

УДК 547.92+547.926.5+542.91+542.941

Молекулярные перегруппировки при химических трансформациях экидистероидов

В. Н. ОДИНОВ

Институт нефтехимии и катализа РАН,
проспект Октября, 141, Уфа 450075 (Россия)

E-mail: odinokov@anrb.ru

Аннотация

Установлено, что 9 α ,14 α -эпокси-14 α -дезоксизэкидистероиды (оксетаноэкидистероиды), образующиеся из соответствующих экидистероидов в растворах щелочных металлов в жидком аммиаке, подвергаются молекулярным перегруппировкам, катализируемым кислотами. В результате этих перегруппировок образуются 9 α ,13 α -эпокси-14 β -метил-13 β -деметил-14 α -дезоксизэкидистероиды и 9 α -гидроксизэкидистерон В. При восстановлении оксетаноэкидистероидов боргидридом натрия, наряду с восстановлением 6-кетогруппы, происходит перегруппировка оксетанового цикла. Оксетановая молекулярная перегруппировка имеет место также при каталитическом гидрировании Δ^7 -связи в оксетаноэкидистероидах.

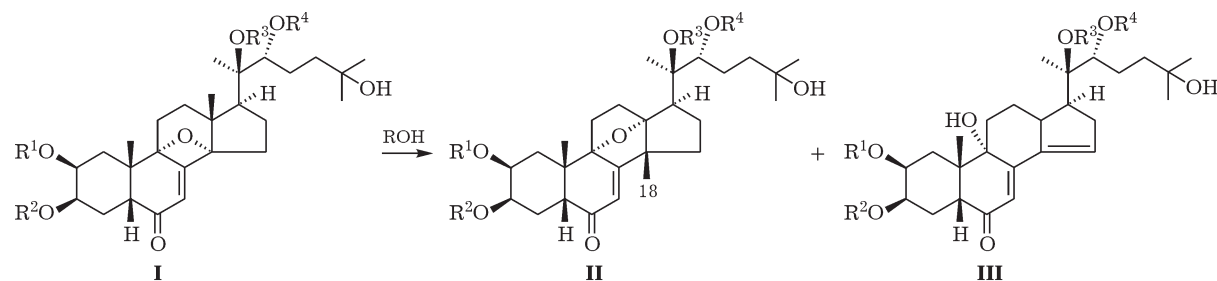
Ключевые слова: экидистероиды, 9 α ,14 α -эпокси-14 α -дезоксизэкидистероиды, молекулярные перегруппировки, 9 α ,13 α -эпокси-14 β -метил-13 β -деметил-14 α -дезоксизэкидистероиды, гидридное восстановление, каталитическое гидрирование

ВВЕДЕНИЕ

Экидистероиды – гормоны линьки, метаморфоза и диапаузы насекомых и ракообразных, выделенные и идентифицированные в 1954 г. Спустя десятилетие экидистероиды были обнаружены также в растениях, причем в многократно более высоких концентрациях. Выделенные из растений экидистероиды стали доступными для изучения их биофизиологических свойств и выполнения химических трансформаций с целью получения малораспространенных в природе (минорных) экидистероидов, а также синтеза структурных аналогов с новыми видами биологической активности [1].

