

УДК 547.920

УСПЕХИ В ОБЛАСТИ ХИМИИ СТЕРОИДНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Г. И. Жунгштут и Г. Н. Дорофеенко

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	48
II. Стероиды, конденсированные с пятичленными гетероциклами	49
1. Синтез фураностероидов	49
2. Пирроло-, пирролидино- и индолостероиды	51
3. Оксазолино-, изоксазоло- и изоксазолиностероиды	55
4. Пиразоло- и пиразолиностероиды	60
5. Тиеностероиды	65
6. Тиазолостероиды	66
7. Триазолостероиды	68
III. Стероиды, конденсированные с шестичленными гетероциклами	68
1. Пиридино- и хинолиностероиды	68
2. Производные стероидопирилия	71
3. Пиримидиностероиды	72
4. Дигидрооксазиностероиды	74

I. ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание исследователей все более привлекает ряд новых своеобразных стероидных соединений, в которых циклопентено-пергидрофенантреновая система конденсирована с различными гетероциклами. Повышенный интерес к соединениям этого класса обусловлен также тем, что число известных стероидных гетероциклов, выделяемых из природных объектов, увеличивается с каждым годом. Важное место среди стероидных сапогенинов занимают соединения с конденсированным тетрагидрофурановым циклом. Изучение строения и свойств алкалоидов стероидного ряда, проявляющих высокую физиологическую активность, показало, что многие из них (соланидин, соласодин, томатидин, конессин, цевин, рубийервин и др.) также представляют собой конденсированные гетероциклические системы стероидного ряда.

Пристройка гетероциклических колец в различные положения стероидной молекулы осуществляется обычными, хорошо изученными способами, широко применяемыми в химии гетероциклических соединений. Исходными веществами для получения гетероциклических стероидов чаще всего являются кетоны, оксиметиленкетоны и другие доступные производные стероидов.

Как и следовало ожидать, пристройка гетероциклов к стероидам часто приводит к изменению их физиологической активности и появлению новых интересных биологических свойств. Например, пристройка пиразольного гетероцикла к кольцу A стероидного ядра увеличивает в значительной степени селективность его эндокринологической активности. Так, 17 α -метиландростано-(3, 2-с)-пиразол, полученный на основе 2-оксиметилен-17 α -метилдигидротестостерона, в 35 раз активнее метилтестостерона как анаболический агент, обладая при этом лишь $1/4$ его

андrogenной активности. Это наблюдение послужило толчком к расширению исследований в области синтеза стероидных гетероциклов, и к настоящему времени известно большое число стероидных пиразолов и пиразолинов, изоксазолов и изоксазолинов, пирролов и индолов, пиридинов и хинолинов, тиазолов, триазолов и др.

Поскольку многочисленные данные по синтезу и свойствам гетероциклических стероидов являются разрозненными, это побудило нас к написанию настоящего обзора, в котором систематизирована основная литература, опубликованная до конца 1965 г. В работе рассматриваются методы синтеза и свойства лишь конденсированных гетероциклических стероидных соединений. Многочисленные стероидные производные, содержащие гетероциклические остатки, в настоящем обзоре не представлены. Авторы не касались также α -окисей, тиоокисей, лактонов, диоксоланов и других аналогичных соединений стероидного ряда, подробно описанных в литературе.

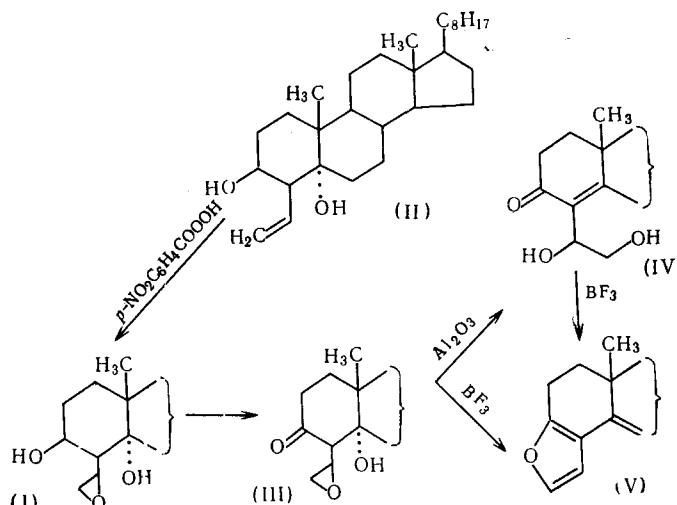
II. СТЕРОИДЫ, КОНДЕНСИРОВАННЫЕ С ПЯТИЧЛЕННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

1. Синтез фураностероидов

Среди природных алкалоидов, моно-, сескви-, ди- и тритерпеноидов, а также стероидов найдены соединения с конденсированным фурановым кольцом.

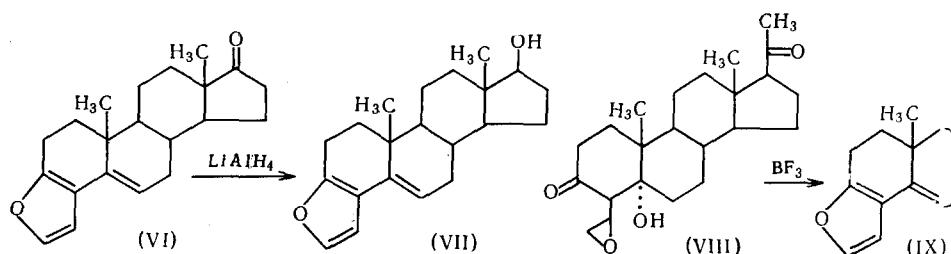
Циклизацией β, γ -эпоксикетолов стероидного ряда в присутствии эфирата трехфтористого бора недавно удалось получить с хорошими выходами ряд фуранопроизводных холестана, андростана и pregnана¹.

Эпоксикетолы (I) холестанового ряда получаются из 4β -ванилдиолов (II)² при взаимодействии с надкислотами (например, *p*-нитронадбензойной). Реакцию проводят в эфире, тетрагидрофуране или их смеси:

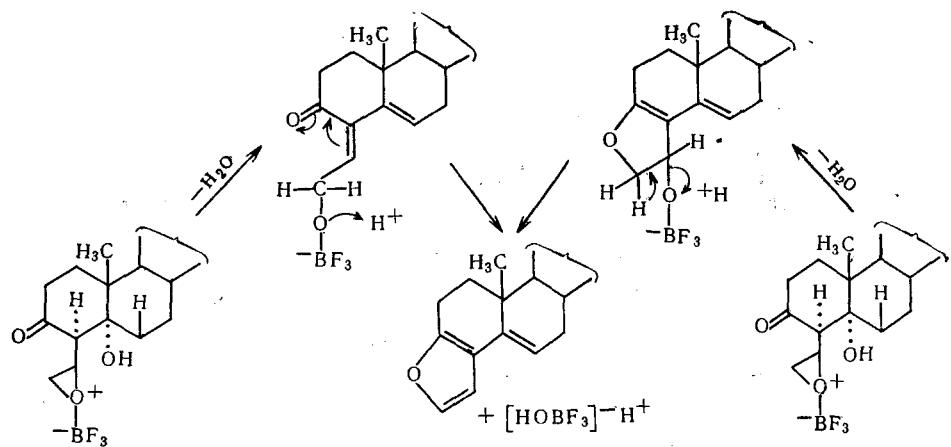


Отмечено¹, что эпоксидол (I) лучше переводить в эпоксикетол (III) окислением реагентом Джонса — Килиани, чем комплексом хромового ангидрида с пиридином. Эпоксикетол (III) легко дегидратируется в щелочной среде и уже при пропускании через слой основной окиси алюминия количественно превращается в продукт с раскрытым эпоксидным кольцом (IV). При обработке эфиратом трехфтористого бора как III, так и IV превращаются в фурановое производное (V).

Рядом аналогичных превращений в андростановом ряду был получен фуранокетон (VI), образующий при восстановлении фуранотестостерон (VII), а в ряду прегнана обработкой неочищенного оксиэпоксидикетона (VIII) с выходом 85% был выделен соответствующий фуранопрогестерон (IX):

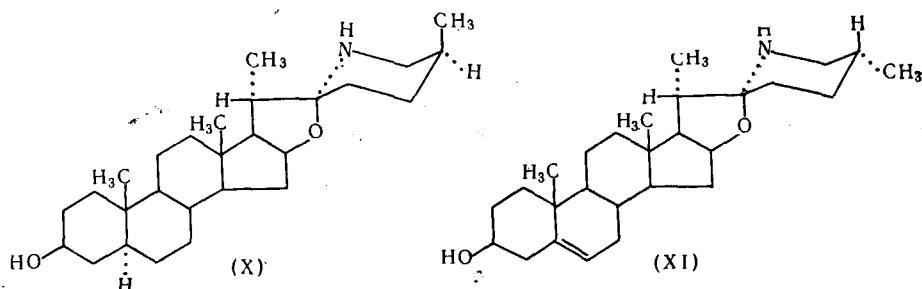


Механизм реакции циклизации фуранопроизводных представлен на нижеприведенной схеме:

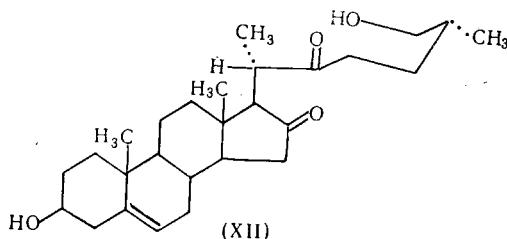


Биологические испытания показали, что пропионат фуранотестостерона (VII) оказался лишенным андрогенной и анаболической активности как при подкожном, так и при пероральном введении¹.

Среди стероидных сапогенинов (карбасапогенин, диосгенин и др.) важное место занимают производные тетрагидрофурана, в которых гетероцикл конденсирован с кольцом D стероида в положениях 16 и 17. Производные, содержащие тетрагидрофурановый цикл, найдены среди стероидных алкалоидов типа томатидина (X) и соласодина (XI)³:



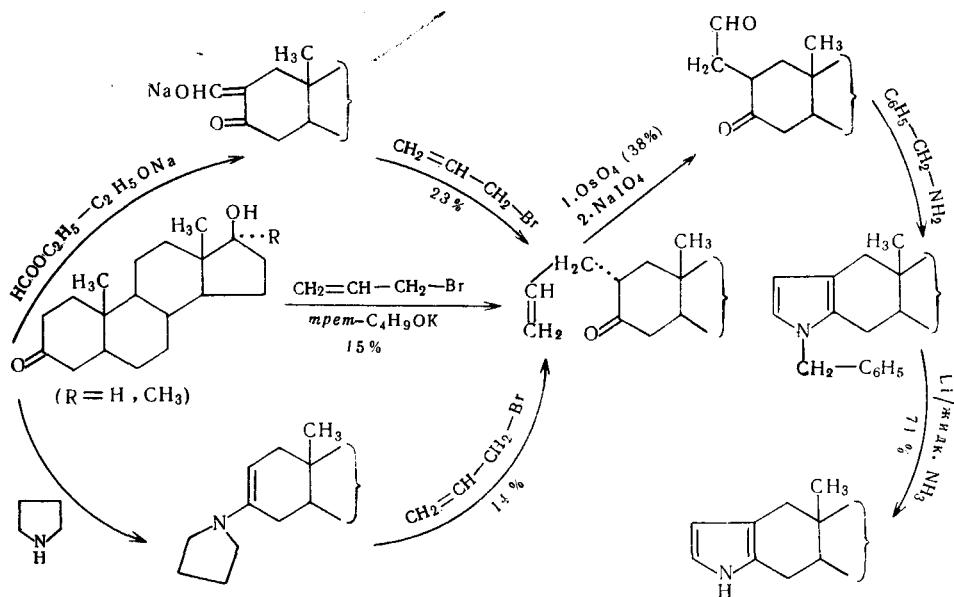
Строение и стереохимическая конфигурация соласодина были подтверждены его синтезом из криптогенина (XII) ⁴:



Рамки настоящего обзора не позволяют подробно остановиться на рассмотрении химии стероидных сапогенинов и алкалоидов, тем более что вопросы строения и свойств этих соединений подробно рассматриваются в литературе ³.

2. Пирроло-, пиролидино- и индолостероиды

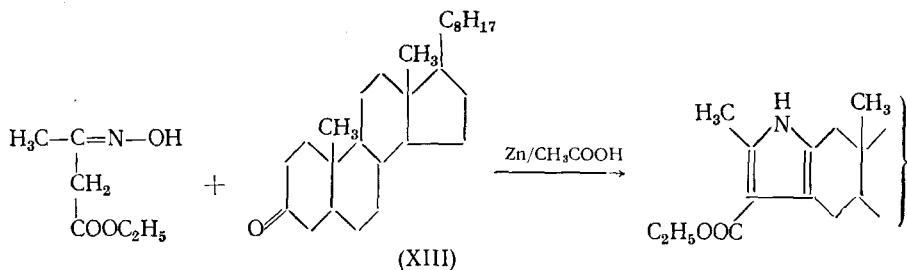
Пристройка пиррольного кольца к стероидному скелету осуществляется на основе общего метода циклизации 1,4-дикарбонильных соединений нагреванием их с аммиаком или первичными аминами при 100°. Необходимые для этого 1,4-дикарбонильные производные стероидов получаются по следующей схеме ⁵:



При наличии у C₁₇ ацетоксигруппы дебензилирование на последней стадии сопровождается дезацетилированием. При прямом аллилировании исходного кетона бромистым аллилом с трет.-бутилатом калия в качестве побочного продукта образуется также 4 α -аллилпроизводное, которое, однако, превратить в соответствующий пиррол не удалось ⁵.

