

УДК 541.632:547.92

РЕТРОАЛЬДОЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ В РЯДУ СТЕРОИДОВ

© 1992 г. Джасаров М.Х.

Обзор посвящен ретроальдольным реакциям в ряду стероидов. Обсужден механизм явления двухцентрового обращения сочленения колец *C/D*, что может быть использовано в синтезе сердечных агликонов; также рассмотрены некоторые стереохимические аспекты наращивания функциональных боковых цепей в положении C(17).

Библиография — 56 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

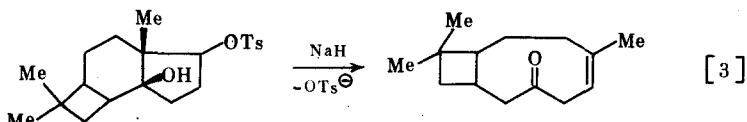
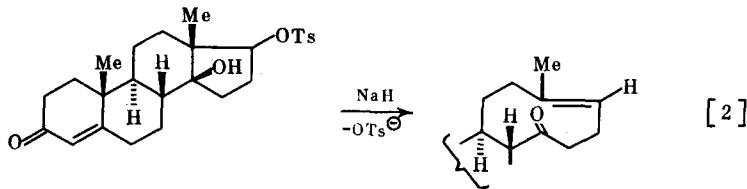
I. Введение	668
II. Ретроальдольные реакции в химии стероидов	669
III. Двухцентровое обращение сочленения колец <i>C/D</i> и подходы к полному синтезу кардиотонических стероидов	678

I. ВВЕДЕНИЕ

Гидроксильные и карбонильные группы, присутствующие в молекуле стероидов, нередко определяют их биологическую активность и являются ключевыми для модификации структуры с целью поиска веществ с направленным физиологическим действием. Одним из типов таких перспективных превращений является ретроальдольный распад, если в молекуле присутствуют гидрокси- и оксогруппы в 1,3-положении. Ретроальдольный распад относится к реакциям фрагментации, которые инициируются основаниями и кислотами. Отрыв протона или аниона протекает тем легче, чем более антипараллельно расположены уходящие группы (схема Гроба) [1]:



По такой схеме в частности протекает декарбоксилирование β -галоген или β -гидроксизамещенных глицидных кислот, фрагментация сульфонатов 1,3-диолов и т.д.:



Смещение электронной плотности при кето-енольных превращениях в альдолях ($-E$ -эффект в $\text{C}=\text{O}$ и $+E$ -эффект в $\text{H}-\text{O}-\text{C}\rightleftharpoons$) под действием реагентов может без зату-

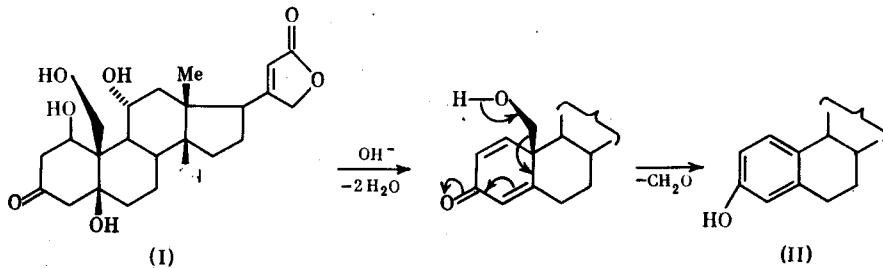
хания передаваться при наличии цепи сопряжения, что делает возможным сопряженные ретроальдольные процессы « дальнего действия » (например, ретрореакция Михаэля [1]). Ретроальдольные реакции рассмотрены в обзорах [4–6].

Настоящий обзор посвящен ретроальдольным процессам в стероидных соединениях и возможным подходам к проблеме полного синтеза кардиотонических 14 β -ОН-производных эстратриена природной конфигурации.

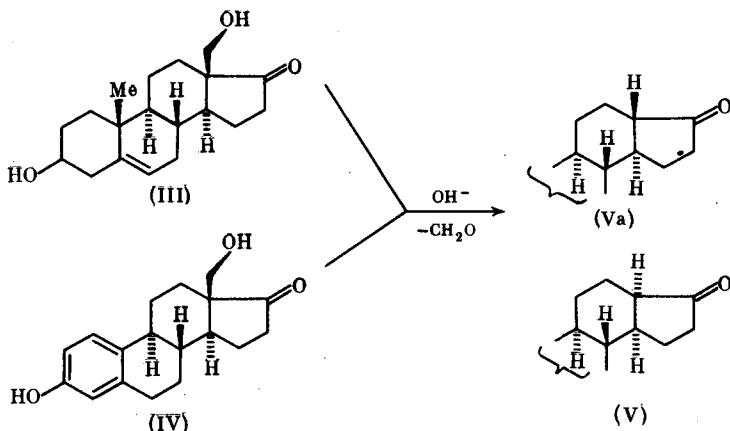
II. РЕТРОАЛЬДОЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ В ХИМИИ СТЕРОИДОВ

Для стероидов с тетрациклическим углеводородным каркасом известно много реакций ретроальдольного типа (см., например, один из ранних обзоров [7]), которые можно разделить на две группы: 1) ретроальдольный отрыв боковых цепей и 2) ретроальдольное расщепление стероидного каркаса.

Первая группа реакции используется, в частности, при синтезе 18-нор- и 19-норстериоидов, а также для удаления боковой цепи при атоме C(17). Так, например, соединение (I), выделенное из природных источников, легко превращается в соединение (II) с 19-норстроением путем β -элиминирования двух молекул воды и последующего дальнодействующего ретроальдольного отрыва формальдегида [8]. Это превращение является единственным синтетическим способом получения производных эстрона.



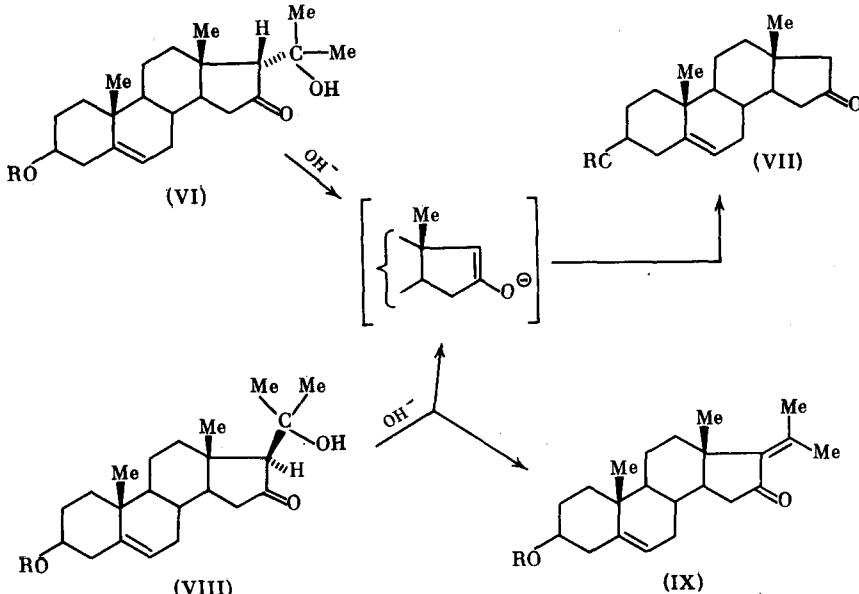
18-Гидрокси-17-кетостероиды (III) и (IV) при обработке щелочью или при пиролизе превращаются в 18-норстероиды также путем ретроальдольного отщепления формальдегида [9]:



При этом в основном образуется изомер с *цикло*-сочленением циклов C и D хотя возможно и образование *транс*-изомера (Va). Однако на примере *транс*-гидринданона-1 установлено, что *транс*-изомеры таких 17-кетостероидов в условиях кислотно-щелочного катализа способны изомеризоваться в энергетически более выгодный *цикло*-изомер (V) [9].

