

На правах рукописи

Афонькина Светлана Разифовна

**НОВЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ
20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА С УЧАСТИЕМ
(ТРИФТОРМЕТИЛ)ТРИМЕТИЛСИЛАНА**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Уфа-2004

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа Академии наук Республики Башкортостан и Уфимского научного центра Российской Академии наук.

Научные руководители: доктор химических наук,
профессор Одинокое
Виктор Николаевич

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Савченко Римма Гафуровна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Ахметова Внира Рахимовна

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Иванова Надежда Александровна

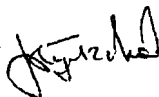
Ведущая организация: Башкирский государственный
университет

Защита диссертации состоится 27 мая 2004 года в 14 00 на заседании диссертационного совета Д 002.062.01 в Институте нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН по адресу: 450075, Уфа, проспект Октября, 141.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН.

Автореферат разослан « 20 » апреля 2004 года

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



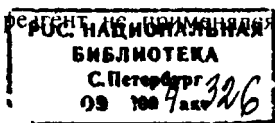
Булгаков Р.Г.

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Экдистероиды выполняют функции гормонов линьки, метаморфоза и диапаузы у насекомых и ракообразных. В то же время, они обнаружены в достаточно больших концентрациях в ряде видов растений. Одним из наиболее доступных фитоэкдистероидов является 20-гидроксизекдизон - основной компонент экдистероидного состава некоторых растений. Химические трансформации на его основе представляют значительный интерес для синтеза малораспространенных в природе фито- и зооэкдистероидов и их аналогов

В настоящее время проявляется интерес к фторированным производным биологически активных соединений, в частности, к фторсодержащим стероидам, от которых следует ожидать новых фармакологических, биологических, химических и физических свойств. В последние годы одним из перспективных направлений развития химии фторорганических соединений стала разработка методов синтеза, представляющих фармакологический интерес, трифторметилпроизводных стероидного ряда. Однако, если в синтезе фторированных стероидов и исследовании их био-физиологической активности достигнуты существенные успехи, химия фторсодержащих экдистероидов еще находится на начальной стадии развития, а синтез трифторметилсодержащих аналогов экдистероидов ограничивается весьма небольшим числом примеров.

Найденный недавно новый эффективный реагент трифторметилирования - (трифторметил)триметилсилан уже широко применяется для превращения карбонильных групп в а-трифторметилированные спирты, что было продемонстрировано на большом числе соединений различного строения. В то же время, в ряду полигидроксилированных кетонов, к которым относятся производные экдистероидов, этот трифторметилирующий реагент не применялся. Во



многим это обусловлено необходимостью исчерпывающей защиты гидроксильных групп экистероидов.

В этой связи, разработка методов защиты гидроксильных групп в экистероидах и исследование взаимодействия производных экистероидов с (трифторметил)триметилсиланом с целью синтеза трифторметилсодержащих аналогов экистероидов представляется актуальной задачей.

Работа выполнялась как плановая в Институте нефтехимии и катализа АН РБ и УНЦ РАН при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 00-03-32811 и 02-03-06473).

Цель работы состояла в изучении направленных химических трансформаций 20-гидроксиэкидизона, выделяемого из растения *Serratula coronata*, с целью получения на его основе трифторметилсодержащих аналогов экистероидов путем взаимодействия производных 20-гидроксиэкидизона с (трифторметил)триметилсиланом.

Научная новизна. Исследованы гидрирование и озонолиз смеси 24,25- и 25,26-ангидро-20-гидроксиэкидионов, образующейся при обработке 2,3:20,22-диацетонида 20-гидроксиэкидизона мезилхлоридом в присутствии пиридина и N,N-диметиламинопиридина. На основе гидрирования этой смеси предложена первая простая схема синтеза понастерона А, а озонолиз открыл путь к ***ω*-оксо-норпроизводным** понастерона А.

Найден новый высокоэффективный метод исчерпывающего триметилсилилирования полигидроксилированных соединений в мягких условиях с помощью (трифторметил)триметилсилана, катализируемого тетрабутиламмонийфторидом. Синтезированы полностью силилированные экистероиды и их производные.

Впервые выполнено трифторметилирование в ряду экистероидов, синтезированы трифторметилсодержащие аналоги производных постстерона и 20-гидроксиэкидизона.

Практическая значимость. Разработан эффективный метод триметилсилилирования полиолов в мягких условиях, пригодный для аналитических целей и для избирательных трансформаций полифункциональных соединений в целенаправленном органическом синтезе. Синтезированы представляющие фармакологический интерес трифторметилсодержащие аналоги постстерона и 20-гидроксиэкидизона.

Апробация работы. Основные результаты исследований доложены или представлены на Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001), 4th International Symposium of the Chemistry of Natural Compounds (SCNC-2001) (Egirdir (Isparta), Turkey, 2001), Научной конференции, посвященной 70-летию со дня рождения академика В А Колтюга, «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001), Юбилейной научной конференции молодых ученых «Молодые ученые Волго-Уральского региона на рубеже веков» (Уфа, 2001), XV International Ecdysone Workshop (Kolymbari, Crete, Greece, 2002), 5th Молодежной научной школе - конференции по органической химии (Екатеринбург, 2002), II Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ» (Казань, 2002), 3rd Молодежной школе-конференции по органическому синтезу «Органический синтез в новом столетии» (Санкт-Петербург, 2002), 4th Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (ISPM-IV) (Санкт-Петербург, 2002), XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 5 статей и тезисы 10 докладов на конференциях, получен 1 патент РФ.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 96 страницах компьютерного набора (формат А4) и включает введение, литературный обзор на тему «Триметилсилилирование и трифторметилирование в ряду стероидов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы (129 наименований).

Основное содержание работы.