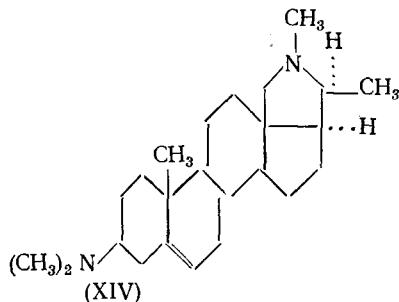
Для получения пиррольных производных стероидов был с успехом применен также метод Кнорра. Этим способом при конденсации холестанона-3 с оксимом ацетоуксусного эфира удалось получить холестано-

(3,2-d)-2'-метил-3'-карбоэтоксипиррол (XIII):

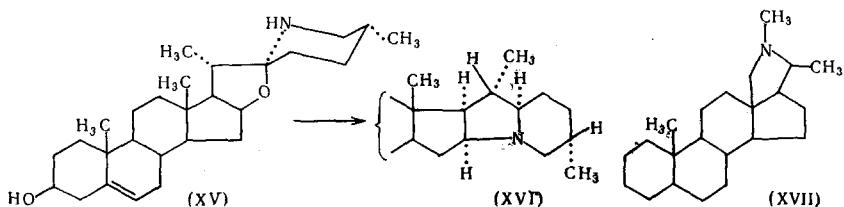


Аналогично Δ^4 -андростендион-3,17 был превращен в этиловый эфир $\Delta^4,16$ -андростадиенон-17-(3,2-d)-2'-метил-3'-карбоэтокси-пиррола⁶. Однако Δ^4 -холестенон-3 не удалось превратить в соответствующее пиррольное производное.

Известны также и пирролидиновые производные стероидов, в основном среди стероидных алкалоидов, выделенных из растительных объектов. Например, наиболее распространенным и важным представителем алкалоидов, выделенных из семян различных видов индийского кустарника *Holarrhena*, является конессин (XIV), синтез которого был недавно осуществлен, исходя из производных 5 α -прегнана или Δ^5 -прегнена^{7,8}:

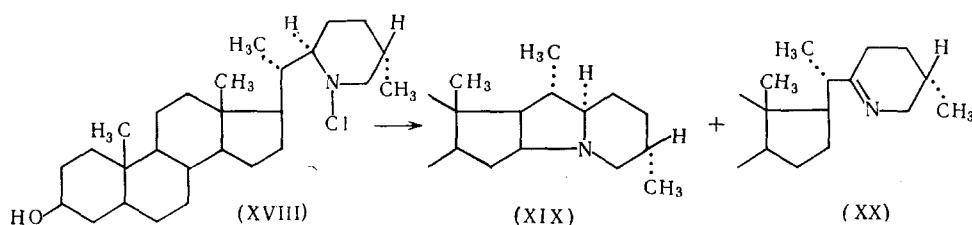


На основе Δ^5 -томатидина (XV) недавно был осуществлен синтез стероидного алкалоида соланидина (XVI), который содержит конденсированное пергидропирролоколиновое кольцо⁹:

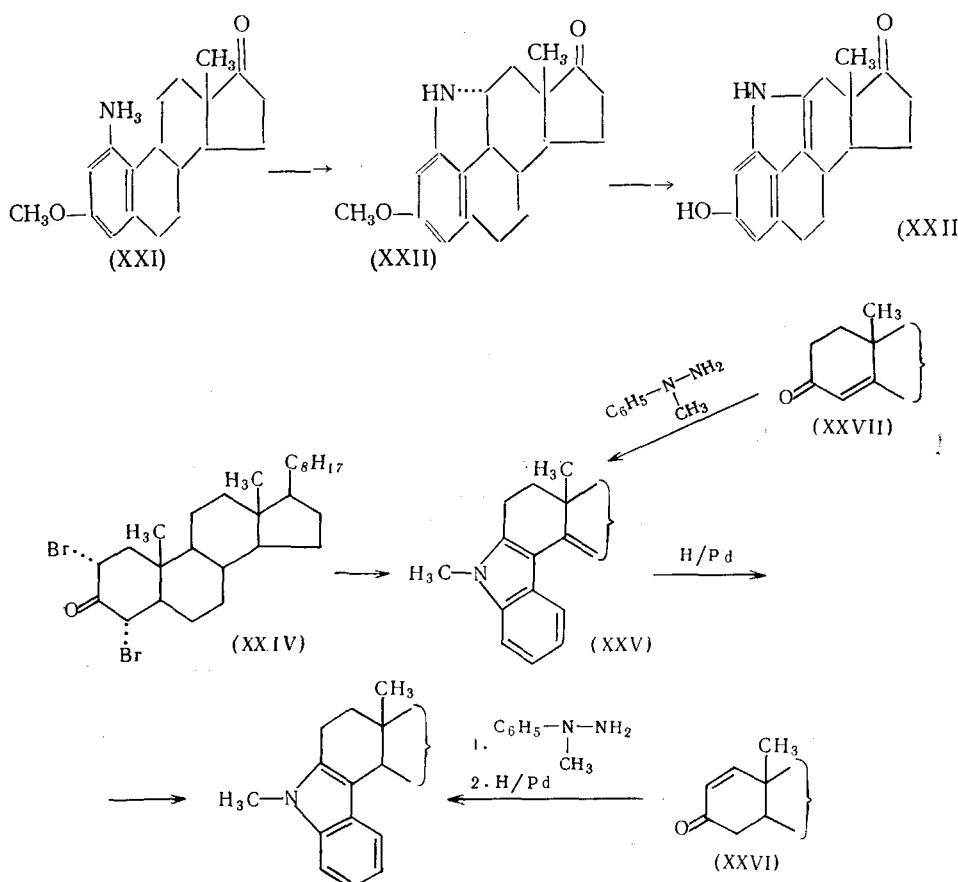


В результате обширных исследований, выполненных большой группой французских исследователей¹⁰⁻¹², было найдено, что различные виды *Apocynaceae* также богаты стероидными алкалоидами, которые являются производными конамина (XVII). Последний содержит пирролидиновое кольцо, но в основе скелета все же находится прегнан и поэтому указанные алкалоиды могут успешно применяться для промышленного производства различных производных прегнана¹³.

Интересное наблюдение было сделано при обработке N-хлорстероидаминов 5% KOH в метаноле: хлорамин (XVIII) при этом дает 57% алкалоида демиссидина (XIX) и 3,5% азометина (XX), напротив (22 *S*, 25 *R*) — изомер (XIX) в этих условиях не образует демиссидина и с выходом 60% превращается в азометин¹⁴:



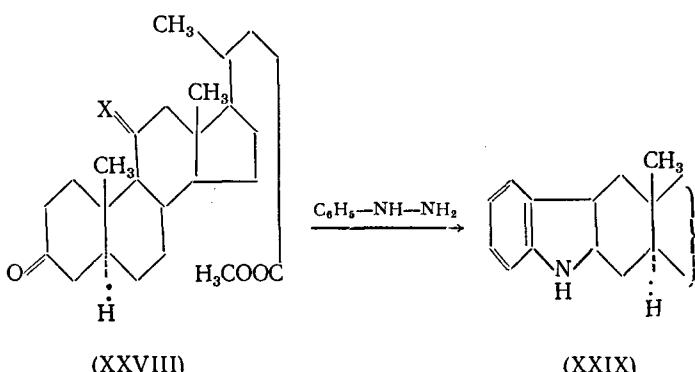
Совсем недавно был предложен синтез новой интересной стероидной гетероциклической системы¹⁵. Оказалось, что при diazotировании 1-амино-3-метокси- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -экстратриенона-17 (XXI) и последующей обработке азидом натрия получается 1-азидопроизводное, которое при нагревании в *n*-гексадекане превращается в индолин (XXII). Последний рядом обычных превращений переводится с высоким выходом в конечный 1,11-имино- $\Delta^{1,3,5(10),9(11)}$ -эстратетраенол-3-он-17 (XXIII):



В 1937 г. при дегидробромировании $2\alpha,4\alpha$ -дибромхолестанона-3 (XXIV) диметиланилином было получено¹⁶ соединение, которому на основании последующих исследований¹⁷ было приписано строение (XXV). Предложенная структура была подтверждена встречным синтезом из Δ^1 -холестенона-3 и Δ^4 -холестенона-3 (XXVI) и (XXVII) и α -метилфенилгидразина по реакции Фишера, а также данными ИК и УФ спектроскопии¹⁷.

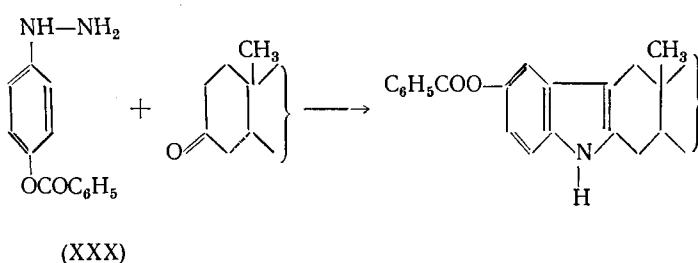
Более детальные доказательства указанного строения (XXV) полученных соединений приведены в последнее время¹⁸.

Реакция Фишера также была успешно использована для получения других индолиновых производных стероидов. Так, при взаимодействии 3-кетометилхоланата (XXVIII, $X=H_2$) и его 12-кетопроизводного (XXVIII, $X=O$) с фенилгидразином в уксусной кислоте были получены индолиновые производные (XXIX), конденсированные со стероидным ядром в положении 2 и 3 пиррольного кольца⁶:

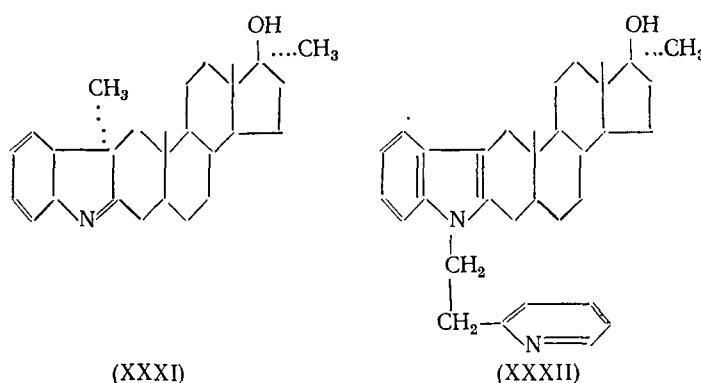


где $X = H, O$.

В поисках стероидных аналогов 5-окситриптамина и с целью исследования их в качестве гипотенсивных агентов, группа английских исследователей разработала недавно синтез андростано-(2,3-*b*)-5'-оксиндолпропизводных из 3-кетостероидов и *p*-бензоксифенилгидразина (XXX) по следующей схеме¹⁹:

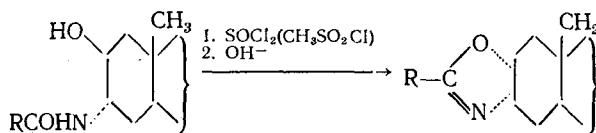


Исходя из 2 α , 17 α -диметиландростанол-17 β -она-3 и фенилгидразина, был получен индоленин (XXXI), а взаимодействием андростаноинолов с 2-винилпиридином в диметилформамиде в присутствии натрия были получены соединения типа (XXXII). Замена винилпиридина на 2-метил-5-винилпиридин не привела к положительному результату¹⁹.



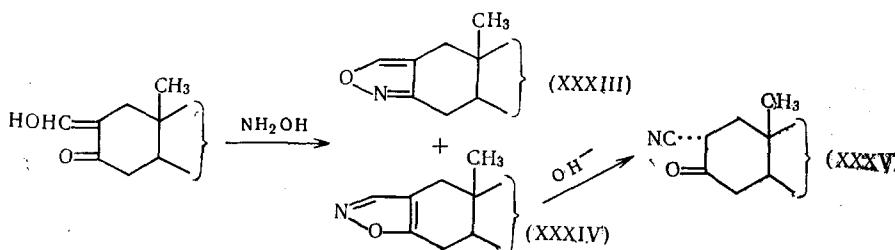
3. Оксазолино-, изоксазоло- и изоксазолиностероиды

При обработке ацилпроизводных *транс*-аминоспиртов хлористым тионилом или метансульфохлоридом и последующем омылении щелочью получаются различные 2'-замещенные оксазолиностероиды^{20, 21}. Например, из 2 β -бензаминохолестанола-3 α получают холестано-(3 β , 2 β -d)-2'-фенилоксазолин, а из 3 α -бензаминохолестанола-2 β получают холестано-(3 α , 2 α -d)-2'-фенилоксазолин²¹:



Методы синтеза и свойства изоксазольных производных стероидов, вследствие значительной биологической активности этих соединений, изучены достаточно подробно.