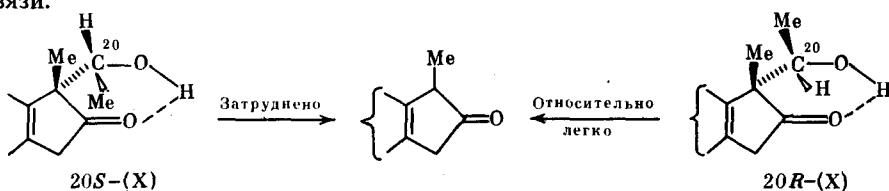
Со стереохимической точки зрения интересно поведение С(17)-эпимеров 20-ме-

тиллпрегн-5-ен-3 β , 20-диол-16-она в щелочных и кислых условиях. В работе [10] показано, что в то время как 17 α -эпимер (VI) с квазиаксиальной ориентацией боковой цепи легко претерпевает ретроальдольное расщепление по связи C(17)—C(20) с образованием соединения (VII) уже при комнатной температуре под действием всего лишь водно-метанольного раствора K₂CO₃, 17 β -эпимер (VIII) реагирует только при кипячении с сильной щелочью (KOH), образуя не только продукт (VII), но и α , β -ненасыщенный кетон (IX). В кислотных условиях¹ картина иная: гидроксикетон (VIII) с хлорной кислотой в диоксане вовсе не вступает в ретроальдольизацию, образуя единственный продукт α , β -ненасыщенный кетон (IX) [11], а его 17 α -эпимер (VI) образует смесь андростан-5-ен-3 β -ол-16-она (VII) с (IX).



Различное химическое поведение эпимеров (VI) и (VIII) в щелочной среде по нашему мнению может быть объяснено стерическими причинами. В соединении (VI) подход основания к протону при атоме C(17) стерически затруднен из-за пространственного экранирования ангулярной 18-метильной группой, в результате чего происходит исключительно атака на гидроксильный протон с последующей ретроальдольизацией. Следует, по-видимому, учитывать и роль стереоэлектронных факторов: отщепление квазиаксиальной боковой цепи при C(17) в (VI) должно протекать легче, чем отщепление экваториальной боковой цепи в (VIII) [11]. С другой стороны, в 17 β -эпимере (VIII), наряду с большей доступностью протона при атоме C(17), образование внутримолекулярной водородной связи между 16—C—O и 20—OH-группами, как это видно из моделей Дрейдинга, более вероятно, чем в (VI), что дополнительно увеличивает инертность этого эпимера к ретроальдольизации.

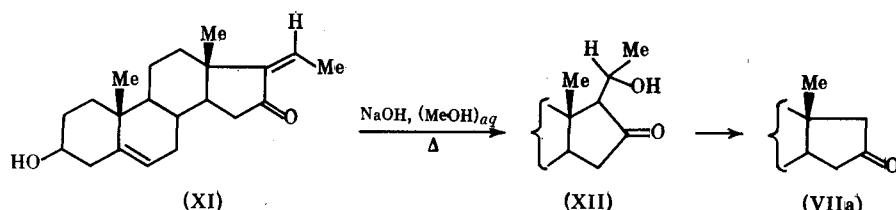
Затрудненность ретроальдольного отрыва 17 α -боковой цепи 18-нор-17 β -метилпрегна-5,13(14)-диен-16-она (X), происходящего только в жестких условиях, при кипячении с KOH в метаноле, также можно объяснить образованием внутримолекулярной H-связи:



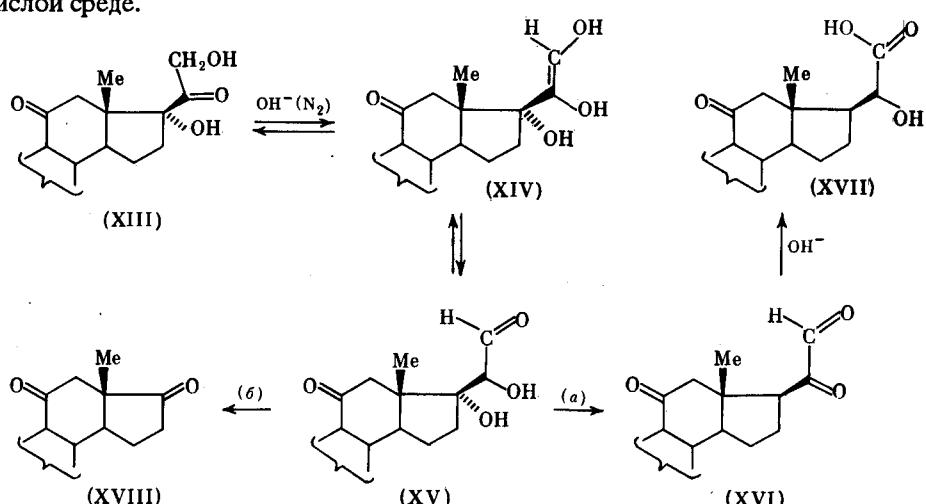
¹ С повышением температуры и подкислением среды скорость дегидратации гидроксикетона увеличивается [12].

Интересно, что в случае 20*S*-диастереоизомера (X) с антирасположенными метильными группами при атомах C(17) и C(20) образование соответствующей конформации такой H-связи более вероятно, чем в 20*R*-изомера с *гами*-конформацией метильных групп. Поэтому можно ожидать, что склонность 20*S*-диастереоизомера к ретроальдольизации должна быть меньше, чем 20*R*-изомера. К сожалению, конфигурация центра C(20) в работе [17] не была установлена. Отметим и такой фактор, как уменьшение кислотности OH-группы при переходе от третичного спирта (VI) к вторичному (X), действующий также в направлении уменьшения склонности (X) к ретроальдольному расщеплению [4].

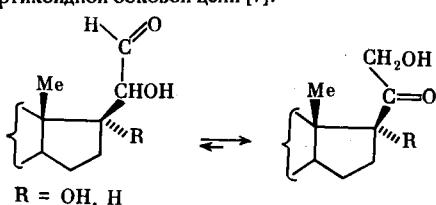
Продолжительное нагревание раствора прегна-5,17(20)-диен-3 β -ол-16-она (XI) в водном метаноле, содержащем NaOH также приводит к 3 β -гидроксиандроста-5-ен-17-ону (VIIa). В этом случае сначала из (XI) по Михаэлю образуется β -гидроксикетон (XII), который, в дальнейшем, в результате ретроальдольного распада превращается в конечный продукт (VIIa) [14]:



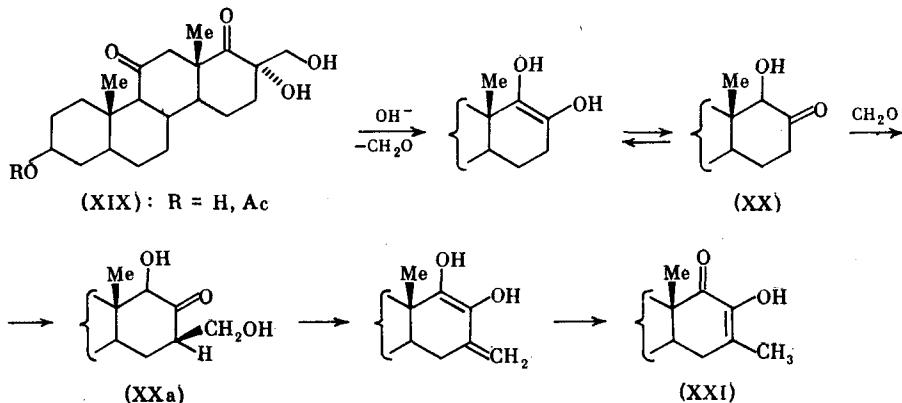
Интересное ретроальдольное расщепление обнаружено в ряду кортикостероидов. Так, таутомерное² образование дигидроксиальдегида (XV) из (XIII) (в отсутствии кислорода) делает систему способной в дальнейшем расщепляться двумя способами: а) дегидратация (XV) в (XVI) с последующей бензиловой перегруппировкой, приводящей к кислоте (XVII); б) ретроальдольное расщепление боковой цепи с образованием дикетона (XVIII) [7] (см. также 15). Образование (XVII) из (XIII) наблюдается также в кислой среде.



