

УДК 547.92

ХИМИЯ 19-НОРСТЕРОИДОВ

A. A. 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-Nor-D-гомостероиды	174
7. 18,19-Биснорстериоиды	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, гидроксилов и т. д., а с другой стороны,— путем получения соединений, лишенных некоторых структурных элементов природных стероидов. К числу последних и относятся 19-норстериоиды, 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-норстериоидов, 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-норстериоидов 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-норстериоидов. Если в регистре *Chemical Abstracts* за 1950 год содержалось всего лишь три ссылки на работы по 19-норстериоидам, то в регистре за 1960 год таких ссылок было уже около двухсот. Поэтому единственный, имеющийся в литературе, обзор по химии 19-норстериоидов¹, охватывающий работы, появившиеся до 1958 года, в значительной мере устарел.

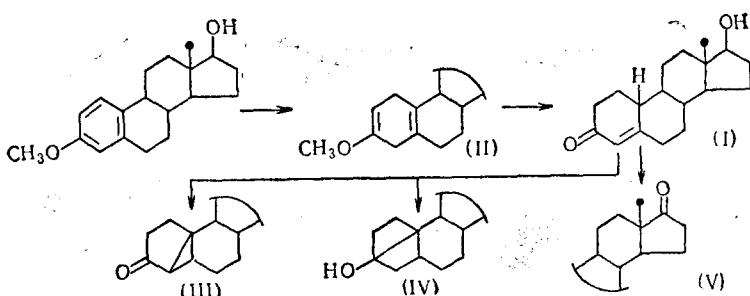
Ввиду ограниченности объема статьи при рассмотрении фармакологии и клинического применения 19-норстериоидов использованы только обзорные и важнейшие оригинальные работы; в то же время литература по химии этих соединений охвачена с возможно большей полнотой.

2. ПРОИЗВОДНЫЕ 19-НОРАНДРОСТАНА

а. 19-Нортестостерон и его изомеры

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

Исходными продуктами для получения I по Берчу служат эфиры эстрадиола или эстрона. Восстановление глицирилового 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-Δ⁴-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*}.

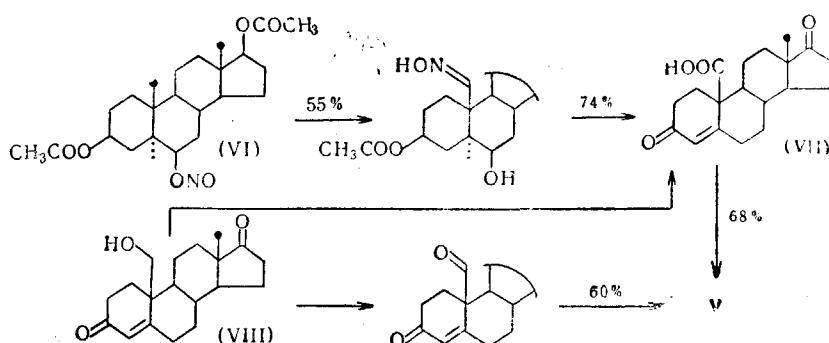


С практически количественным выходом I получается при обработке щелочами 19-окситетостерона; последний, в свою очередь, получен инкубацией тестостерона с тканями надпочечников или частичным синтезом из строфантидина^{19, 20}. 19-Норандростендион (V) также получен щелочным расщеплением окисленных в положении 19 соединений. Один из методов синтеза V^{21,22} включает в качестве главной стадии фотолиз нитрита β-окси-3,17-диацетоксиандростана (VI), полученного из 3,17-диацетокси-Δ⁵-андростена. При фотолизе образуется оксим 19-альдегида, дегидратация которого POCl₃ 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 5α-бром-β-оксипроизводного тетраакетатом свинца²³.

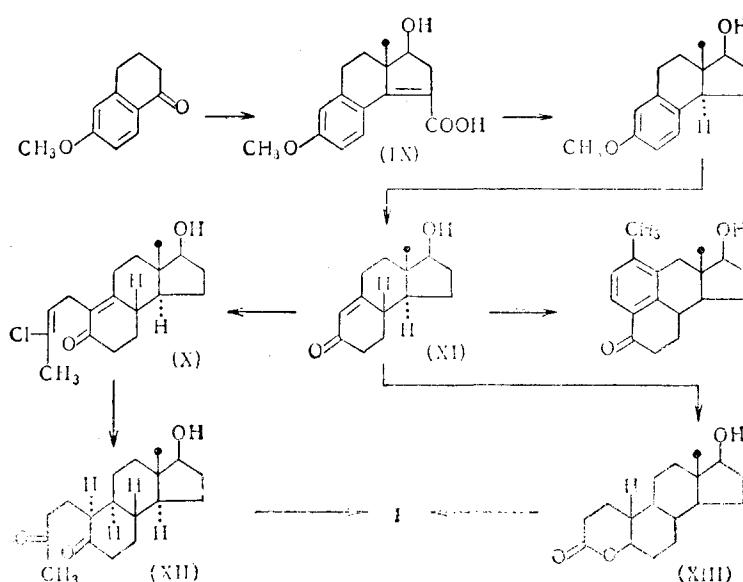
По другому методу^{24, 25} исходят из 19-окси-Δ⁴-андростендиона-3,17 (VIII), получаемого ферментацией соответствующего 19-дезоксисоединения с *Corticium sasakii*. Окисление соединения (VIII) CrO₃ приводит к дикетокислоте (VII), превращаемой по ранее описанной схеме в V. Окисление в мягких условиях дает 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. Декарбоксилирование 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 метилвинилкетоном — в применении к соединению (XI) привел лишь к продукту со структурой циклопентенофеналена. 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 ди-кетон (XII). Циклизация последнего смесью HCl и CH₃COOH сопровождалась эпимеризацией у C₁₀ и привела к I, во всех отношениях идентичному природному соединению.

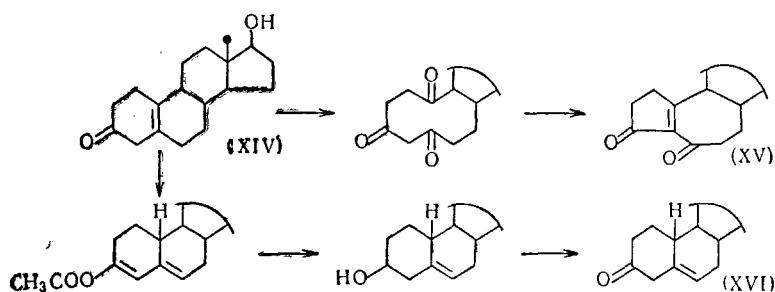
По другому методу синтеза соединения (I) исходят из рацемического кетона (XI)²⁸. Конденсация его с метилакрилатом в присутствии трет.-бутилата калия приводит к кислоте, которая при каталитическом гидрировании и последующей обработке уксусным ангидридом образует лактон (XIII). При реакции последнего с CH₃MgJ 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.

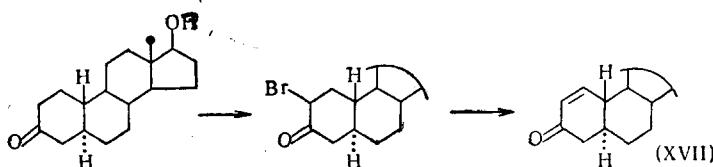
Ввиду того, что этерификация I приводит к получению соединений, обладающих более сильным и длительным действием на организм, были широко изучены его сложные эфиры, получаемые обычно реакцией I с ангидридом или хлорангидридом соответствующей кислоты в присутствии пиридинина или *p*-толуолсульфокислоты. 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 -цикlopентилпропионовой^{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 -цикlopентилпропионат³⁰⁻³².

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 с положений 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» (A-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.

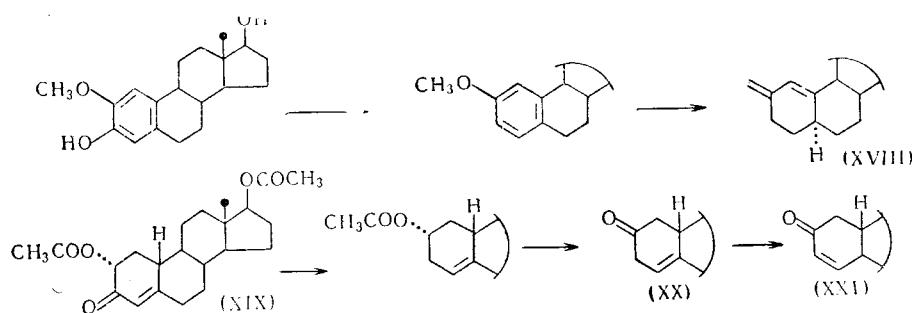


Соединение (XVII), являющееся изомером I с Δ^1 -связью получено из 4,5 α -дигидро-19-нортестостерона либо путем бромирования с послед-

дующим дегидробромированием, либо дегидрированием ферментами *Pseudomonas testosteroni*. Аналогичным путем получен изомер (XVII) с 5 β -конфигурацией^{51–53}:



