

АКАДЕМИЯ НАУК СССР

# У С П Е Х И Х И М И И

ВЫПУСК 5

МАЙ — 1967 г.

ТОМ XXXVI

МОСКВА

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1932 ГОДУ  
ВЫХОДИТ 12 РАЗ В ГОД

УДК 547.92

## ПРОИЗВОДНЫЕ СТЕРОИДОВ С КОНДЕНСИРОВАННЫМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

*A. A. Axrem и Ю. А. Титов*

### ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |     |
|---|-----|
| 1. Введение   | 745 |
| 2. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом                           | 746 |
| 3. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами                          | 751 |
| 4. Пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами                          | 763 |
| 5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом                          | 764 |
| 6. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами                         | 765 |
| 7. Конденсированные гетероциклические системы с несколькими гетероатомами | 771 |

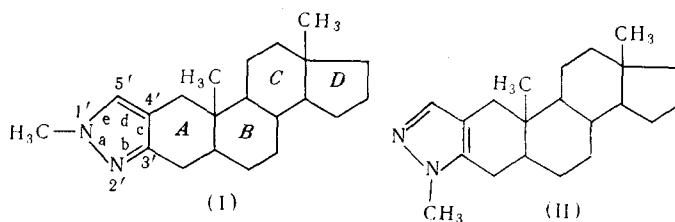
### 1. Введение

Изучение структурной модификации стероидных соединений, размах которого не имеет себе равных в любой другой области медицинской химии, ставит своей целью поиски более активных и более специфичных стероидных лекарственных препаратов, лишенных вредного побочного действия. Особое место среди многих известных ныне аналогов стероидов занимают гетероциклические производные, синтез которых связан с надеждами получить соединения, обладающие вместо обычного гормонального действия совершенно иными видами физиологической активности — анаболической, антивоспалительной, гипотензивной, противоопухолевой и т. д.

Гетероциклические производные стероидов можно разделить на две группы, первая из которых включает соединения, содержащие гетероатом в составе циклопентанопергидрофенантренового скелета, а вторая — стероиды с нормальным углеродным скелетом и тем или иным способом связанными с ним гетероциклическими заместителями. В данном обзоре рассмотрены стероиды второй группы, содержащие гетероциклические системы с атомами N и S, конденсированные со стероидным скелетом и имеющие с ним не менее двух общих атомов C. По этому вопросу опубликовано лишь два небольших обзора<sup>1,2</sup>, недостаточно отражающие накопленный экспериментальный материал.

Общепринятой номенклатуры гетероциклических производных стероидов в настоящее время не существует. Обычно применяется упрощенная номенклатура с учетом стероидной природы соединений. по-

скольку рациональная номенклатура конденсированных гетероциклических систем гораздо сложнее. При этом, однако, различные авторы принимают за основу или стероидный скелет, или гетероциклическое кольцо. Так, соединение (I) называется либо [3,2-c]-пиразолоандростаном (как в данном обзоре), либо пиразоло-[3,2-c]-андростаном, либо, наконец, андростано-[3,2-c]-пиразолом. Помимо индекса связи, взаимное расположение стероидного скелета и гетероцикла может обозначаться также номерами атомов; по этой системе соединение (I) может быть названо пиразоло-[3', 4'-3,2]-андростаном. Имеются расхождения и в более мелких деталях номенклатуры. Например, в итальянской литературе соединение (I) называется как производное 1-метил-[3,2-c]-пиразолоандростана, а соединение (II) — как производное 1'-метил-[2,3-d]-пиразолоандростана<sup>2</sup>; в то же время большинство авторов сохраняет для I и II одно и то же обозначение скелета, называя II как производное 2'-метил-[3,2-c]-пиразолоандростана:

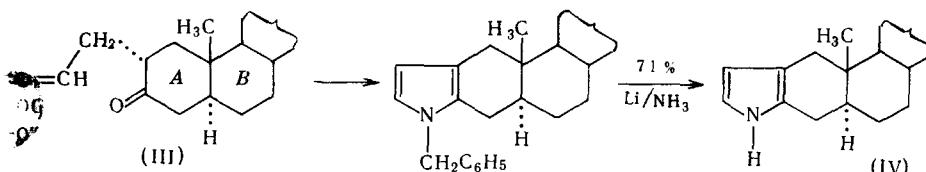


Принятая в данном обзоре система нумерации гетероциклов отражена в табл. 1, в которой собраны типы гетероциклических производных стероидов, известные в настоящее время\*.

## 2. Пятивленные гетероциклы с одним гетероатомом

В этом разделе рассмотрены стероидные производные пиррола, индола, тиофена и сelenофена.

Стероиды, содержащие *пиррольное кольцо*, могут быть получены самыми различными методами. Так, например, известно три пути синтеза [3,2-b]-пирролостероидов. Первый из них заключается в циклизации по Кнорру  $\gamma$ -кетоальдегидов ряда андростана (III) с бензиламином; образующиеся при этом 1'-бензилпирролостероиды при восстановительном дебензилировании приводят к незамещенным [3,2-b]-пирролоандростанам (IV)<sup>6</sup>:



Конденсация 3-кетостероидов ряда холестана с этилоксиминоацето-ацетатом в присутствии цинка в уксусной кислоте позволяет получить [3,2-b]-пирролостероиды типа (V; R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) \*\*. Наконец,

\* В обзор не включены стероидные алкалоиды группы конессина, содержащие пиррольное кольцо, и группы соланидина, содержащие систему хинолизина, поскольку химия их подробно рассмотрена в соответствующих монографиях<sup>3-5</sup>.

\*\* Тем же методом из 17-кетостероидов были получены с небольшим выходом производные 4'-метил-5'-карбэтокси-[17,16-b]-пирролоандростана<sup>7</sup>.

