

УДК 547.92

ХИМИЯ 19-НОРСТЕРОИДОВ

А. А. Ахрем и Ю. А. Титов

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	151
2. Производство 19-норандростана	152
3. 19-Норэтиановые кислоты	166
4. Производные 19-норпрегнана	168
5. Производные 19-норхолестерина и прочих стероидов	173
6. 19-Нор- <i>D</i> -гомостероиды	174
7. 18,19-Биснорстероиды	175

1. ВВЕДЕНИЕ

При изучении синтеза высокоактивных стероидных соединений выяснилось, что гормональная активность их может быть повышена, с одной стороны, введением в стероидную молекулу нехарактерных для природных соединений добавочных заместителей: галогенов, алкилов, гидроксильных и т. д., а с другой стороны,— путем получения соединений, лишенных некоторых структурных элементов природных стероидов. К числу последних и относятся 19-норстероиды, не имеющие метильной группы при C_{10} -атоме стероидного скелета.

Синтезированные 19-норсоединения в ряде случаев обладают значительно большей активностью, чем их аналоги с 19-метильной группой. Для практического применения, однако, наиболее существенно не столько повышение общего уровня физиологической активности 19-норстероидов, сколько большая специфичность их действия по сравнению с нативными стероидами. Так, удалось получить соединения, которые при высокой анаболической или антиэстрогенной активности практически лишены андрогенного действия; синтезированы также высокоактивные гестагены, гипотензивные и контрацептивные агенты и др. Высокая физиологическая активность 19-норстероидов привела к быстрому внедрению их в медицинскую практику и к увеличению числа синтетических работ в этой области. Едва ли можно найти раздел органической химии, который за последние 5—10 лет развивался бы быстрее, чем изучение модифицированных стероидных гормонов и, в частности, 19-норстероидов. Если в регистре Chemical Abstracts за 1950 год содержалось всего лишь три ссылки на работы по 19-норстероидам, то в регистре за 1960 год таких ссылок было уже около двухсот. Поэтому единственный, имеющийся в литературе, обзор по химии 19-норстероидов¹, охватывающий работы, появившиеся до 1958 года, в значительной мере устарел.

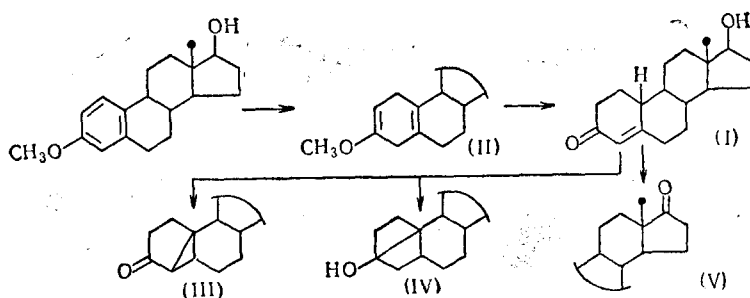
Ввиду ограниченности объема статьи при рассмотрении фармакологии и клинического применения 19-норстероидов использованы только обзорные и важнейшие оригинальные работы; в то же время литература по химии этих соединений охвачена с возможно большей полнотой.

2. ПРОИЗВОДНЫЕ 19-НОРАНДРОСТАНА

а. 19-Нортестостерон и его изомеры

Получение 19-нортестостерона (I) осуществлено восстановлением эстрона и эстрадиола по Берчу, щелочным расщеплением 19-окситестостерона и полным синтезом по различным схемам.

Исходными продуктами для получения I по Берчу служат эфиры эстрадиола или эстрона. Восстановление глицерилового эфира эстрадиола по первоначальной методике Берча²⁻⁴ приводит к I с выходом не более 33%. Гораздо лучшие результаты получены при восстановлении метилового эфира эстрадиола; в этом случае гидролиз образующегося при реакции дигидропроизводного (II) раствором HCl в метаноле дает I с общим выходом 80—90%⁵⁻⁸. Строение I доказывается его превращением в эстрадиол при ферментативном дегидрировании, а также ИК- и УФ-спектрами⁹⁻¹¹. Атом водорода в положении 10 имеет более устойчивую «природную» β -конфигурацию, что было доказано изучением дисперсии оптического вращения^{12,13} и ядерного магнитного резонанса^{14,15}. Окисление 17-окси-группы соединения (III) хромовым ангидридом дает 19-нор- Δ^4 -андростендион-3,17 (V)^{6,16,17}. Фотолиз I в атмосфере азота приводит к смеси 4,10-цикло- и 3,10-циклостероидов (III), (IV)^{18*}.

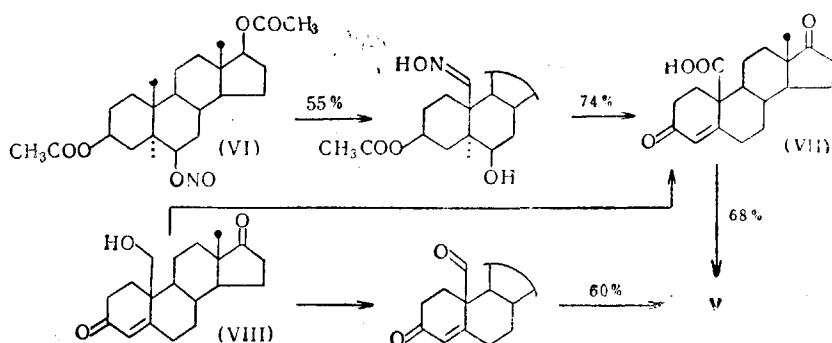


С практически количественным выходом I получается при обработке щелочами 19-окситестостерона; последний, в свою очередь, получен инкубацией тестостерона с тканями надпочечников или частичным синтезом из строфантинина^{19,20}. 19-Норандростендион (V) также получен щелочным расщеплением окисленных в положении 19 соединений. Один из методов синтеза V^{21,22} включает в качестве главной стадии фотолиз нитрита 6 β -окси-3,17-диацетоксиандростана (VI), полученного из 3,17-диацетокси- Δ^5 -андростена. При фотолизе образуется оксим 19-альдегида, дегидратация которого POCl_3 в пиридине приводит к соответствующему нитрилу; при его омылении и окислении получается дикетокислота (VII), декарбоксилируемая в 19-норандростендион (V).

Описано также получение V через 6,19-окись, образующуюся при окислении соответствующего 5 α -бром-6 β -оксипроизводного тетраацетатом свинца²³.

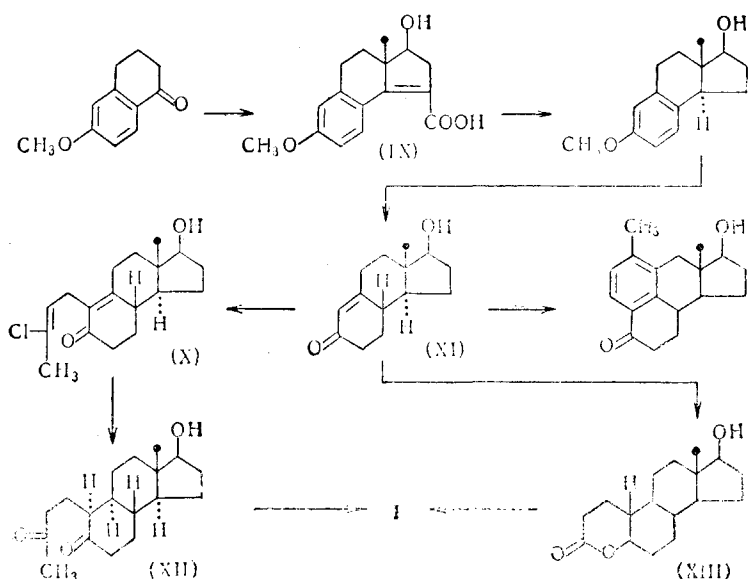
По другому методу^{24,25} исходят из 19-окси- Δ^4 -андростендиона-3,17 (VIII), получаемого ферментацией соответствующего 19-дезоксисоединения с *Corticium sasakii*. Окисление соединения (VIII) CrO_3 приводит к дикетокислоте (VII), превращаемой по ранее описанной схеме в V. Окисление в мягких условиях дает 19-альдегид, который при нагревании с раствором NaOH в метаноле дает V:

* Здесь и далее ангулярные метильные группы обозначены точками.



Описаны различные схемы полного синтеза **I**, исходя из 6-метокситетралона. По одной из этих схем^{26, 27} из 6-метокситетралона в шесть стадий получается кислота (IX), левовращающий изомер которой отвечает природному ряду. Декарбосилирование IX с последующим селективным гидрированием приводит к трициклическому соединению, содержащему кольца B, C и D, которое восстанавливается по Берчу в непредельный кетон (XI). Обычный метод наращивания кольца A — щелочная конденсация с метилвинилкетон — в применении к соединению (XI) привел лишь к продукту со структурой циклопентанофеналена. Более подходящей для этой цели оказалась конденсация с 1,3-дихлор-2-бутеном под действием трет.-амилата натрия, которая позволила получить соединение (X). Кислотным гидролизом этого соединения с последующим каталитическим гидрированием получен дикетон (XII). Циклизация последнего смесью HCl и CH₃COOH сопровождалась эпимеризацией у C₁₀ и привела к **I**, во всех отношениях идентичному природному соединению.

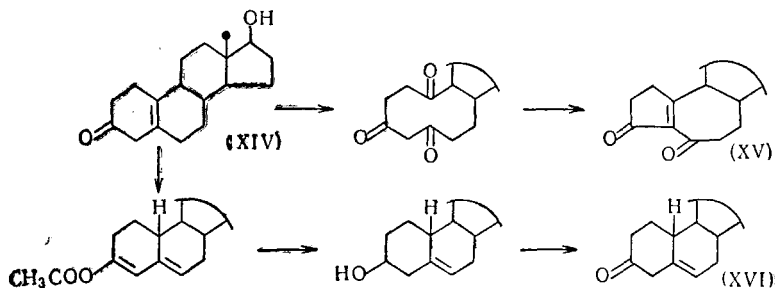
По другому методу синтеза соединения (I) исходят из рацемического кетона (XI)²⁸. Конденсация его с метилакрилатом в присутствии трет.-бутилата калия приводит к кислоте, которая при каталитическом гидрировании и последующей обработке уксусным ангидридом образует лактон (XIII). При реакции последнего с CH₃MgI и кислотной циклизации продукта образуется рацемический **I**:



19-Нортестостерон (нандролон) имеет анаболическую активность, равную активности пропионата тестостерона, в то время как его андрогенная активность составляет всего 6% от активности последнего. Таким образом, отношение анаболической и андрогенной активности, определяющее клиническую ценность анаболического агента, составляет у 19-нортестостерона 17 (пропионат тестостерона-1). I имеет также сильную антиэстрогенную активность, слабое гестагенное и антиальдостеронное действие и практически лишен эстрогенной, гипотензивной, кортикоидной и противовоспалительной активности²⁹⁻³³.

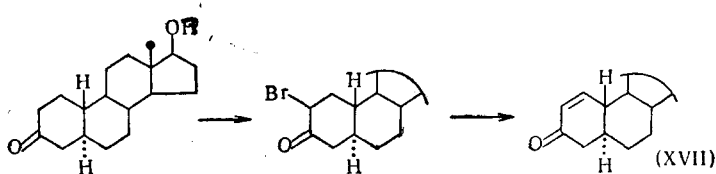
Ввиду того, что этерификация I приводит к получению соединений, обладающих более сильным и длительным действием на организм, были широко изучены его сложные эфиры, получаемые обычно реакцией I с ангидридом или хлорангидридом соответствующей кислоты в присутствии пиридина или *p*-толуолсульфокислоты. Описаны эфиры I с насыщенными жирными кислотами от муравьиной до стеариновой³⁴⁻³⁹, ненасыщенными жирными кислотами^{35, 37}, а также бензойной⁴⁰, гексагидробензойной^{41, 42}, фенилуксусной³⁵, β -фенил- и β -циклопентилпропионовой^{35, 36} кислотами. Полуэфиры I с янтарной, глутаровой и фталевой кислотами растворимы в воде, что имеет значение для их практического применения^{35, 43}. Получены также эфиры с различными аминокислотами⁴⁴⁻⁴⁶. Из эфиров I практическое применение нашел только β -фенилпропионат в качестве анаболического агента под названием «дураболин», хотя хорошие результаты при клинических испытаниях показали также деканоат и β -циклопентилпропионат³⁰⁻³².

Изомеры I были синтезированы с целью изучения их физиологической активности. Обработка непосредственного продукта восстановления по Берчу II слабыми кислотами (щавелевой или уксусной), а также ионообменными смолами типа амберлита, приводит к изомеру 19-нортестостерона (XIV) с двойной связью в положении 5(10)^{6, 47}. Этот изомер имеет меньшую анаболическую, андрогенную и гестагенную, но большую эстрогенную активность, чем I, антиэстрогенная активность у него отсутствует^{31, 48}. Озонолиз ацетата (XIV) дает трикетон, при циклизации которого под действием уксусной кислоты получено соединение (XV) с так называемой «абеостероидной» (А-нор-В-гомостероидной) системой⁴⁹. Изомер I с $\Delta^{5(6)}$ -связью (XVI) был получен восстановлением енолацетата I NaBH_4 и осторожным окислением образовавшегося диола-3,17 CrO_3 . Физиологическая активность этого изомера весьма сходна с активностью I, что, по-видимому, объясняется его легкой изомеризацией *in vivo* в Δ^4 -3-кетосоединение⁵⁰.