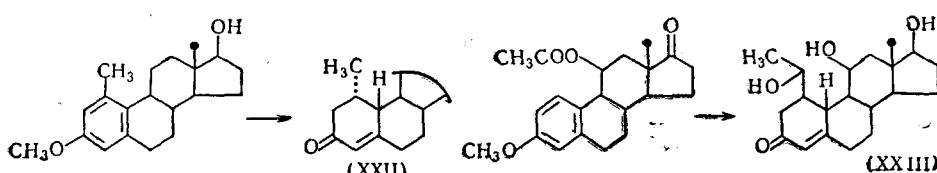
Изомер I с кето-группой в положении 2 (XVIII) получен восстановлением 2-метоксиэстрадиола через диэтилfosфат в 2-метоксиоединение с последующим восстановлением по Берчу; этот изомер имеет очень слабую андрогенную и анаболическую активность^{54, 55}. Восстановление кето-группы 2 α -ацетокси-19-нортестостерона (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}:



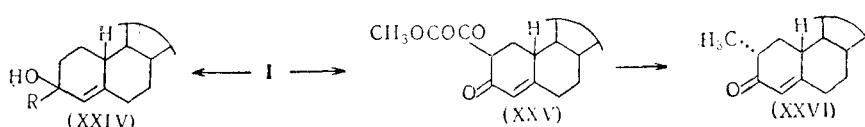
Восстановление метилового эфира 17-изоэстрадиола литием в жидком аммиаке позволило получить изомер I с 17 α -конфигурацией гидроксильной группы, который не обладает ни андрогенной, ни анаболической активностью⁵⁸. Таким образом, изменение положения двойной связи и кето-группы или конфигурации гидроксильной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

6. Алкилпроизводные 19-нортестостерона

Синтез простейшего 1-алкилпроизводного I с 1 α -метильной группой (XXII) осуществлен восстановлением по Берчу метилового эфира 1-метилэстрона; 1 α , 10 β -конфигурация (XXII) была принята на основании изучения дисперсии оптического вращения. По гестагенной и андрогенной активности 1 α -метил-19-нортестостерон и его производные не отличаются заметно от своих 1-десметильных аналогов^{59–61}. Восстановление по Берчу метилового эфира 11 β -ацетоксиэстрона 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}:



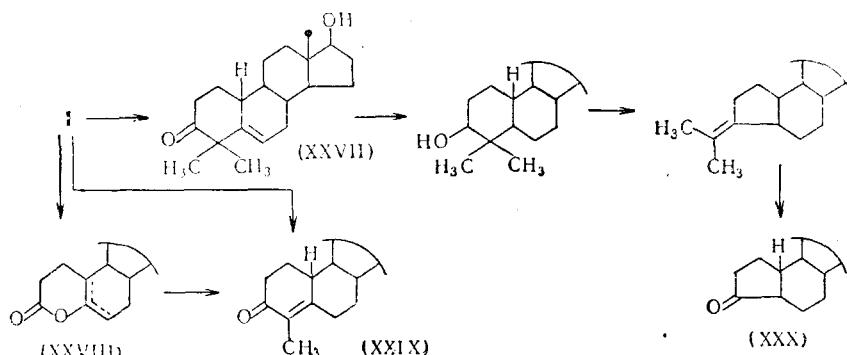
Введение алкильной группы во второе положение I и его производных осуществляется алкилированием оксалильного производного (XXV). Образующийся при этом 2 α -метил-19-нортестостерон (XXVI) получен также полным синтезом по описанной выше (раздел 2, а) схеме^{52, 64, 65}. В качестве 3-алкилпроизводных I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



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

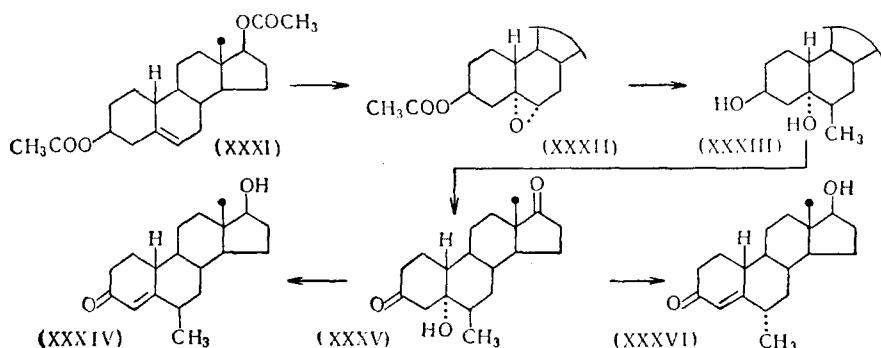
Введение метильной группы в положение 4 19-нортестостерона осуществлено реакцией лактона (XXVIII) (получен из I при озонолизе и лактонизации уксусным ангидридом) с $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ и последующей щелочной циклизацией в 4-метил-19-нортестостерон (XXIX)⁶⁸. При действии на лактон (XXVIII) C^{14} -магнийодметила и циклизации получается 4- C^{14} -19-нортестостерон, являющийся исходным сырьем для синтеза эстрогенов, меченых в положении 4^{69–71}. 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, озонолиз которого дает A-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 -андростенол-9 α -диона-3,17⁷⁶ и, наконец, обработкой эстрона бромистым аллилом в присутствии водной щелочи⁷⁷.

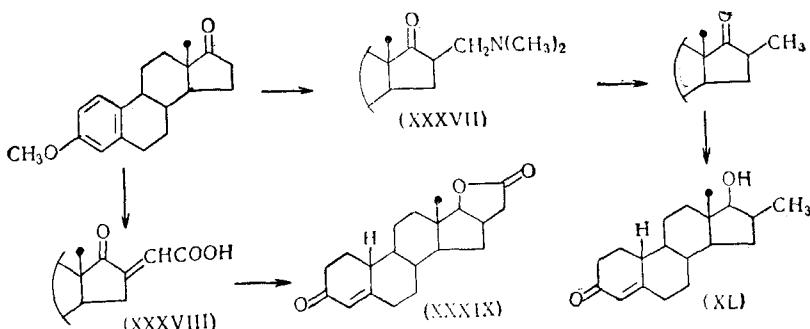


5- β -Метилпроизводные I синтезированы перегруппировкой Вестфала и фотолизом ацетата 1-дегидротестостерона^{78–80}. 6-Метилгомологи I получены из енолацетата I, восстановление которого NaBH_4 при-

вело к дигидропроизводному (XXXI), а окисление последнего моно-перфталевой кислотой — к α -ба, ба-окиси (XXXII). Реакция окиси с CH_3MgJ 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 β -метил-19-нортестостерону (XXXIV). Дегидратация соединения (XXXV) при действии NaOH протекает с обращением конфигурации и дает дикетон с ба-метильной группой; защита кето-группы в положении 3 путем образования этиленолята, восстановление 17-кето-группы NaBH_4 и кислотный гидролиз привели к ба-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 -метилюстрона. 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 активностью⁸². 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 активностью⁸³:



Синтез 17 α -алкилпроизводных 19-нортестостерона (XLIII) обычно осуществляется взаимодействием соответствующего реагента 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.

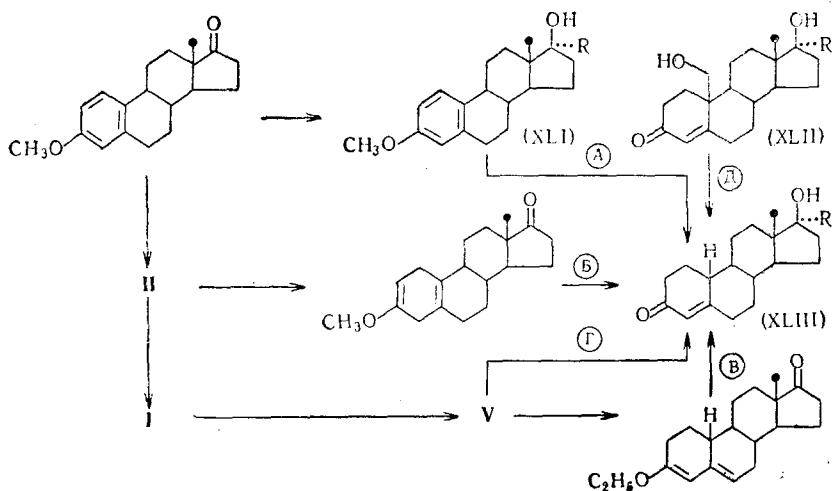
А. Реакция метилового эфира эстрона с реагентом Гриньяра с последующим восстановлением 17 α -алкилпроизводного (XLII) по Берчу в соединение (XLIII)^{7, 84-86}.

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-группе⁹⁴. 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 -алкилтестостеронов с тканями надпочечников, причем получаются 19-окси-соединения (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, металлила), а также заместителей типа — $C\equiv CX$, где X = -алкил или галоид.

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

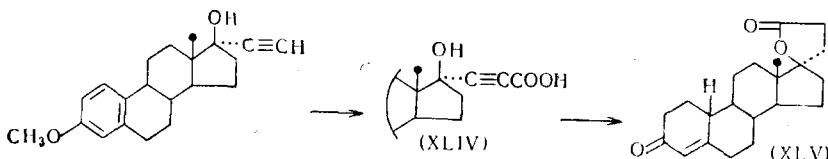
Промышленное название	Виды активности						
	гестагенная	анаболическая	андроген-ная	эстрогенная	антиэстро-генная	ингибирование овуляции	гипотензив-ная
Неостерон	++	++	+	0	++	+	0
Нилевар	++	++	+	0	++	+	+
Норлутин	++	+	0	0	+	+	0
Эновид	+	0	0	+	0	++	0

++ — высокая активность,

+ — слабая активность,

0 — практическое отсутствие активности.