² Таутомерное превращение альдолов в соответствующие кетоны использовалось в синтезе кортикоидной боковой цепи [7]:

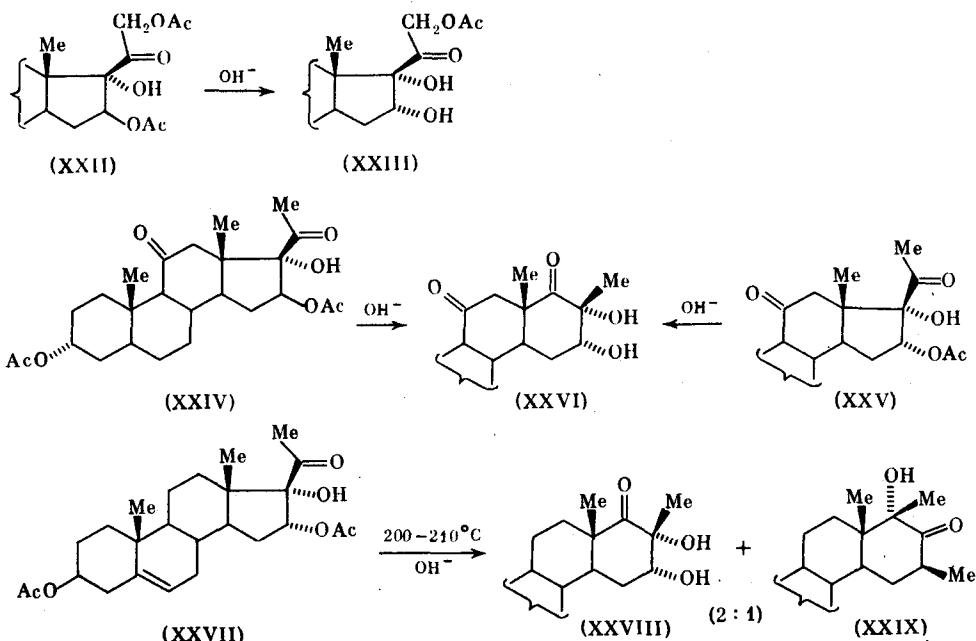


Есть примеры, когда формальдегид, возникающий в системе в результате ретроальдольного распада из *D*-гомостероида (XIX), присоединяется вновь к стероидной молекуле (XX) уже с образованием (XXa) и затем (XXI), что подтверждено независимым превращением соединения (XX) в (XXI) путем реакции (XX) с формальдегидом в щелочных условиях [7].

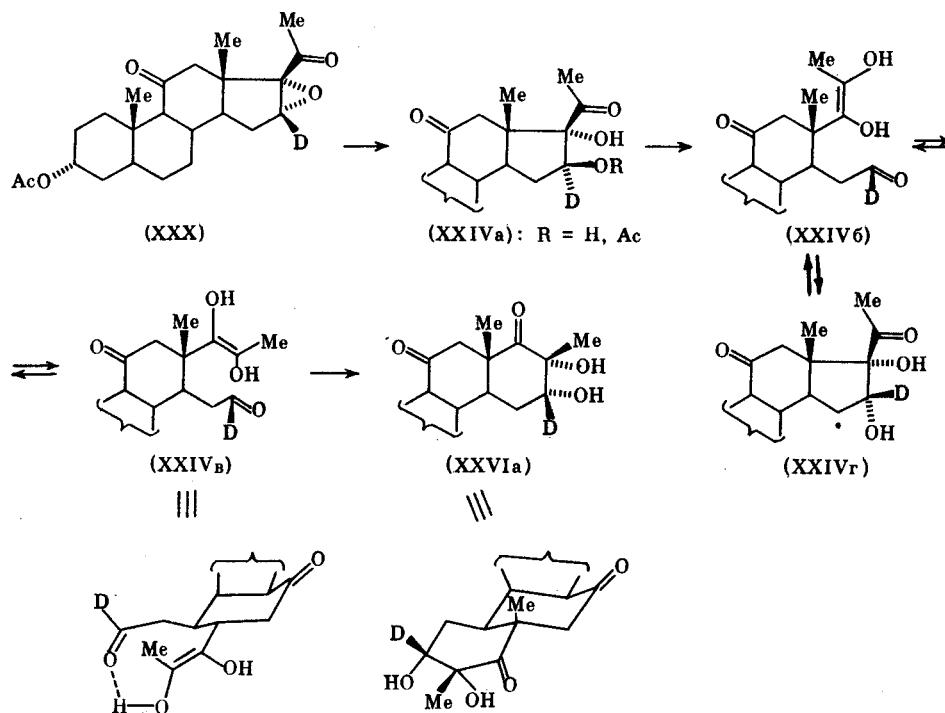


По стереохимическим признакам вторую группу ретроальдольных процессов можно в свою очередь разделить на две подгруппы: 1) ретроальдольные реакции, не включающие узловые атомы и 2) ретроальдольные реакции, включающие узловые атомы (C(5), C(8), C(9), C(10), C(13) и C(14)).

Первая подгруппа ретроальдольных процессов приводит к эпимеризации (обычно по центрам C(16) и C(17), но, в принципе, это возможно и по центрам C(1), C(2), C(3), C(4), C(6), C(7), C(11), C(12), C(15)). Они могут также привести к расширению или сужению циклов (гомо- и норстероиды соответственно). Так, необычное обращение конфигурации атома C(16) при гидролизе 17 α -гидроксикортикостероидов (XXII) \rightarrow (XXIII) в щелочных условиях [16], или же превращение обоих 16-эпимеров 3 α 16-диациктоци-17 α -гидроксипрэгна-11,20-диона (XXIV) и (XXV) в один и тот же 16 α -гидрокси-*D*-гомо-17 α -кетон (XXVI), а также их 11-дезоксиналогов (XXVII) в (XXVIII) и (XIX) [17] могут быть объяснены в рамках ретроальдольного механизма:

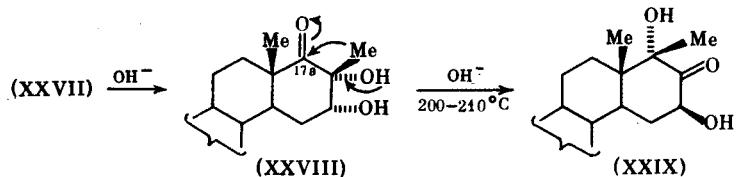


Такое течение реакции установлено методом меченого атома [7]:

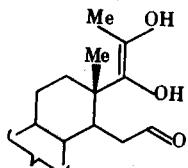


Из этой схемы очевидно как образование D-гомостероида (XXVIa), так и эпимеризация (XXIVa) → (XXIVd). Внутримолекулярное Н-связывание в промежуточном 16, 17-секо-соединении (XXIVb) облегчает ретроальдольный распад с последующим образованием D-гомостероида (XXVIa). При образовании (XXVIa) 16 α OH- и 17 β -Ме-группы занимают псевдоэкваториальное положение относительно кольца D (которое вынужденно принимает конформацию ванны), что смягчает 1,3-диаксиальное взаимодействие между метильными группами при C(16) и C(13) в кресловидной конформации кольца D [7].

В щелочных условиях, как уже было сказано выше, при нагревании из соединения (XXVII) наряду с основным продуктом (XXVIII) образуется также (XXIX) с переносом метильной группы из позиции C(17) в C(17a) [17]. По нашему мнению, это происходит в результате перегруппировки основного продукта (XXVIII), который содержит третичную метильную группу при C(17) и его молекула

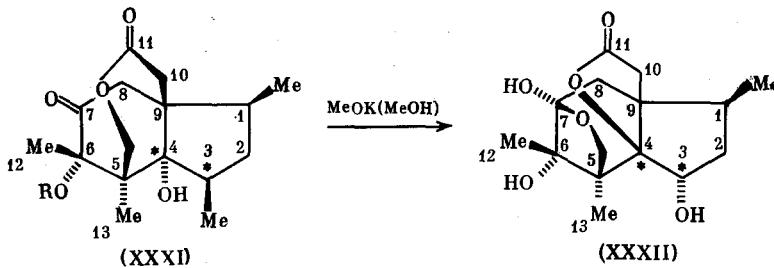


является энергетически напряженной (вследствие 1,3-взаимодействия метильных групп).

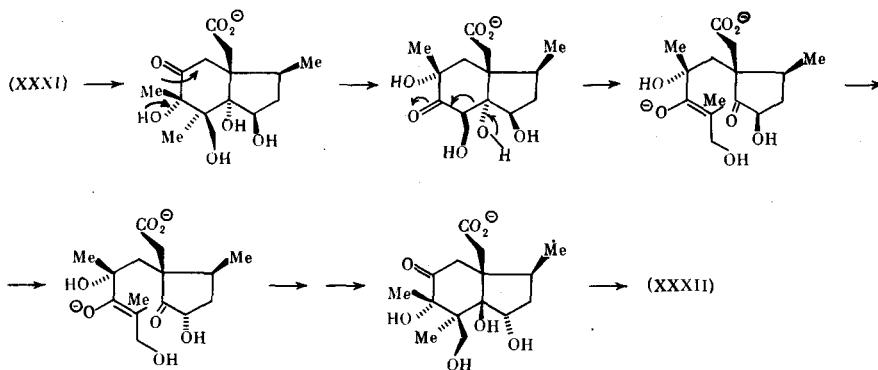


Отметим, что перенос третичной метильной группы обычно легче происходит под действием кислот. В этих условиях миграция инициируется агрессивным соседним положительным реакционным центром, возникающим при присоединении протона к кислороду карбонильной группы. Действительно, авторами работы [17] обнаружено, что соединение (XXVII) в кислых условиях перегруппируется преимущественно в (XXIX), а не в (XXVIII).