Еще в 1925 г. было показано²², что при взаимодействии оксиметиленциклогексанона с гидроксиламином образуется смесь изомерных (2,3-д- и (3,2-с)-изоксазолов. Этот же метод успешно применяется для синтеза стероидных изоксазолов²³. Обычно для этой цели оксиметиленкетостероид кипятят с хлоргидратом гидроксиламина в спиртовом растворе в присутствии ацетата натрия. Как и в случае конденсации оксиметиленциклогексанона, стероидные оксиметиленкетоны также образуют два изомера (XXXIII) и (XXXIV)²³:



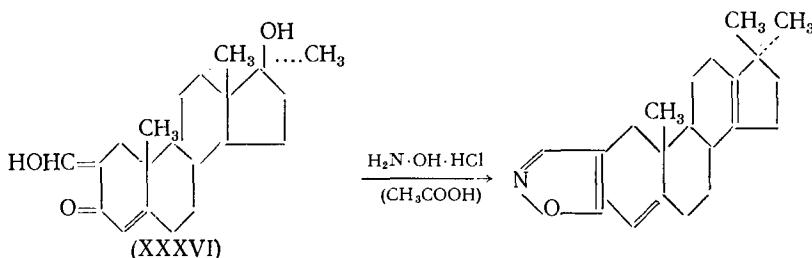
Для их разделения используют способность (2,3-д)-изоксазолов (XXXIV) легко превращаться в α -цианокетоны (XXXV) при обработке реакцион-

ной смеси щелочью²⁴. Например²⁵, при взаимодействии 2-оксиметилен-17 α -метилдигидротестостерона с гидроксиламином продукт реакции обрабатывают метилатом натрия. При этом (2,3-д)-изомер количественно превращается в α -циано-17 α -метилдигидротестостерон, а (3,2-с)-изомер (XXXIII) возвращается из реакционной среды в неизмененном виде с выходом 41% в расчете на исходный оксиметиленкетон. Только этим путем удалось получить 2 α -цианохолестанон-3²⁶. Таким образом, этот способ оказался также удобным препаративным методом введения цианогруппы в C₂ стероидного ядра, что не удается прямым путем.

Оказалось, что скорость образования XXXIII и XXXIV заметно зависит от pH среды, растворителя и температуры²⁷. Этот факт имеет большое значение для разработки способа синтеза (2,3-д)-изоксазолостероидов, которые представляют больший интерес по своей биологической активности, чем их (3,2-с)-аналоги. В слабощелочной среде обычно образуется смесь изоксазолов²⁸. Непредельные стероидные оксиметиленкетоны с Δ^4 -двойной связью в этих условиях превращаются лишь в (2,3-д)-изоксазолы²⁵. Те же продукты образуются и при наличии в молекуле исходного оксиметиленкетона 4,4-гем-диметильной группы²⁸.

При проведении реакции в ледяной уксусной кислоте преимущественно образуется также один изомер (XXXIV).

Следует отметить, что при наличии в молекуле исходного стероида вторичного гидроксила у C₁₇ при проведении реакции в уксусной кислоте происходит также его ацетилирование²⁸. Если в реакцию вводят оксиметиленкетон, содержащий у C₁₇ третичный гидроксил, то происходит де-гидратация с перегруппировкой Вагнера — Мейервейна, как, например, в случае 17 α -метил-2-оксиметилентестостерона (XXXVI)²⁹. Этого явления можно избежать, если проводить реакцию в слабокислой среде с добавлением избытка ацетата натрия²⁸:

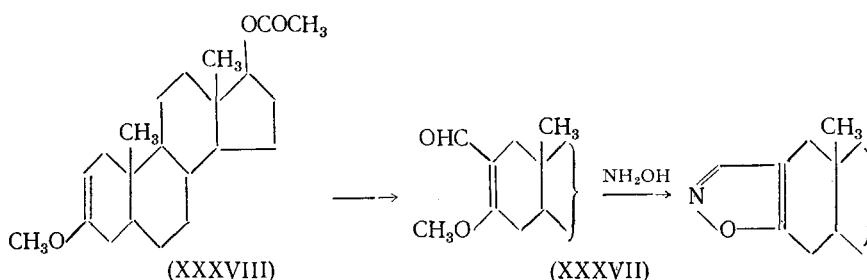


Строение продуктов перегруппировки доказывается²⁹ по отсутствию гидроксильного поглощения и раздвоению полосы при 1380 cm^{-1} в ИК спектре и наличию одного единственного пика в ЯМР спектре при 9,03 τ , интенсивность которого соответствует девяти протонам трех метильных групп²⁹.

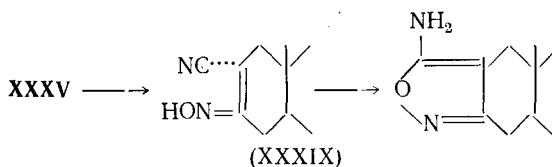
Мигрировавшей метильной группе приписывают β -конфигурацию, так как известно³⁰, что перегруппировка Вагнера — Мейервейна протекает с сохранением конфигурации.

Аналогично кортизон превращали в 2-оксиметиленкортизон, который при обработке гидроксиламином образует Δ^4 -прегнендиол-17 α , 21-дион-11, 20-(2,3-д)-изоксазол²⁵.

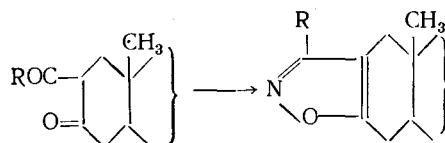
Для получения (2,3-д)-изоксазолов недавно был использован ацетат 2-формил-3-метокси- Δ^2 -андростенола-17 β (XXXVII), получающийся формилированием ацетата 3-метокси- Δ^2 -андростенола-17 β (XXXVIII) реагентом Вильсмейера³¹:



Интересно отметить, что получаемые на основе (2,3-*d*)-изоксазолов 2 α -цианокетоны могут быть использованы для синтеза стероидо-(3,2-*c*)-5'-аминоизоксазолов (XXXIX)³². Конденсацию этих соединений проводят либо с хлоргидратом гидроксиламина в растворе пиридинина, либо с ацетатом гидроксиламина в этаноле. Реакция протекает с промежуточным образованием оксима:



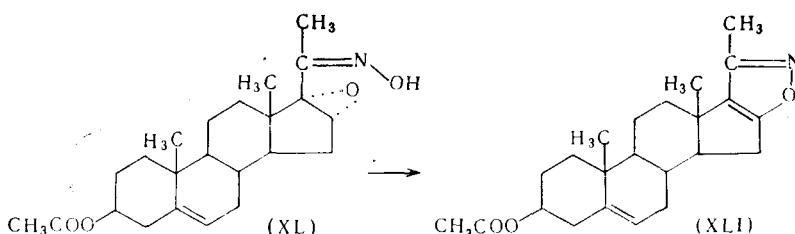
Стероидные изоксазолы синтезированы также на основе соответствующих β -дикетонов. При конденсации 2-ацил-3-кетостероидов с гидроксиламином получены (2,3-*d*)-изоксазолы, содержащие алкильные заместители в положении 3 изоксазольного цикла³³:



где R=CH₃, *n*-C₃H₇.

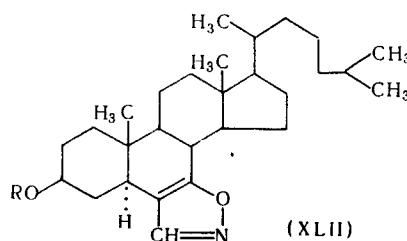
Для сохранения кетогруппы ее предварительно либо блокируют, либо восстанавливают и окисляют полученный оксиизоксазол хромовым ангидридом в пиридине²⁹.

Недавно был получен ряд стероидизоксазолов нового типа³⁴. При обработке оксима ацетата 16 α , 17 α -эпокси- Δ^5 -прегненол-3 β -она-20 (XL) хлоркисью фосфора в пиридине образуется ацетат Δ^5 -андростенол-3 β -(17, 16-*d*)-3'-метилизоксазола (XLI):



Полученный продукт омыляют щелочью в спирт, который в свою очередь гладко окисляется по Оппенауэру в 3-кетопроизводное.

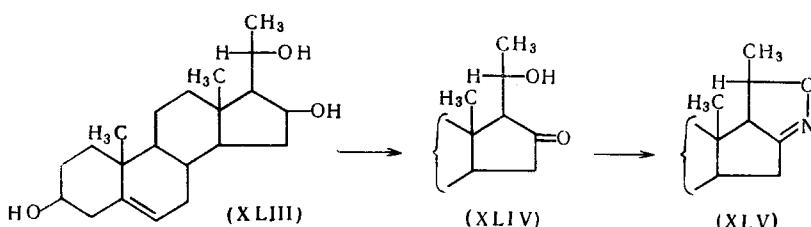
Для идентификации стероидизоксазолов можно использовать тот факт, что в УФ спектрах всех изоксазолов, не содержащих Δ^4 -двойной связи, имеется полоса при $227 \text{ m}\mu$, а при наличии Δ^4 -связи — при $207-209$ и при $286 \text{ m}\mu^{29}$. У изоксазолов типа (XLII), полученных на основе 6-оксиметилен-7-кетостероидов, в УФ спектре появляется полоса поглощения при $231 \text{ m}\mu^{29}$. В общем можно отметить, что (2,3-d)-изоксазолы поглощают в УФ области при большей длине волны, чем их (3,2-c)-аналоги, т. е. соответственно при 227 ± 2 и $222 \pm 1 \text{ m}\mu^{28}$:



Пристройка изоксазолинового кольца к стероидам также может быть осуществлена конденсацией гидроксиламина со стероидными кетонами подходящего строения.

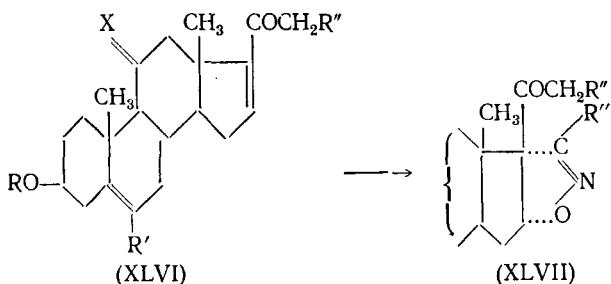
На основе $16\beta, 20\alpha$ -диолов (XLIII) селективным окислением получают соответствующие 20α -окси-16-кетостероиды (XLIV), 16-оксимы которых в условиях перегруппировки Бекмана (при обработке тозилхлоридом или уксусным ангидрилом в пиридине) с хорошим выходом превращаются в стероид-(16, 17-c)-изоксазолины (XLV)³⁵. Этим путем получены ацетат 5α -андростанол-3-(16, 17-c)-5'-метилизоксазолина, ряд Δ^5 -стериоид-16, 17-c)-изоксазолинов, а также ряд 3-кетоизоксазолинов³⁵.

Циклизация протекает с сохранением конфигурации у C_{20} и атомы водорода у C_{17} и C_{20} находятся в *транс*-конфигурации. Очевидно, исходный оксим реагирует в *анти*-форме, в противном случае конфигурация у C_{20} должна была бы быть обратной³⁵:



Второй метод синтеза стероидизоксазолинов состоит во взаимодействии α, β -ненасыщенных кетостероидов с хлорангидридами гидроксамовых кислот. Эта реакция ранее хорошо была изучена в алифатическом ряду³⁶. Для проведения реакции к смеси хлорангидрида бензидроксамовой кислоты и производного 16-дегидро-20-кетопрегнена (XLVI) в тетрагидрофуране при 0° прибавляют катализитическое количество триэтиламина. Из реакционной среды с выходом порядка 80—90% выделяются

соответствующие стероид-(17, 16-d)-3'-фенилизоксазолины (XLVII, $R = C_6H_5$)³⁷:

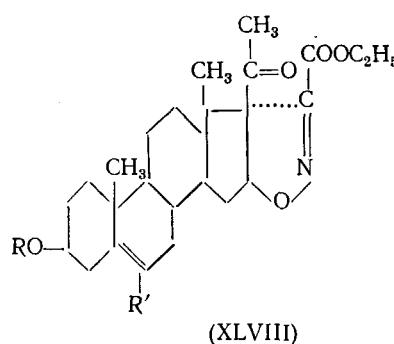


где $R = H, CH_3CO$; $R' = H, CH_3$; $R'' = H, OH$; $R''' = CH_3, C_6H_5$; $X = H_2, O$.

Омылением 3-ацетилпроизводных (XLVII, $R = CH_3CO$) до соответствующих спиртов и окислением последних по Оппенауэрю можно получить 3-кетостероидизоксазолины³⁷.

