



УДК 547.92.07

ИЗУЧЕНИЕ СТЕРЕОХИМИИ ГИДРИРОВАНИЯ 9(11)- И 8(9)-ДВОЙНЫХ СВЯЗЕЙ 14β-ОКСИЭСТРАТЕТРАЕНОВ

Платонова А. В., Лайшев А. О., Ананченко С. Н., Торгов Н. В.

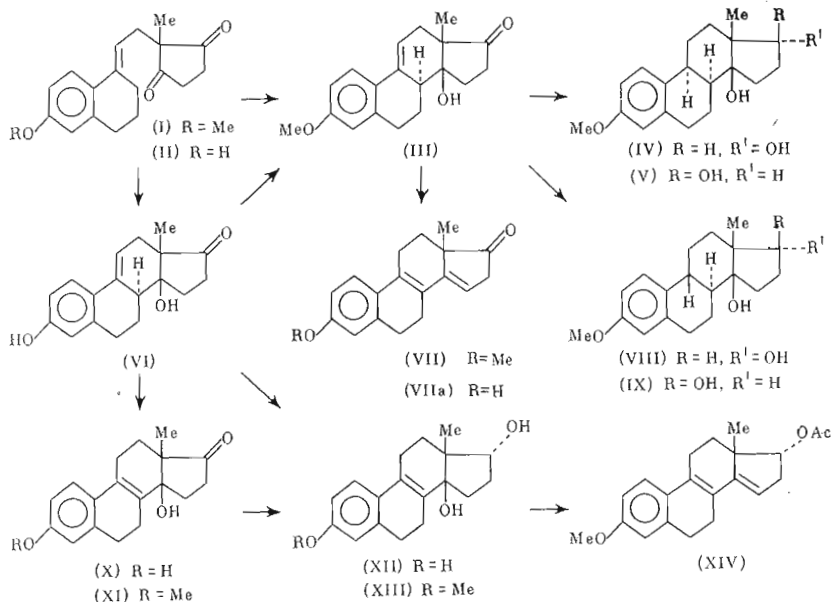
*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва*

Описан синтез рацемических 8α, 9α- и 8β, 9β-эстра-1,3,5(10)-триен-3,14β-диол-17-онов (XVI) и (XVIII), соответствующих 17α-триолов (XXIV) и (XXV) и 14β-оксистероидина (XXIII). Обнаружено, что в отличие от 3-метокси-14β-оксистероидина-1,3,5(10),9(11)-тетраен-17-она (III) в соответствующем 3-оксикетоле (VI) двойная связь в положении 9(11) легко изомеризуется в 8(9)-положение как в процессе хранения, так и в процессе восстановления 17-кетогруппы. Восстановление 17-кетогруппы у производных 3,14β-диоксистероидина (VI) и (X) с помощью NaBH₄ протекает строго стереонаправленно с образованием соответствующих спиртов 17α-ряда. В процессе гидрирования 9(11)-двойной связи в 3 оксикетоле (VI) наряду с гидрированием и образованием соединений 8α, 9α-ряда имеет место изомеризация 9(11)-двойной связи в 8(9)-положение с образованием кетодиола (X). Каталитическое гидрирование 8(9)-двойной связи в ряду производных кетодиола (X) протекает стереонаправленно с образованием соединений 8β, 9β-ряда. Гидрирование триола (XII) приводит к получению изомеров как 8β, 9β-, так и 8α, 9α-рядов.

Как известно, одной из характерных особенностей строения стероидов, обладающих кардиотонической активностью, является наличие в молекуле 14β-оксигруппы и гликозидной цепи в положении 3. Ранее мы осуществили полный синтез 8α,9α- и 8α,9β-стереоизомеров 3-метилловых эфиров 3,14β,17-эстратриолов как 17α, так и 17β-ряда ((IV), (V), (VIII) и (IX)), исходя из 3-метоксисекодикетона (I) [1].

Цель настоящей работы — превращение 8,14-секо-1,3,5(10),9(11)-эстратетраен-14,17-дион-3-ола (II) в 14β-оксистероидины, содержащие в положении 3 свободный фенольный гидроксил, который при дальнейшем синтезе стероидных кардиотоников предполагается гликозилировать.

Схема 1



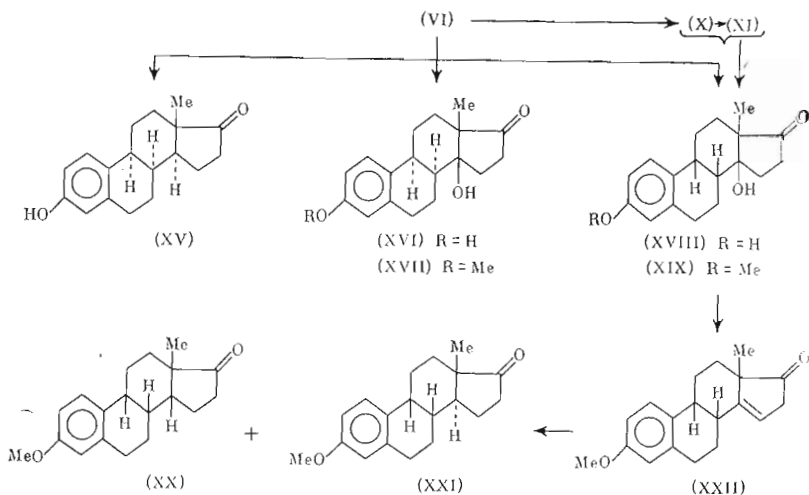
Уже при проведении первой стадии синтеза (схема 1) было обнаружено, что характер заместителя в положении 3 (OMe или OH) определяет строение образующихся продуктов реакции и их выход. Так, в отличие от циклизации 3-метоксисекодикетона (I), приводящей к 3-метокси-8 α -эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-14 β -ол-17-ону (III) с максимальным выходом 22% [1], 3-оксисекодикетон (II) при обработке трифторуксусной кислотой в бензоле при 30–35°С превращается в кетодиол (VI) с выходом выше 90%. Строение этого кетодиола было доказано данными УФ- и ИК-спектроскопии, метилированием в ранее полученный 3-метоксикетол (III) [2], а также дегидратацией последнего в известный [3] 3-метоксиэстра-1,3,5(10),8(9),14(15)-пентаен-17-он (VII).