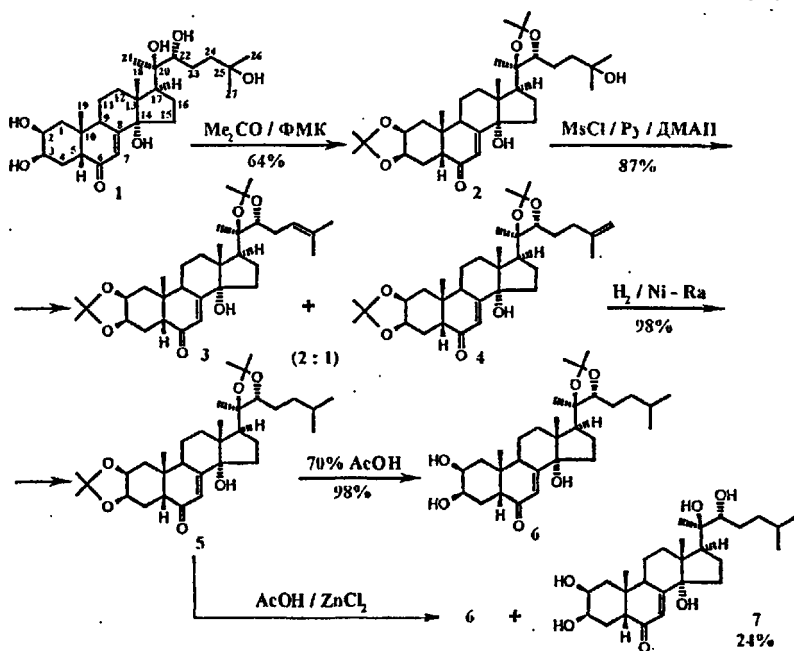
1. **Функционализация боковой цепи производных 20-гидроксиэкдизона. Синтез понастерона А и его *нор*-аналогов.**

На основе направленной по 25-гидроксильной группе дегидратации диацетонида 20-гидроксиэкдизона (2) с последующим озонлизом полученных алкенов 3, 4 разработан эффективный путь ω -оксофункционализации боковой цепи экдистероидов. Диацетонид 2 получен взаимодействием выделенного из растения *Serratula coronata L.* 20-гидроксиэкдизона (1) с ацетоном в присутствии фосфорномолибденовой кислоты (ФМК). Под действием мезилхлорида в присутствии пиридина и *N,N*-диметиламинопиридина (ДМАП) диацетонид 2 превращен в смесь диацетонидов 24,25- (3) и 25,26-ангидро-20-гидроксиэкдизонов (4) [Δ^{24}/Δ^{25} -2:1, из отношения интенсивностей в спектре ЯМР ^1H однопротонного сигнала $\text{HC}^{24}=\text{C}^{25}$ (триплет с δ 5.05 м.д.) и двухпротонного сигнала $\text{H}_2\text{C}^{26}=\text{C}^{25}$ (два синглета с δ 4.58 и 4.61 м.д.)].

Гидрирование смеси олефинов 3 и 4 открывает простой путь синтеза (схема 1) зоо-фитоэкдистероида понастерона А (7). При выдерживании смеси 3 и 4 над никелем Ренея получен диацетонид понастерона А (5), гидролиз которого под действием 70% AcOH приводит к 20,22-моноацетониду 6, о чем свидетельствует присутствие в спектре ЯМР ^{13}C полученного соединения сигнала в области δ 106.7 м.д., отвечающего ацетальному атому группы 20,22-*и*-Pr. Обе ацетонидные группы в соединении 5 были удалены под действием AcOH-ZnCl_2 . При

этом получена смесь моноацетонида 6 и понастерона А 7, который был выделен с помощью колоночной хроматографии. В спектре ЯМР ^1H каждого из соединений 5-7 присутствуют два характерных дублетных сигнала в области δ 0.8-0.9 м.д. (J 6.5 Гц), отвечающих протонам геминальных метильных групп при третичном C^{25} -атоме. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы C^{25} соединений 5-7 обнаруживаются в области δ 28-29 м.д., то есть существенно смещены в сильное поле ($\Delta\delta \sim 43$ м.д.) по отношению к сигналу C^{25} исходного соединения 1. Выход понастерона А в расчете на исходное соединение 1 составил 13 %.

Схема 1



Озонолиз смеси олефинов 3 и 4 открывает путь к соответствующим ω -карбонилсодержащим соединениям - удобным синтонам для аналогов экистероидов, в частности трифторметилсодержащим на основе взаимодействия с новым трифторметилирующим реагентом $\text{CF}_3\text{SiMe}_3\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ (схема 2). Установлено, что при озонировании смеси олефинов 3 и

