |
| 11 $\beta$      | 1.55           | 1.55       | 1.30           | 1.33 | 1.14           | 1.48                                        | 1.47                                        | 1.43                                        |
| 12 $\alpha$     | 1.27           | 1.25       | 2.32           | 2.33 | 2.14           | 1.94                                        | 1.92                                        | 1.78                                        |
| 12 $\beta$      | 2.08           | 2.08       | 1.21           | 1.22 | 1.10           | 1.53                                        | 1.52                                        | 1.47                                        |
| 15 $\alpha$     | 5.86           | 5.87       | 2.10           | 2.10 | 1.89           | 2.40                                        | 2.40                                        | 1.23                                        |
| 15 $\beta$      | –              | –          | 2.21           | 2.21 | 2.22           | 2.04                                        | 2.04                                        | 2.03                                        |
| 16 $\beta$      | 6.17           | 6.16       | 5.39           | 5.40 | 5.62           | 5.31                                        | 5.31                                        | 3.55                                        |
| 18              | 1.11           | 1.10       | 1.01           | 1.01 | 0.97           | 1.02                                        | 1.03                                        | 0.88                                        |
| 14 <sup>1</sup> | –              | –          | 6.29           | 6.28 | 6.39           | 1.67 <sub>endo</sub><br>2.11 <sub>exo</sub> | 1.65 <sub>endo</sub><br>2.12 <sub>exo</sub> | 1.35<br>2.05                                |
| 14 <sup>2</sup> | –              | –          | 6.23           | 6.24 | 6.11           | 2.42 <sub>endo</sub><br>2.21 <sub>exo</sub> | 2.42 <sub>endo</sub><br>2.20 <sub>exo</sub> | 2.62 <sub>endo</sub><br>1.79 <sub>exo</sub> |

<sup>a</sup> Бензильная группа:  $\text{CH}_2$  5.04 $\pm$ 0.01, *o*-Ph 7.43 $\pm$ 0.01, *m*-Ph 7.385 $\pm$ 0.005, *n*-Ph 7.325 $\pm$ 0.005<sup>b</sup> В  $\text{DMSO}-d_6$ 

*M* 426.1911. Маточник после кристаллизации упаривали, остаток делили на колонке с силикагелем, элюируя смесью толуол–EtOAc (от 100:1 до 30:1). Фракция 1 – аддукт **4** (0.86 г). Дальнейшее элюирование привело к выделению смеси аддуктов **6** (0.90 г, 17%). Суммарный выход продукта **4** составил 81%.

**17 $\beta$ -Ацетокси-3-бензилокси-16 $\alpha$ -нитро-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -этеностра-1,3,5(10)-триен (3).** По вышеизложенной методике из 8.04 г (20.1 ммоль) стероида **1** после кристаллизации из изопропанола получали 5.42 г (57%) нитроаддукта. Колоночная

хроматография остатка после кристаллизации позволила получить дополнительно 2.47 г аддукта, доводя суммарный выход основного продукта реакции до 83%. Т.пл. 144–148°C (*i*-PrOH). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. Масс-спектр (ESI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 496.2 (100) [*M* + Na]<sup>+</sup>, 414.2 (27) [*M* + H – AcOH]<sup>+</sup>. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 496.2097. C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>NNaO<sub>5</sub><sup>+</sup>. *M* 496.2094.

**17 $\beta$ -Ацетокси-3-гидрокси-16 $\alpha$ -нитро-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -этеностра-1,3,5(10)-триен (5).** К суспензии 0.20 г (0.47 ммоль) стероида **4** в 6 мл MeOH прибавляли 0.7 мл (9.4 ммоль) 25%-ного раствора

Таблица 2. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **1–5** и **10–12** в  $\text{CDCl}_3$  (м.д.)

| № атома         | Соединение     |                     |                |        |                |                     |        |        |
|-----------------|----------------|---------------------|----------------|--------|----------------|---------------------|--------|--------|
|                 | 1 <sup>a</sup> | 2                   | 3 <sup>a</sup> | 4      | 5 <sup>b</sup> | 10                  | 11     | 12     |
| Ac-3            | –              | 169.95              | –              | 169.91 | –              | 169.96              | –      | –      |
| Ac-3            | –              | 21.26               | –              | 21.25  | –              | 21.27               | –      | –      |
| Ac-17           | 168.23         | 168.21              | 169.81         | 169.78 | 169.22         | 170.09              | 170.26 | 172.58 |
| Ac-17           | 21.37          | 21.36               | 21.59          | 21.56  | 21.17          | 21.63               | 21.63  | 21.76  |
| 1               | 127.10         | 127.15              | 127.09         | 127.14 | 126.71         | 126.64              | 126.73 | 126.69 |
| 2               | 112.60         | 118.87              | 112.81         | 119.09 | 112.96         | 118.97              | 113.05 | 113.29 |
| 3               | 157.06         | 148.76              | 156.98         | 148.70 | 154.99         | 148.73              | 153.77 | 154.49 |
| 4               | 115.08         | 121.88              | 114.92         | 121.75 | 114.89         | 121.75              | 115.44 | 115.63 |
| 5               | 138.09         | 138.32 <sup>c</sup> | 137.75         | 137.98 | 137.15         | 137.92 <sup>c</sup> | 137.89 | 137.76 |
| 6               | 29.84          | 29.59               | 30.08          | 29.82  | 29.32          | 29.73               | 29.80  | 30.03  |
| 7               | 25.35          | 25.13               | 23.90          | 23.70  | 23.10          | 23.71               | 23.85  | 23.92  |
| 8               | 38.67          | 38.28               | 38.83          | 38.50  | 38.17          | 39.58               | 39.95  | 40.36  |
| 9               | 47.47          | 47.59               | 40.11          | 40.34  | 39.47          | 37.46               | 37.14  | 37.15  |
| 10              | 132.26         | 137.33 <sup>c</sup> | 132.04         | 137.17 | 129.70         | 137.82 <sup>c</sup> | 132.34 | 132.10 |
| 11              | 26.63          | 26.49               | 26.73          | 26.57  | 26.22          | 25.71               | 25.89  | 25.91  |
| 12              | 35.23          | 35.17               | 29.23          | 29.22  | 29.03          | 28.36               | 28.37  | 28.63  |
| 13              | 50.55          | 50.50               | 62.34          | 62.28  | 61.89          | 51.66               | 51.73  | 50.45  |
| 14              | 151.10         | 150.79              | 55.58          | 55.57  | 54.84          | 45.73               | 45.73  | 45.04  |
| 15              | 116.47         | 116.69              | 34.53          | 34.51  | 33.73          | 38.49               | 38.52  | 43.76  |
| 16              | 111.25         | 111.25              | 87.55          | 87.50  | 87.75          | 89.23               | 89.29  | 55.13  |
| 17              | 162.62         | 162.64              | 96.02          | 95.97  | 95.55          | 92.15               | 92.25  | 93.45  |
| 18              | 18.04          | 17.99               | 15.17          | 15.15  | 14.59          | 14.38               | 14.40  | 13.62  |
| 14 <sup>1</sup> | –              | –                   | 134.57         | 134.39 | 134.86         | 26.40               | 26.44  | 27.22  |
| 14 <sup>2</sup> | –              | –                   | 129.74         | 129.94 | 128.79         | 23.19               | 23.21  | 21.62  |