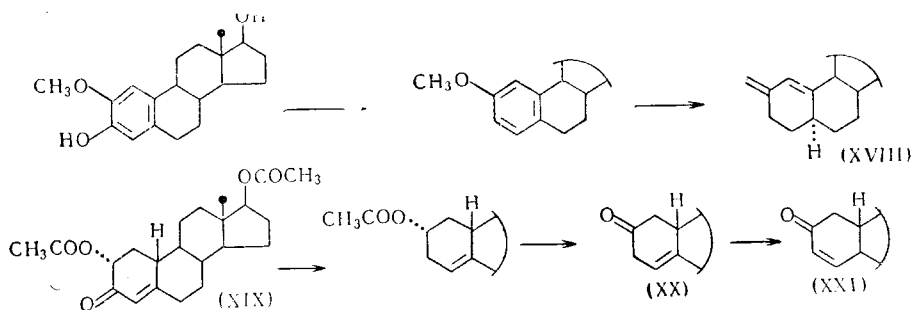


Соединение (XVII), являющееся изомером I с Δ^1 -связью получено из 4,5 α -дигидро-19-нортестостерона либо путем бромирования с после-

дующим дегидробромированием, либо дегидрированием ферментами *Pseudomonas testosteroni*. Аналогичным путем получен изомер (XVII) с 5β -конфигурацией⁵¹⁻⁵³:



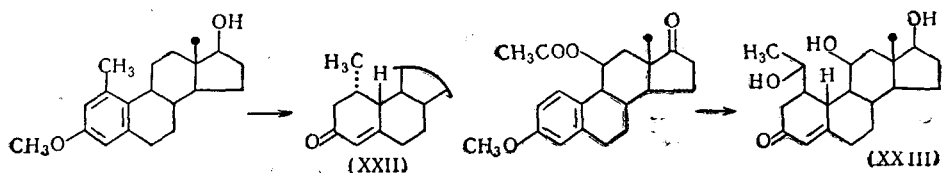
Изомер I с кето-группой в положении 2 (XVIII) получен восстановлением 2-метоксизэстрадиола через диэтилфосфат в 2-метоксисоединение с последующим восстановлением по Берчу; этот изомер имеет очень слабую андрогенную и анаболическую активность^{54, 55}. Восстановление кето-группы 2α -ацетокси-19-нортестостерона (XIX) через соответствующий этилентиокеталь привело к ацетату, гидролизованному и окисленному в Δ^4 -2-кетосоединение (XX); последнее в кислой среде превращается в Δ^3 -изомер (XXI)^{56, 57}:



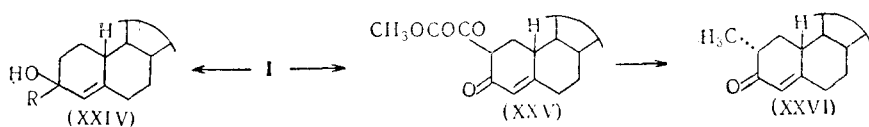
Восстановление метилового эфира 17-изоэстрадиола литием в жидком аммиаке позволило получить изомер I с 17α -конфигурацией гидроксильной группы, который не обладает ни андрогенной, ни анаболической активностью⁵⁸. Таким образом, изменение положения двойной связи и кето-группы или конфигурации гидроксильной группы в молекуле I приводит к снижению физиологической активности.

6. Алкилпроизводные 19-нортестостерона

Синтез простейшего 1-алкилпроизводного I с 1α -метильной группой (XXII) осуществлен восстановлением по Берчу метилового эфира 1-метилэстрона; 1α , 10β -конфигурация (XXII) была принята на основании изучения дисперсии оптического вращения. По гестагенной и андрогенной активности 1α -метил-19-нортестостерон и его производные не отличаются заметно от своих 1-деسمетильных аналогов⁵⁹⁻⁶¹. Восстановление по Берчу метилового эфира 11β -ацетоксизэстрадиола сопровождается переносом ацетильной группы от атома кислорода в положении 11 к атому углерода в положении 1 по механизму типа перегруппировки Клайзена с образованием соединения (XXIII), обладающего анаболической, андрогенной и антиэстрогенной активностью^{62, 63}:



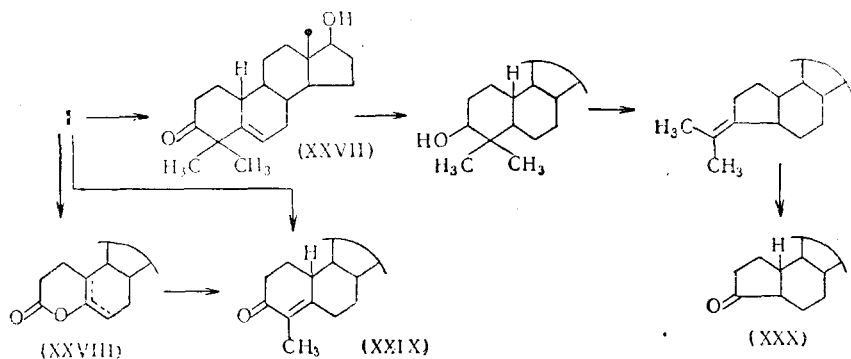
Введение алкильной группы во второе положение **I** и его производных осуществляется алкилированием оксалильного производного (XXV). Образующийся при этом 2 α -метил-19-нортестостерон (XXVI) получен также полным синтезом по описанной выше (раздел 2, а) схеме^{52, 64, 65}. В качестве 3-алкилпроизводных **I** можно рассматривать продукты его реакций с хлороформом и CH_3MgBr или $\text{C}_4\text{H}_9\text{MgBr}$ (XXIV)^{6, 67}:



где $\text{R} = \text{CCl}_3, \text{CH}_3, \text{C}_4\text{H}_9$.

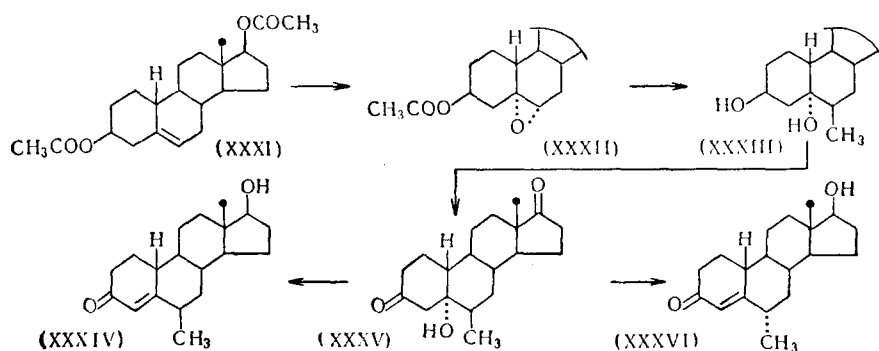
Введение метильной группы в положение 4 19-нортестостерона осуществлено реакцией лактона (XXVIII) (получен из **I** при озонлизе и лактонизации уксусным ангидридом) с $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ и последующей щелочной циклизацией в 4-метил-19-нортестостерон (XXIX)⁶⁸. При действии на лактон (XXVIII) C^{14} -магниийодметила и циклизации получается 4- C^{14} -19-нортестостерон, являющийся исходным сырьем для синтеза эстрогенов, меченых в положении 4⁶⁹⁻⁷¹. Соединение (XXIX), вместе с 4,4-диметилпроизводным (XXVII), получено также при алкилировании **I** иодистым метилом в присутствии трет.- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OK}$ ^{65, 68, 72}. Продукт восстановления кетона (XXVII) при обработке PCl_5 приводит к изопропилиденовому производному, озонлиз которого дает А-19-биснортестостерон (XXX)^{73, 74}.

4-Алкил-19-норандростаны были также получены каталитическим гидрированием 4-метил- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -эстратриен-ол-1-она-17⁷⁵, дегидратацией Δ^4 -андростен-9 α -дио-3,17⁷⁶ и, наконец, обработкой эстрона бромистым аллилом в присутствии водной щелочи⁷⁷.

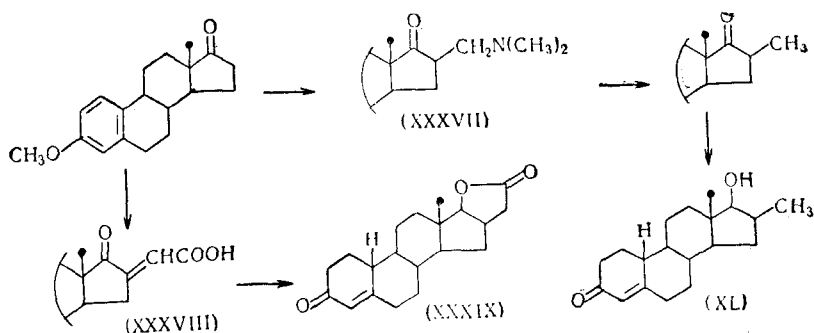


5- β -Метилпроизводные **I** синтезированы перегруппировкой Вестфалена и фотолизом ацетата 1-дегидротестостерона⁷⁸⁻⁸⁰. 6-Метилгомологи **I** получены из енолацетата **I**, восстановление которого NaBH_4 при-

вело к дигидропроизводному (XXXI), а окисление последнего моноперфталевой кислотой — к 5 α , 6 α -окиси (XXXII). Реакция окиси с CH_3MgI и окисление образующегося триола (XXXIII) CrO_3 дает соединение (XXXV), являющееся основным исходным продуктом для дальнейших синтезов. Дегидратация его при помощи SOCl_2 в пиридине, восстановление обеих кето-групп полученного кетона LiAlH_4 и последующее селективное окисление 3-окси-группы MnO_2 привели к 6 β -метил-19-нортестостерону (XXXIV). Дегидратация соединения (XXXV) при действии NaOH протекает с обращением конфигурации и дает дикетон с 6 α -метильной группой; защита кето-группы в положении 3 путем образования этиленолята, восстановление 17-кето-группы NaBH_4 и кислотный гидролиз привели к 6 α -метил-19-нортестостерону (XXXVI) ⁸¹:



16 β -Алкилпроизводные I были получены из метилового эфира эстрона, который дает по Манниху амин (XXXVII), превращаемый в две стадии в метиловый эфир 16 β -метилэстрона. Восстановление 17-кето-группы последнего NaBH_4 и кольца A — по реакции Берча привели к 16 β -метил-19-нортестостерону (XL), обладающему высокой анаболической и антигонадотропной активностью ⁸². Конденсация метилового эфира эстрона с глиоксиловой кислотой привела к кислоте (XXXVIII). Последовательное восстановление последней NaBH_4 , H_2 над Pt-катализатором и Li в жидком NH_3 позволило получить лактон 16 β -карбоксиметил-19-нортестостерона (XXXIX), обладающий антиандрогенной активностью ⁸³:



Синтез 17 α -алкилпроизводных 19-нортестостерона (XLIII) обычно осуществляется взаимодействием соответствующего реактива Гриньяра с 17-кетонами ряда 19-норандростана. Чтобы при этой реакции не за-

трагивалась кето-группа в положении 3, разработаны различные схемы синтеза, в которых варьируется порядок реакций восстановления и алкилирования, а также методы защиты 3-кето-группы.

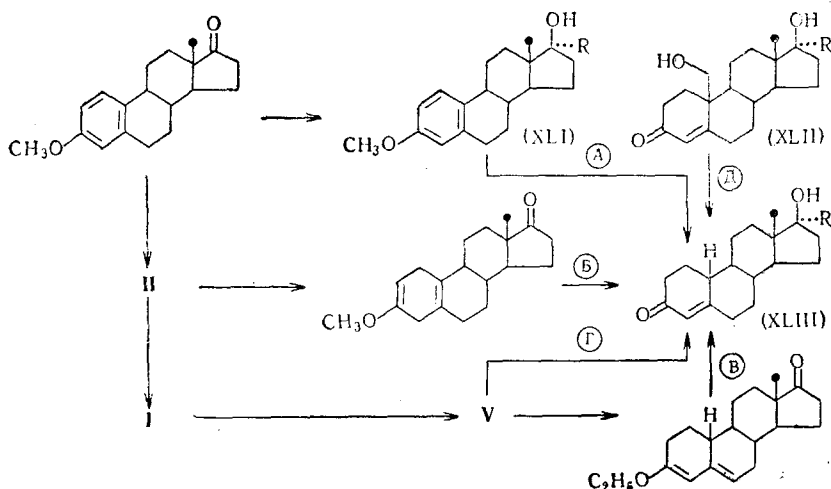
А. Реакция метилового эфира эстрона с реактивом Гриньяра с последующим восстановлением 17 α -алкилпроизводного (XLI) по Берчу в соединение (XLIII) ^{7, 84-86}.

Б. Окисление продукта восстановления по Берчу (II) CrO_3 или по Оппенауэру, проведение с полученным соединением гриньяровского синтеза ^{87, 88} или реакции с ацетиленом ^{89, 90} и последующий гидролиз в соединения типа (XLIII).

В. Окисление в I CrO_3 в дион (V); защита 3-кето-группы V в виде этиленолята, пирролидинового производного или этиленкетала ^{85, 91-93} последующий гриньяровский синтез или реакция с ацетиленом.

Г. Специфическим для 17 α -этинилпроизводных методом получения является непосредственная реакция V с ацетиленом в присутствии щелочных реагентов; показано, что эта реакция идет только по 17-кето-группе ⁹⁴. Варианты этих схем включают восстановление непредельных 17 α -заместителей в предельные либо в процессе реакции Берча (схема А), либо путем каталитического гидрирования (схемы Б, В и Г) ^{84, 95-97}.

Д. Совершенно иная схема синтеза состоит в перфузии 17 α -алкил-тестостеронов с тканями надпочечников, причем получают 19-оксисоединения (XLII), обработка которых растворами щелочей дает 17 α -алкил-19-нортестостероны (XLIII) ⁹⁸.



Очень большая по объему литература посвящена физиологической активности 17 α -алкил-19-нортестостеронов (обзоры см. ^{30-32, 99, 100}). Максимум анаболической активности этих соединений достигается при низших алкилах (CH_3 , C_2H_5); для них отношение анаболической и андрогенной активности равно 17 (активность пропионата тестостерона=1). Удлинение алкильной цепи и введение в нее непредельных заместителей резко снижает и анаболическую, и андрогенную активность. 17 α -Алкил-19-нортестостероны исключительно активные гестагены; при подкожном введении они в 5-10 раз, а при оральном — в десятки раз активнее прогестерона. Гестагенная активность увеличивается при введении непредельных заместителей (винила, этинила, алли-

ла, металила), а также заместителей типа $C\equiv CX$, где X = -алкил или галогид.

