

УДК 547.171+547.216+547.311.2

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Академик АН БССР А. А. АХРЕМ, Т. А. ТИМОЩУК, Д. И. МЕТЕЛИЦА

КИНЕТИКА ЭПОКСИДИРОВАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА И 3-АЦЕТАТА ХОЛЕСТЕРИНА ПЕРОКСОКОМПЛЕКСОМ МОЛИБДЕНА (VI)

Пероксокомплексы молибдена $\text{MoO}(\text{O}_2)_2\text{L}_1\text{L}_2$, где L_1 и L_2 — лиганды, успешно применяются в качестве эпоксилирующих агентов в реакциях с олефинами (¹, ²). Цель нашего исследования — изучение кинетики и стереохимии эпоксидирования холестерина и его 3-ацетата комплексом $\text{MoO}(\text{O}_2)_2 \cdot$ гексаметилфосфотриамид.

Комплекс $\text{MoO}(\text{O}_2)_2 \cdot$ ГМФТА синтезирован нами по методике (¹). Отсутствие воды в координационной сфере комплекса подтверждено и.к. спектрами, снятыми на приборе UR-20. В опытах применяли холестерин, перекристаллизованный из этилового спирта, и 3-ацетат холестерина, полученный ацелированием холестерина уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре. Перекристаллизованный из ацетона 3-ацетат холестерина имел т. пл. 114—114,5° (³). Все опыты проводили в дихлорэтане, очищенном по стандартным методикам, в интервале температур 55—70°. Из термостатированной трехгорлой колбы с мешалкой по ходу опыта отбирали пробы для анализа на содержание комплекса и продуктов реакции. Содержание комплекса устанавливали иодометрическим титрованием: одна молекула комплекса содержит два атома активного кислорода, что соответствует 4 эквивалентам тиосульфата при титровании. Реакцию окисления стероидов характеризовали начальными скоростями расходования комплекса W_0 (мол/л·сек.).

Начальные скорости окисления обоих субстратов пероксокомплексом прямо пропорциональны его концентрации в диапазоне 0,005—0,040 мол/л (см. рис. 1). На рис. 2 показана зависимость W_0 от концентрации обоих субстратов, носящая линейный характер в широком диапазоне концентраций 0,02—0,40 мол/л. Влияние температуры на скорость окисления холестерина пероксокомплексом было изучено в интервале 55—70°. На рис. 3 представлена температурная зависимость бимолекулярной константы скорости, из которой вычислена энергия активации реакции, равная 23,0 ккал/мол.

Субстраты и продукты их превращения разделяли методом т.с.х., на силикагеле (пластинки 13×18 см, Silica Gel Woelm) в системе ацетон — гексан 1 : 3 по объему. После разделения субстраты и образовавшиеся из них эпоксиды экстрагировали из геля и количество их определяли по цветной реакции Либермана — Буркхарда (³) на фотоэлектроколориметре ФЭК-56М. Главным продуктом окисления 3-ацетата холестерина является его 5,6-эпоксид в виде смеси α - и β -изомеров, кроме которого образуются еще два продукта реакции. Для идентификации образующийся эпоксид сравнивали с синтезированным из 3-ацетата холестерина по его реакции с пербензойной кислотой (⁴). Идентичность эпоксидов, полученных по реакциям с пероксокомплексом и пербензойной кислотой, подтверждается не только т.с.х., но и спектрами п.м.р. обоих зарядов, записанными на приборе JNM-PS-100 фирмы Jeol (Япония), в растворе CCl_4 . Из спектров п.м.р. было рассчитано соотношение эномеров по площади пиков, соответствующих резонансному поглощению протонов при C_6 -атоме (2,8 м.д. для 5 α ,6 α -окиси и 3,0 м.д. для 5 β ,6 β -окиси) (⁵, ⁶).

При окислении холестерина помимо эпоксида образуются еще три продукта. Данные т.с.х. и сравнение их с литературными сведениями (7) позволяют предположить, что эти продукты образуются в результате атаки 3-ОН-группы и наиболее реакционноспособных С—Н-связей при атомах С—20 и С—25. Выходы эпоксидов приведены в табл. 1.

