

УДК 547.324.1

# РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ И КОНФОРМАЦИЯ СИСТЕМ С ТРЕХЧЛЕННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ, СОПРЯЖЕННЫХ С НЕНАСЫЩЕННОЙ ГРУППИРОВКОЙ

*Камерницкий А. В., Турута А. М.*

На примере стероидных эпоксидов, азиридинов и эписульфидов с вицинальной ненасыщенной группировкой (кетонной и гидразонной) рассмотрены, систематизированы и обобщены реакции нуклеофильного раскрытия трехчленного цикла. Рассмотрено участие соседнего заместителя в структурной и стереохимической направленности таких реакций.

Библиография — 107 наименований.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1516
II. Эпимерные 16,17-эпокси-20-кетостероиды в реакциях раскрытия цикла	1517
III. 16,17 $\alpha$ -Эпимино-20-кетостероиды и их N-ацетаты в реакциях раскрытия азиридинового цикла	1525
IV. 16,17 $\alpha$ -Эпитио-20-кетостероиды, реакционная способность, направленность раскрытия	1527
V. Участие гидразонного фрагмента в реакциях раскрытия 16,17-эпокси(эпимино, эпитио)-20-кетостероидов	1528
VI. Анализ факторов, управляющих раскрытием трехчленного цикла	1533

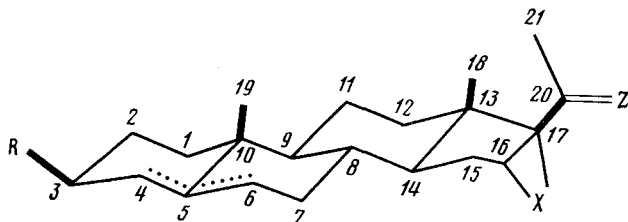
## I. ВВЕДЕНИЕ

В многочисленных обзорах, посвященных эпоксидам [1—5], азиридинам [6, 7], эписульфидам [8, 9], реакции трехчленных гетероциклов, сопряженных с кето- или другими ненасыщенными группировками, занимают лишь незначительное место [1, 7]. Общие положения химии трехчленных циклов зачастую неприменимы в предсказании направления раскрытия таких систем, а результаты реакций трудно предвидеть и объяснить в каждом конкретном случае [10]. Даже в относительно изученной области кетоэпоксидов не установлено четких корреляций между строением субстрата, реагента, условиями реакций и их направленностью: относительно механизма, наилучшим образом описывающего такие реакции, существует несколько точек зрения [3, 10, 11]. Априори можно предположить, что направление раскрытия этих систем будет определяться согласованным (либо конкурирующим) влиянием природы гетероцикла, соседней с ним ненасыщенной группы и их взаимным расположением (взаимодействием). Однако определение роли каждого из этих факторов при изучении конформационно лабильных систем, каковыми являются, например, алифатические эпокси(эпимино) кетоны, представляется практически безнадежной задачей. В самом деле, природа электронных взаимодействий между трехчленным циклом (эпоксидным, эпиминным, циклопропильным)<sup>1</sup> и соседней карбонильной группировкой обычно описывается как сопряжение, возникающее в результате орбитального перекрывания банановых связей трехчленного кольца и *p*-орбиталей карбонильной группы [12—14]. Вслед за предсказанием Уолша [13] о геометрических требованиях для такого взаимодействия Кромвель [12] показал, что максимальное сопряжение в таких системах достигается при параллельном расположении плоскостей карбонильной группы и трехчленного кольца и бисекторном расположении кетогруппы относительно трехчленного цикла. Естественно, поэтому, что вопрос о реакционной способности и направленности раскрытия гетероцикла должен рассматриваться во взаимосвязи с конформацией прилегающего участка молекулы.

<sup>1</sup> Эписульфиды, имеющие вицинальную ненасыщенную группу, являются неизученными до настоящего времени соединениями.

Настоящий обзор представляет попытку систематизации реакций раскрытия трехчленных циклов на примере конформационно жестких моделей стероидов, у которых боковая цепь, содержащая соседнюю с трехчленным циклом неопределенную группировку, способна к вращению вокруг связи C(17)—C(20)

$\beta$ -область (передняя сторона) молекулы



$\alpha$ -область (тыльная сторона) молекулы

X=O, NH, NAc, S    Z=O, NNHCO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>    R=OH, OAc,  $\Delta^5$ , O,  $\Delta^4$

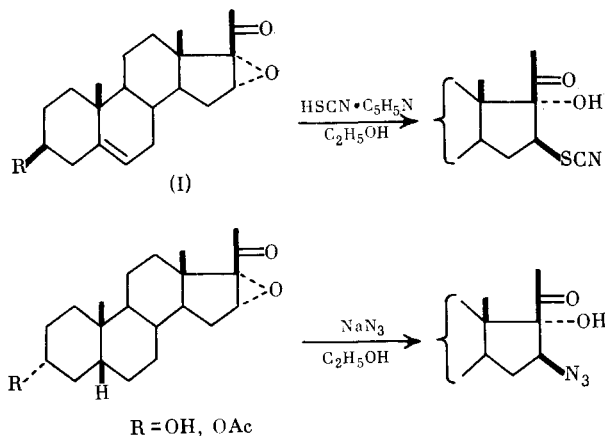
Однако, в силу структурных и электронных особенностей молекулы барьер вращения достаточно велик; в результате в зависимости от природы гетероцикла и ближайшего окружения она фиксирована в одной из преимущественных конформаций [15, 17]. Это позволяет на стереохимически достоверном материале по реакциям раскрытия таких систем проследить степень влияния перечисленных выше факторов на реакционную способность и направленность реакций.

## II. ЭПИМЕРНЫЕ 16,17-ЭПОКСИ-20-КЕТОСТЕРОИДЫ В РЕАКЦИЯХ РАСКРЫТИЯ ЦИКЛА

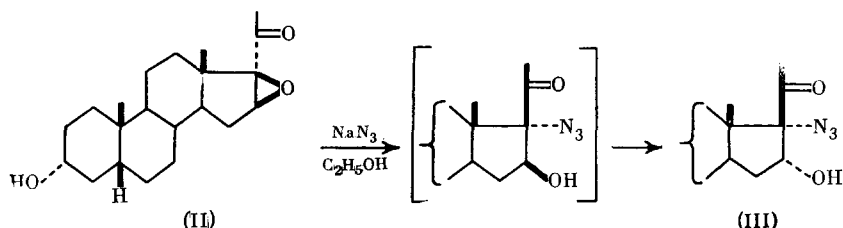
Среди обсуждаемых 16,17-гетерозамещенных 20-кетостероидов наиболее широко изучены лишь эпоксикетоны, на их примере отчетливо можно проследить, что структурная и стереохимическая направленность раскрытия цикла зависит от структуры окиси, природы реагента и условий реакций. Большинство изученных в этом ряду реакций раскрытия относятся к катализируемым кислотами реакциям нуклеофильного раскрытия. Исключение составляют реакции раскрытия 16,17-эпоксид-20-кетонных высоконуклеофильными реагентами или их аминолиз, с которых мы начинаем рассмотрение. В первом случае электрофильное содействие раскрытию оказывает сольватация окисного цикла протонами растворителя, во-втором — роль щелочного катализатора выполняет сам реагент.

### 1. Раскрытие в нейтральных условиях и аминолиз

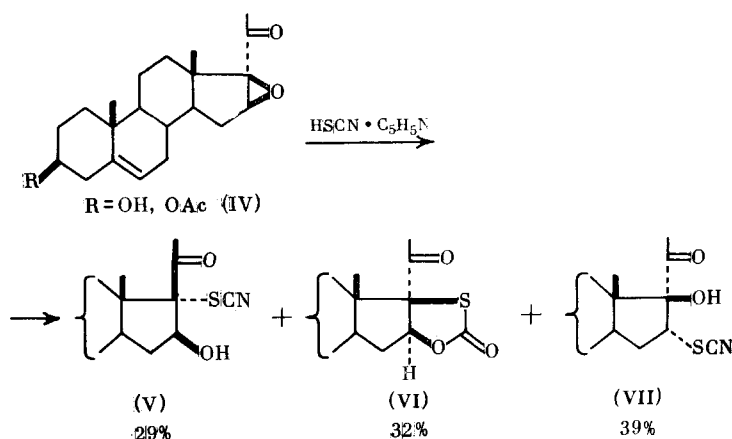
Реакции 16,17 $\alpha$ -эпоксид-20-кетостероидов (I) в нейтральной среде протекают с исключительным *транс*-раскрытием окисного цикла у наименее замещенного атома углерода [18—20].



Протонный растворитель, несомненно, принимает участие как сольвент, увеличивая скорость реакции, ибо в апротонной среде реакция, например, с тиоциановой кислотой не идет [19]. Аналогичные реакции 16,17 $\beta$ -эпоксидо-20-кетостероидов протекают с противоположной структурной избирательностью. Единственным продуктом азидолиза 16,17 $\beta$ -эпоксида (II) в идентичных условиях является продукт атаки азид-иона по третичному атому с вальденовским обращением; эпимеризация по атому C(16), по мнению авторов, является вторичным процессом [20].



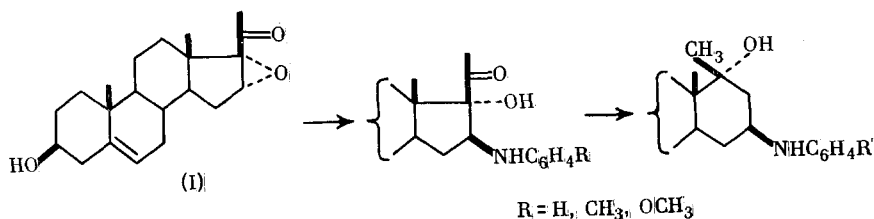
Реакция 16,17 $\beta$ -эпоксида (IV) с тиоциановой кислотой не столь избирательна [21, 22]. Тенденция к преимущественной, но не исключительной атаке по третичному центру сохраняется. Однако при этом образуются как продукты *транс*-, так и *цис*-раскрытия окиси (V) и (VI) с общим выходом 60—65% [21]. Атака по вторичному атому с образованием *транс*-тиоциангидрина (VII) имеет место в меньшей, но заметной степени ( $\sim 40\%$ ).



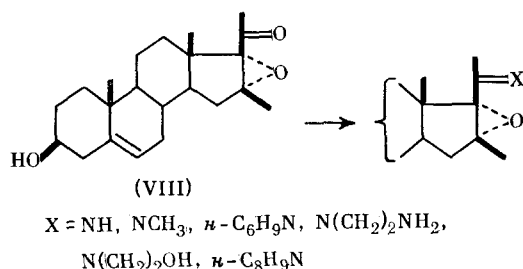
Эти, на первый взгляд, противоречивые результаты раскрытия 16,17 $\beta$ -эпоксидо-20-кетостероидов тиоциановой и азидоводородной кислотами согласуются, если предположить, что образование 17 $\alpha$ -азида (III) является следствием эпимеризации ретроальдольного типа [23] образующихся в реакционной среде не одного, как полагают авторы [20], а двух 17-азидов с  $\alpha$ - и  $\beta$ -конфигурацией азидной функции. Естественно, что такая эпимеризация завершается стабилизацией термодинамически более устойчивого изомера (III) с  $\beta$ -ориентацией 17-ацетильной группы.

В литературе отсутствуют сведения о реакциях аминолита 16,17 $\beta$ -эпоксидо-20-кетостероидов, а данные о структуре и конфигурации продуктов, полученных при раскрытии их 16,17 $\alpha$ -эпимеров аминами, суммированные в [24], весьма немногочисленны и противоречивы. К большинству ранних работ, в основном патентного характера, и указанию в них на образование 16-амино-17 $\alpha$ -окси-20-кетостероидов в реакциях с первичными и вторичными аминами [25—27] следует относиться критически, поскольку строение полученным продуктам приписывается без доказательства структуры. По данным авторов работ [24, 28, 29] раскрытие

окисного цикла 16,17 $\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов ароматическими аминами (анилином, *n*-толуидином, *n*-анизидином) протекает с *D*-гомоизомеризацией, предполагающей первоначальное образование 16 $\beta$ -амино-17 $\alpha$ -оксипрегнанов, попытки выделения которых оказались безуспешными.



Даже эти немногочисленные данные показывают, что в реакциях раскрытия 16,17 $\alpha$ -эпоксикетонных оснований атака нуклеофила направлена по вторичному центру из  $\beta$ -области молекулы. В случае, когда такая атака структурно запрещена, как, например, при взаимодействии 16 $\beta$ -метил-16,17 $\alpha$ -эпоксикетона (VIII) с аммиаком и первичными аминами, реакция протекает без затрагивания окисного цикла по 20-кетогруппе с отщеплением воды [30].