ТАБЛИЦА 1  
Типы гетероциклических производных стероидов

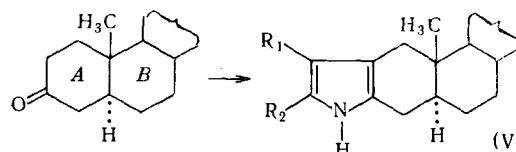
| Название и формула гетероцикла                       | Атомы стероидного скелета, общие с конденсированным гетероциклом | Название и формула гетероцикла  | Атомы стероидного скелета, общие с конденсированным гетероциклом              |                                      |  |           |
|--|--|---|---|--------------------------------------|--|-----------|
| <b>Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом</b>  |  |   |   |                                      |  |           |
| 1. Пиррол  |  | 1, 10, 9, 11-,<br>2, 3-, 3, 4, 5-*,<br>5, 10, 9-**,<br>6, 5, 10, 19-*,<br>16, 17-, 18, 13,<br>17, 20-*,<br>20, 21-* | 14. Пиридин   |                                      | 2, 3, 4, 5-***,<br>5, 6, 7, 8-**             |           |
| 2. Индол   |  | 2, 3-, 3, 4-  | 15. Пиримидин   |                                      | 2, 3-, 2, 3 ***,<br>16, 17-                  |           |
| 3. Тиофен  |  | 4, 5, 6-, 5, 10,<br>9-**  | 16. Хиноксалин  |                                      | 2, 3-, 3, 4-,<br>6, 7-, 17, 17a-,<br>20, 24- |           |
| 4. Селенофен   |  | 6, 5, 10, 19-*  | 17. 1,3-Оксазин   |                                      | 2, 3-**, 3, 4-**,<br>3, 4, 5-*               |           |
| <b>Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами</b> |  |   |   |                                      |  |           |
| 5. Пиразол   |  | 1, 2-**, 2, 3-,<br>3, 4-, 4, 5-**,<br>15, 16-, 16, 17-,<br>16, 17-**,<br>20, 21-                                    | 18. Морфолин  |                                      | 3, 4-**                                      |           |
| 6. Имидазол  |  | 20, 21-   | 19. 1,3-Тиазин  |                                      | 1, 9, 10-**,<br>5, 10, 9-**                  |           |
| 7. Оксазол   |  | 9, 11-*,<br>20, 21-**   | 20. 1,4-Тиазин  |                                      | 2, 3-**                                      |           |
| 8. Изоксазол   |  | 2, 3-, 2, 3-**,<br>3, 5, 6-, 6, 7-,<br>16, 17-, 16,<br>17-**  | 21. 1,4-Оксатиан  |                                      | 2, 3-**, 3, 4-**                             |           |
| 9. Тиазол  |  | 2, 3-, 9, 11-**,<br>11, 12-, 16, 17-,<br>20, 21-, 22, 23-,  | 22. 1,4-Дитиан  |                                      | 3, 4-**                                      |           |
| 10. Изотиазол  |  | 16, 17-, 16,<br>17-**   | <b>Семичленные гетероциклы ***</b>  |                                      |  |           |
| <b>Пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами</b> |  |   |   | 23. 1, 2-Диазепин                    |  | 16, 17-** |
| 11. Триназол   |  | 2, 3-,  | <b>Конденсированные гетероциклические системы с несколькими гетероатомами</b> |                                      |  |           |
| <b>Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом</b> |  |   |   | 24. 1, 2-Диазабицикло-[3,2,0]-гептан |  | 16, 17-*  |
| 12. Пиридин  |  | 2, 3-, 4, 5, 6-,  | 25. 1, 9, 11-Триаза-флуорен   |                                      | 2, 3-  |           |
| 13. Хинолин  |  | 2, 3-, 16, 17-  | 26. Птеридин  |                                      | 3, 4-  |           |

\* Полностью гидрированная гетероциклическая система.

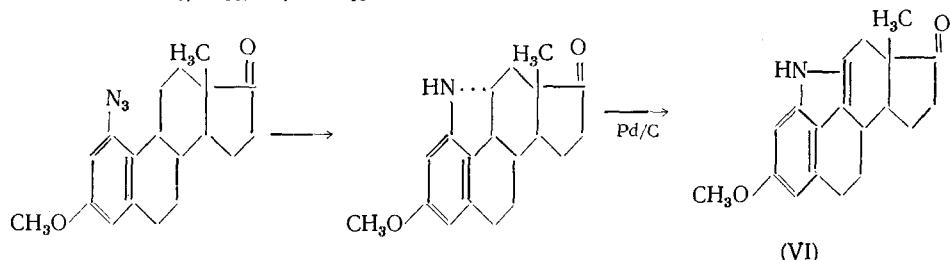
\*\* Частично гидрированная гетероциклическая система.

\*\*\* Рассмотрены совместно с конденсированными гетероциклическими системами в разделе 7.

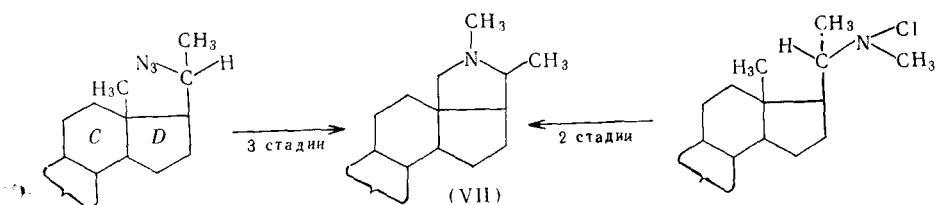
в патентной литературе<sup>8</sup> описан третий метод синтеза таких соединений путем реакции 3-кетостероидов ряда андростана с  $\alpha$ -аминоальдегидами или  $\alpha$ -аминокетонами общей формулы  $R_2CH(NH_2)COR_1$ , где  $R_1$  и  $R_2$  — водород или низший алкил. Реакция происходит в этаноле под действием металлического натрия и приводит к соответствующим [3,2-*b*]-пирроло-андростанам типа (V):