В результате рентгеноструктурных и химических исследований авторами работы [18] установлено, что выделенный из природных источников псевдоанализин (XXXI) со сложно замещенной гидриндановой системой под действием сильного основания претерпевает перегруппировки с необычным обращением конфигураций центров C(3) и C(4), а также с транслактонизацией в устойчивое лактоновое кольцо и образованием ацетального кольца между C(7) и C(4):



Обращение атома C(4) особенно интересно, так как в результате этого *транс*-гидриндановая система переходит в *цис*-форму. Для такой перегруппировки профессором Бартоном [18] предложен механизм, включающий ретроальдольный разрыв связи C(4)—C(5):

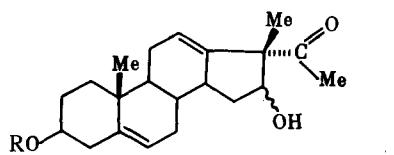


Предположено, что движущей силой этой перегруппировки является напряжение октагидро-транс-индановой системы псевдоанизатина.

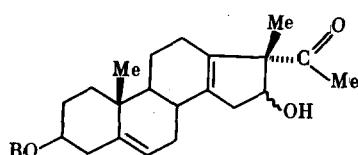
При изучении омыления стероидов (XXXIII) и (XXXIV) обнаружено установление равновесия между ними с перемещением двойной связи $\Delta^{12(13)} \rightleftharpoons \Delta^{13(14)}$, что по мнению авторов работы [19] происходит путем де- и реальдольализации через разрыв C(15)—C(16)-связи.

Особенно интересна вторая подгруппа ретроальдольных реакций, затрагивающих узловые сочленяющие атомы. Эти реакции приводят к изомеризации и различным перегруппировкам.

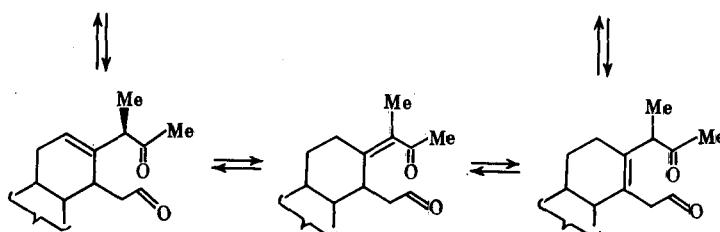
Изучение гидроксилирования соединения (XXXV) в соответствующий диол (XXXVI) показало, что при этом происходят перегруппировки, инициируемые ретроальдольным расщеплением [20]. Кольцо В в *цис*-диоле (XXXVI) с *транс*-*A/B*-сочленением из-за конформационных требований сочленения колец *A* и *B* вынужденно принимает конформацию ванны, что безусловно облегчает ретроальдольную изомеризацию с образо-



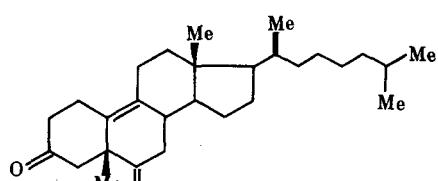
(XXXIII): R = H, Ac



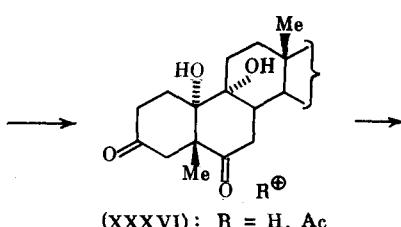
(XXXIV): R = H, Ac



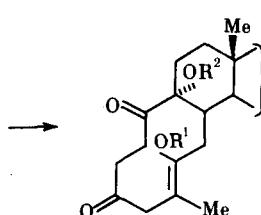
ванием энергетически более выгодного *цис*-*A/B*-изомера (XXXVIII) с кресловидной конформацией кольца *B*, который был выделен в виде его трансаннулярного оксидного таутомера (XXXIX).



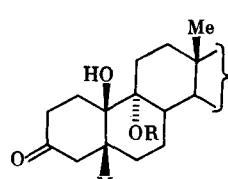
(XXXV)



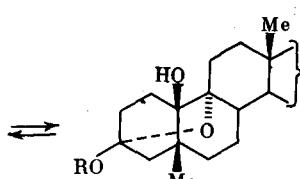
(XXXVI): R = H, Ac



(XXXVII): R¹ = R² = H
(XXXVIIa): R¹ = Ac; R² = H

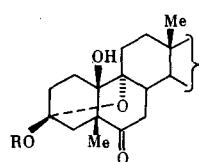


(XXXVIII): R = H
(XXXVIIIa): R = Ac

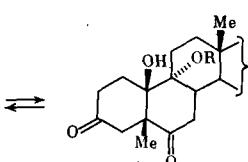


(XXXIX): R = H
(XXXIXa): R = Me

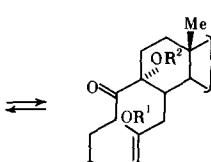
Трансаннулярный оксид (XXXIX) в щелочные условиях претерпевает дальнейшую перегруппировку с образованием (XL) (очевидно, через то же самое промежуточное соединение (XXXVII)) [20]



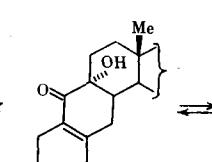
(XXXIX): R = H
(XXXIXa): R = Ac



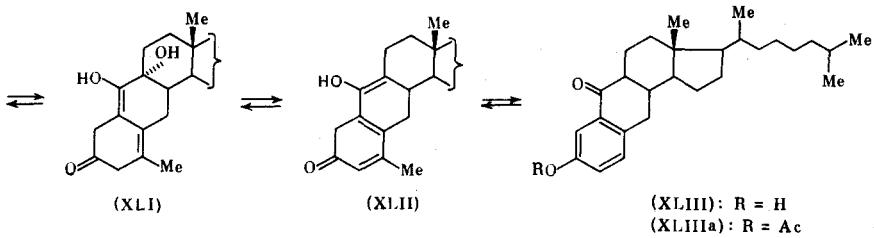
(XXXVIII): R = H
(XXXVIIIa): R = Ac



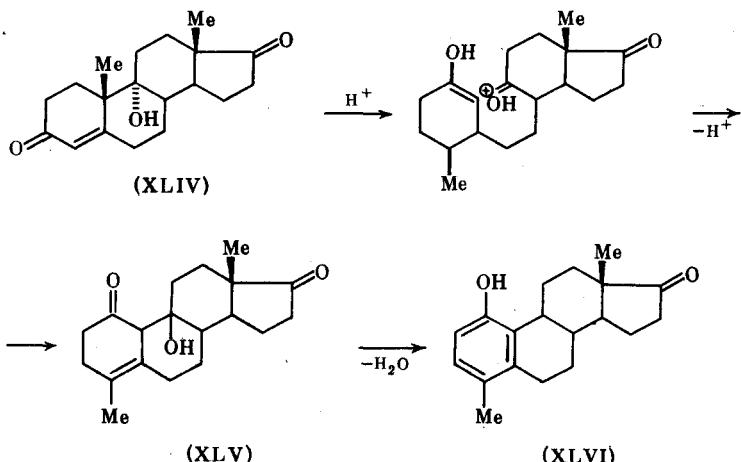
(XXXVII): R¹ = R² = H
(XXXVIIa): R¹ = Ac; R² = H



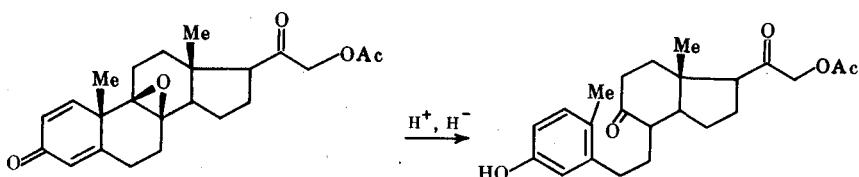
(XL)