<sup>a</sup> Бензильная группа:  $\text{CH}_2$  70.09±0.01,  $\text{C}^1$  137.35±0.04,  $\text{C}^2$  127.575±0.005,  $\text{C}^3$  128.685±0.005,  $\text{C}^4$  128.015±0.015<sup>b</sup> В ДМСО- $d_6$ <sup>c</sup> Возможно, наоборот

$\text{NH}_3$  в воде. Полученную суспензию перемешивали в течение 20 ч, затем осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным водным метанолом и сушили в вакууме. Выход 0.16 г (89%), т.пл. 244–245°C (гексан–EtOAc). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 384.0 (5) [ $M + \text{H}$ ]<sup>+</sup>, 323.9 (100) [ $M + \text{H} - \text{AcOH}$ ]<sup>+</sup>, 306.0 (26) [ $M + \text{H} - \text{AcOH} - \text{H}_2\text{O}$ ]<sup>+</sup>, 250 (75). Масс-спектр APCI-

$\text{MS}^2$ , CID 75% (384)  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 342.0 (100), 323.9 (40), 282.9 (95), 250.8 (26), 212.9 (21).

**Гидролиз соединений 6.** Смесь 0.55 г (1.29 ммоль) стероидов **6** и 55 мл 25%-ного раствора  $\text{NH}_3$  в воде выдерживали в ультразвуковой бане при температуре 40–50°C в течение 11 ч. По окончании реакции смесь упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с сили-

Таблица 3. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **7–9** и **18, 18a, 20** (м.д.)

| № атома                      | Соединение            |                        |                       |                         |                      |                      |                      |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                              | <b>18<sup>a</sup></b> | <b>18a<sup>a</sup></b> | <b>20<sup>b</sup></b> | <b>20<sup>a,c</sup></b> | <b>7<sup>d</sup></b> | <b>8<sup>d</sup></b> | <b>9<sup>d</sup></b> |
| 1                            | 7.04                  | 7.04                   | 7.29                  | 7.05                    | 7.15                 | 7.11                 | 7.16                 |
| 2                            | 6.51                  | 6.52                   | 7.10                  | 6.52                    | 6.62                 | 6.60                 | 6.63                 |
| 4                            | 6.42                  | 6.44                   | 6.99                  | 6.44                    | 6.54                 | 6.52                 | 6.56                 |
| 6                            | 2.67                  | 2.69                   | 2.73                  | 2.69                    | 2.75                 | 2.69, 2.75           | 2.81, 2.87           |
| 7 $\alpha$                   | 1.22                  | 1.27                   | 1.23                  | 1.24                    | 1.67 <sup>e</sup>    | 1.54 <sup>e</sup>    | 1.54                 |
| 7 $\beta$                    | 1.57                  | 1.57                   | 1.56                  | 1.58                    | 1.93 <sup>e</sup>    | 1.79 <sup>e</sup>    | 2.14                 |
| 8 $\beta$                    | 1.20                  | 1.28                   | 1.37                  | 1.26                    | 1.84                 | 1.79                 | 2.12                 |
| 9 $\alpha$                   | 2.50                  | 2.52                   | 2.55                  | 2.52                    | 3.05                 | 2.45                 | 2.36                 |
| 11 $\alpha$                  | 2.22                  | 2.27                   | 2.21                  | 2.26                    | 2.40                 | 2.23                 | 2.44                 |
| 11 $\beta$                   | 1.29                  | 1.29                   | 1.42                  | 1.27                    | 1.42                 | 1.26                 | 1.54                 |
| 12 $\alpha$                  | 1.66                  | 1.71                   | 1.73                  | 1.68                    | 1.73                 | 2.17                 | 1.76                 |
| 12 $\beta$                   | 1.24                  | 1.27                   | 1.45                  | 1.26                    | 1.46                 | 1.22                 | 1.76                 |
| 15 $\alpha$                  | 0.97                  | 1.42                   | 1.98 <sup>e</sup>     | 1.43                    | 5.80                 | –                    | 5.39                 |
| 15 $\beta$                   | 1.76                  | 1.84                   | 2.10 <sup>e</sup>     | 1.82                    | –                    | 5.21                 | –                    |
| 16                           | 3.13                  | 3.37                   | 3.79                  | 3.26                    | 2.03, 2.60           | 1.89, 2.62           | 5.24                 |
| 18                           | 0.80                  | 0.83                   | 1.05                  | 0.82                    | 0.99                 | 1.04                 | 1.25                 |
| 14 <sup>1</sup> /20 $\alpha$ | 1.09 <sub>endo</sub>  | 1.34                   | 2.06                  | 1.37 <sub>endo</sub>    | 5.99                 | 6.04                 | 2.98                 |
|                              | 1.82 <sub>exo</sub>   | 1.91                   | 2.72                  | 1.90 <sub>exo</sub>     |                      |                      |                      |
| 14 <sup>2</sup> /20 $\beta$  | 1.97 <sub>endo</sub>  | 1.79 <sub>endo</sub>   | 1.94 (2)              | 1.89 <sub>endo</sub>    | 6.24                 | 6.26                 | 2.34                 |
|                              | 1.41 <sub>exo</sub>   | 1.69 <sub>exo</sub>    |                       | 1.66 <sub>exo</sub>     |                      |                      |                      |
| 3-OH                         | 9.03                  | 9.06                   | 11.16 уш.             | 9.04 уш.                | 8.02                 | 8.01                 | 8.05                 |
| 17-OH                        | 4.46                  | 5.28                   | nd                    | nd                      | 4.70                 | 4.71                 | 4.76                 |
| NH                           | nd                    | 8.32                   | nd                    | nd                      | –                    | –                    | –                    |

