

УДК 547.92 : 661.723—17

ФТОРСТЕРОИДЫ

А. А. Ахрем, И. Г. Решетова и Ю. А. Титов

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Методы введения фтора в молекулу стероидов	2171
1. Раскрытие стероидных окисей фторсодержащими реагентами	2173
2. Получение фторстериолов из стероидных олефинов	2181
3. Замещение других групп атомов галоида на фтор	2189
II. Физиологическая активность фторстериолов	2196

При изучении методов введения кислородного заместителя в положение 11 стероидной молекулы Фрид и Сабо¹ в 1954 г. неожиданно обнаружили, что 9 α -фторкортизол имеет в несколько раз большую гормональную и противоартиритную активность по сравнению с кортизолом. Это открытие послужило началом новой области исследования в химии стероидов — синтеза модифицированных стероидных соединений. Число работ и патентов, посвященных химии и фармакологии этих соединений, за прошедшие 10 лет насчитывается уже тысячами. Введение дополнительных алкильных групп, гетероатомов и двойных связей в стероидную молекулу способствует значительному увеличению гормональной активности природных стероидов. Среди модифицированных стероидов особый интерес представляют фторстериоиды, поскольку введение фтора в молекулу стероида глубоко изменяет физиологическую активность гормона.

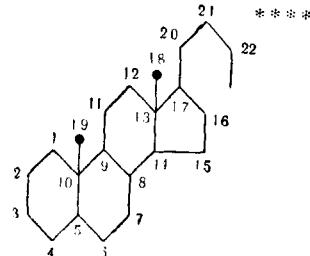
I. МЕТОДЫ ВВЕДЕНИЯ ФТОРА В МОЛЕКУЛУ СТЕРОИДОВ

Синтез 9 α -фторкортизола был осуществлен впервые Фридом и Сабо¹ путем раскрытия 9 β ,11 β -окиси с помощью фтористого водорода. С тех пор раскрытие окисей стало одним из основных методов введения фтора во многие положения стероидной молекулы. Однако исключительно высокая физиологическая активность фторированных стероидов побудила исследователей к изысканию новых методов синтеза фторстериолов. Так, были разработаны методы введения фтора на основе реакции стероидных олефинов с N-галоидами и фтористым водородом², с тетрафторидом свинца³; на основе реакции стероидных кетонов с тетрафторидом серы⁴, окискоединений — с AgF или HF и другими реагентами; изучен и применен для синтеза фторстериолов перхлорат фтора⁵.

Перечисленные методы позволяют получить соединения с изолированными атомами фтора, а также геминальные и вицинальные дифториды. Сочетание нескольких методов дает возможность последовательного введения в стероидную молекулу двух, трех, четырех атомов фтора, что приводит к резкому повышению физиологической активности стероидов (см. разд. II).

ТАБЛИЦА 1

Препаративные возможности различных методов фторирования стероидов



Методы	Фтор вводится в положения																							
	2 α	2 β	3 α	3 β	4	5 α	6 α	6 β	7 α	7 β	9 α	10 β	11 α	11 β	12 α	15 α	16 α	16 β	17 α	17 β	20 α	20 β	21	22
Раскрытие окисей	+	***			+			+			+				+				+			+		
Присоединение смешанных галогенидов к двойной связи								+			+													
Присоединение PbF_4 к двойной связи						+	*	+			+				+				+					
Присоединение $FeClO_3$ к двойной связи					+				+															
Присоединение HF к двойной связи																								
Присоединение $C_8H_5F_2$ к двойной связи							+																	+
Присоединение $FeClO_3$ к фенольным стероидам																								
Замещение окси-групп	+	+						+											+	+	+	+		
Замещение TsO^{-1} и MsO^{-2} групп	+	+																	+	+	+	+		
Замещение других галоидов на фтор	+	+																	+	+	+	+		
Замещение водорода на фтор ($FeClO_3$)	+				+			+											+	+	+			
Замещение $> C=O$ на фтор (SF_4)		+	**	**															+	**	**	**	**	**

¹ Ts — остаток *p*-толуолсульфокислоты; ² Ms — остаток метансульфокислоты; * Образуется вицинальный дифторид; ** Образуется геминальный дифторид; *** Атом фтора при двойной связи; **** Здесь и далее жирными точками обозначена метильная группа.

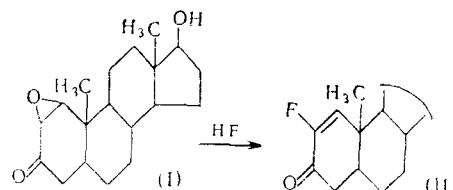
Синтетические возможности различных методов синтеза фторстероидов суммированы в табл. 1. Данные табл. 1 показывают, что каждый метод синтеза фторстероидов имеет свою специфическую область применения, которая сравнительно редко перекрывается с областями применения других методов. Поэтому сравнение пригодности различных методик для введения фтора в то или иное положение стероидной молекулы можно провести лишь в немногих случаях. Так, например, синтез 6-фторстероидов осуществляется тремя методами, основанными на присоединении фторсодержащих реагентов к Δ^5 -связи. В случае, когда стероид содержит одну двойную связь, чаще всего используется синтез через $5\alpha,6\alpha$ -окиси. В случае полиненасыщенных стероидов соответствующие окиси получаются неселективно и с очень низкими выходами, поэтому более удобным становится присоединение смешанных галогенидов. Перед обоими этими методами присоединение PbF_4 имеет то преимущество, что позволяет непосредственно получать фториды с 6α -конфигурацией.

1. Раскрытие стероидных окисей

Реакция введения атома фтора в молекулу стероида посредством раскрытия эпоксида фтористым водородом, протекающая по механизму S_N2 и ведущая к *транс*-диаксиальному раскрытию окисного цикла, стала одним из основных методов введения атома фтора не только в 9- положение, но и в положения 2, 6, 12, 15, 17, 20 молекулы стероида, вследствие достаточной доступности соответствующих эпоксидов и простоты методик.

В качестве фторирующих средств в этих случаях, кроме фтористого водорода, были применены 48%-ная плавиковая кислота, бифторид калия и эфират трехфтористого бора; изучено влияние растворителей, температуры и длительности реакции, а также влияние соседних заместителей на направленность реакции.

Действие фторсодержащих реагентов на окисные группировки в кольце A стероидной молекулы сравнительно мало изучено. Так, раскрытие $1\beta,2\beta$ -окиси (I) фтористым водородом сопровождается дегидратацией и приводит к 2-фториду (II), содержащему атом фтора при двойной связи⁶.

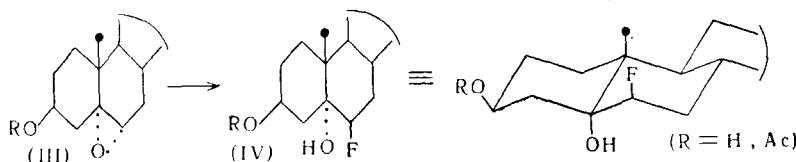


Раскрытие $2\alpha,3\alpha$ -окиси в тех же условиях приводит к 2β -фтор- 3α -окисиоединению^{7, 8}. 4,5-Эпоксиды подвергались расщеплению главным образом хлористо- и бромистоводородными кислотами, причем были получены 4-хлор- и 4-бромстероиды^{9, 10}.

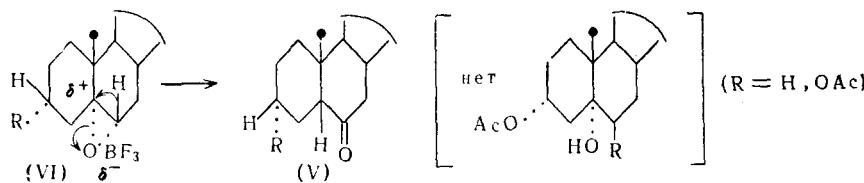
С другой стороны, раскрытие 5,6-эпоксидов довольно детально изучалось на многочисленных примерах и с различными фторирующими реагентами. Наиболее широкое применение в качестве фторирующего агента нашел эфират трехфтористого бора, реакцию с которым обычно проводят в бензоле, или в смеси бензола с эфиром при комнатной температуре¹¹.

Раскрытие стероидных 5 α ,6 α -эпоксидов эфиратом трехфтористого бора, впервые изученное Хенбестом и Ригли^{11, 12}, приводит к различным продуктам в зависимости от природы и стереохимии заместителя при C₃. Эпоксид, незамещенный при C₃ или замещенный 3 α -ацетоксильной группой (VI), дает в качестве главного продукта соответствующий C₆-кетон с *цикло*-сочленением колец A и B (V).

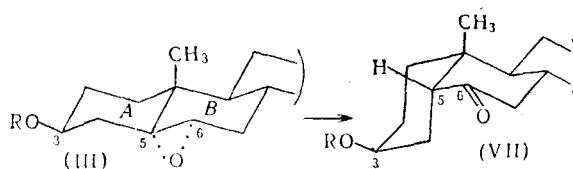
С другой стороны, 3 β -оксиэпоксид (или его ацетат III) подвергается раскрытию по совершенно иному механизму, и главным продуктом при этом оказывается фторидрин (IV).



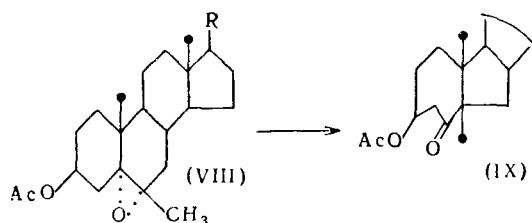
Такое протекание реакции было объяснено при рассмотрении электронных и конфигурационных факторов. В незамещенных эпоксидах (VI; R = H) BF_3 вызывает частичную ионизацию связи от эпоксидного кислорода к более алкилированному C₅-положению, способствуя синхронному 1,2-гидридному сдвигу, с образованием C₆-кетона (V).



Однако в случае 3 β -спирта (III) или его эфира возникают два фактора, препятствующие образованию C₆-кетона. Первый из них — электронный фактор, обусловливающий уменьшение частичной ионизации связи эпоксидный кислород — C₅ (необходимый для образования C₆-кетона) благодаря увеличенному индуктивному эффекту ($-I$) эфирата трехфтористого бора, координированного с 3 β -спиртом или эфиром. Стерический фактор в этом случае действует в том же направлении, поскольку образование C₆-кетона (VII) из III заметно бы увеличивало 1,3-несвязанные взаимодействия в кольце A, и 3 β -оксигруппа должна была бы из экваториального положения перейти в аксиальное.

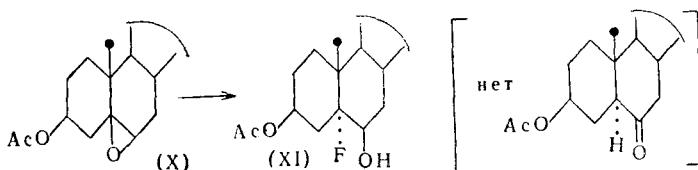


Таким образом, в данном случае должна превалировать вторая реакция, ведущая к образованию фторидрина (IV). При наличии в 6-положении заместителя (например, CH_3 -группы) реакция 5 α ,6 α -окси (VIII) с BF_3 протекает аномально и сопровождается перегруппировкой в A-гомо-B-норсоединение (IX)¹³.

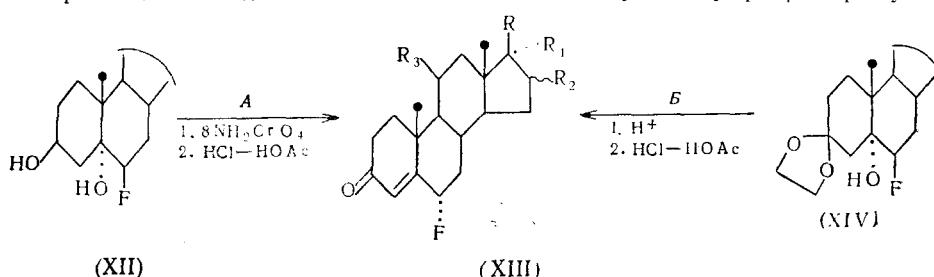


В случае 3 α -ацетата 5 α ,6 α -эпоксида (VI, R=Ac) рассмотренные выше электронные и конформационные факторы действуют в противоположных направлениях, но вследствие преобладания последних с очень высоким выходом образуются C₆-кетоны (V).

5 β ,6 β -Эпоксиды, незамещенные в 3-положении, ведут к C₆-кетону, а из 3 β -ацетоксисоединений (X) получают 5 α -фтор-6 β -оксипроизводные (XI).



Бауэрс и другие¹⁴ при попытке оценить роль электронных факторов изучили раскрытие 3-кето-5 α ,6 α -эпоксидов с BF₃. В этой системе упомянутые выше конформационные факторы, играющие важную роль в раскрытии 3 α - и 3 β -ацетоксизэпоксидов, отсутствуют и поэтому состав продуктов реакции определяется конкуренцией между увеличением ионизации эпоксидного кислорода под влиянием BF₃ и ее уменьшением благодаря —I-эффекту кетогруппы. Последний, очевидно, преобладает, так как обработка 5 α ,6 α -эпоксипрегнантиона-3,20 эфиратом трехфтористого бора ведет с 44%-ным выходом к соответствующему фторгидрину.



Путь A

XIII

- а) R=OH; R₁=R₂=R₃=H
- б) R=—COCH₃; R₁=R₂=R₃=H
- в) R=COCH₃; R₁=OAc; R₂=R₃=H
- г) R=COCH₃; R₁=Br; R₂=R₃=H
- д) R=COCH₂OH; R₁=R₃=OH; R₂=...CH₃
- е) R=COCH₃; R₁=OH; R₂=—Cl; R₃=H
- ж) R=OH; R₁=—CH=CH₂; R₂=R₃=H

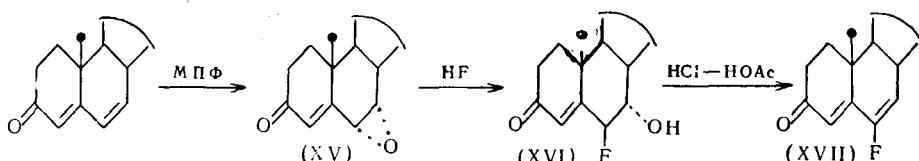
Путь *B*

- а) $R=OH; R_1=R_2=R_3=H$
- б) $R=COCH_3; R_1=R_2=R_3=H$
- д) $R=COCH_2OH; R_1=R_3=OH; R_2=\dots CH_3$
- з) $R=COCH_2OH; R_1=OAc; R_2=R_3=H$
- и) $R=COCH_2OH; R_1=R_3=R_2=H$
- к) $R=COCH_2OH; R_1=OAc; R_2=H; R_3=CO$

Из этого был сделан вывод, что 3-этиленкетали-5 α ,6 α -эпоксидов — подходящие объекты для конверсии во фторгидрины, что было подтверждено экспериментально¹⁴. Таким образом, предшественниками 5 α -окси-6 β -фторсоединений могут быть либо 5 α ,6 α -эпокси-3 β -оксистероиды и их ацетаты¹¹, либо этиленкетали 5 α ,6 α -эпокси-3-кетостероидов¹⁴. Последней стадией синтеза был переход от 5 α -окси-6 β -фторпроизводных (XII) и (XIV) к физиологически активным Δ^4 -3-кето-6 α -фторсоединениям (XIII), осуществленный двумя путями — *A* и *B*¹⁵⁻¹⁷. Было установлено, что при изомеризации 3-кето-5 α -окси-6 β -фторпроизводных хлористым водородом в уксусной кислоте через 25 мин. после начала реакции образуются 6 β -фтораналоги Δ^4 -3-кетосоединений, которые при дальнейшей обработке превращаются в 6 α -фтор- Δ^4 -3-кетоны. При использовании схемы *A* были синтезированы 6 α -фтораналоги тестостерона (XIIIa), прогестерона (XIIIb)¹⁵, 17 α -ацетоксипрогестерона (XIIIb)¹⁸, 17 α -бромпрогестерона (XIIIc)^{19, 20}, 16 α -метилкортизола (XIIId)^{21, 22}, 16 β -хлор-17 α -оксипрогестерона (XIIIe)²³, 17 α -винилтестостерона (XIIIj)²⁴ и др.²⁵⁻²⁷. Путем *B* был осуществлен синтез 6 α -фтораналогов тестостерона (XIIIa), прогестерона (XIIIb), 17 α -ацетата кортексолона (XIIIz), кортексона (XIIIi), кортизона (XIIIk)^{14, 17, 28}, 16 α -метилкортизола (XIIId)²⁹; при этом вследствие известной неустойчивости 17 α -окси-20-кетонов к некоторым типам кислот Льюиса, в присутствии которых они подвергаются D-гомоперегруппировке, 17 α -оксигруппа предшественников защищалась ацетилированием ($R_1=OAc$).