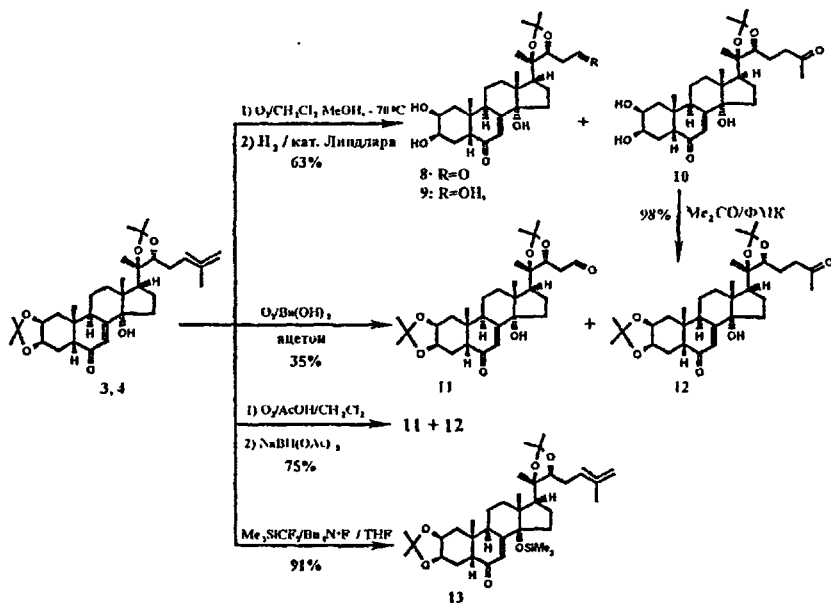
4 в хлористом метиле в присутствии метанола с последующим гидрированием перекисных' продуктов над катализатором Линдлара образуются альдегид 8 (**24-оксо- ω -триснор-понастерон А**), его полуацеталь 9 и кетон 10' (**25-оксо-25-нор-понастерон А**). Хроматографированием на колонке с SiO_2 получены смесь альдегида 8 и гемиацетала 9 (~1:3, что следует из соотношения интенсивностей сигналов CHO и OCH_3 в спектре ЯМР ^1H) и кетон 10. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C соединений 8-10 в области резонанса четвертичных атомов углерода ацетальных групп только одного сигнала ($\delta \approx 107$ м.д.), отвечающего 20,22-*t*-Pr-группе, свидетельствует об удалении 2,3-ацетонидной защиты, и происходит это, очевидно, в результате гидрогенолиза на стадии восстановления пероксидов. Действительно, диацетонид сохраняется, если озонирование смеси олефинов 3 и 4 проводить в ацетоне в присутствии $\text{Ba}(\text{OH})_2$, когда не требуется стадии восстановления пероксидов, поскольку они разлагаются в ходе озонирования под действием основания. В условиях такого "непероксидного" озонлиза образуется смесь альдегида 11 и кетона 12, каждый из которых был выделен с помощью колоночной хроматографии. Кетон 12 был идентичен полученному нами из моноацетонида 10 взаимодействием с ацетоном в стандартных условиях. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений 11 и 12 характеристичными являются сигналы, соответственно, при $\delta 200.3$ (CHO) и 208.5 м.д. (CO).

Озонированием смеси диацетонидов 3 и 4 в хлористом метиле в присутствии 2 мол.-экв. уксусной кислоты с последующей обработкой триацетоксиборгидридом натрия (4.5 мол.-экв.) получена смесь альдегида 11 и кетона 12 (вопреки ожидаемой смеси отвечающему альдегиду 11 спирта и кетона 12). Смесь альдегида 11 и кетона 12 была разделена с помощью колоночной хроматографии. При этом выход кетона 12 по методу, в котором для восстановления продуктов озонлиза использовался

$\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, был выше по сравнению с озонлизом в присутствии $\text{Ba}(\text{OH})_2$.

Соединения 3 и 4 действием Me_3SiCF_3 в присутствии $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ были превращены в соответствующие $\text{C}^{1'}$ - OSiMe_3 производные 13. Из интенсивностей сигналов $\text{HC}^{24}=\text{C}^{25}$ (триплет с δ 5.18 м.д. и 3J 7.0 Гц) и $\text{H}_2\text{C}^{26}=\text{C}^{25}$ (два синглета с 5.471 и 4.75 м.д.) в спектре ЯМР ^1H следует, что $\Delta^{24,25}$ - и $\Delta^{25,26}$ -компоненты в смеси соединений 13 присутствуют в соотношении $\sim 2:1$. Озонолиз силильного производного 13 в разных условиях (с использованием $\text{Ba}(\text{OH})_2$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) приводил к сложной смеси соединений.

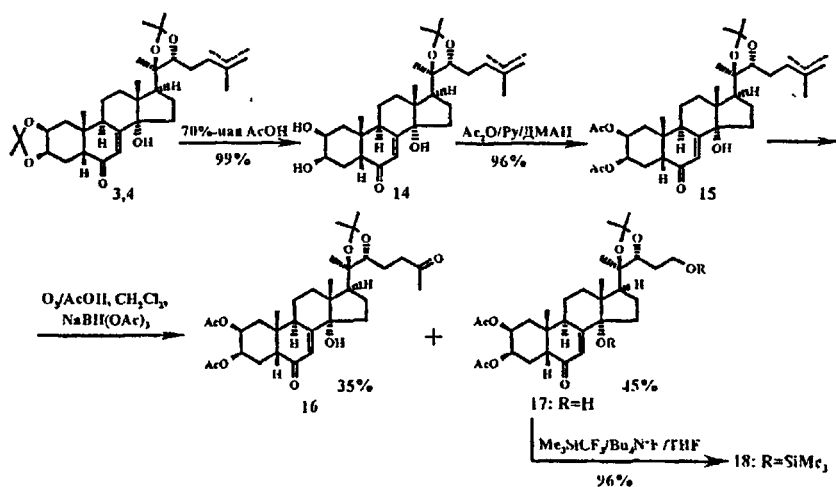
Схема 2



В отличие от диацетонидов озонлиз 2,3-диацетат-20,22-ацетонидов 15 (получены двухстадийной трансформацией смеси диацетонидов 3 и 4: деблокирование 2,3-гидроксильных групп и ацетилирование 20,22-ацетонида 14) с последующим восстановлением продуктов озонлиза $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ привел к ожидаемой смеси соответствующих кетона 16 и

спирта 17, разделенных колоночной хроматографией (схема 3). Кетон 16 легко идентифицируется спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . Например, в спектре ЯМР ^{13}C присутствуют характерные сигналы в области 208.5 ($\text{O}=\text{C}^{25}$), 202.3 ($\text{O}=\text{C}^6$), 170.2 и 170.5 ($\text{O}=\text{CCH}_3$), 164.9 (C^8), 121.4 (C^7), 107.0 м.д. ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$). В спектре ЯМР ^{13}C спирта 17 вместо сигнала ω -кетогруппы присутствует сигнал (δ 61.4 м.д.), характерный для углерода первичной гидроксильной группы ($\text{H}_2\text{C}^{24}\text{OH}$). Спирт 17 был превращен в соответствующий 14,24-бис(триметилсилиловый) эфир 18. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения 18 присутствуют сигналы в области δ_{C} 1.9 м.д. ($\text{C}^{14}-\text{OSiMe}_3$), 0.6 м.д. ($\text{C}^{24}-\text{OSiMe}_3$) и δ_{H} 0.10 м.д. (9H, $\text{C}^{14}-\text{OSiMe}_3$), 0.09 м.д. (9H, $\text{C}^{24}-\text{OSiMe}_3$).