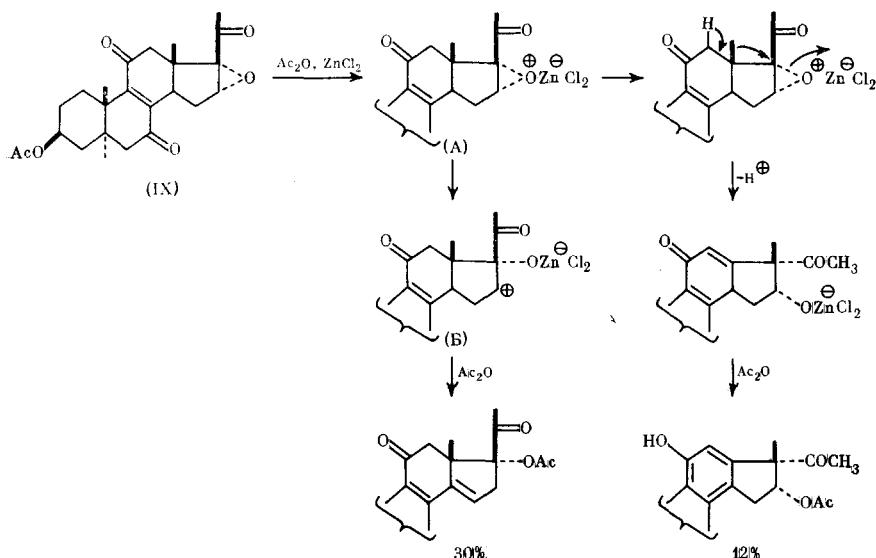


## 2. Катализируемые кислотами реакции раскрытия эпимерных 16,17-эпокси-20-кетостероидов

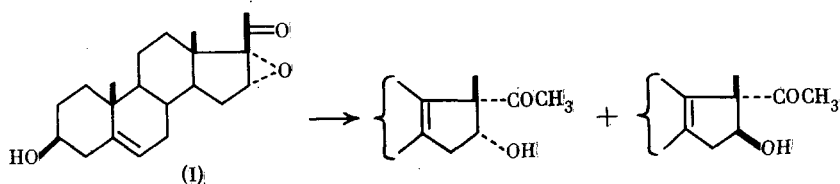
К этому типу реакций относятся рассмотренные ниже реакции раскрытия 16,17-эпокси-20-кетостероидов галогенводородными кислотами, катализируемые минеральными или кислотами Льюиса реакции присоединения  $H_2O$ ,  $HOAc$ ,  $CH_3OH$ ,  $HSAc$ ,  $HN_3$  и других реагентов. Число упоминаний в литературе о реакциях раскрытия этого типа чрезвычайно велико, однако сколько-нибудь полная картина структурной и пространственной направленности, за немногим исключением, не изучалась. В данном обзоре мы ограничимся имеющимися в литературе данными, включающими полный анализ состава реакционной смеси. Протонизация окисного цикла или комплексование с кислотой Льюиса является необходимой стадией рассматриваемых процессов [3]. Направление раскрытия окисного цикла зависит как от структуры, стереохимии исходной окиси, так и от нуклеофильности используемого реагента.

В катализируемых кислотами реакциях раскрытия 16-17 $\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов стремление к разрыву окиси по третичному центру в ближайшее к кетогруппе положение увеличивается пропорционально уменьшению нуклеофильности используемого реагента. При этом введение нуклеофила по атому C(17) наблюдается лишь в исключительных случаях и в весьма незначительной степени. Как правило, процесс стабилизации образующегося положительного центра завершается 1,2-миграцией угловой метильной группы. Так, в реакциях этого типа, протекающих со слабыми нуклеофилами, или в их отсутствие, стабилизация образующихся интермедиатов осуществляется за счет пе-

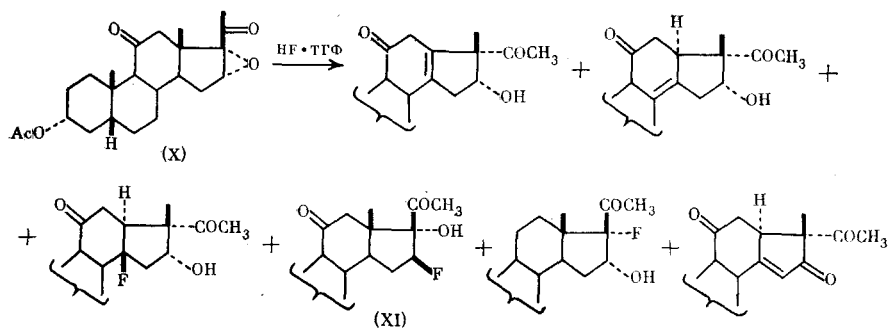
регруппировочных процессов с разрывом в основном С(17)—О- и, в меньшей степени, С(16)—О-связей [31], причем количество получающихся продуктов раскрытия, по всей видимости, может служить мерой стабильности образующихся интермедиатов. С этой точки зрения представляет интерес катализируемая  $\text{ZnCl}_2$  реакция 16,17 $\alpha$ -эпоксида (IX) с уксусным ангидридом [32], протекающая, по мнению авторов, двумя конкурирующими путями, один из которых включает перегруппировку Вагнера—Меервейна по синхронному механизму с выбросом протона от С(12) с последующей енолизацией и замещением хлористого цинка ацилий-ионом.



Альтернативное раскрытие интермедиата (А) дает 16-карбокатион (В), стабилизирующийся с выбросом протона от атома С(15) и последующей аллильной перегруппировкой  $\Delta^{15,16}$ -связи в сопряженное положение. По-видимому, относительное содержание продуктов, образующихся с разрывом С(17)—О- и С(16)—О-связей в этого типа реакциях в немалой степени зависит от структуры исходной окиси и используемого катализатора. Так, по данным [33] катализируемый  $\text{HClO}_4$  или  $\text{H}_2\text{SO}_4$  гидролиз 16,17 $\alpha$ -эпоксида (I) в метаноле протекает на 75—80% с перегруппировкой типа Вагнера—Меервейна, при этом образуется равновесная смесь эпимеров по атому С(16).

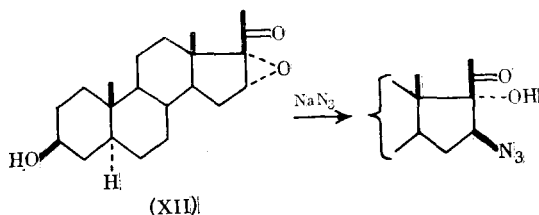


Близкой структурной направленностью отличается реакция эпоксида (X) с фтористым водородом, которая в отличие от реакций с другими галогеноводородными кислотами ( $\text{HI}$ ,  $\text{HBr}$ ) [34—36], протекает с разрывом С(17)—О-связи и завершается, как правило, миграцией ангулярной метильной группы [37]. Ожидаемый *транс*-фторгидрин (XI) образуется лишь с 2% выходом.

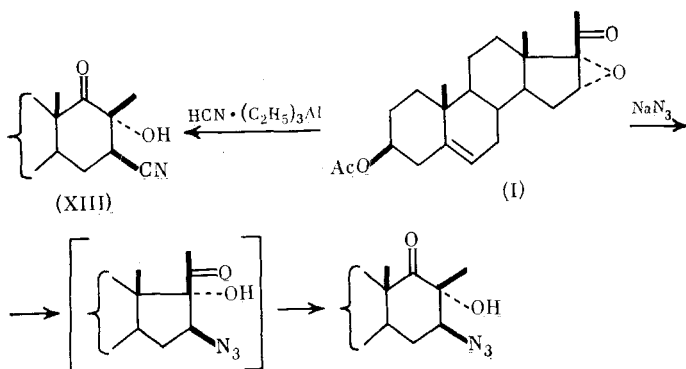


Наиболее широко используемое в практике раскрытие 16,17 $\alpha$ -эпоксикетонов бромисто(йодисто)водородными кислотами описывается как получение с выходом 30—70% продуктов *транс*-раскрытия с разрывом C(16)—O-связи и внедрением галогена в это положение [34—36].

Высокой стерео- и региоселективностью отличаются катализируемые кислотами реакции 16,17 $\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов с такими сильными нуклеофильными реагентами, как например, азид- и циан-ионы. По данным авторов работы [38] ход катализируемой H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> реакции эпоксида (XII) с NaN<sub>3</sub> в диметилсульфоксиде не отличается от описанной выше — в этаноле.

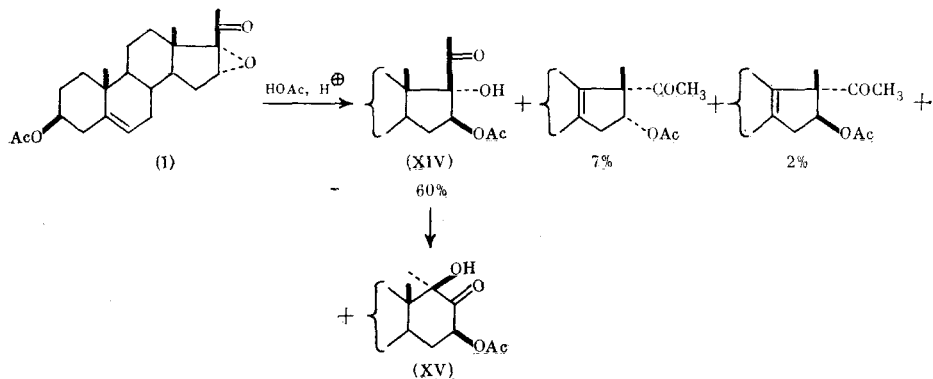


Эта же реакция воспроизведена в идентичных условиях на примере эпоксида (I) [39], однако конечному продукту приписана *D*-гомоструктура. Остается допустить, что отсутствие *D*-гомоизомеризации в предыдущем случае вызвано большей стабильностью кольца *D* в 5 $\alpha$ -стероидах. Такой же результат описан при раскрытии эпоксида (I) комплексом HCN(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>Al [40]; образование *D*-гомокетона (XIII) в этом примере не является неожиданным из-за льюисовской природы реагента

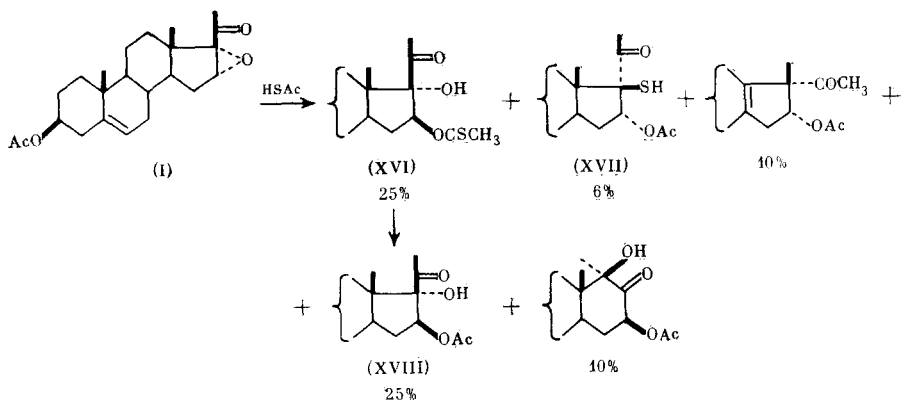


Уксусная и тиоуксусная кислоты, будучи достаточно сильными нуклеофильными реагентами, но значительно слабее, чем азидоводородная, тиоциановая, бромисто(йодисто)водородная кислоты, реагируют с окисным циклом 16,17 $\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов только при катализе минеральными кислотами. Для них, наряду с преимущественным

*транс*-раскрытием окиси по вторичному центру, характерен также разрыв С(17)—О-связи [41, 42]. Основным направлением раскрытия 16,17 $\alpha$ -эпоксидов уксусной кислотой является *транс*-атака по С(16)-атому с образованием 16 $\beta$ -ацетата (XIV), по-видимому, изомеризирующегося в *D*-гомокетон (XV) [41].