Производные I с 17 α -алкильными заместителями практически лишены эстрогенной активности, а их $\Delta^{5(10)}$ -изомеры обладают 2—6% эстрогенной активности эстрона. В то же время 17 α -алкил-19-нортестостероны являются мощными антиэстрогенами; так, 17 α -этилпроизводное в этом отношении в 70 раз активнее пропионата тестостерона и в 12 раз активнее прогестерона^{101, 102}. Большинство соединений этого типа ингибирует овуляцию, благодаря чему находит применение в качестве контрацептивных (противозачаточных) агентов^{103–105}. 17 α -Алкилгомологи I являются слабыми ингибиторами роста некоторых злокачественных опухолей^{106–108}. Отмечено также сравнительно слабое гипотензивное действие Δ^4 -17 α -алкилпроизводных, которое совершенно отсутствует у $\Delta^{5(10)}$ -изомеров; противовоспалительной активностью оба ряда изомеров не обладают¹⁰⁹.

В медицинской практике нашли применение четыре представителя 17 α -алкил-19-нортестостеронов, синтезируемых в промышленном масштабе: 17 α -метил-19-нортестостерон (метилэстренолон, неостерон, норметандролон, оргастерон) и 17 α -этил-19-нортестостерон (нилевар, норэтандролон) — в основном как анаболические агенты; 17 α -этинил-19-нортестостерон (норлутин, норэтиндрон, норэтистерон) — как оральный прогестативный агент и 17 α -этинил- $\Delta^5(10)$ -эстренол-17 β -он-3 (эновид, норэтинодрель, этинилэстренолон) — прежде всего как контрацептивный агент. Сопоставление различных видов активности этих соединений, приведенных в таблице, показывает, что каждое из них имеет довольно специфическую область применения.

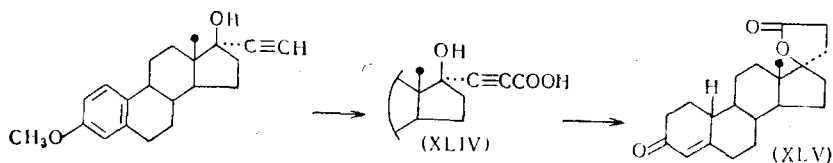
ТАБЛИЦА

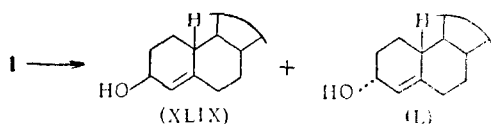
Физиологическая активность 17 α -алкил-19-нортестостеронов

Промышленное название	Виды активности						
	гестагенная	анаболическая	андрогенная	эстрогенная	антиэстрогенная	ингибирование овуляции	гипотензивная
Неостерон	++	++	+	0	++	+	0
Нилевар	++	++	+	0	++	+	+
Норлутин	++	+	+	0	+	+	0
Эновид	+	0	0	+	0	++	0

++ — высокая активность,
 + — слабая активность,
 0 — практическое отсутствие активности.

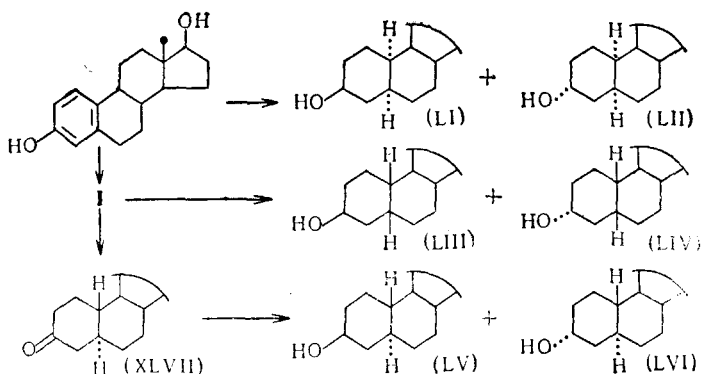
Введение в положение 17 стероидного скелета заместителя типа $(CH_2)_n COOH$ создает возможность циклизации с образованием спиролактона. Так, лактон 17 α -(β -карбоксиэтил)-19-нортестостерона (XLV) был получен из метилового эфира 17 α -этинилэстрадиола, превращенного через гриньяровское производное в кислоту (XLIV), каталитически гидрированную в предельную кислоту, которая в виде натриевой соли восстанавливалась литием в жидком аммиаке; гидролиз продукта восстановления соляной кислотой привел к лактону (XLV)^{110, 111}.





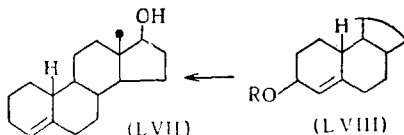
Продукты *полного восстановления* I — 3,17-диоксиэстраны — содержатся в моче человека (5 β ,10 β -ряду) ^{121–123}, а также являются продуктами метаболизма I гомогенатами печени крысы (5 α ,10 β -ряд) ¹²⁴. Первые работы по синтезу такого рода соединений проводили исчерпывающим гидрированием эстрогенных гормонов над окисью платины в спирте с примесью HCl ^{124–129}, а также над Ni—Cu и Ni—Cr-катализаторами ¹³⁰. Полученные продукты, как выяснилось позже, оказались смесью диолов 5 β ,10 β -ряда с продуктами гидрогенолиза одной или обеих гидроксильных групп.

В настоящее время синтезированы все шесть возможных изомеров 3,17 β -диоксиэстрана, принадлежащих к 5 α ,10 α -, 5 β ,10 β - и 5 α ,10 β -рядам ^{114–117, 131–133}. Смесью изомеров 5 α ,10 α -ряда (LI) и (LII) с резким преобладанием 3 β -оксизомера получена при гидрировании эстрадиола над RuO₂; в качестве побочных продуктов при этом получают изомеры 5 β ,10 β -ряда (LIII) и (LIV). Интересно, что гидрирование эстрадиола над никелем Ренея дает примерно равные количества изомеров 5 α ,10 α - и 5 α ,10 β -ряда; таким образом, направление гидрирования эстрогенов существенно зависит от применяемого катализатора. При исчерпывающем гидрировании I над палладием на угле образуется смесь изомеров 5 β ,10 β -ряда (LIII) и (LIV), в которой преобладает первый; восстановление I избытком лития в жидком аммиаке приводит исключительно к 3 β -оксизомеру (LIII). Окисление 3 β -оксисоединений (LI) или (LIII) CrO₃ и последующее восстановление натрием в пропанолe приводит к соответствующим 3 α -изомерам (LII) и (LIV). Наконец, смесь изомеров 5 α ,10 β -ряда (LV) и (LVI) была получена при гидрировании 4,5 α -дигидропроизводного (XLVII) над скелетным никелем. Обработка тозилата 3 β -изомера (LV) ацетатом калия в диметилформамиде позволила получить 3 α -изомер (LVI). В то время как изомеры 5 α ,10 α -ряда неактивны, 5 α ,10 β - и 5 β ,10 β -соединения имеют анаболическую, андрогенную и гипотензивную активность, уровень которой, однако, резко снижен по сравнению с Δ^4 -3-кетосоединениями.



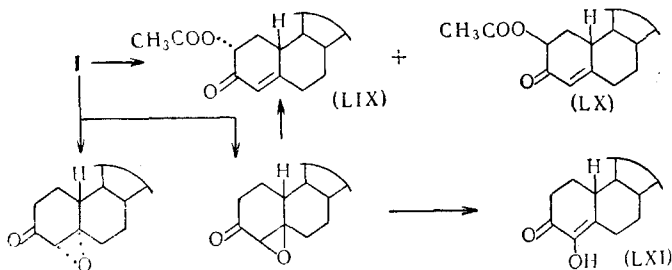
Наиболее простым методом синтеза 3-дезоксисоединений ряда 19-нор-

андростана (LVII) является восстановление эстрадиола по Берчу в этиламин или метиламин¹³⁴⁻¹³⁶; по более сложному методу исходят из соединений типа (LVIII), метиловые эфиры или ацетаты которых восстанавливают в (LVII) при помощи лития в этиламин¹³⁷⁻¹³⁹. Возможен также переход от I к LVII путем гидрогенолиза соответствующего этилентокеталя^{56, 140}. Наконец, 3-дезоксисоединения с Δ^2 -связью могут быть получены дегидратацией соответствующих 3-оксисоединений^{133, 141}. По гестагенной активности 3-дезоксисоединения не уступают Δ^4 -3-кетосоединениям; они обладают также анаболической и андрогенной активностью, уровень которой, однако, неизвестен^{140, 141}.



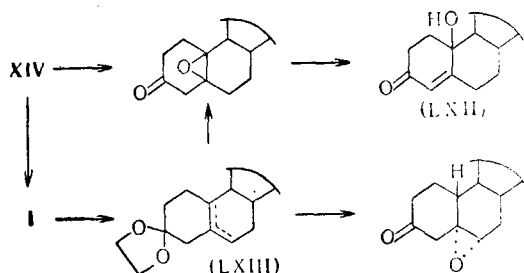
г. Продукты окисления 19-нортестостерона

Один из методов синтеза 2-оксисоединений состоит в окислении ацетата I тетраацетатом свинца. При этом образуется смесь эпимерных 2-ацетоксипроизводных, в которой α -изомер (LIX) резко преобладает над β -изомером (LX)^{142, 143}. По другому методу исходят из 4 β ,5 β -окиси I, перегруппировка которой под действием CH_3COOK в CH_3COOH приводит к 2 α -ацетокси-19-нортестостерону (LIX)¹⁴⁴⁻¹⁴⁶. Раскрытие 4 β ,5 β -окиси смесью H_2SO_4 и CH_3COOH позволило получить 4-окси-19-нортестостерон (LXI), не имеющий гестагенной активности^{147, 148}. Это соединение образуется также при окислении воздухом 4,5 α -дигидро-19-нортестостерона (XLVIII) в растворе трет.-бутанола, содержащего трет.-бутилат калия, тогда как в аналогичных условиях из 4,5 β -дигидропроизводного (XLIX) получено соответствующее Δ^1 -2-оксисоединение¹⁴⁹⁻¹⁵¹.

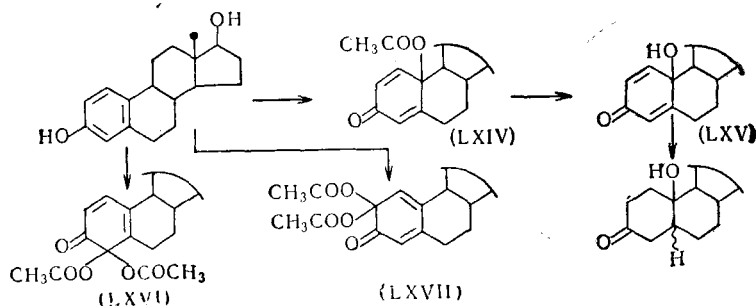


В положение 6 кислородный заместитель вводится ферментацией I с *Rhizopus nigricans*, а также при окислении надбензойной кислотой енолацетата I^{152, 153}. Производные I с 10 β -окси-группой получены рядом методов. Например, исходят из 5 β ,10 β -окиси, полученной окислением $\Delta^{5(10)}$ -изомера (XIV) мононафталевой кислотой¹⁵⁴. Эта окись получена также из этилентокеталя 19-нортестостерона (LXIII), который представляет собой смесь $\Delta^{5(6)}$ - и $\Delta^{5(10)}$ -изомеров. Соотношение последних (2:1) установлено путем эпоксидирования, приведшего к 5 α ,6 α и 5 β ,10 β -окисям¹⁵⁵. Раскрытие окисного кольца 5 β ,10 β -окиси путем кипячения с раствором KOH в метаноле дает 10 β -окси-19-нортестостерон (LVII)¹⁵⁴. Соединение (LXII) получено также прямым окислением

$\Delta^{5(10)}$ -изомера (XIV) надбензойной кислотой или OsO_4 и, в качестве побочного продукта, при ферментации I с *Rhizopus nigricans*⁵². Соединение (LXII) обладает гестагенной и анаболической активностью, уровень которой в несколько раз ниже активности I^{31, 154}.



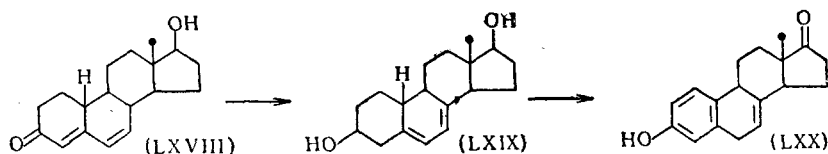
10-Оксипроизводные I с $\Delta^{1(2)}$ -связью образуются при окислении тетраацетатом свинца эстрона и эстрадиола¹⁵⁶⁻¹⁶⁴. С общим выходом ~25% при этом образуется смесь трех продуктов: ацетата хинола (LXIV) и гем-диацетатов (LXVI) и (LXVII). Сообщалось, что соединение (LXIV) имеет эстрогенную активность и, по-видимому, является антагонистом гестагенных агентов; соединение (LXVI) проявляет эстрогенные свойства, не вызывающие обычных антигормональных реакций. Ацетат (LXIV) при восстановлении цинковой пылью в уксусной кислоте и каталитическом гидрировании дает эстрон. Его гидролиз в мягких условиях приводит к $\Delta^{1,4}$ -эстрадиендиол-10 β ,17 β -ону-3 (LXV), который устойчивее ацетата (LXIV); так, гидрирование над Pd протекает с сохранением 10-окси-группы, причем образуется 5 ξ -тетрагидропроизводное.



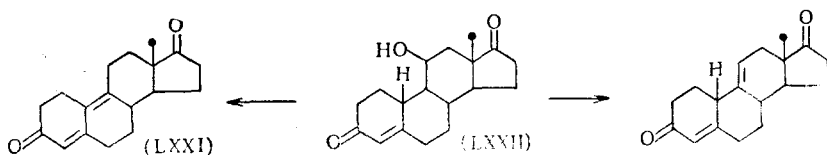
Оксипроизводные I с 11 α -конфигурацией получают при ферментации его с *Rhizopus nigricans*¹¹³, а также восстановлением по Берчу эстрогенов, в которые предварительно тем же методом была введена 11 α -окси-группа¹⁶⁵. Синтезы 11 β -оксисоединений включают непосредственное 11 β -гидроксилирование I путем перфузии с плазмой крови или тканями надпочечников¹¹³, восстановление 11 β -оксистероидов^{69, 165} и расщепление боковой цепи 19-норкортикостероидов^{166, 167}. Отмечалось, что 11 β - и 11 α -оксипроизводные I обладают анаболической и андрогенной активностью^{31, 62}. Ферментация I с *Mucor griseosquapus* позволяет получить 14 α -окси-, а с *Penicillium urticae* — 15 ξ -оксипроизводное^{168, 169}. При восстановлении по Берчу метилового эфира эстриола получен 16 α -окси-19-нортестостерон, не имеющий ни анаболической, ни андрогенной активности^{170, 171}.