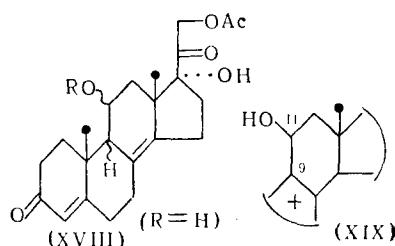
Видоизменением вышеописанной методики является синтез 6 α -фтораналогов стероидных гормонов с применением для раскрытия 5 α ,6 α -окисей бифторида калия³⁰, фтористого водорода³¹⁻³⁹ или 48%-ной плавиковой кислоты⁴⁰. В последнем случае были получены 6 α -фтор-17 α -алкилтестостероны⁴⁰, 6 α -фторкортизон⁴¹, 6 α -фтор-16 α -метилкортизол⁴² и другие 6 α -фтораналоги⁴³⁻⁴⁹.

6-Фторстериоиды могут быть также синтезированы на основе 6,7-эпоксидов (XV) и фтористого водорода. Дегидратация образующегося 6 β -фтор-7 α -оксипроизводного (XVI) приводит к Δ^4 ,6 β -3-кето-6 β -фторстериоиду (XVII)⁵⁰⁻⁵⁵.



Таким способом были получены 6-фтор-6-дегидропроизводные 17 α -этинилтестостерона, прогестерона, 17 α -ацетоксипрогестерона, кортексолона, преднизона и др.⁵⁰.

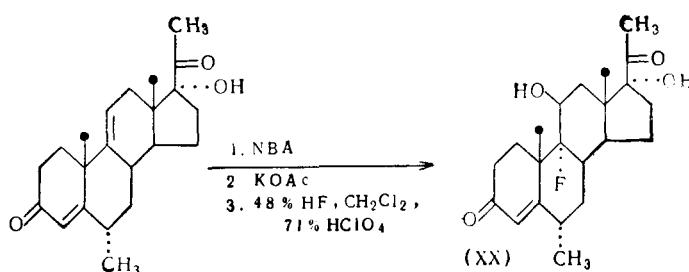
После открытия Фрида и Сабо^{1, 56}, получивших 9 α -фторкортизол, раскрытие 9 β ,11 β -эпоксидов стероидных гормонов фтористым водородом стало основным способом введения атома фтора в 9-положение молекулы стероида. Хиршман с сотрудниками⁵⁷, а позднее Фрид и Сабо⁵⁸, тщательно изучив условия реакции, ее кинетику и роль растворителей, показали, что при проведении реакции в абсолютном хлороформе, наряду с 9 α -фторпроизводным (получающимся с 50%-ным выходом) образуется не содержащий фтора продукт (XVIII), количество которого зависит от условий реакции. Это соединение становится главным продуктом реакции, если проводить последнюю в среде фтористого водорода при -70° .



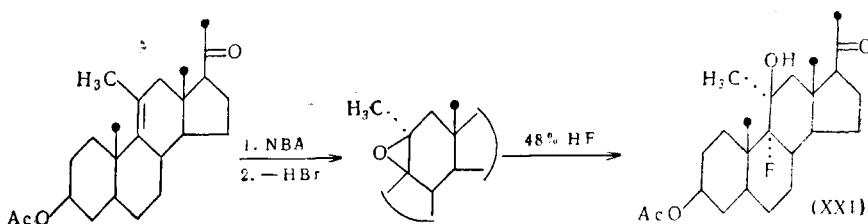
Образование соединения (XVIII) объясняется, по-видимому, недостаточной концентрацией иона фтора, вследствие слабой диссоциации HF на ионы H^+ и F^- . Добавление в реакционную среду оснований Льюиса (таких, как тетрагидрофуран) приводило к повышению концентрации F^- и к уменьшению количества XVIII с увеличением выхода фторгидрина. Однако, поскольку взаимодействие HF с основаниями (в частности, с тетрагидрофураном) понижает кислотность реакционной среды, очень важно подобрать их оптимальное соотношение. Изучение кинетики реакции показало, что при молярном соотношении HF к тетрагидрофурану $\sim 1,65$ или больше эпоксид реагирует с достаточной скоростью при -30° . При соотношении 1,94 выход фторгидрина достигает $\sim 65\%$. В этой реакции также важен порядок добавления реагентов — лучше всего добавлять раствор окиси в хлороформе к охлажденной ниже -30° смеси тетрагидрофурана и HF, что повышает выходы до 75 %. Кинетически установлено, что эта реакция первого порядка для эпоксида⁵⁷.

По методу Фрида и Сабо были синтезированы 9 α -фторпроизводные прегнанового⁵⁹⁻⁶³ и андростанового рядов⁶⁴⁻⁶⁶. Поскольку 9 α -фторкортизол нашел ограниченное применение в медицинской практике, ввиду широкого спектра действия⁶⁷, тем же методом были синтезированы 9 α -фтораналоги кортикоидов, содержащие дополнительно 2-алкил-⁶⁸⁻⁷², 4-хлор-^{73, 74}, 6-метил-⁷⁵⁻⁷⁹, 16-алкил-⁸⁰⁻⁸⁶ и 16-окси-^{75, 76, 87-94} группы. Эти заместители значительно сужают спектр биологического действия, усиливая одновременно различные виды активности (см. раздел II). С той же целью были предприняты синтезы соединений, содержащих несколько атомов фтора, например, в положениях 6, 9; 6, 9, 21 и т. д. 9 α -F-атом был введен по методу Фрида и Сабо в соединения, уже содержащие фтор в положениях 6 или 21. Так, были получены 6 α -, 9 α -дифторпрегнаны^{17, 40, 95-110} и 9 α , 21-дифторпрегнаны^{77, 79, 110, 111}.

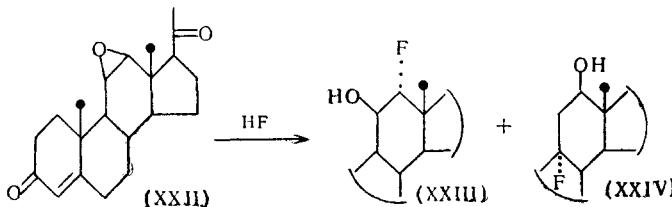
Несколько видоизмененным методом, а именно, применяя 48%-ную плавиковую кислоту для раскрытия $9\beta, 11\beta$ -окисей, был синтезирован¹¹² 6 α -метил-9 α -фтор-11 β , 17 α -диоксипрогестерон (XX) и его Δ^1 -аналог:



В тех же условиях осуществлялось введение 9α -фторатома при наличии C_{11} -метильной группы^{113, 114}:

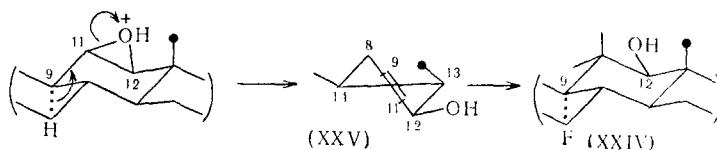


9α -фтораналоги могут быть получены также (наряду с 12-фторприводными), исходя из $11\beta, 12\beta$ -эпоксидов и фтористого водорода в условиях, примененных Фридом и Сабо для раскрытия $9\beta, 11\beta$ -окисей. Так, в 1956 г. появилось сообщение¹¹⁵ о синтезе 12α -фтор- 11β -окси- и 11 -кетопрогестеронов. 11 -Дегидропрогестерон под действием N -бромацетамида был превращен с 45%-ным выходом в бромгидрин, образующий с количественным выходом $11\beta, 12\beta$ -эпоксид (XXII), из которого действием фтористого водорода в хлороформе получили $11, 12$ -фторгидрин. Кроме $11, 12$ -фторгидрина (XXIII), который получается с 70%-ным выходом, реакция гидрофторирования ведет к 9α -фтор- 12β -олу (XXIV) с 15%-ным выходом. Применение этой же реакции к $11\beta, 12\beta$ -эпоксиду с насыщенным кольцом A , в котором кольца A и B имеют *цис*-сочленение, приводит к 9α -фтор- 12β -олу (XXIV), как к главному продукту, в то время как 11β -ол- 12α -фторприводное типа (XXIII) образуется лишь в незначительных количествах¹¹⁶. То же имеет место при раскрытии $11\beta, 12\beta$ -окисей ряда спиростана¹¹⁷⁻¹¹⁹:

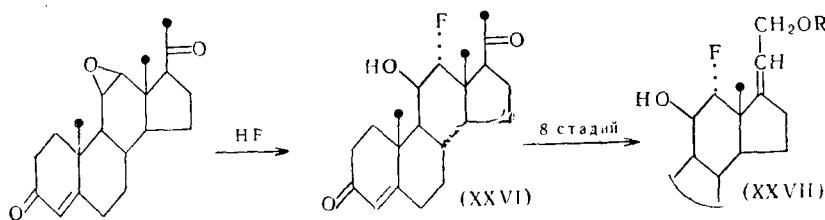


Образование 9α -фтор- 12β -оксисоединений типа (XXIV) из $11\beta, 12\beta$ -окисей можно представить как синхронную реакцию, протекающую че-

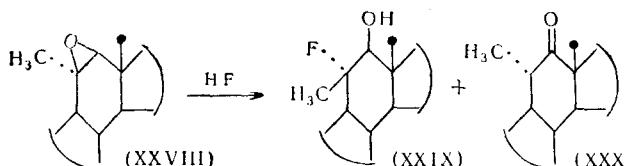
рез стадию $\Delta^{9(11)}$ -12 β -ола (XXV), с последующим присоединением HF к образующейся $\Delta^{9(11)}$ -связи:



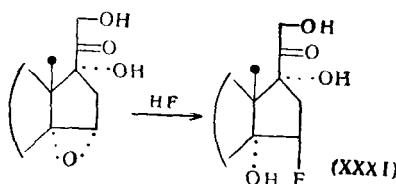
Исходя из 11 β , 12 β -эпоксидов, был осуществлен синтез 12 α -фтораналогов андростана^{120–123}, прогестерона^{115, 124, 125}, кортикостерона^{126–128}, кортизона и преднизолона¹²⁹, 16 α -оксипреднизолона¹³⁰ и других програннов^{131–134}. Для синтеза 12 α -фторкортизола Фрид с сотрудниками¹³⁵ пытались использовать в качестве промежуточного продукта 12 α -фторпрогестерон (XXVI), с последующим введением 17 α - и 21-оксигрупп:



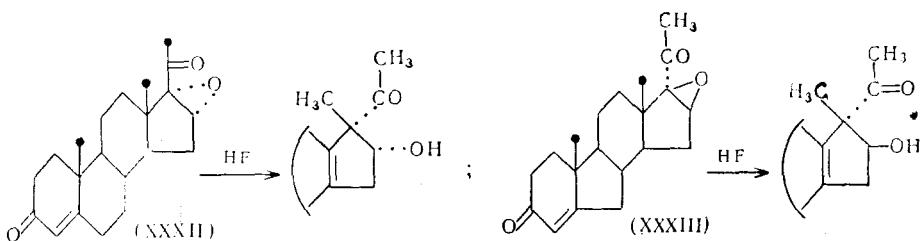
Но оказалось, что 12 α -атом фтора, благодаря стерическому и электронному влиянию, мешает подходу OsO_4 к $\Delta^{17(20)}$ -связи, и окислить последнюю в соединении (XXVII) не удалось. Этим же, видимо, объясняется трудность замыкания фторгидрина (XXVI) в окись¹³⁵. Во избежание влияния 12 α -фторзаместителя был синтезирован вначале 11 β , 12 β -эпоксикортизонацетат, который обычным путем гладко превращался в 12 β -фтораналог кортизола. Интересно, что в случае 11 α -метилзамещенных 11 β , 12 β -эпоксидов (XXVIII) при взаимодействии с фтористым водородом реакция идет в двух направлениях: под влиянием электронодонорной 11-метильной группы окись раскрывается с образованием 11 β -метил-11 α -фтор-12 β -оксипроизводного (XXIX) и наряду с этим происходит кислотнокатализируемая изомеризация эпоксида с образованием 11 α -метил-12-кетона (XXX); при этом 12 α -фторпроизводное не было обнаружено¹³⁶:



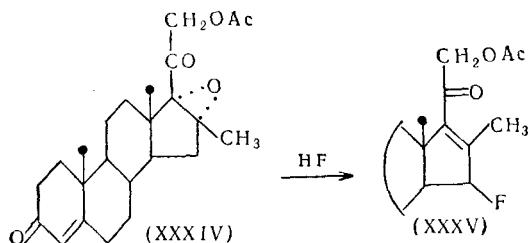
14 α , 15 α -Эпоксид, в отличие от других стероидных окисей, оказался чрезвычайно устойчивым по отношению к таким реагентам, как кипящая уксусная кислота, трихлоруксусная кислота и т. д.¹³⁷. В то же время под действием фтористого водорода^{138, 139} наблюдается нормальное транс-диаксиальное раскрытие эпоксида с образованием соответствующего 14 α -окси-15 β -фторпроизводного (XXXI):



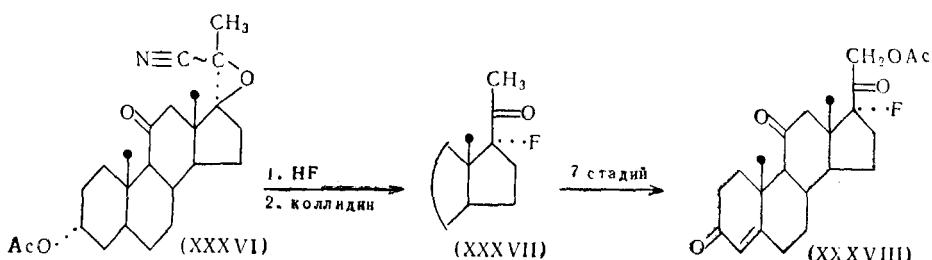
Попытки раскрыть 16α , 17α -эпоксид и получить 16 -фторсоединения, используя HF в описанных условиях раскрытия 5α , 6α - и 9β , 11β -окисей, потерпели неудачу¹⁴⁰⁻¹⁴⁴. Было показано¹⁴⁵, что при действии HF на 16 , 17 -эпоксиды, в частности на 16α , 17α — (XXXII) и 16β , 17β -эпокси-прогестероны (XXXIII), последние подвергаются перегруппировке Вагнера — Мейервейна. Фторсодержащие продукты при этом не образуются:



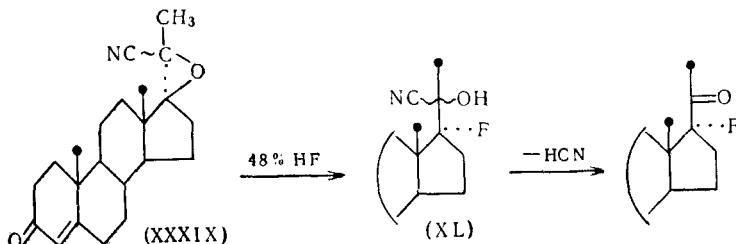
Раскрытие 16α , 17α -эпоксида (XXXIV) с метильной группой в положении 16β привело к 15β -фтор- 16 -метил- Δ^{16} -соединению (XXXV)¹⁴⁶:



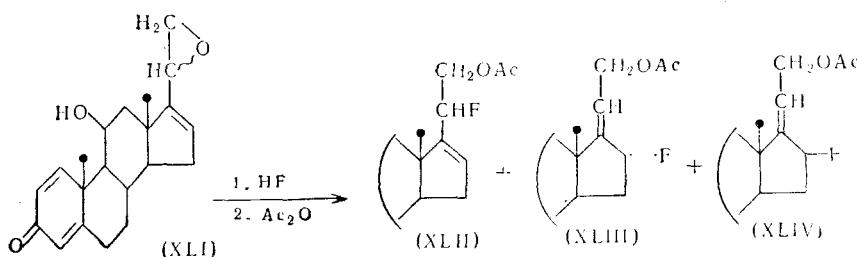
Оказались безуспешными также попытки ввести фтор в 17 -положение раскрытием 16 , 17 -эпоксипрэгнанов фтористым водородом. Для введения фтора в 17 -положение была исследована подобная реакция с 20β -циано- 17 , 20 -эпоксиизопрэгнанами (XXXVI)¹⁴⁷⁻¹⁴⁹. Как оказалось, в этом случае под влиянием HF происходит раскрытие 17 , 20 -окисного цикла с образованием 17α -фтор- 20 -оксипроизводного; последующее отщепление цианистоводородной кислоты приводит к образованию 17α -фтор- 20 -кетона (XXXVII). Этот путь был применен для синтеза 17α -фтор- 11 -дегидрокортикостерон ацетата (XXXVIII)¹⁴⁷:



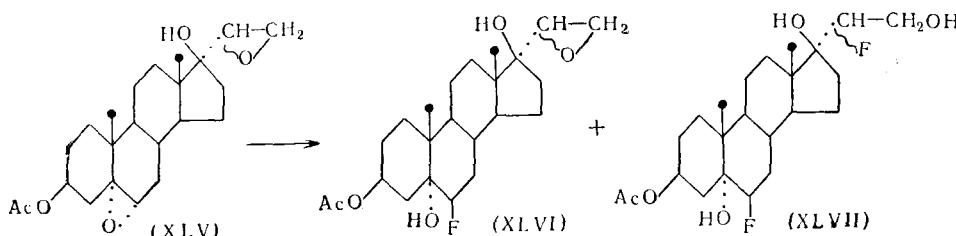
Интересно, что в случае производных прогестерона цианоэпоксид (XXXIX) не реагирует с безводным фтористым водородом, а дает фторгидрин (XL) только с 48%-ной плавиковой кислотой¹⁴⁸:



20 ξ , 21-Окиси наименее изучены по отношению к действию фторсодержащих реагентов. До последнего времени было лишь исследовано взаимодействие $\Delta^{16, 17}$ -20 ξ , 21-эпоксипроизводного (XL) с HF в присутствии уксусного ангидрида^{142, 150}. При этом показано, что реакция идет неоднозначно с образованием 16 α - (XLIII), 16 β - (XLIV) и 20 ξ - (XLII) фторидов:



При взаимодействии 5 α , 6 α ; 20 ξ , 21-диокисей, эпимерных по C₂₀, с фторсодержащими реагентами было показано^{24, 151}, что у одного изомера (XLV) происходит раскрытие обоих окисных циклов с образованием 6 β -фторида (XLVI) и 6 β , 20 ξ -дифторида (XLVII). Присоединение фтора в положение C₂₀ в дифториде (XLVII) было установлено методом ЯМР (F¹⁹):



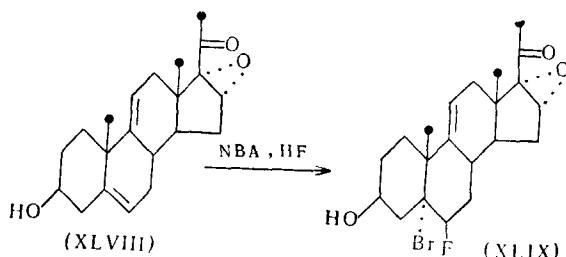
2. Получение фторстероидов из стероидных олефинов

Непосредственное присоединение фтора к кратным углерод — углеродным связям пока не нашло применения из-за исключительно энергичного и неконтролируемого взаимодействия фтора как с C=C, так и с C—H связями, даже при низких температурах и разбавлении галоида азотом.

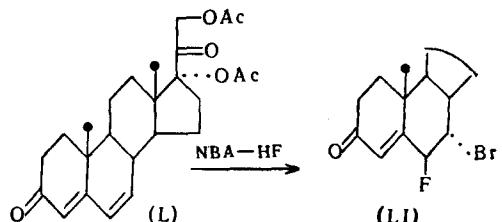
Контролируемого присоединения фтора к олефинам удается добиться лишь при замене газообразного галоида различными фторсодержащими реагентами, в качестве которых нашли применение N-галоидамиды с фтористым водородом, тетрафторид свинца, перхлорат фтора, фтористый водород, фенилиододифторид, трифториодметан, дифторкарбен.

Присоединение смешанных галогенидов. Фтор может быть введен в молекулу стероида с одновременным введением другого галоида взаимодействием стероидных олефинов с N-галоидамидаами и HF.

В качестве галоидамидов обычно используются N-бром и N-хлорацетамид, N-хлор и N-иодсукцинимид*. Реакцию проводят при охлаждении до -80° в присутствии акцептора протона — чаще всего пиридина или тетрагидрофурана, увеличивающих степень ионизации фтористого водорода, который берут в большом избытке. Такой метод синтеза позволяет вводить фтор в 6-, 11- и 16-положения стероидной молекулы и является предпочтительным по сравнению с раскрытием окисей, особенно для полиненасыщенных стероидов, так как окиси таких соединений получаются с очень низкими выходами. Описанный метод обладает высокой степенью селективности: например, в случае $16\alpha, 17\alpha$ -эпокси- $\Delta^{5,9(11)}$ -прегнадиенол-3 β -она-20 (XLVIII), реакция в первую очередь идет по $\Delta^{5(6)}$ -связи¹⁵² с образованием 5 α -бром-6 β -фторпроизводного (XLIX):

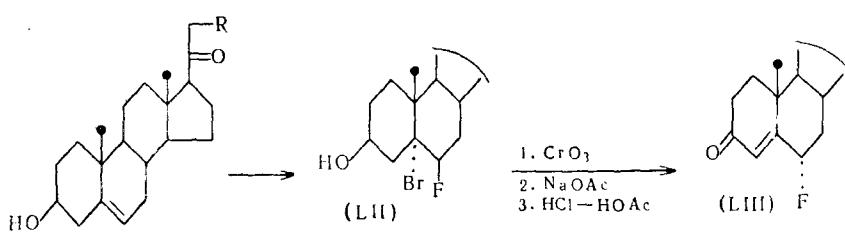


А в случае $\Delta^{4,6}$ -диена (L) образуется 6 β -фтор-7 α -бромпроизводное (LI)^{152, 153}:

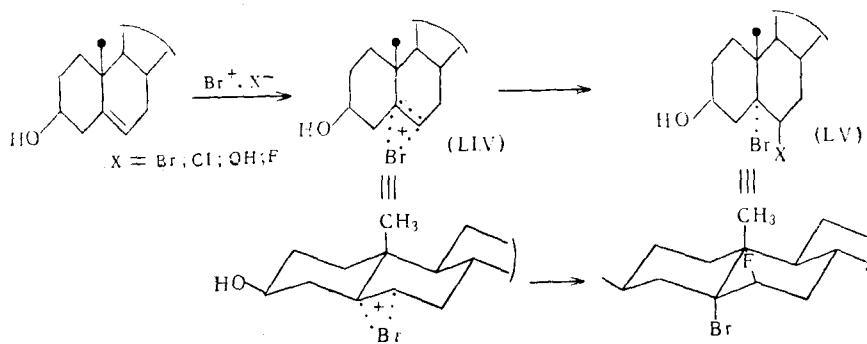


Присоединение той же пары реагентов при наличии в молекуле стероида одновременно Δ^4 - и $\Delta^{9(11)}$ -связей идет по $\Delta^{9(11)}$ -связи^{152, 153}. Этот метод фторирования представляет собой один из лучших подходов к биологически важным 6 α -фторстерионным гормонам^{152, 154-156}. Переход от 6 β -фтор (LII) — к 6 α -фторсоединениям (LIII) осуществляется последовательным окислением 3-оксигруппы, дегидрогалоидированием и изомеризацией в уксусной кислоте:

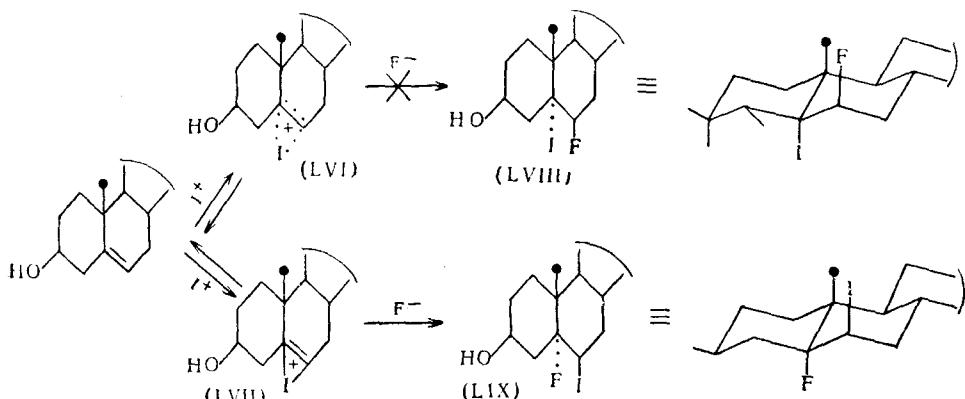
* Здесь и далее NBA — N-бромацетамид; NIS — N-иодсукцинимид.



Реакция галоидирования стероидов смешанными галогенидами, проводимая в полярной среде, протекает по механизму ионного присоединения. На первой стадии реакции образуется промежуточный α -бромогидрид-катион (LIV). Подход иона брома с α -области молекулы контролируется стереохимическими факторами¹⁵⁷. Далее катион (LIV) при нуклеофильной атаке иона F^- образует продукт *транс*-диаксиального раскрытия (LV)^{158, 159}. Таким образом, в каждом случае происходит *транс*-диаксиальное присоединение двух галоидов:

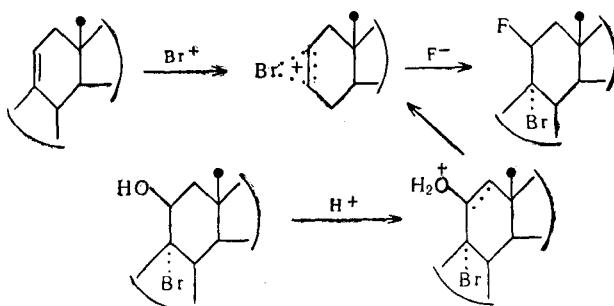


В случае реакции с N-иодсукцинимидом и фтористым водородом в стероидном ряду наблюдается аномальный порядок присоединения галоида с образованием не 5 α -иод-6 β -фтор- (LVIII), а наоборот, 5 α -фтор-6 β -иодпроизводного (LIX)¹⁵⁷. Такое направление реакции объясняется следующим образом. На первом этапе реакции возможны два варианта — образование α - (LVI) или β - (LVII) иодониевого кationов:



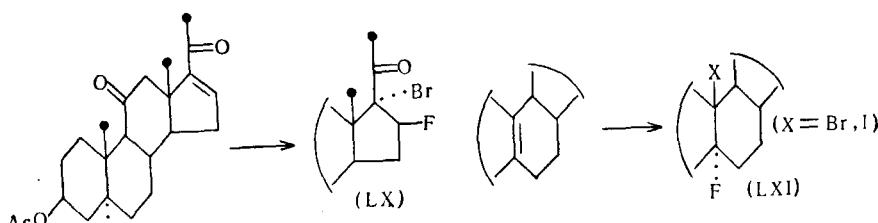
При дальнейшей атаке анионом фтора возможно образование двух продуктов **LVIII** и **LIX**. Если рассматривать реакцию образования иодиноевого иона как обратимый процесс, в котором существует равновесие между олефином и двумя возможными ионами (**LVII**) и (**LVIII**), то кинетически предпочтительным является **LVII** так же, как указано выше для Br^+ , ввиду предпочтительности подхода к Δ^5 -связи с α -области молекулы. Однако реакция **LVII** с анионом F^- ведет к термодинамически менее устойчивому продукту **LVIII** из двух возможных продуктов **LVIII** и **LIX**. Из рассмотрения несвязанного взаимодействия атома иода в **LVIII** и **LIX**, а также ввиду большей устойчивости вторичных иодидов, нежели третичных, следует, что **LIX** более устойчив, чем **LVIII**. Таким образом, реакция, протекающая через кинетически менее предпочтительный ион **LVIII**, но ведущая к термодинамически более устойчивому конечному продукту **LIX** оказывается преимущественным путем присоединения I^+F^- .

Особенно подробно было изучено присоединение смешанных галогенидов к $\Delta^{9(11)}$ -связи, позволяющее получить 9 α -бром (хлор, иод)-11 β -фторпроизводные^{153, 160-167}. При этом оказалось, что такие же продукты могут быть получены из 9 α -бром-11-оксисоединений при реакции последних с HF в пиридине¹⁶⁰. В обоих случаях реакция протекает через 9, 11-бромониевый ион, который превращается в конечный продукт при нуклеофильной атаке иона фтора:



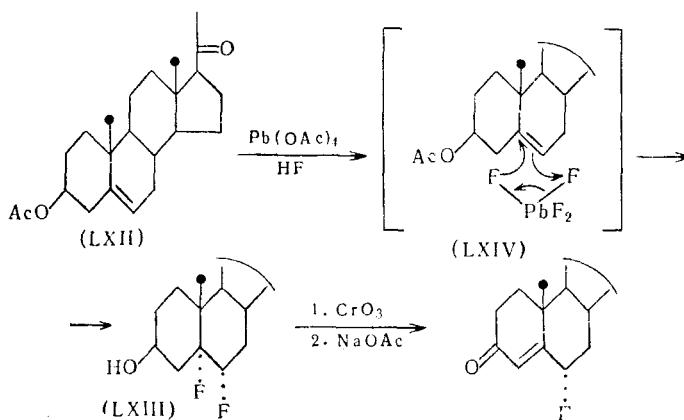
Интересно отметить, что из 11 β -окси-9 α -фторстероидов не удалось получить 9 α , 11 β -дифторпроизводных. По-видимому, фтор слишком электроотрицателен для образования ионевого иона^{153, 160}.

Присоединение BrF к Δ^{16} -связи позволяет получить 16 β -фтор-17 α -бромпроизводные (**LX**)^{152, 153}, а взаимодействие NBA — HF, NIS — HF с $\Delta^{5(10)}$ -стероидами приводит к 5 α -фтор-10 β -(бром или иод)-производным типа (**LXI**)¹⁶⁸.