Схема 3



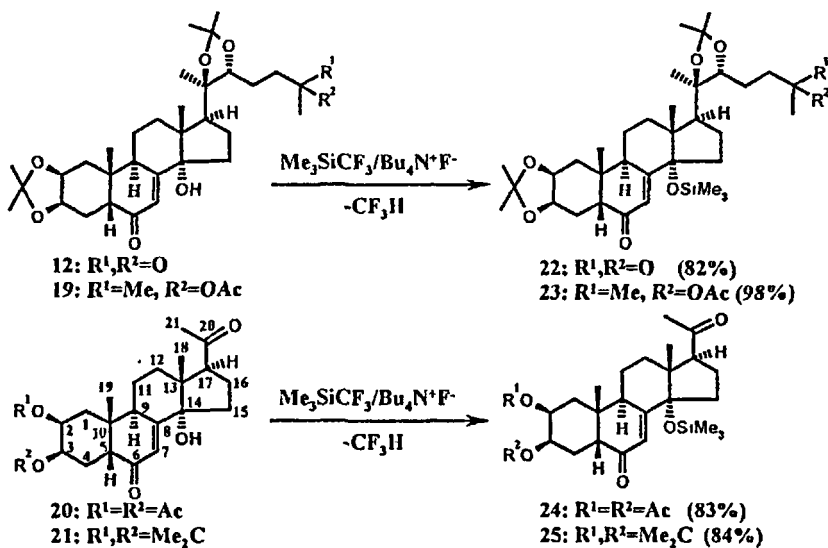
Таким образом, на основе региоселективной дегидратации диацетонида 20-гидроксиэкдизона в боковой цепи с последующим озонлизом смеси Δ^{24}/Δ^{25} -алкенов предложен эффективный метод ω -функционализации экидестероидов. С использованием данного подхода разработан синтез природного экидестероида - понастерона А, а также ω -оксо- ω -нор-понастеронов А - синтонов для экидестероидов и их аналогов.

2. Новый метод триметилсилилирования полигидроксисоединений.

Для анализа экистероидов методом газо-жидкостной хроматографии, а также для проведения их направленных трансформаций возникает необходимость защиты гидроксильных групп. В синтезе триметилсилиловых эфиров экистероидов наиболее часто используются N,O-бис(триметилсилил)ацетамид и N-(триметилсилил)имидазол. Однако, триметилсилилирование 14α - гидроксильной группы протекает лишь в жестких условиях (при температуре выше 100°C) и осложняется нежелательными побочными процессами.

Нами предложен метод триметилсилилирования 14α -гидроксильной группы в экистероидах, продемонстрированный на примере производных 20-гидроксиэкдизона 12, 19 и постстерона 20, 21. При действии на 12, 19-21 (трифторметил)триметилсилана, катализированного тетрабутиламмонийфторидом, с высокими выходами получены соответствующие 14α -(триметилсилил)оксипроизводные 22-25 (схема 4).

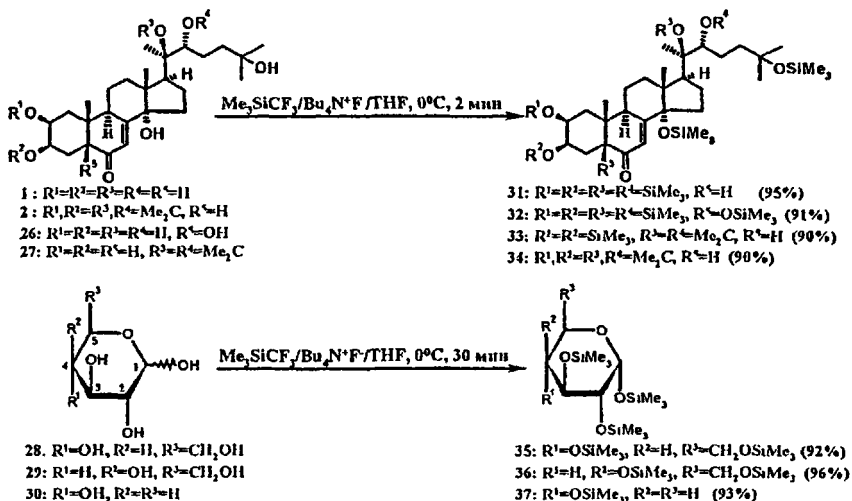
Схема 4



О превращении $14\alpha\text{-OH}$ в $14\alpha\text{-OSiMe}_3$ -группу свидетельствует существенное понижение полярности продуктов реакции (ΔR_f 0.4-0.5), а также появление в спектрах ЯМР соединений 22-25 сигналов в области 0.09-0.12 м.д. (^1H) и 1.79-1.81 м.д. (^{13}C). Показательным является также заметное смещение сигналов C^{14} , C^{13} и C^9 в спектрах ЯМР ^{13}C соединений 22-25 в слабое поле ($\Delta\delta=1.4\text{-}3.5$ м.д.) по отношению к соответствующим сигналам в спектрах исходных 12, 19-21, что свидетельствует о замещении водорода гидроксильной группы. При этом положение сигналов фрагмента $\text{O}=\text{C}^6\text{-C}^7\text{H}=\text{C}^8$ в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C полученных и соответствующих им исходных соединений практически не меняется. УФ-спектры также свидетельствуют о сохранении кольца В соединений 22-25, а в ИК-спектрах вместо широкой полосы поглощения в области ν 3450 cm^{-1} (ОН-группа) присутствует полоса при 840 cm^{-1} (SiCH_3).