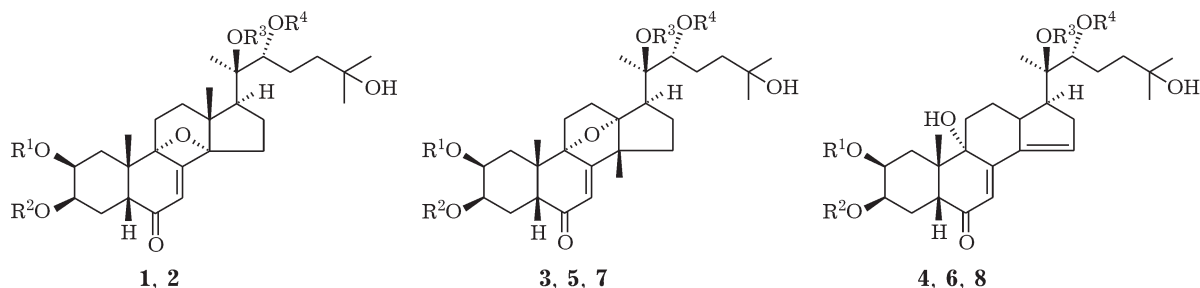
При изучении взаимодействия 20-гидроксиэкидизона и его ацетонидов с щелочными металлами в жидком аммиаке нами обнаружено, что вместо ожидаемых 7,8-дигидроаналогов [2, 3] образуются 9 α ,14 α -эпокси-14 α -дезоксизэкидистероиды с оксетановым циклом в стероидном остове (оксетаноэкидистероиды) [4, 5].

Ранее нами сообщалось о восстановлении комплексными гидридами щелочных металлов [6, 7] и каталитическом гидрировании [8, 9] производных экидистероидов, приводящих к образованию 6-гидроксипроизводных и 7,8-дигидроаналогов экидистероидов. Присутствие оксетанового цикла может обусловить некоторые особенности протекания реакций восстановления и гидрирования экидистероидов.



$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ или $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = Me_2C$; $R = Me, Et$

Схема 1.



$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ (1, 3, 4); $R^1 + R^2 = R^3 + R^4 = Me_2C$ (2, 5, 6); $R^1 = R^2 = H$, $R^3 + R^4 = Me_2C$ (7, 8)
 Схема 2.

Нами обнаружено, что в спиртах (MeOH, EtOH) оксетаноэксдистероиды (I) медленно перегруппировываются с образованием 9 α ,13 α -эпокси-14 β -метил-13 β -деметил-14 α -дезоксидстероидов (II) – эксдистероидов с перемещенной 18-метильной группой из положения 13 в положение 14 (подобных стахистерону А – единственному природному C₂₇-стероиду с мигрировавшей метильной группой [10]) и производных 9 α -гидроксистерона В (III) [5] (схема 1).

КИСЛОТНО-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ОКСЕТАНОЭКСДИТЕРОИДОВ

Следовало ожидать, что кислоты будут ускорять описанное выше превращение оксетанов. Действительно, медленно протекающая при комнатной температуре в спиртах (24 ч для 20-гидроксиэксдизона 1 в MeOH, 240 ч для диацетонида 20-гидроксиэксдизона 2 в EtOH [5]) перегруппировка резко ускоряется в присутствии эфирата BF₃, и образование соединений 3 и 4 или 5 и 6 соответственно завершается за 5 мин в MeOH, EtOH,

t-BuOH или ТГФ. В тех же условиях в растворе хлористого метилена или бензола процесс усложнялся деблокированием 2,3-гидроксильных групп в диацетониде 2, и наряду с соединениями 5 и 6 образуются соединения 7 и 8 (схема 2). Перегруппировка оксетана 1 в соединения 3 и 4 завершалась за 10 мин при комнатной температуре в растворе ТГФ в присутствии 5% HCl, тогда как в присутствии катионита DOWEX оксетан 1 при 50 °С за 1.5 ч превращался в единственный продукт 4.

Кислотно-катализируемые превращения оксетанов 1 и 2 в соединения 3, 4 или 5, 6 соответственно протекают, очевидно, по типу перегруппировки Вагнера – Меервейна (схема 3). Образующийся в результате присоединения протона к кислороду оксетанового цикла оксониевый ион А вследствие перехода электронной пары связи C¹⁴–O к кислороду изомеризуется в карбениевый ион В. Его стабилизация за счет отщепления протона от C-15 приводит к образованию 9 α -гидроксистеронов 4 и 6. С другой стороны, миграция 18-метильной группы из положения 13 к карбениевому атому C-14 и атака гидроксильной группы на атом C-13 приводят к по-