д. Продукты дегидрирования 19-нортестостерона

Энзиматическое введение двойной связи в Δ^1 -положение кольца А 19-нортестостерона, осуществляемое при помощи *Pseudomonas testosteronei*^{53, 172, 173}, *Septomyxa affinis*^{174, 175}, *Bacillus sphaericus*¹⁷⁶, *Corynebacterium simplex*^{71, 171} и *Protaminobacter alboflavum*¹⁷⁸, сопровождается немедленной ароматизацией первоначально образующегося 1,4-диена в эстрадиол. 6-Дегидропроизводное (LXVIII), обладающее сильным гестагенным действием, получается из I бромированием и последующим дегидробромированием, дегидрированием при помощи бензохинона или хлоранила или, наконец, окислением MnO_2 ^{179, 180}. Исходя из соединения (LXVIII), был впервые осуществлен синтез эквилина. Восстановлением енолацетата (LXVIII) $NaBH_4$ получено соединение (LXIX), при окислении которого по Оппенгауэру получен дикетон с сохранением $\Delta^{7(8)}$ -связи; ферментативное дегидрирование последнего при помощи *Corynebacterium simplex* привело к эквилину (LXX)^{179, 181}:

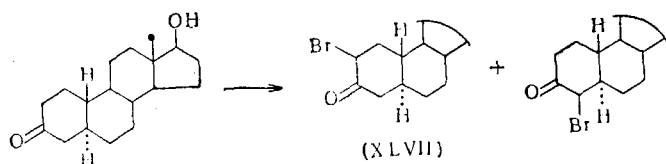


Прямое бромирование I или его $\Delta^{5(10)}$ -изомера в пиридине приводит с высоким выходом к $\Delta^{9(10)}$ -дегидропроизводному (LXXI), полученному также при дегидратации 11β -оксисоединения (LXXII) в жестких условиях. Дегидратацией соединения (LXXII) в мягких условиях получено $\Delta^{9(11)}$ -дегидропроизводное; все эти соединения обладают значительной анаболической, гестагенной и антиэстрогенной активностью^{48, 167, 182, 183}:

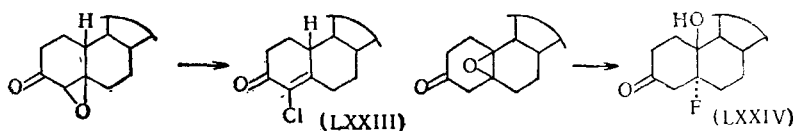


е. Галоидопроизводные 19-нортестостерона

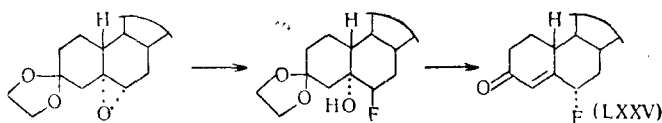
Обладающие анаболической активностью 2-галоидопроизводные I получают при непосредственном галоидировании 4,5 α -дигидропроизводного (XLVII). Отсутствие экранирующей 19-метильной группы резко изменяет стереохимическую направленность бромирования: в то время как из 4,5 α -дегидротестостерона получен только экваториальный 2 α -бромкетон, бромирование 19-нораналога (XLVII) привело к смеси аксиальных 2 β - и 4 β -бромкетонов в отношении 1,5—2:1^{51, 52}:



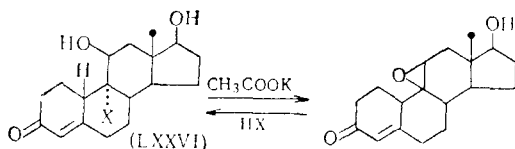
Основным методом введения галоида в 4-положение **I** является обработка 4 β ,5 β -окиси соответствующей галоидоводородной кислотой ^{116,144,145,184}. 4-Хлор-19-нортестостерон (LXXIII) получен непосредственным хлорированием **I** ¹⁸⁵, а также реакцией его с хлористым изоциануром ¹⁸⁶ и трет.-C₄H₉OSCl ¹⁸⁷. Для получения 4-фторпроизводного предложено фторирование пирролидинового производного **I** при помощи FClO₃ ¹⁸⁸. 4-Хлор-19-нортестостерон имеет отношение анаболической и андрогенной активности 28 (активность пропionato тестостерона=1); это соединение обладает также заметным антиэстрогенным действием и слабой гестагенной активностью ^{144,148}. Раскрытие при помощи BF₃ 5 β -, 10 β -окиси, полученной из $\Delta^{5(10)}$ -изомера **I** дает 10 β -окси-5 α -фторпроизводное (LXXIV), которое в четыре раза слабее норлутина по гестагенной активности ^{154,155}.



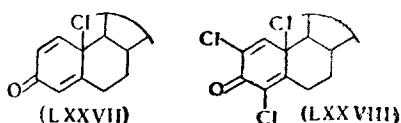
Введение галоида в 6-положение **I** осуществляется путем раскрытия 5 α ,6 α -окиси при помощи HF или BF₃. Образующийся при этом фторгидрин при дегидратации сухим HCl, сопровождающейся инверсией по C₆, дает 6 α -фтор-19-нортестостерон (LXXV) ¹⁵⁵:



Реакция $\Delta^{9(11)}$ -дегидропроизводного **I** с НОВг приводит к бромгидрину (LXXVI; X=Br), обработка которого ацетатом калия дает 9 β ,11 β -окись. Раскрытие последней при помощи HF, HCl или HJ позволило получить соответствующие 9 α -галоид-11 β -оксипроизводные **I**, обладающие анаболической активностью ^{189,190}:

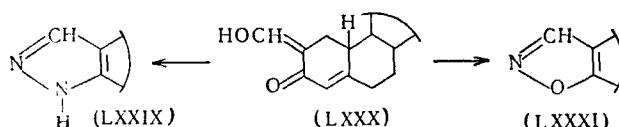


Реакция эстрадиола с хлористым изоциануром или N-хлорсукцинимидом дает с выходом до 25% 10 β -хлор- Δ^1 -19-нортестостерон (LXXVII); в первом случае в качестве побочного продукта образуется 2,4,10 β -трихлорпроизводное (LXXVIII), а во втором дихлорпроизводное неустоявшегося строения. С FClO₃ эстрадиол образует 10 β -фтор- Δ^1 -19-нортестостерон, который несколько устойчивее своего 10 β -хлор-аналога (LXXVII); так, его удастся прогидрировать в насыщенный кетон с сохранением 10 β -фторатома. Соединения (LXXVII) и (LXXVIII) имеют экстрогенную и антиандрогенную активность ^{191,192}.

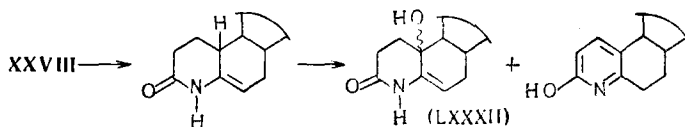


ж. Гетероциклические производные 19-нортестостерона

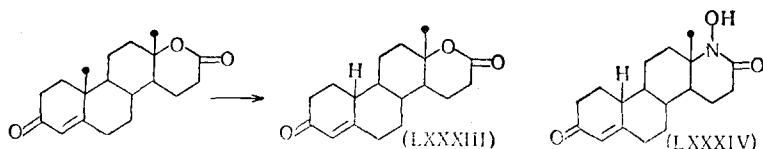
Гетероциклические производные I по своему строению делятся на две группы, одна из которых получается приставлением гетероциклической системы к кольцу A, а другая — заменой одного из углеродных атомов скелета на гетероатом. Производные первой группы синтезируются из 2-оскиметиленового производного (LXXX) и его 4,5 α -дигидроаналога, обработка которых гидразингидратом приводит к пиразольным производным типа (LXXIX), а обработка гидроксиламином — к изоксазольным производным типа (LXXXI). Пиразольные производные имеют высокую анаболическую и эстрогенную, а изоксазольные — высокую гестагенную активность^{193–196}.



Лактон (XXVIII), получаемый при озонировании ацетата I превращается в 4-азапроизводное при пропускании через его бензольный раствор тока NH_3 . При дегидрировании этого соединения SeO_2 получено соединение (LXXXII), наряду с небольшими количествами моно- и диацетата 4-азаэстрадиола^{197, 198}.



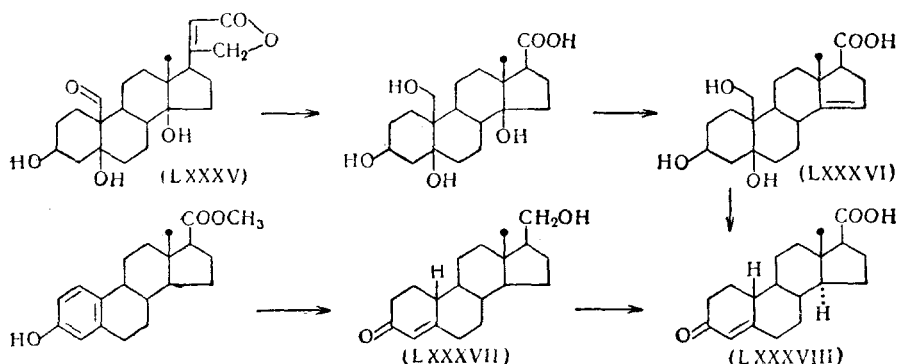
Аналог I с атомом кислорода в кольце D (LXXXIII) был получен из продукта окисления тестостерона — так называемого тестололактона. Перфузия последнего тканями подпочечников быка привела к 19-оксисоединению, которое в условиях реакции Опенауэра отщепляет формальдегид, превращаясь в (LXXXIII)¹⁹⁹. Фотолизом нитрита I получено соединение (LXXXIV) с атомом азота в кольце D²⁰⁰.



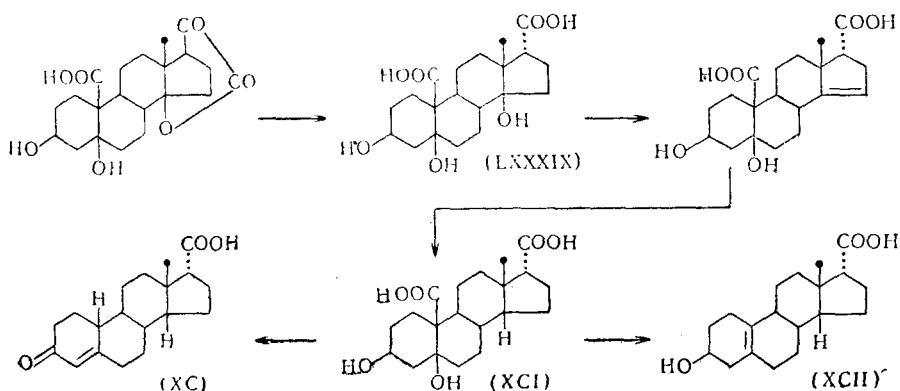
3. 19-НОРЭТИАНОВЫЕ КИСЛОТЫ

19-Нор- Δ^4 -3-кетозетиеновая кислота (LXXXVIII) синтезирована из строфантинина (LXXXV). Восстановлением последнего амальгамой алюминия с последующим окислением нейтральным KMnO_4 получена

тетраоксикислота с нормальной конфигурацией боковой цепи. Отщепление 14-окси-группы при нагревании с раствором HCl в этаноле привело к непредельной кислоте (LXXXVI), каталитическое гидрирование которой, аналогично другим 17β -замещенным стероидам, протекает с образованием 14α -дигидросоединения, превращаемого последовательной обработкой N-бромацетамидом и реактивом Жирара Т в кислоту (LXXXVIII)^{201–203}. По другой схеме метиловый эфир 3-окси- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -этиатриеновой кислоты восстановлен по Берчу в соединение (LXXXVII), окисленное CrO_3 в кислоту (LXXXVIII)²⁰⁴:



Изомерная кислота (XXXVIII) $14\beta,17\alpha$ -19-нор- Δ^4 -3-кетоэтиеновая кислота (XC) получена из строфантинина (LXXXV) по видоизмененной схеме^{205–212}. Окисление 3-ацетата строфантинина щелочным KMnO_4 привело с выходом 33% к лактону кетокарбоновой кислоты. Обработка его щелочной перекисью водорода вызывает раскрытие лактонного кольца, инверсию по C_{17} в более устойчивый для C/D-*cis*-ряда α -изомер и дальнейшее окисление в дикарбоновую кислоту (LXXXIX). Дегидратация этой кислоты при помощи HCl дает $\Delta^{14(15)}$ -соединение; последнее, как и другие 17α -стероиды, при каталитическом гидрировании образует 14β -соединение (XCI). Окисление XCI N-бромацетамидом, сопровождающееся отщеплением 5-окси-группы и 19-карбоксила, приведет к XC. При термическом расщеплении диацетата (XCI) и последующем гидролизе получается оксикислота (XCII). Изомерные этиановые кислоты (LXXXVIII), (XC) и (XCII) послужили исходным сырьем для синтеза соответствующих изомеров 19-норпрогестерона (см. раздел 4).