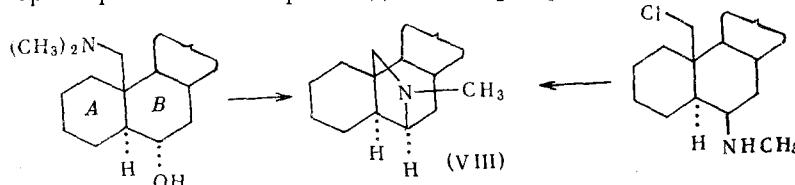
Одним из методов синтеза частично или полностью восстановленных пирролостероидов является термическая или фотохимическая циклизация азидопроизводных. Так, метиловый эфир 1-азидоэстрона при нагревании в *n*-гексадекане образует 1,11 $\alpha$ -иминопроизводное; дегидрирование последнего приводит к соединению (VI), которое можно рассматривать как производное пиррола, имеющего со стероидным скелетом общий атомы C<sub>1</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>9</sub> и C<sub>11</sub><sup>9</sup>:



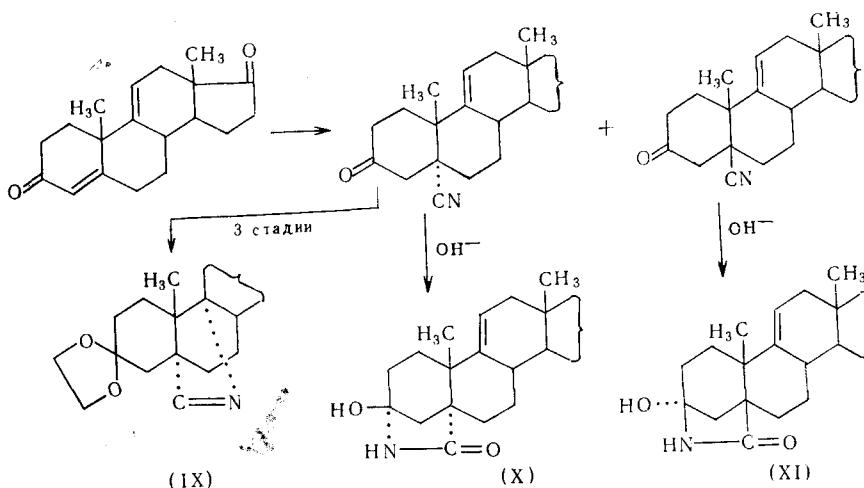
Производные 1'-метилпирролидиностероидов (VII) также могут быть получены путем фотолиза 20 $\beta$ -азидостероидов с последующим восстановлением LiAlH<sub>4</sub> и N-метилированием<sup>10</sup>. Другой метод синтеза таких соединений исходит из 20 $\alpha$ -(N-хлор-N-метиламино)-стериодов, которые превращаются в VII путем фотолиза в кислой среде с последующей циклизацией под действием оснований<sup>11-14</sup>:



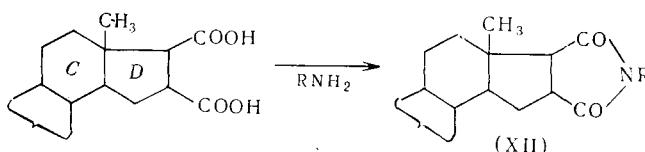
Пирролидиновые производные типа (VIII) также получаются двумя путями — при последовательной обработке 6 $\alpha$ -окси-19-диметиламиностериодов  $CH_3C_6H_4COCl$ , KI и LiAlH<sub>4</sub><sup>15</sup> и при действии щелочей на 19-хлор-6 $\beta$ -метиламиностериоиды, образующиеся, в свою очередь, при фотолизе 6 $\beta$ -хлорметиламиноизвестинов в H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>16</sup>:



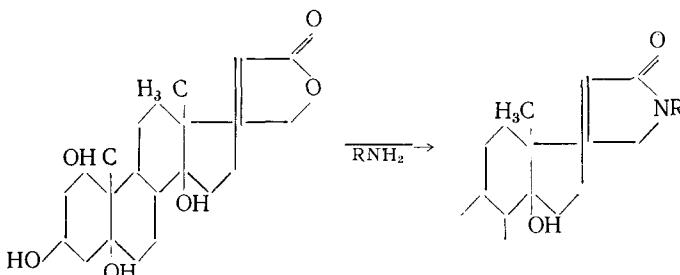
Производные [3,4,5-*bc*]-пирролидиностероидов (X) и (XI) образуются при циклизации щелочами 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -цианостероидов, являющихся продуктами присоединения HCN к  $\Delta^4$ -3-кетостероидам<sup>17, 18</sup>. При наличии в исходном стероиде  $\Delta^{9(11)}$ -связи (как на приведенном примере) защита кетогруппы 5-цианостероида этиленкеталем, восстановление цианогруппы  $\text{LiAlH}_4$  в иминогруппу и циклизация под действием  $\text{Al}_2\text{O}_3$  приводит к [9,10,5-*bc*]-пирролидиностероиду (IX)<sup>17</sup>:



Циклические имиды 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -дикарбоксистероидов (XII; R=H, алкил,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ) являются производными [16,17-*c*]-пирролидиноандростана. Эти соединения активны как антиэпилептические агенты и депрессанты центральной нервной системы<sup>19</sup>:

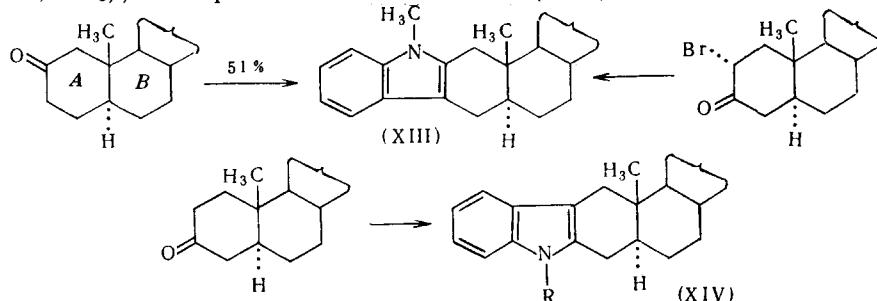


К пирролостероидам можно отнести также продукты взаимодействия строфантидина с первичными и вторичными аминами; эти соединения не только сохраняют исходную кардиотоническую активность строфантидина, но, в отличие от него, активны и при оральном введении<sup>20-22</sup>:

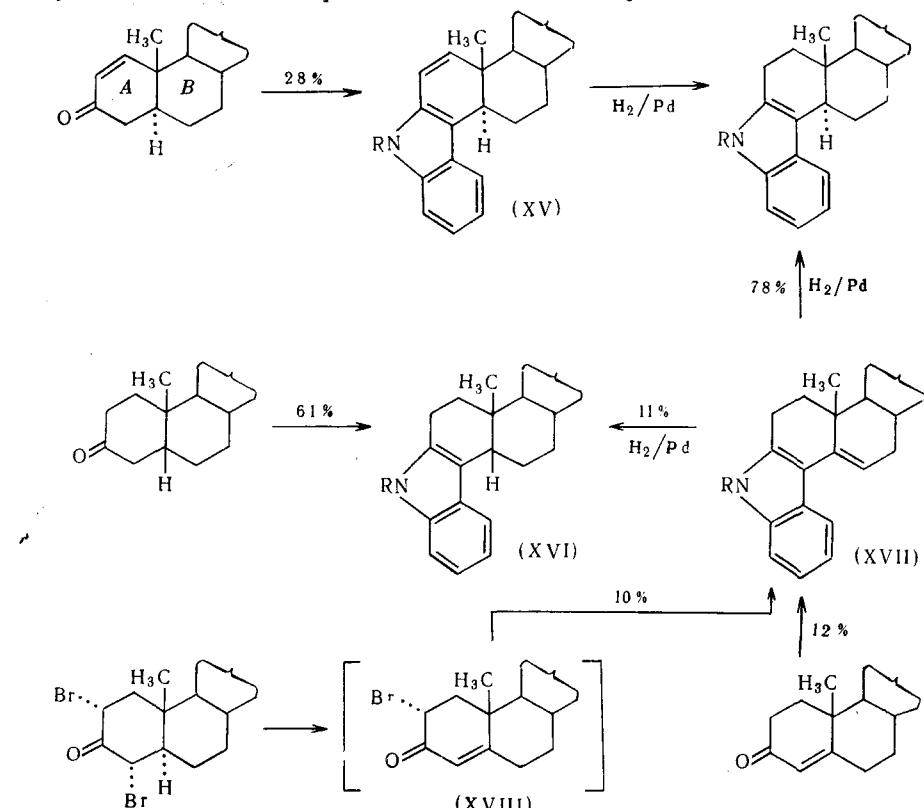


Производные индола, сконденсированные со стероидным скелетом в положениях 2 и 3, образуются по двум методам. Первый из них — реакция Фишера с  $\alpha$ -метилфенилгидразином — в применении к 2-кетохолестану позволяет получить 1'-метил-[2,3-*b*]-индолохолестан (XIII). Тот же продукт был получен и вторым методом — при реакции 2 $\alpha$ -бромхолеста-

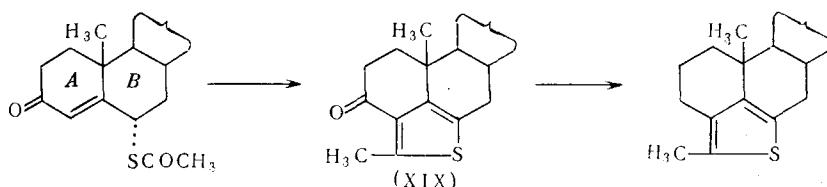
нона-3 с N-метиланилином<sup>23</sup>. Поскольку реакция Фишера обычно проходит в направлении енолизации исходных кетонов, 3-кето-5 $\alpha$ -стериоиды ряда холестана, холана и андростана при реакции с фенилгидразином или его  $\alpha$ -метилпроизводным образуют [3,2- $\beta$ ]-индолостероиды (XIV; R=H, CH<sub>3</sub>), изомерные соединениям типа (XIII)<sup>7, 8, 23-28</sup>:



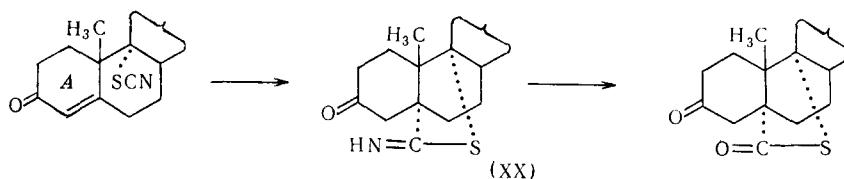
[3,4- $\beta$ ]-Индолостероиды (XV) — (XVII) образуются из 3-кето-5 $\beta$ -холестанов, а также  $\Delta^1$ -3-кето- и  $\Delta^4$ -3-кетохолестанов при реакции с фенилгидразином и его  $\alpha$ -метилпроизводным (выходы на схеме указаны для R=CH<sub>3</sub>)<sup>23-27</sup>. Каталитическое гидрирование  $\Delta^5$ -связи индолостероида (XVII) приводит к смеси 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -производных в отношении 7:1<sup>23</sup>; те же продукты получены встречным синтезом из других 3-кетостероидов. Соединение (XVII) образуется с небольшим выходом также при нагревании до 200° смеси 2 $\alpha$ , 4 $\alpha$ -дibромхолестанона-3 с диметиланилином<sup>28, 29</sup>. Механизм превращения, по-видимому, заключается в реакции промежуточно образующегося 2 $\alpha$ -бром- $\Delta^4$ -3-кетона (XVIII) с N-метиланилином, получающимся *in situ* при частичном деметилировании диметиланилина.