<sup>a</sup> В ДМСО- $d_6$ <sup>b</sup> В  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , группа NEt:  $\text{CH}_3$  1.49 м.д.,  $\text{CH}_2$  3.34 м.д.<sup>c</sup> Группа NEt:  $\text{CH}_3$  1.21 м.д.,  $\text{CH}_2$  2.90 м.д.<sup>d</sup> В дейтероацетоне<sup>e</sup> Возможно, наоборот; nd – не обнаружен

кагелем, элюируя смесью толуол–этилацетат (от 10:1 до 1:1), что дало в порядке элюирования: фракцию, содержащую стероиды **7** и **8** (0.165 г, 37%). Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 341.9 (100)  $[M + \text{H}]^+$ , 323.9 (78)  $[M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ , 305.9 (11). Масс-спектр APCI-MS<sup>2</sup>, CID 75% (342): 323.9 (100), 277.0 (34); фракцию, содержащую 3,17 $\beta$ -дигидрокси-19-нор-16 $\beta$ -прегна-1,3,5(10),14-тетраен-21,16-лактон (**9**)

(0.052 г, 12%). Т.пл. 254–255°C (толуол–EtOAc). ИК спектр (KBr),  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3420 (OH), 2935, 1740 (CO), 1620, 1585, 1500, 1355, 1210, 985. Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (ESI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 675.2 (100)  $[2M + \text{Na}]^+$ , 349.0 (73)  $[M + \text{Na}]^+$ , 344.1 (80)  $[M + \text{NH}_4]^+$ , 327.1 (75)  $[M + \text{H}]^+$ , 309.1 (73)  $[M + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$ . Масс-спектр (HRMS, ESI),  $m/z$ : 327.1587.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4^+$ .  $M$  327.1591.



Таблица 4. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 7–9 и 18, 18а, 20 (м.д.)

| № атома             | Соединение         |                    |                 |                   |                    |                    |                |
|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-------------------|--------------------|--------------------|----------------|
|                     | 18 <sup>a</sup>    | 18а <sup>a</sup>   | 20 <sup>b</sup> | 20 <sup>a,c</sup> | 7 <sup>d</sup>     | 8 <sup>d</sup>     | 9 <sup>d</sup> |
| 1                   | 126.10             | 126.11             | 127.10          | 126.13            | 127.86             | 127.90             | 127.79         |
| 2                   | 112.71             | 112.79             | 114.01          | 112.75            | 113.98             | 113.90             | 113.96         |
| 3                   | 154.80             | 154.92             | 156.75          | 154.88 уш.        | 156.07             | 156.07             | 156.21         |
| 4                   | 114.85             | 114.88             | 116.32          | 114.86            | 115.99             | 115.71             | 116.02         |
| 5                   | 136.95             | 136.88             | 138.01          | 136.91            | 138.44             | 138.28             | 138.35         |
| 6                   | 29.44              | 29.30              | 30.23           | 29.32             | 31.53              | 30.38              | 30.22          |
| 7                   | 23.42              | 23.40              | 24.21           | 23.42             | 25.38              | 24.16              | 25.72          |
| 8                   | 40.51              | 40.13              | 40.88           | 40.07             | 39.47              | 41.13              | 40.06          |
| 9                   | 36.66              | 36.51              | 37.46           | 36.55             | 37.93              | 41.13              | 43.42          |
| 10                  | 131.09             | 130.70             | 131.76          | 130.83            | 131.76             | 131.33             | 130.82         |
| 11                  | 25.62              | 25.47 <sup>c</sup> | 26.30           | 25.48             | 27.37              | 27.54              | 28.03          |
| 12                  | 27.74              | 26.84              | 27.35           | 26.78             | 27.99              | 29.21              | 33.44          |
| 13                  | 47.50 <sup>e</sup> | 48.01              | 49.44           | 48.36             | 63.36 <sup>e</sup> | 63.05 <sup>e</sup> | 49.83          |
| 14                  | 45.86 <sup>e</sup> | 46.10              | 46.93           | 45.80             | 62.43 <sup>e</sup> | 62.74 <sup>e</sup> | 158.79         |
| 15                  | 42.30              | 37.43              | 37.58           | 37.42             | 85.73              | 89.40              | 116.72         |
| 16                  | 55.06              | 54.94              | 63.45           | 61.57             | 38.32              | 42.62              | 93.21          |
| 17                  | 84.89              | 83.44              | 84.84           | 83.98             | 89.46              | 89.44              | 89.67          |
| 18                  | 13.29              | 13.21              | 13.77           | 13.28             | 16.07              | 15.13              | 21.93          |
| 14 <sup>1</sup> /20 | 26.10              | 25.49 <sup>c</sup> | 26.43           | 25.68             | 129.94             | 129.34             | 41.06          |
| 14 <sup>2</sup> /21 | 23.71              | 24.57              | 26.64           | 24.81             | 142.15             | 139.76             | 176.31         |

<sup>a</sup> В ДМСО- $d_6$ <sup>b</sup> В  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ , группа NEt:  $\text{CH}_3$  11.61 м.д.,  $\text{CH}_2$  43.36 м.д.<sup>c</sup> Группа NEt:  $\text{CH}_3$  уш. 11.95 м.д.,  $\text{CH}_2$  42.36 м.д.;  $\text{N}^{15}$  52.3 м.д.<sup>d</sup> В дейтероацетоне<sup>e</sup> Возможно, наоборот**Каталитическое гидрирование аддуктов 3 и**

**4. а.** К суспензии 0.25 г 10%-ного палладия на угле в 50 мл метанола прибавляли раствор 1.00 г (2.35 ммоль) нитростероида **4** в 550 мл метанола, реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали тёплым метанолом (2×50 мл), объединенный фильтрат упаривали, получали остаток (1.00 г, соотношение **4:10** = 5:95, кривая интегрирования в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ ), перекристаллизация которого из метанола дала 0.90 г (90%) 16 $\alpha$ -нитро-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -этаностероида.