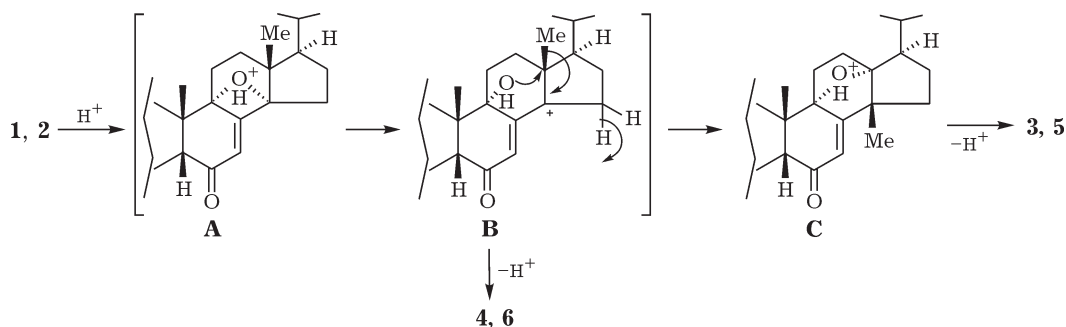


Схема 3.

лучению оксониевого иона С с тетрагидрофурановым циклом (более стабильным, чем оксетановый). Последующее отщепление протона дает 18-метилперегруппированные соединения **3** и **5**. β -Конфигурация группы CH_3 у атома C^{14} и α -конфигурация связей $\text{C}^9\text{-O}$ и $\text{C}^{13}\text{-O}$, подтвержденные методом РСА [5], свидетельствуют о том, что миграция 18-метильной группы протекает с β -стороны стероидного остова, а атака группы OH на C^{13} -карбониевый центр направлена с α -стороны.

Таким образом, для оксетаноэкдистероидов в условиях катализа кислотами Льюиса или Бренстеда характерны быстро протекающие молекулярные перегруппировки типа Вагнера – Мейервейна с образованием 14 β -метилэкдистероидов и 9 α -гидроксистахистерона и его производных.

ТРАНСФОРМАЦИИ ОКСЕТАНОЭКДИСТЕРОИДОВ ПОД ДЕЙСТВИЕМ БОРГИДРИДА НАТРИЯ

При взаимодействии оксетаноэкдистероида **2** с боргидридом натрия в смеси ТГФ–МеОН (10 : 1) и последующей обработке реакционной смеси водой получена смесь 7,9-диен-6 α ,14 α -дигидрокси- (**9**) и 7,14-диен-6 α ,9 α -дигидрокси- (**10**) производных и 6 β -эпимера последнего (**11**) (схема 4). Соединения **9–11** были разделены колоночной хроматографией, строение каждого из них установлено методами 1D- и 2D-спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C [11].

Согласно данным [6], при гидридном восстановлении 6-кетогруппы в экдистероидах происходит эпитимеризация по атому $\text{C}(5)$, т. е. следует ожидать, что кольца А и В в соединениях **9–11** находятся в *транс*-сочленении.

