

¹H и ¹³C ЯМР СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ 15-ЗАМЕЩЕННЫХ СТЕРОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРЕГН-5-ЕНОВОГО И АНДРОСТ-5-ЕНОВОГО РЯДА

А. В. Барановский*, Р. П. Литвиновская

УДК 547.9;543.429.23

Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
220141, Минск, ул. Купревича, 5/2, Беларусь; e-mail: baranovsky@iboch.by

(Поступила 20 июня 2019)

Методом двумерной спектроскопии ЯМР выполнено отнесение сигналов ядер атомов водорода и углерода в спектрах 15-замещенных стероидных соединений андростанового и прегнанового ряда.

Ключевые слова: андростаны, прегнаны, 15-замещенные стероиды, спектроскопия ЯМР.

The assignment of the signals of the hydrogen and carbon atoms nuclei in the spectra of 15-substituted steroids of the androstane and pregnane series was carried out by two-dimensional NMR spectroscopy methods.

Keywords: androstanes, pregnanes, 15-substituted steroids, NMR spectroscopy.

Введение. Ранее нами синтезирована группа стероидов андростанового и прегнанового ряда, содержащих функционализированную 15 α - или 15 β -алкильную цепь [1, 2]. Разработанные подходы послужили основой для получения, например, 15 β -гидроксibuтилкастастерона. Данное соединение обладает ростостимулирующими свойствами на уровне природных гормонов растений кастастерона и эпикастастерона [3], и, следовательно, можно предполагать, что введение заместителя в положение C¹⁵ не оказывает значительного влияния на характерную активность брассиностероидов. Это обстоятельство позволяет говорить о возможном использовании указанного соединения или его 15 α -эпимера в качестве гаптена, например для получения конъюгатов брассиностероидов с белками, или флуоресцентномеченых соединений с линкером в положении C¹⁵ [4]. В настоящее время известны конъюгаты тестостерона и эстрадиола с бычьим сывороточным альбумином, имеющие заместители при C¹⁵ [5, 6]. Антитела на их основе обладают высокой аффинностью к соответствующим рецепторам, а производные стероидов проявили утеротрофическую и антиутеротрофическую активность [7, 8], оказались эффективными ингибиторами ароматазы и биосинтеза эстрогенов [9—12], 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы [13—15], сульфатазы [16], а также полезными для корректировки структуры ранее синтезированных соединений этого класса. Установление структурных и стереохимических особенностей соединений с заместителями в положении C¹⁵ — непростая задача, подобные исследования представлены в работах [17, 18], однако объем спектральных данных крайне ограничен. Как известно, спектроскопия ЯМР является надежным инструментом для стереохимических отнесений, структурной идентификации и конфигурационных корреляций вновь синтезируемых соединений, поэтому полное отнесение сигналов в спектрах соединений существенно облегчает анализ сложных структур в отношении как боковой цепи, циклической части стероидной молекулы, так и стереохимических отличий.

Настоящая работа посвящена анализу спектральных данных ЯМР 3-гидрокси- Δ^5 -производных андростанового и прегнанового ряда с 15 α - и 15 β -заместителями. Корреляционные зависимости и пространственная структура устанавливались путем изучения двумерных спектров HMQC, HSQC, HMBC (гетероядерные корреляции), COSY, TOCSY и NOESY (гомоядерные корреляции).

¹H AND ¹³C NMR SPECTRAL CHARACTERISTICS OF 15-SUBSTITUTED STEROID COMPOUNDS OF THE PREGN-5-ENE AND ANDROST-5-ENE SERIES

A. V. Baranovsky*, R. P. Litvinovskaya (Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, 5/2 Kuprevich Str., Minsk, 220141, Belarus; e-mail: baranovsky@iboch.by)

Эксперимент. Все спектры ЯМР зарегистрированы на спектрометре AVANCE 500 (Брукер-Биоспин) с рабочими частотами 500.13 и 125.77 МГц для ядер ^1H и ^{13}C с использованием 5-мм датчика (QNP) с Z-градиентом при температуре образца 293 К для растворов в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта взят остаточный сигнал растворителя δ 7.26 (^1H), 77.16 (^{13}C). Для 1D-спектров использованы следующие параметры накопления: для ^1H — развертка (SW) 10504 Гц, память 32 кбайт, цифровое разрешение 0.6 Гц, релаксационная задержка 2 с; для спектров ЯМР ^{13}C — SW 32679 Гц, объем памяти 64 кбайт, цифровое разрешение 1 Гц, релаксационная задержка 5 с.