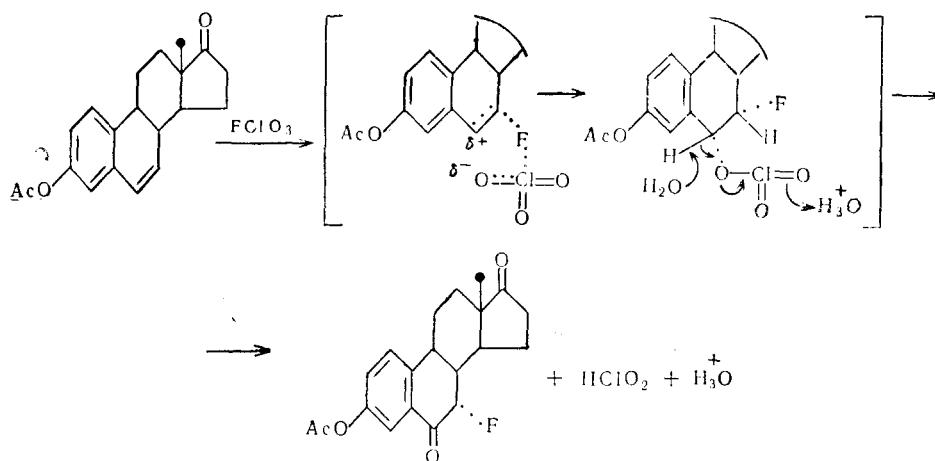


Присоединение PbF_4 к двойным связям. В настоящее время известен лишь один пример проведения такой реакции с ацетатом прегненолона (**LXII**). Тетрафторид свинца атакует этот стероид в момент образования

из $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ и безводного HF; реакцию проводят в хлористом метилене при -75° . Продукт реакции — вицинальный $5\alpha, 6\alpha$ -дифторид (LXIII) образуется с выходом 27% на введенный в реакцию ацетат прегненолона (LXII). *Цис*-присоединение фтора может быть объяснено протеканием реакции через циклическое переходное состояние (LXIV) аналогично *цис*-гидроксилированию стероидов OsO_4 . Окисление 3β -окси-группы хромовой кислотой и отщепление 5α -фтора с помощью ацетата натрия приводят к 6α -фторпрогестерону; таким образом, эта реакция может служить также для синтеза 6α -фторстероидов^{2, 3, 169}:

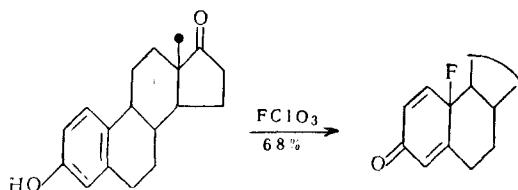


Присоединение FCIO_3 . При действии перхлората фтора * на стероиды, содержащие двойную связь, сопряженную с ароматическим кольцом, происходит оксофторирование двойной связи — реакция, приводящая к одновременному введению в молекулу стероида кетогруппы и 7α -атома фтора. Предполагаемый механизм реакции иллюстрируется схемой¹⁷⁰:

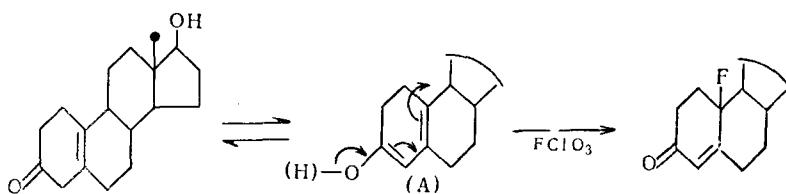


При реакции стероидных соединений с ароматическим кольцом A с FCIO_3 , образуются 10β -фтор-19-норстероиды¹⁷¹⁻¹⁷⁴. Реакцию проводят в диметилформамиде при комнатной температуре.

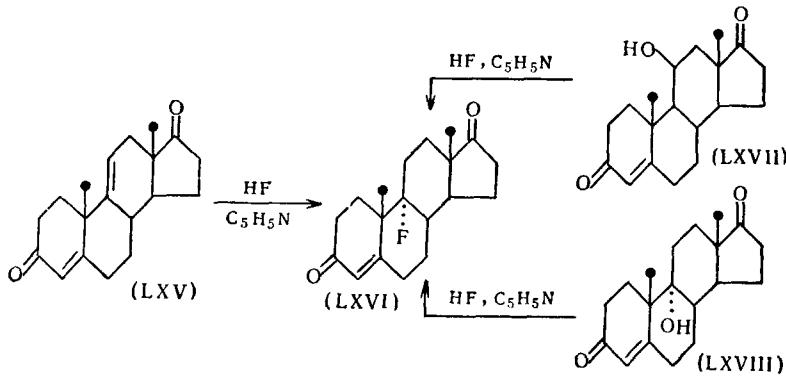
* В литературе употребляется название перхлорилфторид.



Соединения того же типа образуются из $\Delta^{5(10)}$ -3-кетостероидов¹⁷³. При этом реакция, по-видимому, протекает через енол (A) или соответствующий ему енолят-ион:

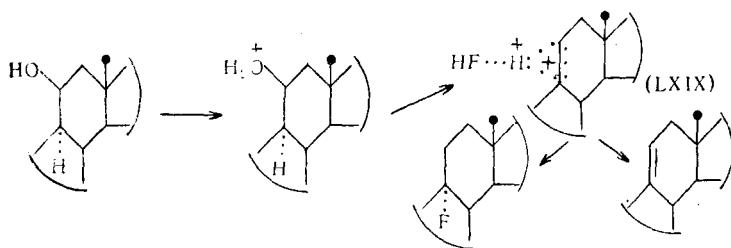


Присоединение фтористого водорода (HF). При реакции растворов безводного HF в пиридине с непредельными стероидами или соответствующими оксисоединениями идет присоединение HF к двойной связи. Примером этой реакции может служить образование 9 α -фторандростен-диона (LXVI) из $\Delta^{9(11)}$ -производного (LXV), 9 α -оксипроизводного (LXVIII) и 11 β -оксипроизводного (LXVII). 9 α -Конфигурация введенного атома фтора принята на основании спектров ЯМР¹⁷⁵:



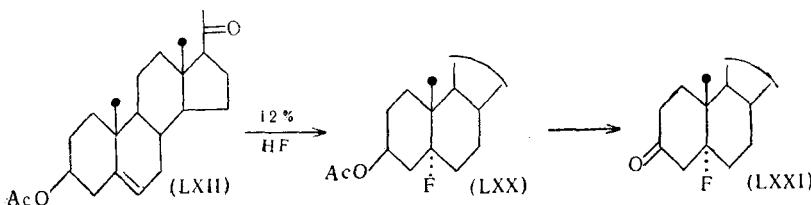
Эта реакция позволяет вводить атом фтора в 9 α -положение производных андростана и pregnана¹⁷⁶⁻¹⁷⁹ без дополнительного введения окси-группы, как это происходит при раскрытии α -окисей. Наиболее естественным выглядит предположение, что при этом происходит присоединение HF по правилу Марковникова к уже имеющейся или образующейся в процессе реакции двойной связи. Однако в действительности дело обстоит сложнее. Так, выход 9 α -фторида (LXVI) из 11 β -оксипроизводного (LXVII) гораздо выше, чем из $\Delta^{9(11)}$ -дегидропроизводного (LXV); кроме того хроматография продуктов реакции на бумаге показывает, что из 11 β -оксипроизводного (LXVII) фторид (LXVI) образуется быстрее, чем из олефина (LXV). Это позволяет сделать вывод о возможности

непосредственного образования 9α -фторстероидов из 11β -оксисоединений. Вероятная схема такого превращения включает протонирование 11β -гидроксильной группы и последующее отщепление элементов воды с образованием сольватированного катиона (LXIX), который может далее превращаться как в 9α -фтор, так и в $\Delta^{9(11)}$ -дегидросоединения¹⁷⁵:



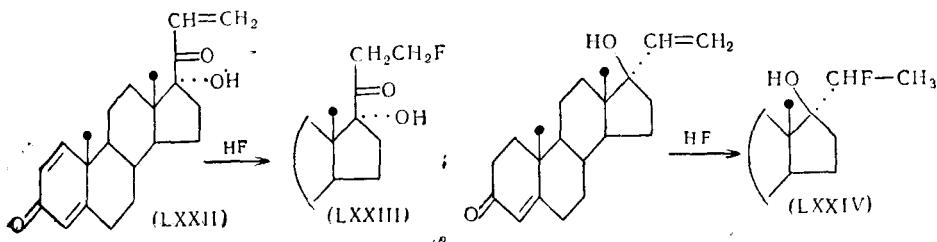
Вполне возможно, что образование 9α -фтор- 12β -оксистероидов при раскрытии $11\beta, 12\beta$ -эпоксидов фтористым водородом также протекает по этой схеме, а не путем присоединения HF к промежуточно образующемуся $\Delta^{9(11)}$ - 12β -оксисоединению, как предполагалось ранее¹¹⁷.

По несколько иной методике проводят присоединение HF к Δ^5 -связи. Реакция ацетата прегненолона (LXII) с HF протекает лишь в присутствии акцептора протонов — тетрагидрофурана и приводит к 5α -фтор-производному (LXX); гидролиз и окисление последнего в мягких условиях дают 5α -фторпрегнандион-3, 20 (LXXI), отщепляющий HF при обработке ацетатом натрия²:

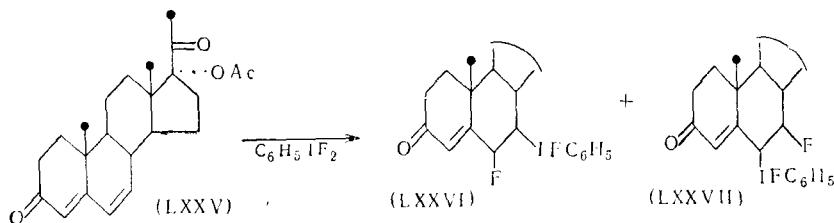


При действии HF в тех же условиях на неацетилированный прегненолон вместо присоединения к Δ^5 -связи происходит замещение 3β -окси-группы на атом фтора.

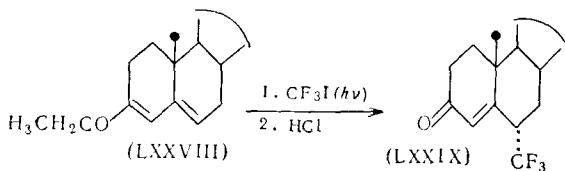
Известен также пример присоединения HF к $\Delta^{21(22)}$ -связи соединения (LXXII) с образованием 22-фторида (LXXIII)¹⁸⁰, а также к $\Delta^{20, 21}$ -связи 17 α -винилтестостерона с образованием 20-фторида (LXXIV)¹⁸¹. В этих случаях реакцию также проводят в тетрагидрофуране под катализитическим действием трехфтористой сурьмы:



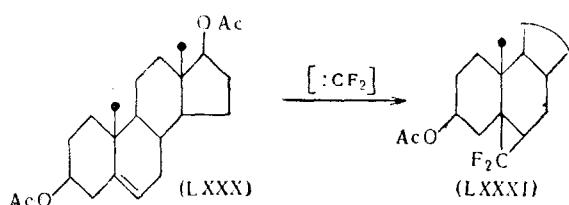
Присоединение фенилиододифторида ($C_6H_5IF_2$). Фенилиододифторид образуется *in situ* в хлороформном растворе из C_6H_5I , HF и KHF_2 . Реакция его с $\Delta^4, 6$ -диеном (LXXV) приводит к смеси соединений (LXXVI) и (LXXVII), содержащих фтор в 6β - и 7β -положениях; указанное строение было приписано им на основании спектров ЯМР¹⁸²:



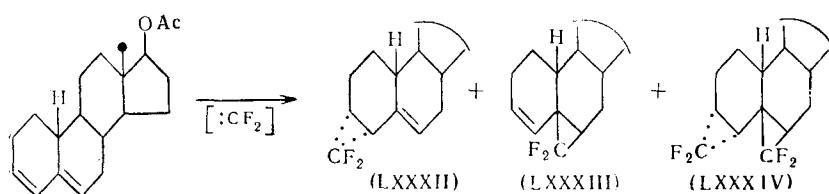
Присоединение трифториодметана. Этот реагент при облучении УФ светом присоединяется к Δ^5 -связи 3-енольных эфиров Δ^4 -3-кетостероидов андростанового и pregnанового рядов (LXXVIII). Последующий гидролиз продуктов реакции с помощью HCl позволяет получить β -трифторометилстериоиды (LXXIX)¹⁸³⁻¹⁸⁵:



Присоединение дифторкарбена. Своебразным методом введения фтора в ненасыщенные стероиды является реакция с дифторкарбеном ($:CF_2$), образующимся при нагревании хлордифторацетата натрия ($F_2CICCOONa$) в высококипящих органических растворителях¹⁸⁶. Так, присоединение дифторкарбена к Δ^5 -связи соединения (LXXX) приводит к $5\beta, 6\beta$ -дифторциклическому производному (LXXXI). β -Конфигурация трехчленного цикла в (LXXXI) была приписана на основании стерической затрудненности подхода реагента из α -области и подтверждена ИК и ЯМР спектрами. Интересно отметить, что более объемистый ди-хлоркарбен вообще не реагирует с Δ^5 -связью 10 β -метилстериоидов:



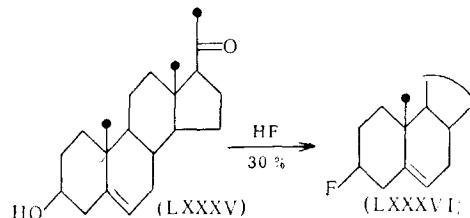
Присоединение дифторкарбена к Δ^2 -связи дает уже два продукта с $2\alpha, 3\alpha$ - и $2\beta, 3\beta$ -конфигурацией трехчленного цикла. Более сложно проходит реакция с $\Delta^3, 5$ -диенами, при которой образуется смесь трех продуктов (LXXXII) — (LXXXIV).



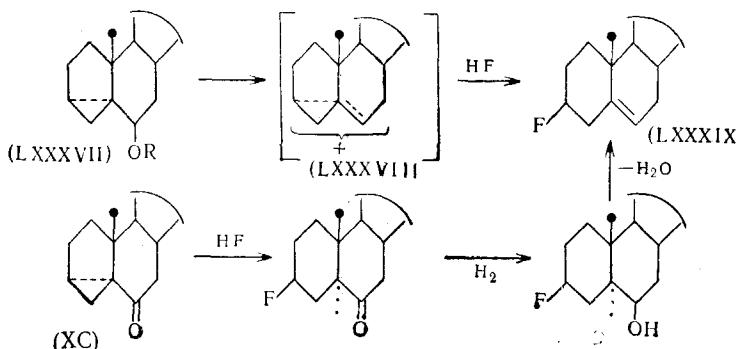
3. Замещение других групп на фтор

Последняя группа методов синтеза фторстериоидов включает реакции, при которых происходит замещение фтором других группировок, а также других галоидов. К их числу прежде всего относится гидроксильная группа и ее тозильные или мезильные производные, которые переходят во фториды при реакции с фтористоводородной кислотой или ее солями. Аналогично протекает также реакция замещения на фтор других галоидов — Br, Cl, I. В этот же раздел включены реакции перхлората фтора с соединениями, содержащими активный водород, и реакции SF_4 со стероидными кетонами.