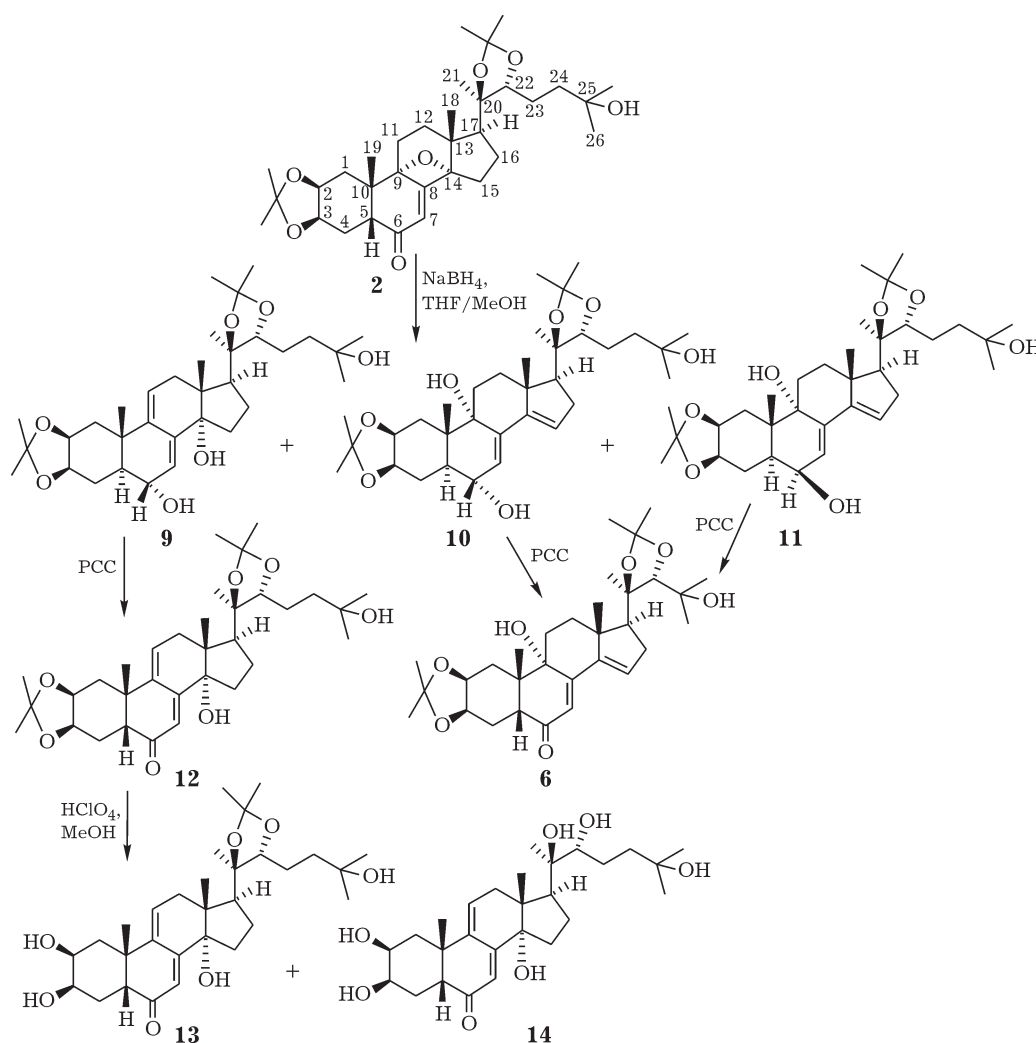


Схема 4.

Доказательством этого служит отсутствие корреляции между протонами H_3C^{19} и HC^5 в спектрах NOESY соединений **9–11**. В спектрах COSY-экспериментов соединений **9** и **10** не обнаружено кросс-пиков между протонами H-5 и H-6, тогда как в случае $5\alpha H$, $6\alpha H$ -эпимера **11** такой кросс-пик присутствует.

Перегруппировка оксетанового цикла происходит, по-видимому, лишь после восстановления 6-кетогруппы и обработки реакционной смеси водой и приводит к образованию 9α -гидрокси- $\Delta^{14(15)}$ -производных **10** и **11**, а также региоизомерного 14α -гидрокси- $\Delta^{9(11)}$ -производного **9**. О такой последовательности трансформации оксетана **2** в спирты **9–11** свидетельствует сохранение оксетанового цикла **2** в щелочном растворе метанола (KOH/MeOH) в течение 2 сут (контроль ТСХ).

Окисление диенола **9** привело к образованию ранее неизвестного диацетонида 25-гидроксидакрихайнаньстерона **12**, строение которого установлено по данным одно- и двумерных спектров ЯМР 1H и ^{13}C [11]. Взаимодействие протона HC^5 с протонами группы H_3C^{19} в спектре NOESY указывает на его β -конфигурацию и *цис*-сочленение колец А и В. Об этом же свидетельствуют корреляция химического сдвига (δ) протона H-5 и сочленения колец А и В, установленная для брассистероидов [12] и подтвержденная позднее для экидистероидов [13]: $\delta \sim 2.4$ м. д. соответствует *цис*-сочленению колец А/В, $\delta \sim 2.2$ м. д. – *транс*-сочленению. Химический сдвиг H-5 $\delta = 2.45$ м. д. свидетельствует о *цис*-сочленении А/В в кетоне **12**.