Ранее все попытки изомеризации 9(11)-двойной связи в положение 8(9) у 3-метоксикетола (III) или его производных приводили к получению лишь продукта дегидратации (VII) [1]. Напротив, для кетодиола (VI) более устойчивой оказалась форма с 8(9)-положением двойной связи (X). Так, уже при хранении кетодиол (VI) частично переходит в 8(9)-изомер (X); 9(11)→8(9)-изомеризация двойной связи происходит также при восстановлении его 17-кетогруппы и частично в процессе гидрирования. Строение кетола (X) было установлено на основании сопоставления данных УФ-, ИК-, ¹H-ЯМР и масс-спектров. В УФ-спектре он имеет $\lambda_{\text{макс}}$ 278 нм (lg ϵ 4,2), что подтверждает гетероаннулярное расположение сопряженной двойной связи; в его ИК-спектре наблюдаются полосы поглощения, характерные для кетогруппы (1720 см⁻¹) и для сопряженной двойной связи (1615, 1590 см⁻¹), а в спектре ¹H-ЯМР отсутствуют сигналы протонов при двойной связи.

При восстановлении кетола (VI) с помощью NaBH₄ был получен с выходом 90% эстра-1,3,5(10), 8(9)-тетраен-3,14 β ,17 α -триол (XII), строение которого было доказано данными УФ- и ИК-спектроскопии, а 17 α -конфигурация OH-группы подтверждена последовательным превращением путем метилирования, ацетилирования и дегидратации в описанный нами ранее [4] 17 α -ацетокси-3-метоксиэстра-1,3,5(10),8(9),14(15)-пентаен (XIV). Интересно, что восстановление NaBH₄ 17-кетогруппы кетола (VI) протекает строго стереонаправленно с образованием 17 α -OH-группы, в то время как аналогичное восстановление 3-метоксикетола (III) дает смесь 17 β - и 17 α -диолов в отношении 5:4 [1]. Боргидридное восстановление изомерного кетодиола (X) и его 3-метилового эфира (XI) также протекает стереонаправленно и приводит с выходом ~90% к соответствующим 17 α -спиртам (XII) и (XIII).

При исчерпывающем гидрировании кетола (VI) в тетрагидрофуране над 10% Pd/CaCO₃ (схема 2) была получена смесь продуктов, разделенных посредством хроматографии и дробной кристаллизацией. Помимо эстра-

Схема 2



Относительная интенсивность пиков (в % от интенсивности M^{++}) в масс-спектрах кетона (XVIII), (+)-14 β - и (+)-14 α -оксистеронов

| Ион, m/z | Соединение | | |
|------------------|------------|-----------------------------|------------------------------|
| | (XVIII) | (+)-14 β -окси-эстрон | (+)-14 α -окси-эстрон |
| 300 $[M]^+$ | 100 | 100 | 100 |
| 282 $[M-H_2O]^+$ | 12 | 14 | 160 |
| 227 | 17 | 66 | 108 |
| 186 | 30 | 84 | 54 |
| 174 | 17 | 61 | — |
| 160 | 60 | 78 | 38 |
| 115 | 15 | 25 | 42 |
| 91 | 10 | 25 | 30 |

1,3,5(10),8(9)-тетраен-3,14 β -диол-17-она (X) из нее было выделено 10% 8-изоэстрона (XV), 27% 14 β -окси-8-изоэстрона (XVI) и 25% 14 β -окси-9-изоэстрона (XVIII).

Строение соединения (XV) подтверждено наличием в его масс-спектре интенсивных пиков с m/z 185 и 146, характерных для 8-изоэстрона [5], а также сравнением с заведомым образцом. Для 14 β -окси-8-изоэстрона (XVI) структура вытекала из сопоставления данных УФ-, ИК- и масс-спектров его самого и его 3-метилового эфира (XVII) и из сравнения свойств последнего со свойствами образца, полученного ранее [2].