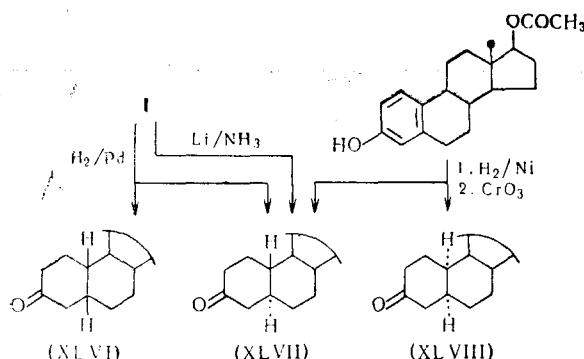
Введение в положение 17 стероидного скелета заместителя типа — $(CH_2)_n COOH$ создает возможность циклизации с образованием спиролактона. Так, лактон 17 α -(β -карбоксиэтил)-19-нортестостерона (XLV) был получен из метилового эфира 17 α -этинилэстрадиола, превращенного через гриньяровское производное 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}.



Соединения типа (XLV) являются чрезвычайно активными антагонистами минералокортикоидных гормонов. Прежде всего это относится к самому лактону (XLV), известному под фирменным шифром SC-8109, который по блокированию минералокортикоидов оказался вчетверо активнее своего аналога с 19-метильной группой и поэтому нашел применение при лечении различных отеков и первичного гиперальдостеронизма. Антикортикоидная активность снижается при гидрировании Δ^4 -связи, перемещении ее в $\Delta^{5(10)}$ -положение, а также при расширении лактонного кольца соединения (XLV). Введение в это соединение 11 α -окси- и 11-кето-групп резко снижает активность, тогда как введение 11 β -окси-группы несколько ее повышает; сообщалось также о повышении активности при введении в SC-8109 Δ^6 -связи и 7-тиоацетильной группировки¹¹¹⁻¹¹³.

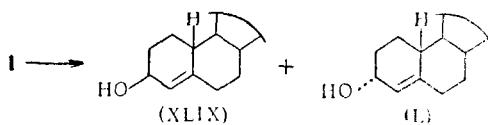
в. Продукты восстановления 19-нортестостерона

Восстановление двойной связи I литием в жидком аммиаке при разложении реакционной смеси NH₄Cl дает дигидропроизводное 5 α , 10 β -ряда (XLVII)¹¹⁴. При каталитическом восстановлении I над RuO₂ или Pd получена смесь 5 α ,10 β -изомера (XLVII) и 5 β ,10 β -изомера (XLVI)¹¹⁴⁻¹¹⁷. Третий ряд изомеров с 5 α ,10 α -конфигурацией (XLVIII), наряду с равным количеством 5 α ,10 β -изомера (XLVII), был получен гидрированием 17-ацетата эстрадиола над никелем Ренея с последующим окислением 3-окси-группы CrO₃ и гидролизом 17-ацетата¹¹⁷. Наконец, изомеры с 5 β ,10 α -конфигурацией, требующие конформации ванны для кольца B, по-видимому, менее устойчивы и до настоящего времени их не удалось синтезировать.



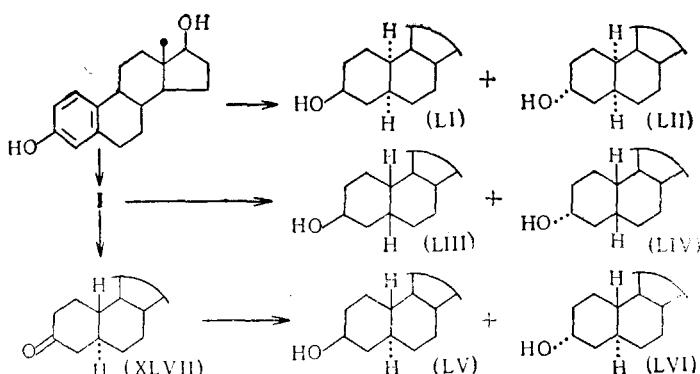
Указывалось, что гидрирование Δ^4 -связи производных I резко снижает анаболическую, андрогенную и гестагенную активность. Эти виды активности существенно зависят также от конфигурации C₅- и C₁₀-атомов: наиболее активны 5 α ,10 β -соединения (XLVII), слабее 5 β ,10 β -соединения (XLVI) и полностью лишены гормональной активности 5 α ,10 α -соединения (XLVIII). Вместе с тем сообщалось, что 5 α ,10 β - и 5 β ,10 β -дигидроизомеры обладают сильными антиэстрогенными и гипотензивными свойствами^{101, 118}.

При восстановлении 3-кето-группы в I LiAlH₄ или NaBH₄ образуется смесь изомеров, в которой содержится примерно вдвое больше 3 β -(XLIX), чем 3 α -изомера (L)^{119,120}. По литературным данным, восстановление 3-кето-группы снижает анаболическую и андрогенную активность, в то время как гестагенная, по-видимому, остается на прежнем уровне^{30, 31, 50}.



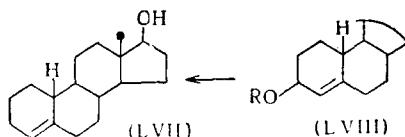
Продукты *полного восстановления* I — 3,17-диоксиэстрены — содержатся в моче человека ($\beta\beta,10\beta$ -ряду)^{121–123}, а также являются продуктами метаболизма I гомогенатами печени крысы ($5\alpha,10\beta$ -ряд)¹²⁴. Первые работы по синтезу такого рода соединений проводили исчерпывающим гидрированием эстрогенных гормонов над окисью платины в спирте с примесью HCl^{124–129}, а также над Ni—Cu и Ni—Cr-катализаторами¹³⁰. Полученные продукты, как выяснилось позже, оказались смесью диолов $5\beta,10\beta$ -ряда с продуктами гидрогенолиза одной или обеих гидроксильных групп.

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



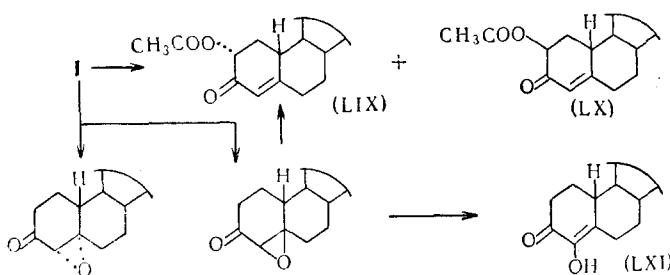
Наиболее простым методом синтеза 3-дезоксисоединений ряда 19-нор-

андростана (L_{VII}) является восстановление эстрадиола по Берчу в этиламине или метиламине¹³⁴⁻¹³⁶; по более сложному методу исходят из соединений типа (L_{VIII}), метиловые эфиры или ацетаты которых восстанавливают в (L_{VII}) при помощи лития в этиламине¹³⁷⁻¹³⁹. Возможен также переход от I к L_{VII} путем гидрогенолиза соответствующего этилентиокетала^{56, 140}. Наконец, 3-дезоксисоединения с Δ^2 -связью могут быть получены дегидратацией соответствующих 3-оксисоединений^{138, 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}.



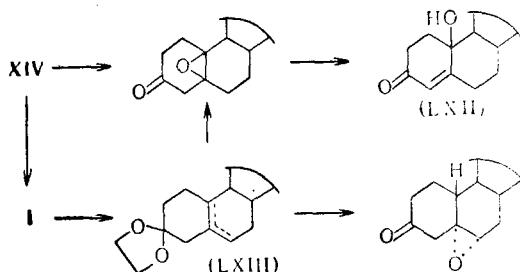
г. Продукты окисления 19-нортестостерона

Один из методов синтеза 2-оксисоединений состоит в окислении ацетата I тетраацетатом свинца. При этом образуется смесь эпимерных 2-ацетокси производных, в которой α -изомер (LIX) резко преобладает над β -изомером (LX)^{142, 143}. По другому методу исходят из 4 β ,5 β -окси 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 -окси 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-оксисоединение^{149–151}.