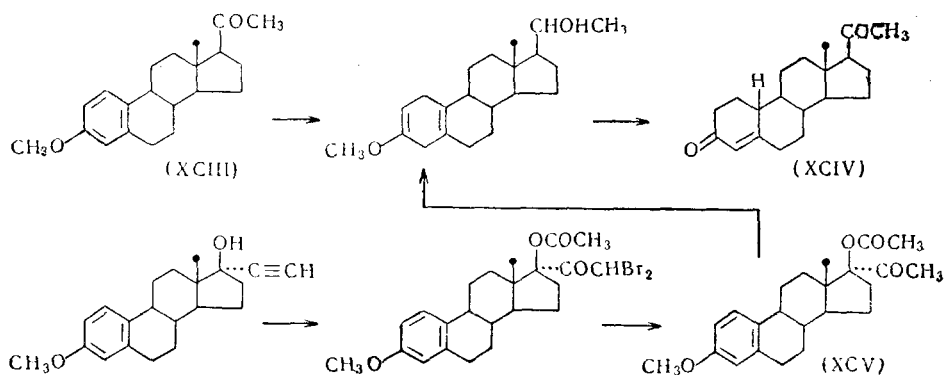


4. ПРОИЗВОДНЫЕ 19-НОРПРЕГНАНА

а. 19-Норпрогестерон

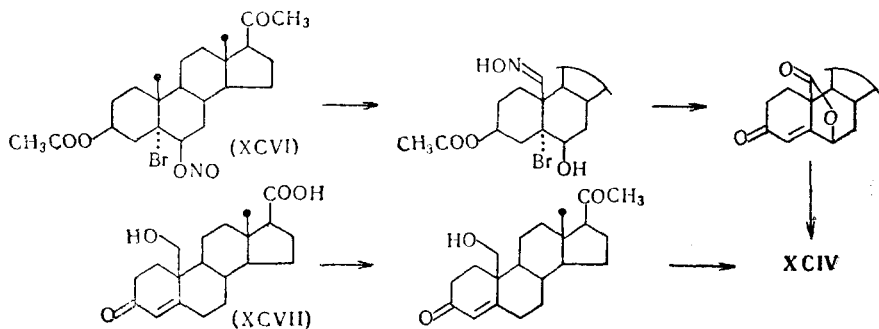
Это соединение получено полным синтезом по модифицированной схеме Вудворда²¹³, а также частичным синтезом по четырем другим методам. Исходным сырьем для первого из них служит аллопрегнандион-3,20, превращенный в метоксикетон (XCIII), при восстановлении которого по Берчу получено соединение с 20ξ-окси-группой. Гидролиз последнего соляной кислотой и последующее окисление CrO_3 привели к 19-норпрогестерону (XCIV) с выходом 55%¹ на XCIII^{214, 215}.

По другой схеме метиловый эфир 17α-этинилэстрадиола превращен действием N-бромацетамида по Фаворскому в дибромкетон. Дебромирование последнего цинковой пылью приводит к 17α-ацетилпроизводному (XCV), при восстановлении которого литием в жидком аммиаке элиминируется 17-ацетокси-группа и заместитель в положении 17 изомеризуется в образованием 20ξ-оксисоединения, превращаемого в XCIV²¹⁶:

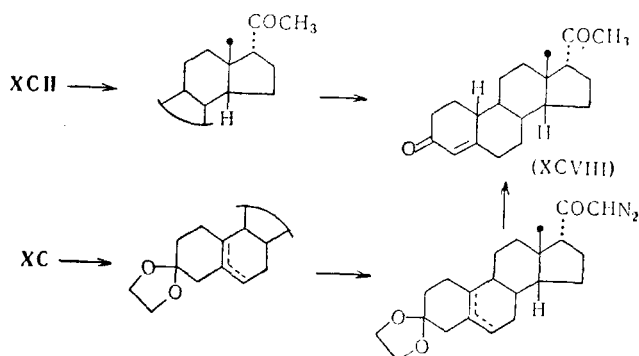


По третьему методу синтеза XCIV исходят из прегненолона, который последовательным действием гипобромита и хлористого нитрозила превращается в 5α-бром-6-нитрит (XCVI). При фотолизе это соединение образует оксим 19-альдегида, гидролиз, окисление и дегидробромирование которого приводят к Δ⁴-3-кетолактону. Последний при обработке цинком в уксусной кислоте образует XCIV²².

По четвертому методу хлорангидрид 19-оксиэтиеновой кислоты (XCVII) превращают действием диазометана в соответствующий ди-азокетон, который восстанавливают H₂ в 19-оксипрогестерон. Обработка последнего водным раствором едкого натра дает XCIV, идентичный полученному по другим способам^{19, 217-220}. 19-Норпрогестерон примерно в 8 раз активнее прогестерона по гестагенной активности и в 13 раз — по антиэстрогенной активности^{215, 221, 222}:



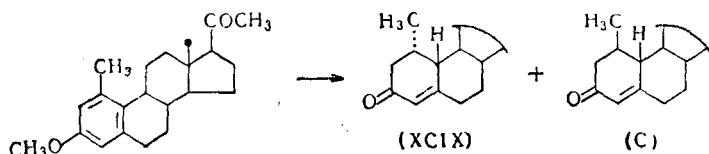
Изомер **XCIV** с 14 β ,17 α -конфигурацией **XCVIII** был первым синтезированным представителем ряда 19-норpregнана: он получен с небольшим выходом из строфантидина еще в 1944 г.²²³ Позднее этот синтез был значительно усовершенствован и в настоящее время проводится по схеме^{203–205}:



Этиеновая кислота (**XCII**) при обработке хлористым оксалилом образует хлорангидрид, реакция которого с $\text{Cd}(\text{CH}_3)_2$ и последующий гидролиз приводят к соответствующему кетоспирту, окисляемому по Опенауэру в 19-нор-14 β ,17 α -прогестерон (**XCVIII**). Кетон (**XCVIII**) был также синтезирован из этиленкетала кислоты (**XC**) последовательной обработкой хлористым оксалилом и диазометаном, причем получен диазокетон, восстановленный в соединение (**XCVIII**) с общим выходом 25%. Соединение (**XCVIII**) по гестагенной активности оказалось примерно в 8 раз активнее прогестерона^{224, 225}. Таким образом, даже столь глубокое изменение структуры молекулы — удаление 19-метильной группы, *цис*-соединение колец *C* и *D* и обратная природной α -конфигурация боковой цепи — привело к существенному увеличению гормональной активности по сравнению с природным соединением. В связи с этим интересно отметить, что 15-метильный аналог (**XCVIII**)—14 β ,17 α -прогестерон — совершенно лишен гестагенной активности²²⁶; это показывает, что связь физиологической активности со структурными изменениями в стероидной молекуле не может быть выражена простой аддитивной схемой.

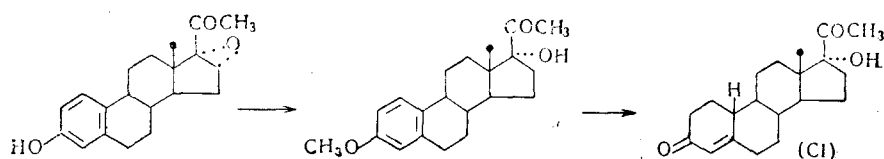
6. Производные 19-норпрогестерона

Рассмотренные в этом разделе соединения в большинстве случаев получаются аналогично соответствующим производным **I**. Так, при восстановлении метилового эфира 1-метил-17 β -ацетил- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -эстратриенола-3 литием в жидком аммиаке и последующем окислении образовавшегося 20 ξ -оксисоединения CrO_3 получена смесь гестагенно-активного 1 α -изомера (**XCIX**) и неактивного 1 β -изомера (**C**) 1-метил-19-норпрогестерона^{60, 227}. Аналогичным методом получен 16 α -метил-19-норпрогестерон²²⁸:



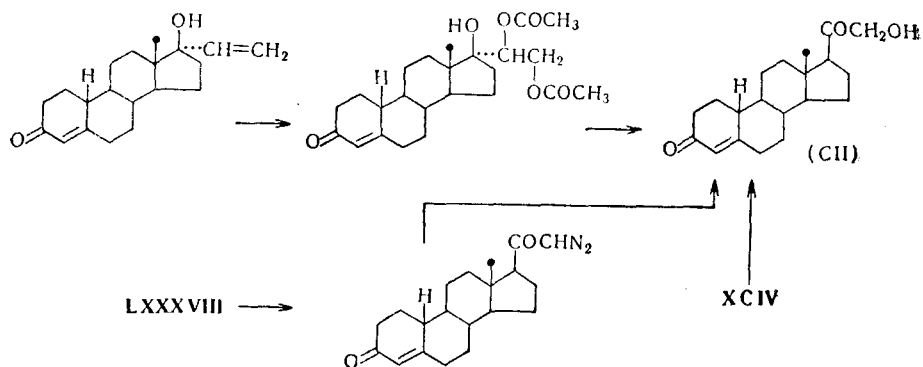
Аналогично соответствующим соединениям ряда 19-норандростана получены 3-дезоксопроизводные 19-норпрогестерона^{137, 139} и продукты перегруппировки Вестфалена^{80, 229}, а также 9(10)-дегидро-¹⁸² и 4-хлор-19-норпрогестероны¹⁸⁴. Ферментация 19-норпрогестерона с *Rhizopus nigricans* дает 11 α -окси-, а с *Curvularia linata*—11 β -оксипроизводное^{230, 231}. Ферментация с *Bacillus sphaericus* или *Corynebacterium simplex* приводит к соответствующему фенолу^{176, 230, 231}. Наконец, при действии ферментов *Helicostylum piriforme* и *Mucor griseocyanus* образуется 14 α -оксипроизводное²³¹, а при действии ферментов *Penicillium urticae*—15 ξ -оксипроизводное²³².

17 α -окси-19-норпрогестерон (CI), обладающий высокой прогестативной активностью, получен из 16 α , 17 α -окиси, которая в три стадии превращена в 17 α -оксисоединение, восстановленное по Берчу в CI с общим выходом до 35%¹⁶⁷. Ферментация 17 α -оксипрогестерона с *Corticium sasakii* или гомогенатами надпочечников и щелочное расщепление образовавшегося 19-оксисоединения также позволяют получить (CI)^{25, 233}:

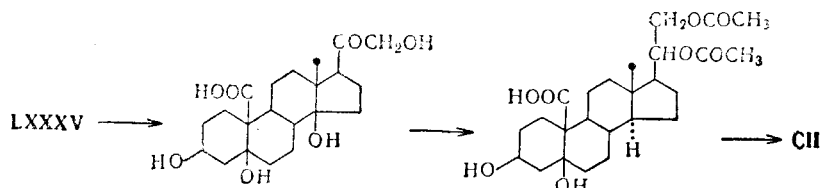


в. 19-Нордезоксикортикостерон

Наиболее простой синтез этого соединения заключается в 21-гидроксилировании 10-норпрогестерона ферментами *Aspergillus niger*; выход при этом достигает 48%²³⁴. По другому методу 17 α -винил-19-нортестостерон окисляют OsO_4 и затем ацетилируют в 20,21-диацетоксипроизводное, которое при кипячении с цинковой пылью в толуоле дает CII^{204, 235}. По третьему методу полученная из строфантина кислота (LXXXVIII) превращается в хлорангидрид, реакция которого с диазометаном приводит к диазокетону; последний при нагревании с уксусной кислотой дает CII^{204, 218}. Применение этих реакций к 14 β ,17 α -изомеру XC, также полученному из строфантина, дает соответствующий изомер соединения (CII), лишенный минералокортикоидной активности^{205, 223}:



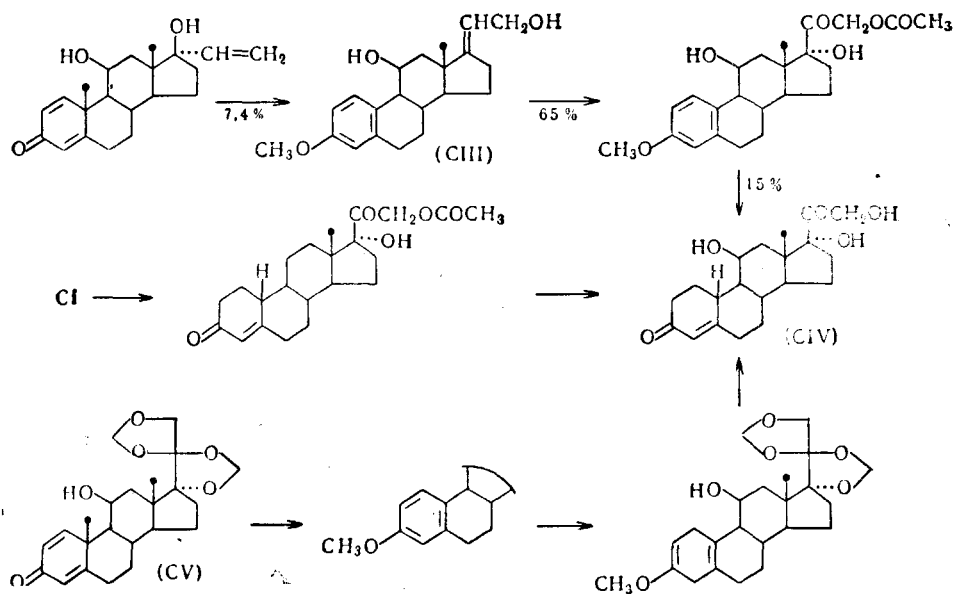
Недавно предложен оригинальный метод синтеза 19-нордесоксикортикостерона (CII) непосредственно из строфантидина (LXXXV). Озонлиз LXXXV позволил сразу получить нужную боковую цепь с одновременным окислением в C₁₉-кислоту. Отщепление 14-окси-группы при помощи HCl дало $\Delta^{14(15)}$ -соединение, гидрирование которого над платиновым катализатором привело к триацетату. Селективный гидролиз этого соединения и последующее окисление CrO₃ с одновременно протекающим декарбоксилированием привели к ацетату (CII) ²³⁶. Ацетат 19-нордесоксикортикостерона, в пробе на задержку натрия у адrenaлэктомированных крыс, оказался в 5 раз активнее своего 19-метиланалога ^{233, 237}.



г. 19-Норгидрокортизон

Для синтеза 19-норгидрокортизона предложено три различные схемы. По первой из них 11 β -окси-17 α -винил- Δ^1 -тестостерон в пять стадий превращен в соединение (CIII); последовательным окислением боковой цепи (CIII) OsO₄ и перекисью N-метилморфолина и ацилированием продукта было получено вещество с диоксиацетоновой боковой цепью, этиленкеталь которого восстановлен по Берчу; кислотный гидролиз полученного соединения привел к 19-норгидрокортизону (CIV), окислением 11 β -окси-группы которого был получен 19-норкортизон ¹⁶⁶.