Строение 14 β -окси-9-изоэстрона (XVIII) было установлено на основании следующих соображений. Сопоставление данных УФ-, ИК- и ЯМР-спектров кетодиола (XVIII) и его 3-метилового эфира (XIX) с данными для других изомеров свидетельствует о том, что кетодиол (XVIII) — новый изомер 14 β -оксиэстрона. В масс-спектрах кетодиола (XVIII) и его 3-метилового эфира (XIX) наблюдались пики $[M-H_2O]^+$ (m/z 268 и 282 соответственно) с интенсивностями 10 и 12% соответственно. На основании ранее полученных данных [6] о преимущественной 9,14-*цис*-дегидратации при электронном ударе кетодиолу (XVIII) вначале было приписано строение 14 β -оксиэстрона. Однако сопоставление масс-спектров 3-метилового эфира (XIX) и заведомого образца 3-метилового эфира (+)-14 β -оксиэстрона, полученного независимым путем [7] * показало, что, несмотря на одинаковое соотношение интенсивностей ионов $[M-H_2O]^+$ и M^{++} , интенсивности остальных ионов заметно различались (таблица).

Поэтому для доказательства строения кетона (XIX) мы подвергли его дегидратации в дегидропроизводное (XXII), которое при гидрировании образовало смесь, содержащую, по данным ГЖХ, 93% 3-метилового эфира 9,14-изоэстрона (XX) и 7% 3-метилового эфира 9-изоэстрона (XXI).

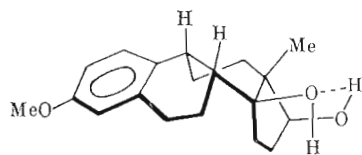
Такой результат однозначно показал, что кетон (XIX), а следовательно, и кетодиол (XVIII) — производные 14 β -окси-9-изоэстрона с *цис*-сочленением колец *B/C*.

Чтобы изучить зависимость фрагментации 14 β -оксипроизводных эстронов от строения, нами был получен масс-спектр 3-метилового эфира (+)-14 α -оксиэстрона. Оказалось, что отношение интенсивности пиков $[M-H_2O]^+$ и M^{++} составляет 160%. Это полностью соответствует выведенной ранее закономерности [6] о преимущественном 9,14-*цис*-отщеплении молекулы воды при электронном ударе в ряду 14-оксиэстроновых структур. Таким образом, исключение из правила, обнаруженное при фрагментации производных 14 β -окси-9-изоэстрона, видимо, связано с особенностями конформации его молекулы. Рассмотрение моделей Дрейдинга показало, что затруднению отщепления молекулы H_2O отвечает только структура, в которой кольцо *B* имеет конформацию полукресла, а кольцо *C* — конформацию ванны. В этом случае аксиальный H при C9 и эквато-

* Мы выражаем благодарность проф. К. Попсольду (ЦИМЭТ АН ГДР, Йена) за предоставление образцов 3-метильных эфиров (+)-14-оксиэстронов и (+)-14-оксиэстра-3,17 α -диолов как 14 β -, так и 14 α -оксиэстра.

риальная 14 β -ОН-группа оказываются на расстоянии, большем, чем 4,5 Å, что, безусловно, препятствует отщеплению молекулы воды. Далее, из рассмотрения моделей Дрейдинга следует, что только в случае реализации этой конформации соответствующий 3-метильный эфир 9-изо-3,14 β ,17 β -эстратриола должен образовывать внутримолекулярную водородную связь (ВМВС) за счет *cis*-расположения 14- и 17-оксигрупп (рисунок).

Действительно, в ИК-спектре полученного нами [8] 3-метилового эфира 9-изоэстра-3,14 β ,17 β -триола проявляются полосы при 3622 и 3540 см⁻¹. Положение второй полосы позволяет сделать вывод, что образование ВМВС происходит за счет взаимодействия водорода 17-гидроксила (вторичная ОН-группа) и кислорода 14 β -ОН-группы (3622 см⁻¹) [9]. Ранее нами было показано, что образование ВМВС в ряду стероидных 14 β ,17 β -*cis*-диолов зависит от конфигурации атома водорода при С9 [1]. В настоящей работе установлено, что отношение интенсивностей пиков [M - H₂O]⁺ и M⁺ в масс-спектрах В/С-изомеров 14 β -оксиэстрона также зависит от конформации молекулы в целом.



Преимущественная конформация 3-метокси-14 β ,17 β -диокси-9-изоэстрадиола

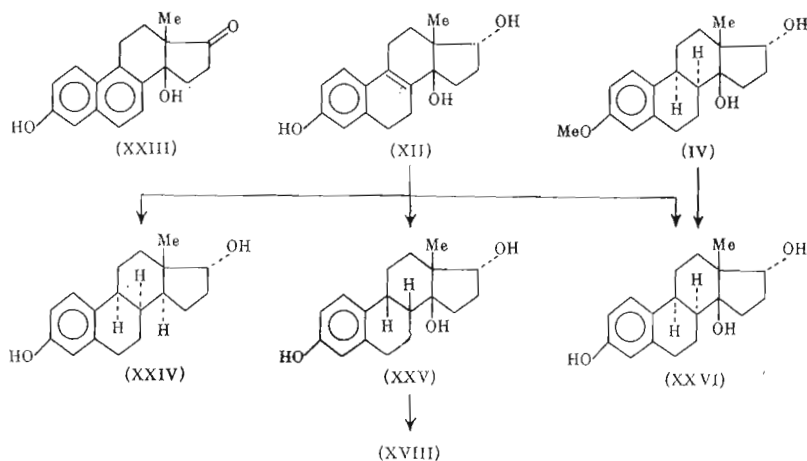
Поэтому для определения строения В/С-изомеров 14 β -оксиэстроновых систем нельзя пользоваться одним методом, а необходимо коррелировать данные ИК- и масс-спектрометрии.