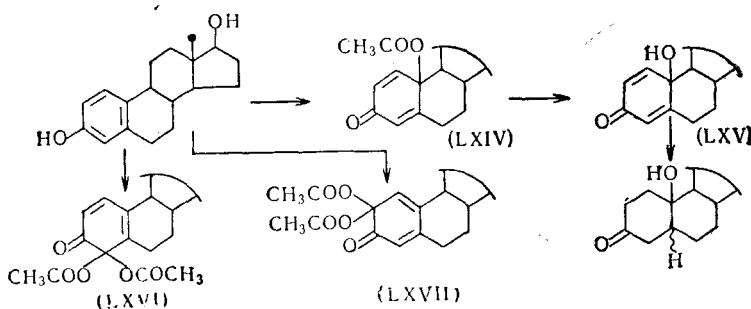


В положение 6 кислородный заместитель вводится ферментацией I с *Rhizopus nigricans*, а также при окислении надбензойной кислотой енол-ацетата I^{152, 153}. Производные I с 10 β -окси-группой получены рядом методов. Например, исходят из 5 β ,10 β -окиси, полученной окислением $\Delta^{5(10)}$ -изомера (XIV) мононадфталевой кислотой¹⁵⁴. Эта окись получена также из этиленкетала 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 OsO₄ и, в качестве побочного продукта, при ферментации I с Rhizopus nigricans⁵². Соединение (LXII) обладает гестагенной и анаболической активностью, уровень которой в несколько раз ниже активности I^{31, 154}:



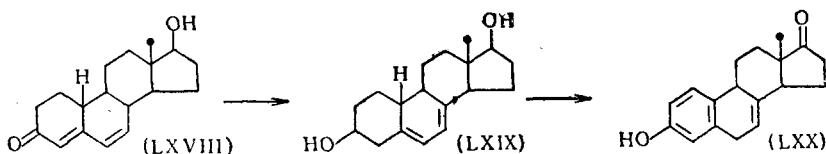
10-Оксипроизводные I с $\Delta^{1(2)}$ -связью образуются при окислении тетраацетатом свинца эстрона и эстрадиола^{156–164}. С общим выходом ~25% при этом образуется смесь трех продуктов: ацетата хинола (LXIV) и гем-диацетатов (LXVI) и (LXVII). Сообщалось, что соединение (LXIV) имеет эстрогенную активность и, по-видимому, является антиагонистом гестагенных агентов; соединение (LXVI) проявляет эстрогенные свойства, не вызывающие обычных антигормональных реакций. Ацетат (LXIV) при восстановлении цинковой пылью в уксусной кислоте и катализическом 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.



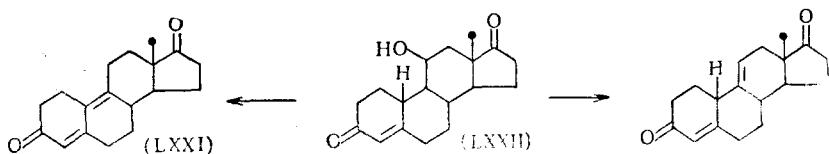
Оксипроизводные I с 11 α -конфигурацией получаются при ферментации его с Rhizopus nigricans¹¹³, а также восстановлением по Берчу эстрогенов, в которые предварительно тем же методом была введена 11 α -окси-группа¹⁶⁵. Синтезы 11 β -окси соединений включают непосредственное 11 β -гидроксилирование I путем перфузии с плазмой крови или тканями надпочечников¹¹³, восстановление 11 β -оксиэстрогенов^{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 griseocyanus 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 A 19-нортестостерона, осуществляемое при помощи *Pseudomonas testosteroni*^{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 Оппенауэрту получен дикетон с сохранением $\Delta^{7(8)}$ -связи; ферментативное дегидрирование последнего при помощи *Corynebacterium simplex* привело к эквилину (LXX)^{179, 181}:

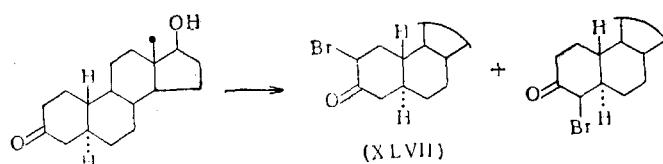


Прямое бромирование I или его $\Delta^{5(10)}$ -изомера в пиридине приводит с высоким выходом к $\Delta^{9(10)}$ -дегидропроизводному (LXXI), полученному также при дегидратации 11 β -окси соединения (LXXII) в жестких условиях. Дегидратацией соединения (LXXII) в мягких условиях получено $\Delta^{9(11)}$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

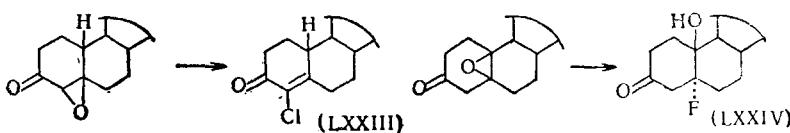


е. Галоидопроизводные 19-нортестостерона

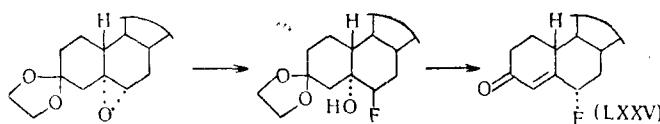
Обладающие анаболической активностью 2-галоидопроизводные I получаются при непосредственном галоидировании 4,5 α -дигидропроизводного (XLVII). Отсутствие экранирующей 19-метильной группы резко изменяет стереохимическую направленность бромирования: в то время как из 4,5 α -дегидротестостерона получен 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}:



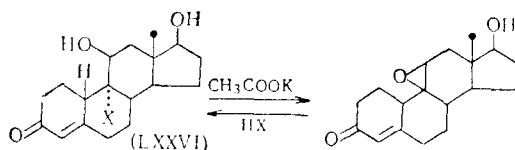
Основным методом введения галоида в 4-положение I является обработка $4\beta,5\beta$ -окиси соответствующей галоидоводородной кислотой^{116,144,145,184}. 4-Хлор-19-нортестостерон (LXXIII) получен непосредственным хлорированием I¹⁸⁵, а также реакцией его с хлористым изоциануром¹⁸⁶ и трет.-C₄H₉OCl¹⁸⁷. Для получения 4-фторпроизводного I предложено фторирование пирролидинового производного I при помощи FCIO₃¹⁸⁸. 4-Хлор-19-нортестостерон имеет отношение анаболической и андрогенной активности 28 (активность пропионата 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}.



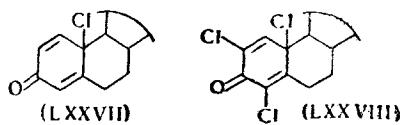
Введение галоида в 6-положение I осуществляется путем раскрытия 5 $\alpha,6\alpha$ -окиси при помощи HF или BF₃. Образующийся при этом фторгидрин при дегидратации сухим HCl, сопровождающейся инверсией по C₆, дает 6-фтор-19-нортестостерон (LXXV)¹⁵⁵:



Реакция $\Delta^{9(11)}$ -дегидропроизводного I с HOBr 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}:

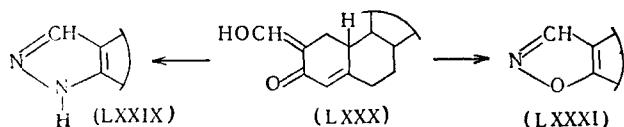


Реакция эстрадиола с хлористым изоциануром или N-хлорсукцинидом дает с выходом до 25% 10 β -хлор- Δ^1 -19-нортестостерон (LXXVII); в первом случае в качестве побочного продукта образуется 2,4,10 β -трихлорпроизводное (LXXVIII), а во втором дихлорпроизводное неустановленного строения. С FCIO₃ эстрадиол образует 10 β -фтор- Δ^1 -19-нортестостерон, который несколько устойчивее своего 10 β -хлораналога (LXXVII); так, его удается прогидрировать в насыщенный кетон с сохранением 10 β -фторатома. Соединения (LXXVII) и (LXXVIII) имеют экстрагенную и антиандrogenную активность^{191, 192}.

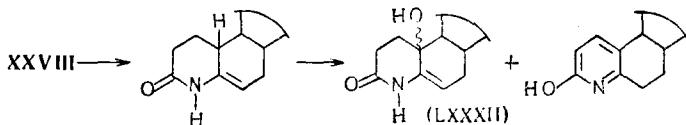


ж. Гетероциклические производные 19-нортестостерона

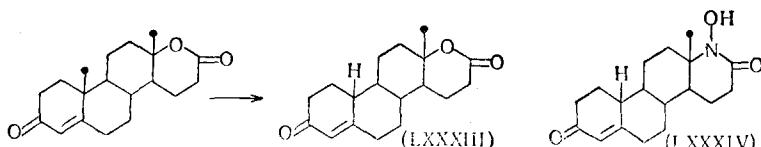
Гетероциклические производные I по своему строению делятся на две группы, одна из которых получается пристраиванием гетероциклической системы к кольцу A, а другая — заменой одного из углеродных атомов скелета на гетероатом. Производные первой группы синтезируются из 2-оскиметиленового производного (LXXX) 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}:



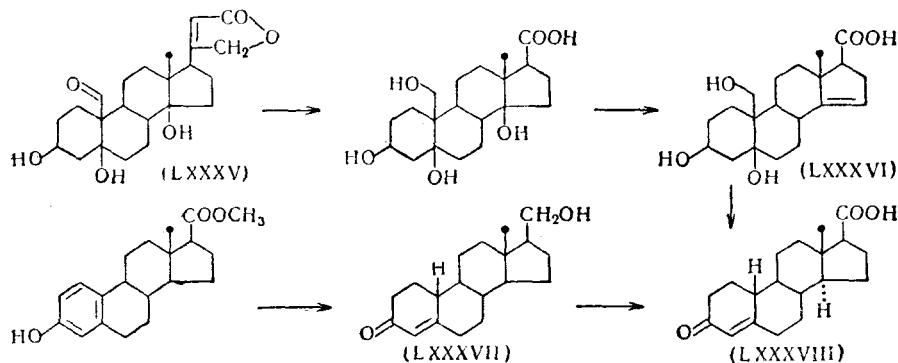
Аналог I с атомом кислорода в кольце D (LXXXIII) был получен из продукта окисления тестостерона — так называемого тестололактона. Перфузия последнего с тканями подпочечников быка привела к 19-окси-соединению, которое в условиях реакции Оппенауэра отщепляет формальдегид, превращаясь в (LXXXIII)¹⁹⁹. Фотолизом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