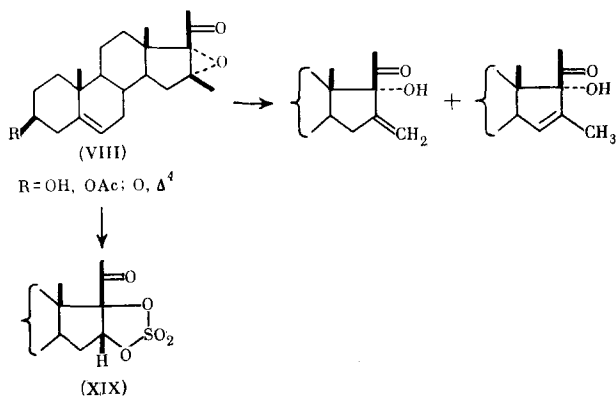


Разрыв С(17)—О-связи и последующая перегруппировка типа Вагнера—Меервейна наблюдается в значительно меньшей степени. Таким же остается общее направление катализируемой H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> реакции окиси (I) с HSAc в присутствии ингибиторов свободно-радикального присоединения [42]. Тиоуксусная кислота, реагируя в тионовой форме, атакует С(16)-атом, образуя 16-тионацетат (XVI), в условиях реакции, гидролизующийся в диацетат (XVIII).

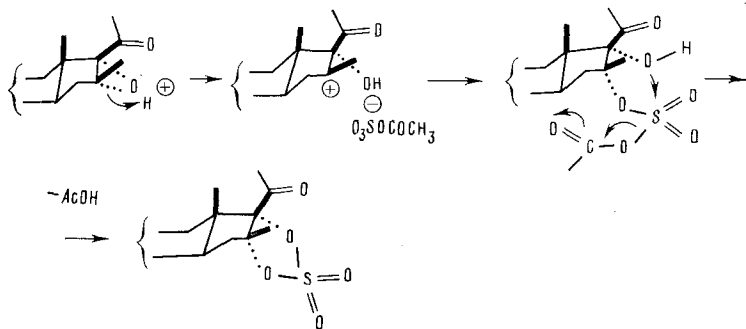


Характерной особенностью реакции является образование 17 $\beta$ -тиола (XVII), формально являющегося продуктом *транс*-раскрытия окиси сероводородом с атакой по третичному атому углерода. Нельзя не учитывать, однако, характерную для тиол-ионов способность присоединяться к карбонильной группе [3, 4, 3] и, следовательно, альтернативную возможность присоединения образующегося при разложении тиоуксусной кислоты сероводорода к кетогруппе с последующей внутримолекулярной атакой по атому С(17).

В реакциях раскрытия 16 $\beta$ -метил-16,17 $\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов кислыми реагентами в отличие от дезметильных окисей, как правило, не наблюдается внедрения нуклеофильного реагента: реакции завершаются образованием непредельных спиртов, соотношение которых меняется в зависимости от условий реакций (реагент, растворитель), а образование их рассматривается как результат стабилизации С(16)-карбокатиона за счет выброса одного из соседних протонов [44, 45]. Направление стабилизации в значительной мере определяется возможностью сольватации растворителем 16-центра.



Весьма интересна реакция получения  $16\alpha, 17\alpha$ -циклосульфатов (XIX) в условиях раскрытия  $16\beta$ -метилокси (VIII) олеумом в ледяной уксусной кислоте или смесью уксусного ангидрида и серной кислоты в уксусной, формально протекающая с *цис*-раскрытием окисного цикла и присоединением серного ангидрида [46]. Предлагаемый механизм постулирует разрыв  $\text{C}(16) - \text{O}$ -связи протонированной формы окиси ацетилсерной кислотой, по-видимому, образующейся при взаимодействии  $\text{Ac}_2\text{O}$  с  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . В силу пространственных затруднений со стороны метильной группы при  $\text{C}(13)$  подход ацетилсульфатного иона к  $\text{C}(16)$ -атому предпочтителен с тыльной стороны молекулы.

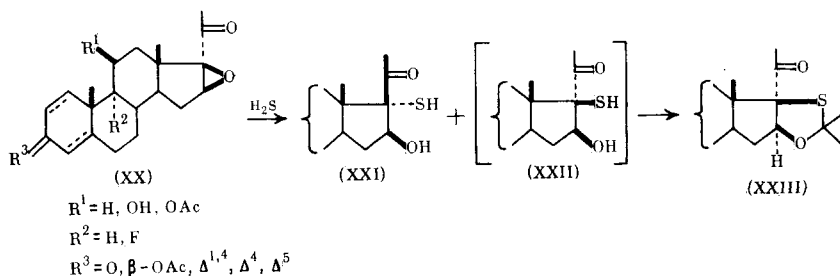


В образующемся интермедиате предполагается внутримолекулярное ацилирование свободной гидроксильной группы смешанным ангидридом серной и уксусной кислот с образованием циклического сульфата [44]. Легкость такой переэтерификации объясняется сближенным расположением вицинальных *цис*-заместителей в пятичленном кольце и имеет аналогию с хорошо известной  $17 \rightarrow 16$  ацильной миграцией [1].

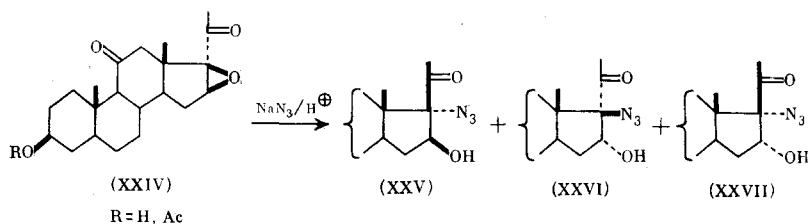
Структурная направленность раскрытия  $16, 17\beta$ -эпоксикетонов в меньшей степени подвержена влиянию условий реакции: все описанные в литературе катализируемые кислотами реакции раскрытия протекают региоспецифично с разрывом связи  $\text{C}-\text{O}$  у третичного атома углерода, ближайшего к карбонильной группе. Однако последующее поведение образующегося интермедиата зависит в немалой степени от условий реакции: использование кислотного катализатора и понижение нуклеофильности реагента способствует протеканию изомеризационных процессов с участием  $\text{C}(17)$ -центра. При взаимодействии с сильными нуклеофильными реагентами типа  $\text{HN}_3$  [20, 38, 47],  $\text{HBr}$  [48, 49] или  $\text{H}_2\text{S}$  [22, 50] стабилизация этого центра осуществляется исключительно за счет присоединения нуклеофильной частицы. *транс*-Раскрытие окиси по атому  $\text{C}(17)$  с внедрением нуклеофила с тыльной стороны молекулы является преимущественным, но не исключительным направлением реакций  $16, 17\beta$ -эпоксикетонов, для которых весьма характерно также присоединение нуклеофила по атому  $\text{C}(17)$  из  $\beta$ -области. Интересен стереохимический аспект реакций раскрытия эпокси-



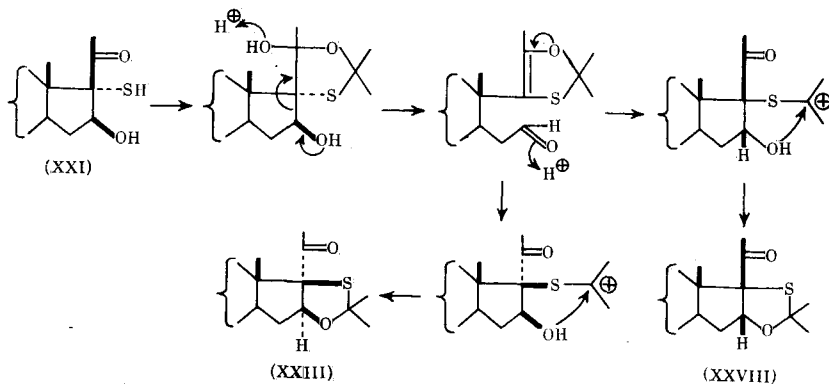
да (XX) сероводородом и азидом натрия. По данным авторов работ [22, 50] в катализируемой *n*-толуолсульфокислотой реакции эпоксида (XX) с  $H_2S$  в HOAc наряду с преимущественным продуктом *транс*-раскрытия — тиолом (XXI) образуется идентифицированный через ацетонид (XXIII) 16,17 $\beta$ -*цис*-изомер (XXII).



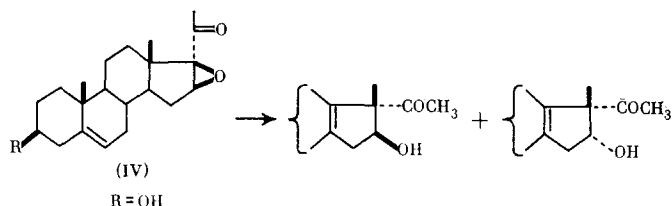
Реакция эпоксида (XXIV) с азидом натрия в присутствии  $H_2SO_4$  в диметилсульфоксиде протекает с образованием трех эпимерных азидов (XXV)—(XXVII), соотношение которых меняется в зависимости от времени реакции в сторону увеличения содержания 16,17 $\alpha$ -изомера (XXVII) [38].



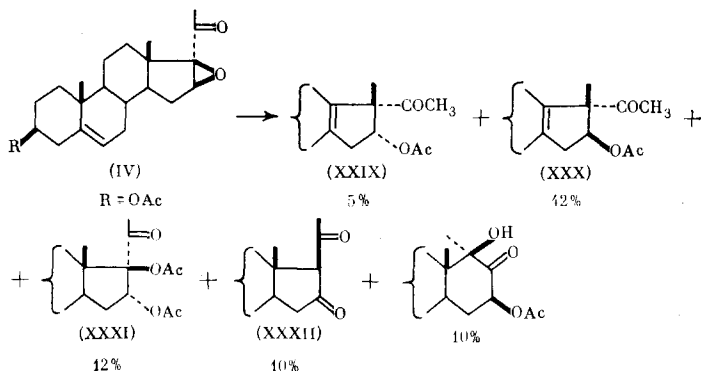
Авторы работ [22, 37] поддерживают точку зрения, согласно которой первоначально образуется 17 $\alpha$ -азидо(тиол)-16 $\beta$ -оксипродукт, изомеризующийся в условиях реакции по ретроальдольному механизму. Такое объяснение подтверждено экспериментально. Так, *транс*-тиол (XXI) конденсируется с ацетоном в присутствии кислоты, давая оксатиолан (XXVIII) и его эпимер (XXIII), образование которых может проходить следующим образом:



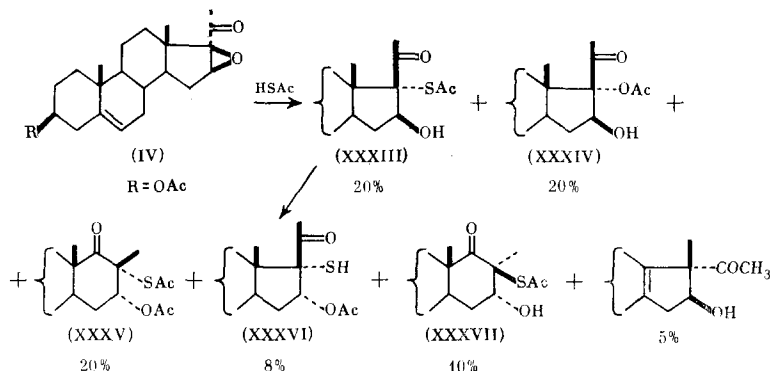
Эти данные, тем не менее, не исключают возможность непосредственной атаки тиолат- или азид-иона по атому С(17) с передней стороны молекулы. Тенденция к раскрытию окисного цикла по атому С(17) из  $\beta$ -области молекулы в катализируемых кислотами реакциях 16,17 $\beta$ -эпоксид-20-кетостероидов особенно отчетливо проявляется в реакциях гидролиза эпоксида (IV), протекающих исключительно с миграцией ангулярной метильной группы [33].



Такая же структурная направленность сохраняется в реакциях ацетолита  $\beta$ -эпоксида (IV). При этом, наряду с продуктами перегруппировки Вагнера—Меервейна (XXIX) и (XXX), получается *транс*-диацетат (XXXI), образование которого рассматривается путем нейтрализации образующегося 17-карбокатиона атаккой ацетат-иона из  $\beta$ -области молекулы, последующей эпимеризации и ацетилирования по C(16) [33].



Тиолацетат (тионацетат)-ион — более нуклеофильная частица, чем ацетат, и это влияет на результат реакции  $\beta$ -эпоксида (IV) с HSАс, где внедрение нуклеофила по атому C(17) с тыльной стороны молекулы является основным направлением реакции [51, 52]. *цис*-Изомер (XXXVI) — вторичный продукт эпимеризации первоначально образующегося 17 $\alpha$ -тиолацетата (XXXIII), а 17 $\alpha$ -ацетат (XXXIV) — вторичный продукт гидролиза образующегося в реакции 17 $\alpha$ -тионацетата.