Как известно, реагент $\text{Me}_3\text{SiCF}_3\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ применяется для трифторметилирования карбонильных соединений. При этом, отмечено что, если в реакционной смеси присутствуют протонодонорные примеси, то обнаруживается выделение летучего фтороформа как следствие побочной реакции. По-видимому, по этой причине реакция с гидроксилсодержащим соединением протекает по ОН-группе, приводя в случае соединений 12, 19-21 к соответствующим триметилсилилированным производным 22-25.

Последующие исследования показали, что найденный метод является общим, и это нами продемонстрировано исчерпывающим триметилсилилированием ряда полигидроксисоединений экидистероидов - 20-гидроксиэкдизона (1), полиподина В (26), 20,22-ацетонида 1 (27) и 2,3:20,22-диацетонида 1 (2), и углеводов - глюко- (28), галакто- (29) и ксилопираноз (30), каждое из которых было превращено в мягких условиях и с высоким выходом в соответствующее производное 31-37 (схема 5).



ИК- и УФ-спектры экистероидов **31-34** свидетельствуют о неизменности Δ^7 -6-кетосистемы кольца В. Показательным является смещение в спектрах ЯМР ^{13}C сигналов $C=O$ в слабое поле.

Триметилсилилирование углеводов **28-30** (смесь α - и β -аномеров циклических пиранозных форм приводит к соответствующим α -аномерам (**35-37**). Отнесение аномеров **35-37** следует из характера сигналов HC^1 в спектрах ЯМР 1H этих соединений.

Таким образом, $Me_3SiCF_3 \cdot Bu_4N^+F^-$ является высокоэффективным O -силилирующим реагентом, действующим в мягких условиях и осуществляющим исчерпывающее триметилсилилирование сложных гидроксилсодержащих субстратов с количественным выходом.

3. Трифторметилирование в ряду производных 20-гидроксиэкидиола.

Синтез трифторметилсодержащих аналогов.

Замена метильной группы на мало отличающуюся от нее по размерам, но сильноэлектроотрицательную и липофильную трифторметильную группу придает новые физические, химические и

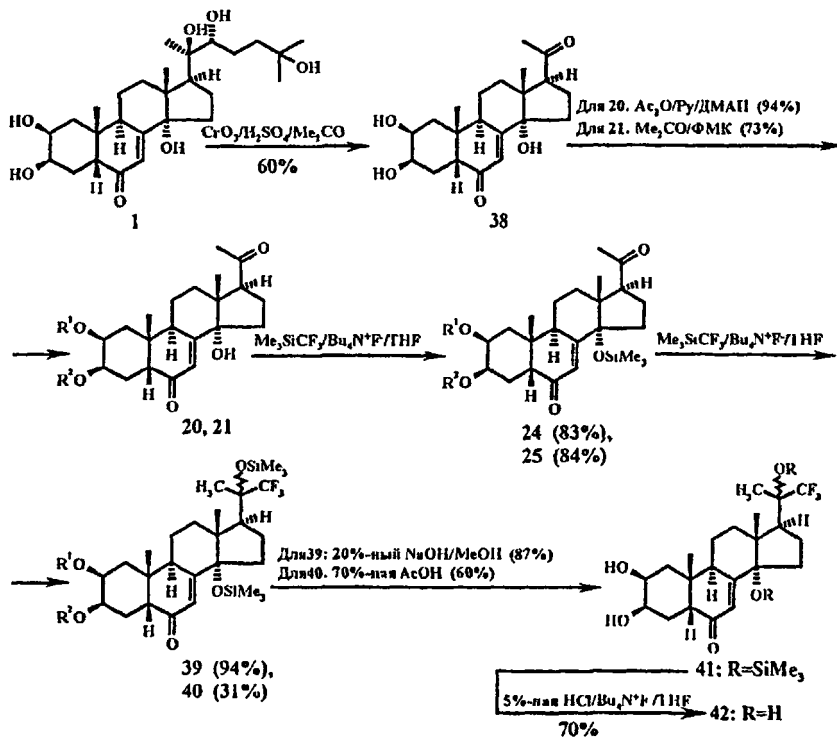
биологические свойства органическому соединению. Хотя известен широкий набор методов введения трифторметильной группы в органические соединения, наиболее перспективно применение (трифторметил)триметилсилана в качестве нуклеофильного трифторметилирующего реагента. Этот реагент используется для различных типов органических соединений, включая стероидные кетоны, однако примеров трифторметилирования в ряду экистероидов не было известно.