Как уже отмечено выше, выделение из продуктов гидрирования кетодиола (VI), изомерного кетодиола (X), позволило сделать вывод, что гидрирование соединения (VI) частично проходит через стадию изомеризации 9(11)-двойной связи в 8(9)-положение. Нам удалось подобрать такие условия реакции, что выход продукта изомеризации (X) составил ~60%. При этом в качестве побочного продукта был выделен с выходом 27% 14 β -окси-8-изоэстрон (XVI).

Гидрирование самого кетодиола (X) и его 3-метилового эфира (XI) в присутствии 10% Pd/CaCO₃ протекает стереонаправленно и приводит соответственно к 14 β -окси-9-изоэстрону (XVIII) и его 3-метилового эфиру (XIX) с выходами до 85%. В качестве побочного продукта при гидрировании метоксикетотола (XI) образуется, по данным ГЯХХ, до 8% 3-метилового эфира 14 β -окси-8-изоэстрона (XVII). Гидрирование кетодиола (X) в присутствии 30% Pd/SrCO₃ дает смесь продуктов, из которой были выделены 14 β -окси-9-изоэстрон (XVIII) (выход 58%), 14 β -окси-8-изоэстрон (XVI) (выход 23%) и 14 β -оксиэквиленин (XXIII) (выход 19%).

Гидрирование 8(9)-двойной связи в триоле (XII) протекает только в присутствии 30% Pd/CaCO₃. При этом образуется смесь продуктов, из которой удалось выделить 0,6% 8-изо-3,17 α -эстрадиола (XXIV), 20% 8-изо-3,14 β ,17 α -эстратриола (XXVI) и 45% 9-изо-3,14 β ,17 α -эстратриола (XXV).

Схема 3



Строение эстрадиола (XXIV) доказано наличием в его масс-спектре наиболее интенсивных пиков с m/z 160 и 146, характерных для фрагментации эстроновых структур 8-изоряда [5], триол (XXVI) идентифицирован с образцом, полученным при деметилировании метоксисоединения (IV), а строение триола (XXV) определено на основании сравнения данных ИК- и масс-спектров, а также его окислением хромовым ангидридом в пиридине до кетодиола (XVIII) (схема 3).

Таким образом, сопоставление результатов гидрирования кетодиолов (VI) и (X) и триола (XII) приводит к следующим выводам. При гидрировании кетодиола (VI) протекают две конкурирующие реакции: гидрирование 9(11)-двойной связи с α -стороны с образованием 14 β -окси-8-изоэстрона (XVI) и изомеризация 9(11)-двойной связи в 8(9)-положение. Гидрирование же 8(9)-двойной связи в изомерном кетодиоле (X) протекает стереонаправленно с образованием 14 β -окси-9-изоэстрона (XVIII). Гидрирование триола (XII) в отличие от гидрирования кетодиола (X) протекает с образованием структур как 8 α , 9 α -, так и 8 β , 9 β -ряда.

Экспериментальная часть

В работе применяли ТСХ на пластинках марки «Silufol UV 254» (ЧССР). Температуры плавления определяли на нагревательном микростоліке «Reichert» (Австрия). УФ-спектры (в спирте) измеряли на приборе «Spereord UV VIS» (ГДР), ИК-спектры — на спектрофотометре UR-10 (ГДР) в таблетках с KBr (если не оговорено особо), спектры $^1\text{H-NMR}$ — на приборе «Varian XL-100» в CDCl_3 и $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ (ϵ — синглет, τ — триплет, m — мультиплет), а масс-спектры — на приборе «Varian-MAT CN-5». Газовую хроматографию проводили на хроматографе «Цвет-104» с пламенно-ионизационным детектором на стеклянных колонках (230×0,35 см) с 3% OV-17 / Gas Chrom Q (100–120 меш), температура инжектора 270° С, колонки — 240° С, газ-носитель — азот, скорость 30 мл/мин.

Циклизация 3-окси-8,14-секоэстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-14,17-диола (II). К раствору 5 г секодикетона (II) в 100 мл абс. бензола прибавляли при перемешивании и температуре 30–35° С 0,125 мл 99,2% CF_3COOH . Смесь перемешивали 4 ч при 30–35° С, охлаждали, кристаллы отфильтровывали, промывали холодной водой, бензолом и эфиром и получали 4,6 г (92%) 8 α -эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-3,14 β -диол-17-она (VI), т. пл. 198–200° С (с разл., из CH_3OH). УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 262 нм ($\lg \epsilon$ 4,29); ИК (ν , см^{-1}): 3475, 3265 (ОН-группы), 1725 ($>\text{C}=\text{O}$), 1625 ($>\text{C}=\text{CH}$), 1580, 1510 (аром.); масс-спектр, m/z : 284 (M^+), 266 ($M-18$) $^+$, 251 ($M-43$) $^+$, 239, 227, 213, 195, 181, 157, 152, 128, 115; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, δ , м.д.): 1,42 (с, 18-Me), 4,2 (м, 14-ОН), 5,2 (с, 11-H), 7,0–7,49 (м, аром. H). В маточном растворе ТСХ обнаружен и выделен кристаллизацией из CH_3OH эстра-1,3,5(10),8(9),14(15)-пентаен-3-ол-17-он (VIIa). Выход 120 мг, температура плавления соединения (VIIa) и пробы смешения с заведомым образцом [10] 212–214° С.