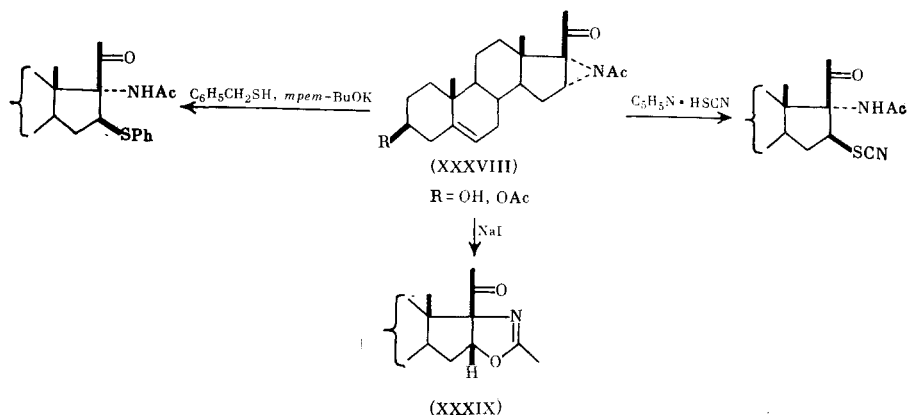
Образование *D*-гомоизомеров (XXXV) и (XXXVII), по-видимому, является следствием *D*-гомоаннулирования получающихся первичных продуктов раскрытия.

### III. 16,17-ЭПИМИНО-20-КЕТОСТЕРОИДЫ И ИХ N-АЦЕТАТЫ В РЕАКЦИЯХ РАСКРЫТИЯ АЗИРИДИНОВОГО ЦИКЛА

Химия 16,17-эпимино-20-кетостероидов не получила столь интенсивного развития, как химия 16,17-эпокси-20-кетостероидов. Из двух эпимерных 16,17-эпиминокетонов получен и исследован в реакциях раскрытия лишь 16,17 $\alpha$ -изомер [53—59]. Анализ имеющихся данных позволяет отметить, во-первых, низкую реакционную способность не только

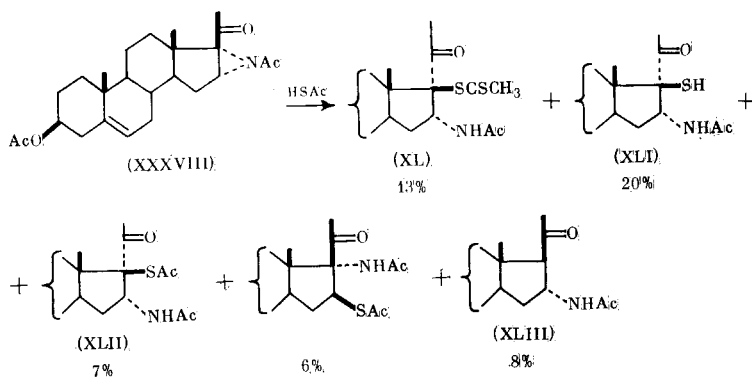
основных (NH), но и активированных<sup>2</sup> азиридинов в реакциях раскрытия; во-вторых, повышенную склонность 20-кетогруппы к реакциям нуклеофильного присоединения. Так, 16,17 $\alpha$ -эпимино-20-кетостероиды и их N-ацетаты инертны в условиях раскрытия (под действием H<sub>2</sub>O, HN<sub>3</sub>, HOAc, CH<sub>3</sub>OH) аналогичных эпоксидов, не реагируют с KSCN в HOAc [58], в более жестких условиях, в частности, при катализе минеральными кислотами, происходит исключительно перегруппировка типа Вагнера — Меервейна. 16,17 $\alpha$ -Ацетилэпимины реагируют только с такими нуклеофильными реагентами, как C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>SH [65, 56], C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N·HSCN [58], NaI [57].

Эти реакции протекают по пути, характерному для реакций биомолекулярного нуклеофильного замещения с разрывом исключительно C—N=связи при атоме C(16) и с обращением конфигурации у этого центра.



Образование 2'-метил[16,17 $\alpha$ -d] оксазолина (XXXIX) в реакции (XXXVIII) с NaI [39] следует, по-видимому, рассматривать как реакцию, протекающую с двойным вальденовским образованием: первоначальная атака йодид-иона по C(16) с последующим внутримолекулярным замещением йода внутренним нуклеофилом с тыльной стороны молекулы.

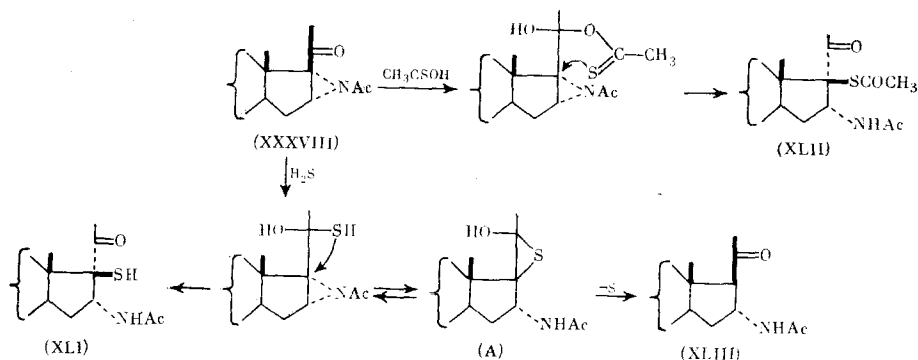
Реакция N-ацетилэпимины (XXXVIII) с HSAc протекает против общего правила ориентации и приводит к преимущественному разрыву третичной C(17)—N-связи.



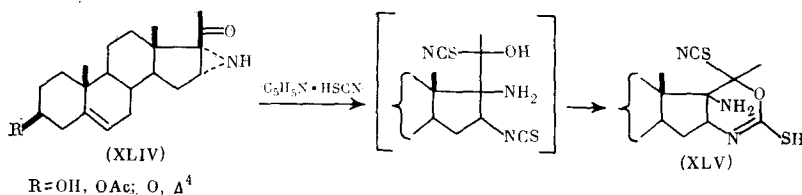
Формально ее можно было бы отнести к разряду катализированных кислотами реакций активированных азиридинов, которые, как отмече-

<sup>2</sup> Активированные азиридины имеют заместитель при азоте, способный к стабилизации отрицательного заряда, образующегося на азоте в переходном состоянии, когда это соединение реагирует с нуклеофилом [6].

но выше, протекают исключительно с разрывом C(17)—N-связи, завершающимся перегруппировкой Вагнера—Меервейна. В этом случае процесс стабилизации C(17)-центра должен привести не только к *транс*-присоединению тиолят(тиолацетат)-иона, но и к миграции углеродной метильной группы, что обнаружено не было. Наиболее приемлемое объяснение наблюдаемой аномалии [59] заключается в том, что наибольший частичный положительный заряд в молекуле N-ацетил-эпимина (XXXVIII) локализован на карбонильном C(20)-атоме, и это при общей инертности молекулы создает благоприятные условия для нуклеофильной атаки этого центра, причем реакционной формой является как тиоловая, так и тионовая форма тиюксусной кислоты.

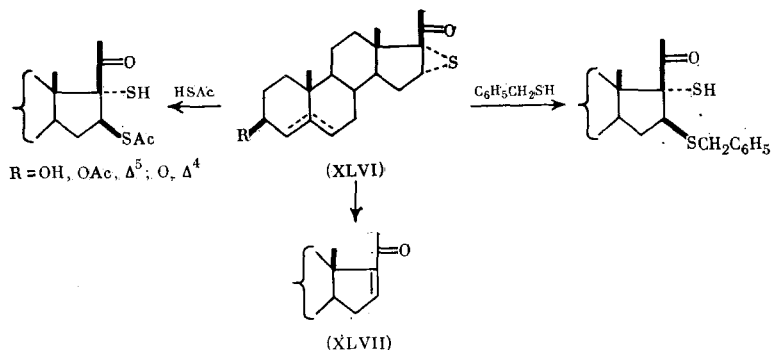


Предполагается, что последующая внутримолекулярная атака C(17)-атома с синхронным разрывом C(17)—N-связи приводит к амидам (XLI) и (XLII), первый из которых ацилируется в условиях реакции тионовой формой тиюксусной кислоты, давая соединение (XL). В рамках этой схемы образование амида (XLIII) представлено через промежуточный эписульфид (A), десульфурирующийся в кислых условиях. Этот механизм согласуется с уже упомянутой тенденцией  $\text{H}_2\text{S}$  присоединяться к карбонильной группе эпоксикетоноров [3], а также с обнаруженным для 16,17 $\alpha$ -эпиминов (XLIV) стремлением  $\text{HSCN}$  к атаке по кетогруппе с образованием (XLV) [60].



#### IV. 16,17 $\alpha$ -ЭПИТИО-20-КЕТОСТЕРОИДЫ, РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ, НАПРАВЛЕННОСТЬ РАСКРЫТИЯ

Эпитиокетоны, как класс соединений, практически не изучались, и мы не располагаем другими данными их физико-химических характеристик и химического поведения, кроме тех, которые получены на примере 16,17 $\alpha$ -эпитиокетостероидов в лаборатории авторов [61, 62]. По реакционной способности 16,17 $\alpha$ -эписульфиды [22, 61] занимают последнее место в сравнении с их кислород- и азотсодержащими аналогами. Они инертны в условиях раскрытия соответствующих 16,17 $\alpha$ -эпоксидов такими реагентами, как  $\text{HOAc}$ ,  $\text{HSCN}$ ,  $\text{HN}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$  [62]. Повышение температуры или времени реакции приводит к элиминированию серы с образованием енона (XLVII) и последующему присоединению нуклеофильного реагента к образующейся двойной связи.



Исключение составляют реакции эписульфида (XLVI) с HSAc и  $C_6H_5CH_2SH$ , протекающие по принципу *транс*-раскрытия цикла у менее замещенного C(16)-атома. Нуклеофильное десульфуривание эписульфида (XLVI) — процесс, конкурирующий с нуклеофильным раскрытием и в большинстве случаев преобладающий. В связи с этим следует отметить несколько моментов: а) катализ минеральной кислотой, а следовательно, протонизация эписульфидного цикла, не является обязательным условием протекания реакций элиминирования (в среде слабого нуклеофила —  $CH_3OH$ ,  $HOAc$  — эпителикетон (XLVI) устойчив в присутствии минеральной кислоты при  $20^\circ$ ; б) наличие в реакционной среде сильного нуклеофила способствует десульфуриванию даже в отсутствие минеральной кислоты ( $KSCN$  в  $C_2H_5OH$ ,  $\sim 80^\circ$ ); в) реакция десульфуривания в равной степени промотируется основанием. В отличие от эпокси(эпимино)кетонов для изомерных эпителикетонов (XLVI) не зафиксировано реакций, протекающих с разрывом C(17)—S-связи и стабилизацией образующегося электрофильного центра путем 1,2-миграции ангулярной метильной группы. По всей вероятности, если разрыв этой связи и происходит, то стабилизация молекулы достигается за счет элиминирования серы.

#### V. УЧАСТИЕ ГИДРАЗОННОГО ФРАГМЕНТА В РЕАКЦИЯХ РАСКРЫТИЯ 16,17-ЭПОКСИ(ЭПИМИНО, ЭПИТИО)-20-КЕТОСТЕРОИДОВ

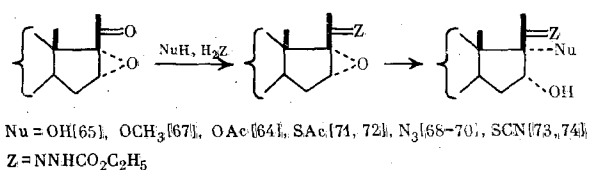
Известно, что при замене кетогруппы на гидразонный фрагмент резко возрастает реакционная способность  $\alpha$ -замещенных кетонов в реакциях элиминирования и замещения, протекающих обычно с сохранением конфигурации [63]. Это свойство гидразонов всесторонне изучено как с практической, так и с теоретической точек зрения в цикле исследований, проведенных в лаборатории авторов и посвященных участию гидразонного фрагмента в реакциях раскрытия окисного [64—84], эпиминного [85—95] и эписульфидного [62, 96] циклов 16,17-эпокси(эпимино, эпители)-20-кетостероидов. Обнаруженные при этом закономерности применены для направленной модификации стероидных соединений. Стереохимический аспект этого участия и механизм его подробно изучался на примере 16,17-эпоксикетонов, при этом рассмотрено влияние стереохимии исходной окиси на стереохимическую направленность раскрытия окисного цикла нуклеофильными реагентами [63, 97].