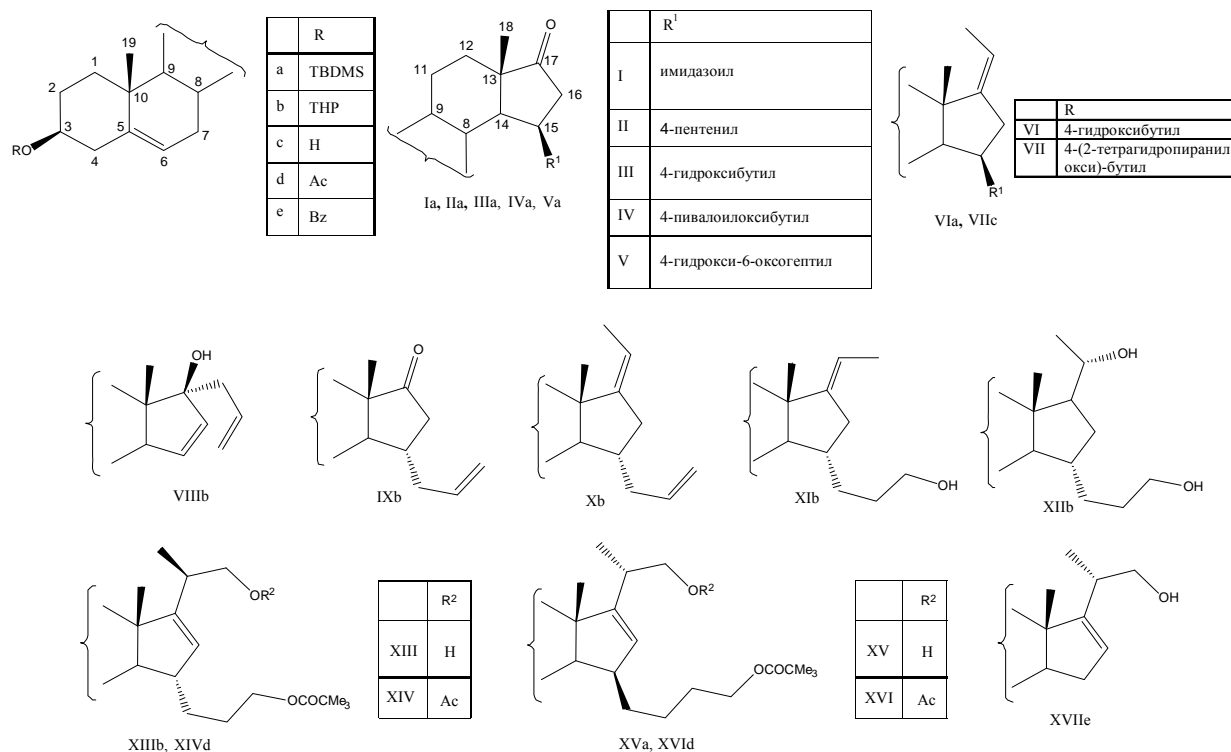
При проведении DEPT-экспериментов время эволюции устанавливалось из расчета $^1J(\text{C},\text{H}) = 145$ Гц. Типичные параметры для экспериментов COSY-45 и NOESY: релаксационная задержка 2 с; для F_1 размер памяти 512, для F_2 2048 точек; ширина спектрального диапазона 8 м.д. в обоих измерениях. При обработке использовано заполнение нулями по F_1 до 2048 точек и квадрат синуса как функция аподизации. Время смешивания в NOESY 0.8 с.

Типичные параметры накопления для экспериментов HSQC: релаксационная задержка 2.0 с; для F_1 размер памяти 256, для F_2 2048 точек; ширина спектрального диапазона 8 м.д. для ^1H и 150 м.д. для ^{13}C ; время эволюции устанавливалось из расчета $^1J(\text{C},\text{H}) = 145$ Гц. При обработке использовано заполнение нулями по F_1 до 1024 точек и квадрат синуса как функция аподизации.

Типичные параметры накопления для экспериментов HMBC: релаксационная задержка 1.5 с; для F_1 размер памяти 256, для F_2 2048 точек; ширина спектрального диапазона 8 м.д. для ^1H и 220 м.д. для ^{13}C ; время эволюции устанавливалось из расчета $^nJ(\text{C},\text{H}) = 8$ Гц. При обработке использовано заполнение нулями по F_1 до 1024 точек и квадрат синуса как функция аподизации.

Экспериментальные данные получены и обработаны с помощью пакета программ XWIN-NMR 3.5.

Результаты и их обсуждение. Спектральному анализу подвергнуты производные 3-гидрокси- Δ^5 -стероидов — соединения Ia—XVIIe:



Результаты анализа представлены в табл. 1—6. Как и ожидалось, влияние на химический сдвиг как протонов, так и углеродов, оказываемое заместителями при C^{15} и C^{17} 15β -производных, обнаруживается в наименьшей степени в циклах A и B. Так, для соединений Ia—Va химические сдвиги в спектрах практически идентичны друг другу, а для соединений VIa—XVIIe замена защитной группы при C^3 влияет на химический сдвиг протонов при C^2 - C^4 .

В цикле C наиболее заметно смещение в слабое поле сигнала C^{12} и 12β -H при замене карбонильной группы (соединения Ia—Va) на этилиденную (VIIc). На положение сигналов при C^{11} изменение функции при C^{17} и C^{15} влияет в меньшей степени.

Наибольшие трудности для анализа вызвали алифатические цепи ($\text{C}^1\text{-C}^3$) в соединениях IIa—VIIc и ТНР-цикл в соединении VIIc. Отнесение сигналов протонов осложнялось их перекрыванием с сигналами протонов циклической части молекул и расположением всех сигналов в достаточно узкой области 1.25—1.55 м.д. С учетом возможности свободного вращения цепей при C^{15} их пространственное положение относительно плоскости стероидных циклов не указано. Тем не менее, как видно из табл. 1—4, протоны и ядра углеродов $\text{C}^1\text{-C}^3$ в спектрах стероидов IIa—VIIc имеют химические сдвиги, которые вполне коррелируют между собой, что свидетельствует в пользу достоверности отнесения их сигналов.