3-Ацетат кетодиола (VI) (пиридин, $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{O}$, 20° С, 12 ч), т. пл. 155–157° С (из EtOH); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 255 нм ($\lg \epsilon$ 4,47); ИК (ν , см^{-1}): 3460 (ОН), 1745 (CH_3CO), 1650 ($>\text{C}=\text{C}<$), 1608, 1580 (аром.); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,42 (3H, с, 18- CH_3), 2,26 (3H, с, 3- CH_3COO), 3,68 (1H, с, 14-ОН), 5,04 (1H, м, 11-H), 6,82–6,9 (м, аром. H).

Метилирование кетодиола (VI). Смесь 100 мг кетодиола (VI), 75 мг K_2CO_3 и 2 мл CH_3I в 8 мл ацетона кипятили 7 ч и после обычной обработки получили 80 мг (80%) 3-метокси-8 α -эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-14 β -окси-17-она (III), т. пл. 163–165° С (из EtOH), не дает депрессии т. пл. с заведомым образцом [2].

При метилировании кетодиола (VI) с помощью диметилсульфата в щелочной среде происходит дегидратация, в результате чего образуется 3-метоксиэстра-1,3,5(10),8(9),14(15)-пентаен-17-он (VII), т. пл. 108–109° С (из EtOH) [3].

Восстановление 8 α -эстра-1,3,5(10),9(11)-тетраен-3,14 β -диол-17-она (VI). Смесь 3,9 г кетодиола (VI) и 7 г NaBH_4 в 150 мл THF перемешивали

вали 4 ч при 40° С. После обычной обработки и кристаллизации из ацетона получили 3,5 г (89%) 8 α -эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-3,14 β ,17 α -триола (XII), т. пл. 228–230° С (из CH₃OH); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 272 нм (lg ϵ 4,47); ИК (ν , см⁻¹): 3430 (ОН), 3245 (ОН), 1640 (>C=C<), 1605, 1585 (аром.); масс-спектр, m/z : 286 (M^+), 268 ($M-18$)⁺, 227, 173, 172, 157, 147, 145, 130; ¹H-ЯМР (C₅D₅N, δ , м.д.): 1,46 (3H, с, 18-CH₃), 3,58 (1H, с, C14-OH), 4,86 (1H, т, ΔW 1/2 16 Гц, 17 β -H), 5,23 (1H, с, 3-OH), 7,06; 7,2 (аром. H).

Восстановление эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-3,14 β -диол-17-она (X). Восстановление NaBH₄ кетодиола (XI) в описанных выше условиях приводит к получению с выходом 93% эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-3,14 β ,17 α -триола (XII), т. пл. 225–227° С (из CH₃OH), идентичного продукту, полученному при восстановлении кетодиола (VI).

Метилирование триола (XII). Смесь 4,5 г триола (XII), 19 г K₂CO₃, 75 мл CH₃I и 350 мл ацетона кипятили при перемешивании 14 ч. После обычной обработки и промывки холодным эфиром получили 2,7 г (47%) 3-метилового эфира (XIII), т. пл. 165–168° С. Продукт неустойчив и при кристаллизации легко дегидратируется. По данным ТСХ и ГЖХ, он индивидуален. УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 278 нм (lg ϵ 4,13); ИК (ν , см⁻¹): 3490 (ОН), 3185 (ОН), 1640 (>C=C<), 1608, 1570 (аром.); масс-спектр, m/z : 300 (M^+), 282 ($M-18$)⁺, 267 ($M-33$)⁺, 264 ($M-36$)⁺, 255, 241, 227, 211, 200, 178, 165, 152, 141, 128, 115, 91.

17 α -ацетат 3-метилового эфира (XIII), т. пл. 150–152° С (из CH₃OH). УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 275 нм (lg ϵ 4,2); ИК (ν , см⁻¹): 3460 (ОН), 1745 (CH₃CO), 1650 (>C=C<), 1610, 1580 (аром.); ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ , м.д.): 1,36 (3H, с, 18-CH₃), 2,08 (3H, с, 17-OAc), 3,78 (3H, с, 3-OCH₃), 5,22 (1H, т, ΔW 1/2 18 Гц, 17 β -H), 6,68; 6,74; 7,08 (3H, аром.).

Восстановление метоксикетола (XI). К раствору 1,8 г метоксикетола (XI) в 120 мл абс. CH₃OH при перемешивании и температуре -40° С прибавляли в течение 30 мин 1,8 г NaBH₄, оставляли при 20° С на 30 мин и после обычной обработки получили 1,6 г (89%) метоксидиола (XIII), т. пл. 167–168° С, идентичного по т. пл. и данным ТСХ и ГЖХ образцу, полученному при метилировании триола (XII).