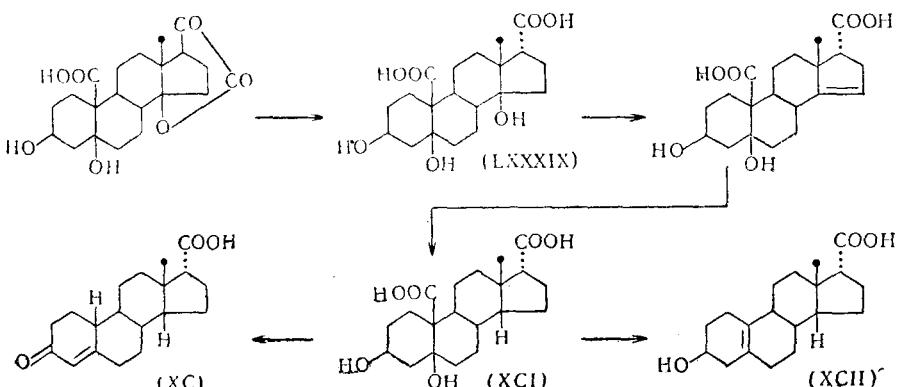
3. 19-НОРЭТИАНОВЫЕ КИСЛОТЫ

19-Нор-Д⁴-3-кетоэтиеновая кислота (LXXXVIII) синтезирована из строфантидина (LXXXV). Восстановлением последнего амальгамой алюминия с последующим окислением нейтральным KMnO₄ получена

тетраоксикилота с нормальной конфигурацией боковой цепи. Отщепление 14-окси-группы при нагревании с раствором HCl в этаноле привело к непредельной кислоте (LXXXVI), катализическое гидрирование которой, аналогично другим 17 β -замещенным стероидам, протекает с образованием 14 α -дигидросоединения, превращаемого последовательной обработкой N-бромоацетамидом и реагентом Жирара Т в кислоту (LXXXVIII) ²⁰¹⁻²⁰³. По другой схеме метиловый эфир 3-окси- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -этатриеновой кислоты восстановлен по Берчу в соединение (LXXXVII), окисленное CrO₃ в кислоту (LXXXVIII) ²⁰⁴:



Изомерная кислота (XXXVIII) 14 β ,17 α -19-нор- Δ^4 -3-кетоэтиеновая кислота (ХС) получена из строфантидина (LXXXV) по видоизмененной схеме ²⁰⁵⁻²¹². Окисление 3-ацетата строфантидина щелочным KMnO₄ привело с выходом 33% к лактону кетокарбоновой кислоты. Обработка его щелочной перекисью водорода вызывает раскрытие лактонного кольца, инверсию по C₁₇ в более устойчивый для С/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 17 α -стериоиды, при катализическом гидрировании образует 14 β -соединение (ХСI). Окисление ХСI N-бромоацетамидом, сопровождающееся отщеплением 5-окси-группы и 19-карбоксила, приведет к ХС. При термическом расщеплении диацетата (ХСI) и последующем гидролизе получается оксикилота (ХСII). Изомерные этиановые кислоты (LXXXVIII), (ХС) и (ХСII) послужили исходным сырьем для синтеза соответствующих изомеров 19-норпрогестерона (см. раздел 4).

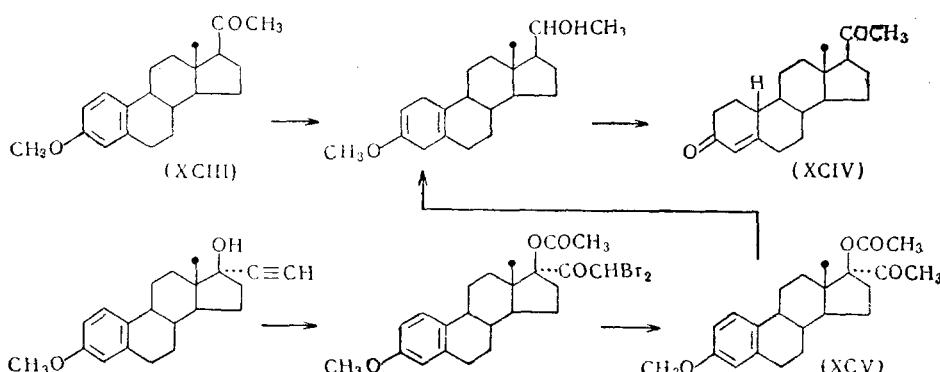


4. ПРОИЗВОДНЫЕ 19-НОРПРЕГНАНА

a. 19-Норпрогестерон

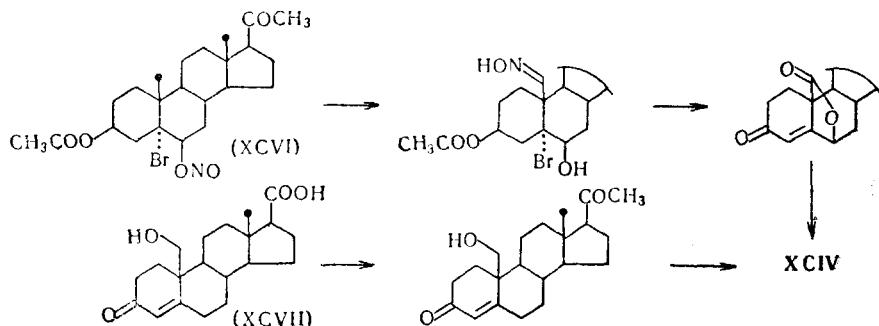
Это соединение получено полным синтезом по модифицированной схеме Вудворда²¹³, а также частичным синтезом по четырем другим методам. Исходным сырьем для первого из них служит аллопрегнандион-3,20, превращенный в метоксикетон (ХСIII), при восстановлении которого по Берчу получено соединение с 20ξ-окси-группой. Гидролиз последнего соляной кислотой и последующее окисление CrO₃ привели к 19-норпрогестерону (ХСIV) с выходом 55% на ХСIII^{214, 215}.

По другой схеме метиловый эфир 17α-этинилэстрадиола превращен действием N-бромацетамида по Фаворскому в дигромкетон. Дебромирование последнего цинковой пылью приводит к 17α-акетилпроизводному (ХСV), при восстановлении которого литием в жидком аммиаке элиминируется 17-ацетокси-группа и заместитель в положении 17 изомеризуется в образовании 20ξ-оксиоединения, превращаемого в ХСIV²¹⁶:

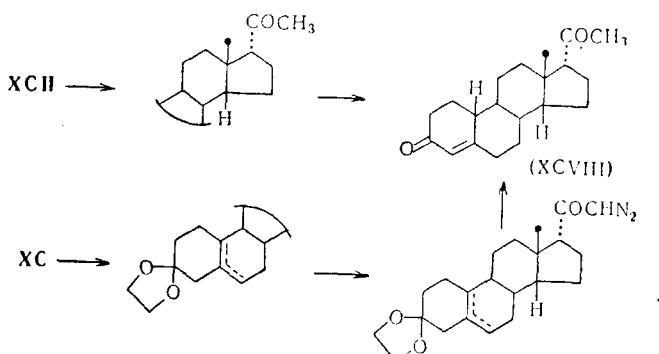


По третьему методу синтеза ХСIV исходят из прогненолона, который последовательным действием гипобромита и хлористого нитрозила превращается в 5α-бром-6-нитрит (ХСVI). При фотолизе это соединение образует оксим 19-альдегида, гидролиз, окисление и дегидробромирование которого приводят к Δ⁴-3-кетолактону. Последний при обработке цинком в уксусной кислоте образует ХСIV²².

По четвертому методу хлорангидрид 19-оксиэтиновой кислоты (ХСVII) превращают действием диазометана в соответствующий диазокетон, который восстанавливают НJ в 19-оксипрогестерон. Обработка последнего водным раствором едкого натра дает ХСIV, 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}:



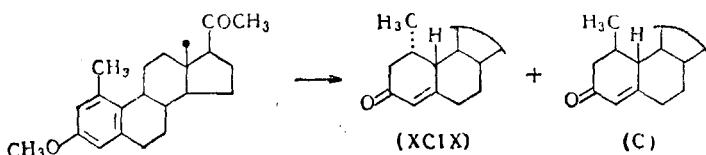
Изомер **XCIV** с $14\beta,17\alpha$ -конфигурацией **XCVIII** был первым синтезированным представителем ряда 19-норпрегнана: он получен с небольшим выходом из строфантидина еще в 1944 г.²²³. Позднее этот синтез был значительно усовершенствован и в настоящее время проводится по схеме^{203–205}:



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 Оппенауэру в 19-нор- $14\beta,17\alpha$ -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*-сочленение 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) — $14\beta,17\alpha$ -прогестерон — совершенно лишен гестагенной активности²²⁶; это показывает, что связь физиологической активности со структурными изменениями в стероидной молекуле не может быть выражена простой аддитивной схемой.