эстра-1,3,5(10)-триен-3,17 $\beta$ -диилдиацетата (**10**). Т.пл. 181–182°C (MeOH). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 427.9 (5)  $[M + H]^+$ , 384.9 (18), 367.9 (100)  $[M + H - \text{AcOH}]^+$ . Масс-спектр (HRMS, ESI),  $m/z$ : 428.2065.  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_6^+$ .  $M$  428.2068.

Аналогично методу гидрирования **а** 0.50 г (1.18 ммоль) нитростероида **4** гидрировали в течение 33 ч. После обработки объединенный фильтрат упаривали до остаточного объема в 20 мл, прибавляли к нему 4.41 мл (3.63 ммоль HCl) 3%-ного раствора HCl в изопропанол и перемешивали.

Таблица 5. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **12–13а**, **16–17а**, **21** в ДМСО- $d_6$  (м.д.)

| № атома         | Соединение                                  |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |                                             |
|-----------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
|                 | <b>12</b>                                   | <b>12а</b>                                  | <b>13</b>                                   | <b>13а</b>                                  | <b>16<sup>а</sup></b>                       | <b>17</b>                                   | <b>17а</b>                                  | <b>21<sup>а,б</sup></b>                     |
| Ac-3            |                                             | –                                           | 2.23                                        | 2.23                                        | 2.27                                        | –                                           | –                                           | 2.28                                        |
| Ac-17           | 1.98                                        | 2.06                                        | 1.99                                        | 2.07                                        | 2.08                                        | 2.01                                        | 2.06                                        | –                                           |
| 1               | 7.04                                        | 7.05                                        | 7.30                                        | 7.31                                        | 7.28                                        | 7.05                                        | 7.05                                        | 7.31                                        |
| 2               | 6.51                                        | 6.52                                        | 6.85                                        | 6.86                                        | 6.85                                        | 6.51                                        | 6.53                                        | 6.86                                        |
| 4               | 6.42                                        | 6.44                                        | 6.78                                        | 6.80                                        | 6.78                                        | 6.43                                        | 6.44                                        | 6.79                                        |
| 6               | 2.69                                        | 2.71                                        | 2.78                                        | 2.80                                        | 2.85                                        | 2.71                                        | 2.72                                        | 2.87                                        |
| 7 $\alpha$      | 1.24                                        | 1.29                                        | 1.30                                        | 1.32                                        | 1.40                                        | 1.27                                        | 1.28                                        | 1.42                                        |
| 7 $\beta$       | 1.60                                        | 1.59                                        | 1.64                                        | 1.62                                        | 1.70                                        | 1.63                                        | 1.62                                        | 1.76                                        |
| 8 $\beta$       | 1.25                                        | 1.33                                        | 1.32                                        | 1.41                                        | 1.47                                        | 1.30                                        | 1.34                                        | 1.49                                        |
| 9 $\alpha$      | 2.50                                        | 2.54                                        | 2.62                                        | 2.66                                        | 2.66                                        | 2.52                                        | 2.53                                        | 2.68                                        |
| 11 $\alpha$     | 2.24                                        | 2.28                                        | 2.30                                        | 2.36                                        | 2.33                                        | 2.26                                        | 2.28                                        | 2.35                                        |
| 11 $\beta$      | 1.30                                        | 1.30                                        | 1.37                                        | 1.39                                        | 1.52                                        | 1.29                                        | 1.31                                        | 1.53                                        |
| 12 $\alpha$     | 1.80                                        | 1.82                                        | 1.84                                        | 1.85                                        | 1.79                                        | 1.78                                        | 1.85                                        | 1.78                                        |
| 12 $\beta$      | 1.34                                        | 1.35                                        | 1.38                                        | 1.38                                        | 1.47                                        | 1.31                                        | 1.34                                        | 1.48                                        |
| 15 $\alpha$     | 1.06                                        | 1.50                                        | 1.06                                        | 1.51                                        | 1.39                                        | 1.46                                        | 1.75                                        | 1.70                                        |
| 15 $\beta$      | 1.90                                        | 2.03                                        | 1.90                                        | 2.05                                        | 1.95                                        | 1.73                                        | 1.96                                        | 1.88                                        |
| 16 $\beta$      | 3.42                                        | 3.76                                        | 3.42                                        | 3.77                                        | 3.65                                        | 3.46                                        | 3.95                                        | 4.89                                        |
| 18              | 0.90                                        | 0.94                                        | 0.92                                        | 0.95                                        | 1.01                                        | 0.93                                        | 0.94                                        | 1.03                                        |
| 14 <sup>1</sup> | 1.25 <sub>endo</sub><br>1.94 <sub>exo</sub> | 1.48 <sub>endo</sub><br>2.07 <sub>exo</sub> | 1.28 <sub>endo</sub><br>1.96 <sub>exo</sub> | 1.48 <sub>endo</sub><br>2.09 <sub>exo</sub> | 1.37 <sub>endo</sub><br>2.01 <sub>exo</sub> | 1.27 <sub>endo</sub><br>1.97 <sub>exo</sub> | 1.46 <sub>endo</sub><br>2.08 <sub>exo</sub> | 1.23 <sub>endo</sub><br>2.05 <sub>exo</sub> |
| 14 <sup>2</sup> | 2.57 <sub>endo</sub><br>1.77 <sub>exo</sub> | 2.36 <sub>endo</sub><br>1.97 <sub>exo</sub> | 2.59 <sub>endo</sub><br>1.78 <sub>exo</sub> | 2.37 <sub>endo</sub><br>1.97 <sub>exo</sub> | 2.83 <sub>endo</sub><br>1.68 <sub>exo</sub> | 2.52 <sub>endo</sub><br>1.73 <sub>exo</sub> | 2.34 <sub>endo</sub><br>2.15 <sub>exo</sub> | 1.62 <sub>endo</sub><br>1.73 <sub>exo</sub> |
| 3-OH            | nd                                          | 9.03                                        | –                                           | –                                           | –                                           | 8.97                                        | 9.02                                        | –                                           |
| NH              | nd                                          | 8.16                                        | nd                                          | 8.18                                        | nd                                          | 7.18                                        | 10.86 уш.                                   | –                                           |
| NOH             | –                                           | –                                           | –                                           | –                                           | nd                                          | 6.09 уш.                                    | 11.77 уш.                                   | –                                           |