По вышеприведенной схеме были получены 3'-метилизоксазолины (XLVII, $R''' = CH_3$) с выходом порядка 69—99,8% при наличии избытка ацетгидроксамовой кислоты³⁷.

При взаимодействии производных 16-дегидро-20-кетопregnана с окисью нитрила этилового эфира щавелевой кислоты получаются изоксазолины типа (XLVIII)³⁸:

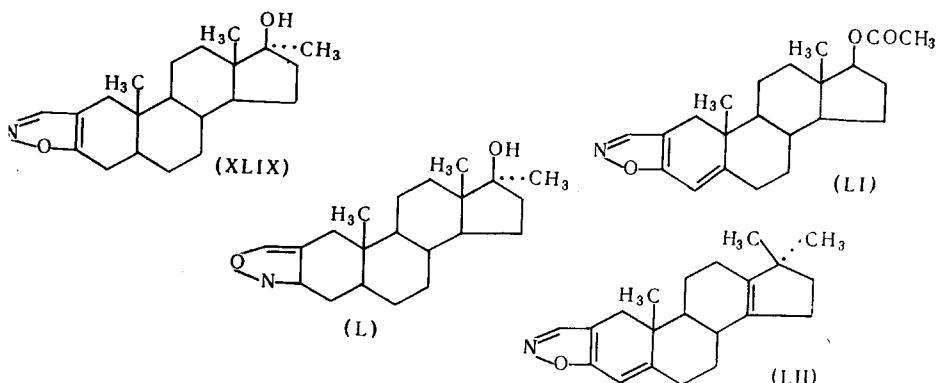


где $R = H, CH_3CO$; $R' = H, CH_3$.

В УФ спектре всех синтезированных изоксазолинов хромофорная группа $N=C-C_6H_5$ проявляется тремя полосами поглощения при 212, 218, 262 $m\mu$ ³⁷.

Стероидные изоксазолы представляют собой новый класс модифицированных стероидных гормонов, обладающих интересной физиологической активностью. Было показано, что по аналогии со стероидпираизолами присоединение изоксазольного цикла также вызывает интересные изменения активности исходных стероидов. Самым интересным препаратом этого класса оказался 17 α -метиландростанол-17 β -(2,3-d)-изоксазол (XLIX), который по сравнению с метилтестостероном обладает в 9,7 раз большей анаболической, в 2 раза — миотропной и в 0,24 раза — андрогенной активностью²⁸.

Почти такой же активностью обладает андростаноло-17 β -(2,3-d)-изоксазол²⁸. В противоположность соответствующим пираизолам эти соединения полностью лишены эстрогенной активности²³. Сильным анаболическим агентом оказался 17 α -метиландростаноло-17 β -(3,2-c)-изоксазол (L). Два препарата (LI) и (LII) оказались эффективными противоопухолевыми агентами³⁰.

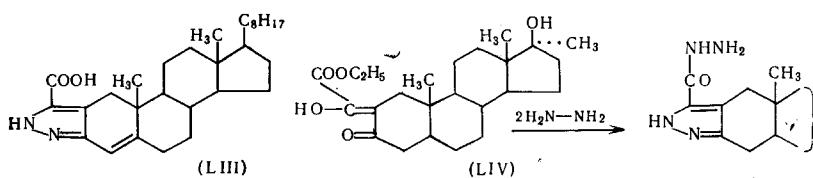


Введение дополнительных 4,4-диметил-, 6 α -метил-3'-алкилзаместителей сводит к минимуму миотропную активность²⁸.

19-Норпроизводные представляют наименьший интерес. Во всех случаях полностью насыщенные продукты проявляют большую активность, чем их Δ^4 - и $\Delta^4,6$ -аналоги²⁸.

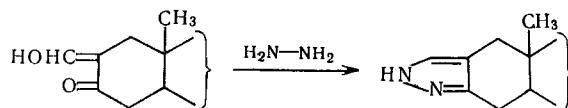
4. Пиразоло- и пиразолиностероиды

Первым стероидным пиразолом явился Δ^4 -холестено-(3,2-с)-5'-карбокси пиразол (LIII), полученный конденсацией 2-оксалилхолестенона с гидразином³⁹. Впоследствии некоторые превращения были проделаны также на основе 2-оксалил-17- α -метилдигидротестостерона (LIV), получаемого из этилоксалата, метилата натрия и соответствующего 3-кетостероида³²:



Было показано⁴⁰, что стероидные (3,2-с)-пиразолы представляют собой новый класс стероидных гормонов, проявляющих интересную физиологическую активность.

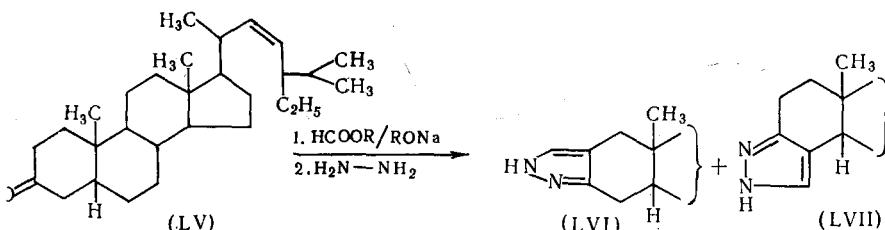
Основным методом синтеза соединений этого класса является конденсация стероидных оксиметиленкетонов с избытком гидразина:



Оксиметиленкетоны легко получаются формилированием соответствующих кетонов этилформиатом в присутствии гидрида или этилата натрия в бензольном или диоксановом растворе как из насыщенных, так и из ненасыщенных кетонов⁴¹.

Стоит отметить, что, как в случае A/B-транс, так и в случае A/B-цикло-3-кетостероидов с хорошими выходами (порядка 70—90 %), получаются лишь 2-формилпроизводные, значительно более устойчивые термодинамически, чем соответствующие 4-формилпроизводные⁴². Исключением является лишь 5 β -стигмост- Δ^{22} -енон-3 (LV), который при формилирова-

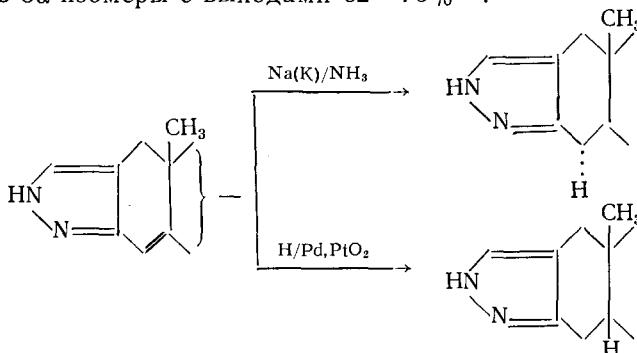
ний образует смесь 2- и 4-формил- $\delta\beta$ -стигмаст- Δ^{22} -енонов-3, которая при действии гидразина превращается в пиразольные производные (LVI и LVI), легко разделяющиеся хроматографически⁴²:



Частичное формилирование у C_4 в данном случае является результатом образования промежуточного производного с сильно пониженной растворимостью, который сразу по образовании выбывает из дальнейшего обратимого превращения в 2-оксиметиленкетон⁴³.

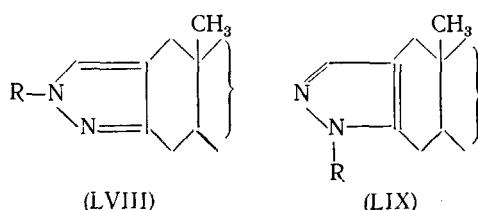
Таким образом, формилированием 3-кетостероидов с последующей конденсацией с гидразином легко получаются соответствующие A/B-транс- и A/B-цикло- (3,2-с)-пиразолы⁴³.

Другой путь получения 5 α - и 5 β -стериодопиразолов состоит в селективном восстановлении легкодоступных Δ^4 -стериодопиразолов. Показано, что при катализитическом гидрировании над палладием или двуокисью платины получаются 5 β -изомеры^{42,43}, а восстановлением щелочными металлами в смеси жидкого аммиака, тетрагидрофурана и этанола получаются лишь 5 α -изомеры с выходами 62—76%⁴⁴:

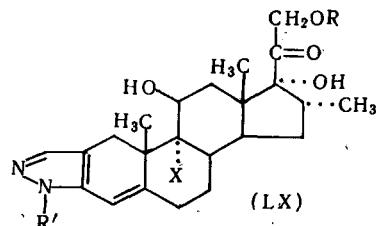


В процессе гидрирования не наблюдается восстановления ароматического пиразольного кольца⁴⁴.

Следовало ожидать, что конденсация 2-оксиметилен-3-кетостероидов с замещенными гидразинами должна давать, в зависимости от условий реакции, смесь 1'- и 2'-замещенных пиразолов (LVIII) и (LIX)⁴⁵. Однако, как оказалось в случае алкилгидразина, замещенный азот которого имеет более нуклеофильный характер, получается лишь изомер (LVIII), а в случае фенилгидразина, у которого более нуклеофильен β -атом азота, получается изомер (LIX)⁴⁶:

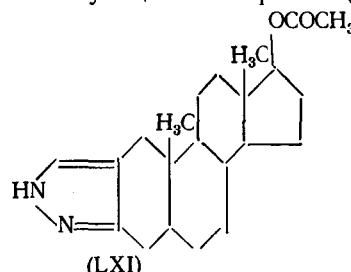


Обширные исследования по изучению стероидопиразолов провел Хиршман с сотрудниками⁴⁷⁻⁵⁰. Ими были синтезированы некоторые 5 α - и Δ^4 -прегнено-(3,2-с)-пиразолы (LX) на основе кортизола и его 16 α -метил- и дигидропроизводных через их оксиметиленпроизводные.

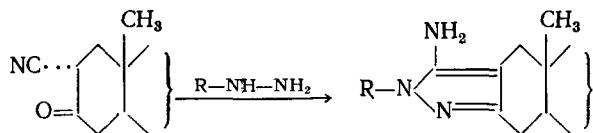


где R=H, CH_3CO ; R'=H, C_6H_5 , $p\text{-F-C}_6\text{H}_4$; X=H, F.

Недавно было показано⁵¹, что при обработке ацетата (XXXVIII) гидразином образуется соответствующий 5 α -пиразол (LXI):

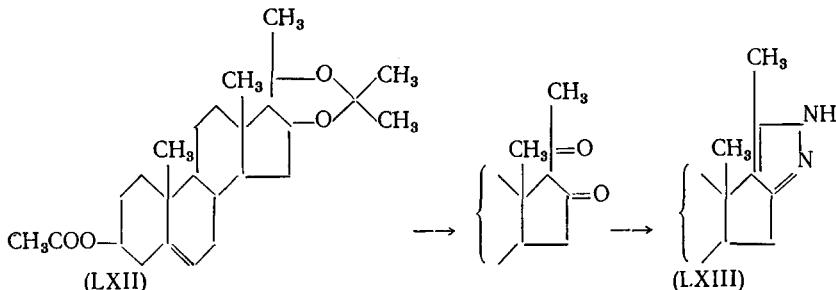


Ряд 5'-аминозамещенных стероидпиразолов был получен конденсацией 2 α -циан-3-кетостероидов с гидразином⁵²:



где R=H, CH_3 .

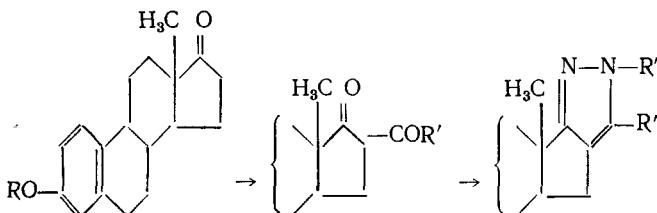
Для синтеза стероидпиразолов представляют интерес также 16 β , 20 α -изопропилиденоксистероиды типа (LXII). Последние легко превращаются в 16, 20-дикетоны, образующие с гидразином в этаноле производные пиразола (LXIII), в которых гетероциклическое кольцо конденсировано со стероидной компонентой в положениях 16 и 17⁵¹:



Аналогичные результаты были получены также на основе 5 α -прегнантриола-3 β , 16 β , 20 α ⁵².

Стоит отметить, что при восстановлении 16α , 17-эпоксипрегненолона по Кижнеру — Вольфу, наряду со смесью трудноразделяемых диолов образуется также Δ^5 -андростенол- 3β -(16, 17-с)-5'-метилпиразол ⁵³.