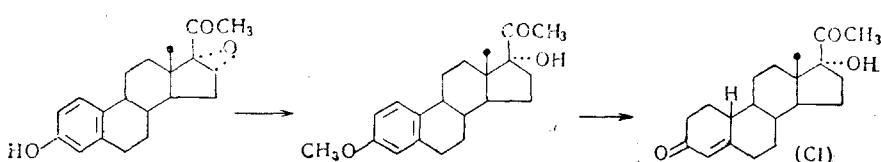
6. Производные 19-норпрогестерона

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



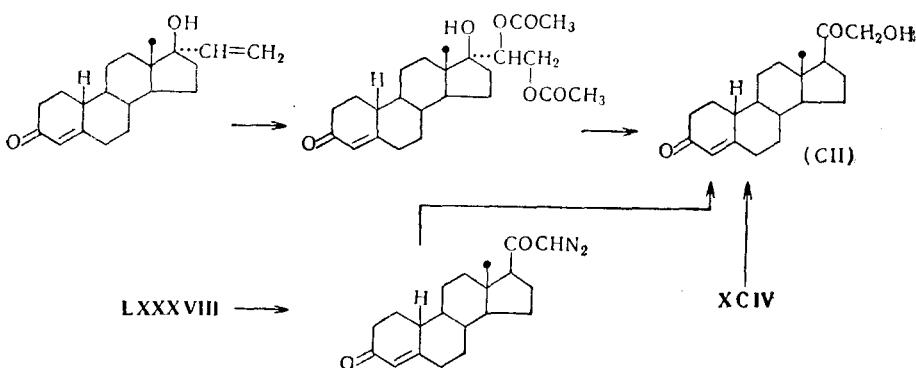
Аналогично соответствующим соединениям ряда 19-норандростана получены 3-дезоксопроизводные 19-норпрогестерона^{137, 139} и продукты перегруппировки Вестфалена^{80, 229}, а также 9(10)-дегидро-¹⁸² и 4-хлор-19-норпрогестероны¹⁸⁴. Ферментация 19-норпрогестерона с *Rhizopus nigricans* дает 11 α -окси- а 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 *Mycor griseocyanus* образуется 14 α -оксипроизводное²³¹, а при действии ферментов *Penicillium urticae*—15 ξ -оксипроизводное²³².

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

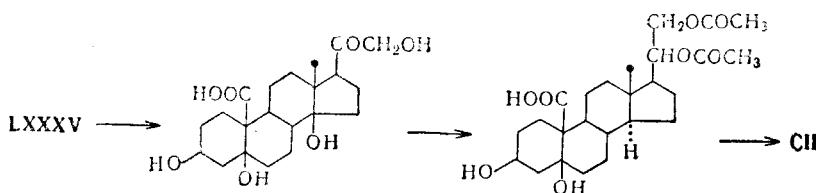


в. 19-Нордезоксикортикостерон

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 Cl^{204, 235}. По третьему методу полученная из строфантидина кислота (LXXXVIII) (см. раздел 3) превращается в хлорангидрид, реакция которого с диазометаном приводит к диазокетону; последний при нагревании с уксусной кислотой дает Cl^{204, 218}. Применение этих реакций к 14 β , 17 α -изомеру XC, также полученному из строфантидина, дает соответствующий изомер соединения (Cl), лишенный минералокортикоидной активности^{205, 223}.



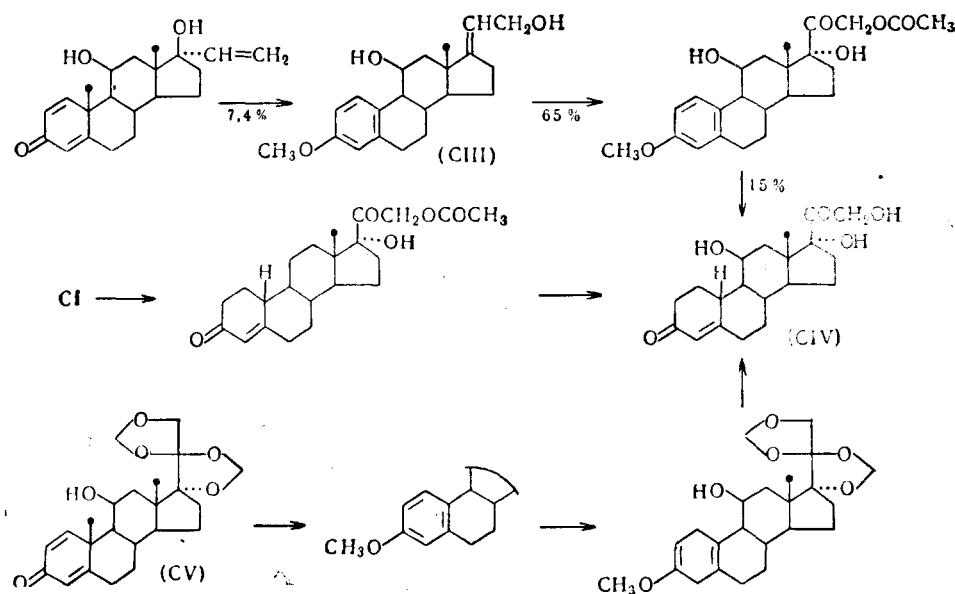
Недавно предложен оригинальный метод синтеза 19-нордезоксикортикостерона (СII) непосредственно из строфантидина (LXXXV). Озонолиз LXXXV позволил сразу получить нужную боковую цепь с одновременным окислением в C₁₉-кислоту. Отщепление 14-окси-группы при помощи HCl дало Δ¹⁴⁽¹⁵⁾-соединение, гидрирование которого над платиновым катализатором привело к триацетату. Селективный гидролиз этого соединения и последующее окисление CrO₃ с одновременно протекающим декарбоксилированием привели к ацетату (СII)²³⁶. Ацетат 19-нордезоксикортикостерона, в пробе на задержку натрия у адреналэктомированных 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 11β-окси-17α-винил-Δ¹-тестостерон в пять стадий превращен в соединение (СIII); последовательным окислением боковой цепи (СIII) OsO₄ и перекисью N-метилморфолина и ацетилированием продукта было получено вещество с диоксиацетоновой боковой цепью, этиленкеталь которого восстановлен по Берчу; кислотный гидролиз полученного соединения привел к 19-норгидрокортизону (СIV), окислением 11β-окси-группы которого был получен 19-норкортизон¹⁶⁶.

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

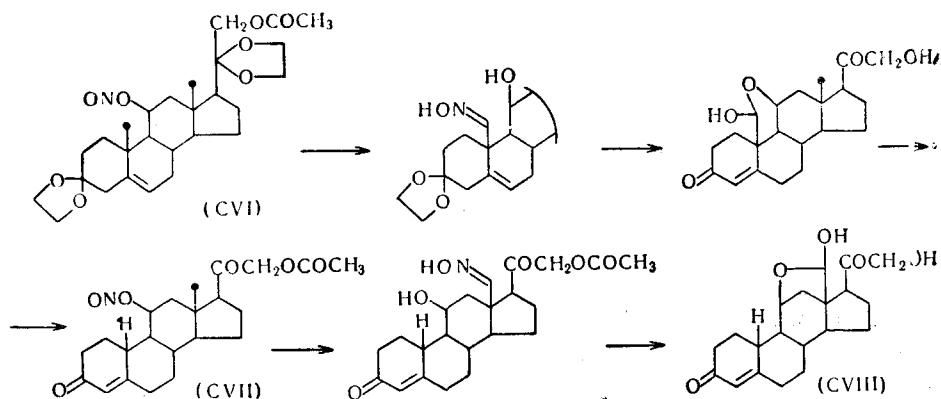


Третий метод синтеза 19-норгидрокортизона состоит из пиролиза бис-метилендиоксипроизводного преднизолона (CV) в минеральном масле, последующего метилирования пиролизата, восстановления образующегося эфира по Берчу и кислотного гидролиза образовавшегося дигидропроизводного в 19-норгидрокортизон (CIV) ²³⁹.

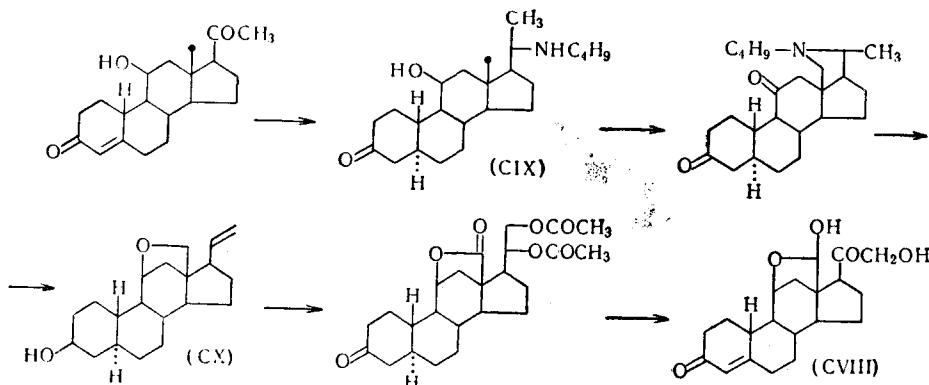
19-Норгидрокортизон имеет в 10 раз меньшую глюкокортикоидную и в 3 раза меньшую противовоспалительную активность, чем гидрокортизон, а также в 4 раза меньшую минералокортикоидную активность по сравнению с дезоксикортикостероном ^{166, 167, 240, 241}.