<sup>a</sup> В CDCl<sub>3</sub><sup>b</sup> Группа NEt: CH<sub>3</sub> 1.20 м.д., CH<sub>2</sub> 3.35 и 3.64 м.д.; группа AcN 2.23. nd – не обнаружен

шивали реакционную смесь в течение 8 ч в атмосфере аргона. Растворитель упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 10 мл диэтилового эфира. Полученные кристаллы хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ–метанол (от 50:1 до 2:1), что дало в порядке элюирования 0.204 г (47%) гидроксиламина **17**, 0.043 г (9%) 3-гидроксиамина **12** и 0.153 г (41%) дигидроксиамина **18**.

**16а-Гидроксиламино-14а,17а-этаноестра-1,3,5(10)-триен-3,17-диилдиацетат (16)**. Аналогично методу *a* в течение 16 ч из 0.50 г (1.18 ммоль) нитроаддукта **4** были получены стероиды **16** и **13** в соотношении 10:1 (0.46 г, 95%) в виде масла. Спектры ЯМР стероида **16** приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 414.0 (100) [*M* + *H*]<sup>+</sup>. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 414.2287. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>. *M* 414.2275.

Таблица 6. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений **12–13а**, **16–17а**, **21** в ДМСО- $d_6$  (м.д.)

| № атома         | Соединение |            |           |                    |                       |           |                    |                         |
|-----------------|------------|------------|-----------|--------------------|-----------------------|-----------|--------------------|-------------------------|
|                 | <b>12</b>  | <b>12а</b> | <b>13</b> | <b>13а</b>         | <b>16<sup>а</sup></b> | <b>17</b> | <b>17а</b>         | <b>21<sup>а,б</sup></b> |
| Ас-3            | –          | –          | 169.31    | 169.32             | 169.98                | –         | –                  | 170.00                  |
| Ас-3            | –          | –          | 20.82     | 20.82              | 21.27                 | –         | –                  | 21.28                   |
| Ас-17           | 170.99     | 171.87     | 170.95    | 171.92             | 172.86                | 171.33    | 171.23             | –                       |
| Ас-17           | 21.51      | 21.30      | 21.51     | 21.29              | 21.95                 | 21.49     | 21.44              | –                       |
| 1               | 126.18     | 126.13     | 126.37    | 126.36             | 126.64                | 126.16    | 126.12             | 126.77                  |
| 2               | 112.73     | 112.81     | 118.80    | 118.90             | 118.80                | 112.74    | 112.79             | 118.86                  |
| 3               | 154.82     | 154.95     | 148.16    | 148.25             | 148.59                | 154.84    | 154.93             | 148.57                  |
| 4               | 114.85     | 114.88     | 121.40    | 121.46             | 121.67                | 114.87    | 114.87             | 121.60                  |
| 5               | 136.96     | 136.83     | 137.57    | 137.48             | 138.17                | 136.96    | 136.81             | 137.96                  |
| 6               | 29.38      | 29.18      | 29.16     | 28.99              | 29.88                 | 29.34     | 29.18              | 29.93                   |
| 7               | 23.38      | 23.38      | 23.06     | 23.07              | 23.72                 | 23.37     | 23.29              | 23.84                   |
| 8               | 40.10      | 39.34      | 39.58     | 38.83              | 39.88                 | 40.08     | 39.34              | 40.05                   |
| 9               | 36.44      | 36.24      | 36.77     | 36.58              | 37.63                 | 36.49     | 36.20              | 37.71                   |
| 10              | 130.81     | 130.37     | 138.05    | 137.67             | 138.43                | 130.76    | 130.37             | 138.71                  |
| 11              | 25.56      | 25.34      | 25.33     | 25.11              | 25.73                 | 25.56     | 25.39              | 25.75                   |
| 12              | 28.82      | 27.54      | 28.82     | 27.50              | 27.98                 | 27.78     | 27.40              | 26.70 <sup>с</sup>      |
| 13              | 49.57      | 49.96      | 49.49     | 49.93 <sup>с</sup> | 51.03                 | 50.03     | 50.19 <sup>с</sup> | 48.62 <sup>с</sup>      |
| 14              | 44.52      | 44.66      | 44.51     | 44.65 <sup>с</sup> | 44.36                 | 44.02     | 44.47 <sup>с</sup> | 46.68 <sup>с</sup>      |
| 15              | 43.36      | 38.49      | 43.35     | 38.45              | 40.63                 | 40.73     | 35.57              | 35.03                   |
| 16              | 54.66      | 53.65      | 54.61     | 53.56              | 65.31                 | 64.27     | 65.03              | 60.18                   |
| 17              | 93.37      | 90.15      | 93.38     | 90.09              | 92.00                 | 91.27     | 89.22              | 88.51                   |
| 18              | 13.55      | 13.48      | 13.50     | 13.44              | 14.00                 | 13.91     | 0.94               | 13.54                   |
| 14 <sup>1</sup> | 26.42      | 26.01      | 26.35     | 25.96              | 27.37                 | 26.60     | 26.05              | 26.77 <sup>с</sup>      |
| 14 <sup>2</sup> | 20.68      | 21.57      | 20.62     | 21.57              | 22.80                 | 21.95     | 21.93              | 25.68                   |