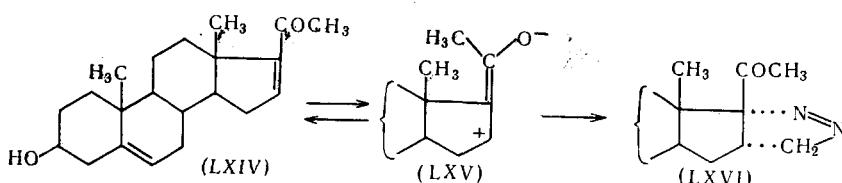
Согласно результатам итальянских химиков ⁵⁴, синтез (17, 16-с)-пиразолов андростанового и эстронового ряда удобно проводить обработкой 17-кетостероидов этилформиатом или диэтилоксалатом в присутствии гидрида или метилата натрия с последующей циклизацией получающихся 16-формилпроизводных гидразинами:



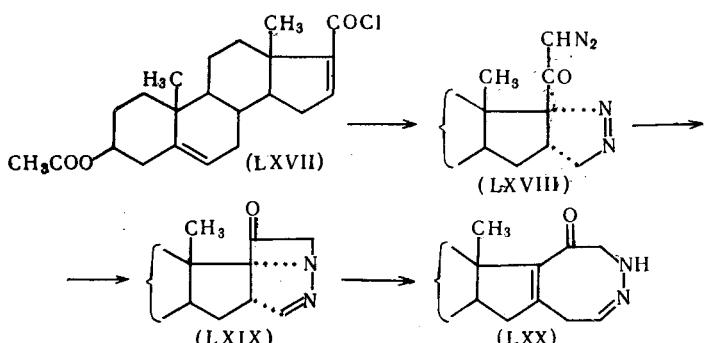
где $R = H, CH_3$; $R' = H, COOC_2H_5$; $R'' = H, CH_3$.

Известно, что α , β -ненасыщенные кетоны, эфиры карбоновых кислот и нитрилы присоединяют диазоалканы с образованием пиразолинов.

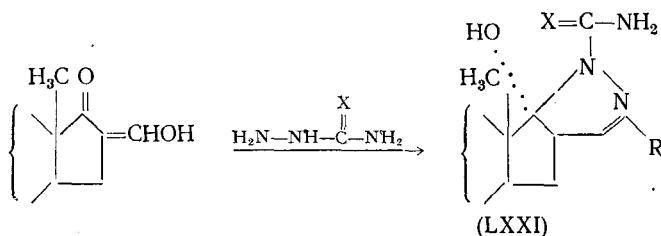
Эту реакцию удалось осуществить и в стероидном ряду. При взаимодействии диазометана с 16-дегидро-20-кетопрегненолом (LXIV) или (LXV) образуется 20-кетопрегнено-(17, 16-с)-пиразолин (LXVI) ⁵⁵:



Если во взаимодействие с диазометаном ввести хлорангидрид (LXVII), то образуется 21-диазопиразолин (LXVIII), очевидно, в результате присоединения диазометана к ненасыщенному диазометилкетону. Получающийся этим путем LXVIII с теплой уксусной кислотой дает 16α , 17α , 21-[3,11-(2-пиразолино)- Δ^5 -прегненон-20] ^{56, 57} (LXIX). При нагревании LXIX на паровой бане в уксусной кислоте с большим количеством ацетата натрия образуется 16% диазепина (LXX). Полученное производное успешно метилируется и ацетилируется по азоту, но не образует оксима или семикарбазона по карбонильной группе ^{56, 57}:



Если во взаимодействие с 16-оксиметилен-17-кетостероидами вводить семикарбазид, тиосемикарбазид и некоторые его замещенные, то с высоким выходом образуются пиразолины типа (LXXI, R=H):



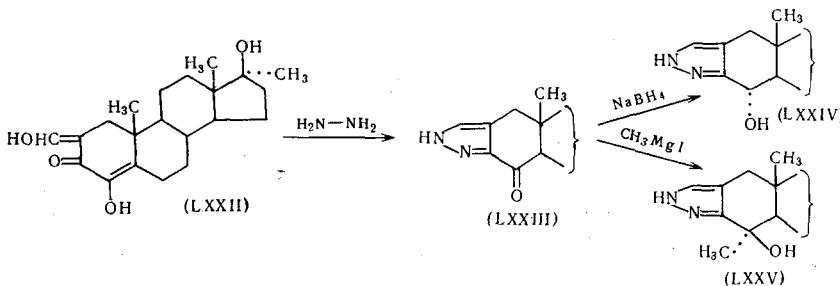
В случае 16-этоксикаллил-17-кетонов соответственно образуются пиразолины (LXXI, R=COOC₂H₅)⁵⁸.

При нагревании в бомбе с иодистым метилом 1'-метилстериоидо-(3,2-с)-пиразолы превращаются в соли 1', 2'-диметилпиразолия, устойчивые, высокоплавкие соединения, относительно плохо растворимые в воде⁴⁶.

При обработке стериоидопиразолов ангидридами кислот получаются N-ацилпроизводные, которые, однако, легко теряют ацильную группу при кипячении в водной уксусной кислоте. При попытке метилирования незамещенного азота N-ацилпиразолов N-ацильная группа отщепляется и образуются соли 1', 2'-диметилпиразолия⁴⁶.

Обработка стериоидо-(3,2-с)-пиразолов цианатом калия в разбавленном спиртовом растворе с хлористым водородом ведет к соответствующим N-карбамилпроизводным⁴⁶. Эти соединения, как и N-ацилпиразолы, представляют интерес для временной защиты NH-группы пиразольного кольца, так как карбамильная группа также может быть легко удалена при кипячении с избытком хлористого водорода в водном спирте.

При наличии второй гидроксильной группы у C₁₇ стериоидных пиразолов ее удается окислить смесью серной и хромовой кислот в диметилформамиде до 17-кетогруппы⁴⁶. Для получения 4-кетоандростанпроизводных исходят из 2-оксиметилен-4-окси-17 α -метилтестостерона (LXXII), который конденсируется с гидразином в этаноле, образуя соединение (LXXIII)⁵⁹. С помощью боргидрида натрия пиразол (LXXIII) восстанавливается в 4-оксипроизводное (LXXIV), а с метилмагнийиодидом превращается в 4 α -метил-4 β -оксипроизводное (LXXV)⁵⁹:



Все андростано(3,2-с)-пиразолы в УФ спектре имеют характерный максимум поглощения при 223 $m\mu$ ($\epsilon \sim 5000$), который в 0,01 N спиртовом растворе хлористого водорода смещается до 229 $m\mu$ ($\epsilon \sim 6200$). При наличии сопряженной двойной связи стериоидные пиразолы имеют максимум поглощения в области 261 $m\mu$ ($\epsilon \sim 10000$). Батохромный сдвиг максимумов в подкисленном растворе объясняется протонированием пира-

зольного цикла, так как в растворе спиртовой щелочи не наблюдается такое явление⁴⁶.

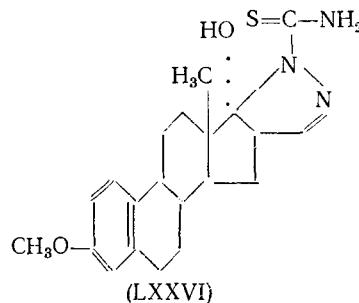
Присоединение копланарного пиразольного цикла к стероидному ядру приводит к замене кислородного атома у C_3 на азот, который обладает другой степенью нуклеофильности. При этом происходит изменение расстояния между активными центрами стероидной молекулы у C_3 и C_{17} , так как длина связи $C=N$ равна примерно 1,4 Å, а длина $C=O$ -связи в исходном кетоне равна 1,2 Å. Это, по-видимому, оказывает некоторое влияние на прочность связи молекулы стероида с клеточными рецепторами и может привести к избирательности во взаимодействии между стероидом и рецептором⁴⁶.

Следовало также ожидать, что при этом будет иметь место значительное понижение эстрогенной активности⁶⁰, что и наблюдается⁴⁶.

Андрогенная и анаболическая активности резко падают при введении в C_{17} алкильных остатков больших по объему, чем этильный, а также при N-метилировании. Ацилирование пиразольного ядра, однако, не изменяет активности, вероятно, вследствие лабильности N-ацильных групп. Активность одного порядка наблюдается у Δ^4 - и $\Delta^{4,6}$ -стериоид-(3,2-с)-пиразолов⁴⁶.

Наиболее сильное влияние на активность стероидопиразолов оказывает введение заместителей в стероидное ядро. Но, тогда как у β -метил-, 9α -фтор- 1β -оксипроизводных 17α -метилтестостерона активность повышается по сравнению с самим 17α -метилтестостероном, введение аналогичных заместителей в молекулы стериоидо-(3,2-с)-пиразолов значительно снижает их активность⁴⁶. Сильно понижена активность у 4 -метил- и 19 -норстериодопиразолов и полностью отсутствует у 4 -кето-, 4 -окси- и 4α -метилпиразолов (LXXIII—LXXV)⁵⁹. Полностью отсутствует указанная физиологическая активность у соединений, содержащих пиразольное кольцо в положении 16 и 17⁵⁴.

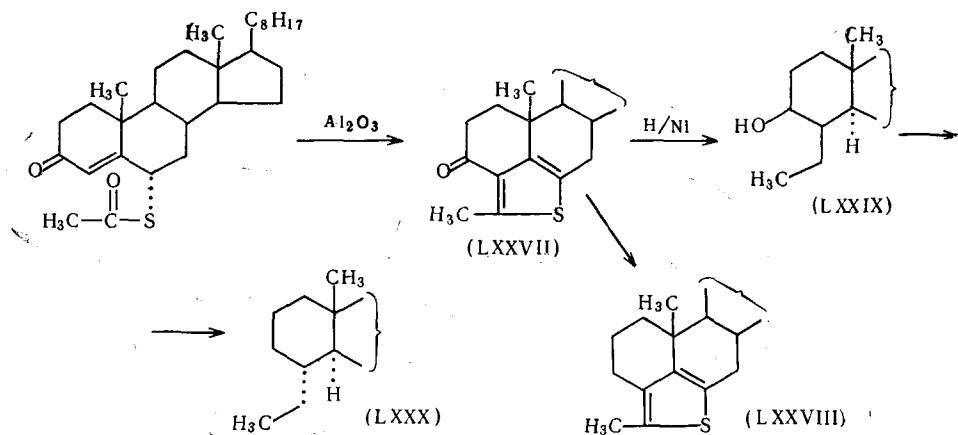
Пиразолин (LXXVI) является эффективным гипохолестеринемическим агентом при очень малой эстрогенной активности⁵⁸, а некоторые пиразолы типа (LX) оказались очень интересными по своей противовоспалительной активности⁴⁹. Авторы при этом полагают, что указанные пиразолы являются активными как таковые, а не в результате биологического высвобождения 3-кетогруппы:



5. Тиеностероиды

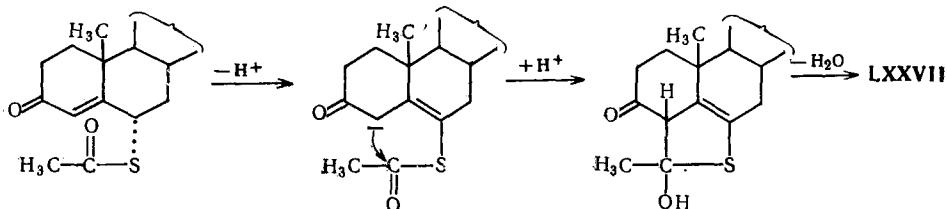
Первый представитель класса тиеностероидов был получен в 1963 г. на основе β -тиоацетилхолест- Δ^4 -енона-3⁶¹. При хроматографировании этого продукта на колонке с окисью алюминия авторы неожиданно обнаружили, что происходит циклизация с образованием производного тиофена, которому на основании химических свойств УФ и ИК спектров было приписано строение (LXXVII)⁶². Это соединение восстановлением

по Хуан—Минлону было превращено в тиофеновое производное холестана (LXXVIII). Каталитическое восстановление (LXXVII) над никелем Ренея приводят к образованию 4β -этилхолестанола- 3β (LXXIX), из которого известными методами получен 4α -этилхолестан (LXXX) ⁶²:



Указанную реакцию внутримолекулярной конденсации применяли также к прогестерону, тестостерону и их производным ⁶². Во всех случаях были получены производные, аналогичные по своему строению холестанон-производному (LXXVII).

Вероятно, реакция включает енолизацию Δ^4 -3-кетона с последующим образованием аниона у C_4 по следующей схеме ⁶²:



Применение различных катализаторов основного характера подтверждает предложенный механизм. Обработка 6α -ацетилтио-19-норпрогестеронацетата *трет.*-бутилатом калия и *трет.*-бутиловым спиртом дает соответствующее 17-окситиенопроизводное с выходом 39,5%, а при кипячении с гидридом натрия в толуоле выход продукта увеличивается до 56,6% ⁶³.

Тиеностероиды могут быть идентифицированы по наличию характерных полос поглощения в УФ (220, 268 и 304 $m\mu$) ⁶³.