Дегидратация 17 α -ацетата метоксидиола (XIII). К раствору 50 мг 17 α -ацетата диола (XIII) в 1 мл метанола прибавляли 3 капли конц. HCl, нагревали 30 мин при 35–40° С и после обычной обработки и ТСХ на силикагеле в бензоле выделяли 35 мг (74%) 17 α -ацетата 3-метилового эфира эстра-1,3,5(10),9(11),14(15)-пептаена (XIV), т. пл. 149–151° С (из метанола); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 311 нм (lg ϵ 4,25); вещество не дает депрессии т. пл. с заведомым образцом [4] и идентично ему по ТСХ и ГЖХ.

Гидрирование кетодиола (VI). Раствор 1 г диола (VI) в 20 мл абс. THF гидрировали в присутствии 10% Pd/CaCO₃ при 745 мм и 22° С. В течение 1 ч поглотилось 42 мл H₂ (~50%) и гидрирование прекратилось. Полное поглощение H₂ (87 мл) проходило только при многократном добавлении катализатора в течение ~28 ч. После обычной обработки и отгонки растворителя остаток хроматографировали препаративно на пластинках с незакрепленным слоем Al₂O₃ (проявление смесью бензол-эфир, 2:1). Из верхней зоны выделили 0,1 г (10%) 8-изоэстрола (XV), т. пл. 253–255° С (из CH₃OH); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 282, 288 нм (lg ϵ 3,55; 3,5); масс-спектр, m/z : 270 (M^+), 266, 252, 237, 213, 185, 172, 160, 146, 131, 127, 115, 106; не дает депрессии т. пл. с заведомым образцом [11].

Из нижней зоны выделили 0,77 г продукта с т. пл. 170–180° С. При перекристаллизации из EtOH получено 0,18 г (18%) эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-3,14 β -диол-17-она (X), т. пл. 240–242° С (из EtOH). УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 278 нм (lg ϵ 4,2); ИК (ν , см⁻¹): 3450 (ОН), 3270 (ОН), 1720 (>C=O), 1615 (>C=C<), 1590, 1510 (аром.); масс-спектр, m/z : 284 (M^+), 266 ($M-18$)⁺, 237, 226, 212, 198, 180, 164, 156, 151, 143, 127, 114; ¹H-ЯМР (C₅D₅N, δ , м.д.): 1,36 (3H, с, 18-CH₃), 3,72 (1H, с, 14-OH), 6,29 (1H, с, 3-OH).

Путем дробной кристаллизации из CH₃OH из маточных растворов после выделения кетодиола (X) получили 0,27 г (27%) 14 β -окси-8-изоэстрола (XVI), т. пл. 256–258° С (из CH₃OH); УФ: $\lambda_{\text{макс}}$ 280 нм (lg ϵ 3,5); ИК (ν ,

см⁻¹): 3420 (ОН), 1725 (>C=O), 1615, 1580 (аром.); масс-спектр, *m/z*: 286 (*M*⁺), 268 (*M*-H₂O)⁺, 224, 217, 173, 170, 157, 146, 115, 107.

Аналогично из маточных растворов после выделения 8-изоэстрона (XV) получено 0,25 г (25%) 14β-окси-9-изоэстрона (XVIII), т. пл. 202–205° С (из CH₃OH); УФ: λ_{макс} 280 нм (lg ε 3,57), ИК (ν, см⁻¹): 3450 (ОН), 1725, 1610, 1580; масс-спектр, *m/z*: 286 (*M*⁺), 268 (*M*-18)⁺, 227, 213, 173, 147.

Метилирование 14β-окси-8-изоэстрона (XVI). Смесь 0,8 г кетодиола (XVI), 2,4 г K₂CO₃ и 3,2 мл CH₃I в 50 мл ацетона перемешивали 26 ч, постепенно повышая температуру до кипения и прибавляя несколько раз по 0,6 г K₂CO₃ и 1 мл CH₃I. После обычной обработки получили 0,7 г (84%) 3-метилового эфира 14β-окси-8-изоэстрона (XVII), образец имел двойную температуру плавления (175–176 и 180–181° С; из CH₃OH), не давая депрессии т. пл. с заведомым образцом [12].

3-Метокси-14β-оксиэстра-1,3,5(10), 8(9)-тетраен-17-он (XI). Смесь 5,2 г кетодиола (X), 12,5 г K₂CO₃ и 50 мл CH₃I в 250 мл ацетона кипятили при перемешивании 3 ч. После обычной обработки и хроматографии на силикагеле в системе бензол – эфир, 2 : 1, получили 3-метильный эфир (XI). Выход 4,5 г (83%), т. пл. 136–137° С (из CH₃OH), УФ: λ_{макс} 276 нм (lg ε 4,2); ИК (ν, см⁻¹): 3475 (ОН), 1725 (>C=O), 1610 (>C=C<), 1590, 1570 (аром.); масс-спектр, *m/z*: 294 (*M*⁺), 280 (*M*-H₂O)⁺, 241, 227, 213, 171, 165, 160, 152, 141, 128, 115, 91; ¹H-ЯМР (C₅D₅N, δ, м.д.): 1,36 (3H, с, 18-CH₃), 3,72 (3H, с, 3-OCH₃), 4,03 (1H, с, 14-ОН).