Окисление эпимерных спиртов **10** и **11** дало один и тот же 6-кетон **6**, идентичный (Т. пл., УФ-, 1H и ^{13}C ЯМР-спектры) диацетониду 9α -гидроксиастахистерона В, который был описан ранее [5].

Видно, что в представленных двухстадийных трансформациях происходит эпимеризация по атому C^5 , как при гидридном восстановлении 6-кетона **2**, так и при окислении аллильных спиртов **9–11**.

В результате гидролиза диацетонида **12** получены 25-гидроксидакрихайнаньстерон **14** и его 20,22-ацетонид **13**, разделенные с помощью колоночной хроматографии.

Таким образом, гидридное восстановление оксетаноэкидистероида **2**, протекающее по

6-кетогруппе и сопровождающееся перегруппировкой $9\alpha,14\alpha$ -оксетанового цикла, легло в основу трехстадийного синтеза 25-гидроксидакрихайнаньстерона, ранее полученного дегидратацией туркестерона [14, 15], труднодоступного минорного экидистероида (содержание 0.14 %) растения *Ajuga turkestanica* [16].

ТРАНСФОРМАЦИИ ОКСЕТАНОЭКИДИСТЕРОИДОВ ПРИ КАТАЛИТИЧЕСКОМ ГИДРИРОВАНИИ

Известная [8, 17] инертность Δ^7 -связи экидистероидов в обычных условиях каталитического гидрирования свойственна также оксетаноэкидистероидам. При гидрировании оксетана **2** над палладиевым (10 % Pd/C) или никелевым (Ni/Ra) катализатором в *трет*-бутаноле Δ^7 -связь не затрагивается, но происходит оксетановая перегруппировка с образованием смеси соединений **5**, **6** и их 2,3-деблокированных производных **7** и **8** в соотношении 15 : 15 : 40 : 30 соответственно.

Недавно нами сообщалось [9] о новом эффективном методе каталитического гидрирования экидистероидов в спиртах в присутствии алкоголята щелочного металла. С его помощью можно с количественными выходами получать соответствующие 7,8 α -дигидроэкидистероиды. α -Конфигурация вновь образующегося хирального центра C(8) доказана методом РСА, выполненным для диацетонида 7,8-дигидро-20-гидроксиэкидизона. Данный метод оказался общим для различных производных и аналогов экидистероидов, содержащих сопряженную 7-ен-6-кетогруппировку. При гидрировании оксетаноэкидистероидов **1** и **2** над катализатором Pd/C в метаноле в присутствии метилата натрия легко происходит гидрирование Δ^7 -связи. При этом имеет место также оксетановая перегруппировка.

Оказалось, что оксетаноэкидистероид **1** селективно превращается в 9α -гидрокси-7,8 α -дигидроастахистерон В **15**, а диацетонид **2** в тех же условиях образует исключительно диацетонид $9\alpha,13\alpha$ -эпокси-14 β -метил-13-деметил-14-дезоксид-7,8 α -дигидро-20-гидроксиэкидизона **16** (схема 5). По данным спектров ЯМР ^{13}C , соединения **15** и **16** близки по строению 9α -гидроксиастахистерону В **4** и диацетониду $9\alpha,13\alpha$ -эпокси-14 β -метил-13-деметил-14-дез-