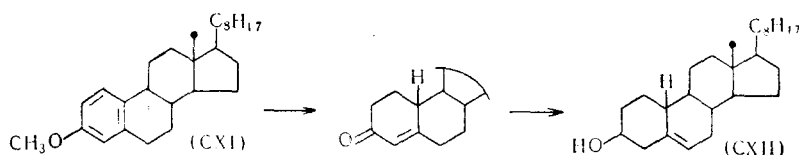
По другому методу 17 α -окси-19-норпрогестерон (CI) обработан иодом в щелочной среде; полученное 21-иодпроизводное при реакции с ацетатом калия дает 21-ацетат. Введение 11 β -окси-группы, осуществляемое путем перфузии с гомогенатами надпочечников, приводит к 19-норгидрокортизону (CIV) ^{167, 238}.



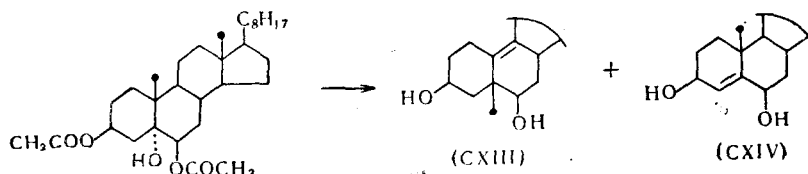
получают 11 β , 18-окись (CX). Последовательное окисление 3-окси-группы CrO_3 20(21)-связи — OsO_4 и 11 β -18-окиси — RuO_4 приводят к 11,18-лактону, бромирование и последующее дегидробромирование которого создают в нем Δ^4 -связь; получение оксиацетонной боковой цепи путем гидролиза и окисления CrO_3 и, наконец, восстановление лактонной группировки LiAlH_4 приводят к 19-норальдостерону (CVIII).

5. ПРОИЗВОДНЫЕ 19-НОРХОЛЕСТЕРИНА И ДРУГИХ СТЕРОИДОВ

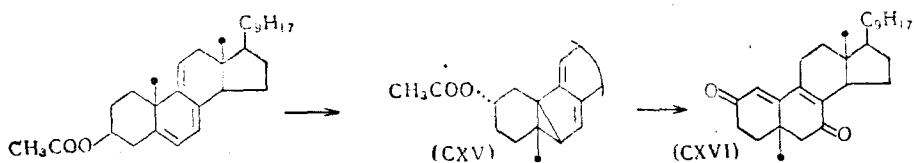
Простейший представитель этого ряда соединений — 19-норхолестерин — синтезирован из соединения (CXI), восстановление которого по Берчу привело к Δ^4 -3-кетосоединению. При восстановлении енолацетата последнего KBH_4 получен 19-норхолестерин (CXII). Аналогичным путем осуществлен синтез 7-дегидро-19-норхолестерина^{181, 249}:



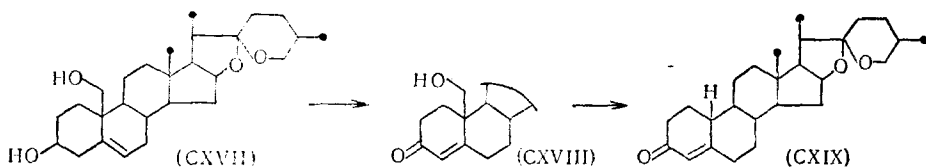
Наиболее широко для синтеза производных 19-норхолестана использовалась перегруппировка Вестфалена. Эта перегруппировка, сходная по механизму с перегруппировкой Вагнера — Меервейна, протекает при действии смеси уксусного ангидрида и серной кислоты или бисульфата калия на 3,5,6-триолы. По этой реакции 3,6-диацетат холестерантриола-3 β ,5 α ,6 β был превращен в так называемый «диол Вестфалена» — 5 β -метил-19-нор- $\Delta^9(10)$ -копростендиол-3 β ,6 β (CXIII)^{250, 251}. Наряду с соединением (CXIII), полученным с выходом 61%, при реакции получается также нормальный продукт дегидратации (CXIV) с выходом 9%; таким образом, в применяемых условиях изомеризация резко преобладает над дегидратацией²⁵². Строение диола Вестфалена доказано спектроскопическими методами и многочисленными химическими превращениями^{253–263}. Перегруппировке Вестфалена подвергаются также 3 β -метокси-5 α -окси-6 β -ацетоксихолестан^{264, 265} и 3 β -ацетокси-5 α -окси-6 β -фтор (хлор, бром)-холестан²⁶⁶:



Производные 19-норэргостана с метильной группой в положении 5 могут быть получены фотохимическими перегруппировками. Так, ацетат дегидроэргостерина при фотолизе образует соединение (CXV), которое в три стадии было превращено в дикетон (CXVI), содержащий 5 β -метильную группу. Аналогичная обработка ацетата дегидролумистерина (эпимера дегидроэргостерина по C_{10}) приводит к изомеру кетона (CXVI) с 5 α -метильной группой; таким образом, эта фотохимическая перегруппировка протекает вполне стереоселективно^{267, 268}.

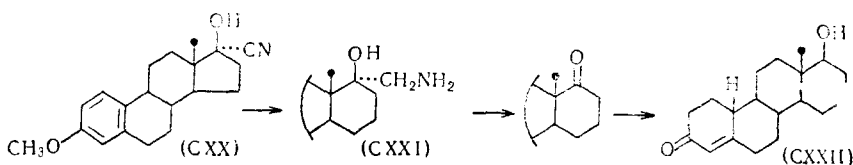


Рускогенин (19-оксидиосгенин) (CXVII) — стероидный сапогенин, выделенный из *Ruscus aculeatus* — в условиях окисления по Оппенауэру образует Δ^4 -3-кетопроизводное (CXVIII), щелочная обработка которого привела к 19-нор- Δ^4 -22a-спиростенону-3 (CXIX) — первому представителю 19-норсапогенинов²⁶⁹:

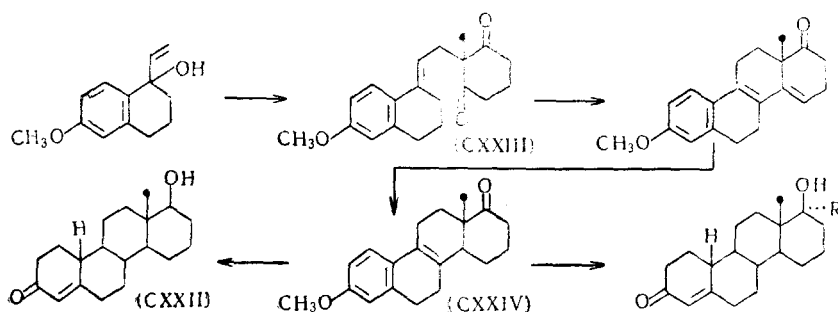


6. 19-НОР-*D*-ГОМОСТЕРОИДЫ

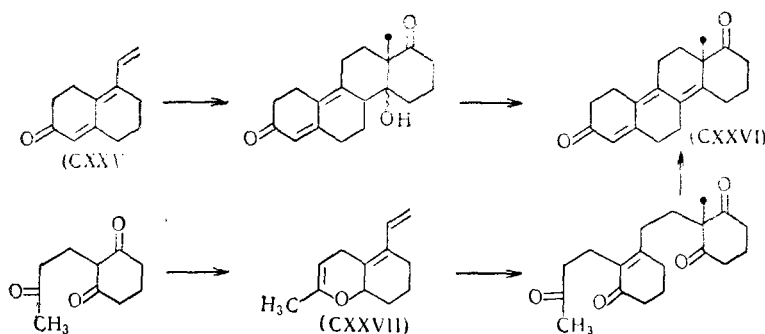
К этому ряду соединений относится полученный полным и частичным синтезом 19-нор-*D*-гомотестостерон, а также некоторые его производные. Частичный синтез 19-нор-*D*-гомотестостерона (CXXII) осуществлен из циангидрина метилового эфира природного эстрогена (CXX). Восстановление $LiAlH_4$ привело к амину (CXXI), при обработке которого HNO_2 происходило расширение цикла с образованием *D*-гомопроизводного. Последовательным восстановлением $NaBH_4$ и литием в жидком аммиаке получено соединение (CXXII), отношение анаболической и андрогенной активности у которого = 6 (активность тестостерона = 1)²⁷⁰:



Рацемический 19-нор-*D*-гомотестостерон синтезирован из 6-метокситетралона. Конденсация полученного из него винилового спирта с 2-метилдигидрозезорцином дала дикетон (CXXIII), циклизованный в производное хризена, гидрирование которого приводит к 14a-дигидросоединению (CXXIV). Восстановление 17a-кетогруппы этого соединения $LiAlH_4$, а кольца A — литием в жидком аммиаке привело к *dl*-19-нор-*D*-гомотестостерону (CXXII), из которого получены 17aа-метил- и 17aа-этилпроизводные. Все эти соединения имеют высокий индекс анаболической и андрогенной активности; так, для соединения (CXXII) он равен 3,7, а для его фенилпропионата 11,3^{271–275}.



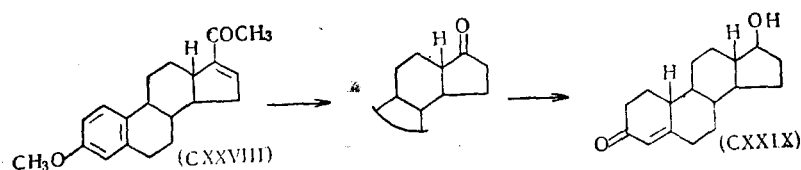
19-Нор-*D*-гомостероиды синтезированы также и по другой схеме. Полученный из метокситетралона триенон (CXXV) при конденсации с 2-метилдигидрорезорцином в условиях реакции Михаеля привел к 19-нор-*D*-гомо- Δ^{39} -андростадиенол-14 ξ -диону-3,17а. Дегидратацией последнего при помощи *p*-толуолсульфокислоты получен триендион (CXXVI) ^{276,277}. Соединение (CXXVI) синтезировано также из продукта конденсации дигидрорезорцина с метилвинилкетон, превращенного в три стадии в триен (CXXVII). При конденсации этого триена с 2-метилдигидрорезорцином образовался тетракетон, который под влиянием смеси пиридина и диэтиламина подвергался двукратной циклизации в триендион (CXXVI) ²⁷⁸.



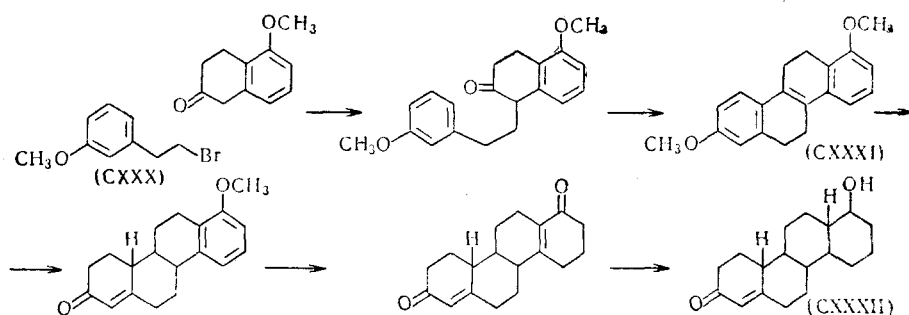
7. 18,9-БИСНОРСТЕРОИДЫ

В настоящее время синтезированы 18,19-биснорстероиды, принадлежащие к ряду андростена, *D*-гомоандростана и прегнана.

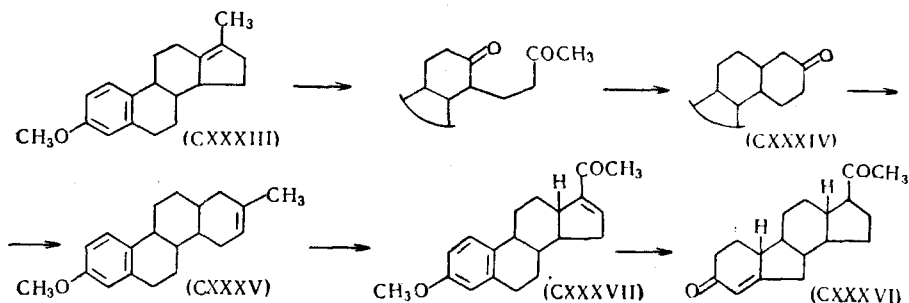
18,19-Биснортестостерон (CXXIX) получен из соединения (CXXVIII), являющегося промежуточным продуктом синтеза 18,19-биснорпрогестерона (см. ниже). Расщепление боковой цепи этого соединения привело к 17-кетону, последовательным восстановлением которого LiAlH_4 и литием в жидком аммиаке получено соединение (CXXIX), не обладающее андрогенной и антиэстрогенной активностью ²²¹:



Для получения 18,19-биснор-*D*-гомотестостерона разработана схема полного синтеза. Алкилирование метокситетралона бромидом (СХХХ) привело к диметоксикетону, циклизovanному в производное диметоксикризена (СХХХI). Из последнего путем восстановления центральной двойной связи натрием в бутаноле и кольца *A* по Берчу получено соединение с ароматическим кольцом *D*. Это соединение превращено в этиленкеталь, после чего кольцо *D* также восстановлено по Берчу. Продукт восстановления гидролизован, и образовавшийся дикетон после восстановления двойной связи и кето-группы в кольце *D* дал 18,19-биснор-*D*-гомотестостерон (СХХХII), не обладающий андрогенной или анаболической активностью^{279–282}. Полным синтезом получен также 11 α -оксианалог соединения (СХХХII), обладающий слабой андрогенной активностью²⁸³:



Для синтеза 18,19-биснорпрогестерона (СХХХVI) нагреванием эстрадиола с борной кислотой получено вещество (СХХХIII), озонированное в дикетон, из которого в три стадии синтезирован *D*-гомокетон (СХХХIV); реакция последнего с CH_3MgI и последующая дегидратация привели к соединению (СХХХV). Озонолиз (СХХХV) в соответствующий диальдегид и циклизация последнего позволили получить производное прегнана (СХХХVIII), из которого восстановлением по Берчу и обработкой образовавшегося 20 ξ -оксисоединения CrO_3 получен *d*-изомер 18,19-биснорпрогестерона (СХХХVI), лишенный гестагенной активности^{284–287}. Рацемический 18,19-биснорпрогестерон (СХХХVI) и его 14 α -оксианалог получены полным синтезом по видоизмененной схеме Саретта; эти соединения имели менее 2% гестагенной активности прогестерона²⁸⁸:



ЛИТЕРАТУРА

1. B. Pelc, Chem. listy, **53**, 1032 (1959).
2. A. J. Birch, S. M. Mukherji, Nature, **163**, 766 (1949).
3. A. J. Birch, S. M. Mukherji, J. Chem. Soc., **1959**, 2531.
4. A. J. Birch, Там же, **1950**, 367.
5. A. L. Wilds, N. A. Nelson, J. Am. Chem. Soc., **75**, 5360 (1953).
6. A. L. Wilds, N. A. Nelson, Там же, **75**, 5366 (1953).
7. H. L. Dryden, G. M. Webber, R. B. Burtner, J. A. Cella, J. Org. Chem., **26**, 3237 (1961).
8. B. Pelc, Coll. Czech. Chem. Comm., **27**, 2706 (1962).
9. R. N. Jones, P. Humphries, K. Dobriner, J. Am. Chem. Soc., **72**, 956 (1950).
10. A. S. Meyer, J. Org. Chem., **20**, 1240 (1955).
11. R. Filler, M. Harnik, E. V. Jensen, Chem. a. Ind., **1957**, 1322.
12. C. Djerassi, R. Riniker, B. Riniker, J. Am. Chem. Soc., **78**, 6362 (1956).
13. C. Djerassi, L. A. Mitscher, B. J. Mitscher, Там же, **81**, 947 (1959).
14. R. Zuercher, Helv. Chim. Acta, **44**, 1380 (1961).
15. J. H. Shoolery, M. T. Rogers, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5121 (1958).
16. F. Sondheimer, R. Mechoulam, M. Sprecher, Tetrahedron Letters, **1960**, № 22, 38.
17. D. Kupfer, E. Forchielli, R. I. Dorfman, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1257 (1960).
18. Ам. пат. 3014050; C. A., **56**, 10238 (1962).
19. A. S. Meyer, Experientia, **11**, 99 (1955).
20. K. Otto, M. Ehrenstein, J. Org. Chem., **24**, 2006 (1959).
21. R. Gardi, C. Pedrali, Gazz. chim. ital., **91**, 1420 (1961).
22. M. Akhtar, D. H. R. Barton, J. Am. Chem. Soc., **84**, 1496 (1962).
23. K. Heusler, J. Kalvoda, C. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, Experientia, **18**, 464 (1962).
24. H. Hagiwara, Yakugaku Zasshi, **80**, 1675 (1960).
25. H. Hagiwara, S. Noguchi, M. Nishikawa, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **8**, 84 (1960).
26. L. Velluz, G. Nomine, J. Mathieu, C. r., **250**, 1084 (1960).
27. L. Velluz, G. Nomine, R. Bucourt, Tetrahedron Letters, **1961**, № 3, 127.
28. L. J. Chinn, H. L. Dryden, J. Org. Chem., **26**, 3904 (1961).
29. L. G. Hersherberger, E. G. Shipley, R. K. Meyer, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **83**, 175 (1953).
30. B. Camerino, G. Sala, Fortschritte der Arzneimittelforsch., **2**, 71 (1960).
31. V. A. Drill, B. Riegel, Recent Progress in Hormone Research, **14**, 29 (1958).
32. Symposium on Fertility-Controlling Steroids, Fed. Proc., **18**, 1039 (1959).
33. A. B. Kar, J. N. Karkun, N. N. De, Acta Endocrinol., **25**, 238 (1957).
34. P. N. Rao, J. Org. Chem., **25**, 1058 (1960).
35. Ам. пат. 2868809; C. A., **53**, 10306 (1959).
36. Англ. пат. 755129; C. A., **51**, 10601 (1957).
37. Англ. пат. 840957; C. A., **55**, 9478 (1961).
38. Пат. ФРГ 1076683; C. A., **55**, 21179 (1961).
39. J. Yamada, Yakugaku Zasshi, **79**, 852 (1959).
40. Ам. пат. 2698855; C. A., **49**, 7009 (1955).
41. Ам. пат. 2891973; C. A., **54**, 2440 (1960).
42. Франц. пат. 1138000; РЖХим., **1960**, 6213.
43. M. Giannini, M. Fedi, Boll. chim. farm., **99**, 24 (1960).
44. G. Pancrazio, G. Sbarigia, Farmaco, Ed. Prat., **16**, 190 (1961).
45. Англ. пат. 833582; C. A., **54**, 22733 (1960).
46. Голл. пат. 89140; C. A., **54**, 1614 (1960).
47. Японск. пат. 3364/61; РЖХим., **1962**, 141394.
48. J. H. Fried, T. S. Bry, A. E. Oberster, R. E. Beyler, T. B. Windholz, J. Hannan, L. H. Saret, S. L. Steelman, J. Am. Chem. Soc., **83**, 4663 (1961).
49. L. Velluz, G. Muller, J. Mathieu, C. r., **252**, 4084 (1961).
50. J. Iriarte, C. Djerassi, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **81**, 436 (1959).
51. C. Djerassi, M. Cais, L. A. Mitscher, Там же, **81**, 2386 (1959).
52. R. Villotti, H. J. Ringold, C. Djerassi, Там же, **82**, 5693 (1960).
53. H. R. Levy, P. Talalay, J. Biol. Chem., **234**, 2009 (1959).
54. J. Fishman, Chem. a. Ind., **1958**, 1556.
55. J. Fishman, M. Tomasz, J. Org. Chem., **27**, 365 (1962).
56. P. N. Rao, H. R. Goldberg, Chem. a. Ind., **1961**, 1317.
57. P. N. Rao, H. R. Goldberg, Tetrahedron, **18**, 1251 (1962).
58. C. H. Robinson, O. Gnoj, E. P. Oliveto, J. Org. Chem., **25**, 2247 (1960).
59. H. J. Ringold, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2477 (1956).

60. C. Djerassi, O. Halpern, V. Halpern, B. Riniker, Там же, **80**, 4001 (1958).
61. C. Djerassi, R. Riniker, B. Riniker, Там же, **78**, 6377 (1956).
62. B. J. Magerlein, J. A. Hogg, Там же, **80**, 2220 (1958).
63. B. J. Magerlein, J. A. Hogg, Там же, **79**, 1508 (1957).
64. L. Velluz, G. Nomine, R. Bucourt, C. r., **252**, 3903 (1961).
65. A. Bowers, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **81**, 424 (1959).
66. E. Kaspar, R. Wiechert, Ber., **91**, 2664 (1958).
67. Ам. пат. 2947763; C. A., **55** 7482 (1961).
68. N. W. Atwater, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2847 (1960).
69. J. A. Hartmann, A. J. Tomaszewski, A. S. Dreiding, Там же, **78**, 5662 (1956).
70. M. Uskokovic, M. Gut, J. Org. Chem., **22**, 996 (1957).
71. S. Kushinsky, J. Biol. Chem., **230**, 21 (1958).
72. N. W. Atwater, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5315 (1957).
73. J. F. Biellman, D. Kucan, G. Ourisson, Bull. Soc. chim., **1962**, 337.
74. J. F. Biellman, G. Ourisson, Там же, **1962**, 341.
75. Ам. пат. 3002007; C. A., **56**, 3543 (1962).
76. C. G. Bergstrom, R. M. Dodson, Chem. a. Ind., **1961**, 1530.
77. R. Barner, J. Borgulya, G. Proctor, H. Schmid, Chimia, **15**, 492 (1961).
78. M. Davis, V. Petrow, J. Chem. Soc., **1949**, 2973.
79. Англ. пат. 866362; C. A., **55**, 22388 (1961).
80. M. Davis, V. Petrow, J. Chem. Soc., **1950**, 1185.
81. R. Villotti, C. Djerassi, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **81**, 4566 (1959).
82. F. A. Kincl, M. Garcia, Ber., **92**, 595 (1959).
83. P. Kurath, W. Cole, J. Org. Chem., **26**, 4592 (1961).
84. F. B. Colton, L. N. Nysted, B. Riegel, A. L. Raymond, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1123 (1957).
85. C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, Там же, **76**, 4092 (1954).
86. P. de Ruggieri, C. Ferrari, Ann. chimica, **48**, 1042 (1958).
87. L. N. Knox, J. A. Zderic, J. P. Ruelas, C. Djerassi, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1230 (1960).
88. Англ. пат. 789066; C. A., **52**, 13811 (1958).
89. Ам. пат. 2725389; C. A., **50**, 9454 (1956).
90. Ам. пат. 2806030; C. A., **52**, 9234 (1958).
91. B. Ellis, V. Petrow, M. Stansfield, G. Weston, J. Chem. Soc., **1960**, 2389.
92. Ам. пат. 2660586; C. A., **48**, 13737 (1954).
93. P. de Ruggieri, Gazz. chim. ital., **87**, 795 (1957).
94. Пат. ФРГ 1096354; C. A., **55**, 27440 (1961).
95. Англ. пат. 863400; C. A., **55**, 21171 (1961).
96. Пат. ФРГ 1057109; РЖХим., **1961**, 20.1303.
97. Ам. пат. 2838529; C. A., **52**, 16423 (1958).
98. Франц. пат. 1215523; C. A., **56**, 3550 (1962).
99. L. Velluz, Actualites Pharmacol., **14**, 221 (1961).
100. K. Junkmann, G. Suchowsky, Arzneimittel-Forsch., **12**, 214 (1962).
101. R. I. Dorfman, F. A. Kincl, H. J. Ringold, Endocrinology, **68**, 17 (1961).
102. R. I. Dorfman, F. A. Kincl, H. J. Ringold, Там же, **68**, 43 (1961).
103. (Анон.) L'Annee endocrinol., **13**, 179 (1961).
104. G. Pincus, Proc. Soc. Study Fertility, **10**, 3 (1958).
105. J. Rock, G. Pincus, C. R. Garcia, Science, **124**, 891 (1956).
106. E. M. Glenn, S. L. Richardson, S. C. Lyster, B. J. Bowman, Endocrinology, **64**, 390 (1959).
107. A. Segaloff, C. Y. Bowers, E. L. Rongone, P. J. Murison, Cancer, **12**, 735 (1959).
108. I. Levin, H. Spencer, B. Kabakow, Acta Unio Intern. contra Cancrum, **16**, 1294 (1960).
109. J. W. Lash, M. M. Whitehouse, Lab. Invest., **10**, 388 (1961).
110. J. A. Cella, C. M. Kagawa, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4808 (1957).
111. J. A. Cella, E. A. Brown, R. B. Burtner, J. Org. Chem., **24**, 743 (1959).
112. J. A. Cella, R. C. Tweit, Там же, **24**, 1109 (1959).
113. E. A. Brown, R. D. Muir, J. A. Cella, Там же, **25**, 96 (1960).
114. A. Bowers, H. J. Ringold, E. Denot, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6115 (1958).
115. R. T. Rapala, E. Farkas, Там же, **80**, 1008 (1958).
116. R. E. Counsell, Tetrahedron, **15**, 202 (1961).
117. C. Chen, Там же, **3**, 43 (1958).
118. R. A. Edgren, D. W. Calhoun, R. L. Elton, F. B. Colton, Endocrinology, **65**, 265 (1959).
119. J. A. Kartman, J. Am. Chem. Soc., **77**, 5151 (1955).