Т а б л и ц а 1. Параметры спектров ^1H ЯМР (CDCl_3) андростанов

№ атома	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va	VIIIb	IXb
1 α	1.07	1.07	1.06	1.07	1.06	1.07	1.05
1 β	1.83	1.84	1.82	1.84	1.83	1.87	1.86
2 α	1.74	1.74	1.73	1.74	1.74	1.90	1.90
2 β	1.55	1.55	1.54	1.56	1.54	1.47	1.47
3 α	3.49	3.50	3.49	3.50	3.49	3.54	3.53
4 α	2.21	2.21	2.21	2.21	2.21	2.38	2.38
4 β	2.27	2.29	2.28	2.29	2.28	2.38	2.38
6	5.34	5.36	5.35	5.35	5.35	5.39	5.36
7 α	1.90	1.68	1.68	1.70	1.67	1.64	1.85
7 β	2.30	2.14	2.12	2.13	2.12	2.22	2.32
8 β	2.01	1.85	1.83	1.84	1.83	1.74	1.86
9 α	1.11	1.04	1.04	1.05	1.04	1.02	1.05
11 α	1.74	1.66	1.66	1.67	1.66	1.65	1.69
11 β	1.51	1.47	1.46	1.46	1.46	1.58	1.48
12 α	1.32	1.26	1.25	1.27	1.25	1.58	1.27
12 β	1.88	1.79	1.79	1.80	1.78	1.62	1.83
14 α	1.80	1.48	1.48	1.50	1.48	1.97	1.15
15 α/β	4.89	2.16	2.17	2.18	2.17	5.85	2.23
16 α	2.85	2.39	2.38	2.39	2.38	5.63	1.84
16 β	3.04	2.32	2.32	2.31	2.32	—	2.65
18	0.81	1.00	1.00	1.01	1.00	0.93	0.95
19	1.02	1.06	1.05	1.07	1.05	1.06	1.05
1'	—	1.30; 1.59	1.31; 1.60	1.33; 1.63	1.29; 1.59	2.21; 2.35	1.97; 2.67
2'	7.64	1.29; 1.48	1.26; 1.46	1.26; 1.47	1.25; 1.36; 1.42; 1.56	5.92	5.75
3'	—	2.07 (2)	1.57 (2)	1.66 (2)	1.40; 1.53	5.14; 5.15	5.02; 5.04
4'	7.08	5.80	3.65 (2)	4.07 (2)	4.04	—	—
5'	7.03	5.01; 4.97	—	—	2.55; 2.63	—	—

П р и м е ч а н и я: сигналы защитных групп — TBDMS (Ia—Va): 0.065 ± 0.005 (6H, с, Me_2Si), 0.90 ± 0.01 (9H, с, tBu); Piv (IVa): 1.21 (9H, с, Me_3); ТНР (VIIIb, IXb): 1.55 и 1.85 (1H каждый, м, 4-H), 1.56 (2H, м, 5-H), 1.56 и 1.73 (1H каждый, м, 3-H), 3.50 и 3.93 (1H каждый, м, 6-H), 4.725 ± 0.005 (1H, м, 2-H). Соединение (Va): 2.20 (3H, с, 7'-H).

КССВ: Ia: 1.32 (тд, $J = 13.0, 3.5$ Гц, 12 α -H), 2.01 (ддд, $J = 15.0, 10.5, 4.0$ Гц, 8-H), 2.87 (дд, $J = 19.5, 7.5$ Гц, 16 α -H), 3.04 (д, $J = 19.5$ Гц, 16 β -H), 4.89 уш (т, $J = 6.0, 15$ -H).

IIa: 2.33 (дд, $J = 19.5, 2.5$ Гц, 16 β -H), 2.39 (дд, $J = 19.5, 8.0$ Гц, 16 α -H), 4.97 (тдд, $J = 10.0, 2.0, 1.0$ Гц, 5' cis -H), 5.02 (ддд, $J = 17.0, 3.0, 1.0$ Гц, 5' trans -H), 5.80 (тдд, $J = 17.0, 10.0, 6.5$ Гц, 4'-H).

IIIa: 2.32 (дд, $J = 19.5, 2.5$ Гц, 16 β -H), 2.38 (дд, $J = 19.5, 8.0$ Гц, 16 α -H), 3.65 (т, $J = 5.5$ Гц, 4'-H).

IVa: 4.07 (т, $J = 6.5, 4'$ -H), 2.39 (дд, $J = 19.5, 8.5$ Гц, 16 α -H).

Va: 2.32 (дд, $J = 19.5, 2.5$ Гц, 16 β -H), 2.38 (дд, $J = 19.5, 8.0$ Гц, 16 α -H).

2.55 (дд, $J = 17.5, 9.0$ Гц, 5'-H), 2.63 (дд, $J = 17.5, 2.0$ Гц, 5'-H).

VIIIb: 1.96 (ддд, $J = 4.5, 2.5, 1.5$ Гц, 14-H), 5.14 уш (дд, $J = 16.5, 2.0$ Гц, 3' trans -H), 5.15 (дд, $J = 10.5, 2.0$ Гц, 3' cis -H), 5.62 (дд, $J = 6.0, 3.0$ Гц, 16-H), 5.84 (дд, $J = 6.0, 1.0$ Гц, 15-H) 5.91 (дддд, $J = 16.5, 10.5, 7.5, 7.0$ Гц, 2'-H).