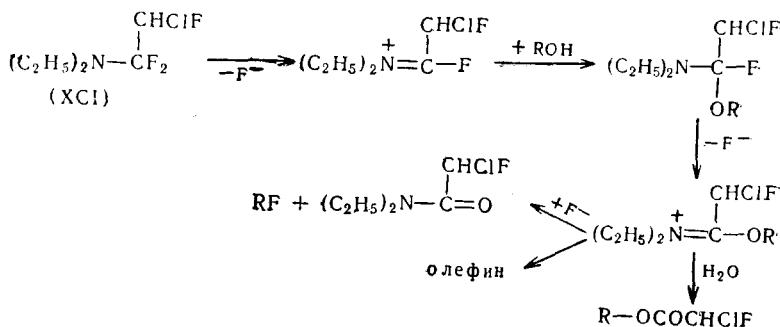
Замена оксигрупп на фтор происходит при обработке некоторых стероидных спиртов безводным фтористым водородом в среде тетрагидрофурана. Так, прегненолон (LXXXV)² и его 16-дегидропроизводное^{186–188} образуют 3β -фториды (LXXXVI). В тех же условиях обменивается на фтор оксигруппа 2-оксиметилстериоидов¹⁸⁹:



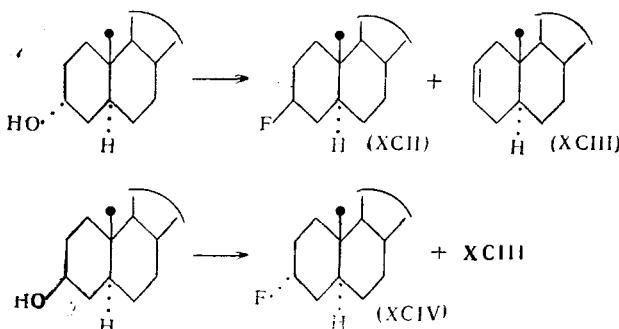
Аналогичные продукты образуются при реакции с HF в бензole 3,5-циклических стероидов — андростанового и прегнанового рядов типа (LXXXVII), где R = H или CH_3 ^{190–192}. Реакция протекает через гомоаллильный катион (LXXXVIII) и приводит к 3β -фторпроизводным (LXXXIX) с выходом 40–50%. Раскрытие 3,5-цикла происходит также при обработке в тех же условиях 6-кетона (XC)¹⁹⁰:



Замена оксигруппы на фтор может быть осуществлена также при действии N-(2-хлор-1,1,2-трифторметил)-диэтиламина (XCI), который образуется при пропускании хлортрифторметилена через охлажденный диэтиламин¹⁹³. При этой реакции побочно образуются продукты отщепления оксигруппы и ее этерификации хлорфторацетатом, поэтому выходы целевых продуктов обычно не превышают 20—50%. Реакция протекает по схеме^{194, 195} (R — остаток стероидного спирта):

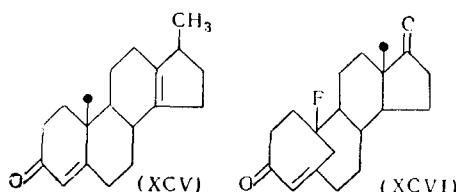


3 α -Окси-5 α -андростанон-17 при реакции с реагентом (XCI) дает 3 β -фторпроизводное (XCI), а его 3 β -эпимер — 3 β -фторпроизводное (XCIIV); таким образом, реакция протекает с полным обращением конфигурации. Побочным продуктом реакции в обоих случаях является олефин — 5 α -андростен-2-он-17 (XCIII)¹⁹⁴:



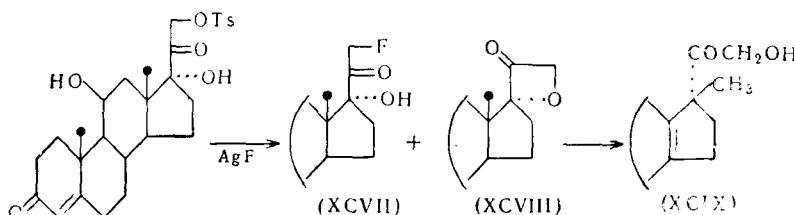
11 α -Оксипрогестерон в этих условиях образует смесь 9 α - и 11 β -фторпроизводных, наряду с небольшим количеством $\Delta^{9(11)}$ -производного. Последнее является основным продуктом при действии реагента (XCI) на 11 β -оксипрогестерон¹⁹⁴. С полным обращением конфигурации протекает под действием этого реагента замена на фтор 6 β -окси¹⁹⁴, 15 β -окси^{194, 196, 197}, 17 α -окси¹⁹⁸ и 17 β -оксигрупп^{194, 195, 198}. Описана также замена оксигрупп на фтор у 2-, 16 β - и 19-оксиметилстериоидов^{194, 198—200}.

Следует отметить, что реакции стероидов с реагентом (XCI) могут осложняться различными перегруппировками. Так, например, из тестостерона помимо нормального продукта реакции образуется также продукт перегруппировки Вагнера — Meerweina (XCV), а из 19-оксиандростендиола — соединение (XCVI), содержащее систему [4, 4, 1]-бициклоундекана¹⁹⁸:

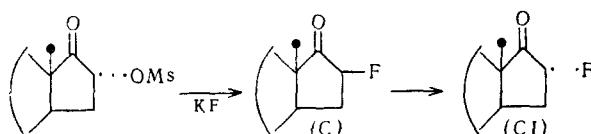


*Замена тозилатной и мезилатной групп на фтор**. Поскольку непосредственная замена оксигрупп на фтор при действии фтористоводородной кислоты может приводить к разнообразным перегруппировкам и не применима к полиоксисоединениям, были разработаны пути осуществления этой замены в более мягких условиях. Один из этих путей состоит в превращении оксигруппы в тозилаты или мезилаты, реакция которых с солями фтористоводородной кислоты позволяет получить соответствующие фторпроизводные. Использование тозилатов является предпочтительным, поскольку они легче образуются и дают более высокие выходы фторидов (до 75—90%)^{201, 202}. Реакцию проводят с KF или AgF в диэтиленгликоле, диметилформамиде, диметилсульфоксиде или ацетонитриле^{203—213}.

Основная область применения этой реакции включает превращение 21-оксистероидов в соответствующие 21-фториды (XCVII). При этом, вследствие значительной основности иона фтора, в качестве побочного продукта часто образуется окись (XCVIII), которая под действием кислот перегруппировывается в соединение (XCIX)^{207, 214—215}.



Действие KF на мезилаты 16 α -окси-17-кетостероидов дает 16 β -фторо-соединения (C), которые в ходе реакции перегруппировываются в 16 α -фториды (CI)^{216, 217}.

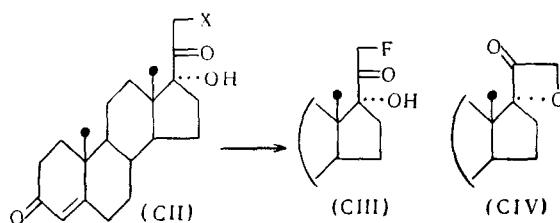


Эта реакция применяется также для замены на фтор оксигрупп в 6 α - и 16 α -оксиметилстериоидах^{218—221}. В качестве источника ионов F[—] в этой реакции вместо солей HF может быть использован также тетрабутиламмонийфторид (C₄H₉)₄N⁺F[—] в ацетоновом растворе; указывалось, что в этих условиях уменьшаются структурные перегруппировки при нуклеофильных реакциях замещения. Реакция протекает с полным

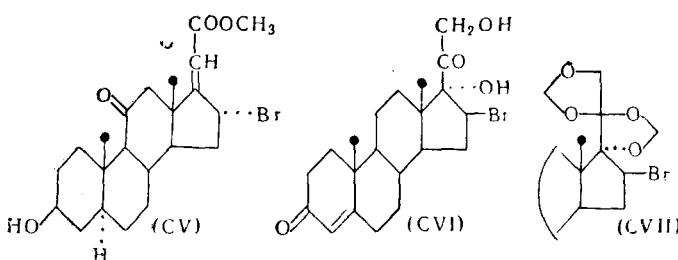
* Тозил Ts — остаток *p*-толуолсульфокислоты — SO₂C₆H₄CH₃; Мезил Ms — остаток метансульфокислоты — SO₂CH₃.

обращением конфигурации: 3β -тозилаты дают 3α -фториды, а их 3α -эпимеры — 3β -фториды; тозилат тестостерона образует 17α -фторид²²².

Замена других галоидов на фтор. Эта реакция аналогична замене на фтор алкил- и арилсульфонатов. Реакция протекает при действии KF или AgF на галогениды стероидов, растворенные в ацетонитриле или различных спиртах. Легче всего замещению на фтор подвергается иод, несколько труднее — бром и хуже всего — хлор. Так, при действии на соединение (CII) солей фтористоводородной кислоты при $X=I$ образуется преимущественно фторид (CIII) с небольшой примесью $17,21$ -окиси (CIV), а при $X=Cl$ эта окись становится основным продуктом реакции^{223, 224}.



Интересно протекает замена на фтор галоидов в положении 16. Если 16α -иодэстрон²²⁵ и 16α -бромстериол (CV)²²⁶ образуют 16β -фторпроизводные, т. е. реакция протекает с обращением конфигурации, то в случае 16β -бромкортиксолона (CVI) или его бисметилендиоксипроизводного (CVII) реакция проходит с сохранением конфигурации и образуются 16β -фториды²²⁷⁻²³⁰. Причины такого расхождения в стереохимическом протекании реакции в настоящее время не выяснены:

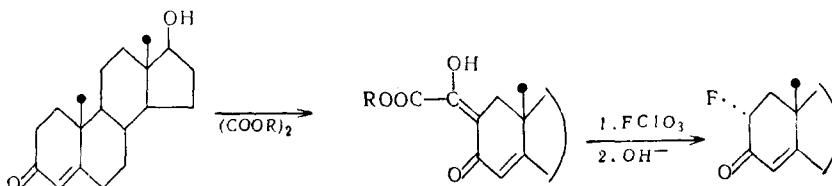


Замещение галоидов на фтор нашло применение также для получения 3β -фтор²³¹, 6α -фтор²³², 6α -фторметил²³³ и 16β -фторметилпроизводных²³⁴ стероидов. Будучи одним из основных методов введения фтора в 21-положение (ввиду активизации 21-галоида соседней C_{20} -карбонильной группой²³⁵⁻²⁴⁵), этот путь служит также для синтеза полифторсодержащих стероидов²⁴⁶⁻²⁵⁰.

Замещение атома водорода на фтор. В отличие от бромирования или хлорирования, непосредственное фторирование стероидных кетонов в α -положение невозможно. Поэтому для достижения указанной цели приходится применять обходные пути, действуя фторсодержащими реагентами, например перхлоратом фтора ($FeClO_3$), на такие производные кетостероидов, у которых активность α -водорода существенно повышена.

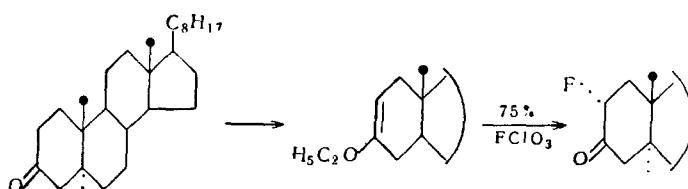
Первая схема введения фтора в кетостероиды состоит из трех стадий: получения алcoxсалильного или оксиметиленового производного стероида, последовательная обработка его алкоголятом натрия и перхло-

ратом фтора и, наконец, щелочной гидролиз продукта реакции с целью удаления алcoxалильной группировки. Примером фторирования по этой схеме может служить синтез 2α -фтортестостерона²⁵¹:



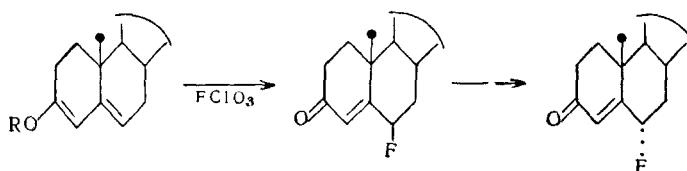
Кроме 2α -положения 5, 170, 251–262, этим методом удается вводить в стероиды атом фтора в положения 16α , 16β ^{263–268} и 21 ^{251, 256, 269}. В последних двух случаях, в зависимости от условий реакции, возможно получение какmono- (16α - или 21 -) фторидов, так и дифторпроизводных^{270–272}.

Согласно второй схеме фторирования кетостероидов перхлоратом фтора обрабатывают растворы производных енольной формы этих стероидов в органических растворителях. Так, 2α -фторхолестанон-3 образуется из холестанона через 3-этоксихолестен-2 по схеме²⁶⁹:

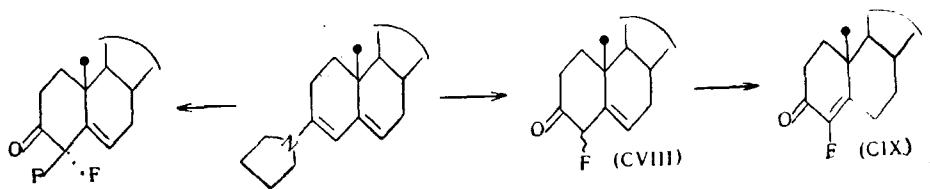


Аналогично реагируют енамины 3 -кето- 5α -стериоидов²⁷³ и ацетаты енольной формы 17 -кетостериоидов²⁷⁴. В последнем случае выход 16α -фтор- 17 -кетостериоидов может быть значительно повышен при замене ацетатов на ацетамидные производные енольной формы^{274–277}.

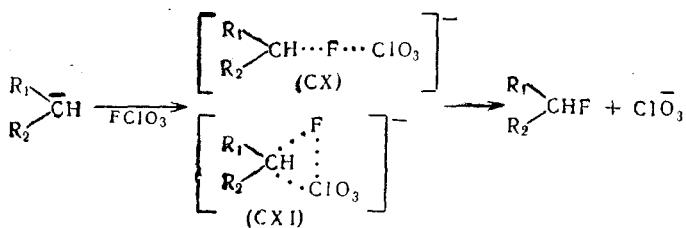
Несколько сложнее протекают реакции $FClO_3$ с производными Δ^4 -3-кетостероидов; здесь состав продуктов реакции зависит от условий ее проведения и типа енольных производных. Так, реакция ацетатов^{48, 277} и этиловых эфиров^{269, 278–280} енольной формы Δ^4 -3-кетостероидов приводит к 6β -фторпроизводным, которые могут изомеризоваться в условиях реакции в 6α -фторпроизводные:



В отличие от этого фторирование пирролидиновых енаминов Δ^4 -3-кетостериоидов дает 4 -фторзамещенные продукты. Проведение реакции в метаноле^{281–285} приводит к 4ζ -фтор- Δ^5 -производным (CVII), при изомеризации которых кислотами образуются 4 -фтор- Δ^4 -производные (CIX); при реакции в эфире^{284, 286} были выделены только $4,4$ -дифтор- Δ^5 -производные.



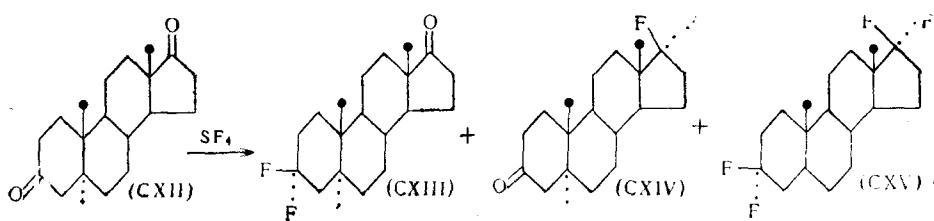
Поскольку перхлорат фтора не имеет дипольного момента²⁸⁷, трудно а priori предсказать тип ионизации и механизм реакции фторирования посредством этого соединения. Не исключена возможность, что перхлорат фтора будет диссоциировать по-разному, в зависимости от условий реакции^{288, 289}. В большинстве случаев предполагается, что при фторировании FCIO_3 фтор имеет электрофильный характер, т. е. реакция фторирования представляет собой атаку иона F^+ на карбанион или атом углерода двойной связи с повышенной электронной плотностью. Это мнение подтверждается образованием аксиальных α -галоидкетонов как при фторировании FCIO_3 , так и при реакции кетонов с $\text{Br}^{+48, 172, 289}$. По-видимому, фторирование представляет собой в данном случае одностадийный процесс, протекающий через переходные состояния типа (CX) или (CXI)^{290, 291}:



Превращение карбонильной группы в гемифторид. Реакция четырехфтористой серы (SF_4) со стероидными альдегидами или кетонами позволяет одновременно ввести в молекулу стероида два атома фтора. Эту реакцию проводят при комнатной температуре под каталитическим действием HF , BF_3 или других фторидов (AsF_3 , TiF_4 , PF_5)²⁹². Хотя HF — менее сильный катализатор, чем BF_3 , использование его предпочтительнее, поскольку при этом образуется меньше побочных продуктов реакции²⁹³. Фтористый водород может непосредственно генерироваться в процессе реакции, если к реакционной смеси добавить некоторое количество этанола, который и образует HF при реакции с SF_4 .