##### 1. Эпимерные 16,17-эпокси-20-кетостероиды

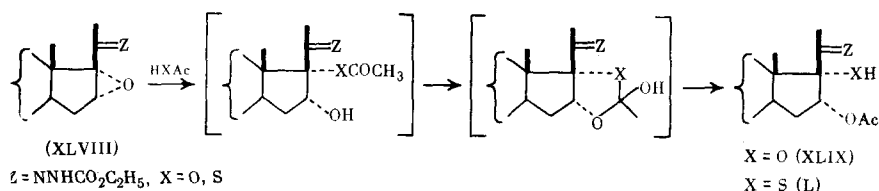
Присутствие в реакционной среде реагентов на карбонильную группу (гидразинов) резко меняет направление раскрытия 16,17-эпоксикетонов. Во всех случаях отмечено региоспецифичное *цис*-раскрытие цикла в ближайшее к гидразонной группе положение; общая реакционная способность системы к реакциям раскрытия заметно повышается. Гид-

разин принимает непосредственное участие в реакциях, присоединяясь по кетогруппе к стадии, предшествующей раскрытию окиси [75, 81, 83] и образуя 20-гидразон соответствующей окиси [64, 76—78]. При отмеченной общности структурной направленности раскрытия 20-гидразонов эпимерных 16,17 $\alpha$ -эпоксикетонов конечный результат реакций различен и зависит исключительно от стереохимии окисного цикла.

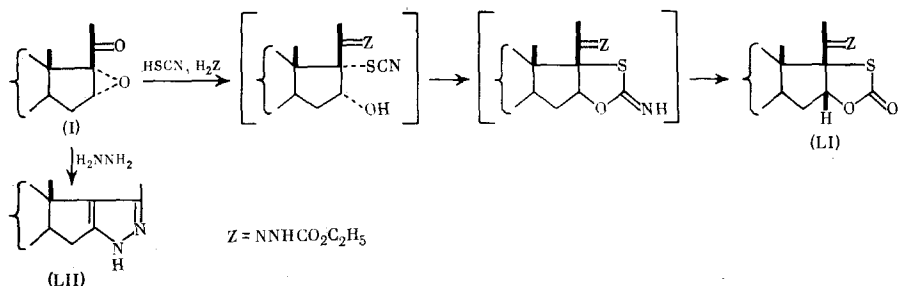
На схеме представлено общее направление раскрытия 16,17 $\alpha$ -эпоксидов в присутствии карбэтоксигидразина (КЭГ) и перечислены применявшиеся для этой цели реагенты. Все реакции протекают стерео- и региоспецифично с *цис*-раскрытием окисного цикла у третичного атома углерода и внедрением реагента с тыльной области молекулы.



*цис*-Расположение образующейся вицинальной группировки нередко способствует вторичному процессу циклизации с участием этих заместителей, частным случаем которой является ацильная миграция. Так, реакция эпоксида (I) с уксусной и тиоуксусной кислотами в условиях *цис*-раскрытия [64, 71, 72] дают 17 $\alpha$ -окси(тиол) 16 $\alpha$ -ацетаты (XLIX), (L), образующиеся по известному пути [97] через ортоэфирный интермедиат.

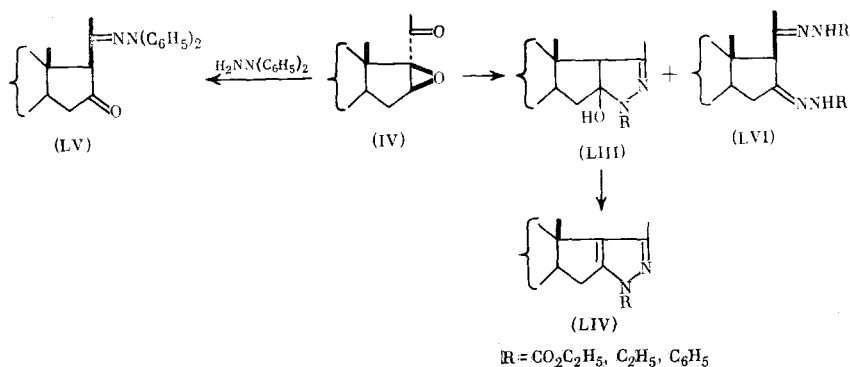


Аналогичная реакция гидразона (XLVIII) с HSCN завершается получением тиокарбоната (LI). Исключение из реакционной среды нуклеофильного реагента направляет реакцию 20-гидразонов 16,17 $\alpha$ -эпоксидов в сторону циклизации и образования пиразола (LII) [83].



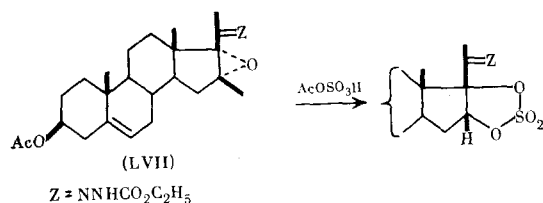
Такое направление реакции конкурирует с основным при взаимодействии (XLVIII) с HSAc [72].

При раскрытии 20-гидразонов эпимерных 16,17 $\beta$ -эпоксидов не наблюдается внедрения нуклеофильных реагентов. В этом случае доминирующим процессом становится внутримолекулярная циклизация, приводящая к оксипиразолину (LIII), элиминирующего воду с образованием пиразола (LIV) [78, 79].



Использование в качестве реагента на кетогруппу дифенилгидразина направляет процесс в сторону образования моногидразона дикетона (LV) [80, 84], при этом замена второй кетогруппы на гидразонный остаток не происходит из-за стерических затруднений. В некоторых случаях, как, например, в присутствии избытка КЭГ в реакции ацетоллиза 16,17 $\beta$ -эпоксида (IV), наряду с пиразолином (LIII) отмечено образование дигидразона (LVI) [78]. Полное элиминирование дейтерия в реакции *цис*-раскрытия 16-дейтерированной 16,17 $\beta$ -окиси (IV) уксусной кислотой в диоксане указывает на то, что эти реакции осуществляются с выбросом протона от атома С(16) и образованием  $\Delta^{16-16}$ -окисоединения, стабилизирующегося далее либо внутримолекулярной циклизацией с участием гидразонного фрагмента, либо кетонизацией [84].

Двутретичная 16 $\beta$ -метил-16,17 $\alpha$ -окись (VIII) — весьма интересный, но мало изученный объект в реакциях *цис*-раскрытия [46, 98, 99]. Оба примыкающих к эпоксиду заместителя, казалось бы, участвуя в дестабилизации образующихся при его раскрытии карбкатионов, должны способствовать разрыву эпоксидной связи в обоих направлениях. Тем не менее в катализируемых минеральными кислотами реакциях гидролиза и ацетоллиза гидразона эпоксида (LVII) отмечена инертность гетероцикла к реакциям раскрытия [98]. Более жесткие условия гидролиза и ацетоллиза неприменимы в случае 20-гидразонов окисей вследствие первоначально протекающей реакции омыления гидразонной группы. Пожалуй, единственной изученной реакцией раскрытия окисного цикла 16 $\beta$ -метильной окиси (LVII) является ее взаимодействие с ацетилсерной кислотой, формально протекающей в том же направлении, что и аналогичная реакция с 20-кето-16 $\beta$ -метил-16,17 $\alpha$ -окисью (VII) [46].

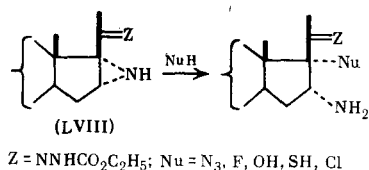


## 2. *цис*-Раскрытие 20-гидразонов 16,17 $\alpha$ -эпиминостероидов

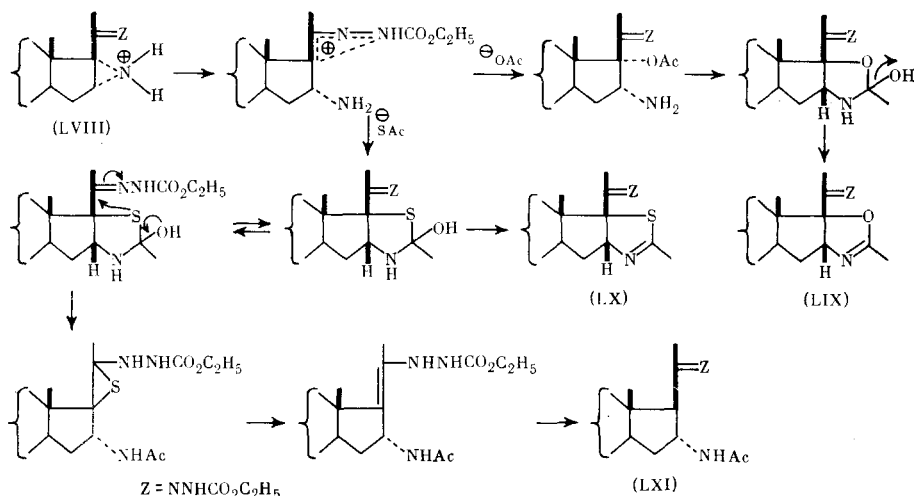
Синтетический аспект реакций *цис*-раскрытия существенно расширен на примере 16,17 $\alpha$ -эпимино-20-кетостероидов [85—95, 100, 101]. Для них независимо от наличия или отсутствия заместителя при азоте характерен ряд общих закономерностей в реакциях раскрытия: а) высокая реакционная способность, в несколько раз превышающая наблюдаемую для эпокси-аналогов; б) присоединение гидразина по кетогруппе в стадии, предшествующей раскрытию цикла; в) исключительная стерео- и региоспецифичность раскрытия цикла в соседнее с гидразонным фрагментом положение; г) протекание в условиях реакций вторичных процессов циклизации с участием образующейся 16,17 $\alpha$ -*цис*-группировки. Предложенный для 16,17-эпоксистероидов механизм *цис*-рас-

крытия распространен на реакции с участием 16,17 $\alpha$ -эпиминокетонов; наблюдаемые превращения объяснены с позиций этого механизма [100].

В реакциях 20-гидразона (LVIII) с такими реагентами, как HN<sub>3</sub> [90, 91, 94], HF [95], HCl [88], H<sub>2</sub>O [87], H<sub>2</sub>S [93] зафиксировано исключительное внедрение нуклеофильного реагента в  $\alpha$ -положение к гидразонному фрагменту с тыльной стороны молекулы и образование 20-гидразонов соответствующих продуктов *цис*-раскрытия гетероцикла.

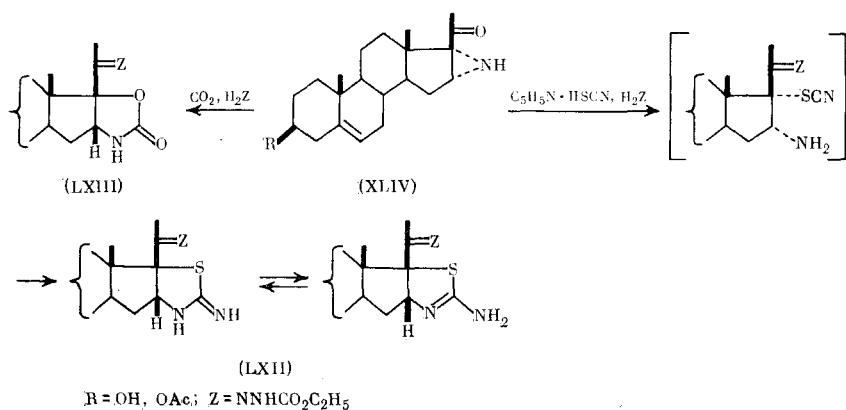


Атака ацетат(тиоацетат)-ионов по атому С(17) в реакциях эпимина (LVIII) с уксусной [85] и тиоуксусной [86] кислотами завершается циклизацией по ортоэфирному механизму с образованием соответственно 2'-метилоксазолина (LIX) и 2'-метилтиазолина (LX); элиминирование воды происходит в стадии образования ортоэфира.



Предполагается, что в реакции гидразона (LVIII) с HSAc стабилизация ортоэфирного интермедиата внутримолекулярной атакой серы по атому С(20) в соответствии с приведенной выше схемой приводит к образованию, наряду с тиазолином (LX), амида (LXI).