IXb: 1.15 (т, 1H, $J = 10.5$ Гц, 14-H), 1.84 (дд, 1H, $J = 19.5, 8.5$ Гц, 16 α -H), 2.65 (дд, 1H, $J = 19.5, 8.5$ Гц, 16 β -H), 5.02 уш (д, $J = 9.0, 3'$ cis -H); 5.04 уш (д, $J = 16.0$ Гц 3' trans -H).

Т а б л и ц а 2. Параметры спектров ^{13}C ЯМР (CDCl_3) андростанов

№ атома	Ia	IIa	IIIa	IVa	Va	VIIIb	IXb
1	37.43	37.53	37.52	37.54	37.51	37.14	37.38
2	32.04	32.15	32.14	32.16	32.14	28.09	28.12
3	72.43	72.62	72.60	72.61	72.60	76.02	75.90
4	42.71	42.87	42.85	42.87	42.84	40.39	40.18
5	142.46	142.10	142.13	142.16	142.10	141.63	141.08
6	119.36	120.55	120.49	120.43	120.49	121.00	120.88
7	31.31	30.97	30.96	31.00	30.99	31.90	33.19
8	29.68	29.15	29.15	29.17	29.13	30.02	33.03
9	51.45	51.09	51.07	51.09	51.06	50.81	50.14
10	37.07	37.00	37.00	37.02	36.99	37.22	37.02
11	20.29	20.45	20.44	20.44	20.42	20.61	20.22
12	34.50	34.05	34.04	34.05	34.02	30.59	31.44
13	45.88	46.86	46.82	46.82	46.81	50.89	50.10
14	56.89	54.44	54.39	54.40	54.35; 54.38	57.64	55.18
15	53.13	34.38	34.52	34.49	34.53	131.21	37.08
16	44.58	42.80	42.77	42.71	42.74; 42.78	137.69	42.61
17	217.31	221.87	221.76	221.51	221.75	86.07	220.03
18	16.74	17.67	17.67	17.68	17.64; 17.67	14.86	15.17
19	19.41	19.49	19.48	19.47	19.47	19.51	19.54
1'	—	30.52	30.99	30.79	31.01; 31.06	38.17	40.00
2'	136.98	29.02	25.99	26.13	25.66; 25.67	135.11	136.56
3'	—	33.82	32.87	28.88	36.42	118.75	116.66
4'	129.90	138.73	63.01	64.26	67.49; 67.51	—	—
5'	118.97	114.86	—	—	50.06; 50.08	—	—

Примечания: сигналы защитных групп — TBDMS (Ia—Va): -4.44 ± 0.01 (Me_2Si), 18.38 ± 0.02 (Me_3C), 26.07 ± 0.01 (Me_3C); Piv (IVa): 27.36 (Me_3C), 38.90 (Me_3C), 178.73 (CO_2); THP (VIIIb, IXb): 20.17 ± 0.02 (C-4), 25.64 (C-5), 31.42 ± 0.02 (C-3), 63.01 ± 0.04 (C-6), 97.02 ± 0.04 (C-2). Соединение (Va): 30.91 (C-7'), 210.15 (C-6').

Т а б л и ц а 3. Параметры спектров ^1H ЯМР (CDCl_3) прегнанов

№ атома	VIa	VIIc	Xb	XIb	XIIb
1 α	1.04	1.08	1.05	1.03	1.02
1 β	1.81	1.85	1.85	1.85	1.85
2 α	1.71	1.83	1.87	1.88	1.88
2 β	1.54	1.50	1.45	1.45	1.44
3 α	3.49	3.53	3.51	3.52	3.51
4 α	2.17	2.30	2.37	2.36	2.35
4 β	2.26	2.24	2.37	2.36	2.35
6	5.34	5.36	5.34	5.33	5.34
7 α	1.61	1.61	1.69	1.71	1.71
7 β	2.03	2.05	2.23	2.23	2.12
8 β	1.72	1.73	1.72	1.69	1.64
9 α	1.01	1.01	1.00	0.97	0.98
11 α	1.60	1.58	1.64	1.60	1.54
11 β	1.49	1.49	1.38	1.47	1.45
12 α	1.49	1.48	1.54	1.19	1.14
12 β	2.20	2.21	2.23	1.77	1.84
14 α	1.33	1.33	1.02	0.79	0.84
15 α/β	1.83	1.83	1.83	1.87	1.72
16 α	2.48	2.48	1.87	1.88	1.57
16 β	2.23	2.25	2.63	2.58	1.89
17 α	—	—	—	—	1.32

Продолжение табл. 3

№ атома	VIa	VIIc	Xb	XIb	XIIb
18	1.06	1.06	0.95	0.78	0.72
19	1.04	1.04	1.03	1.02	1.02
20	5.16	5.15	5.08	5.01	3.73
21	1.66	1.66	1.66	1.54	1.23
1'	1.17; 1.44	1.16; 1.43	1.83; 2.56	1.11; 1.88	1.14; 1.78
2'	1.16; 1.42	1.16; 1.42	5.77	1.52; 1.68	1.50; 1.67
3'	1.56 (2)	1.56 (2)	4.94; 4.98	3.65 (2)	3.62 (2)
4'	3.63 (2)	3.36; 3.71	—	—	—

Примечания: сигналы защитных групп — TBDMS (VIa): 0.06 (6H, с, Me₂Si), 0.89 (9H, с, tBu); THP (VIIc): 1.51 и 1.82 (1H каждый, м, 4-H), 1.54 (2H, м, 5-H), 1.56 и 1.70 (1H каждый, м, 3-H), 3.49 и 3.85 (1H каждый, м, 6-H), 4.76 (1H, м, 2-H); THP (Xb-XIIb): 1.55±0.01 и 1.84±0.01 (1H каждый, м, 4-H), 1.54±0.01 (2H, м, 5-H), 1.55±0.01 и 1.72±0.01 (1H каждый, м, 3-H), 3.49 и 3.92 (1H каждый, м, 6-H), 4.72 (1H, м, 2-H).