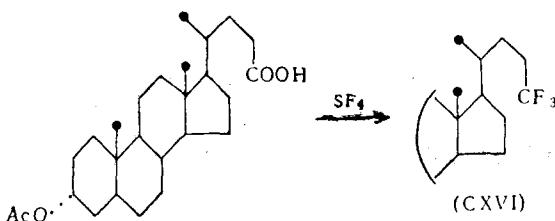
Сравнительно мягкие условия реакции обеспечивают устойчивость сложных эфиров, кеталей и бисметилендиоксипроизводных и позволяют существенно расширить область ее применения среди таких полифункциональных соединений, как стероиды. Реакция с SF_4 нашла применение для выведения двух атомов фтора в положения 3, 11, 17 и 20 стероидной молекулы^{4, 293-297}, а также для получения 2- и 6-дифторметилстериоидов из соответствующих оксиметиленовых производных^{293, 298-300}.

Соединения, содержащие в молекуле больше одной карбонильной группы, могут реагировать по одному или по всем реакционным центрам. Так, 5 α -андростандин-3,17 (CXII) образует смесь ди- и тетрафторпроизводных (CXIII) — (CXV), причем фторирование при C_3 преобладает в соотношении 3 : 1⁴.

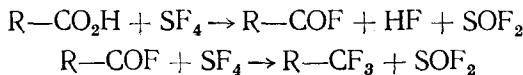


Для реакционной способности карбонильных групп в различных положениях стероидной молекулы по отношению к SF_4 был получен следующий ряд: $3\text{-кетон} \approx 6\text{-формил} > 17\text{-кетон} > 20\text{-кетон} > \text{сопряженный 3-кетон} > 11\text{-кетон}$ ²⁹³.

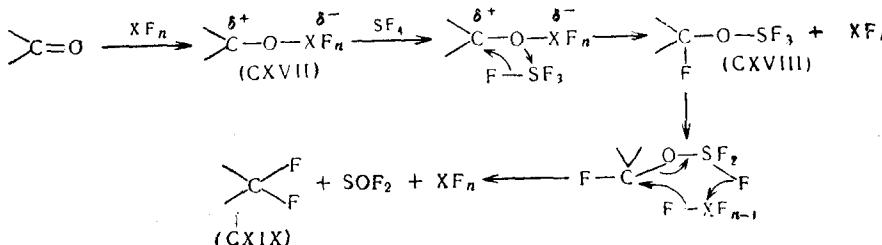
Стероидные кислоты при реакции с SF_4 образуют трифторметильные производные. Так, из ацетата лихохолевой кислоты был получен 24-трифторид (CXVI):



Реакция, по-видимому, протекает через промежуточное образование фторангидрида; выделяющаяся при этом HF катализирует дальнейшие превращения, поэтому в данном случае специального добавления катализатора не требуется²⁹³:



Для механизма реакции кетонов с SF_4 предложено несколько схем, наиболее вероятной из которых представляется следующая^{293, 294}:



Согласно этой схеме, способность XF_n катализировать реакцию связана с его способностью поляризовать карбонильную группу в качестве кислоты Льюиса. Первая стадия реакции состоит в образовании комплекса (CXVII) между карбонильной группой и катализатором. Атака молекулы SF_4 на этот комплекс приводит к аддукту (CXVIII), при расщеплении которого с участием катализатора и образуется дифторид (CXIX).

II. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФТОРСТЕРОИДОВ

Введение атомов фтора в стероидные соединения приводит к глубокому и многостороннему изменению их физиологической активности. При этом наиболее интересные и практически важные изменения активности наблюдаются в ряду кортикостероидов. В первую очередь введение фтора отражается на гормональной активности этих соединений — регулировании метаболизма углеводов (глюкокортикоидная активность) и солей (минералокортикоидная активность). Открытие противоартиритных, противоаллергических и противовоспалительных свойств модифицированных кортикостероидов вывело терапевтические эффекты этих соединений за рамки нативной гормональной активности и позволило намного расширить их клиническое использование. В настоящее время фторстериоиды применяются для лечения различных артритов, болезни Адиссона, дерматозов и др. Наличие в этой области достаточно подробных обзоров^{67, 301, 302} позволяет ограничиться кратким изложением вопроса, включив в него последние данные.

Введение фтора в 2 α -положение кольца A молекулы стероида снижает все виды гормональной активности²⁵³; в то же время отмечено наличие противоопухолевой активности у 2 α -фтортестостерона²⁵⁴. Единственным изученным соединением, обладающим атомом фтора в положении 3 β , был ацетат 3 β -фтор- Δ^5 -прегненол-17 α -она-20, который при оральном введении имеет в 3 раза большую гестагенную активность, чем 17 α -ацетоксипрогестерон¹⁹². Замещение фтором атома водорода в положении 4 снижает андрогенную, гестагенную и кортикоидную активности^{254, 303}.

Соединения с атомом фтора в 6 α -положении имеют гораздо большую глюкокортикоидную, противовоспалительную и тимолитическую активности и вместе с тем резко сниженную минералокортикоидную активность, чем соответствующие незамещенные соединения^{17, 28, 40, 304}. Сообщалось также об увеличении противоартиритной активности у 6 α -фторкортикостероидов, хотя и в несколько меньшей степени, чем у 9 α -фтораналогов³⁰⁵. Гестагенная и анаболическая активности 6 α -фторпроизводных прогестерона и тестостерона также значительно повышена^{18, 46, 306}. С другой стороны, 6 β -фторэпимеры имеют меньшую гестагенную активность по сравнению с незамещенными соединениями³⁰⁶. 6 α -Фторметилстериоиды, аналогично 6 β -фторсоединениям, обладают увеличенной глюкокортикоидной и сниженной минералокортикоидной активностями²¹⁸.

Наиболее широко изучались терапевтические эффекты, вызванные введением атома фтора в положение 9 α . Сообщалось, что 9 α -фтораналоги кортизола и кортикостерона имеют глюкокортикоидную активность соответственно в 8 и 3,5 раза большую, чем у незамещенных соединений^{80, 115}. Соответственно повышается также минералокортикоидная, тимолитическая, противовоспалительная и противоартиритная активности^{76, 80, 304, 305, 307–309}. 9 α -Фторпрогестерон имеет большую гестагенную активность, чем незамещенный прогестерон^{63, 175}; вместе с тем 9 α -фтор-11 β -оксианалог имеет меньшую прогестативную активность по сравнению с незамещенным соединением^{310–312}. Аналогичные эффекты имеют место и в андростановом ряду. Введение 9 α -фтора в тестостерон-пропионат увеличивает андрогенную и анаболическую активности стероида примерно в 5 раз¹⁷⁵, в то время как 9 α -фтор-11 β -оксиандростаны имеют заметно пониженную андрогенную активность⁶⁶. Следует отметить также увеличение антиальдостеронной активности 17-спиролактонов андростанового ряда при введении 9 α -фтора³¹³. Содержащий атом

фтора в 9 α -положении 6 α -метил-9 α -фтор- $\Delta^1,4$ -прегнадиендиол-11 β , 17 α -дион-3, 20 является эффективным противоопухолевым агентом, приостанавливающим рост adenокарциномы мышей и фиброаденомы крыс³¹⁴.

В положение 11 β атом фтора вводится лишь совместно с введением атома другого галоида — Br, Cl или I — в 9 α -положение. Такие дигалоидпроизводные прогестерона имеют меньшую гестагенную^{160, 162}, тестостерона — меньшую анаболическую и андрогенную¹⁶⁶ и кортексолона — меньшую глюокортикоидную активность³¹⁵ по сравнению с соответствующими незамещенными соединениями.

Содержащие 12 α -фтор аналоги кортикостерона и 11 β -оксипрогестерона имеют повышенную глюокортикоидную активность, приблизительно эквивалентную активности соответствующих 9 α -фторпроизводных^{311, 312}. В то же время 12 α -фторкортизон не обладает ни глюко-, ни минералокортикоидной активностью¹³⁵. Имеются также данные о повышенной гестагенной и антиэстрогенной активности 12 α -фтор-11 β -оксипрогестерона по сравнению с прогестероном^{311, 312}.

Введение атома фтора в положение 16 α увеличивает глюокортикоидную и противовоспалительную и резко уменьшает минералокортикоидную активность^{142, 150}. Аналогичные эффекты проявляются при введении в стероид 16 α -фторметильной группы²¹⁹. В то же время 16 β -фторстероиды имеют уменьшенную по сравнению с незамещенными соединениями глюокортикоидную и противовоспалительную активности^{142, 316}. 17 α -Фтораналог прогестерона несколько менее активен как гестаген, чем прогестерон¹⁴⁸.

Соединения с атомом фтора в положении 21 имеют глюко- и минералокортикоидную активность, промежуточную между малоактивными 21-дезоксисоединениями и высокоактивными 21-оксианалогами^{214, 301}. 21-Фторпрогестерон в 2—4 раза активнее прогестерона по гестагенной активности^{223, 224}.

Данные о влиянии атомов фтора на основные виды физиологической активности стероидов суммированы в таблице 2.

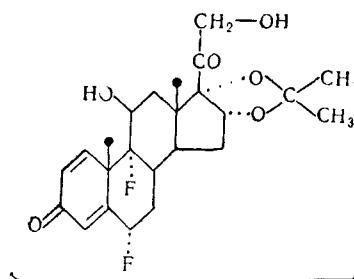
ТАБЛИЦА 2

Физиологическая активность фторированных стероидов
(+ — повышение активности, — — понижение активности)

Поло- жение фтора	Активность по сравнению с незамещенными соединениями				Поло- жение фтора	Активность по сравнению с незамещенными соединениями			
	Геста- генная	Глюко-кор- тикоидная	Минерало- кортикоидная	Противо- воспалительная		Геста- генная	Глюко-кор- тикоидная	Минерало- кортикоидная	Противо- воспалительная
2 α	—	—	—		12 α	+	+	—	
3 β	+	—	—		16 α	+	—	—	+
4	—	—	—		16 β	—			
6 α	+	+	—	+	17 α	—			
6 β	—	—	—		21	+	+	+	+
9 α	+	+	+	+					

Клиническому использованию модифицированных кортикостероидов мешает наличие у многих из них минералокортикоидной активности, которая при длительном лечении вызывает образование отеков и повышение кровяного давления³¹⁷. Поэтому для получения пригодных для практики соединений было необходимо подавить минералокортикоидную активность, являющуюся в данном случае побочной. Последнее достигается путем введения в молекулу соответствующих заместителей, в частности,

атомов фтора в положения 6α и 16α . Тот же эффект может быть достигнут при введении в молекулу Δ^1 -связи^{60, 62, 305, 312}, 2α -^{304, 305, 312}, 6α -^{301, 304, 305}, 16α - и 16β -метильных групп^{80, 83, 96, 304, 305, 318-320} и 16α -оксигруппы^{87, 301, 305}. При этом не только происходит резкое снижение минералокортикоидной активности, но и существенно повышаются глюкокортикоидная и противовоспалительная активности. Результаты, полученные при модификации молекулы кортизола, приведены в табл. 3. Из приведенных данных следует, что при введении в молекулу нескольких модифицирующих заместителей их влияние на активность суммируется. Это позволило получить соединения с исключительно высоким уровнем физиологической активности, в сотни раз превышающей активность природных кортикоидов. Следует отметить также, что 16α - 17α -ацетонаты 16α -оксикортикоидов, не включенные в табл. 3, имеют противовоспалительную активность в 3—4 раза больше, чем незамещенные соединения^{95, 321, 322}.



В медицинской практике нашли применение дексаметазон (Δ^1 -9 α -фтор- 16α -метилкортизол) и триамцинолон (Δ^1 -9 α -фтор- 16α -оксикорти-

ТАБЛИЦА 3

Физиологическая активность аналогов кортизола

Заместители в молекуле кортизола				Физиологическая активность			Ссылки на литературу
1—2	6α	9α	16α	глюкокортикоидная (кортизол=1)	противовоспалительная (кортизол=1)	минералокортикоидная (кортизол=1)	
Δ_1	F	F		10	10		17
Δ_1	F	F		8	100	2,7	80, 301
Δ_1		F		50	8		17, 96
Δ_1		F		81	20		17, 40, 305
Δ_1				43	16	4	62, 80
Δ_1	F		F	8	5		142, 150
Δ_1			CH ₃	40	14		96, 97
Δ_1	F	F	CH ₃	12	50		80
Δ_1		F	CH ₃	160	40		97, 305
Δ_1		F	CH ₃	17	24		80, 326
Δ_1	CH ₃	F		120	20	0,1	301
Δ_1	CH ₃	F	F	25	5		278
Δ_1		F	OH	13			87, 95
Δ_1	F	F		427	200		17, 40, 96
Δ_1	F		F	116	100		278
Δ_1		F	F	60	75		150, 301
Δ_1	F	F	CH ₃		50		96
Δ_1	F	F	OH		15		95
Δ_1	F	F	CH ₃	730	165		96, 97, 305
Δ_1	CH ₃	F	F	250	190		278
Δ_1	F	F	F	425	480		278

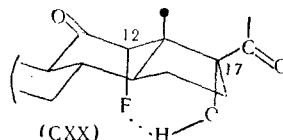
зол) как противоарититные и противовоспалительные средства³⁰⁵. Сина-лар — 6 α , 9 α -дифтор-16 α -оксипреднизолон — 16, 17-ацетонид применяется при лечении псориаза и кожных заболеваний³²⁶.

Вопрос о том, каким именно образом влияет введение фтора на физиологическую активность, в настоящее время еще не решен. Фрид^{115, 311} выдвинул предположение, что это влияние связано с индуктивным эффектом ($-I$) атома фтора на соседнюю кислородсодержащую группу в положении 11. Это предположение основывалось на наблюдающемся параллелизме между влиянием различных заместителей в 9 α -положении на активность стероидного гормона и их индуктивным эффектом, оцененным по силе соответствующих замещенных уксусных кислот (табл. 4).

Подтверждением этого считалось также наличие у 12 α -фторстериоидов (12 α -фторкортикостерона¹¹⁵ и 12 α -фтор-11 β -оксипрогестерона³¹¹) повышенной глюкокортикоидной активности того же порядка, что и у симметрично расположенных по отношению к C₁₁, 9 α -фтораналогов. Затруднение, вызванное тем, что 12 α -фторкортизон не обладал глюко- или минералокортикоидной активностью¹³⁵, удалось обойти, предположив, что отсутствие активности в данном случае вызвано образованием водородной связи между аксиальными 12 α -фтор- и 17 α -оксигруппами (СХХ).