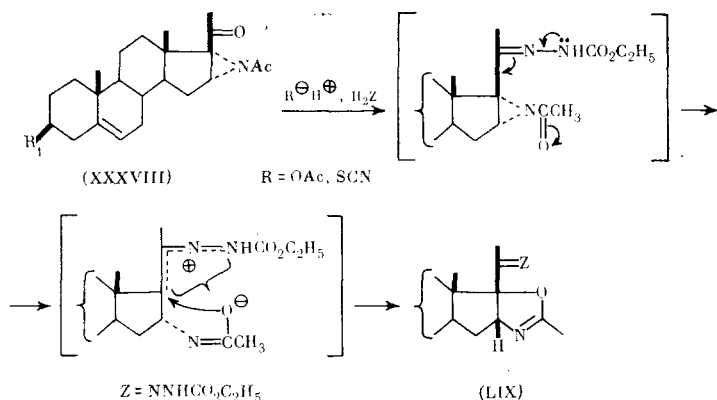
*цис*-Раскрытие эпимина (XLIV) тиоциановой кислотой протекает в соответствии с общим направлением *цис*-раскрытия, приводя к внедрению SCN-иона в вицинальное к гидразонному фрагменту положение с последующей циклизацией в 2'-иминотиазолидин, находящийся в таутомерном равновесии с 2'-аминотиазолиновой формой (LXII) [86].



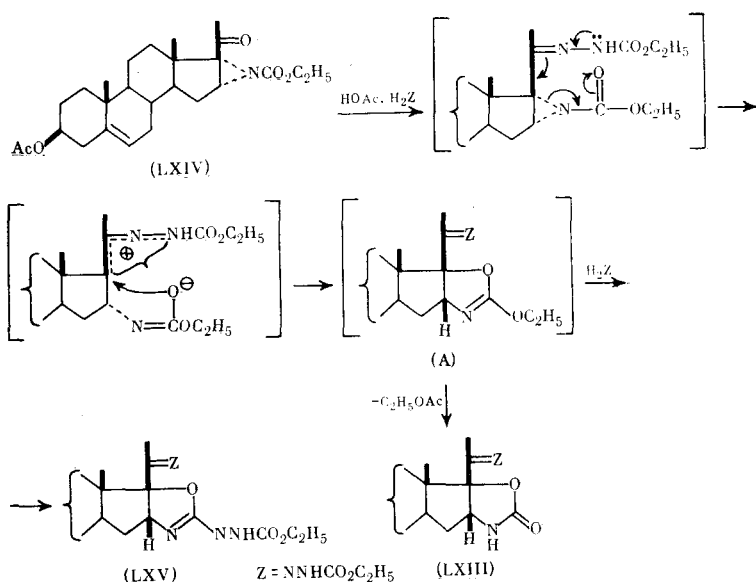


Стереохимические требования реакций с расширением трехчленного цикла до пятичленного предполагают первоначальное его *транс*-раскрытие с последующей циклизацией, благодаря чему эти реакции нехарактерны в полициклическом ряду. Интересно в связи с этим отметить легкое протекание реакции эпиминокетона (XLIV) с  $\text{CO}_2$  в присутствии КЭГ с образованием оксазолидинона (LXIII) т. е. благоприятная стереохимия раскрытия делает этот процесс вполне осуществимым [101].

Общее направление раскрытия N-замещенных 16,17 $\alpha$ -эпиминокетонов в присутствии КЭГ принципиально не отличается от их N-незамещенных аналогов, однако стабилизация образующегося 17-карбокатиона в этих случаях осуществляется не за счет внедрения внешнего нуклеофила, а путем внутримолекулярной изомеризации с участием внутреннего нуклеофила.



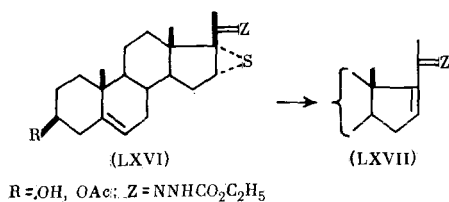
В результате независимо от того присутствует ли в реакционной среде внешний нуклеофил или нет, реакция с N-ацетилэпимином (XXXVIII), завершается образованием оксазолина (LIX). Варьируя заместитель при азоте, можно расширить синтетические возможности реакции и таким образом получать различные новые типы стероидных гетероциклов с атомом азота при атоме C(16). Так, получение в реакции 16,17 $\alpha$ -карбэтоксипимины (LXIV) с КЭГ в HOAc оксазолидинона (LXIII) и его 2'-гидразинного производного (LXV) включает внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию с участием  $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ -группы [92, 101].



Предполагается, что образующийся при этом 2'-этоксиксазолин (А) далее реагирует двумя независимыми путями: либо претерпевает атаку ОАс-анионом с отщеплением этилацетата, либо вступает в конденсацию со второй молекулой КЭГ.

### 3. Карбэтоксигидразоны 16,17 $\alpha$ -эпителистероидов в реакциях раскрытия трехчленного цикла

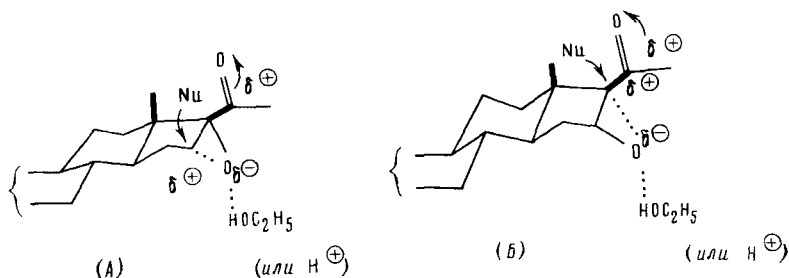
Замена кетогруппы на гидразонный фрагмент в 16,17 $\alpha$ -эпители-20-кетостероидах, в отличие от описанных выше реакций 16,17 $\alpha$ -эпокси-(эпимино)аналогов, не повышает общую реакционную способность эписульфидного цикла. Более того, у 20-карбэтоксигидразона 16,17 $\alpha$ -эпителикетона (LXVI) наблюдается даже некоторое уменьшение ее наряду с повышенной склонностью к реакциям элиминирования серы. Достаточно отметить, что в условиях получения (НОАс, КЭГ, 20°) гидразон (LXVI) превращается частично, а при увеличении экспозиции в большей степени в олефин (LXVII).



Изучены реакции гидразона (LXVI) с широким набором перечисленных реагентов:  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{HOAc}$ ,  $\text{HSAc}$ ,  $\text{HSCN}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HSCN}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{N} \cdot \text{HF}$ ,  $\text{HN}_3$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{SH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{SH}$  [96]. Ни в одной из реакций не зафиксировано внедрения реагента. Исключение составляет реакция гидразона (LXVI) с этилмеркаптаном: в хроматографически трудноразделимой смеси продуктов реакции, по данным ПМР-спектроскопии и элементного анализа, наряду с олефином (LXVII) и продуктами последующего присоединения к нему меркаптана образуется также продукт присоединения меркаптид-иона к эписульфидному циклу.

### VI. АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, УПРАВЛЯЮЩИХ РАСКРЫТИЕМ ТРЕХЧЛЕННЫХ ЦИКЛОВ

Приведенный выше фактический материал показывает, что у обсуждаемых кетоокисей классическое *транс*-раскрытие окисного цикла в  $\beta$ -положение к карбонильной группе наиболее часто (но не всегда) проявляется лишь в ряду 16,17 $\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов. Представляется целесообразным обсудить систематизированные выше данные в рамках «пограничного» или «модифицированного»  $S_N2$ -механизма замещения [3], ставшего наиболее приемлемой теоретической моделью для описания реакций раскрытия эпоксидов. Согласно этому механизму взаимодействие окиси с нуклеофильным реагентом протекает через тримолекулярное переходное состояние, в котором почти синхронное действие нуклеофильного реагента и электрофильного «пособника» (растворителя или катализатора) вызывает разрыв связи С—О. Переходное состояние «модифицированной» реакции, протекающей по  $S_N2$ -механизму, характеризуется большими длинами парциальных связей по сравнению с классическим  $S_N2$ -механизмом, причем разрыв С—О-связи окиси всегда более выражен, чем образование новой связи С—Nu. Это выражается в появлении в переходном состоянии частичного положительного заряда на атоме углерода реакционного центра, возможность стабилизации которого и определяет главное направление раскрытия. В соответствии с этим *транс*-раскрытие 16,17 $\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов следует представить через переходные состояния (А) и (Б), возникающие соответственно при атаке нуклеофильного реагента с передней стороны молекулы стероида по вторичному и третичному центрам.



Можно полагать, что переходное состояние (Б) менее предпочтительно не только потому, что взаимное отталкивание двух рядом расположенных центров увеличивает его энергию активации [2], но также и потому, что катионидный характер С(17)-центра в некоторой степени подавлен окисным циклом в преимущественной *S-транс*-конформации молекулы (а) (см. рис. 1) [16, 17, 102], геометрия которой удовлетворяет оптимальным требованиям для сопряжения кетогруппы и окисного цикла [7, 12]. Кроме того, полярное экранирование со стороны соседней кетогруппы в преимущественной конформации (а), а также необходимость экваториальной атаки реагента при *транс*-раскрытии окиси не благоприятствует реализации переходного состояния (Б). Наблюдаемую высокую стерео- и региоселективность реакций раскрытия 16,17 $\alpha$ -эпокси-20-кетостероидов сильными нуклеофилами в таком случае следует объяснить протеканием их через переходное состояние (А), предпочтительность которого обусловлена согласованным действием конформационного фактора (*транс*-квазиаксиальное раскрытие и атака с противоположной стороны окисного цикла) и электронного фактора (электроноакцепторное влияние кетогруппы при ее сопряжении с эпоксидным кольцом в преимущественной *S-транс*-конформации).

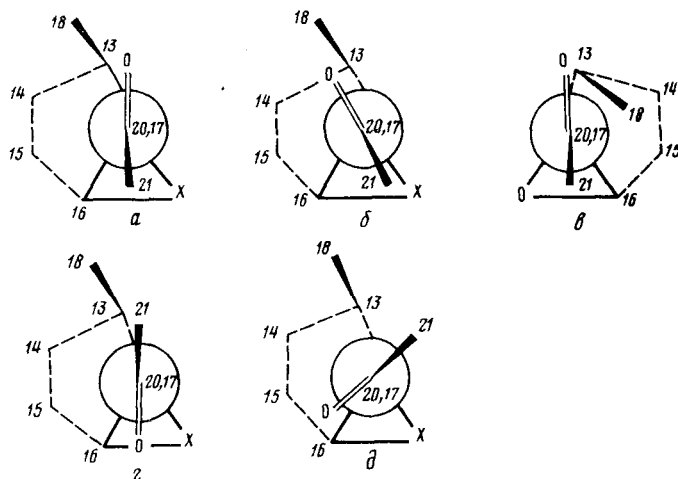


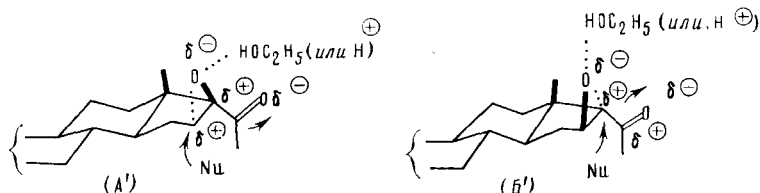
Рис. 1. Представленные в проекциях Ньюмена конформации молекул 16,17-гетерозамещенных 20-кетостероидов, образующиеся при вращении вокруг связи С(17)—С(20). Цифрами обозначены атомы углерода

Сравнительный анализ стерических факторов в интермедиатах (А) и (Б) не позволяет сделать предпочтение в пользу одного из них. В самом деле, подход нуклеофила как к атому С(17), так и С(16) стерически экранирован примерно в одинаковой степени со стороны ангулярной и С(21)-метильной групп в *S-транс*-конформации, за тем исключением, что в первом случае это 1,3-, а во втором — 1,2-взаимодействие. Именно поэтому реакции со слабыми нуклеофильными реагентами протекают в обоих направлениях и результат их, по-видимому, зависит от

относительных скоростей нейтрализации обоих образующихся интермедиатов. В частности, нейтрализация карбкатионного центра при атоме С(17) путем миграции ангулярной метильной группы осуществляется быстрее, чем альтернативное присоединение слабого нуклеофила (например  $\text{H}_2\text{O}$ ) к С(16)-центру. В отсутствие нуклеофильного реагента это направление реакции становится единственным.