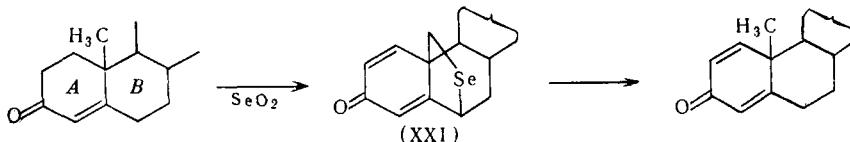
Стероидные производные [6,5,4-*bc*]-тиофена (XIX) образуются при хроматографировании  $\delta\alpha$ -тиоацетатов  $\Delta^4$ -3-кетостероидов рядов андростана, прегнана и холестана на щелочной  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . Восстановление соединений типа (XIX) по Хуан-Минлону дает не содержащие кетогруппы аналоги. Тиофеновые производные тестостерона и прогестерона лишены обычной гормональной активности<sup>30, 31</sup>:



Как восстановленные аналоги тиофена можно рассматривать также имидотиоэфиры (XX), образующиеся при электролитическом восстановлении  $9\alpha$ -тиоцианокортизола или его 17-кетоаналога. Гидролиз XX приводит к соответствующим тиолактонам<sup>17, 32</sup>:



При дегидрировании  $\Delta^4$ -3-кетостероидов двуокисью селена в качестве побочных продуктов образуются стероидные производные *селенофена* (XXI), которые при обработке никелем Ренея превращаются в  $\Delta^1, 4$ -3-кетостероиды<sup>33</sup>:



### 3. Пятивленные гетероциклы с двумя гетероатомами

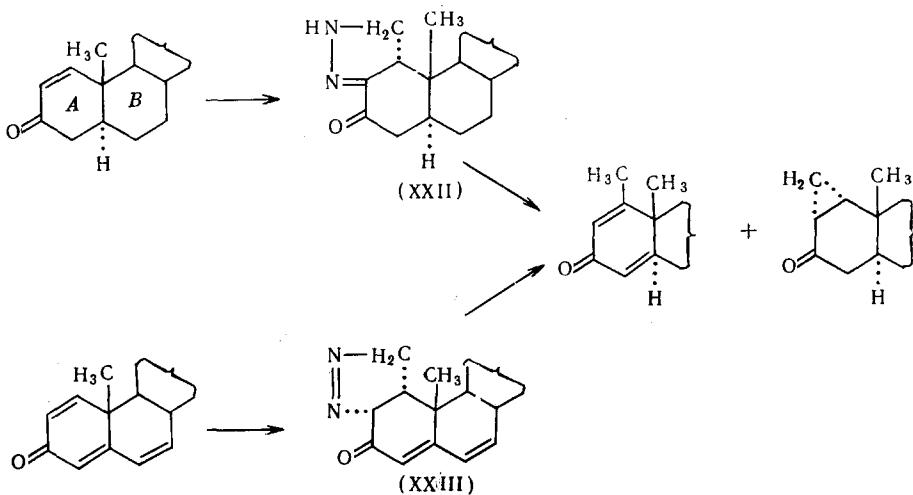
К этой группе гетероциклических производных стероидов можно отнести соединения, содержащие циклы пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола и изотиазола, а также циклические кетали меркаптоокси- и димеркарпостероидов.

Наибольшее практическое значение среди этих соединений имеют производные *пиразола*, что связано с их высокой физиологической активностью. Для получения стероидных производных пиразола в настоящее время применяются два основных метода. Первый из них состоит в присоединении диазосоединений к двойным C=C-связям непредельных кетонов и приводит к пиразолостероидам. Второй метод, позволяющий получить гетероароматические пиразолостероиды, заключается в действии производных гидразина на 1,3-дикарбонильные соединения стероидного ряда.

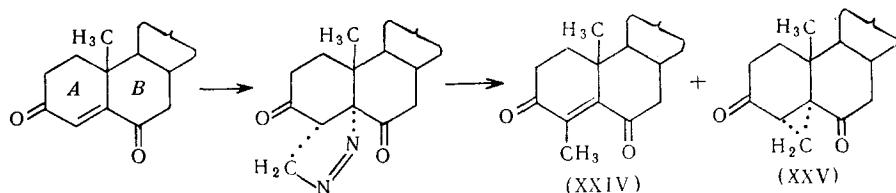
Присоединение диазоалканов и диазоуксусного эфира к непредельным стероидным кетонам протекает с высокими выходами (70—90%).

Полученные пиразолиностероиды самостоятельного значения в качестве физиологически активных соединений не имеют, а используются как полупродукты в синтезе алкилстериоидов.

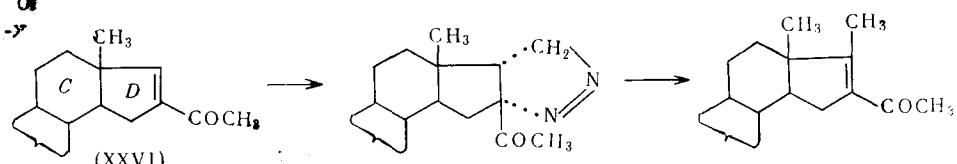
При реакции  $\Delta^1$ -3-кетостероидов андростанового и прегнанового ряда с диазометаном образуются  $\Delta^{2'}$ -пиразолиновые производные (XXII) <sup>34-39</sup>, а при реакции  $\Delta^{1,4,6}$ -3-кетостероидов — изомерные или  $\Delta^{1'}$ -производные (XXIII) <sup>35</sup>. Пиролиз или ацидолиз пиразолинов обоих типов приводит к смесям 1-метил- и 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -метиленпроизводных, соотношение которых зависит от условий реакции.