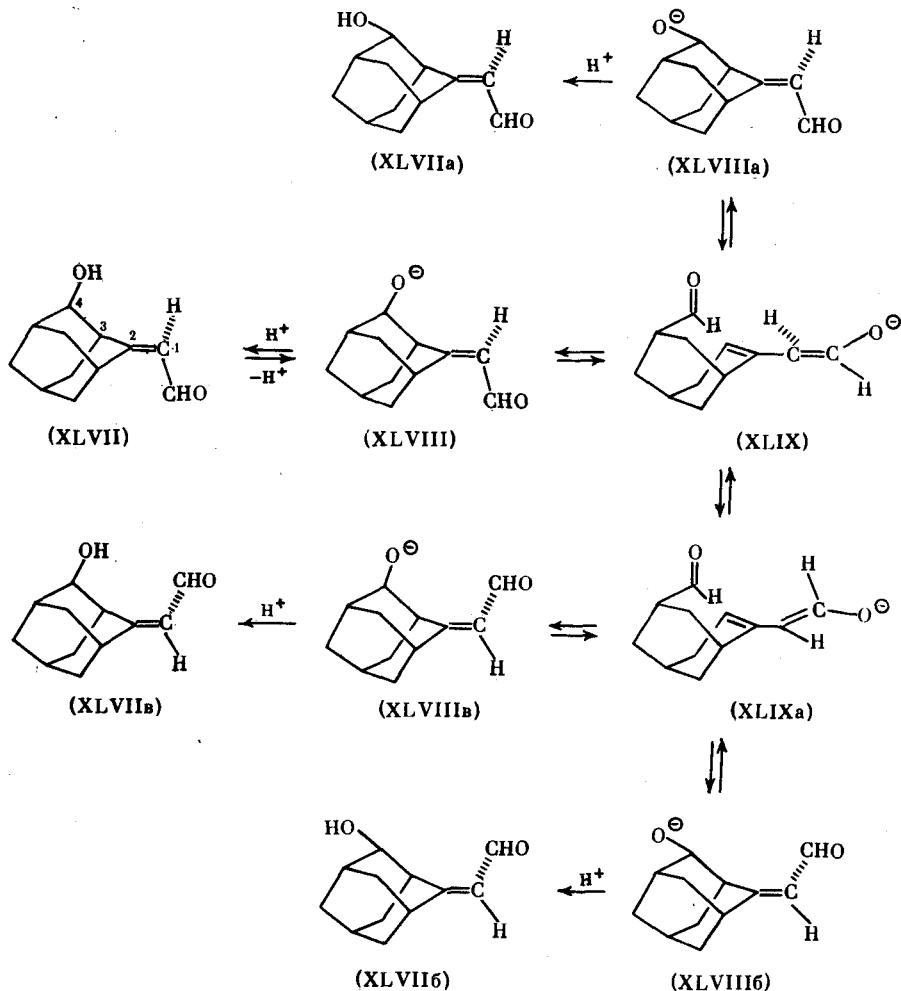
Известны ретроальдольные реакции «далнего действия», которые протекают благодаря возможности сопряжения в промежуточных состояниях [21, 22].



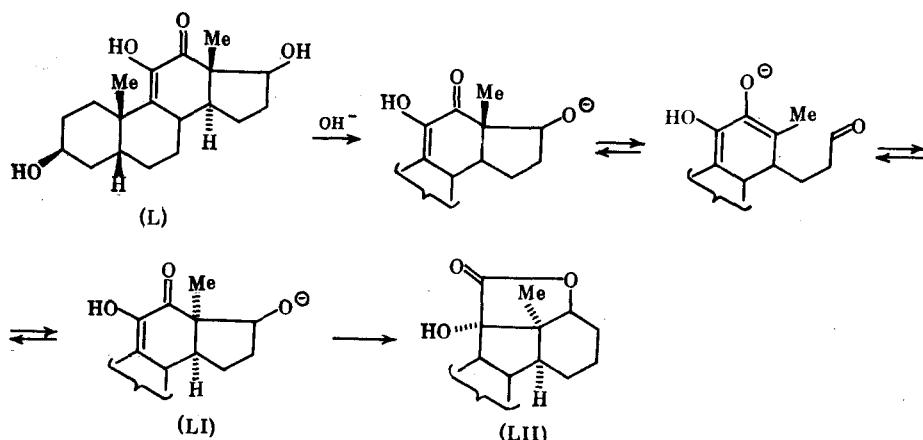
В таких реакциях, по-видимому, отдаленность групп $\text{C}=\text{O}$ и OH (относительно обычного альдольного фрагмента $\text{C}=\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$) и отсутствие легкопротонируемого водорода между этими группами исключают дегидратацию (XLIV) в кислых условиях и, следовательно, происходит ретроальдольный распад. Поскольку в образовавшемся β -гидроксикетоне (XLV) между функциональными группами имеется легкопротонируемый водород, то соединение легко теряет воду с образованием кетофенола (XLVI). К данной серии можно отнести также реакции эпокси-кетона следующего типа [23]:



Любопытный пример ретроальдолизации дальнего действия найден в ряду аданантана. При действии гидрида натрия на (E)-(1*R*)-4(*a*)-гидрокси-2-адантилиденакетальдегид (XLVII) образуется анион (XLVIII), который претерпевает ретроальдолизацию с разрывом кольца и возникновением изомерного аниона (XLIX). В последнем группировка с двойной связью обладает конформационной гибкостью, что ведет к равновесному образованию конформера (XLIXa). Аналогично возникают изомерные ионы (XLVIIIa—b). Альдольная конденсация приводит (после подкисления реакционной массы) к смеси всех четырех возможных эпимеров исходного оксиальдегида (XLVII), (XLVIIa—b) в отношении 33:8:27:32 [24].

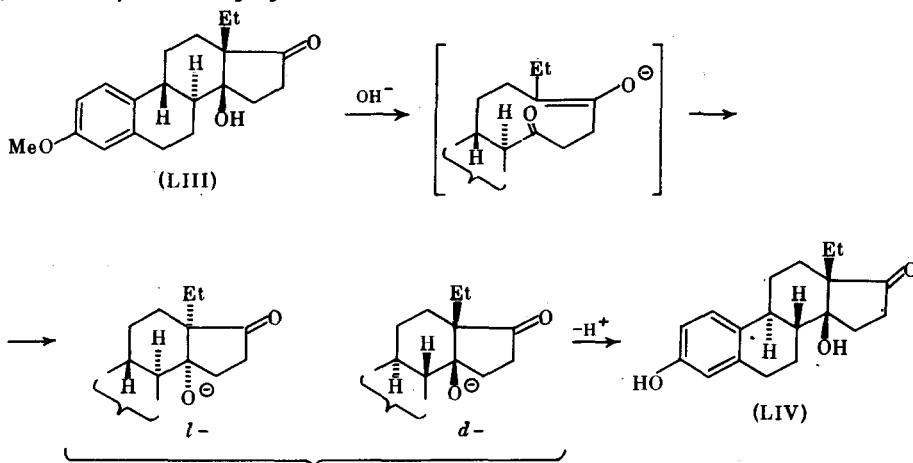


Ретроальдольное превращение может конкурировать с другими процессами. Так, для дикетона (*L*) бензильная перегруппировка невозможна из-за стерических затруднений, однако под влиянием щелочи (NaOH в пропаноле) вначале проходит ретроальдольная реакция с образованием аниона (*LI*), имеющего термодинамически более устойчивое *цис*-*C/D*-сочленение.

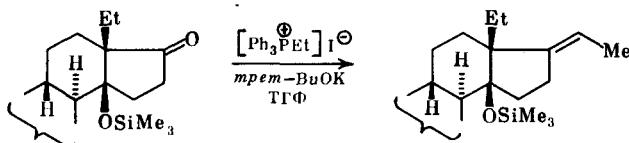


Анион (LI) уже претерпевает обычную бензильную перегруппировку [25] и при последующем подкислении дает 13-изо-11,17-лактон (LII), структура которого надежно установлена рентгеноструктурным анализом [26].

Новая интересная перегруппировка, затрагивающая сочленения C/D обнаружена нами в ряду 14-гидрокси-17-кетостероидов. Установлено, что обычный *транс-анти-цикло-цис*-продукт (LIII) реакции восстановительной циклизации [27] в условиях реакции Виттига вместо наращивания 17-боковой цепи претерпевает перегруппировку с образованием природного *транс-син-цикло-цис*-изомера (LIV) через ретроальдольный разрыв 13,14-связи (см. ниже [28]):



А при защите 14-гидроксильной группы в виде триметилсилоксигруппы имеет место обычная реакция Виттига с наращиванием 17-боковой цепи [27]:

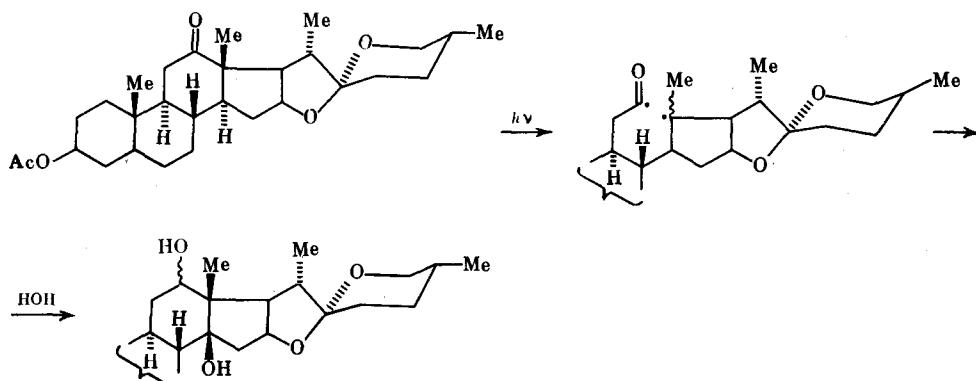


Найденная нами изомеризация [27] через двухцентровое обращение сочленения C/D [28] происходит и под действием различных сильных нуклеофилов (без участия реагента Виттига) с хорошим выходом продукта (> 80%) и представляется привлекательным способом при полном синтезе сердечных агликонов с C/D-цикло-природной конфигурацией.