д. 19-Норальдостерон

Синтез 19-норальдостерона (CVIII) осуществлен двумя способами. По первому из них 11-нитрит-21-ацетат 3,20-бис-этиленкеталая кортикостерона (CVI) подвергался фотолизу; при этом получалась смесь 18- и 19-оксимов; последний при действии азотистой кислоты и гидролиза дал полуацеталь 19-альдегида. При щелочной обработке этого соединения получен 19-норкортикостерон, фотолиз 11-нитрита которого (CVII) привел к 19-оксиму. Дезоксимирирование последнего по известной методике ^{242, 243} позволило получить 19-норальдостерон (CVIII). Аналогичным путем получен 17 α -окси-19-норальдостерон ^{244, 245}.



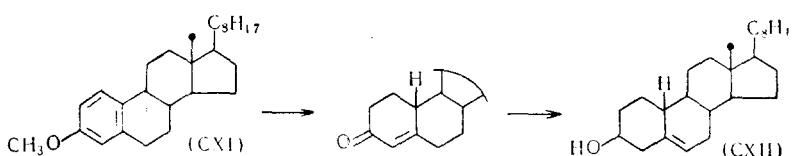
По другой схеме, описанной в патентной литературе ^{246–248}, исходят из 11 β -окси-19-норпрогестерона, восстановительное аминирование которого бутиламином дает амин (CIX), превращаемый окислением CrO_3 и фотолизом в производное 19-норконамина. Это соединение восстанавливают LiAlH_4 , расщепляют по Гофману, обрабатывают едкимカリем и



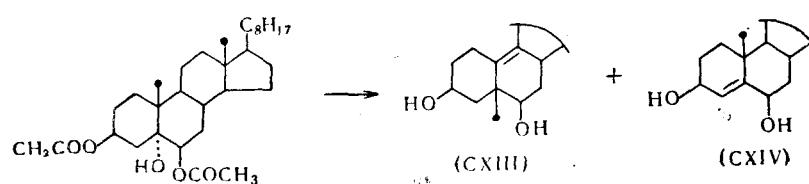
получают $11\beta, 18$ -окись (CX). Последовательное окисление 3-окси-группы CrO_3 20(21)-связи — OsO_4 и 11β -18-окиси — RuO_4 приводят к $11,18$ -лактону, бромирование и последующее дегидробромирование которого создают в нем Δ^4 -связь; получение оксиацетоновой боковой цепи путем гидролиза и окисления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

5. ПРОИЗВОДНЫЕ 19-НОРХОЛЕСТЕРИНА И ДРУГИХ СТЕРОИДОВ

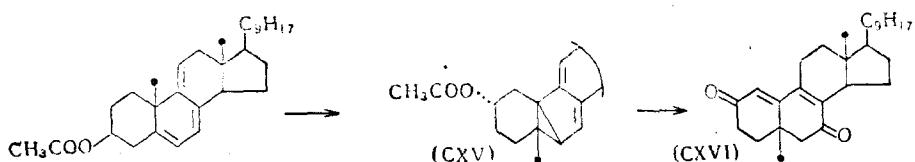
Простейший представитель этого ряда соединений — 19-норхолестерин — синтезирован из соединения (CXI), восстановление которого по Берчу привело к Δ^4 -3-кетосоединению. При восстановлении енолацетата последнего KBH_4 получен 19-норхолестерин (CXII). Аналогичным путем осуществлен синтез 7-дегидро-19-норхолестерина^{181,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



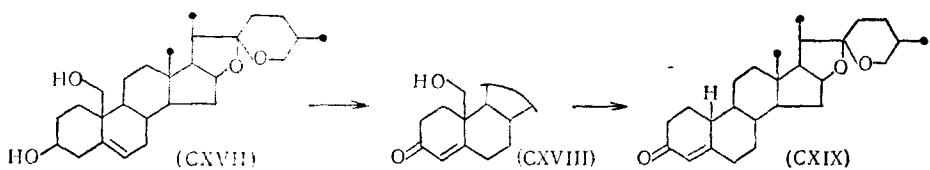
Наиболее широко для синтеза производных 19-норхолестана использовалась перегруппировка Вестфалена. Эта перегруппировка, сходная по механизму с перегруппировкой Вагнера — Meerweina, протекает при действии смеси уксусного ангидрида и серной кислоты или бисульфата калия на 3,5,6-триолы. По этой реакции 3,6-диацетат холестантиола- $3\beta,5\alpha,6\beta$ был превращен в так называемый «диол Вестфалена» — 5β -метил-19-нор- $\Delta^{9(10)}$ -копростендиол- $3\beta,6\beta$ (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}. Перегруппировка Вестфалена подвергаются также 3β -метокси- 5α -окси- 6β -ацетоксихолестан^{264,265} и 3β -ацетокси- 5α -окси- 6β -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 5β -метильную группу. Аналогичная обработка ацетата дегидролумистерина (эпимера дегидроэргостерина по C_{10}) приводит к изомеру кетона (CXVI) с 5α -метильной группой; таким образом, эта фотохимическая перегруппировка протекает вполне стереоселективно^{267, 268}.

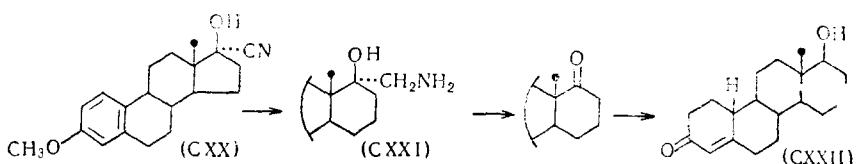


Рускогенин (19-оксидиосгенин) (CXVII) — стероидный сапогенин, выделенный из *Ruscus aculeatus* — в условиях окисления по Оппенауэрю образует Δ^4 -3-кетопроизводное (CXVIII), щелочная обработка которого привела к 19-нор- Δ^4 -22а-спиростенону-3 (CXIX) — первому представителю 19-норсапогенинов²⁶⁹.

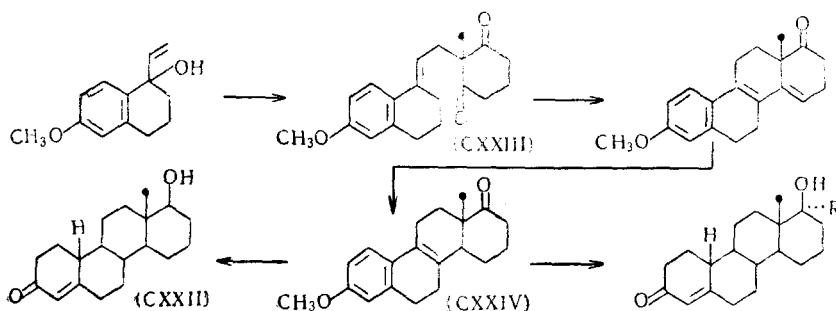


6. 19-NOR-*D*-ГОМОСТЕРОИДЫ

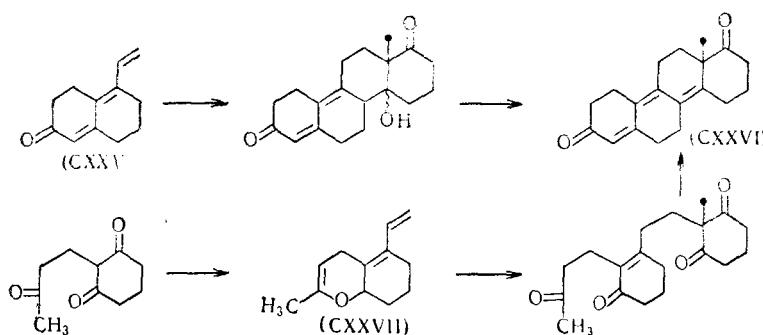
К этому ряду соединений относится полученный полным и частичным синтезом 19-нор-*D*-гомотестостерон, а также некоторые его производные. Частичный синтез 19-нор-*D*-гомотестостерона (CXXII) осуществлен из циангидрина метилового эфира природного эстрона (CXX). Восстановление LiAlH₄ привело к амину (CXXI), при обработке которого HNO₂ происходило расширение цикла с образованием *D*-гомопроизводного. Последовательным восстановлением NaBH₄ 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-метокситетрапона. Конденсация полученного из него винилового спирта с 2-метилдигидрорезорцином дала дикетон (CXXIII), циклизованный в производное хризена, гидрирование которого приводит к 14 α -дигидросоединению (CXXIV). Восстановление 17 α -кетогруппы этого соединения LiAlH₄, а кольца *A* — литием в жидком аммиаке привело к *dl*-19-нор-*D*-гомотестостерону (CXXII), из которого получены 17 α *a*-метил- и 17 α *a*-этилпроизводные. Все эти соединения имеют высокий индекс анаболической и андрогенной активности; так, для соединения (CXXII) он равен 3,7, а для его фенилпропионата 11,3²⁷¹⁻²⁷⁵.