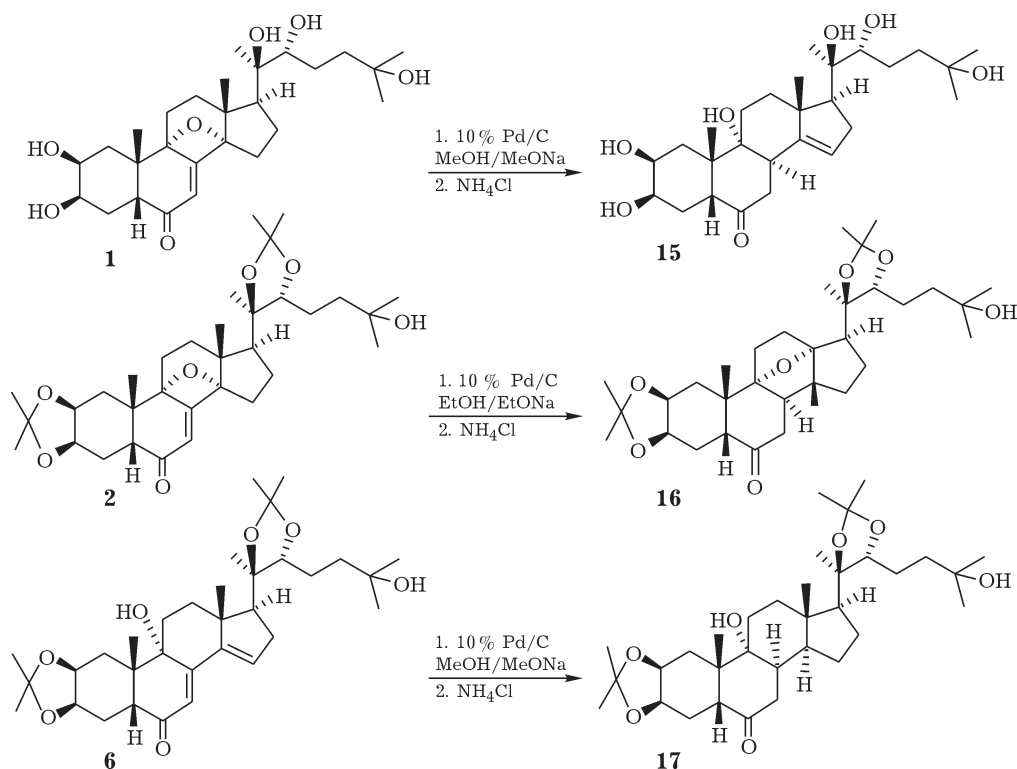


Схема 5.

окси-20-гидроксиэкдизона **5** [5] соответственно. Отсутствие в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **15** и **16** сигналов $\Delta^{7(8)}$ -связи (δ 133.5 и 163.8 м. д. соответственно) и обнаружение сигнала С(6) в более слабом поле (δ 213.0 и 212.5 м. д. соответственно) отвечает образованию соответствующих 7,8-дигидропроизводных.

Необходимо отметить, что, как и при описанном выше гидридном восстановлении оксетаноэкдистероидов, оксетановая перегруппировка при гидрировании соединений **1** и **2** происходит после образования 7,8-дигидропроизводных и обработки реакционной смеси. Подтверждением именно такой последовательности служат устойчивость оксетанов в щелочной среде и образование диацетонида 9 α -гидрокси-7,8 α ,14 α ,15-тетрагидростахистерона **В 17** при гидрировании диацетонида 9 α -гидрокси-7,8 α ,14 α -стахистерона **В 6**. 8 α ,14 α -Конфигурация вновь образовавшихся хиральных атомов С(8) и С(14) соединения **17** подтверждена методом РСА, выполненным для диацетонида 7,8 α -дигидро-14 α -дезоксидеокси-20-гидроксиэкдизона, полученного гидрированием диацетонида стахистерона **В** [18]. Об этом же свидетельствует и образование соединения **15**

при гидрировании оксетана **1**, тогда как в случае, если бы сначала прошла перегруппировка и образовался стахистерон **В 4**, то конечным продуктом гидрирования оксетана **1** должен быть 9 α -гидрокси-7,8 α ,14 α ,15-тетрагидростахистерон **В**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, молекулярные перегруппировки оксетано-экдистероидов, которые протекают с трансформацией 9 α ,14 α -оксетанового цикла в 9 α ,13 α -тетрагидрофурановый и с перемещением 18-метильной группы от С(13) к атому С(14) либо с образованием 9 α -гидроксипроизводных стахистерона **В**, открывают новые перспективы в химии экдистероидов. В этом отношении привлекательны также трансформации по Δ^7 -6-кетофрагменту оксетаноэкдистероидов, продемонстрированные реакциями гидридного восстановления и каталитического гидрирования в щелочных условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ахрем А. А., Ковганко Н. В. Экдистероиды. Химия и биологическая активность. Минск: Наука и техника, 1989.