III. ДВУХЦЕНТРОВОЕ ОБРАЩЕНИЕ СОЧЛЕНЕНИЯ КОЛЕЦ C/D И ПОДХОДЫ К ПОЛНОМУ СИНТЕЗУ КАРДИОТОНИЧЕСКИХ СТЕРОИДОВ

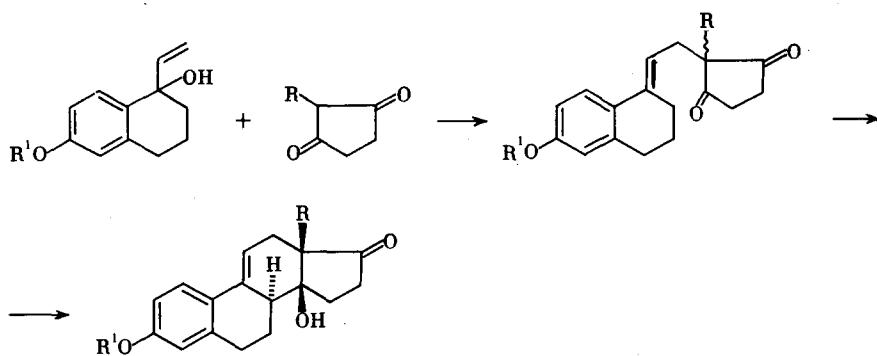
Сердечные гликозиды, благодаря их положительному инотропическому действию при сердечной недостаточности, нашли очень широкое применение в медицине. Их агликоны представляют собой стероиды, характеризуемыми наличием в их структуре 14 β -гидроксильной группы (или в редких случаях 14 β , 15 β -оксидогруппы), а также ненасыщенной лактоновой группы в положении 17 β (бутенолидное кольцо в случае карденолидов и α -пирановое кольцо в случае буфадиенолидов) [29]. Исследования по синтезу сердечных агликонов проводятся во многих лабораториях (например, см. [30]). В большинстве случаев при конструировании бутенолидной боковой цепи в качестве исходного материала берут C(21)-стероиды [31], но известны работы [31, 32], где исходят из 17-кетопроизводных андростана. Во всех этих синтезах внедрение 14 β -гидроксигруппы достигалось через промежуточные Δ^{14} -стериоиды. Авторами работы

[33] разработана методика частичного синтеза дигоксигенина путем фотохимической перегруппировки легкодоступного (из растительных источников) гекогенина в соответствующий ненасыщенный альдегид с последующей циклореакцией Принса:



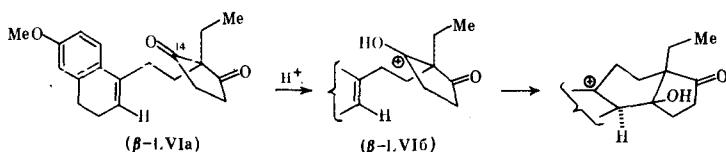
Хотя в экспериментальной терапии обычно применяются только гликозиды, но их агликоны биологически также активны [29, 30], и исследование трансформированных агликонов представляет как теоретическое, так и практическое значение. Так, обнаружено, что 14β -ОН-производные эстратриена проявляют способность ингибировать Na^+,K^+ -АТФазу и могут быть потенциальными кардиотоническими средствами [34].

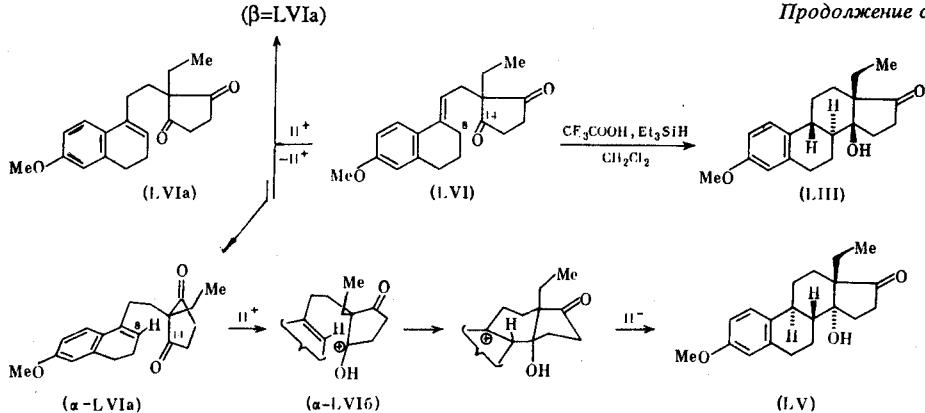
Введение 14β -ОН-группы в эстраповую систему достигается довольно легко в результате внутримолекулярной циклизации легкодоступного 8,14-секо- $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -эстратетраен-14,17-диона (реакция Торгова) [35]:



Нами установлено, что восстановительная циклизация секодикетона (LVI) (модифицированный вариант реакции Торгова) [27] идет по пути минимума энергии напряжения и стереоселективно приводит к насыщенной *транс-анти-циклоэстраповой* системе (LIII) [36]; *транс-син-циклоэстраповой* (LIV) [37] и *транс-анти-транс-изомеры* (LV) [38] (схема 1) при этом не образуются (более подробно см. [39—41]).