Действие диазометана на холестен-4-дион-3,6 приводит к пиразолину, при пиролитическом разложении которого образуется 4-метилпроизводное (XXIV), а при фотолизе — смесь равных количеств (XXIV) и 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -метиленпроизводного (XXV) <sup>40, 41</sup>:

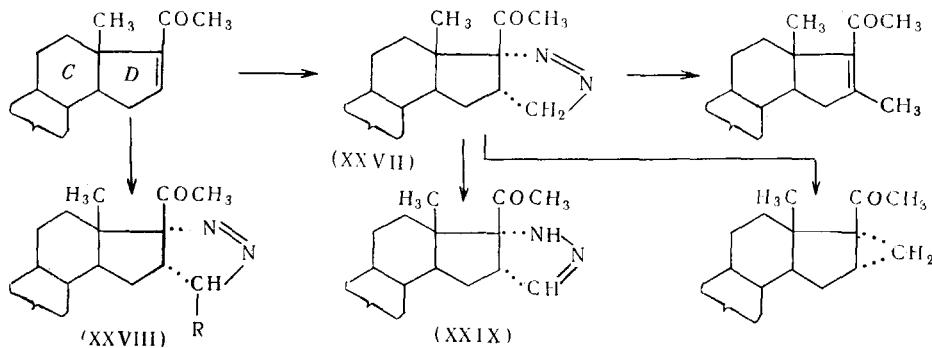


16-Ацетил- $\Delta^{16}$ -стериоиды (XXVI) присоединяют диазометан по  $\Delta^{16}$ -связи с образованием [17, 16-с]-пиразолина, который при пиролизе образует 17-метилпроизводное <sup>42</sup>:



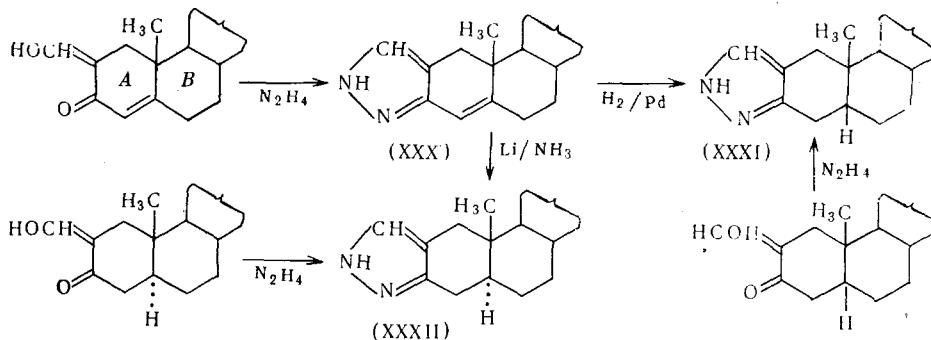
Изомерные XXVI  $\Delta^{16}$ -20-кетопрегнаны при реакции с диазометаном образуют пиразолины типа (XXVII), которые при расщеплении в различных условиях дают смеси 16-метил- и 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -метиленстериоидов; изомеризация XXVII с  $BF_3$  в диметилформамиде приводит к  $\Delta^{5'}$ -пиразо-

лину (XXIX)<sup>35, 43-51</sup>. Описано также присоединение по  $\Delta^{16}$ -связи диазоэтана и диазоуксусного эфира с образованием соответствующих 5'-замещенных пиразолинов (XXVIII; R=CH<sub>3</sub>, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sup>52, 53</sup>:



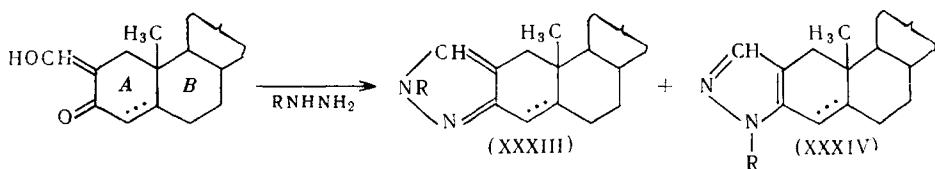
Производные пиразола обычно получаются при действии гидразина и его аналогов на оксиметиленовые или оксалильные производные стероидных кетонов; в отдельных случаях исходными продуктами служили также циан- и оксидокетоны стероидного ряда.

Реакция 2-оксиметилен-3-кетостероидов, а также их  $\Delta^4$ - и  $\Delta^{4,6}$ -аналогов, с гидразингидратом в этаноле или уксусной кислоте приводит к образованию [3,2-с]-пиразолостероидов (XXX)-(XXXII). Выходы продуктов, как правило, превышают 60%, достигая в отдельных случаях 90-95%. Этим методом получены пиразольные производные эстрана и андростана<sup>54-73</sup>, pregnана<sup>61, 74-81</sup>, а также холестана и стигмостана<sup>55, 61</sup>. Катализитическое гидрирование  $\Delta^4$ -связи соединения (XXX) приводит к 5 $\beta$ -дигидропроизводному (XXXI)<sup>55, 61</sup>, а восстановление по Берчу — к 5 $\alpha$ -изомеру (XXXII)<sup>82</sup>; в обоих случаях восстановление не затрагивает пиразольного кольца.