120. F. Sondheimer, Y. Klibansky, *Tetrahedron*, **5**, 15 (1959).
121. R. E. Marker, E. Rohrmann, E. L. Wittle, E. J. Lawson, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 1521 (1938).
122. R. E. Marker, E. Rohrmann, E. J. Lawson, E. L. Wittle, Там же, **60**, 1901 (1938).
123. F. Sondheimer, R. Mechoulam, M. Sprecher, *Tetrahedron Letters*, **1960**, № 22, 38.
124. D. Kupfer, E. Forchielli, R. I. Dorfman, *J. Biol. Chem.*, **235**, 1968 (1960).
125. A. Butenandt, U. Westphal, *Ztschr. physiol. Chem.*, **233**, 147 (1934).
126. W. Dirscherl, J. Kraus, H. E. Voss, Там же, **241**, 1 (1936).
127. W. Schoeller, E. Schwenk, F. Hildebrandt, *Naturwiss.*, **21**, 286 (1933).
128. R. E. Marker, E. Rohrmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **60**, 2927 (1938).
129. R. E. Marker, E. Rohrmann, Там же, **62**, 73 (1940).
130. Англ. пат. 423287; *C. A.*, **29**, 4524 (1935).
131. R. T. Rapala, E. Farkas, *J. Org. Chem.*, **23**, 1404 (1958).
132. D. Kupfer, E. Forchielli, R. I. Dorfman, Там же, **25**, 1674 (1960).
133. D. K. Fukushima, S. Dobriner, Там же, **26**, 3022 (1961).
134. Голл. пат. 89818; *C. A.*, **54**, 2425 (1960).
135. Англ. пат. 841411; *C. A.*, **55**, 9475 (1961).
136. Голл. пат. 90782; *C. A.*, **54**, 13178 (1960).
137. Ам. пат. 2878267; *C. A.*, **53**, 17203 (1959).
138. Голл. пат. 91086; *C. A.*, **54**, 18603 (1960).
139. Англ. пат. 847713; *C. A.*, **55**, 11479 (1961).
140. M. S. de Winter, C. M. Siegmann, S. A. Szpilfogel, *Chem. a. Ind.*, **1959**, 905.
141. J. A. Edwards, A. Bowers, Там же, **1961**, 1962.
142. L. R. Axelrod, P. N. Rao, Там же, **1959**, 1454.
143. P. N. Rao, L. R. Axelrod, *Tetrahedron*, **10**, 144 (1960).
144. B. Camerino, B. Patelli, A. Vercellone, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3540 (1956).
145. M. E. Wolff, C. B. Karash, *J. Org. Chem.*, **24**, 1612 (1959).
146. B. Camerino, B. Patelli, A. Vercellone, *Farmaco Ed. Sci.*, **11**, 598 (1956).
147. B. Camerino, R. Modelli, B. Patelli, Там же, **13**, 52 (1958).
148. G. Baldratti, G. Arcari, E. Turolla, G. Sala, *Sperimentale*, **108**, 21 (1958).
149. B. Camerino, B. Patelli, R. Sciaky, *Tetrahedron Letters*, **1961**, 554.
150. B. Camerino, B. Patelli, R. Sciaky, *Gazz. chim. ital.*, **92**, 976 (1962).
151. B. Camerino, B. Patelli, R. Sciaky, Там же, **92**, 693 (1962).
152. R. L. Pedersen, J. A. Campbell, J. A. Babcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 1512 (1956).
153. Ам. пат. 3004045; *C. A.*, **56**, 3544 (1962).
154. J. P. Ruelas, J. Iriarte, F. Kincl, C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **23**, 174 (1958).
155. J. A. Zderic, D. C. Limon, H. J. Ringold, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 3120 (1959).
156. A. M. Gold, E. Schwenk, Там же, **80**, 5683 (1958).
157. A. M. Gold, E. Schwenk, Там же, **81**, 2198 (1959).
158. E. Hecker, *Naturwiss.*, **46**, 514 (1959).
159. E. Hecker, E. Walk, *Ber.*, **93**, 2928 (1960).
160. E. Hecker, *Ber.*, **92**, 1386 (1959).
161. E. Hecker, *Angew. Chem.*, **71**, 379 (1959).
162. E. Hecker, S. M. A. D. Zayed, *Biochim. Biophys. Acta*, **50**, 607 (1961).
163. E. Hecker, R. Lattrell, *Angew. Chem.*, **73**, 539 (1961).
164. R. Warszawski, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, **43**, 500 (1960).
165. Ам. пат. 2885413; *C. A.*, **53**, 20138 (1959).
166. B. J. Magerlein, J. A. Hogg, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2226 (1958).
167. A. Zaffaroni, H. J. Ringold, G. Rosenkranz, Там же, **80**, 6110 (1958).
168. Ам. пат. 2727910; *C. A.*, **50**, 10815 (1956).
169. Англ. пат. 774064; *C. A.*, **51**, 15630 (1957).
170. O. Schindler, *Helv. Chim. Acta*, **42**, 1955 (1959).
171. S. Bernstein, W. E. Cantrall, *J. Org. Chem.*, **26**, 3560 (1961).
172. H. R. Levy, P. Talalay, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 2658 (1957).
173. H. R. Levy, P. Talalay, *J. Biol. Chem.*, **234**, 2014 (1959).
174. R. C. Meeks, P. D. Meister, S. H. Eppstein, *Chem. a. Ind.*, **1958**, 391.
175. D. H. Peterson, L. M. Reineke, H. C. Murray, O. K. Sebek, Там же, **1960**, 1301.
176. C. Gual, R. I. Dorfman, S. R. Stitch, *Biochim. Biophys. Acta*, **49**, 387 (1961).
177. W. Charney, A. Nobile, C. Federbush, *Tetrahedron*, **18**, 591 (1962).
178. Ам. пат. 2776927; *C. A.*, **51**, 8152 (1957).

179. J. A. Zderic, A. Bowers, H. Carpio, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2596 (1958).
180. Ам. пат. 2874170; C. A., **53**, 13213 (1959).
181. L. Velluz, B. Goffinet, G. Amiard, Tetrahedron, **4**, 241 (1958).
182. M. Perlman, E. Farkas, E. J. Fornes, R. J. Kraay, R. T. Rapala, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2402 (1960).
183. L. Velluz, G. Nomine, J. Mathieu, Angew. Chem., **72**, 725 (1960).
184. O. Mancera, H. J. Ringold, Can. J. Chem., **37**, 1785 (1959).
185. Пат. ФРГ 1039513; C. A., **55**, 4593 (1961).
186. F. Mukawa, Bull. Chem. Soc. Japan, **33**, 25 (1960).
187. Японск. пат. 2674/61; C. A., **56**, 10238 (1962).
188. R. Joly, J. Warnant, Bull. Soc. chim., **1961**, 569.
189. Англ. пат. 849071; C. A., **55**, 11480 (1961).
190. Ам. пат. 2877157; C. A., **53**, 14159 (1959).
191. J. S. Mills, J. Barrera, E. Olivares, H. Garcia, J. Am. Chem. Soc., **82**, 5882 (1960).
192. F. Mukawa, Tetrahedron Letters, **1959**, № 14, 17.
193. H. J. Ringold, E. Batres, O. Halpern, E. Necoechea, J. Am. Chem. Soc., **81**, 427 (1959).
194. R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, Там же, **83**, 1478 (1961).
195. R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, J. Org. Chem., **26**, 279 (1961).
196. P. de Ruggieri, C. Candolfi, D. Chiaramonti, Gazz. chim. ital., **92**, 768 (1962).
197. M. Uskokovic, M. Gut, Helv. Chim. Acta, **42**, 2258 (1959).
198. M. Uskokovic, V. Toome, M. Gut, J. Org. Chem., **27**, 643 (1962).
199. Ам. пат. 2855404; C. A., **53**, 8214 (1959).
200. C. H. Robinson, O. Gnoj, A. Mitchell, D. H. R. Barton, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1771 (1961).
201. M. Ehrenstein, A. R. Johnson, J. Org. Chem., **11**, 823 (1946).
202. P. T. Herzig, M. Ehrenstein, Там же, **17**, 713 (1952).
203. M. Ehrenstein, Chimia, **6**, 287 (1952).
204. A. Sandoval, G. H. Thomas, C. Djerassi, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., **77**, 148 (1955).
205. G. W. Barber, M. Ehrenstein, Ann., **603**, 89 (1957).
206. A. Butenandt, T. F. Gallagher, Ber., **72**, 1866 (1939).
207. P. A. Plattner, H. Heusser, A. Segre, Helv. Chim. Acta, **31**, 249 (1948).
208. M. Ehrenstein, G. W. Barber, M. W. Gordon, J. Org. Chem., **16**, 349 (1951).
209. G. W. Barber, M. Ehrenstein, Там же, **16**, 1615 (1951).
210. G. W. Barber, M. Ehrenstein, Там же, **16**, 1622 (1951).
211. G. W. Barber, M. Ehrenstein, Там же, **19**, 365 (1954).
212. C. Djerassi, M. Ehrenstein, G. W. Barber, Ann., **612**, 93 (1958).
213. Ам. пат. 2836621; C. A., **53**, 4362 (1959).
214. L. Miramontes, G. Rosenkranz, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3540 (1951).
215. C. Djerassi, L. Miramontes, G. Rosenkranz, Там же, **75**, 4440 (1953).
216. J. S. Mills, H. J. Ringold, C. Djerassi, Там же, **80**, 6118 (1958).
217. G. W. Barber, M. Ehrenstein, J. Org. Chem., **19**, 1758 (1954).
218. G. W. Barber, M. Ehrenstein, J. Am. Chem. Soc., **76**, 2026 (1954).
219. G. W. Barber, M. Ehrenstein, J. Org. Chem., **20**, 1253 (1955).
220. E. P. Oliveto, L. Weber, M. M. Pechet, E. B. Hersberg, J. Am. Chem. Soc., **81**, 2833 (1959).
221. R. A. Edgren, Nature, **190**, 353 (1961).
222. E. Mardones, R. Iglesias, A. Lipschutz, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **86**, 451 (1954).
223. M. Ehrenstein, J. Org. Chem., **9**, 435 (1944).
224. W. M. Allen, M. Ehrenstein, Science, **100**, 251 (1944).
225. W. W. Tullner, R. Hertz, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **94**, 298 (1957).
226. P. A. Plattner, H. Heusser, O. Segre, Helv. Chim. Acta, **30**, 249 (1948).
227. C. Djerassi, A. E. Lippman, J. Grossman, J. Am. Chem. Soc., **78**, 2479 (1956).
228. D. Burn, V. Petrow, J. Chem. Soc., **1962**, 364.
229. O. R. Rodig, P. Brown, P. Zaffaroni, J. Org. Chem., **26**, 2431 (1961).
230. A. Bowers, C. C. Campillo, C. Djerassi, Tetrahedron, **2**, 165 (1958).
231. A. Bowers, J. S. Mills, C. C. Campillo, C. Djerassi, J. Org. Chem., **27**, 361 (1962).
232. Англ. пат. 773628; C. A., **51**, 15628 (1957).
233. S. Noguchi, Yakugaku Zasshi, **81**, 369 (1961).
234. A. Zaffaroni, C. C. Campillo, F. Cordoba, G. Rosenkranz, Experientia, **11**, 219 (1955).

235. A. Sandoval, L. Miramontes, G. Rosenkranz, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., **75**, 4117 (1953).
236. М. Б. Горовиц, Н. К. Абубакиров, ДАН, **136**, 1082 (1961).
237. C. M. Kagawa, C. G. Van Arman, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **94**, 444 (1957).
238. A. Zaffaroni, H. J. Ringold, G. Rosenkranz, F. Sondheimer, G. H. Thomas, C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc., **76**, 6210 (1954).
239. Ам. пат. 3002968; С. А., **56**, 8803 (1962).
240. N. R. Stephenson, J. Pharmacy and Pharmacol., **12**, 416 (1960).
241. H. Hecker, S. M. A. D. Sayed, Ztschr. physiol. Chem., **325**, 209 (1961).
242. D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2640 (1960).
243. D. H. R. Barton, J. M. Beaton, Там же, **82**, 2641 (1960).
244. D. H. R. Barton, J. M. Beaton, Там же, **83**, 750 (1961).
245. D. H. R. Barton, J. M. Beaton, Там же, **84**, 199 (1962).
246. Ам. пат. 2960503; С. А., **55**, 7845 (1961).
247. Ам. пат. 2959586; С. А., **55**, 7486 (1961).
248. Ам. пат. 2975174; С. А., **55**, 15548 (1961).
249. L. Velluz, B. Goffinet, J. Warnant, G. Amiard, Bull. Soc. chim., **1957**, 1289.
250. T. Westphalen, Ber., **48**, 1064 (1915).
251. H. Lettre, M. Müller, Ber., **70**, 1947 (1937).
252. H. Aebli, C. A. Grob, E. Schumacher, Helv. Chim. Acta, **41**, 774 (1958).
253. D. N. Jones, G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., **1959**, 2594.
254. C. A. Grob, E. Schumacher, Helv. Chim. Acta, **41**, 924 (1958).
255. V. A. Petrow, O. Rosenheim, W. W. Starling, J. Chem. Soc., **1938**, 677.
256. V. A. Petrow, Там же, **1937**, 1077.
257. J. L. Dunn, I. M. Heilbron, R. F. Phipers, K. M. Samant, F. S. Spring, Там же, **1934**, 1576.
258. V. A. Petrow, Там же, **1939**, 998.
259. B. Ellis, V. A. Petrow, Там же, **1939**, 1078.
260. P. Bladon, H. B. Henbest, G. W. Wood, Там же, **1952**, 2737.
261. B. Ellis, V. A. Petrow, Там же, **1952**, 2246.
262. H. L. Slates, N. L. Wendler, Experientia, **17**, 161 (1961).
263. L. F. Fieser, T. Goto, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1693 (1960).
264. Y. F. Stealy, R. M. Dodson, J. Org. Chem., **16**, 1427 (1951).
265. M. Davis, V. Petrow, J. Chem. Soc., **1951**, 2211.
266. J. S. Mihina, J. Org. Chem., **27**, 2807 (1962).
267. D. H. R. Barton, J. Chem. Soc., **1958**, 688.
268. D. H. R. Barton, R. Bernasconi, J. Klein, Там же, **1960**, 511.
269. S. Sannie, H. Lapin, Bull. Soc. chim., **1955**, 1556.
270. A. J. Birch, R. J. Harrison, Austral. J. Chem., **8**, 519 (1955).
271. С. Н. Ананченко, И. В. Торгов, ДАН, **127**, 553 (1959).
272. С. Н. Ананченко, В. Н. Леонов, А. В. Платонова, И. В. Торгов, ДАН, **135**, 73 (1960).
273. С. Н. Ананченко, А. В. Платонова, В. Н. Леонов, И. В. Торгов, Изв. АН СССР, ОХН, **1961**, 1074.
274. С. Н. Ананченко, В. М. Ржезников, В. Н. Леонов, И. В. Торгов, Там же, **1961**, 1913.
275. В. М. Ржезников, С. Н. Ананченко, И. В. Торгов, Там же, **1962**, 465.
276. Н. Н. Гайдамович, И. В. Торгов, Там же, **1961**, 1162.
277. Н. Н. Гайдамович, И. В. Торгов, Там же, **1961**, 1803.
278. С. И. Завьялов, Г. В. Кондратьева, Л. Ф. Кудрявцева, Там же, **1961**, 529.
279. J. F. Collins, H. Smith, J. Chem. Soc., **1956**, 4308.
280. A. J. Birch, H. Smith, Там же, **1956**, 4909.
281. A. J. Birch, G. A. Hughes, H. Smith, Там же, **1958**, 4774.
282. W. S. Johnson, H. C. Dehm, D. J. Chinn, J. Org. Chem., **19**, 670 (1954).
283. A. J. Birch, J. A. K. Quartey, Chem. a. Ind., **1953**, 489.
284. W. F. Johns, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6456 (1958).
285. G. Stork, H. N. Knaustgir, A. J. Solo, Там же, **80**, 6457 (1958).
286. A. J. Solo, Diss. Abstr., **20**, 511 (1959).
287. A. J. Birch, H. Smith, J. Chem. Soc., **1951**, 1882.
288. N. A. Nelson, R. B. Garland, J. Am. Chem. Soc., **79**, 6313 (1957).