КССВ: VIa: 1.66 уш (д, $J = 7.0$ Гц, 21-H), 2.48 (дд, $J = 16.5, 8.5$ Гц, 16 α -H), 3.49 (ддд, $J = 15.5, 10.5, 4.5$ Гц, 3 α -H), 3.63 (т, $J = 6.5$ Гц, 4'-H), 5.16 уш (кв, $J = 7.0$, Гц, 20-H)

VIIc: 1.33 (дд, $J = 11.5, 7.5$ Гц, 14 α -H), 1.66 уш (д, $J = 7.0$ Гц, 21-H), 2.47 уш (дд, $J = 17.0, 8.5$ Гц, 16 α -H), 5.15 уш (кв, $J = 7.0$, Гц, 20-H).

Xb: 1.66 уш (д, $J = 7.0$ Гц, 21-H), 4.94 уш (д, $J = 9.0$ Гц, 3'_{cis}-H), 4.98 уш (д, $J = 17.0$ Гц, 3'_{trans}-H), 5.08 уш (кв, $J = 7.0$ Гц, 1H).

XIb: 1.54 уш (д, $J = 6.5$ Гц, 21-H), 2.58 уш (дд, $J = 19.5, 10.5$ Гц, 16 β -H).

XIIb: 0.84 (т, $J = 10.5$ Гц, 14 α -H), 1.23 (д, $J = 6.0$ Гц, 21-H), 3.73 (квд, $J = 12.5, 6.0$ Гц, 20-H).

Таблица 4. Параметры спектров ^{13}C ЯМР (CDCl₃) прегнанов

№ атома	VIa	VIIc	Xb	XIb	XIIb
1	37.55	37.40	37.39	37.46	37.44
2	32.22	31.68	28.15	28.18	28.15
3	72.77	71.92	76.06	76.10	76.08
4	42.91	42.35	40.21	40.23	40.23
5	141.96	141.08	140.86	140.94	140.94
6	121.11	121.70	121.38	121.41	121.38
7	31.74	31.75	33.17	33.53	33.47
8	29.06	29.03	32.84	33.01	38.75
9	50.98	50.86	50.07	50.61	50.12
10	36.96	36.86	36.98	37.13	37.08
11	21.30	21.30	20.99	20.78	20.58
12	39.35	39.31	36.84	35.86	38.71
13	43.71	43.67	46.23	45.42	43.65
14	59.49	59.44	59.47	58.67	60.24
15	37.19	37.13	38.84	39.64	32.73
16	39.37	39.37	39.68	34.79	34.01
17	150.97	151.01	148.66	150.97	56.44
18	20.38	20.37	17.98	20.16	13.61
19	19.42	19.37	19.48	19.54	19.52
20	114.18	114.15	112.98	109.83	69.74
21	13.51	13.52	13.28	13.89	23.95
1'	31.26	31.23	40.72	32.69	33.30
2'	26.03	26.53	138.16	31.89	31.78
3'	33.12	30.01	115.25	63.51	63.42
4'	63.27	67.87	—	—	—

Примечания: сигналы защитных групп — TBDMS (VIa): -4.42 (Me₂Si), 18.41 (Me₃C), 26.09 (Me₃C); THP (VIIc): 19.81 (C-4), 25.63 (C-5), 30.88 (C-3), 62.48 (C-6), 99.00 и 99.02 (C-2); THP (Xb-XIIb): 20.17±0.02 (C-4), 25.67±0.01 (C-5), 31.45±0.01 (C-3), 62.99±0.01 (C-6), 97.01±0.02 (C-2).

Т а б л и ц а 5. Параметры спектров ^1H ЯМР (CDCl_3) 20-гидроксиметилпрегнанов

№ атома	XIIIb	XIVd	XVa	XVIId	XVIIe
1 α	1.05	1.12	1.04	1.13	1.21
1 β	1.84	1.84	1.82	1.85	1.91
2 α	1.89	1.86	1.73	1.85	2.01
2 β	1.46	1.53	1.54	1.58	1.74
3 α	3.51	4.59	3.49	4.60	4.86
4 α	2.34	2.30	2.21	2.31	2.48
4 β	2.34	2.30	2.27	2.31	2.48
6	5.32	5.35	5.35	5.40	5.45
7 α	1.72	1.76	1.67	1.66	1.90
7 β	2.15	2.12	2.09	2.08	2.12
8 β	1.80	1.82	1.76	1.73	1.68
9 α	1.06	1.07	1.05	1.07	1.08
11 α	1.64	1.62	1.62	1.60	1.66
11 β	1.51	1.51	1.53	1.49	1.57
12 α	1.34	1.36	1.35	1.33	1.42
12 β	1.75	1.75	1.74	1.72	1.81
14 α	1.07	1.07	1.52	1.48	1.37
15 α/β	2.40	2.39	2.34	2.30	2.04(α) 1.67 (β)
16	5.36	5.33	5.60	5.57	5.45
18	0.84	0.84	1.00	0.96	0.83
19	1.05	1.06	1.06	1.07	1.11
20	2.40	2.42	2.42	2.45	2.41
21	1.12	1.12	1.04	1.05	1.04
22	3.41; 3.51	3.80; 4.07	3.52 3.61	3.93 4.13	3.56; 3.60
1'	1.26; 1.81	1.22; 1.77	1.27 1.53	1.22 1.48	—
2'	1.58; 1.78	1.58; 1.74	1.28 1.41	1.25 1.39	—
3'	4.05 (2)	4.05 (2)	1.60 (2)	1.59 (2)	—
4'	—	—	4.05 (2)	4.03 (2)	—