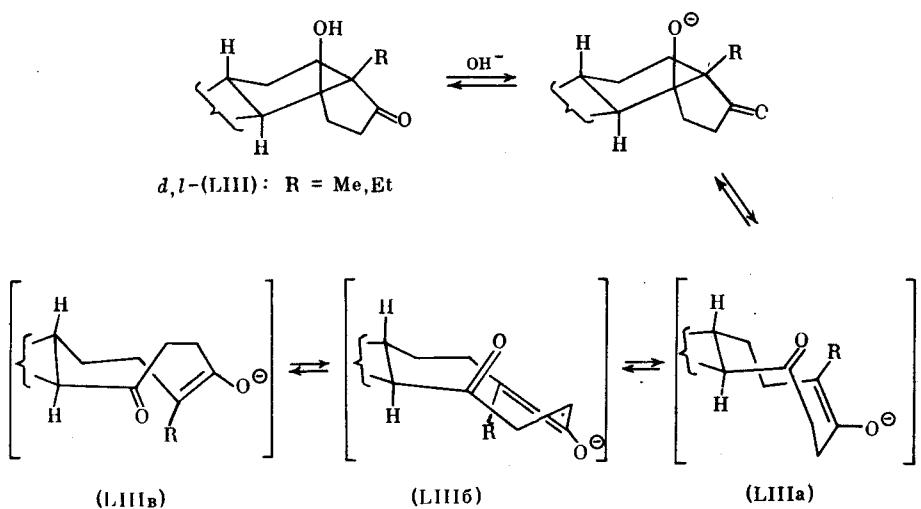
Схема 1



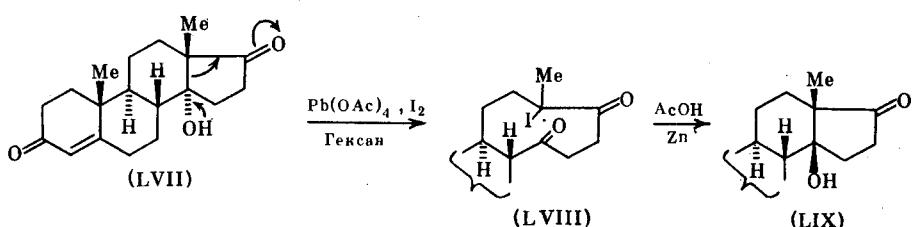


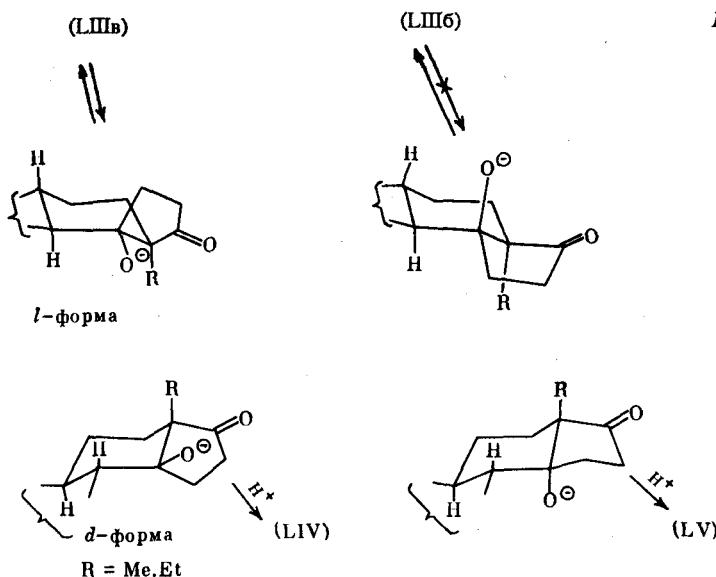
Далее было обнаружено, что продукт реакции восстановительной циклизации — стероид (L.III) [36] под действием сильных нуклеофилов (в том числе и в условиях реакции Виттига) изомеризуется в энергетически более выгодный (на 0,8 ккал/моль) природный изомер (L.IV) [33] через ретроальдольное расщепление C(13)—C(14)-связи и образование промежуточного 13,14-секоаналога³ (схема 2) [28] (см. также [39, 42]).

Схема 2



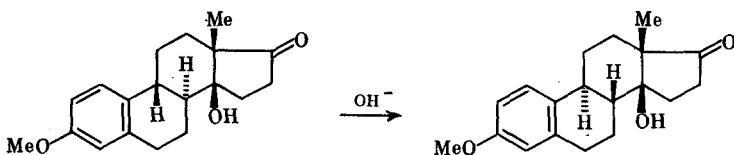
³ Анион 13,14-секо-13(17)-ен-17-она должен находиться в преимущественной конформации (L.IIIb), так как при рассмотрении моделей видно, что анион (L.IIIa) и, в особенности, (L.IIIc), имеют сильно стерически затрудненные конформации. Действительно, 13,14-секостероид (L.VIII), полученный из (L.VII), при обработке цинковым порошком в кислых условиях полностью превращается в природный изомер (L.IX) [43]:





При этом из *d*-диастереоизомера образуется *l*-диастереоизомер, а из *l*-изомера — *d*-изомер [28].

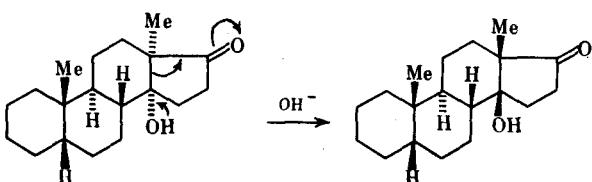
Незамещенный по атому C(18) аналог — *d*, *l*-3-метокси-14 β -гидрокси-экстра-1, 3, 5(10)-триен-17-он в соответствующих условиях в результате ретроальдольизации и альдольизации также превращается⁴ в природный изомер [44, 45]:



Отметим, что хотя (как это видно из схемы 2) в данном механизме в принципе возможно образование 14 α -гидрокси-изомера, но его энергия напряжения (31,9 ккал/моль) заметно превышает энергии напряжения 14 β -гидрокси-изомеров (LIV) (29,1 ккал/моль) и (LIII) (29,9 ккал/моль) [39]; поэтому образование изомера (LV) маловероятно. Тем более это относится и к другим возможным изомерам [42].

Таким образом, путем восстановительной циклизации легкодоступного секодикетона Торгова и изомеризации полученного при этом продукта (LIII) можно в две стадии с хорошим выходом синтезировать 14 β -ОН-производные (LIV) эстратриена, имеющие характерную для природных сердечных агликонов конфигурацию. В развитие этой схемы, в поиске эстратриеновых или же 19-норандростановых (получаемых восстановлением ароматического кольца эстратриена) аналогов стероидных агликонов с пониженной токсичностью, было необходимо решить и проблему наращивания функциональной боковой цепи при C(17). Здесь нам хотелось бы остановиться на некоторых стереохимических особенностях построения C(17)-боковой цепи с исполь-

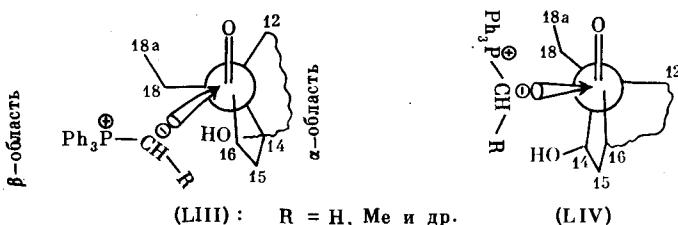
⁴По нашему мнению, 18-ретро-14 α -гидроксистероиды [46] таким же образом могут быть изомеризованы в природную форму (см. также работу [28]).



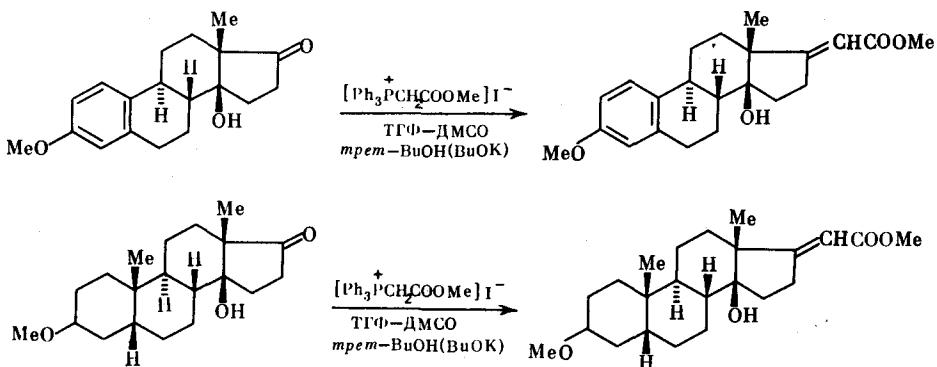
зованием реакции Виттига в конкуренции с ретроальдолизацией или же присоединением к карбонильной группе магнийорганических соединений (реакция Гриньяра).

Как уже было сказано выше, *транс-анти-цикло-14-гидроксистероиды* (LIII) в условиях реакции Виттига претерпевают ретроальдолизацию и в конечном итоге образуется природный изомер (LIV), который может вступать в реакцию Виттига. Это любопытный случай может быть объяснен следующим образом. Как это видно из проекций Ньюмена, построенных на основе рентгеноструктурных данных [36, 37], в случае неприродного изомера (LIII) *цикло-ориентация* π -орбиталей связи группы C—O относительно ангулярной группы предполагает *син-планарную атаку* [47], которая испытывает значительные пространственные затруднения (схема 3) [49, 50]. Замена метильной группы при атоме C(13) и в реагенте Виттига на этильную или другую более объемистую гидрофобную группу значительно увеличивает это затруднение, и реакция Виттига становится еще менее вероятна.

Схема 3



В природном же изомере (LIV) сближение в β -области (*син-клинальная атака*) и образование промежуточного бетаинобразного комплекса происходит относительно легко (хотя объемистые заместители и в этом случае заметно увеличивают затруднение и могут «ингибиовать» наращивание боковой цепи). Однако авторам работ [51–53] удалось наращивать боковую цепь по C(17) исходя из изомеров природной конфигурации:



В данном случае реакции способствует наличие в реагенте Виттига гидрофильных атомных групп, способных образовывать межмолекулярные водородные связи с 14-гидроксигруппой. Кроме того, присоединение боковой цепи по C(17) к стероидному ядру через двойную связь и отсутствие по этой причине *син-(гω)-отталкиваний* между заместителями при атомах C(13) и C(17) благоприятствуют образованию 17-алкилиденовых производных.

Подавление реакции Виттига в случае соединения (LIII), по-видимому, определяется и тем, что в данном случае атака протона аксиальной 14-гидроксигруппы нуклеофильным реагентом происходит относительно легко и в результате имеет место ретроаль-

затруднения для sp^2 - \rightarrow sp^3 -перехода карбонильного углерода при образовании промежуточного бетаинобразного комплекса в случае реакции Виттига или же продукта в случае реакции Гриньяра.