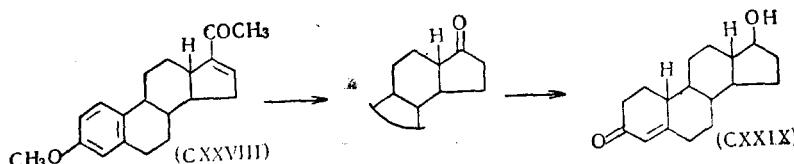
19-Nor-D-гомостероиды синтезированы также и по другой схеме. Полученный из метокситетралона триенон (CXXV) при конденсации с 2-метилдигидрорезорцином в условиях реакции Михаеля привел к 19-nor-D-гомо-Д³⁹-андростадиенол-14 β -диону-3,17 α . Дегидратацией последнего при помощи *p*-толуолсульфокислоты получен триендион (CXXVI)^{276,277}. Соединение (CXXVI) синтезировано также из продукта конденсации дигидрорезорцина с метилвинилкетоном, 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.



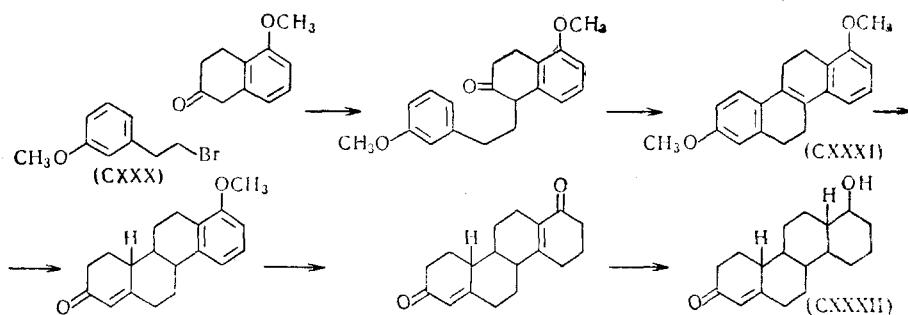
7. 18,9-БИСНОРСТЕРОИДЫ

В настоящее время синтезированы 18,19-биснорстериоиды, принадлежащие к ряду андростена, D-гомоандростана и прогнана.

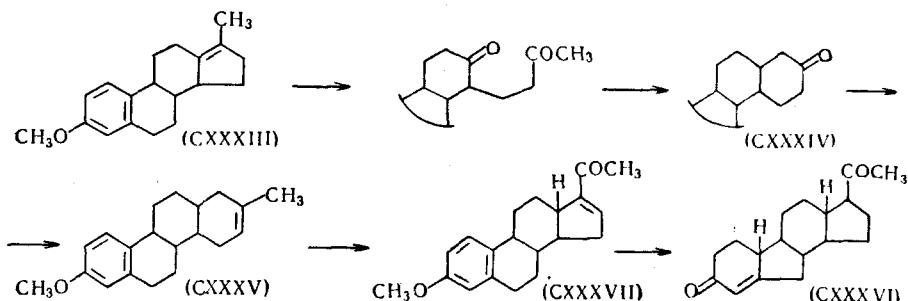
18,19-Биснортестостерон (CXXIX) получен из соединения (CXXVIII), являющегося промежуточным продуктом синтеза 18,19-биснорпрогестерона (см. ниже). Расщепление боковой цепи этого соединения привело к 17-кетону, последовательным восстановлением которого LiAlH₄ и литием в жидком аммиаке получено соединение (CXXIX), не обладающее андрогенной и антиэстрогенной активностью²²¹:



Для получения 18,19-биснор-D-гомотестостерона разработана схема полного синтеза. Алкилирование метокситетралона бромидом (CXXX) привело к диметоксикетону, циклизованному в производное диметокси-хризена (CXXXI). 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 (CXXXII), не обладающий андрогенной или анабolicкой активностью²⁷⁹⁻²⁸². Полным синтезом получен также 11 α -оксианалог соединения (CXXXII), обладающий слабой андрогенной активностью²⁸³:



Для синтеза 18,19-биснорпрогестерона (CXXXVI) нагреванием эстрадиола с борной кислотой получено вещество (CXXXIII), озонированное в дикетон, из которого в три стадии синтезирован D-гомокетон (CXXXIV); реакция последнего с CH₃MgJ и последующая дегидратация привели к соединению (CXXXV). Озонолиз (CXXXV) в соответствующий диальдегид и циклизация последнего позволили получить производное програна (CXXXVIII), из которого восстановлением по Берчу и обработкой образовавшегося 20 ξ -оксиоединения CrO₃ получен d-изомер 18,19-биснорпрогестерона (CXXXVI), лишенный гестагенной активности²⁸⁴⁻²⁸⁷. Рацемический 18,19-биснорпрогестерон (CXXXVI) и его 14 α -оксианалог получены полным синтезом по видоизмененной схеме Сарчетта; 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. F. 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. Dorman, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1257 (1960).
18. Ам. пат. 3014050; С. А., **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. Ander, A. Wetstein, 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. Hershberger, 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. Karg, 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; С. А., **53**, 10306 (1959).
36. Англ. пат. 755129; С. А., **51**, 10601 (1957).
37. Англ. пат. 840957; С. А., **55**, 9478 (1961).
38. Пат. ФРГ 1076683; С. А., **55**, 21179 (1961).
39. J. Yamada, Yakugaku Zasshi, **79**, 852 (1959).
40. Ам. пат. 2698855; С. А., **49**, 7009 (1955).
41. Ам. пат. 2891973; С. А., **54**, 2440 (1960).
42. Франц. пат. 1138000; РЖХим., **1960**, 6213.
43. M. Giappini, M. Fedi, Boll. chim. farm., **99**, 24 (1960).
44. G. Pancrazio, G. Sbarigia, Farmaco, Ed. Prat., **16**, 190 (1961).
45. Англ. пат. 833582; С. А., **54**, 22733 (1960).
46. Голл. пат. 89140; С. А., **54**, 1614 (1960).
47. Японск. пат. 3364/61; РЖХим., **1962**, 14Л394.
48. J. H. Fried, T. S. Bry, A. E. Oberster, R. E. Beyeler, T. B. Windholz, J. Hannan, L. H. Sarett, 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. Tomas, 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; С. А., **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. Kusinsky, 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; С. А., **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; С. А., **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; С. А., **52**, 13811 (1958).
89. Ам. пат. 2725389; С. А., **50**, 9454 (1956).
90. Ам. пат. 2806030; С. А., **52**, 9234 (1958).
91. B. Ellis, V. Petrow, M. Stansfield, G. Weston, J. Chem. Soc., **1960**, 2389.
92. Ам. пат. 2660586; С. А., **48**, 13737 (1954).
93. P. de Ruggieri, Gazz. chim. ital., **87**, 795 (1957).
94. Пат. ФРГ 1096354; С. А., **55**, 27440 (1961).
95. Англ. пат. 863400; С. А., **55**, 21171 (1961).
96. Пат. ФРГ 1057109; РЖХим., **1961**, 20Л303.
97. Ам. пат. 2838529; С. А., **52**, 16423 (1958).
98. Франц. пат. 1215523; С. А., **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'Année 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. Cellia, C. M. Kagawa, J. Am. Chem. Soc., **79**, 4808 (1957).
111. J. A. Cellia, E. A. Brown, R. B. Burtner, J. Org. Chem., **24**, 743 (1959).
112. J. A. Cellia, R. C. Tweit, Там же, **24**, 1109 (1959).
113. E. A. Brown, R. D. Muir, J. A. Cellia, 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. Baldiatti, 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 (!958).
 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. Reinke, H. C. Murray, O. K. Sebek, Там же, **1960**, 1301.
 176. C. Guai, R. I. Dorfman, S. R. Stich, *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; С. А., **53**, 13213 (1959).
181. L. Velluz, B. Goffinet, G. Amiard, *Tetrahedron*, **4**, 241 (1958).
182. M. Perlman, E. Farkas, E. J. Fornefet, 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; С. А., **55**, 4593 (1961).
186. F. Mukawa, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **33**, 25 (1960).
187. Японск. пат. 2674/61; С. А., **56**, 10238 (1962).
188. R. Joly, J. Warrant, *Bull. Soc. chim.*, **1961**, 569.
189. Англ. пат. 849071; С. А., **55**, 14480 (1961).
190. Ам. пат. 2877157; С. А., **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. Baires, O. Halpern, E. Necochea, *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; С. А., **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. Sonheimer, *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; С. А., **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. Hershberg, *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. Tulliner, 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. G. Djerassi, A. E. Lippman, J. Grossmann, *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; С. А., **51**, 15628 (1957).
233. S. Noguchi, *Yakugaku Zasshi*, **81**, 369 (1961).
234. A. Zaffaroni, C. C. Campillo, F. Cordoba, G. Rosenkranz, *Experiencia*, **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. С. М. 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. Geiller, 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. 2976174; 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. Aebl, 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. Bergnasconi, J. Klein, Там же, **1960**, 511.
269. S. Sannie, H. Lapin, Bull. Soc. chim., **1955**, 1556.
270. A. J. Birch, R. J. Garrison, 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. Quarteuy, Chem. a. Ind., **1953**, 489.
284. W. F. Johns, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6456 (1958).
285. G. Stork, H. N. Knastgir, 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).