Нами сообщается о первых примерах трифторметилирования в ряду экистероидов. Было установлено, что трифторметилирование полигидроксистеринов не происходит при наличии хотя бы одной незащищенной гидроксильной группы, и вместо трифторметилирования кетогрупп протекает триметилсилилирование ОН-групп. В реакцию трифторметилирования нам удалось вовлечь диацетат 24 и ацетонид 14 α -О-триметилсилилпостстерона 25 (схема 6). Соединения 24 и 25 получены окислительным расщеплением (по C²⁰-C²²-связи) 20-гидроксиэкидизона 1 с последующим превращением полученного постстерона 38 в диацетат 20 и ацетонид 21 и их триметилсилилированием. В результате взаимодействия кетонов 24 и 25 с Me₃SiCF₃ в присутствии Bu₄N⁺F⁻ получены соответствующие продукты нуклеофильного присоединения CF₃-группы по C²⁰-кетогруппе - диацетат 39 и ацетонид 14 α ,20RS-бис-О-(триметилсилил)-20-(трифторметил)постстерона 40. При этом Δ^7 -6-кетогруппа остается незатронутой, о чем свидетельствуют данные ИК, УФ, ЯМР ¹H и ¹³C спектров. О присоединении реагента Me₃SiCF₃ по C²⁰-кетогруппе соединений 24 и 25 свидетельствует появление в спектрах ЯМР ¹³C продуктов реакции (вместо сигнала в области ~ δ 209 м.д.) двух квартетов в области δ ~78 м.д. (J 26 Гц) и δ ~126 м.д. (J 288 Гц), отвечающих фрагменту CCF₃. Наличие в спектре ЯМР ¹H соединений 39 и 40 двух синглетов (1:1) в области δ 1.2-1.7 м.д. с суммарной

интенсивностью, соответствующей трем протонам H_3C^{21} -группы (вместо синглета ацетильной группы при $\delta\sim 2.0$ м.д. в спектрах предшествующих кетонов 24 и 25), свидетельствует о появлении нового хирального C^{20} -центра RS-конфигурации.

Гидролиз диацетата 39 гидроксидом натрия в водном метаноле привел к диолу 41, который был получен также обработкой ацетонида 40 70%-ной уксусной кислотой. Деблокирование 14- и 25-гидроксильных групп в соединении 41 действием 5%-ной соляной кислоты в тетрагидрофане в присутствии $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ привела к целевому трифторметилсодержащему аналогу постстерона 42. Его суммарный выход через промежуточный диацетат 20 составил 27%, тогда как в случае ацетонида 21 - 6% в расчете на соединение 1.

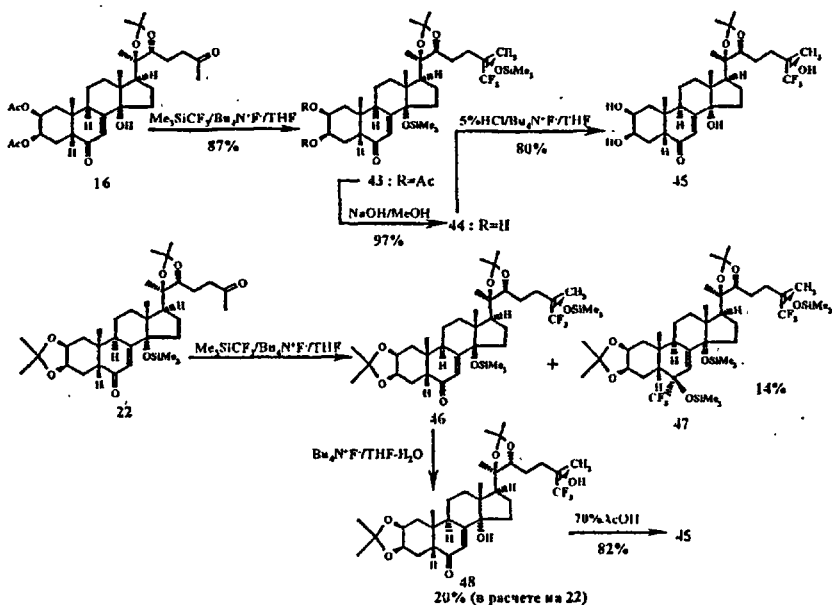
Схема 6



$\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Ac}$ (20, 24, 39). $\text{R}^1,\text{R}^2=\text{Me}_2\text{C}$ (21, 25, 40)

С целью синтеза трифторсодержащих аналогов 20-гидроксиэкдизона исследована реакция трифторметилирования производных **25-оксо-27-норпонастерона** А 16 и 22, полученных озонлизом 2,3:20,22-диацетонида и 2,3-диацетата 20,22-0-изопропилиден-24,25/25,26-ангидро-20-гидроксиэкдизонов (схема 7).

Установлено, что при взаимодействии соединения 16 с Me_3SiCF_3 в присутствии $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ из двух кетогрупп в реакцию вступает только СО-группа в боковой цепи, при этом происходит триметилсилилирование 14-гидроксильной группы. В результате, получен 2,3-диацетат 14,25RS-О-бис(триметилсиллил)-20,22-О-изопропилиден-27,27,27-трифтор-20-гидроксиэкдизона 43. О присоединении реагента Me_3SiCF_3 к C^{25} -кетогруппе свидетельствуют данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в спектре ЯМР ^{13}C продукта трифторметилирования вместо сигнала СО-группы (8 208.5 м.д) появляются сигналы, отвечающие группе CCF_3 [квартеты в области δ 76.2 ($^2J_{\text{CF}}$ 28 Гц) и 126.7 м.д. ($^1J_{\text{CF}}$ 298 Гц)], а также два сигнала (1:1) OSiMe₃-группы при рацемическом C^{25} -атоме (δ 2.0 и 2.1 м.д.). О превращении C^{14} -гидроксильной группы в C^{14} -OSiMe₃ свидетельствует смещение сигнала C^{14} -атома в слабое поле ($\Delta\delta_{\text{C}}$ 3.3 м.д.) и появление сигнала C^{14} -OSiMe₃-группы при δ_{C} 1.6 м.д.



Диацетат 43 действием едкого натра в метаноле был превращен в соответствующий диол 44, гидролиз которого разбавленной соляной кислоты, в присутствии $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ привел к соединению 45. В обычно применяемых условиях гидролиза 20,22-ацетонидов экистероидов (70%-ная AcOH в присутствии ZnCl_2) ацетонид 45 возвращался из реакции неизменным. Общий выход соединения 45 в 8-стадийном синтезе составил 13% в расчете на исходное соединение 1.