Метилирование 14β-окси-9-изоэстрона (XVIII). Смесь 1 г кетодиола (XVIII), 3 г K₂CO₃ и 4 мл CH₃I в 50 мл ацетона нагревали при перемешивании 6 ч и после обычной обработки и кристаллизации из CH₃OH получили 0,87 г (80%) 3-метилового эфира 14β-окси-9-изоэстрона (XIX), т. пл. 166–167° С (из CH₃OH); УФ: λ_{макс} 280, 286 нм (lg ε 3,2; 3,17); ИК (ν, см⁻¹): 3540 (ОН), 1730 (>C=O), 1610, 1590 (аром.); масс-спектр, *m/z*: 300 (*M*⁺), 282 (*M*-18)⁺, 227, 186, 160, 147, 115, 91; ¹H-ЯМР (C₅D₅N, δ, м.д.): 1,36 (3H, с, 18-CH₃), 3,78 (3H, с, 3-OCH₃).

Дегидратация метоксикетодиола (XIX). К охлажденному до -20° С раствору 0,1 г кетодиола (XIX) прибавляли раствор 0,7 мл SOCl₂ в 1 мл пиридина и перемешивали 2,5 ч при -20° С, затем прибавляли 10 г льда и экстрагировали бензолом и хлороформом. После отгонки растворителей получили 0,09 г 3-метокси-9-изоэстра-1,3,5(10),14(15)-тетраен-17-она (XXII) в виде масла, индивидуального по данным ГЖХ; УФ: λ_{макс} 282, 290 нм (lg ε 3,21; 3,18).

Гидрирование тетраенона (XXII). Раствор 80 мг соединения (XXII) в 20 мл этилацетата гидрировали в присутствии 30% Pd/CaCO₃ до поглощения 9 мл H₂. После обычной обработки получили 60 мг смеси, содержащей, по данным ГЖХ, 3-метильные эфиры 9,14-изоэстрона (XX) (93%) и 9-изоэстрона (XXI) (7%). Препаративной ТСХ на силикагеле в эфире было выделено 40 мг 3-метилового эфира 9,14-изоэстрона (XX) с т. пл. 105–107° С (из EtOH); масс-спектр, *m/z*: 284 (*M*⁺), 282 (*M*-2)⁺, 225, 199, 186, 160, 149, 97, идентичного по т. пл., масс-спектру и данным ГЖХ заведомому образцу [4].

3,14β-Диоксиэстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-17-он (X). Раствор 9 г кетодиола (VI) в 200 мл абс. THF гидрировали в присутствии 10% Pd/CaCO₃ до прекращения поглощения водорода (за 3 ч поглотилось 330 мл H₂ вместо 770 мл H₂ по теории). После обычной обработки и кристаллизации из спирта получили 5,6 г (62%) кетодиола (X), т. пл. 237–242° С, а из маточных растворов – 3,3 г (27%) 14β-окси-8-изоэстрона (XVI), т. пл. 252–254° С, идентичного заведомому образцу.

Гидрирование эстра-1,3,5(10), 8(9)-тетраен-3,14β-диол-17-она (X).

а. Раствор 1 г кетодиола (X) в 25 мл абс. THF гидрировали в присутствии 10% Pd/CaCO₃ до прекращения поглощения водорода. После обычной обработки и кристаллизации из CH₃OH получили 0,8 г 14β-окси-9-изоэстрона (XVIII) (80%), т. пл. 200–204° С, идентичного образцу, описанному выше. По данным ТСХ, в маточном растворе содержится до 2% 14β-окси-8-изоэстрона (XVI).

б. Раствор 700 мг кетодиола (X) в 30 мл абс. THF гидрировали в при-

сутствии 30% Pd/SrCO₃ до прекращения поглощения водорода (57 мл). После обычной обработки и хроматографирования на колонке с силикагелем получили 0,12 г (19%) 14β-оксидивалина (XXIII) (элюент — бензол), т. пл. 268–270° С (из CH₃OH); УФ: λ_{max} 269, 280, 292, 324, 338 нм (lg ε 3,79; 3,8; 3,64; 3,26; 3,32); ИК (ν, см⁻¹): 3430 (ОН), 3250 (ОН), 1720 (>C=O), 1630, 1580, 1515 (аром.); масс-спектр, m/z: 282 (M⁺), 264 (M-18)⁺, 236, 255, 211, 207, 197, 181, 165, 157, 152; ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1,44 (3H, с, 18-CH₃), 3,18 (1H, м, 14-ОН), 5,94 (1H, м, 3-ОН). При дальнейшем элюировании бензолом выделено 0,37 г (58%) 14β-окси-9-изоэстрона (XVIII), т. пл. 202–205° С (из CH₃OH), идентичного образцу, полученному при гидрировании кетодиола (VI) над 10% Pd/CaCO₃. Элюирование эфиром дало 0,15 г (23%) 14β-окси-8-изоэстрона (XVI), т. пл. 252–255° С (из CH₃OH), идентичного образцу, полученному при гидрировании кетодиола (VI).

Гидрирование 3-метоксиэстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-14β-ол-17-она (XI). Раствор 1 г метоксикетола (XI) в 20 мл абс. THF гидрировали в присутствии 10% Pd/CaCO₃ до окончания поглощения водорода. После обычной обработки и кристаллизации из CH₃OH получили 0,85 г (85%) 3-метилового эфира 14β-окси-9-изоэстрона (XIX), т. пл. 165–167° С, идентичного заводскому образцу. Маточный раствор, по данным ГЖХ, содержал около 8% 3-метилового эфира 14β-окси-8-изоэстрона (XVII).