ТАБЛИЦА 4
Глюкокортикоидная активность 9 α -замещенных кортизолов и константы кислотности замещенных уксусных кислот³¹²

Заместитель	Глюкокортикоидная активность	Константа кислотности $K_a \cdot 10^6$
Фтор	10,7	217,00
Хлор	4,7	155,00
Бром	0,3	138,00
Иод	0,1	75,00
Гидроксил	0,2	16,00
Метоксил	<0,2	33,00
Водород	1,00	1,82



Эта гипотеза, однако, в значительной мере обесценивается в свете недавно полученных фактов. Ацетат 9 α -фторкортиексона, не содержащий кислорода в положении 11, оказался в 12 раз активнее ацетата кортиексона как минералокортикоид¹⁷⁷. Это указывает, что увеличение гормональной активности при введении 9 α -фтора не связано с индуктивным влиянием на соседнюю кислородную функцию. По-видимому, более вероятно, что модифицированные гормоны менее активно метаболизируются организмом и тем самым дольше сохраняются в организме в активном состоянии³²³. В частности, наличие атомов фтора может препятствовать одному из нормальных метаболических процессов, а именно гидроксилированию. В связи с этим интересно отметить, что наиболее активные фторстериоиды имеют атом фтора в положениях 6, 9, 16 и 21, т. е. именно в тех положениях, в которых осуществляется ферментативное гидроксилирование стероидных гормонов в организме животных³²⁴. Повышение активности фторстериоидов объяснялось также меньшим связыванием их плазмой крови³²⁵. Достижение серьезного прогресса в объяснении

ний явлений, наблюдавшихся в этой области, может быть связано лишь с более глубоким пониманием механизма действия стероидов на молекулярном уровне, о котором нам в настоящее время почти ничего не известно³²⁴.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Fried, E. F. Sabo, J. Am. Chem. Soc., **76**, 1455 (1954).
2. A. Bowers, P. G. Holton, E. Denot, M. C. Loza, R. Urquiza, Там же, **84**, 1050 (1962).
3. R. Deghenghi, C. R. Engel, Там же, **82**, 3201 (1960).
4. J. Tadanier, W. Cole, J. Org. Chem., **26**, 2436 (1961).
5. H. M. Kissman, A. M. Small, J. J. Weiss, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1262 (1959).
6. Пат. ФРГ 1.076.127; C. A., **55**, 11479 (1961).
7. Ам. пат. 3.104.244; C. A., **60**, 3042 (1964).
8. P. D. Klimstra, R. E. Counsell, J. Med. Pharm. Chem., **5**, 1216 (1962).
9. H. J. Ringold, E. Batres, O. Mancera, G. Rosenkranz, J. Org. Chem., **21**, 1432 (1956).
10. J. I. Shaw, R. Stevenson, J. Chem. Soc., **1955**, 3549.
11. H. B. Henbest, T. I. Wrigley, Там же, **1957**, 4765.
12. M. Shiota, T. Ogihara, V. Watanabe, Bull. Chem. Soc. Japan, **34**, 40 (1961).
13. D. N. Kirk, V. Petrow, J. Chem. Soc., **1960**, 4657.
14. A. Bowers, L. C. Ibanez, H. J. Ringold, Tetrahedron, **7**, 138 (1959).
15. A. Bowers, H. J. Ringold, Там же, **3**, 14 (1958).
16. N. L. Wendlter, R. P. Graber, G. H. Hazen, Там же, **3**, 144 (1958).
17. A. Bowers, E. Denot, M. B. Sanchez, H. J. Ringold, Там же, **7**, 153 (1959).
18. A. Bowers, L. C. Ibanez, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5991 (1959).
19. C. R. Engel, R. Deghenghi, Can. J. Chem., **38**, 452 (1960).
20. J. S. Mills, O. Cianiani, C. Djerrassi, J. Org. Chem., **25**, 1056 (1960).
21. J. A. Edwards, A. Zaffaroni, H. J. Ringold, C. Djerrassi, Proc. Chem. Soc., **1959**, 87.
22. Ам. пат. 2983737; C. A., **55**, 21171 (1961).
23. Ам. пат. 3067213; C. A., **59**, 12879 (1963).
24. А. А. Ахрем, И. Г. Решетова, Изв. АН СССР, ОХН, **1963**, 115.
25. Пат. ФРГ 1096357; C. A., **55**, 27429 (1961).
26. Пат. ФРГ 1094258; C. A., **55**, 21176 (1961).
27. Ам. пат. 2946787; C. A., **55**, 627 (1961).
28. A. Bowers, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3323 (1958).
29. S. Karaday, M. Sletzinger, Chem. a. Ind., **1959**, 1159.
30. Ам. пат. 2838501; C. A., **53**, 3290 (1959).
31. Ам. пат. 3027367; C. A., **57**, 8643 (1962).
32. Англ. пат. 890474; C. A., **57**, 4737 (1962).
33. Англ. пат. 890475; C. A., **57**, 4737 (1962).
34. Ам. пат. 2838532; C. A., **52**, 16425 (1958).
35. Ам. пат. 2838540; C. A., **53**, 3308 (1959).
36. Ам. пат. 2838500; C. A., **53**, 3296 (1959).
37. Ам. пат. 2838496; C. A., **53**, 3289 (1959).
38. Ам. пат. 2916486; C. A., **54**, 4683 (1960).
39. Ам. пат. 3048582; C. A., **57**, 16712 (1962).
40. J. A. Hogg, G. B. Spero, J. L. Thompson, B. J. Magerlein, W. P. Schneider, D. H. Peterson, O. K. Sebek, H. C. Murray, J. C. Babcock, R. L. Peterson, J. A. Campbell, Chem. a. Ind., **1958**, 1002.
41. Пат. ФРГ 1075607; C. A., **55**, 11472 (1961).
42. Англ. пат. 902294; C. A., **59**, 14077 (1963).
43. Ам. пат. 2838490; C. A., **53**, 3298 (1959).
44. Ам. пат. 2838491; C. A., **53**, 3300 (1959).
45. Ам. пат. 2838492; C. A., **53**, 3292 (1959).
46. Ам. пат. 2838502; C. A., **53**, 3305 (1959).
47. Ам. пат. 2924610; C. A., **54**, 11087 (1960).
48. B. M. Bloom, V. V. Bogert, R. Pinson, Chem. a. Ind., **1959**, 1317.
49. Ам. пат. 2838503; C. A., **53**, 3297 (1959).
50. Пат. ФРГ 1075114; C. A., **55**, 12458 (1961).
51. Пат. ФРГ 1092915; C. A., **55**, 21176 (1961).
52. Ам. пат. 2968662; C. A., **55**, 12460 (1961).

53. Англ. пат. 914784; C. A., **58**, 11449 (1963).
54. Англ. пат. 935116; C. A., **60**, 600 (1964).
55. Англ. пат. 940113; C. A., **60**, 8106 (1964).
56. J. Fried, E. F. Sabo, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2273 (1953).
57. R. E. Hirschmann, R. Miller, J. Wood, R. E. Jones, **78**, 4956 (1956).
58. J. Fried, E. F. Sabo, Там же, **79**, 1130 (1957).
59. J. Elks, G. H. Phillips, W. F. Wall, J. Chem. Soc., **1958**, 4001.
60. J. Fried, K. Florey, E. F. Sabo, J. E. Herz, A. R. Restivo, A. Borman, F. M. Singer, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4181 (1955).
61. Англ. пат. 843215; C. A., **55**, 5596 (1961).
62. J. A. Hogg, F. H. Lincoln, A. H. Nathan, A. R. Hanze, W. P. Schneider, P. F. Beal, J. Korman, J. Am. Chem. Soc., **77**, 4438 (1955).
63. C. G. Bergstrom, R. T. Nicholson, R. L. Elton, R. M. Dodson, Там же, **81**, 4432 (1959).
64. Ам. пат. 2990415; C. A., **55**, 23602 (1961).
65. Англ. пат. 843901; C. A., **55**, 6547 (1961).
66. R. H. Lenhard, S. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6665 (1955).
67. New and nonofficial drugs, **1963**, 666.
68. Англ. пат. 889779; C. A., **57**, 2290 (1962).
69. Ам. пат. 2993061; C. A., **57**, 5994 (1962).
70. Англ. пат. 809820; C. A., **53**, 17194 (1959).
71. Пат. ФРГ 1048916; C. A., **55**, 11471 (1961).
72. Ам. пат. 2992244; C. A., **55**, 26037 (1961).
73. Ам. пат. 2915435; C. A., **54**, 3529 (1960).
74. Ам. пат. 2897199; C. A., **54**, 645 (1960).
75. Ам. пат. 2964542; C. A., **55**, 10510 (1961).
76. S. Bernstein, M. Heller, F. J. McElroy, S. M. Stolar, J. Org. Chem., **26**, 505 (1961).
77. Ам. пат. 2867635; C. A., **53**, 11449 (1959).
78. Ам. пат. 2867633; C. A., **53**, 11447 (1959).
79. Ам. пат. 2867634; C. A., **53**, 11448 (1959).
80. G. E. Arth, J. Fried, D. B. R. Johnston, D. R. Hoff, L. H. Sarett, R. H. Silber, H. C. Stork, C. A. Winter, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3161 (1958).
81. S. Bernstein, J. P. Joseph, J. Org. Chem., **25**, 1676 (1960).
82. T. R. Carrington, S. Eardley, J. Elks, G. F. H. Green, G. J. Gregory, A. H. Long, J. C. P. Sly, J. Chem. Soc., **1961**, 4560.
83. E. P. Oliveto, L. Weber, Chem. a. Ind., **1961**, 514.
84. D. Taub, R. D. Hoff Sommer, N. L. Wendler, J. Org. Chem., **25**, 2258 (1960).
85. Пат. ФРГ 1121611; C. A., **57**, 7352 (1962).
86. Англ. пат. 877085; C. A., **59**, 11620 (1963).
87. S. Bernstein, R. H. Lenhard, W. S. Allen, M. Heller, R. Littel, S. M. Stolar, L. I. Feldman, R. H. Blank, J. Am. Chem. Soc., **78**, 5693 (1956).
88. S. Bernstein, R. Littel, J. Org. Chem., **24**, 429 (1959).
89. M. Heller, S. M. Stolar, S. Bernstein, Там же, **26**, 5044 (1961).
90. S. Bernstein, M. Heller, S. M. Stolar, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1256 (1959).
91. S. Bernstein, R. H. Lenhard, W. S. Allen, M. Heller, R. Littel, S. M. Stolar, L. I. Feldman, R. H. Blank, Там же, **81**, 1689 (1959).
92. Ам. пат. 2993042; C. A., **55**, 26038 (1961).
93. W. S. Allen, S. Bernstein, L. I. Feldman, M. J. Weiss, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3696 (1960).
94. S. Bernstein, J. J. Brown, L. I. Feldman, N. E. Rigler, Там же, **81**, 4956 (1959).
95. J. S. Mills, A. Bowers, C. Djerassi, H. J. Ringold, Там же, **82**, 3399 (1960).
96. J. A. Edwards, H. J. Ringold, C. Djerassi, Там же, **81**, 3156 (1959).
97. W. P. Schneider, F. H. Lincoln, G. B. Spero, H. C. Murray, J. L. Thompson, Там же, **81**, 3167 (1959).
98. J. A. Edwards, H. J. Ringold, C. Djerassi, Там же, **82**, 2318 (1960).
99. Ам. пат. 2951840; C. A., **55**, 4588 (1961).
100. Ам. пат. 2959586; C. A., **55**, 7486 (1961).
101. Ам. пат. 3014926; C. A., **56**, 10243 (1962).
102. Ам. пат. 2838499; C. A., **53**, 3305 (1959).
103. Ам. пат. 2838536; C. A., **53**, 3306 (1959).
104. Ам. пат. 2816219; C. A., **53**, 13209 (1959).
105. Ам. пат. 2838498; C. A., **53**, 4362 (1959).
106. Франц. пат. 1224139; C. A., **56**, 6043 (1962).
107. Ам. пат. 3086029; C. A., **59**, 10191 (1963).
108. Ам. пат. 2838545; C. A., **53**, 3284 (1959).
109. Ам. пат. 2838546; C. A., **53**, 3284 (1959).

110. Ам. пат. 2838547; С. А., 53, 3283 (1959).
 111. Ам. пат. 2867636; С. А., 53, 11451 (1959).
 112. Пат. ФРГ 1082261; С. А., 55, 22383 (1961).
 113. Пат. ФРГ 1078572; С. А., 55, 22382 (1961).
 114. R. E. Beyler, F. Hoffman, L. H. Garrett, J. Am. Chem. Soc., 82, 178 (1960).
 115. J. E. Herz, J. Fried, E. F. Sabo, Там же, 78, 2017 (1956).
 116. Ам. пат. 3000911; С. А., 56, 4828 (1962).
 117. J. Fried, J. E. Herz, E. F. Sabo, M. H. Morrisson, Chem. a. Ind., 1956, 1232.
 118. Ам. пат. 2963495; С. А., 55, 9479 (1961).
 119. Ам. пат. 2858308; С. А., 53, 6294 (1959).
 120. Швейц. пат. 362691; С. А., 59, 11611 (1963).
 121. Ам. пат. 3005817; С. А., 56, 7400 (1962).
 122. Англ. пат. 853736; С. А., 55, 21179 (1961).
 123. Англ. пат. 859747; С. А., 55, 16605 (1961).
 124. Ам. пат. 2963492; С. А., 56, 6045 (1962).
 125. Англ. пат. 843773; С. А., 55, 6542 (1961).
 126. D. Taub, R. D. Hoffsommer, N. L. Wendler, J. Am. Chem. Soc., 78, 2912 (1956).
 127. D. Taub, R. D. Hoffsommer, N. L. Wendler, Там же, 79, 452 (1957).
 128. Англ. пат. 845116; С. А., 55, 12457 (1961).
 129. Англ. пат. 847844; С. А., 55, 11474 (1961).
 130. Ам. пат. 3060176; С. А., 58, 6902 (1963).
 131. Пат. ФРГ 1035183; С. А., 55, 3657 (1961).
 132. Англ. пат. 873633; С. А., 56, 4838 (1962).
 133. Ам. пат. 2924612; С. А., 54, 14313 (1960).
 134. Ам. пат. 3012027; С. А., 56, 8808 (1962).
 135. P. A. Diassi, J. Fried, R. M. Palmer, E. F. Sabo, J. Am. Chem. Soc., 83, 4249 (1961).
 136. Ам. пат. 3010956; С. А., 56, 8808 (1962).
 137. B. M. Bloom, E. J. Agnello, G. D. Laubach, Experientia, 12, 27 (1956).
 138. Ам. пат. 3056808; С. А., 58, 9198 (1963).
 139. Ам. пат. 2831001; С. А., 52, 14723 (1958).
 140. B. Ellis, D. Patel, V. Petrow, J. Chem. Soc., 1958, 800.
 141. R. E. Beyler, F. Hoffman, J. Org. Chem., 21, 572 (1956).
 142. F. Kagan, B. J. Magerlein, Там же, 28, 3477 (1963).
 143. Ам. пат. 3084175; С. А., 59, 6489 (1963).
 144. Бельг. пат. 618731; С. А., 59, 11617 (1963).
 145. E. L. Shapiro, M. Steinberg, J. Am. Chem. Soc., 81, 6483 (1959).
 146. Ам. пат. 3084175; С. А., 59, 6489 (1963).
 147. H. L. Herzog, M. J. Gentles, H. M. Marshall, E. B. Herschberg, J. Am. Chem. Soc., 82, 3691 (1960).
 148. R. Degenghi, R. Gaudry, Can. J. Chem., 39, 1553 (1961).
 149. Ам. пат. 3118882; С. А., 60, 9338 (1964).
 150. B. J. Magerlein, R. D. Birkenmeyer, F. Kagan, J. Am. Chem. Soc., 82, 1252 (1960).
 151. И. Г. Решетова, А. А. Ахрем, Изв. АН СССР, ОХН, 1965, 79.
 152. A. Bowers, J. Am. Chem. Soc., 81, 4107 (1959).
 153. A. Bowers, L. C. Ibanez, E. Denot, R. Becerra, Там же, 82, 4001 (1960).
 154. P. Crabbé, H. J. Ringold, J. A. Zderic, Bull. Soc. chim. Belges, 70, 271 (1961).
 155. Ам. пат. 3014938; С. А., 56, 10242 (1962).
 156. Ам. пат. 3081319; С. А., 59, 4010 (1963).
 157. A. Bowers, E. Denot, R. Becerra, J. Am. Chem. Soc., 82, 4007 (1960).
 158. G. H. Alt, D. H. R. Barton, J. Chem. Soc., 1954, 4284.
 159. J. B. Ziegler, A. C. Shabica, J. Am. Chem. Soc., 74, 4891 (1952).
 160. G. P. Mueller, W. F. Johns, J. Org. Chem., 26, 2403 (1961).
 161. H. Reimann, R. S. Smith, E. P. Oliveto, Там же, 26, 866 (1961).
 162. H. Reimann, E. P. Oliveto, R. Neri, M. Eisler, P. Perlman, J. Am. Chem. Soc., 82, 2308 (1960).
 163. C. H. Robinson, L. Finckehor, E. P. Oliveto, D. Gould, Там же, 81, 2191 (1959).
 164. R. B. Turner, V. R. Mattox, L. L. Engel, B. F. McKenzie, E. C. Kendall, J. Biol. Chem., 163, 345 (1946).
 165. Ам. пат. 3026339; С. А., 57, 4733 (1962).
 166. C. H. Robinson, L. E. Finckehor, R. Tiberi, M. Eisler, R. Neri, A. Watnick, P. L. Perlman, P. Holroyd, W. Charney, E. P. Oliveto, J. Am. Chem. Soc., 82, 4611 (1960).