Взаимодействие соединения 22 с реагентом $\text{Me}_3\text{SiCF}_3\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ приводит к смеси продуктов трифторметилирования по C^{23} -кетогруппе - соединению 46 и *bis*(трифторметилирования) по C^6 - и C^{23} -кетогруппам - соединению 47. Из смеси соединений 46 и 47 с помощью колоночной хроматографии выделен бисаддукт 47, и получена смесь (~2:1, из соотношения интенсивностей сигналов HC^7 с δ_{H} 5.8 и 5.4 м.д.) соединений 46 и 47. Колоночной хроматографией, на SiO_2 продукта, полученного обработкой смеси 46 и 47 водным ТГФ в присутствии $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$, удалось

выделить диацетонид 27,27,27-трифтораналога 20-гидроксиэкдизона 48, кислотным гидролизом которого получен соответствующий моноацетонид 45, идентичный синтезированному из соединения 16. Общий выход соединения 45 в данном 7-стадийном синтезе составил 4 % в расчете на исходное соединение 1.

Строение бисаддукта 47 следует из спектральных данных: в его спектре ЯМР ^{13}C отсутствуют сигналы C^6 - и C^{25} -кетогрупп [δ 202.0 и 207.9 м.д., соответственно, в исходном соединении 22], сигналы атомов углеродов Δ^7 -связи существенно сдвигаются в сильное поле ($\Delta\delta\text{C}^8$ 15.0 м.д., $\Delta\delta\text{C}^7$ 7.9 м.д.), группам $\text{CF}_3\text{-C}^6$ и $\text{CF}_3\text{-C}^{25}$ отвечают кватреты с δ 126.3 м.д. ($^1J_{\text{CF}}$ 286 Гц) (2CF_3) и два кватрета с δ 75.8 ($^2J_{\text{CF}}$ 26 Гц) и 75.9 м.д. ($^2J_{\text{CF}}$ 28 Гц). Двойной набор сигналов группы H_3C^{26} в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H (δ_{C} 24.9 и 26.8 м.д., δ_{H} 1.22 и 1.26 м.д.) свидетельствует о диастереомерном характере нового хирального центра в боковой цепи, тогда как одиночные сигналы в спектре ЯМР ^{13}C соединения 47, относящиеся к близко расположенным атомам C^5 (44.2), C^7 (113.9), C^8 (147.8), C^9 (39.2), C^{10} (32.3), служат признаком однородной конфигурации C^6 -асимметрического атома. Смещение сигналов HC^9 ($\Delta\delta_{\text{H}}$ 1.10 м.д.) и C^9 -атома ($\Delta\delta_{\text{C}}$ 2.88 м.д.) в слабое поле по отношению к соответствующим сигналам в спектрах предшественника 22 свидетельствует о дезэкранирующем влиянии электроотрицательной CF_3 -группы, ее α -ориентации и псевдоаксиальном расположении. Соответственно, экранирующее влияние Me_3SiO -группы на C^5 - и C^{10} -атомы вызывает смещение их сигналов в сильное поле ($\Delta\delta\text{C}^5$ 5.98 м.д., $\Delta\delta\text{C}^{10}$ 5.02 м.д.), что отвечает ее β -конфигурации и псевдоэкваториальному положению в циклогексеновом кольце. Экранирующее влияние Me_3SiO -группы сказывается также на смещении в сильное поле ($\Delta\delta$ 0.78 м.д.) синглета протонов H_3C^{19} -группы в спектре ЯМР ^1H соединения 47.

Одним из решающих спектральных подтверждений структуры бисаддукта 47 служат данные масс-спектрометрии с химической ионизацией (МС ХИ)*. При использовании в качестве газа-реагента аммиака в МС соединения 47 обнаруживается пик иона с m/z 918 ($[M+H+NH_3]^+$), а наиболее интенсивным пиком является пик ионов с m/z 828 ($[M+H-Me_3Si]^+$). В МС ХИ с газом-реагентом метаном присутствует пик ионов с m/z 916 ($[M+CH_4]^+$), а самым интенсивным является пик ионов с m/z 827 ($[M-Me_3Si]^+$).

Таким образом, впервые синтезированы аналоги экидстероидов (постстерона и 20-гидроксиэкидизона), содержащие трифторметильную группу в ω -положении боковой цепи.

* Масс-спектры с химической ионизацией получены на приборе «Riber 10-IOB» (Nermag S.A.) (лаборатория молекулярной эндокринологии и эволюции, Университет Пьера и Марии Кюри, Франция).

Выводы.

1. Предложен эффективный путь ω -оксофункционализации боковой цепи экистероидов, базирующийся на селективной дегидратации по 25-гидроксильной группе с последующим озонолизом Δ^{24}/Δ^{25} -производных 20-гидроксиэкдсона, приводящим к 24-оксо- ω -*триснор*- и 25-оксо-25-нор-понастеронам А.
2. На основе каталитического гидрирования смеси 24,25- и 25,26-ангидропроизводных диацетонида 20-гидроксиэкдизона разработан первый пятистадийный синтез (на исходное соединение - 20-гидроксиэкдизон) природного экистероида - понастерона А.
3. Найден новый удобный метод исчерпывающего триметилсилилирования полигидроксисоединений под действием (трифторметил)триметилсилана, катализированного тетрабутил-аммонийфторидом, протекающего в мягких условиях в течение нескольких минут с количественным выходом соответствующих триметилсилиловых эфиров. Синтезированы липофильные аналоги экистероидов с полностью силилированными гидроксильными группами.
4. Впервые выполнено трифторметилирование оксопроизводных в экистероидном ряду с помощью реагента $\text{CF}_3\text{SiMe}_3\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$. Синтезированы ω -трифторметилсодержащие аналоги постстерона и 20-гидроксиэкдизона