- 2 Caine D. *Organic Reactions. Reduction and Related Reactions of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds with Metals in Liquid Ammonia.* / W. G. Dauben (Ed.). NY: Wiley, 1976.
- 3 Dryden H. L., Jr. *Organic Reactions in Steroid Chemistry. Reduction of Steroids By Metal-Ammonia Solutions.* / J. Fried, J. A. Edwards (Eds.). NY: Van Nostrand Reinhold, 1972.
- 4 Odinokov V. N., Galyautdinov I. V., Ibragimova A. Sh., Veskina N. A., Khalilov L. M., Dolgushin F. M., Starikova Z. A. // *Mendeleev Commun.* 2008. Vol. 18. P. 291.
- 5 Одинов В. Н., Галютдинов И. В., Ибрагимова А. Ш., Васькина Н. А., Халилов Л. М., Долгушин Ф. М., Старикова З. А. // *Химия гетероцикл. соед.* 2008. № 9. С. 1339.
- 6 Одинов В. Н., Савченко Р. Г., Шафиков Р. В., Афонькина С. Р., Халилов Л. М., Качала В. В., Шашков А. С. // *ЖОрХ.* 2005 Т. 41. С. 1323.
- 7 Одинов В. Н., Афонькина С. Р., Шафиков Р. В., Савченко Р. Г., Галютдинов И. В., Халилов Л. М., Шашков А. С. // *ЖОрХ.* 2007. Т. 43. С. 830.
- 8 Одинов В. Н., Галютдинов И. В., Недопекин Д. В., Халилов Л. М. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2003. № 1. С. 220.
- 9 Савченко Р. Г., Уразаева Я. Р., Шафиков Р. В., Одинов В. Н. // *ЖОрХ.* 2010. Т. 46. С. 147.
- 10 Imai S., Murata E., Fujioka S., Matsuoka T., Koreeda M., Nakanishi K. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1970. Vol. 92. P. 7510.
- 11 Veskina N. A., Ibragimova A. Sh., Galyautdinov I. V., Khalilov L. M., Odinokov V. N. // *Mendeleev Commun.* 2010. Vol. 20. P. 293.
- 12 Brosa C., Capdevila J. M., Zamora I. // *Tetrahedron.* 1996. Vol. 52. P. 2435.
- 13 Arai H., Watanabe B., Nakagawa Yo., Miyagawa H. // *Steroids.* 2008. Vol. 73. P. 1452.
- 14 Bourne P. C., Whiting P., Dhadialla T. S., Hormann R. E., Girault J.-P., Harmatha J., Lafont R., Dinan L. // *J. Insect Science.* 2002. No. 2. P. 11. (online: www.insectscience.org/2.11)
- 15 Suksamrarn A., Tanachatchairatana T., Sirigarn Ch. // *Tetrahedron.* 2002. Vol. OR No.?? 58. P. 6033.
- 16 Маматханов А. У., Якубова М. Р., Сыров В. Н. // *Химия природ. соед.* 1998. № 2. С. 188.
- 17 Werawattanametin K., Podinnang V., Suksamrarn A. // *J. Nat. Prod.* 1986. Vol. 49. P. 365.
- 18 Savchenko R. G., Urazaeva Ya. R., Galyautdinov I. V., Afonkina S. R., Khalilov L. M., Dolgushin F. M., Odinokov V. N. // *Steroids.* 2011. Vol. 76. P. 603.