167. Ам. пат. 3009927; C. A., 56, 6057 (1962).
168. A. D. Cross, E. Denot, R. Acevedo, R. Urquiza, A. Bowers, J. Org. Chem., 29, 2195 (1964).
169. Англ. пат. 916951; C. A., 59, 5238 (1963).
170. M. Neeman, Y. Osawa, J. Am. Chem. Soc., 85, 232 (1963).
171. J. S. Mills, Там же, 81, 5515 (1959).
172. J. S. Mills, J. Barrera, E. Olivares, H. Garcia, Там же, 82, 5882 (1960).
173. F. Mukawa, R. I. Dorfman, H. J. Ringold, Steroids, 1, 9 (1963).
174. Ам. пат. 3053858; C. A., 59, 5236 (1963).
175. C. G. Bergstrom, R. T. Nicholson, R. M. Dodson, J. Org. Chem., 28, 2633 (1963).
176. Англ. пат. 864307; C. A., 55, 21175 (1961).
177. C. G. Bergstrom, R. M. Dodson, J. Am. Chem. Soc., 82, 3479 (1960).
178. Ам. пат. 3029259; C. A., 57, 5988 (1962).
179. Ам. пат. 3029258; C. A., 57, 5987 (1962).
180. Англ. пат. 924981; C. A., 59, 14082 (1963).
181. Ам. пат. 3076825; C. A., 60, 607 (1964).
182. P. G. Holton, A. D. Cross, A. Bowers, Steroids, 2, 71 (1963).
183. Англ. пат. 905694; C. A., 58, 4632 (1963).
184. W. O. Godtfredsen, S. Vangedal, Acta Chem. Scand., 15, 1786 (1961).
185. L. H. Клох, E. Velarde, S. M. Berger, D. H. Cuadriello, J. Am. Chem. Soc., 85, 1851 (1963).
186. Ам. пат. 3074976; C. A., 59, 12880 (1963).
187. Ам. пат. 3076827; C. A., 60, 610 (1964).
188. Пат. ФРГ. 1166189; C. A., 61, 707 (1964).
189. Ам. пат. 3080398; C. A., 59, 14070 (1963).
190. C. W. Shoppee, G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., 1957, 4813.
191. R. Villotti, O. Halpern, A. Bowers, Gazz. chim. Ital., 93, 244 (1963).
192. O. Halpern, J. A. Edwards, J. A. Zderic, Chem. a. Ind., 1962, 1571.
193. Н. Н. Яровенко, М. А. Ракша, ЖОХ, 29, 2159 (1959).
194. D. E. Ayer, Tetrahedron Letters, 1962, 1065.
195. L. H. Клох, E. Velarde, S. Berger, D. Cuadriello, A. D. Cross, J. Org. Chem., 29, 2187 (1964).
196. D. E. Ayer, J. Med. Chem., 6, 608 (1963).
197. Ам. пат. 3056807; C. A., 58, 9197 (1963).
198. L. H. Клох, E. Velarde, S. Berger, D. Cuadriello, A. D. Cross, Tetrahedron Letters, 1962, 1249.
199. Ам. пат. 3101357; C. A., 60, 3048 (1964).
200. Ам. пат. 3124574; C. A., 61, 708 (1964).
201. E. D. Bergmann, J. Shahak, Chem. a. Ind., 1958, 157.
202. F. L. M. Pattison, J. E. Millington, Can. J. Chem., 34, 757 (1956).
203. Ам. пат. 2954386; C. A., 55, 4591 (1961).
204. Англ. пат. 839698; C. A., 55, 22385 (1961).
205. Ам. пат. 2973376; C. A., 55, 14521 (1961).
206. Пат. ФРГ 1123321; C. A., 59, 1723 (1963).
207. Ам. пат. 3007925; C. A., 56, 5051 (1962).
208. Ам. пат. 3050536; C. A., 57, 16708 (1962).
209. Ам. пат. 2838543; C. A., 53, 3285 (1959).
210. Ам. пат. 2903449; C. A., 54, 2437 (1960).
211. Ам. пат. 2895972; C. A., 54, 643 (1960).
212. Ам. пат. 2884420; C. A., 54, 1612 (1960).
213. Ам. пат. 2884421; C. A., 54, 1612 (1960).
214. J. E. Herz, J. Fried, P. Grabowich, E. F. Sabo, J. Am. Chem. Soc., 78, 4812 (1956).
215. Ам. пат. 2989523; C. A., 55, 22378 (1961).
216. Ам. пат. 2857403; C. A., 53, 6298 (1959).
217. Ам. пат. 2901494; C. A., 54, 2437 (1960).
218. P. F. Beal, R. W. Jackson, J. E. Pike, J. Org. Chem., 27, 1752 (1962).
219. P. F. Beal, J. E. Pike, Там же, 26, 3887 (1961).
220. Ам. пат. 2996522; C. A., 56, 525 (1962).
221. Пат. ФРГ 1150076; C. A., 60, 618 (1964).
222. H. B. Henbest, W. R. Jackson, J. Chem. Soc., 1962, 954.
223. C. G. Bergstrom, P. B. Sollman, R. T. Nicholson, R. M. Dodson, J. Am. Chem. Soc., 82, 2322 (1960).
224. P. Tannhauser, R. J. Pratt, E. V. Jensen, Там же, 78, 2658 (1956).
225. G. P. Mueller, W. F. Johns, J. Org. Chem., 26, 2403 (1961).
226. D. E. Ayer, W. P. Schneider, J. Am. Chem. Soc., 82, 1249 (1960).

227. W. T. Moreland, R. G. Berg, D. P. Cameron, Там же, **82**, 504 (1960).
228. Am. pat. 2980670; C. A., **55**, 18816 (1961).
229. Am. pat. 3022297; C. A., **57**, 5993 (1962).
230. Am. pat. 3022295; C. A., **57**, 16716 (1962).
231. T. N. Jacobsen, E. V. Jensen, Chem. a. Ind., **1957**, 172.
232. J. Nonn. pat. 9580 (1962); C. A., **59**, 10182 (1963).
233. A. L. Nussbaum, M. Kirtley, A. V. Maresco, E. P. Oliveto, J. Org. Chem., **26**, 2147 (1961).
234. F. V. Wender, R. Brückner, K. H. Bölk, H. Metz, N. Hampele, Ber., **95**, 2110 (1962).
235. Pat. ФРГ 1070177; C. A., **55**, 20011 (1961).
236. Pat. ФРГ 1084262; C. A., **55**, 27428 (1961).
237. Am. pat. 2964539; C. A., **55**, 8478 (1961).
238. Am. pat. 2960501; C. A., **56**, 6045 (1962).
239. Англ. пат. 870123; C. A., **56**, 11669 (1962).
240. Англ. пат. 885092; C. A., **57**, 3530 (1962).
241. Am. pat. 2867631; C. A., **53**, 16220 (1959).
242. Am. pat. 2862936; C. A., **53**, 10209 (1959).
243. Pat. ФРГ 1046044; C. A., **54**, 21202 (1960).
244. Am. pat. 3093663; C. A., **60**, 623 (1964).
245. M. B. Meyers, R. P. Graber, D. A. Jones, J. Med. Chem., **7**, 548 (1964).
246. Am. pat. 2901397; C. A., **54**, 1617 (1960).
247. Pat. ФРГ 1123322; C. A., **59**, 1718 (1963).
248. Am. pat. 3009832; C. A., **56**, 10245 (1962).
249. Am. pat. 2838555; C. A., **53**, 3286 (1959).
250. Am. pat. 2838539; C. A., **53**, 3307 (1959).
251. H. M. Kissman, A. M. Small, M. J. Weiss, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2312 (1960).
252. C. E. Holmlund, L. I. Feldman, H. M. Kissman, M. J. Weiss, J. Org. Chem., **27**, 2122 (1962).
253. A. H. Nathan, B. J. Magerlein, J. A. Hogg, Там же, **24**, 1517 (1959).
254. A. H. Nathan, J. C. Babcock, J. A. Hogg, Там же, **24**, 1395 (1959).
255. A. H. Nathan, J. C. Babcock, J. A. Hogg, J. Am. Chem. Soc., **82**, 1436 (1960).
256. J. A. Edwards, H. J. Ringold, Tamke, **81**, 5262 (1959).
257. Англ. пат. 908813; C. A., **58**, 8009 (1963).
258. Англ. пат. 894605; C. A., **59**, 2912 (1963).
259. Англ. пат. 894604; C. A., **59**, 6490 (1963).
260. Англ. пат. 934147; C. A., **60**, 3042 (1964).
261. Англ. пат. 933868; C. A., **60**, 3061 (1964).
262. Англ. пат. 894642; C. A., **61**, 6486 (1963).
263. H. M. Kissman, A. S. Hoffman, M. J. Weiss, J. Org. Chem., **26**, 973 (1961).
264. C. H. Robinson, N. P. Bruce, E. P. Oliveto, S. Tolksdorf, M. Steinberg, P. L. Perlman, J. Am. Chem. Soc., **82**, 5256 (1960).
265. C. H. Robinson, N. F. Bruce, E. P. Oliveto, J. Org. Chem., **28**, 975 (1963).
266. Am. pat. 3026229; C. A., **59**, 14064 (1963).
267. Am. pat. 3086014; C. A., **59**, 14061 (1963).
268. Am. pat. 3045032; C. A., **58**, 4621 (1963).
269. S. Nakaniishi, K. Morita, E. V. Jensen, J. Am. Chem. Soc., **81**, 5259 (1959).
270. Am. pat. 3057885; C. A., **58**, 9172 (1963).
271. Am. pat. 3054808; C. A., **58**, 5760 (1963).
272. Am. pat. 3126376; C. A., **60**, 14568 (1964).
273. R. B. Gabbard, E. V. Jensen, J. Org. Chem., **23**, 1406 (1958).
274. S. Nakaniishi, E. V. Jensen, Там же, **27**, 702 (1961).
275. S. Nakaniishi, J. Med. Chem., **7**, 108 (1964).
276. A. H. Goldkamp, J. Med. Pharm. Chem., **5**, 1176 (1962).
277. Am. pat. 2961441; C. A., **56**, 528 (1962).
278. B. J. Magerlein, F. H. Lincoln, R. D. Birkenmeyer, F. Kagan, Chem. a. Ind., **1961**, 2050.
279. Англ. пат. 878759; C. A., **56**, 11672 (1962).
280. Pat. ФРГ 1125422; C. A., **59**, 6485 (1963).
281. R. Joly, J. Warinant, Bull. Soc. chim. France, **1961**, 569.
282. Франц. пат. 1260066; C. A., **57**, 2291 (1962).
283. Am. pat. 2935583; C. A., **55**, 5599 (1961).
284. S. Nakaniishi, R. L. Morgan, E. V. Jensen, Chem. a. Ind., **1960**, 1136.
285. S. Nakaniishi, Steroids, **3**, 337 (1964).
286. S. Nakaniishi, Tam же, **2**, 765 (1963).
287. D. R. Lide, D. E. Mann, J. Chem. Phys., **25**, 1128 (1956).
288. C. E. Inman, R. E. Oesterling, E. A. Tyczkowski, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5286 (1958).

289. A. Engelbrecht, H. Atzwanger, J. Inorg. and Nuclear Chem., **2**, 348 (1956).
290. C. E. Inman, E. A. Tyczkowski, R. E. Oesterling, F. L. Scott, Experientia, **14**, 355 (1958).
291. C. E. Inman, R. E. Oesterling, E. A. Tyczkowski, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6533 (1958).
292. W. R. Hasek, W. C. Smith, V. A. Engelhardt, Там же, **82**, 543 (1960).
293. D. G. Martin, F. Kagan, J. Org. Chem., **27**, 3164 (1962).
294. Франц. пат. M1683; C. A., **59**, 14073 (1963).
295. Франц. пат. M47; C. A., **60**, 5601 (1964).
296. Англ. пат. 932332; C. A., **60**, 617 (1964).
297. Англ. пат. 930888; C. A., **60**, 641 (1964).
298. D. G. Martin, J. E. Pike, J. Org. Chem., **27**, 4086 (1962).
299. Ам. пат. 3080395; C. A., **59**, 14069 (1963).
300. Ам. пат. 3086015; C. A., **59**, 14075 (1963).
301. J. Fried, A. Borman, Vitamins and Hormones, **16**, 303 (1958).
302. G. W. Liddle, Clin. Pharmacol. Therap., **2**, 615 (1961).
303. E. P. Oliveto, L. Weber, C. Gerold, M. M. Pechet, E. B. Hershberg, J. Org. Chem., **22**, 1720 (1957).
304. N. R. Stephenson, J. Pharmacy and Pharmacol., **12**, 411 (1960).
305. E. W. Boland, Amer. J. Med., **31**, 581 (1961).
306. J. Fried, M. A. Giugucci, P. A. Diassi, E. F. Sabo, I. Basco, P. Grabowich, Chem. a. Ind., **1961**, 466.
307. R. Hirschmann, N. G. Steinberg, E. F. Schoenewaldt, W. G. Paleveda, M. Tishler, J. Med. Chem., **7**, 352 (1964).
308. J. G. Llaurodo, Klin. Wochenschr., **34**, 674 (1956).
309. J. G. Llaurodo, Experientia, **11**, 401 (1955).
310. A. Lipschutz, D. Jadrijevic, S. Girardi, S. Bruzzone, E. Mardones, Nature, **178**, 1396 (1956).
311. F. Fried, W. Kessler, A. Borman, Ann. N. Y. Acad. Sci., **71**, 494 (1958).
312. J. Fried, Cancer, **10**, 752 (1957).
313. E. A. Brown, R. R. Burther, J. Med. Chem., **6**, 732 (1963).
314. B. J. Magerlein, F. Kagan, J. Org. Chem., **25**, 1675 (1960).
315. R. I. Dorfman, F. A. Kincl, H. J. Ringold, Endocrinology, **68**, 616 (1961).
316. W. T. Moreland, R. G. Berg, D. P. Cameron, C. E. Maxwell, J. S. Buckley, G. D. Laubach, Chem. a. Ind., **1960**, 1084.
317. W. W. Swingle, C. Baker, M. Eisler, S. J. Le Brie, L. Brannick, Endocrinology, **57**, 220 (1955).
318. S. Tolksdorf, Ann. N. Y. Acad. Sci., **82**, 829 (1959).
319. R. H. Silber, Там же, **82**, 821 (1959).
320. E. P. Oliveto, R. Rausser, H. L. Herzog, E. B. Hershberg, S. Tolksdorf, H. Eisler, P. L. Perlman, M. M. Pechet, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6687 (1958).
321. J. Fried, A. Borman, W. B. Kessler, P. Grabowich, E. F. Sabo, Там же, **80**, 2338 (1958).
322. H. J. Ringold, O. Mancera, C. Djerassi, A. Bowers, E. Batres, H. Martinez, E. Necochea, J. Edwards, M. Velasco, C. C. Campillo, R. I. Dorfman, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6464 (1958).
323. A. Lipschutz, D. Jadrijevic, S. Figueiroa, S. Guardi, Nature, **180**, 508 (1957).
324. E. Heitmann, E. Mosettig, Biochemistry of Steroids, N. Y., 1960.
325. Франц. пат. 1167928; C. A., **55**, 1711 (1961).
326. Brit. Med. J. **1962**, 1592.

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