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. В.Н. Одинокое, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева*. И.В. Галяутдинов, Л.М. Халилов. Озонолиз алкенов и изучение реакций полифункциональных соединений. LXVI. Озонолиз и гидрирование диацетонидов 24,25- и 25,26-ангидро-20-гидроксиэкдизонов. Синтез понастерона А. // *Журнал органической химии*, 2002,38, №4, 550-554.
2. В.Н. Одинокое, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева*, И.В. Галяутдинов. Метод мягкого триметилсилилирования 14 α -гидроксильной группы в экидистероидах. // *Известия Академии наук. Серия химическая*, 2002, №10,1810-1811.
3. В.Н. Одинокое, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева*, И.В. Галяутдинов, Л.М. Халилов. Новый метод триметилсилилирования гидроксилсодержащих соединений: синтез полностью силилированных экидистероидов и углеводов. // *Известия Академии наук, Серия химическая*, 2002, № 10, 1784-1786.
4. И.В. Галяутдинов, Р.Г. Савченко, Д.В. Недопекин, С.Р. Назмеева*, В.Н. Одинокое. Химические трансформации 20-гидроксиэкдизона в синтезе фитоэкидистероидов. // В кн. *Современный органический синтез*. Москва. Химия, 2003, с.463-478.
5. В.Н. Одинокое, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева*. Первый пример трифторметилирования в ряду экидистероидов. Синтез 20RS-20-O-гидро-20-(трифторметил)постстерона. // *Журнал органической химии*, 2003, 39, №12,1806-1810.
6. В.Н. Одинокое, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева*, И.В. Галяутдинов. Способ получения триметилсилиловых эфиров гидроксилсодержащих соединений. // Патент РФ № 2221806 (2004), Бюл. № 2 (2004).
7. С.Р. Назмеева, Р.Г. Савченко, В.Н. Одинокое. Производные ω -нор-аналогов 20-гидроксиэкдизона. // *Молодежная научная школа* -

- конференция «Актуальные проблемы органической химии», Новосибирск, Екатеринбург. Тезисы докладов, 2001, 188.
8. V.N. Odinkov, I.V. Galyautdinov, D.V. Nedopekin, S.R. Nazmeeva*, R.G. Savchenko, L.M. Khalilov, U.M. Dzhemilev. Extraction of Ecdysteroids from *Serratula coronata* Juice and Transformation of 20-Hydroxyecdysone. // 4th *International Symposium of the Chemistry of Natural Compounds (SCNC-2001)*. Egirdir (Isparta) - Turkey. Abstracts, 2001, 129.
 9. В.Н. Одинокое, И.В. Галяутдинов, Д.В. Недопекин, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева*, А.А. Фатыхов, Л.М. Халилов. Фитоэктистероиды *Serratula coronata* и синтетические трансформации 20-гидроксиэктизона. // *Научная конференция, посвященная 70-летию со дня рождения академика В.А. Коптюга «Современные проблемы органической химии»*. Новосибирск. Тезисы докладов, 2001, 89.
 10. С.Р. Назмеева*, Р.Г. Савченко, В.Н. Одинокое. Новый путь синтеза понастерона А. // *Юбилейная научная конференция молодых ученых «Молодые ученые Волго-Уральского региона на рубеже веков»*. Уфа. Тезисы докладов, 2001, 199.
 11. V. Odinkov, R. Savchenko, S. Nazmeeva*, I. Galyautdinov, L. Khalilov. Trimethylsilylation of 14 α -hydroxy group of ecdysteroids. // *XV International Ecdysone Workshop*. Orthodox Academy of Crete/ Kolymban, Crete, Greece, Abstracts, 2002, 63.
 12. Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева, В.Н. Одинокое. Легкое триметилсилилирование гидроксильных групп в эктистероидах. // 5th *Молодежная научная школа-конференция по органической химии*, Екатеринбург. Тезисы докладов, 2002, 380.
 13. В.Н. Одинокое, И.В. Галяутдинов, Д.В. Недопекин, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева*, Л.М. Халилов. Синтезы фитоэктистероидов на основе трансформаций 20-гидроксиэктизона и спектральное исследование структуры его 3-эпимера. // // *Всероссийская конференция «Химия и*

- технология растительных веществ*. Казань. Сборник материалов, 2002, 33.
14. С.Р. Назмеева, Р.Г. Савченко, И.В. Галяутдинов, В.Н. Одинокоев. Синтез полностью силилированных экидистероидов и углеводов. // *Третья молодежная школа-конференция по органическому синтезу «Органический синтез в новом столетии»*. Санкт-Петербург. Материалы конференции, 2002, 244-245.
15. В.Н. Одинокоев, Р.Г. Савченко, С.Р. Назмеева, И.В. Галяутдинов. Новый метод триметилсилилирования гидроксилсодержащих соединений. // *4-ый Международный симпозиум по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (ISPM-IV)* Санкт-Петербург. Сборник научных трудов, 2002, 199.
16. С.Р. Назмеева*, Р. Г. Савченко, В.Н. Одинокоев. Трифторметилирование кетогрупп в экидестероидах. Синтез 20-О-гидро-20-трифторметилпостстерона. // *XVII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии*. Казань. Тезисы докладов, 2003, Т. 2, 111.

Назмеева С.Р. сменила фамилию на Афонькину С.Р.

Соискатель:



Лицензия на издательскую деятельность № 150 от 21.04.99.
Подписано в печать 15.04.2004. Бумага офсетная.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Гарнитура «Таймс».
Усл.печл. 1,34. Печать методом ризографии. Тираж 115 экз. Заказ 04-04.

Отпечатано в типографии НИИБЖД РБ МЧС РБ.
450005, Республика Башкортостан,
г. Уфа, ул.8 Марта, 12/1.

№ - 8 1 4 4