Кинетические данные (см. рис. 1 и 2) свидетельствуют о том, что реакция пероксикомплекса с обоими субстратами является бимолекулярной и происходит с холестерином почти в 6 раз быстрее, чем с его ацетатом. Как

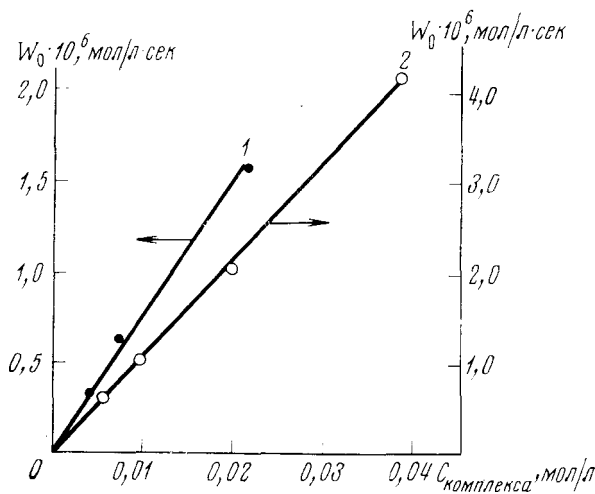


Рис. 1. Влияние концентрации пероксикомплекса на скорость его расходования в реакции с холестерином (1 — $C_0=0,02$ моль/л) и ацетилхолестерином (2 — $C_0=0,10$ моль/л) при 70°C .

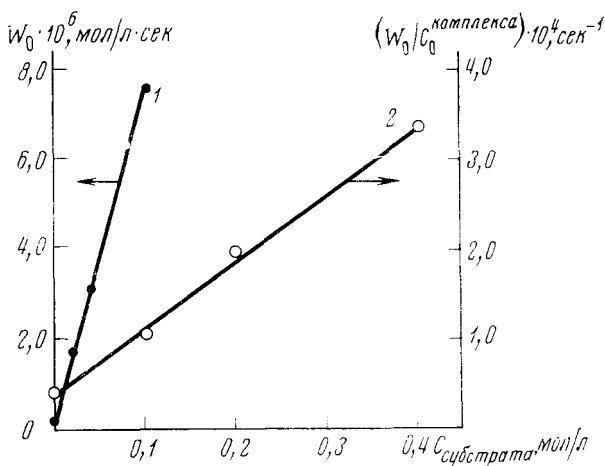


Рис. 2. Зависимость скорости расходования пероксикомплекса от концентрации холестерина (1) и ацетилхолестерина (2) при 70° , $C_0^{\text{компл.л}}=0,02$ моль/л.

следует из данных табл. 1, в равных условиях выход эпоксида холестерина существенно ниже выхода окиси 3-ацетата холестерина. Следовательно, пероксикомплекс с большой скоростью реагирует по 3-ОН-группе холестерина. Из обоих субстратов преимущественно образуется α -окись. Реакция пероксикомплекса более стереоспецифична, чем реакция пербензойной кислоты с теми же субстратами (в этом случае α - и β -изомеры образуются в соотношении 1:1) (3).

Ранее нами была показана высокая селективность пероксокомплекса в реакции эпоксицирования аллилового спирта (8). Снижение селективности пероксокомплекса при его взаимодействии со стероидами связано с изменением механизма реакции. Аллиловый спирт образует промежуточный комплекс с пероксокомплексом молибдена и лимитирующей стадией образования глицидола является распад этого комплекса с константой скорости $2,40 \cdot 10^3 \cdot \exp(-18330/RT)$ сек⁻¹. Снижение нуклеофильности двойной связи и стерические препятствия при переходе от аллилового спирта к стерои-

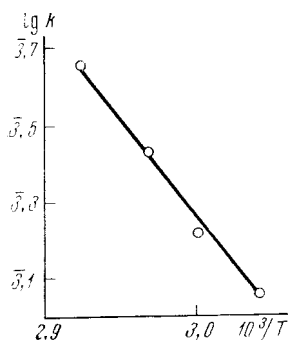


Рис. 3

Рис. 3. Температурная зависимость константы скорости реакции пероксокомплекса (0,02 мол/л) и холестерина (0,10 мол/л)