<sup>а</sup> В  $\text{CDCl}_3$ <sup>б</sup> Группа NEt:  $\text{CH}_3$  15.74 м.д.,  $\text{CH}_2$  41.72 м.д.; группа AcN:  $\text{CH}_3$  22.57 м.д., CO 175.11 м.д.<sup>с</sup> Возможно, наоборот**3-Гидрокси-16а-гидроксиамино-14а,17а-этанозэстра-1,3,5(10)-триен-17-илацетат (17).**

Аналогично методу *а* гидрировали 0.50 г (1.18 ммоль) нитростероида **4** в течение 19 ч. После обработки объединенный фильтрат упаривали до остаточного объема в 20 мл, прибавляли к нему 4.41 мл (3.63 ммоль HCl) 3%-ного раствора HCl в изопропанол и перемешивали

реакционную смесь в течение 5 ч в атмосфере аргона. Растворитель упаривали в вакууме, остаток обрабатывали 10 мл смеси толуол–гексан (1:1). Образовавшиеся кристаллы наносили на колонку с силикагелем и хроматографировали, элюируя смесью хлороформ–метанол (от 50:1 до 10:1), что дало в порядке элюирования 0.063 г (14%) нитростероида **11** и 0.30 г (69%) 17β-ацетокси-3-

гидрокси-16 $\alpha$ -гидроксиламино-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -этанозэстра-1,3,5(10)-триена (**17**) и 0.073 г (17%) 3-гидроксиамина **12**. Соединение **17**: спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 371.9 (100)  $[M + H]^+$  (100), 354.0 (8)  $[M + H - H_2O]^+$ , 312.0 (9)  $[M + H - \text{AcOH}]^+$ .

b. К дегазированному раствору 0.50 г (1.06 ммоль) нитростероида **3** в 65 мл этанола прибавляли 0.5 г 5%-ного палладия на угле и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 4 сут при 30°C. Катализатор отфильтровывали, остаток промывали 150 мл горячего этанола, объединенный фильтрат упаривали, получали остаток (0.49 г), состоящий из смеси стероидов **11** и **5** в соотношении 10:1, согласно данным масс-спектрометрии (HPLC-MS).

c. К раствору 0.10 г (0.21 ммоль) нитростероида **3** в 15 мл изопропилацетата прибавляли 10%-ного палладия на угле (0.10 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1 атм) в течение 48 ч при 70°C, затем охлаждали, катализатор отфильтровывали, остаток промывали 50 мл ТГФ, объединенный фильтрат упаривали, остаток очищали на колонке с силикагелем (флэш-хроматография, элюент хлороформ–метанол, 10:1). Получали 0.051 г (68%) 16 $\alpha$ -амино-17 $\beta$ -ацетокси-3-гидрокси-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -этанозэстра-1,3,5(10)-триена (**12**). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2, 5, 6. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 356.0 (100)  $[M + H]^+$ .

b. К раствору 0.20 г (0.47 ммоль) нитростероида **4** в 40 мл этанола прибавляли никель Ренея (0.4 г) и перемешивали реакционную смесь в атмосфере водорода (1 атм) при 40°C в течение 24 ч. Катализатор отфильтровывали, остаток промывали горячим этанолом (2 $\times$ 10 мл), объединенный фильтрат упаривали, получали 0.197 г маслообразного остатка, к которому прибавляли 10 мл EtOH и 10 мл 25%-ного водного раствора  $\text{NH}_3$ . Полученную смесь перемешивали 5 ч при 85°C, после чего охлаждали, растворители упаривали в вакууме, остаток промывали водой (2 $\times$ 15 мл), после чего сушили в вакууме. Получали 0.131 г (89%) 16 $\alpha$ -амино-3,17 $\beta$ -дигидрокси-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -этанозэстра-1,3,5(10)-триена (**18**). Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 313.9 (100)  $[M + H]^+$ .

**3,17 $\beta$ -Дигидрокси-16 $\alpha$ -этиламино-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -этанозэстра-1,3,5(10)-триен (**20**).** Аналогично методу *d* гидрировали 0.20 г (0.47 ммоль) нитростероида **4** в течение 48 ч. После гидрирования и удаления растворителя получали остаток, состоящий (по данным HPLC-MS) из: амина **12**; 3-гидрокси-16-этиламина **15**, масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 384.1 (100)  $[M + H]^+$ , и 3,17 $\beta$ -дигидрокси-16 $\alpha$ -этиламина **20**. Соотношение соединений **12**:**15**:**20** составило соответственно 60:24:16 (HPLC-MS, полный ионный ток). Последующий гидролиз привел к смеси (0.22 г) амина **18** и 16-этиламина **20** в соотношении **18**:**20** = 57:43. Для выделения соединения **20** смесь дважды сонифицировали по 10 мин с 5 мл воды, воду отделяли от осадка центрифугированием. После выпаривания воды остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью  $\text{CHCl}_3$ –MeOH (2:1). Выход 0.049 г (30%). Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 342.0 (100)  $[M + H]^+$ . Масс-спектр (HRMS, ESI),  $m/z$ : 342.2419.  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{NO}_2^+$ .  $M$  342.2428.

e. К раствору 0.060 г (0.13 ммоль) стероида **3** в 3 мл EtOH прибавляли 0.029 г (0.46 ммоль) формиата аммония, раствор дегазировали и в атмосфере аргона прибавляли 0.035 г 5%-ного палладия на угле. Реакционную смесь кипятили 1 ч, затем охлаждали и отфильтровывали через слой силикагеля. Фильтрат упаривали, остаток (0.057 г) очищали на колонке с силикагелем (элюент толуол–этил-ацетат, 95:5). Получали 0.043 г (88%) стероида **5**. Аналогичная реакция с использованием в качестве катализатора 10%-ного палладия на угле привела к смеси продуктов **5**, **11**, **12** и других минорных соединений.