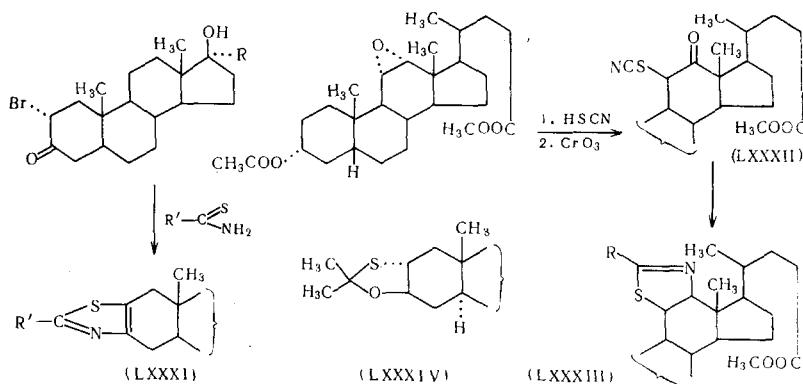
6. Тиазолостероиды

Хотя методы синтеза тиазолов изучены довольно обстоятельно ⁶⁴, пристройку этого гетероцикла к соединениям стероидного ряда удалось осуществить лишь в 1960 г. ²⁵. Тиазолостероиды были получены при конденсации 2α -бромдигидротестостерона с тиоформамидом или тиоацетамидом в спиртовом растворе с образованием продуктов строения (LXXXI) ^{25, 65}.

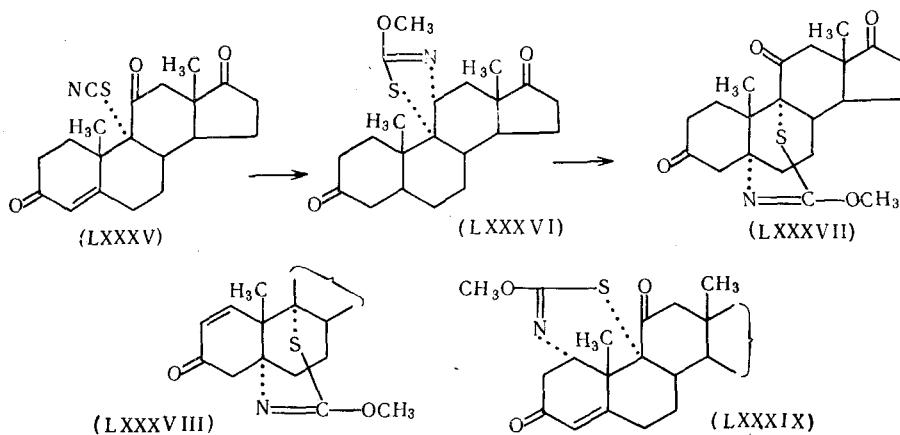
В развитие этого Дуренбосс и Дорн ⁶⁶ подробно исследовали конденсацию 2α -бром- 17α -метилдигидротестостерона с тиоамидами кислот, тиомочевиной, фенил- и аллилтиомочевиной и получили этим способом тиазольные производные общей формулы (LXXXI).

Пристройку тиазольного цикла в положения 11, 12 к ацетилметилхоланату удалось осуществить японским исследователям⁶⁷. Исходным продуктом для этих синтезов явились 11 α , 12 α - и 11 β , 12 β -эпоксистероиды, которые при действии роданистой кислоты в эфире легко образуют тиоциангидрины. Последние при окислении хромовым ангидридом в уксусной кислоте превращаются в 12-кето- и 11 β -тиоциангидрины (LXXXII). При кипячении этих соединений с вторичными аминами в диоксановом растворе происходит замыкание тиазольного цикла с образованием замещенных производных холано-(12, 11- α)-тиазола (LXXXIII).

Было также показано⁶⁸, что при нагревании 2а-тиоцианохолестанона-3 в диоксане, содержащем соляную кислоту, образуется с хорошим выходом оксотиолина (LXXXIV).



При обработке 9 α -тиоциано- Δ^4 -андростентриона-3,11,17 (LXXXV) водно-метанольным раствором карбоната калия при обычной температуре с хорошим выходом образуется Δ^4 -андростенодион-3, 17-(11 α , 9 α -д)-2'-метокситиазолин (LXXXVI)⁶⁹. Если получаемые таким путем тиазолины кипятить или оставлять на длительное время в метанольном растворе, то происходит разрыв связи C₁₁—N и образование вместо этого связи C₅—N, как, например, в случае превращения LXXXVI в LXXXVII⁷⁰. Обязательным условием для такого рода изомеризации является наличие α , β -ненасыщенной кетосистемы. 1,4-Диенон также изомеризуется, но значительно медленнее, и при этом образуется смесь LXXXVIII и LXXXIX.

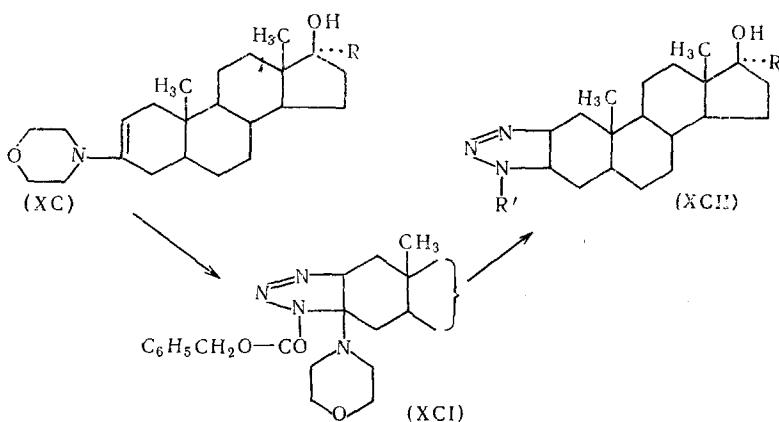


Согласно данным биологических испытаний⁶⁵ 17 α -метил-17 β -оксиандростано-(3,2-d)-2'-метилтиазол оказался сильным анаболическим агентом.

7. Триазолостероиды

Методы пристройки триазольного кольца к стероидным системам изучены пока недостаточно. Для синтеза соединений этого типа был использован лишь один метод⁷¹, основанный на конденсации енаминов⁷² стероидных кетонов с различными азидами. Этим путем из 3-морфолилен-аминов дигидротестостерона и его 17 α -метилпроизводного (XC) были получены соответствующие 3-(N-морфолил)-5 α -андростанол-17 β -(2,3-d)-N'-карбобензокситриазолы (XCI). При отщеплении морфолинового кольца путем восстановления с помощью палладия на угле или алюмогидридом лития получаются андростано-(2,3-d)-триазолы (XCI), R'=H.

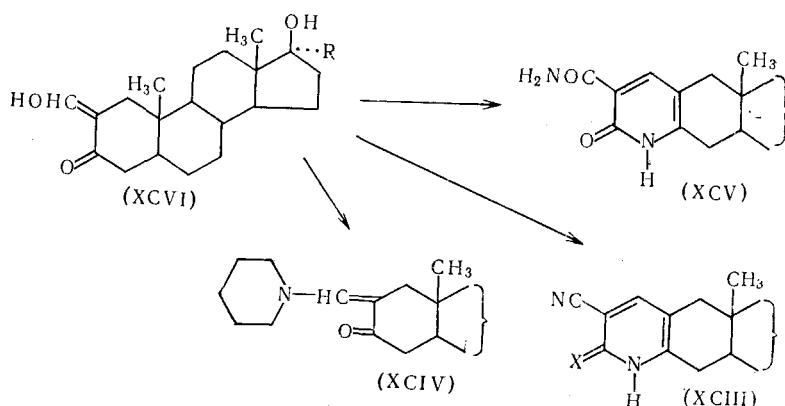
При введении в реакцию с фенилазидом дигидротестостерона получается 5 α -андрост- Δ^2 -еноло-17 β -(2,3-d)-N'-фенилтриазол (XCI, R=H; R'=C₆H₅), а из 17 α -метилпроизводного (XC) получается соответствующий 17 α -метилтриазол (XCI, R=CH₃; R'=C₆H₅), где R=H, CH₃



III. СТЕРОИДЫ, КОНДЕНСИРОВАННЫЕ С ШЕСТИЧЛЕННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

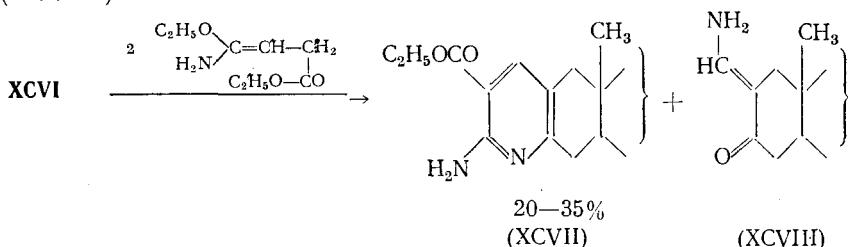
1. Пиридино- и хинолиностероиды

При кипячении этанольного раствора 2-оксиметилендигидротестостерона и его 17 α -метилпроизводного с цианацетамидом в присутствии триэтиламина получаются соответствующие стероид-(3,2-b)-5'-цианопиридоны-6' (XCIPI)⁷³. Для этого превращения необходим триэтиламин, потому что при его замене на этилат натрия реакция не идет, а в присутствии пиперидина получается лишь 2-пиперидинометилен-3-кетопроизводное (XCIIV). В отсутствие катализатора и растворителя при 180° неожиданно образуется пиридонкарбоксамидное производное (XCV)⁷³:

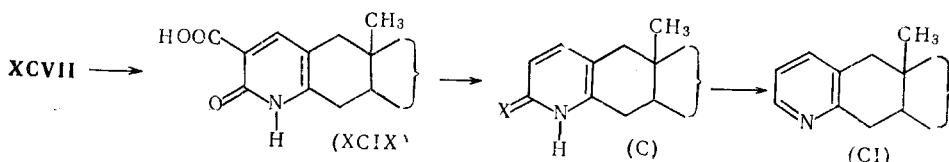


где для а $X=O$; для б $X=S$; $R=H, CH_3$.

Конденсация **XCVI** с циантиоацетамидом в метаноле протекает аналогично как с триэтиламином, так и с пиперидином, с образованием тиопирилонов (**XCVII** б) с хорошим выходом. Указанная конденсация не протекает при наличии Δ^4 -двойной связи, хотя эти же Δ^4 -соединения хорошо конденсируются с амидами малоновой кислоты или этиловым эфиром 3-амино-3-этоксиакриловой кислоты с образованием пиридиновых производных (**XCVII**)⁷⁴. В качестве побочных продуктов при этом образуются значительные количества 2-аминометиленпроизводных (**XCVIII**):



Для доказательства строения продукты (**XCVII**) были гидролизованы в пиридонкарбоксипроизводные (**XCIX**), которые при 300° в вакууме декарбоксилировались в пиридоны (С, а). Последние с пятисернистым фосфором превращались в тиопиридоны (С, б), получаемые также конденсацией (**XCVI**) с циантиоацетамидом. Наконец, обработкой диметилсульфатом в водно-метанольном растворе гидроокиси калия с последующей десульфуризацией над никелем Ренея получали незамещенные пиридины (С!)⁷³.

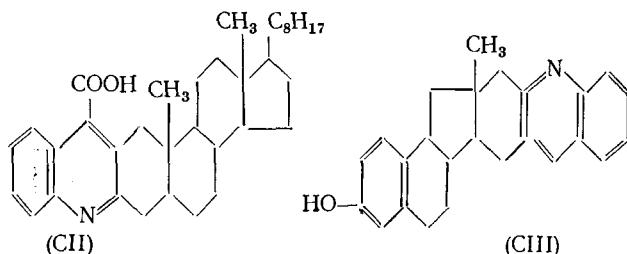


для а $X=O$; для б $X=S$.

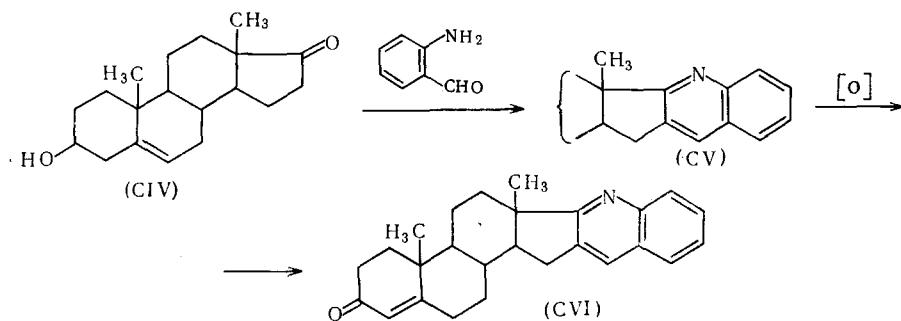
Соединения класса пиридостероидов при биологических испытаниях показали благоприятное соотношение активностей, хотя в значительно более слабой степени, чем тестостеронпропионат⁷³.