Гидрирование эстра-1,3,5(10),8(9)-тетраен-3,14β, 17α-триола (XII). Раствор 1,1 г триола (XII) в 25 мл абс. THF гидрировали в присутствии 30% Pd/CaCO₃ до прекращения поглощения водорода. После обычной обработки и колоночной хроматографии на силикагеле получили 8-изоэстра-3, 17α-диол (XXIV) (элюция смесью бензол — эфир, 9 : 1), выход 0,6%, т. пл. 215–219° С (из ацетона); масс-спектр, m/z: 272 (M⁺), 254 (M-H₂O)⁺, 228, 213, 199, 186, 172, 160, 158, 146, 115, 91. Элюция смесью бензол — эфир, 4 : 1, дала 0,22 г (20%) 14β-окси-8-изоэстра-3,17α-диола (XXVI), т. пл. 250–256° С, не дает депрессии т. пл. в пробе смешения с образцом, полученным при деметилировании метоксидиола (IV). Дальнейшая элюция смесью бензол — эфир, 4 : 1, привела к 0,5 г (45%) 14β-окси-9-изоэстра-3,17α-диола (XXV), т. пл. 210–212° С (из ацетона), ИК (ν, см⁻¹): 3555, 3480, 3150 (ОН), 1610, 1500, 1470 (аром.); масс-спектр, m/z: 288 (M⁺), 270 (M-H₂O)⁺, 252 (M-2H₂O)⁺, 237 [M-2H₂O-Si₃]⁺, 213, 173, 160, 147, 138, 116, 97, 91.

Окисление триола (XXV). Смесью 100 мг триола (XXV) и 100 мг CrO₃ в 2,5 мл абс. пиридина оставляли на 16 ч при 20° С и после обычной обработки получили 45 мг кетола (XVIII), т. пл. 200–203° С (из CH₃OH), идентичного образцу, полученному при гидрировании соединения (VI).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лайшев А. О., Кошоев К. К., Сенявина Л. Б., Жебелева Л. П., Апанченко С. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1975, № 5, с. 1158–1163.
2. Zakharychev A. V., Hora I., Ananchenko S. N., Torgov I. V. Tetrahedron Lett., 1966, № 30, p. 3585–3590.
3. Ananchenko S. N., Torgov I. V. Tetrahedron Lett., 1963, № 23, p. 1553–1558.
4. Платонова А. В., Апанченко С. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1974, № 7, с. 1581–1586.
5. Djerassi C., Wilson J. M., Budzikiewicz H., Chamberlin J. W. J. Amer. Chem. Soc. 1962, v. 84, p. 4544–4552.
6. Wulfson N. S., Zaretskii V. I., Sadovskaya V. L., Zakharychev A. V., Ananchenko S. N., Torgov I. V. Tetrahedron, 1967, v. 23, p. 3667–3682.
7. Schubert G., Ponsold K. Pharmazie, 1979, v. 34, p. 323–325.
8. Платонова А. В., Лайшев А. О., Апанченко С. Н., Торгов И. В. Биооргани. химия, 1982, т. 8, № 4.
9. Коул А. Р. Г. В кн.: Установление структуры органических соединений физическими и химическими методами / Ред. Вайсберг А. Кн. 1. М.: Химия, 1967, с. 158–203.
10. Захарычев А. В., Лиманов В. Е., Апанченко С. Н., Платонова А. В., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1963, № 9, с. 1701.
11. Леонов В. Н., Апанченко С. Н., Торгов И. В. Докл. АН СССР, 1961, т. 138, № 2, с. 384–386.
12. Захарычев А. В., Гора П., Абу-Мустафа Э., Апанченко С. Н., Торгов И. В. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1970, № 6, с. 1351–1355.

Поступила в редакцию
21.X.1981

A STUDY ON STEREOCHEMISTRY OF HYDROGENATION OF 9(11)-
AND 8(9)-DOUBLE BONDS IN 14 β -HYDROXYESTRATETRAENES

PLATONOVA A. V., LAILIEV A. O., ANANCHENKO S. N., TORGOV I. V.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

The synthesis has been described of racemic 8 α ,9 α - and 8 β ,9 β -estra-1,3,5(10)-triene-3,14 β -diol-17-ones, corresponding 17 α -ols, and 14 β -hydroxyequilenine. In contrast to 3-methoxy-14 β -hydroxyestra-1,3,5(10),9(11)-tetraene-17-one, the 9(11)-double bond in the respective 3-hydroxyketol easily migrates to the 8(9)-position both on storage and in the course of 17-keto group reduction. Reduction of this group in 3,14 β -dihydroxyestratriene derivatives with NaBH₄ proceeds strictly stereospecifically yielding corresponding 17 α -alcohols. Hydrogenation of 9(11) double bond in the 3-hydroxyketol derivatives with the formation of 8 α ,9 α -compounds is accompanied with migration of 9(11)-double bond into the 8(9)-position. Hydrogenation of 8(9)-double bond in the series of estra-1,3,5(10),8(9)-tetraene-3,14 β -diol-17-one derivatives proceeds stereospecifically to form the 8 β ,9 β -series compounds. Hydrogenation of the corresponding 17 α -ol gives rise to isomers of both 8 α ,9 α - and 8 β ,9 β -series.