Пр и м е ч а н и я: сигналы защитных групп—ТНР (XIIIb): 1.53 и 1.82 (1H каждый, м, 4-Н), 1.53 (2H, м, 5-Н), 1.53 и 1.71 (1H каждый, м, 3-Н), 3.49 и 3.91 (1H каждый, м, 6-Н), 4.72 (1H, м, 2-Н); Piv (XIIIb—XVIId): 1.195 \pm 0.05 (9H, с, Me₃); TBDMS (XVa): 0.06 (6H, с, Me₂Si), 0.89 (9H, с, tBu); Ac (XIVd, XVIId): 2.03 (3H, с, 3-OAc), 2.045 \pm 0.005 (3H, с, 22-OAc); Bz (XVIIe): 7.43 (2H, т, $J = 7.5$, mPh), 7.54 (1H, т, $J = 7.5$, pPh), 8.04 (2H, д, $J = 7.5$, oPh).

КССВ: XIIIb: 1.12 (д, $J = 7.0$ Гц, 21-Н), 3.42 (дд, $J = 10.5$, 6.0 Гц, 22-Н), 5.36 (с, 16-Н).

XIVd: 1.12 (д, $J = 7$ Гц, 21-Н), 3.80 (дд, $J = 10.5$, 8.5 Гц, 22-Н), 4.05 (т, $J = 5.5$ Гц, 3'-Н), 5.33 (с, 16-Н)

XVa: 1.04 (д, $J = 7.0$ Гц, 1H), 3.52 (дд, $J = 10.5$, 6.0 Гц, 22-Н), 3.61 (дд, $J = 10.5$, 7.5 Гц, 22-Н), 5.60 (д, $J = 2.5$ Гц, 16-Н).

XVIId: 1.05 (д, $J = 7.0$ Гц, 21-Н), 3.93 (дд, $J = 10.5$, 8.5 Гц, 22-Н), 4.13 (дд, $J = 10.5$, 6.0 Гц, 22-Н), 5.57 (д, $J = 2.5$ Гц, 16-Н).

XVIIe: 1.04 (д, $J = 7.0$ Гц, 21-Н), 2.12 (ддд, $J = 15.0$, 6.5, 3.0 Гц, 7 β -Н).

Сравнение полученных данных с представленными в [19, 20] для химических сдвигов протонов и ядер углерода в циклах *A*, *B* и *C* стероидной молекулы показывает достаточно хорошее их совпадение. Как и в случае 15 β -замещенных соединений, влияние на химический сдвиг как протонов, так и углеродов, вносимое заместителями при C¹⁵ и C¹⁷, обнаруживается в наименьшей степени в циклах *A* и *B* для 15 α -замещенных стероидов. Так, для соединений VIIIb—XIIIb химические сдвиги протонов и ядер углерода в циклах *A*, *B* и ТНР-защитной группы в спектрах практически идентичны друг другу, а для соединения XIVd замена защитной группы при C³ оказала влияние на химический сдвиг протонов при C²-C⁴.

Т а б л и ц а 6. Параметры спектров ¹³C ЯМР (CDCl₃) 20-гидроксиметилпрегнанов

№ атома	XIIIb	XIVd	XVa	XVIId	XVIIe
1	37.36	37.13	37.46	37.12	37.14
2	28.15	27.89	32.18	27.89	28.02
3	76.09	73.99	72.69	74.05	74.64
4	40.29	38.15	42.87	38.22	38.39
5	141.10	139.84	142.13	140.27	140.11
6	121.26	122.36	120.96	122.50	122.69
7	33.27	33.16	31.52	31.55	31.37
8	32.01	31.93	28.77	28.75	30.70
9	50.54	50.34	51.49	51.38	50.80
10	37.23	37.03	37.09	37.12	37.04
11	20.73	20.67	20.74	20.71	20.92
12	35.03	34.82	37.09	36.99	34.97
13	49.10	48.93	47.30	47.34	47.14
14	60.30	59.90	58.63	58.33	57.42
15	45.02	44.85	43.94	43.95	31.75
16	128.43	128.10	127.43	127.21	123.09
17	155.74	155.02	157.10	156.33	157.70
18	17.82	17.84	22.14	21.90	16.36
19	19.47	19.40	19.33	19.21	19.45
20	34.48	31.28	35.43	31.52	35.50
21	18.26	18.54	18.28	18.83	18.25
22	66.86	68.91	66.87	68.82	66.71
1'	30.24	30.04	30.03	29.95	—
2'	26.94	26.75	25.61	25.58	—
3'	64.74	64.76	29.09	29.09	—
4'	—	—	64.31	64.43	—