Очевидно, первыми синтетическими представителями хинолиносте-

роидов являются холестано-(3,2-*b*)-4'-карбоксихинолин (СII), эстроно-(17,16-*b*)-4'-карбоксихинолин (СIII) и продукты их декарбоксилирования⁷⁵, полученные конденсацией соответствующих стероидкетонов с изатином по реакции Пфитцингера. Было найдено⁷⁵, что натриевые и калиевые соли этих кислот обладают сильной гемолитической активностью:

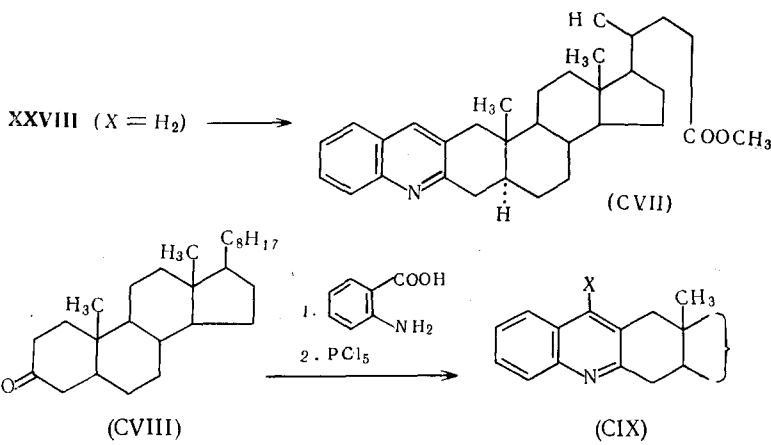


Для получения стероидхинолинов была с успехом применена и реакция Фридлендера. Например, конденсацией Δ^5 -андростенол-3 β -она-17 (CIV) с *o*-аминобензальдегидом в основной среде с выходом 90% был получен андростано-(17, 16-*b*)-хинолин (CV)⁷⁶, гладко окисляющийся по Оппенауэру в α, β -ненасыщенный кетон (CVI). Хинолин (CV) был получен также встречным синтезом из CIV по реакции Пфитцингера⁷⁶:



Аналогичные превращения были проведены в ряду 5,6-дигидропроизводных исходных стероидов⁷⁶.

На основе метилового эфира 3-кетохолановой кислоты получен этим же путем метиловый эфир (CVII)⁶.



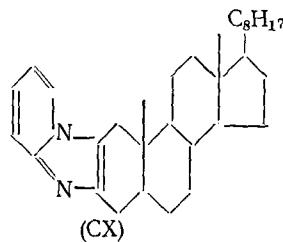
для (CVIII) $X=OH$; для (CIX) $X=Cl$.

При нагревании холестанона-3 с *o*-аминобензойной кислотой был синтезирован 4'-оксихинолин (CVIII), который при взаимодействии с пятихлористым фосфором или хлорокисью фосфора превращается в 4'-хлорпроизводное (CIX)⁶.

Однако безуспешными оказались попытки сконденсировать ненасыщенные кетоны (холестенон, тестостерон) с изатином⁷⁵, а также не удалось получить хинолино-(3,4-*b*)-стериоиды на основе 2,2-диметилхолестанона даже в жестких условиях⁷⁶.

Поглощение хинолиностериоидов в УФ области аналогично таковой у 1,2,3,4-тетрагидроакридина и 2,3-цикlopентанохинолина. Однако в случае цикlopентанохинолинов типа (CV), в результате повышенного напряжения цикла, наблюдается слабый гипсохромный сдвиг мультиплетного поглощения в области 305—320 $\text{m}\mu$ ⁷⁶.

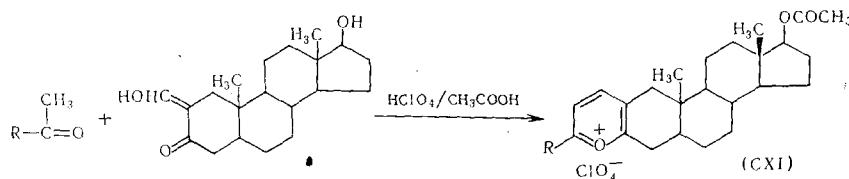
При обработке 2 α -бром- или 2 α -пиридино-3-кетостериоидов хлоргидратом гидроксиламина в пиридиновом растворе получаются стериоидные соединения типа (CX), содержащие имидазо-(1,2-*a*)-пиридиновые циклы⁷⁷.



2. Производные стероидопирилия

В последние годы пирилиевые соли привлекают внимание многих исследователей благодаря высокой реакционной способности пирилиевого катиона и возможности превращения его в различные ароматические и гетероциклические соединения⁷⁸. Среди различных методов синтеза солей пирилия привлекает своей простотой метод кислотной конденсации β -дикарбонильных соединений с метил- и метиленкетонами. Доступные циклические оксиметиленкетоны, легко получаемые из циклоалканонов, при конденсации с кетонами в присутствии хлорной кислоты образуют с хорошим выходом пирилиевые соли^{79, 80}.

Было показано^{81, 82}, что стериоидные оксиметиленкетоны также являются весьма удобными исходными веществами для получения стериоидных соединений с конденсированным пирилиевым кольцом:

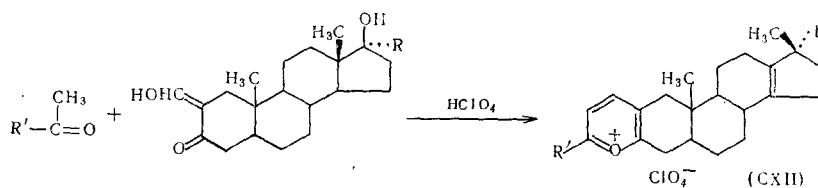


При кратковременном нагревании на водяной бане смеси 2-оксиметилендигидротестостерона с избытком алифатических, жирноароматических или гетероциклических метилкетонов в ледяной уксусной кислоте в присутствии эквимолекулярных количеств 70%-ной хлорной кислоты образуются перхлораты 6'-замещенного 17-ацетоксистано-(3,2-*b*)-пирилия (CXI)⁸².

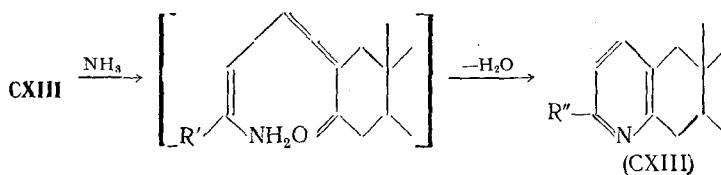
При облучении УФ светом, а также в растворах, перхлораты стеронд-пирилия обладают сильной флюoresценцией.

В условиях реакции вторичная гидроксильная группа исходного оксиметиленкетона ацетилируется.

Ряд пирилиевых производных был получен также на основе 2-оксиметилен-17 α -метил-⁸¹ и 2-оксиметилен-17 α -этилдигидротестостерона⁸². В этом случае, как и следовало ожидать, образование солей пирилия сопровождается отщеплением 17 β -третичного гидроксила с перегруппировкой Вагнера — Мейервейна. Поэтому реакцию указанных оксиметиленкетонов с кетонами в присутствии хлорной кислоты можно, очевидно, представить следующей схемой:



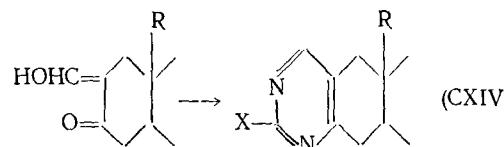
Образующиеся перхлораты 6'-замещенного 17 α -алкил-17 β -метиландрост- Δ^{13} -ено-(3,2-*b*)-пирилия (XII), аналогично другим солям пирилия, гладко реагируют с аммиаком, образуя с высоким выходом соответствующие 6'-замещенные стероидо-(3,2-*b*)-пиридины (XIII). Синтез простейших производных этого класса известными путями является довольно сложным и многостадийным⁷³ (см. стр. 69):



3. Пиримидиностероиды

Вследствие того, что многие соединения пиримидинового ряда являются физиологически-активными веществами, были предприняты попытки синтезировать конденсированные пиримидиностероиды.

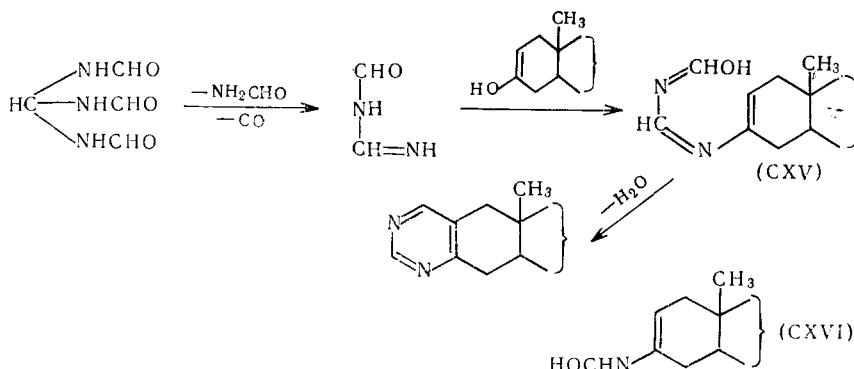
Различные пиримидиновые основания в стероидном ряду были получены хорошо изученной реакцией конденсации 2-оксиметилен-5 α -андростанонов-3 с гуанидином, мочевиной и тиомочевиной³². Таким путем были получены 2'-амино-, 2'-окси- и 2'-меркаптоандростано-(3,2-*d*)-пиридины (XIV). Меркаптолпроизводное при обработке никелем Ренея гладко превращается в незамещенное производное (XIV, X=H)³².



где R=H, CH₃; X=H, HO, SH, NH₂.

Немалый интерес представляет также способ синтеза пиримидинов обработкой кетонов *tris*-формиламинометаном в формамиде⁸³. Так были получены незамещенные у C₂' пиримидины, идентичные продуктам, полученным вышеописанным способом (XIV, X=H).

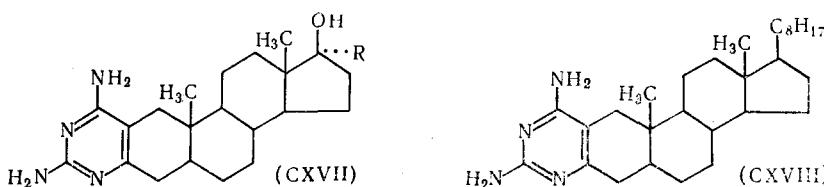
Первой стадией реакции является, очевидно, образование формамидина или формилформамидина, который далее циклизуется с образованием пиримидинового производного по схеме ⁸⁴:



Промежуточное соединение (CXV) может также частично разлагаться с отщеплением формамида и образованием побочного продукта (CXVI).

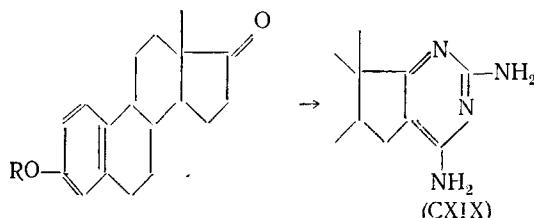
Однако получение пиридинов этим путем протекает с низкими выходами. Лучшие результаты получаются при взаимодействии стерондных оксиметиленкетонов с формамидином или другими амидинами^{25, 65, 85}. Реакцию проводят при продолжительном (4—27 часа) кипячении спиртового раствора оксиметиленкетона, хлоргидрата амидина и основания (гидроокиси калия, этилат натрия, триэтиламин).

Недавно был также предложен способ синтеза 2',6'-диаминостероидо-(3,2-d)- и -(17, 16-d)-пириимидинов⁸⁶ на основе ранее разработанной конденсации кетонов с цианогуанидином⁸⁷. Таким путем на основе тестостерона, и его дигидро- и 17 α -метил-дигидропроизводных, а также холестанона-3, получены соответствующие андростано- и холестанопириимидины (CXVII) и (CXVIII):



где $R = H, CH_3$.

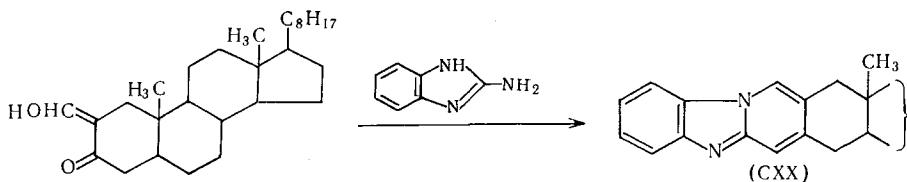
Аналогичные результаты получаются и с 17-кетостероидами⁸⁶. Эстрон и его метиловый эфир превращаются в $\Delta^{1,3,5(10)}$ -эстратриеноло-3-(17,16-*d*)-2',6'-диаминопиримидины (CIXI):



где $R = H, CH_3$.

Все полученные диаминопиримидины обладают антибактериальной активностью против некоторых грамположительных микроорганизмов⁸⁶, в частности, против *Staphylococcus aureus*.