* * *

Стероидные соединения, содержащие структурный фрагмент α , γ -гидроксикетона, в щелочной среде могут претерпевать реакцию ретроальдольизации. В дальнейшем возможные конформационные изменения в молекулах продуктов ретроальдольизации и последующая альдольизация приводят к различным перегруппировкам. Таковой является, в частности, двухцентровая изомеризация сочленения колец C/D в ряду 14-гидрокси-17-кетостероидов: обычный *транс-анти-цис*-продукт в основной среде (в том числе и в условиях реакции Виттига) легко вступает в реакцию ретроальдольизации с образованием 13, 14-секоаналога. В результате конформационных превращений и рециклизации последнего образуется энергетически наиболее выгодный изомер, имеющий характерную для природных сердечно-активных стероидов *транс-син-цис*-конфигурацию. Данная изомеризация может быть использована для получения 14 β -гидроксипроизводных эстратриена и далее (после восстановления ароматического кольца A) других аналогов сердечных агликонов. К тому же в случае природного изомера возможно наращивание функциональных заместителей в положении атома C(17).

ЛИТЕРАТУРА

1. Матье Ж., Панико Р. Курс теоретических основ органической химии: Пер. с англ. под ред. П.А. Яновской. М.: Мир, 1975. С. 358.
2. Wharton P.S. // J. Org. Chem. 1972. V. 37. P. 34.
3. Tanabe M., Crowe D.A. // Tetrahedron Lett. 1965. V. 30. P. 2776.
4. Артамкина Г.А., Белецкая И.П. // Успехи химии. 1987. Т. 56. С. 1717.
5. De Mayo P. Molecular rearrangements. V. 1. N.Y.: Interscience., 1961.
6. De Mayo P. Ibid. V. 2. 1964.
7. Wendler N.L. // Ibid. 1964. V. 2. P. 1067.
8. Sneedon R.P.A., Turner R.B. // J. Amer. Chem. Soc. 1955. V. 77. P. 130; Meyer A.S. // Experientia. 1955. V. 11. № 3. P. 99.
9. Sykes P.J., Kelly R.W. // J. Chem. Soc. C. 1968. № 23. P. 2913.
10. Ахрем А.А., Илюхина Т.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1969. С. 1795.
11. Ахрем А.А., Илюхина Т.В. // Там же. 1969. С. 2018.
12. Гауптман З., Грефе Ю., Ремане Х. Органическая химия: Пер. с нем. под ред. В.М. Потапова. М.: Химия, 1979. С. 354.
13. Ахрем А.А., Илюхина Т.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1969. С. 909.
14. Benn M.H., Shaw R. // J. Chem. Soc. D. 1970. P. 327.
15. Lewbart M.L., Mattox V.R. // J. Org. Chem. 1964. V. 29. P. 513; 521.
16. Bernstein S., Heller M., Stolar S. // Ibid. 1961. V. 26. P. 5036.
17. Ахрем А.А. Камерницкий А.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1969. С. 2792; Ахрем А.А., Камерницкий А.В., Дубровский В.А. // Там же. 1963. С. 2237; Monneret C., Tchernatinsky C., Khuong H.Q. // Ann. Pharm. France. 1970. V. 28. P. 443.
18. Koiso I., Irie H., Kawano N. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. Pt. I. 1984. P. 2511.
19. Herzog H.L., Gentles M.J., Mitchell A. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1959. V. 81. P. 6478.
20. Bascoul J., Cocton B., Crastes P.A. // Tetrahedron Lett. 1969. P. 2401.
21. Chin L.B., Dodson R.M. // J. Org. Chem. 1959. V. 24. P. 879.
22. Horvath G., Ambrus G. // Biomed. Mass. Spectrom. 1977., V. 4. P. 376.
23. Annen K., Hofmeister H., Laurent H. et al. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 14. P. 1453.
24. Walborsky H.M., Reddy S.M. // J. Org. Chem. 1988. V. 53. № 20. P. 4851.
25. Kurath P. // Ibid. 1967. V. 32. № 11. P. 3626.

26. McKechine J.S., Paul I.C. // J. Amer. Chem. Soc. 1968. V. 90. № 8. P. 2144.
27. Джсафаров М.Х., Додонов М.В., Ананченко С.Н. и др. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 5. С. 675.
28. Джсафаров М.Х. Дис. ... канд. хим. наук. М.: МГУ, 1988.
29. Sondheimer F. // Chem. Brit. 1965. V. 1. P. 454.
30. Schornfeld W., Weiland J., Lindig C. et al. // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1985. V. 329. P. 414.
31. Kurek A., Gumulka M., Wicha J. // Chem. Communns. 1981. № 1. P. 25.
32. Tsai Th.Y.R., Minta A., Wiesner K. // Heterocycles. 1979. V. 3. № 12. P. 1397; Wiesner K., Tsai Th.Y.K., Kumar R.S. // Helv. Chim. Acta. 1984. V. 67. P. 1128.
33. Welzel P., Stein H. // Tetrahedron Lett. 1981. V. 32. № 35. P. 3385.
34. Платонова А.В., Лайлиев А.О., Ананченко С.Н., Торгов И.В. // Биоорган. химия. 1982. Т. 8. № 4. С. 542.
35. Торгов И.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1982. № 2. С. 299.
36. Джсафаров М.Х., Додонов М.В., Платонова А.В. и др. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. № 7. С. 970; 981.
37. Джсафаров М.Х., Додонов М.В., Платонова А.В. и др. // Там же. 1986. Т. 12. № 7. С. 981.
38. Джсафаров М.Х., Линдеман С.В. // Там же. 1987. Т. 13. № 5. С. 679.
39. Джсафаров М.Х., Тимофеева Т.В., Стручков Ю.Т. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. № 2. С. 342.
40. Zakharychev A.V., Hora I., Ananchenko S.N., Torgov I.V. // Tetrahedron Lett. 1966. № 30. P. 3585.
41. Makk N., Töth G., Tomarkeny E. // Steroids. 1975. V. 25. № 5. P. 611.
42. Джсафаров М.Х., Тимофеева Т.В., Линдеман С.В., Ионов С.П. // Всесоюз. совещание по органической кристаллохимии. Тез. докл. Черноголовка, 1987. С. 5.
43. 13, 14-Secosteroids. // CIBA Ltd. Neth. Appl. 6, 511, 534 (Cl. C07c), 07 March 1966; Swiss. Appl. 04 Sept. 1964. Р. 23.; С.А. 1966. V. 65. 775b.
44. Джсафаров М.Х., Линдеман С.В. // VIII Всесоюз. симпозиум по межмолекулярным взаимодействиям и конформациям молекул. Тез. докл. Новосибирск, 1990. Ч. 1. С. 116.
45. Джсафаров М.Х., Линдеман С.В., Стручков Ю.Т. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1991. В печати.
46. Daniewski A.R., Valenta Z., White P.S. // Bull. Pol. Acad. Sci. Chem. 1984. V. 32. № 1—2. P. 29.
47. Ногради М. Стереоселективный синтез. М.: Мир, 1989. 406 с.
48. Schlosser M. // Top. Stereochem. V. 5. / Eds. E.L.Eliel, N.L.Allinger. N.Y.: Interscience., 1970. P. 1.
49. Джсафаров М.Х., Ионов С.П. // Всесоюз. совещание по проблемам прикладной кристаллохимии. Воронеж, 1989. В печати.
50. Джсафаров М.Х., Тимофеева Т.В., Стручков Ю.Т. // VI Всесоюз. совещание по органической кристаллохимии. Киев, 1991.
51. Siemann H.-J., Langbein G., Richter M. // Z. Chim. 1979. B. 19. № 12. S. 451.
52. Wunderwald M., Schoenecker B., Schubert G., Ponsold K. // Ger. (East) DD 209, 463 (Cl. C073J3/00). 1984. Р. 11.; С.А. 1985. V. 102, 6947.
53. Schoenecker B. // J. Pharm. Sci. 1973. V. 2. № 1. P. 9.
54. Wang W.Y., Reusch W. // Tetrahedron. Lett. 1988. № 4. P. 1007.
55. Griffin J.F., Duax W.L., Weeks C.M. Atlas of Steroid Structure. N.Y.: Plenum Press, 1984. V. 2. P. 754.
56. Crabbe P., Cruz A., Iriarte J. // Can. J. Chem. 1968. V. 46. P. 349.

Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва

RETROALDOL PROCESSES IN THE STEROID SERIES

Dzhafarov M.K.

The review covers retroaldol reactions in the steroid series. The mechanism of two-centred reversion of rings bonds C/D which could be used in the heart aglycone synthesis has been discussed. The new stereochemical aspects of the propagation of side functional chains in the C(17) position have been examined.

The bibliography includes 56 references.