П р и м е ч а н и я: сигналы защитных групп — THP (XIIIb): 20.20 (C-4), 25.66 (C-5), 31.45 (C-3), 63.03 (C-6), 97.14 (C-2); Piv (XIIIb—XVIId): 27.35±0.02 (Me₃C), 38.89±0.02 (Me₃C), 178.76±0.02 (CO₂); TBDMS (XVa): -4.44 (Me₂Si), 18.38 (Me₃C), 26.07 (Me₃C); Ac (XIVd, XVIId): 21.10 (22-MeCO₂, XVIId), 21.16 (22-MeCO₂, XIVd), 21.54±0.01 (3-MeCO₂), 170.65±0.02 (3-MeCO₂), 171.23±0.01 (22-MeCO₂); Bz (XVIIe): 128.40 (C-3), 129.68 (C-2), 130.97 (C-1), 132.86 (C-4), 166.15 (CO₂).

По аналогии с 15β-производными в цикле C наиболее заметным оказалось изменение сигнала C¹² и протонов при этом атоме углерода как наиболее близком к реакционным центрам. На положение сигналов при C¹¹ влияние изменения функции при C¹⁷ и C¹⁵ проявилось в меньшей степени. Появление 15α-цепи привело также к сдвигу 7β-экваториального протона в более сильное поле.

Несмотря на наличие значительной группы сигналов в слабopольной области исследуемых соединений, остальные сигналы протонов сгруппировались в трех узких диапазонах: 1.45—1.65, 1.70—1.90 и 2.25—2.40 м.д. Данная ситуация создала существенные трудности для анализа. Тем не менее полученные результаты полностью подтверждают сделанные ранее предположения об изменении конфигурации Δ¹⁷-связи при проведении реакции гидроборирования [2]. Так, в спектре NOESY соединения Xb наблюдаются кросс-пики протонов при C²¹ с протонами при C¹⁸, а протона при C²⁰ с протонами при C¹⁶. В спектре соединения XIb ситуация обратная — протон при C²⁰ имеет кросс-пики с протонами при C¹⁸ и C¹², а протоны 21-метильной группы имеют слабый NOE с протонами при C¹⁶.

В спектре NOESY соединения Ia наблюдаются кросс-пики имидазольных протонов с 18-Н, 8β-Н и 16β-Н, что указывает на β-ориентацию заместителя при C¹⁵.

К сожалению, спектральный анализ соединения XIIIb не позволил с полной определенностью говорить о конфигурации протонов при C²⁰ данной молекулы. В спектре NOESY не удалось обнаружить кросс-пики протонов 21-метильной группы и протона при C²⁰ с близкорасположенными протонами. Поэтому вывод о конфигурации этого центра базируется на литературных данных для 20-гидроксипрегнанов без заместителя при C-15 [20—23]. Диагностика конфигурации C²⁰ у 20-гидрокси-

прегнанов не вызывает проблем, так как описана во многих работах для незамещенных при C¹⁵ соединений [24—27], причем замещение при C¹⁵ не оказывает заметного влияния на сигналы протонов 21-метильной группы, являющейся репером для отнесения конфигурации.

По-видимому, для отнесения конфигурации центра C¹⁵ диагностичным является сигнал протона при C¹⁴. Для 15 α -производных андростана и прегнана он находится в более сильном поле (0.8—1.15 м.д.), чем для 15 β -производных (1.33—1.50 м.д., для Ia — 1.80 м.д.). В противоположность нашим данным, у эстра-1,3,5(10)-триенов сигнал 14-Н в 15 α -замещенных стероидах обнаруживается в более слабом поле (1.36 м.д.) [28]. В спектрах ¹Н ЯМР, где можно наблюдать КССВ, сигнал 14 α -Н для 15 β -производных представляет собой дублет дублетов, а для 15 α -замещенных он обнаруживается как триплет. Существенный сдвиг наблюдается для 7 β -Н в андростанах (2.12—2.14 м.д. 15- β алкильная цепь, исключение — соединение Ia без алкильной цепи; 2.23—2.32 м.д. 15 α -цепь), однако его диагностическое значение снижается с удлинением алкильной цепи при C-17. Метильная группа при C¹³ для 15 β -производных резонирует в более слабом поле (Δ достигает 0.2 м.д.), что согласуется с известными данными [5].

В спектрах ¹³С ЯМР четких зависимостей для всех групп соединений не наблюдается в отношении определения конфигурации заместителей при C¹⁵, поскольку на химические сдвиги сильно влияют окружающие ядро функциональные группы, и, вероятно, прослеживаемые зависимости возможны только в гомологических рядах. Так как цикл В одинаков для всех структур, сигналы C⁸ и C⁷ у 15 α -производных смещены в слабое поле в среднем на 3 м.д. по сравнению с 15 β -производными.

Закключение. Получены спектральные данные и выполнено отнесение сигналов в спектрах ¹Н и ¹³С ЯМР группы стероидов с заместителем при C¹⁵, отличающихся его конфигурацией и несущих различную функциональность при C¹⁷. Определены критерии в спектрах ¹Н ЯМР для отнесения стероидных соединений с заместителем к 15 α - или 15 β -ряду. Установленные зависимости могут служить полезным инструментом для подтверждения конфигурации алкильного функционализированного заместителя у производных андростана и прегнана.