Геометрия двутретичных 16 $\beta$ -метил-16,17 $\alpha$ -эпоксикетонов отличается от дезметильных аналогов. Преимущественной конформацией 16 $\beta$ -метил-16,17 $\alpha$ -эпоксидов является конформация (б) (см. рис. 1), в которой кетогруппа ориентирована над кольцом D в скошенном положении к связи С(13)—С(17) [17, 102]. В такой молекуле изменяется общий баланс стерических и электронных факторов (нарушение сопряжения и сильное экранирование  $\beta$ -области молекулы), что отнюдь не благоприятствует атаке нуклеофила по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$  атома С(16). Поэтому для соединений этого типа в реакциях кислотного раскрытия окисей характерен исключительный разрыв С(16)—О-связи по мономолекулярному механизму с образованием 16-карбкатиона, стабилизации которого способствует 16-метильная группа. Его нейтрализация происходит либо путем выброса соседнего протона, либо *цис*-раскрытием окисного цикла с тыльной стороны молекулы [44].

В 16,17 $\beta$ -эпокси-20-кетостероидах меняется общий баланс факторов, управляющих структурной направленностью и стереохимией раскрытия окиси. Рассмотрение с тех же позиций образующихся в этом случае промежуточных состояний (А') и (Б') и молекулярных моделей показывает, что сумма факторов, способствующих атаке по атому С(16), остается неизменной, тогда как количество факторов, противодействующих атаке по атому С(17), уменьшается.



Наиболее существенное и, по-видимому, определяющее отличие между переходными состояниями (Б) и (Б') заключается в том, что конформационный фактор, а именно *транс*-квази-аксиальная атака по атому С(17) способствует раскрытию 16,17 $\beta$ -окиси у третичного С(17)-атома. Кроме того, подход нуклеофильного реагента к С(17) с тыльной стороны молекулы в (Б') пространственно менее затруднен<sup>3</sup>. Термодинамический фактор благоприятствует также образованию продуктов с  $\beta$ -конфигурацией 17-ацетильной группы при раскрытии 16,17 $\beta$ -эпокси-20-кетонов. Все сказанное делает логически понятной наблюдаемую при раскрытии 16,17 $\beta$ -эпоксикетонов *транс*-атаку нуклеофильного реагента по третичному центру, однако в общей логике рассуждений остается трудно объяснимым их *цис*-раскрытие по этому центру, равно как и перегруппировка Вагнера—Меервейна. Можно поэтому полагать, что образующееся в рамках модифицированного  $\text{S}_{\text{N}}2$ -механизма переходное состояние карбкатионного типа (Б') характеризуется в большей степени разрывом старой связи, чем образованием новой и, как следствие этого, меньшими пространственными затруднениями для атаки из  $\beta$ -области.

Что касается кетоазиридинов, то большинство реакций раскрытия основных (в том числе протонированных) и активированных азиридинов классифицируются как реакции замещения, в которых в зависимости от структуры азиридина и реагента механизмы  $\text{S}_{\text{N}}2$  и  $\text{S}_{\text{N}}1$  конку-

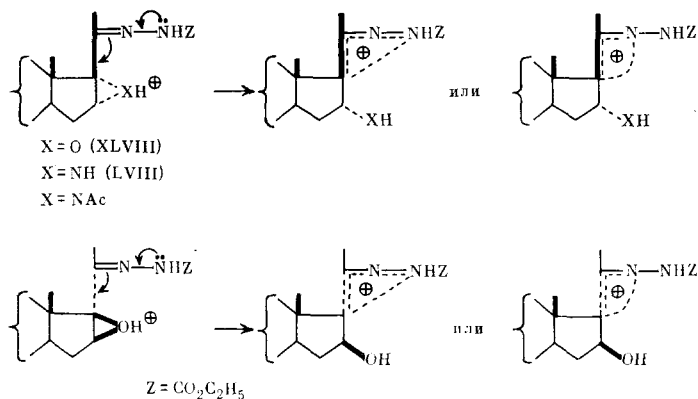
<sup>3</sup> В качестве предпочтительной конформации для 16,17 $\beta$ -эпокси-20-кетостероидов по аналогии с 16,17 $\alpha$ -эпоксидами рассматривается конформация (в) (рис. 1) с антиориентацией кислородных функций (карбонильной и эпокси-группы).

пируют [6]. Наблюдаемая *транс*-стереохимия раскрытия 16,17 $\alpha$ -эпиминокетонов и их N-ацетатов позволяет отнести их к реакциям типа  $S_N2$ . Это в одинаковой мере относится к реакциям, протекающим с разрывом C(17)—N-связи, ибо при протекании процесса по типу замещения  $S_N1$  следовало бы ожидать образования не только продуктов перегруппировки Вагнера — Меервейна, но и продуктов атаки по C(17)-карбкатиону с тыльной, менее затрудненной стороны молекулы. Существующие различия в реакционной способности 16,17 $\alpha$ -эпиминокетонов и их структурно однотипных эпоксианалогов в рамках механизма  $S_N2$ -замещения, по-видимому, следует объяснить различием их геометрии, представленной в проекции Ньюмена на рис. 1 [15, 17, 102]. Для NH-азиридина (XLIV) предлагается преимущественная S-дисуидная конформация (з), в которой кетогруппа и протон при азоте включены во внутримолекулярную водородную связь. В преимущественной конформации N-ацетилазиридина (XXXVIII) кетогруппа выведена из сопряжения с циклом, скошена к C(16)-центру внутрь кольца D, причем обе ацетильные группы *цис*-ориентированы относительно плоскости азиридинового цикла — конформация (д). Меньшая реакционная способность азиридина (XLIV) в реакциях раскрытия с участием C(16)-центра по сравнению с эпоксидами и проявление для него тенденции к изолированному присоединению как по кетогруппе, так и по азиридиновому циклу объясняется различием конформаций исходных молекул и, как следствие этого, изменением баланса стерического и полярного факторов [102]. С этих же позиций объясняется низкая реакционная способность N-ацетатов (XXXVIII), где сильное полярное экранирование со стороны двух карбонильных функций ацетильных групп препятствует подходу нуклеофильного реагента к C(16)-атому.

Эпителиокетоны гораздо менее реакционноспособны, чем их кислородные аналоги, тем не менее у них прослеживается тенденция к одинаковой направленности раскрытия. Эписульфид (XLVI) — конформационно более лабильная модель, чем эпоксианалог, однако конформационная подвижность 17 $\beta$ -ацетильной группы ограничена в пределах конформаций с *транс*-ориентацией кетогруппы и гетероцикла, причем энергетический минимум принадлежит S-*транс*-конформации (а), а отклонение 21-метильной группы на 30° в сторону копланарного расположения кетогруппы и C(17)—S-связи энергетически более предпочтительно, чем отклонение в противоположную сторону [103, 104]. Фактором, стабилизирующим систему в преимущественной *транс*-конформации, по-видимому, является орбитальное взаимодействие карбонила и делокализованной электронной системы эписульфидного цикла, причем характер этого взаимодействия в эписульфиде (XLVI) и эпоксиде (I) различен. Это видно из рис. 2, на котором представлено распределение электронной плотности, полученное квантово-химическим расчетом в энергетически предпочтительных конформациях основного состояния фрагмента кольца D молекул (I) и (XLVI) с указанием длин связей, определенных рентгеноструктурным анализом [16, 103, 104]. Обращает внимание пониженная электрофильность углеродных центров эписульфидов в местах атаки, а также уменьшение поляризации его кетогруппы, вызванная, очевидно, смещением электронного облака от карбонильной группы на вакантную d-орбиталь атома серы [105—107]. Можно предположить, что эти электронные различия плюс реализация в эписульфиде стерически благоприятной для элиминирования серы конформации с антикопланарным расположением кетогруппы и C(17)—S-связи обуславливают отмеченное выше его поведение в реакциях раскрытия.

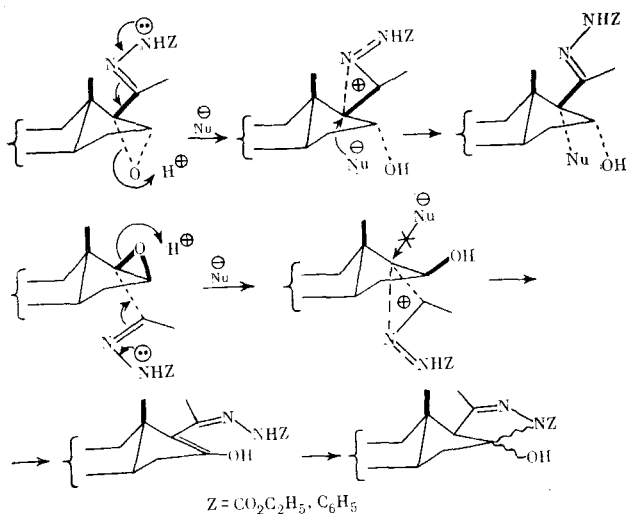
Замена кетогруппы на гидразонный фрагмент, по-видимому, полностью обращает направление поляризации системы [63]. Наиболее характерным в кислых условиях становится обратимый электронный сдвиг свободной пары аминного атома азота по цепи сопряжения и вызванное этим разрыхление C(17)—X-связи гетероцикла (где X=O, NH, NAc). В настоящее время, к сожалению, отсутствуют эксперименталь-

ные данные о взаимном пространственном расположении гидразонной группы и трехчленного цикла. Однако факт строгого сохранения конфигурации при C(17) скорее указывает на предпочтительность *S*-транс-оидной конформации. Основываясь на экспериментальных фактах, предлагается в качестве интермедиата неклассический циклический ион, стабилизированный в конфигурации исходного гидразона окиси или азиридина.



Вопрос о том, включены ли в это взаимодействие оба атома азота гидразонного фрагмента, или только один, ближайший к циклу, остается открытым [63].

Дальнейшая судьба образовавшегося катиона зависит от двух факторов: наличия в среде нуклеофильного реагента и возможности подхода его к той или иной стороне неклассического катиона. В случае 20-гидразона 16,17 $\alpha$ -окиси конфигурация катиона требует подхода реагента с тыльной стороны молекулы. В результате при наличии в реакционной среде нуклеофила реакция завершится его внедрением по атому C(17), в его отсутствие — выбросом протона при атоме C(16) с последующей внутримолекулярной циклизацией с участием гидразонного фрагмента. Причиной наблюдаемого в последнем случае протекания реакции является невозможность другого пути удовлетворения электронных требований процесса нейтрализации неклассического катиона.



Конфигурация катиона 20-гидразона 16,17 $\beta$ -эпоксида требует атаки нуклеофила со стороны пространственно экранированной  $\beta$ -области молекулы. В силу этого его нейтрализация осуществляется не путем присоединения нуклеофила со стороны  $\beta$ -эпокси-группы, а по пути выброса соседнего протона с образованием  $\Delta^{16}$ -енола, который либо перегруп-

пировывається в кетон, або циклізується в оксипіразолін. Не останню роль, по-видимому, в загальному напрямленні реакцій раскрытия 20-гідразонів окисей грає геометричне розположення гідразонного фрагмента відносно площини трьохчленного циклу, однак цей вопрос практично не досліджувався.