**16 $\alpha$ -Амино-3,17 $\beta$ -диацетокси-14 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -этанозэстра-1,3,5(10)-триен (**13**).** К суспензии 0.65 г никеля Ренея в 15 мл смеси изопропанола и 1,4-диоксана (2:1) прибавляли 0.10 г (0.23 ммоль) нитроаддукта **10**, 0.15 г (2.38 ммоль) формиата аммония и перемешивали полученную смесь при 60°C. Через 2.5 ч прибавляли снова 0.07 г формиата аммония, 0.33 г никеля Ренея, продолжая перемешивание смеси еще в течение 1.5 ч. По окончании реакции катализатор отфильтровывали, промывали его 15 мл смеси изопропанола и 1,4-диоксана (2:1), фильтрат упаривали в вакууме, а остаток обра-

батывали 10 мл изопропанола и 0.34 мл 3%-ного раствора HCl в изопропанол. Реакционную смесь снова упаривали в вакууме, а остаток сразу хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью хлороформ–метанол (от 10:1 до 3:1), что дало в порядке элюирования 0.01 г исходного стероида **10** и 0.046 г (50%) аминокдиацетата **13** и 0.027 г (27%) соединения **12**. Соединение **13**: спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 398.0 (100)  $[M + H]^+$ , 356.0 (4)  $[M + H - \text{кетен}]^+$ , .

**17β-Ацетокси-3-гидрокси-16α-нитро-14α,17α-этанэстра-1,3,5(10)-триен (11).** К суспензии 0.03 г (0.07 ммоль) стероида **10** в 4 мл MeOH прибавляли 0.27 мл (3.5 ммоль) 25%-ного раствора NH<sub>3</sub> в воде. Полученную суспензию перемешивали в течение 6 ч, затем: а) нейтрализовали добавлением 1 мл 1н HCl, после чего реакционную смесь упаривали в вакууме, а остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью толуол–этилацетат, 95:5. Получали 0.022 г (82%) эпимерной смеси моноацетатов (соотношение эпимеров 16α:16β = 5:1). Продукт **11** был выделен кристаллизацией из водного метанола (0.013 г, 48%); б) К раствору 0.03 г (0.07 ммоль) диацетата **10** в 6 мл MeOH прибавляли по каплям при перемешивании 20 мкл (0.28 ммоль) ацетилхлорида. Через 4.5 ч реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из 1 мл смеси MeOH–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали охлаждённым MeOH и сушили в вакууме. Выход 0.022 г (0.06 ммоль, 81%), т.пл. 231–232°C (MeOH). Спектры ЯМР приведены в табл. 1, 2. Масс-спектр (APCI),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 384.9 (34)  $[M]^+$ , 368.0 (6)  $[M + H - H_2O]^+$ , 326.0 (100)  $[M + H - \text{AcOH}]^+$ , 308.0 (7)  $[M + H - \text{AcOH} - H_2O]^+$ . Масс-спектр (HRMS, ESI),  $m/z$ : 326.1756. C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub><sup>+</sup>.  $[M + H - \text{AcOH}]^+$  326.1751.

**16α-Амино-17β-ацетокси-3-гидрокси-14α,17α-этанэстра-1,3,5(10)-триена гидрохлорид (12а).** К суспензии 0.073 г (0.20 ммоль) стероида **12** в 3 мл изопропанола прибавляли при перемешивании 0.27 мл (0.23 ммоль HCl) 3%-ного раствора HCl в изопропанол. Через 10 мин реакционную смесь упаривали в вакууме, маслообразный остаток сразу обрабатывали 3 мл диэтилового эфира. Выпавшие кристаллы отфиль-

тровывали, промывали эфиром (2×2 мл), сушили в вакууме. Выход 0.077 г (96%), т.пл. 198–204°C. Спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI,  $M = \text{st-NH}_3^+$ ): 356.0 (100)  $[M]^+$ , 314.1 (6)  $[M - \text{кетен}]^+$ . Найдено, %: C 67.77; H 7.69; N 3.52. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>·HCl. Вычислено, %: C 67.42; H 7.72; N 3.57.  $M$  392.

**16α-Амино-3,17β-диацетокси-14α,17α-этанэстра-1,3,5(10)-триена гидрохлорид (13а).** К суспензии 0.046 г (0.12 ммоль) аминокдиацетата **13** в 10 мл изопропанола прибавляли 0.15 мл 3%-ного раствора HCl в изопропанол и нагревали реакционную смесь при перемешивании до 40°C. Через 5 мин гомогенную реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из диэтилового эфира. Выход 0.042 г (84%), т.пл. 216–217°C. Спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI,  $M = \text{st-NH}_3^+$ ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 397.9 (100)  $[M]^+$ , 355.9 (16)  $[M - \text{кетен}]^+$ . Найдено, %: C 66.50; H 7.43; N 3.41. C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>·HCl. Вычислено, %: C 66.42; H 7.43; N 3.23.  $M$  434.

**17β-Ацетокси-3-гидрокси-16α-гидроксиламино-14α,17α-этанэстра-1,3,5(10)-триена гидрохлорид (17а).** К суспензии 0.204 г (0.55 ммоль) гидроксиламина **17** в 1.5 мл метанола прибавляли при перемешивании 0.84 мл (0.69 ммоль HCl) 3%-ного раствора HCl в изопропанол. Через 10 мин реакционную смесь упаривали в вакууме, маслообразный остаток сразу обрабатывали 5 мл диэтилового эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали эфиром (3×2мл), сушили в вакууме. Выход 0.209 г (93%), т.пл. 166–170°C. Спектры ЯМР приведены в табл. 2, 5. Масс-спектр (APCI,  $M = \text{st-NH}_2^+\text{OH}$ ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 372.0 (100)  $[M]^+$ , 356.1 (8)  $[M - O]^+$ , 354.1 (8)  $[M - H_2O]^+$ , 312.0  $[M - \text{AcOH}]^+$ . Найдено, %: C 64.06; H 7.53; N 2.98. C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>·HCl. Вычислено, %: C 64.77; H 7.41; N 3.43.  $M$  408.

**16α-Амино-3,17β-дигидрокси-14α,17α-этанэстра-1,3,5(10)-триена гидрохлорид (18а)** получали по вышеприведенному для соединения **17а** методу из 0.153 г (0.49 ммоль) стероида **18**. Выход 0.149 г (88%). Спектры ЯМР приведены в табл. 3, 4. Масс-спектр (APCI,  $M = \text{st-NH}_3^+$ ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 313.9 (100)  $[M]^+$ , 297.0 (5)  $[M - \text{NH}_3]^+$ . Найдено, %: C 68.43; H 8.01; N 3.59. C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>·HCl. Вычислено, %: C 68.65; H 8.07; N 4.00.  $M$  350.