- [1] А. В. Барановский, Р. П. Литвиновская, В. А. Хрипач. Журн. орг. химии, **40**, № 11 (2004) 1656—1664
- [2] А. В. Барановский, Р. П. Литвиновская, В. А. Хрипач. Журн. орг. химии, **43**, № 8 (2007) 1159—1164
- [3] А. В. Барановский, М. П. Попова, В. А. Хрипач. Хим. прир. соед., № 2 (2015) 254—259
- [4] А. Л. Гурский, А. В. Барановский, П. Драшар, В. Н. Жабинский, В. А. Хрипач. Докл. НАН Беларуси, **62**, № 2 (2018) 178—184
- [5] Y. Miyake, Y. Kubo, S. Iwabuchi, M. Kojima. Steroids, **40**, N 3 (1982) 245—259
- [6] M. Linder, B. Desfosses, R. Emiliozzi. Steroids, **29**, N 2 (1977) 161—170
- [7] D. C. Labaree, J.-X. Zhang, H. A. Harris, C. O'Connor, T. Y. Reynolds, R. B. Hochberg. J. Med. Chem., **46**, N 10 (2003) 1886—1904
- [8] D. Poirier, Y. Merand, C. Labrie, F. Labrie. Bioorg. Med. Chem. Lett., **6**, N 21 (1996) 2537—2542
- [9] U. Kerb, Y. Nishino, D. Henderson. 1-Methyl-15 α -Alkylandrosta-1,4-Diene-3,17-Diones, Process for Their Preparation and Pharmaceutical Compositions Containing Them, pat. DE 3539244 A1 (1987)
- [10] U. Kerb, Y. Nishino, D. Henderson. 1-Methyl-15-Alpha-(1,2-Dialkanoyloxyalkyl)Androsta-1,4-Diene-3-17-Diones, Process for Their Preparation and Pharmaceutical Compositions Containing Them, pat. DE 3703722 A1 (1988)
- [11] U. Kerb, Y. Nishino, D. Henderson. 1-Methyl-15-Alpha-1-(Oxyalkyl)-Androstan-1,4-Diene-3,17-Diones, Process for Their Preparation and Pharmaceutical Compositions Containing Them, pat. DE 3705990 A1 (1988)
- [12] R. Bohlmann, D. Henderson, U. Kerb, Y. Nishino, G. Sauer. 4,15-Disubstituted 4-Androsten-3,17-Diones, and Process for Their Preparation, pat. EP 0286578 A1 (1988)
- [13] J. Messinger, H. Thole, B. Husen, B. Van Steen, G. Schneider, J. B. E. Hulshof, P. Koskimies, N. Johansson, J. Adamski. Novel 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type I Inhibitors, pat. WO 2005047303 A2 (2005)
- [14] J. Messinger, H. Thole, B. Husen, M. Weske, P. Koskimies, L. Pirkkala. 17SS-HSD1 and STS Inhibitors, pat. US 2006281710 A1 (2006)

- [15] **J. Messinger, U. Schoen, H. Thole, B. Husen, P. Koskimies, N. Kallio, L. Pirkkala.** Therapeutically Active Triazoles and Their Use, pat. US 2008146531 A1 (2008)
- [16] **J. Messinger, H. Thole, B. Husen, M. Weske, P. Koskimies, L. Pirkkala, M. Weske.** 17 β -HSD1 and STS Inhibitors, pat. WO 2006125800 A1 (2006)
- [17] **P. Dionne, B. T. Ngatcha, D. Poirier.** Steroids, **62**, N 10 (1997) 674—681
- [18] **D. Poirier, Y. Merand, F. Labrie.** Tetrahedron, **47**, N 37 (1991) 7751—7766
- [19] **J. W. Blunt, J. B. Stothers.** Org. Magn. Resonance, N 9 (1977) 439—464
- [20] **D. N. Kirk, H. C. Toms, C. Douglas, K. A. White, K. E. Smith, S. Latif, R. W. P. Hubbard.** J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, N 9 (1990) 1567—1594
- [21] **J. D. Warthen, R. M. Waters, J. E. Oliver.** Spectrochim. Acta, A: Mol. Biomol. Spectrosc., **46A**, N 3 (1990) 369—375
- [22] **Е. Г. Черепанова, В. С. Богданов.** Изв. АН СССР, сер. хим., № 10 (1989) 2234—2244
- [23] **M. Biesemans, G. Van de Woude.** Bull. Soc. Chem. Belg., **92**, N 8 (1983) 731—41
- [24] **T. Ibuka, T. Taga, T. Shingu, M. Saito, S. Nishii, Y. Yamamoto.** J. Org. Chem., **53**, N 17 (1988) 3947—3952
- [25] **L. Castedo, J. R. Granja, A. Mourino.** Tetrahedron Lett., **26**, N 40 (1985) 4959—4960
- [26] **A. D. Batcho, D. E. Berger, S. G. Davoust, P. M. Wovkulich, M. R. Uskokovic.** Helv. Chim. Acta, **64**, N 5 (1981) 1682—1687
- [27] **I. Izzo, M. Di Filippo, R. Napolitano, F. De Riccardis.** Eur. J. Org. Chem., **64**, N 12 (1999) 3505—3510
- [28] **G. Bojack, H. Kuenzer.** Tetrahedron Lett., **35**, N48 (1994) 9025—9026