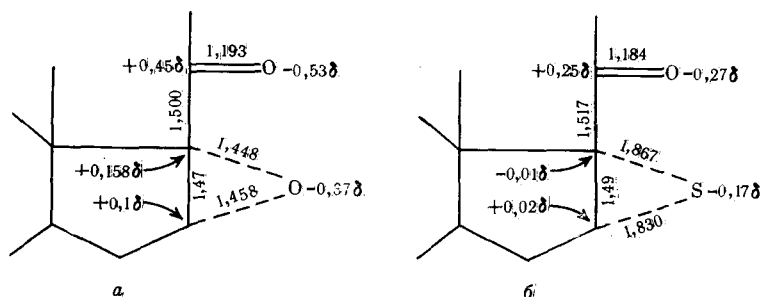


Рис. 2. Распределение электронной плотности на атомах фрагмента кольца D эпоксида (I) (а) и эписульфида (XLVI) (б), полученное квантово-химическим расчетом, и межатомные расстояния в Å, определенные рентгеноструктурным анализом

Аномальное поведение 20-гідразона 16,17 $\alpha$ -епітіокетона (LXVI) в реакціях раскрытия позволяет предположить другой механизм взаимодействия эписульфидного цикла и гидразонного фрагмента, в результате которого не образуется интермедиат типа неклассического карбкатиона.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахрем А. А., Моисеев А. М., Добрынин В. Н. Успехи химии, 1968, т. 37, с. 1025.
2. Buchanan J. G., Sable H. Z. In: Selective Organic Transformations, v. 2, New York, 1972.
3. Parker R. E., Isaacs N. S. Chem. Rev., 1959, v. 59, p. 737.
4. Kirk D. Chem. Ind., 1979, p. 109.
5. Wolf R. A. Chimia, 1974, v. 28, p. 1.
6. Dermer O. C., Ham G. E. Ethylenimine and other Aziridines. New York: Acad. Press, 1969.
7. Cromwell N. H. Lect. Heterocycl. Chem., 1976, v. 3, p. 1.
8. Зандер М. Успехи химии, 1968, т. 37, с. 433.
9. Halton B. Alicyclic Chem., 1976, v. 6, p. 1.
10. Семенова С. Н., Эль Сагани С. К., Караван В. С., Темникова Т. И. Ж. орг. химии, 1979, т. 15, с. 2112.
11. Dewar M. J. S., Ford G. P. J. Am. Chem. Soc., 1979, v. 101, p. 783.
12. Cromwell N. H. Rec. Chem. Progr., 1958, v. 19, p. 214.
13. Walsh A. D. Trans. Faraday Soc., 1949, v. 45, p. 179.
14. Padwa A., Hamilton L., Norling L. J. Org. Chem., 1966, v. 31, p. 1244.
15. Дешко Т. Н., Камерницкий А. В., Коган Г. А., Турута А. Ж., Устынюк Т. К., Фадеева Т. М. Изв. АН СССР. сер. хим., 1976, с. 2713.
16. Hazel J. P., Weels C. M., Osawa Y. Cryst. Struct. Commun., 1976, v. 5, p. 103.
17. Фундылер И. Н., Камерницкий А. В., Турута А. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1980, с. 2137.
18. Ахрем А. А., Турута А. М., Истомина З. И. Там же, 1972, с. 1354.
19. Пат. США 3112306 (1963); С. А., 1964, v. 60, 5603.
20. Winternitz F., Engel Ch. R. Steroids, 1965, v. 6, p. 805.
21. Ахрем А. А., Турута А. М., Истомина З. И., Коган Г. А. Изв. АН СССР. Сер. хим., 1973, с. 90.
22. Hofmeister H., Hoyer G. A., Cleve G., Laurent H., Wiechert K. Chem. Ber., 1976, B. 109, S. 185.
23. Wendler N. L. In: Molecular Rearrangements, v. 2, New York, 1964, p. 1020.
24. Франгулян Г. А. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: ВНИХФИ, 1972.
25. Австр. пат. 251770 (1967); С. А., 1967, v. 66, 85959.
26. Австр. пат. 253689 (1967); С. А., 1967, v. 67, 22089.
27. Пат. США 3164583 (1965); С. А., 1965, v. 63, 1842.
28. Франгулян Г. А., Потапов В. М., Садовская В. Л., Алексеева Л. М., Суворов Н. Н. Химия природн. соед., 1970, с. 698.
29. Франгулян Г. А. Арм. хим. ж., 1971, т. 6, с. 485.
30. Jauregg Th. W., Zirngibl L., Grunther H. Tetrahedron Letters, 1967, p. 3213.
31. Bridgewater A. J., Cheung H. T. A., Vadasz A., Watson T. R. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1980, p. 556.
32. Hewett C. L., Redpath J., Savage D. S. Ibid., 1975, p. 1288.

33. Скорова А. В. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1969.
34. Суворов Н. Н., Никифорова О. К., Соколова Л. В., Новилкина Н. Ф., Лейбельман Ф. Н. Мед. пром. СССР, 1960, т. 12, с. 9.
35. Cerny V., Fajkoš E., Heřmánek S., Janata V., Protiva M., Schwarz V., Syhora K., Sykora V., Santavý F., Vystřil A. In: *Chémie Steroidních Sloučenin*, Praha, 1960, p. 721.
36. Пат. США 3189622 (1965); С. А., 1965, v. 63, 5710.
37. Dale R. Hoff. J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 2263.
38. Nathansohn G., Winters G., Vigevani A. Gaz. Chim. Ital., 1965, v. 95, p. 1338.
39. Ponsold K., Schöneck B., Rosenberg H., Prousa R., Muller B. J. prakt. Chem., 1969, B. 311, S. 912.
40. Nagata W., Yoshioka M., Okumura T. Tetrahedron Letters, 1966, p. 847.
41. Ахрем А. А., Дубровский В. А., Камерницкий А. В., Скорова А. В. Изв. АН СССР, сер. хим., 1969, с. 2792.
42. Ахрем А. А., Турута А. М., Прокофьев Е. П. Там же, 1972, с. 1124.
43. Sullivan W. J., Williams P. H. J. Org. Chem., 1960, v. 25, p. 2138.
44. Весела И. В. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: ИОХ СССР, 1973.
45. Ахрем А. А., Весела И. В., Камерницкий А. В. Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, с. 2552.
46. Ахрем А. А., Весела И. В., Камерницкий А. В. Там же, 1974, с. 416, 422.
47. Ponsold K., Schöneck B., Pfaff L. Chem. Ber., 1967, B. 100, S. 2957.
48. Löken B., Kaufmann A., Rosenkranz G., Sondheimer F. J. Am. Chem. Soc., 1956, v. 78, p. 1738.
49. Shapiro E. L., Steinberg M., Gould D., Gentles M. J., Herzog H. L., Gilmore M., Charney W., Hershberg E. B., Mandell L. Ibid., 1959, v. 81, p. 6483.
50. Пат. ФРГ 2113530 (1972); С. А., 1973, v. 78, 30093.
51. Ахрем А. А., Истомина З. И., Турута А. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1973, с. 895.
52. Камерницкий А. В., Турута А. М., Устынюк Т. К. Там же, 1975, с. 621.
53. Drefahl G., Ponsold K., Schöneck B. Chem. Ber., 1965, B. 98, S. 186.
54. Drefahl G., Ponsold K., Schöneck B. Z. Chem., 1965, B. 5, S. 268.
55. Johnston D. B. R., Sawicki C. A., Windholz T. B., Patchett A. A. Steroids, 1968, v. 11, p. 113.
56. Пат. США 3487076 (1969); С. А., 1970, v. 72, 672110.
57. Пат. ГДР 64716 (1968); С. А., 1969, v. 71, 50381.
58. Камерницкий А. В., Турута А. М., Фадеева Т. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1976, с. 1132.
59. Камерницкий А. В., Турута А. М., Фадеева Т. М., Павлов В. А. Там же, 1979, с. 881.
60. Камерницкий А. В., Турута А. М., Фадеева Т. М. Там же, 1977, с. 1146.
61. Камерницкий А. В., Турута А. М., Устынюк Т. К. Там же, 1975, с. 132.
62. Камерницкий А. В., Турута А. М., Устынюк Т. К., Нго Тхи Май Ань. Там же, 1979, с. 180.
63. Камерницкий А. В. Дис. на соискание уч. ст. докт. хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1970.
64. Дубровский В. А., Ахрем А. А., Камерницкий А. В. Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, с. 103.
65. Ахрем А. А., Дубровский В. А., Камерницкий А. В., Моисеенков А. М. Там же, 1965, с. 202.
66. Ахрем А. А., Дубровский В. А., Камерницкий А. В., Моисеенков А. М. Авт. свид. СССР, 172738 (1964); Бюлл. изобр., 1965, № 14, с. 15.
67. Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Скорова А. В. Изв. АН СССР, сер. хим., 1972, с. 416.
68. Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Скорова А. В. Авт. свид. СССР, 380649 (1973); Бюлл. изобр., 1973, № 21, с. 86.
69. Ахрем А. А., Турута А. М., Истомина З. И. Авт. свид. СССР, 435232 (1973); Бюлл. изобр., 1974, № 25, с. 79.
70. Kamernitzky A. V., Terekhina A. I., Vesela I. V. Ind. J. Chem., 1977, v. 15B, p. 99.
71. Ахрем А. А., Турута А. М., Истомина З. И. Авт. свид. СССР, 389086 (1973); Бюлл. изобр., 1973, № 29, с. 90.
72. Ахрем А. А., Истомина З. И., Камерницкий А. В., Турута А. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1974, с. 426.
73. Ахрем А. А., Турута А. М., Мутылина В. Н. Авт. свид. СССР, 415971 (1973); Бюлл. изобр., 1977, № 25, с. 231.
74. Терехина А. И., Истомина З. И., Камерницкий А. В., Лисица Л. И., Сотскова И. В., Турута А. М. Хим. фарм. ж., 1975, № 10, с. 14.
75. Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Дубровский В. А., Моисеенков А. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1964, с. 1726.
76. Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Дубровский В. А., Моисеенков А. М. Там же, 1967, с. 115.
77. Ахрем А. А., Скорова А. В., Камерницкий А. В. Там же, 1967, с. 1800.
78. Ахрем А. А., Скорова А. В., Камерницкий А. В. Там же, 1967, с. 1807.
79. Истомина З. И. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1974.
80. Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Дубровский В. А., Скорова А. В. Изв. АН СССР, сер. хим., 1968, с. 2162.
81. Akhrem A. A., Kamernitzky A. V., Dubrovsky V. A., Skorova A. V. Tetrahedron, 1969, v. 25, p. 4737.



82. Камерницкий А. В., Ольгина Н. М., Решетова И. Г., Чернюк К. Ю. Изв. АН СССР, сер. хим., 1975, с. 441.
83. Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Дубровский В. А., Сорова А. В. Там же, 1968, с. 2807.
84. Ахрем А. А., Камерницкий А. В., Павлова-Гришина Н. В. Там же, 1971, с. 2547.
85. Кальсинес Д., Камерницкий А. В., Турута А. М. Там же, 1976, с. 1838.
86. Кальсинес Д., Камерницкий А. В., Турута А. М. Там же, 1976, с. 1841.
87. Камерницкий А. В., Кальсинес Д., Турута А. М. Там же, 1977, с. 2090.
88. Камерницкий А. В., Кальсинес Д., Турута А. М., Фадеева Т. М. Там же, 1977, с. 2128.
89. Kamernitzky A. V., Turuta A. M. Heterocycles, 1977, v. 7, p. 547.
90. Turuta A. M., Kamernitzky A. V., Schönecker B., Ponsold K. Z. Chem., 1979, B. 29, S. 144.
91. Kamernitzky A. V., Turuta A. M., Fadeeva T. M., Calcines D. Synthesis, 1979, p. 592.
92. Истомина Э. И., Турута А. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1979, с. 2318.
93. Камерницкий А. В., Турута А. М., Фадеева Т. М. Там же, 1979, с. 2758.
94. Понсольд К., Камерницкий А. В., Турута А. М., Шонекер Б. Там же, 1979, с. 2761.
95. Камерницкий А. В., Турута А. М., Фадеева Т. В. Там же, 1980, с. 1637.
96. Нго Тхи Май Ань. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук. М.: ИОХ АН СССР, 1980.
97. Ахрем А. А., Моисеенков А. М. Изв. АН СССР, сер. хим., 1966, с. 2156.
98. Ахрем А. А., Дубровский В. А., Камерницкий А. В., Соловьева Т. Ф. Там же, 1976, с. 850.
99. Терехина Н. И., Весела И. В., Камерницкий А. В., Лисица Л. И., Сотскова И. В., Ахрем А. А. Хим. фарм. ж., 1974, № 11, с. 12.
100. Кальсинес Д. Дис. на соискание уч. ст. канд. хим. наук.: ИОХ АН СССР, 1976.
101. Камерницкий А. В., Турута А. М., Истомина Э. И. В кн.: Новое в химии азотсодержащих гетероциклов, т. 2, Рига: Зинатне, 1979, с. 163.
102. Турута А. А., Камерницкий А. В. В сб.: Развитие органического синтеза на основе изучения общих закономерностей и механизмов реакций органической химии. Л.: Наука, 1980, с. 27.
103. Стручков Ю. Т., Полищук А. П., Антипин М. Ю., Камерницкий А. В., Турута А. М. Ж. биоорг. химии, 1981, с. 779.
104. Kamernitzky A. V., Turuta A. M., Antipin M. Yu., Polishchuk A. P., Struchkov Yu. T., Pavlov V. A., Funduler I. N. Snatzke G. Tetrahedron, 1982, v. 38, p. 165.
105. Cole K. C., Sandorfy C., Fabi M. T., Olivato P. R., Rittner R., Trufem C., Viertler H. J. Chem. Soc., Perkin Trans. II, 1977, p. 2025.
106. Buzzi B. T., Olivato P., Rittner R., Trufem C., Viertler H., Wladislaw B. Ibid., 1975, p. 1294.
107. Wladislaw B., Viertler H., Olivato P., Calegao C. C., Pardine V. L., Rittner R. Ibid., 1980, p. 453.

Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского АН СССР, Москва