**N-Ацетил-3-ацетокси-17β-гидрокси-16α-этиламино-14α,17α-этанозэстра-1,3,5(10)-триен (21).** К раствору 0.009 г (0.03 ммоль) диола **20** в смеси 2 мл дихлорметана и 0.2 мл 1,4-диоксана прибавляли при перемешивании 0.052 г (0.46 ммоль) 4-диметиламинопиридина и 34 мкл (0.46 ммоль) ацетилхлорида. Через 72 ч реакционную смесь разбавляли 20 мл дихлорметана, промывали насыщенным раствором NaCl (2×5 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя смесью толуол–этилацетат (от 20:1 до 1:1). Выход 0.003 г (22%). Спектры ЯМР приведены в табл. 5, 6. Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 426.2 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>, 408.2 (5) [*M* + H – H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. Масс-спектр (HRMS, ESI), *m/z*: 426.2641. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>NO<sub>4</sub><sup>+</sup>. *M* 426.2639.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлены критерии для селективного гидрирования нитроаддуктов, получены образцы стабильных солевых форм стероидных аминов и гидроксиламинов, а также нитросоединений, родственных эстрадиолу. Результаты применения микроволнового излучения для ускорения реакций каталитического гидрирования над палладием и никелем Ренея будут представлены отдельно, как и результаты воздействия полученных соединений на выживаемость опухолевых клеточных линий.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках задания 2.3.1.1 Государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия», подпрограмма 2.3 «Химические основы процессов жизнедеятельности (Биооргхимия)».

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Барановский Александр Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3463-4936>

Ладыко Алеся Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7340-5650>

Соколов Сергей Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8283-0945>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kirsch G., Neef G., Laurent H., Wiechert R., Beier S., Elger W., Bull J.R. Пат. DE 3838779 A1 (1990). ФРГ. С.А. **1990**, 113, 231776.
- Laurent H., Esperling P., Krattenmacher R., Elger W. Пат. DE 4114635 A1 (1992). ФРГ. С.А. **1993**, 118, 124872.
- Kirsch G., Neef G., Laurent H., Wiechert R., Bull J.R., Elger W., Beier S. Пат. DE 3939894 (1991). ФРГ. С.А. **1991**, 115, 136493.
- Bull J.R., Elger W., Fritzemeier K.-H., Krattenmacher R. Пат. EP 511727 A1 (1992). Евр. С.А. **1993**, 118, 124871.
- Bohlmann R., Kuenzer H., Wiechert R., Henderson D., Schneider M., Nishino Y. Пат. US 5145847 (1992). США. С.А. **1991**, 115, 29717.
- Leysen D., Cals J.M.G.B. Пат. WO 03053993 A1 (2003). Межд. С.А. **2003**, 139, 69427.
- Schoellkopf K., Halfbrodt W., Kuhnke J., Schwede W., Fritzemeier K.-H., Drattenmacher R., Muhn H.-P. Пат. DE 4447401 A1 (1996). ФРГ. С.А. **1996**, 125, 143131.
- Baranovsky A.V., Bolibrukh D.A., Bull J.R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 445–454. doi 10.1002/ejoc.200600629.
- Baranovsky A.V., Bolibrukh D.A., Schneider B. *Steroids*. **2015**, 104, 37–48. doi 10.1016/j.steroids.2015.08.009.
- Барановский А.В., Бильдюкевич В.Н., Голубева М.Б., Кузьмицкий Б.Б., Мамчиц Ю.Ю. *Биоорг. хим.* **2016**, 42, 94–103. [Baranovsky A.V., Bil'dyukovich V.N., Golubeva M.B., Kuzmitsky B.B., Mamchits Yu.Yu. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2016**, 42, 83–92.] doi 10.1134/S1068162015060023
- Kirsch G., Neef G., Lauren H., Wiechert R., Bull J R., Esperling P., Elger W., Beier S. Пат. EP 430386 A1 (1991), Евр. С.А. **1991**, 115, 136493.
- Pataki J., Siade G. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2127–2131. doi 10.1021/jo00978a014
- Dayal B., Ertel N.H., Rapole KR., Asgaonkar A., Salen G. *Steroids*. **1997**, 62, 451–454. doi 10.1016/S0039-128X(97)00010-X
- Ram S., Ehrenkauf R.E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3415–3418. doi 10.1016/S0040-4039(01)91034-2
- Buchanan J.G., Flinn A., Mundill P.H.C., Wightman R.H. *Nucleosides Nucleotides*. **1986**, 5, 313–323. doi 10.1080/07328318608069980
- Armarego W.L.F., Chai C.L.L. *Purification of Laboratory Chemicals*. 5<sup>th</sup> Ed. Oxford: Butterworth–Heinemann. **2003**.
- Барановский А.В., Ладыко А.С., Шатская В.А., Щербakov А.М. *ЖОрХ*. **2019**, 55, 252–265 [Russ. *J. Org. Chem.* **2019**, 55, 202–214.] doi 10.1134/S107042801902012X



# Peculiarities of 16-Nitro- and 16-Amino-14,17-ethanosteroids Preparation in the Estrane Series

A. Baranovsky\*, A. Ladyko, and S. Sokolov

*Institute of bioorganic chemistry of the National Academy of Sciences,  
ul. Kuprevicha, 5/2, Minsk, 220084 Belarus  
\*e-mail: baranovsky@iboch.by*

Received June 1, 2022; revised June 13, 2022; accepted June 14, 2022

The hydrogenation of 16-nitro-14,17-ethenosteroids over various catalysts was studied, chemoselectivity criteria have been established, new bridged estradiol analogs bearing nitro, amino and hydroxylamino groups in the D ring have been prepared. A complete assignment of signals in the NMR spectra of the synthesized products was fulfilled

**Keywords:** modified steroids, chemoselectivity, Diels-Alder adducts, hydrolysis, nitro group reduction, transfer hydrogenation