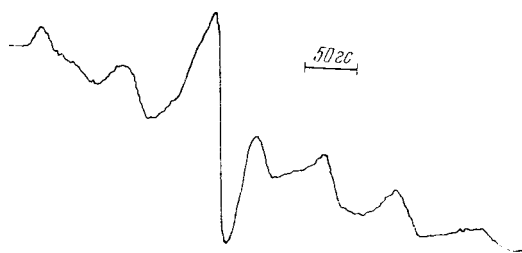
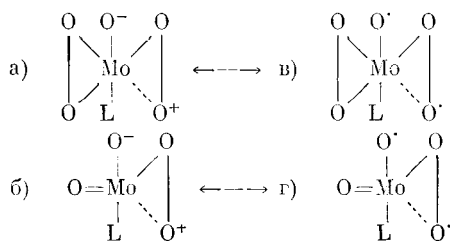


Рис. 4

Рис. 4. Спектры э.п.р. реакционной смеси (0,02 мол/л комплекса + 0,02 мол/л холестерина, 70° С) при 77° К

дам приводят к тому, что промежуточный комплекс стероидов и окислителя кинетически не проявляется в широком диапазоне концентраций субстратов (см. рис. 2): стероиды и пероксокомплекс реагируют по бимолекулярной реакции, в которой наряду с двойной связью атакуются другие наиболее реакционноспособные центры. В ходе реакции стероидов с пероксокомплексом с самого начала образуются и параллельно накапливаются несколько продуктов. С—Н-связи при атомах С-20 и С-25, а также 3—ОН-группа могут реагировать в наших условиях только с радикалами или с радикалоподобными частицами. Поэтому можно предположить следующие атакующие частицы:



Каждая из этих частиц может передать атом кислорода субстрату при атаке двойной связи, а частицы в и г — радикалы — могут атаковать С—Н-связи. Наличие радикальных стадий в реакции холестерина с пероксокомплексом было подтверждено спектрами э.п.р., снятыми при 77° К после замораживания реакционной смеси жидким азотом (прибор Varian E-12). Как следует из рис. 4, спектр э.п.р. принадлежит нескольким радикалам. При размораживании ампул с реакционной смесью сигналы э.п.р. исчезают.

Если нуклеофильность двойной связи велика, то частицы а, б, в, г могут образовать комплекс с субстратом и передать ему атом кислорода, как это имеет место при взаимодействии аллилового спирта с пероксокомплексом

Таблица 1

Окисление холестерина и 3-ацетата холестерина пероксиокомплексом молибдена в дихлорэтано при 70° (120 мин., начальная концентрация субстратов 0,08 мол/л)

Субстрат	Комплекс, мол/л	Прореаг. субстрата, мол/л	Прореаг. комплекса, мол/л	Эпоксид, мол/л	Выход в % к прореагировавшему субстрату
Холестерин	0,09	0,06	0,06	0,01	1,67 α-окись 60 β-окись 40
3-ацетат холестерина	0,10	0,03	0,05	0,02	66,7 α-окись 62 β-окись 38

сом. При понижении нуклеофильности двойной связи, наряду с атакой по ней, радикалы взаимодействуют также с наиболее слабыми С—Н-связями. Образованию промежуточного комплекса окислителя и субстрата могут также препятствовать стерические затруднения. Таким образом, критерием селективности действия пероксосоединения может быть образование промежуточного комплекса окислителя и субстрата при взаимодействии перекисного кислорода с двойной связью субстрата.

Институт биоорганической химии
Академии наук БССР
Минск

Поступило
1 VII 1974

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ H. Mimoun, J. Seree de Roch, L. Sajus, Bull. Soc. chim. France, 1969, 1981.
² H. Mimoun, J. Seree de Roch, L. Sajus, Tetrahedron, v. 26, 37 (1970). ³ Л. Физер, М. Физер, Стероиды, М., 1964, стр. 55, 67, 204. ⁴ L. Ružicka, W. Bosshardt, Helv. chim. acta, v. 20, 244 (1937). ⁵ A. D. Cross, J. Am. Chem. Soc., v. 84, 3206 (1962). ⁶ K. Tori, T. Komeno, T. Nakagawa, J. Org. Chem., v. 29, 1136 (1964). ⁷ А. А. Ахрем, А. И. Кузнецова, Тонкослойная хроматография, «Наука», 1964. ⁸ А. А. Achrem, Т. А. Timoschtschuk, D. I. Metelitz, Tetrahedron, v. 30 (1974).