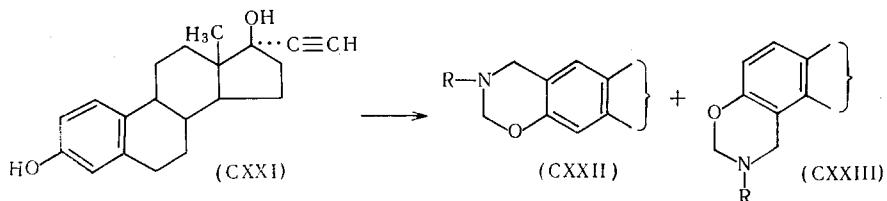
Интересное конденсированное гетероциклическое соединение (CXX) было синтезировано при конденсации 2-оксиметиленхолестанона-3 с 2-аминобензимидазолом по схеме⁶:



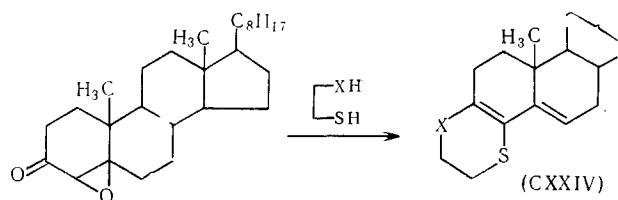
4. Дигидрооксазиностероиды

Как было показано ранее⁸⁸, дигидро-*m*-оксазины проявляют специфическую противоопухолевую активность и, в отличие от других карциностатических агентов, лишены токсичности. В связи с этим были проведены исследования по получению дигидрооксазиностероидов.

Конденсацией 17 α -этинилэстрадиола (CXXI) с формальдегидом и первичными аминами получается смесь двух изомерных оксазинов (CXXII) и (CXXIII), легко разделяющихся хроматографически⁸⁹. Из полученных препаратов хорошим противоопухолевым агентом оказался оксазин (CXXIII, R=циклогексил). Все полученные соединения в больших дозах обладают эстрогенным действием:



При взаимодействии 4 β ,5 β -эпокси-5 α -холестанона-3 с β -меркаптоэтанолом в диоксане в присутствии полифосфорной кислоты с выходом 78% образуется Δ^3 ,5-холестадиено-(3,4-*b*)-оксатиан (CXXIV, X=O), а при взаимодействии с этандитиолом получается дитиан (CXXIV, X=S)^{90, 91}. Оксатиан (CXXIV, X=O) можно в какой-то мере рассматривать как сернистый аналог дигидрооксазинов типа (CXXIII):



Приведенные в настоящем обзоре данные показывают, что бурно развивающиеся в последнее время исследования по химии гетероциклических производных стероидов представляют определенный интерес для химии стероидов в целом. Можно надеяться, что дальнейшее развитие работ в этом направлении позволит синтезировать новые биологически активные соединения, которые, очевидно, найдут применение в качестве лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. S. Julia, C. Moutonnier, Bull. Soc. Chim. France, **1964**, 979.
2. S. Julia, C. Moutonnier, Там же, **1964**, 321.
3. Л. Физер, М. Физер, Стероиды, «Мир», М., 1964, стр. 834—917.
4. F. C. Uhle, J. Am. Chem. Soc., **75**, 2280 (1953).
5. T. C. Miller, R. G. Christiansen, J. Org. Chem., **29**, 3612 (1964).
6. H. Antaki, V. Petrov, J. Chem. Soc., **1951**, 901.
7. E. G. Corey, W. R. Hertler, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2903 (1958).
8. P. Buchschacher, J. Kalvoda, D. Arigoni, O. Jeger, Там же, **80**, 2905 (1958).
9. K. Schreiber, H. Rönsch, Tetrahedron, **21**, 645 (1965).
10. M. M. Janot, Q. Khuong-Huu, R. Goutarel, C. r., **254**, 1326 (1962).
11. Q. Khuong-Huu, J. Yassi, R. Goutarel, Bull. Soc. Chim. France, **1963**, 2486.
12. M. M. Janot, Q. Khuong-Huu, J. Yassi, R. Goutarel, Там же, **1964**, 787.
13. R. Goutarel, Там же, **1964**, 1665.
14. G. Adam, K. Schreiber, Angew. Chem., **76**, 752 (1964).
15. E. W. Cantrall, R. B. Conrow, S. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., **86**, 2943 (1964).
16. S. Echwenk, B. Whitman, Там же, **59**, 949 (1937).
17. E. W. Warnhoff, P. Na Nonggai, J. Org. Chem., **27**, 1186 (1962).
18. Ban Yoshio, Sato Yasuhiko, Chem. Pharm. Bull., **13**, 1073 (1965).
19. M. G. Lester, V. Petrov, O. Stephenson, Tetrahedron, **21**, 1761 (1965).
20. K. Ponsold, H. Groh, Ber., **98**, 1009 (1965).
21. K. Ponsold, B. Häfner, Ber., **98**, 1487 (1965).
22. K. v. Auwers, Th. Bahr, E. Frese, Ann., **441**, 34 (1925).
23. R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, R. G. Christiansen, A. L. Beyler, G. O. Potts, A. Arnold, J. Org. Chem., **26**, 279 (1961).
24. L. Claisen, Ber., **42**, 59 (1909).
25. J. A. Zderic, O. Halpern, H. Carpio, A. Ruiz, D. C. Limon, L. Magaña, H. Jimenez, A. Bowers, H. J. Ringold, Chem. a. Ind., **1960**, 1625.
26. F. Winternitz, C. Menou, E. Arnal, Bull. Soc. Chim. France, **1960**, 505.
27. W. S. Johnson, W. E. Shelberg, J. Am. Chem. Soc., **67**, 1745 (1945).
28. A. G. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Ackerman, D. F. Page, F. W. Dean, D. K. Phillips, G. O. Potts, A. Arnold, A. L. Beyler, R. O. Clinton, J. Med. Chem., **6**, 1 (1963).
29. E. Caspi, D. M. Piatak, Chem. a. Ind., **1962**, 1984.
30. E. Caspi, D. M. Piatak, Canad. J. Chem., **41**, 2294 (1963).
31. D. Burn, G. Cooley, J. W. Ducker, B. Ellis, D. N. Kirk, V. Petrov, Tetrahedron Letters, **1964**, 733.
32. P. de Ruggieri, C. Landolfi, D. Chiaramonti, Gazz. Chim. Ital., **92**, 768 (1962).
33. A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann и др., J. Med. Chem., **6**, 1 (1963).
34. Л. И. Климова, Н. Н. Суворов, ЖХХ, **34**, 1357 (1964).
35. Shunsaku Noguchi, Masayuki Imanishi, Katsura Morita, Chem. Pharm. Bull., **12**, 1189 (1964).
36. A. Quillico, R. Fusco, Gazz. Chim. Ital., **67**, 589 (1937).
37. W. Fritsch, G. Seidl, H. Ruschig, Lieb. Ann., **677**, 139 (1964).
38. U. Stache, W. Fritsch, H. Ruschig, Там же, **685**, 228 (1965).
39. L. Ruzicka, P. A. Plattner, Heyl. Chim. Acta, **21**, 1717 (1938).
40. R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, A. L. Beyler, G. O. Potts, A. Arnold, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1513 (1959).
41. H. J. Ringold, E. Batres, O. Halpern, E. Necochea, Там же, **81**, 427 (1959).
42. R. O. Clinton, R. L. Clarke, F. W. Stonner, D. K. Phillips, K. F. Jennings, A. J. Manson, Chem. a. Ind., **1961**, 2099.
43. R. O. Clinton, R. L. Clarke, F. W. Stonner, A. J. Manson, K. F. Jennings, D. K. Phillips, J. Org. Chem., **27**, 2800 (1962).
44. D. K. Phillips, A. J. Manson, Там же, **28**, 2886 (1963).
45. K. v. Auwers, W. Schmidt, Ber., **58**, 528 (1925).
46. R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. H. Ackerman, D. F. Page, J. W. Dean, W. B. Dickinson, C. Carabateas, J. Am. Chem. Soc., **83**, 1478 (1961).
47. R. Hirschmann, N. G. Steinberg, P. Buchschacher, J. H. Fried, G. J. Kent, M. Tishler, Там же, **85**, 120 (1963).

48. J. H. Fried, H. Mrozik, G. E. Arth, T. S. Bry, N. G. Steinberg, M. Tishler, R. Hirschmann, S. L. Steelman, Там же, **85**, 236 (1963).
49. R. Hirschmann, P. Buchschacher, N. G. Steinberg, J. H. Fried, R. Ellis, G. J. Kent, M. Tishler, Там же, **86**, 1520 (1964).
50. R. Hirschmann, N. G. Steinberg, E. F. Schoenewaldt, W. J. Paleveda, M. Tishler, *J. Med. Chem.*, **7**, 352 (1964).
51. R. M. Dodson, *Am. Pat.*, 2 937 168 (1960); C. A., **55**, 2745 (1961).
52. Katsura Morita, Shunsaku Noguchi, Kentaro Hiraga, Toyokazu Kishi, Hayao Nawa, Takuichi Miki, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 144 (1963).
53. W. R. Benn, R. M. Dodson, *J. Org. Chem.*, **29**, 1142 (1964).
54. P. de Ruggieri, C. Gandolfi, D. Chiaramonti, *Gazz. Chim. Ital.*, **93**, 269, 289 (1963).
55. A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta*, **27**, 1803 (1944).
56. J. A. Moore, W. F. Holton, E. L. Wittle, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 390 (1962).
57. J. A. Moore, L. J. Pandya, *J. Org. Chem.*, **29**, 336 (1964).
58. R. E. Schaub, J. H. van den Hende, M. J. Weiss, Там же, **30**, 2234 (1965).
59. R. Scaky, *Gazz. Chim. Ital.*, **92**, 561 (1962).
60. T. L. Patton, L. Domachowski, *Arch. Biochem. Biophys.*, **101**, 181 (1963).
61. T. Komeno, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 672 (1960).
62. K. Takeda, T. Komeno, S. Ishihara, Там же, **11**, 500 (1963).
63. K. Takeda, T. Komeno, S. Ishihara, Там же, **12**, 1433 (1964).
64. Органические реакции, сб. 6, ИЛ, М., 1953, стр. 301.
65. J. A. Zderic, H. Capiro, A. Ruiz, D. Chavez, J. Limon, F. King, H. J. Ringold, *J. Med. Chem.*, **6**, 195 (1963).
66. N. J. Doorenbos, C. P. Dorn, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 271 (1961).
67. K. Takeda, T. Komeno, *Chem. Pharm. Bull.*, **8**, 468 (1960).
68. K. Takeda, T. Komeno, J. Kawahami, S. Ishihara, H. Kadokawa, H. Tokura, H. Itani, *Tetrahedron*, **21**, 329 (1965).
69. I. Kitagawa, I. Ueda, T. Kawasaki, E. Mosettig, *J. Org. Chem.*, **28**, 2228 (1963).
70. I. Kitagawa, I. Sato, Там же, **29**, 339 (1964).
71. G. Nathansohn, E. Testa, N. di Mola, *Experientia*, **18**, 57 (1962).
72. F. W. Heyl, M. E. Herr, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 1918 (1953).
73. Masao Shimizu, Genkichi Ohta, Katsujiro Ueno, Toshio Takegoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 77 (1964).
74. A. Dornow, E. Neuse, *Ber.*, **84**, 296 (1951).
75. Hg. Ph. Buu-Hoi, P. Gagniant, *Ber.*, **77**, 118 (1944).
76. A. Hassner, M. G. Haddadin, *J. Org. Chem.*, **27**, 1911 (1962).
77. L. Caglioti, G. Cainelli, A. Selva, *Gazz. Chim. Ital.*, **94**, 485 (1964).
78. K. Dimroth, *Angew. Chem.*, **72**, 331 (1960).
79. Г. Н. Дорофеенко, Г. И. Жунгиету, *ЖОХ*, **35**, 589 (1965).
80. Г. Н. Дорофеенко, Г. В. Лазурьевский, Г. И. Жунгиету, *ДАН*, **161**, 355 (1965).
81. Г. И. Жунгиету, Г. Н. Дорофеенко, Г. В. Лазурьевский, *ДАН*, **163**, 372 (1965).
82. Г. И. Жунгиету, Л. Н. Воловельский, Г. Н. Дорофеенко, Г. В. Лазурьевский, *Химия природы. соед.*, **1965**, 318.
83. H. Bredereck, R. Gompper, B. Geiger, *Ber.*, **93**, 1402 (1960).
84. H. Bredereck, R. Gompper, H. G. Schuch, G. Thelig, *Angew. Chem.*, **71**, 753 (1959).
85. J. H. Ackerman, G. O. Potts, A. L. Beyler, R. O. Clinton, *J. Med. Chem.*, **7**, 238 (1964).
86. L. L. Smith, D. M. Teller, Th. Foell, *J. Med. Chem.*, **6**, 330 (1963).
87. J. de Graw, L. Goodman, B. Weinstein, B. R. Baker, *J. Org. Chem.*, **27**, 576 (1962).
88. M. E. Kuehne, E. G. Koporka, *J. Med. Pharm. Bull.*, **5**, 257 (1962).
89. M. E. Kuehne, E. G. Koporka, B. E. Lambert, Там же, **5**, 281 (1962).
90. M. Tomoeda, M. Ishizaki, H. Kobayashi, S. Kanatomo, T. Koga, M. Inuzuka, T. Furuta, *Tetrahedron*, **21**, 733 (1965).
91. L. F. Fieser, Ching Juan, Toshio Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 1996 (1960).