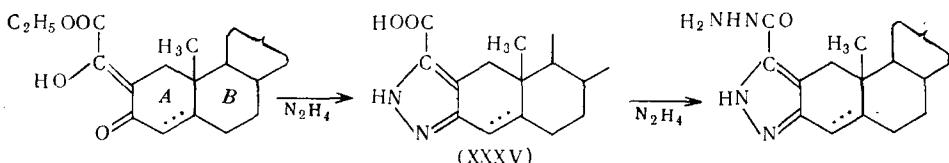


При реакции 2-оксиметилен-3-кетостероидов с гомологами гидразина могут, очевидно, образовываться как 1'-замещенные (XXXIII), так и 2'-замещенные пиразолостероиды (XXXIV). Поскольку в алкилгидразинах замещенный атом азота более нуклеофильен, при R=CH<sub>3</sub> следовало ожидать преимущественного образования изомера (XXXIII), который и был получен в преобладающем количестве из  $\Delta^4$ -3-кетостероидов и исключительно — из 3-кето-5 $\alpha$ -стериодов<sup>2, 54, 57, 74, 83</sup>. В случае фенилгидразина и его *p*-замещенных производных более нуклеофильным является атом азота в  $\beta$ -положении к фенильной группе; поэтому в данном

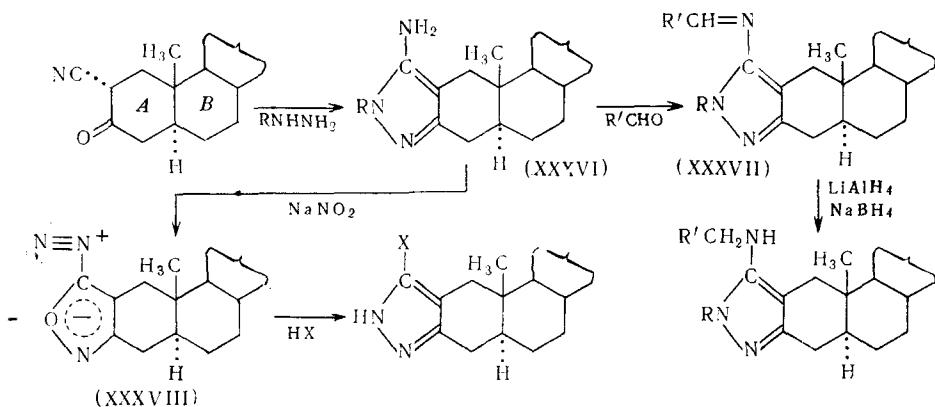
случае имеет место преимущественное или исключительное образование изомера (XXXIV; R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>54, 74, 79, 84-87</sup>:



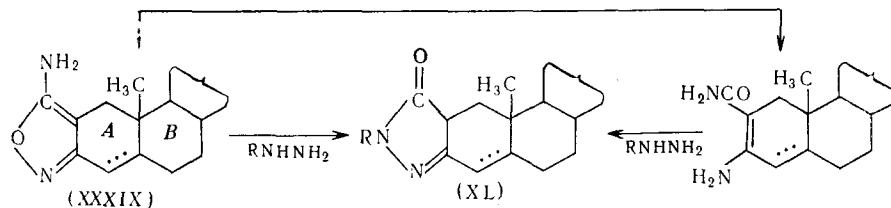
2-Оксалил-3-кетостероиды с гидразингидратом образуют 5'-карбоксициприазолы (XXXV), дальнейшая реакция которых с гидразином приводит к соответствующим гидразидам<sup>57, 88</sup>. В патентной литературе<sup>89</sup> описано также получение из 2-трифторацетил-3-кетостероидов аналогов (XXXV), содержащих вместо карбоксильной трифторметильную группировку:



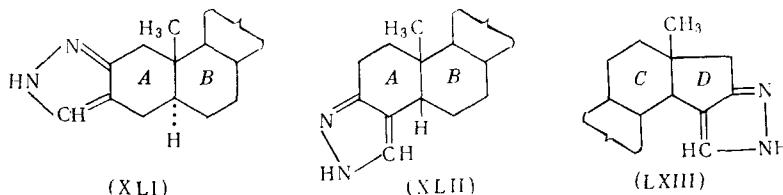
При нагревании 2 $\alpha$ -циано-3-кетостероидов с гидразином и его производными были получены 5'-амино-[3,2-с]-пиразолы (XXXVI; R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). С альдегидами они образуют соответствующие шиффовы основания (XXXVII; R'=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), восстановление которых комплексными гидридами металлов приводит к 5'-моноаминозамещенным пиразолам. Диазотирование 5'-аминопиразолов (XXXVI; R=H) в водной среде приводит к диазопиразолам (XXXVIII), диазогруппа которых способна замещаться на галоген с образованием 5'-бром- и 5'-иодпроизводных<sup>2, 57</sup>:



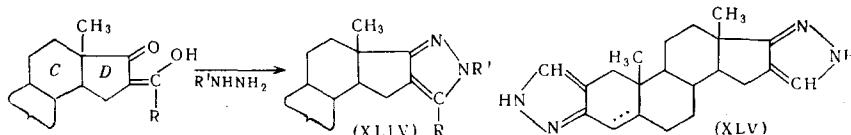
Стероидные пиразолоны типа (XL) могут быть получены двумя методами при реакции гидразина с 5'-амино-[3,2-с]-изоксазолостероидами (XXXIX) или с полученными из **XXXIX** при каталитическом гидрировании ненасыщенными  $\beta$ -аминокарбоксамидами<sup>2</sup>:



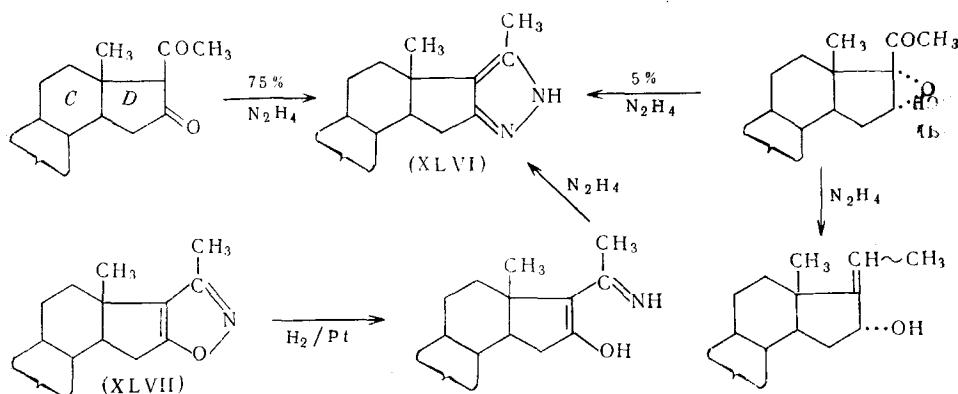
Взаимодействие с гидразингидратом 3-оксиметилен-2-кето-<sup>90</sup>, 4-окси-метилен-3-кето-<sup>55, 61</sup> и 15-оксиметилен-16-кетостероидов<sup>2</sup> приводит соответственно к [2,3-с]- (XL I), [3,4-с]- (XL II), и [16,15-с]-пиразолостероидам (XL III):



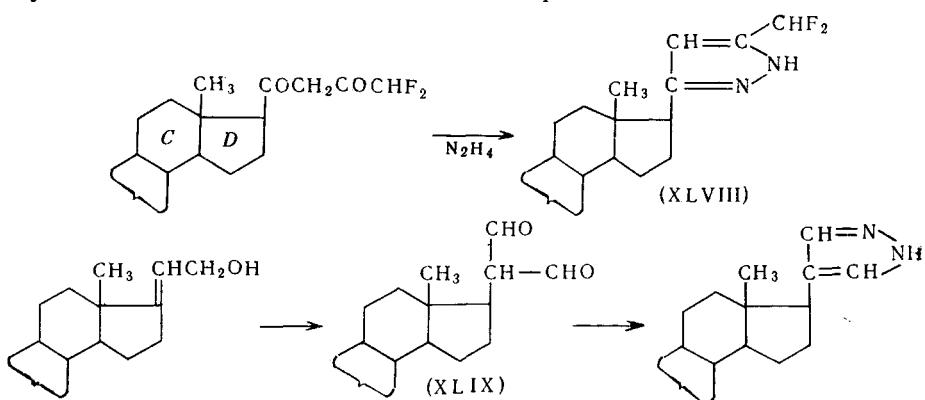
Конденсация с гидразином и его аналогами 16-оксиметил- или 16-этоксалилпроизводных 17-кетостероидов ряда андростана или эстрана приводит с выходами 50—70% к [17,16-с]-пиразолостероидам (XL IV;  $\text{R}=\text{H}, \text{COOC}_2\text{H}_5$ ;  $\text{R}'=\text{H}, \text{CH}_3$ )<sup>91-94</sup>. При формировании 3,17-дикетонов с последующей обработкой гидразином удалось получить [3,2-с; 17,16-с]-дипиразолостероиды (XL V)<sup>2, 83, 95</sup>:



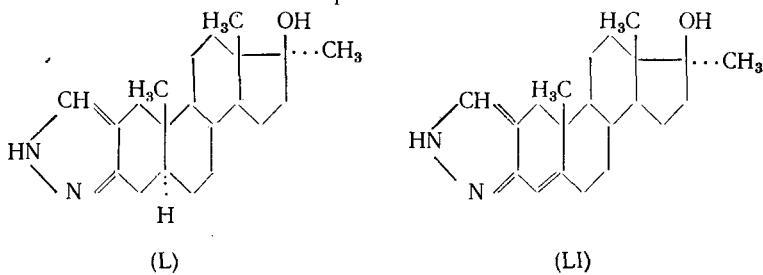
Производные 5'-метил-[16,17-с]-пиразола (XL VI), изомерные (XL IV), образуются при реакции 16,20-дикетопрегнанов с гидразингидратом<sup>96-98</sup> и в качестве побочного продукта—при восстановлении 16 $\alpha$ ,17-окси-20-кетостероидов по Хуан-Минлону<sup>99-101</sup>; в последнем случае основным продуктом реакции является смесь *цик*- и *транс*-изомеров 16 $\alpha$ -окси- $\Delta^{17(20)}$ -соединений. Насыщенные в кольце А [16,17-с]-пиразолы были получены также из [17,16-д]-изоксазолостероидов (XL VII) путем катализического гидрирования последних и реакции образовавшегося кетамина с гидразингидратом<sup>102</sup>:



Пиразольные производные, конденсированные со стероидами в положениях 20 и 21, были получены двумя методами. Реакция 21-дифтор-ацетилпроизводного прегненолона с гидразином привела к 5'-дифторметил-[20,21-с]-пиразолу (XLVIII)<sup>89</sup>. Изомерное ему [20,21-д]-пиразоло-производное образуется при обработке гидразином диальдегида (XLIX), полученного в 6 стадий из  $\Delta^{17(20)}$ -21-оксистероида<sup>103</sup>:



Стероидные [3,2-с]-пиразолы ряда андростана и прегнана обладают чрезвычайно интересной физиологической активностью. В андростановом ряду введение пиразольной группировки позволяет осуществить разделение андрогенной и анаболической активности. Так, соотношение анаболической и андрогенной активности у [3,2-с]-пиразольного производного 4,5 $\alpha$ -дигидро-17-метилтестостерона (L) в 120 раз больше, чем у 17 $\alpha$ -метилтестостерона<sup>54</sup>. Высокая ценность пиразолоандростанов как анаболических агентов подтверждена также данными клинических испытаний<sup>34, 104–110</sup>. В настоящее время соединения (L) (станозолол, андростаназол) и (LI) (оксистеназол) выпускаются в промышленном масштабе для использования в качестве оральных анаболитиков:

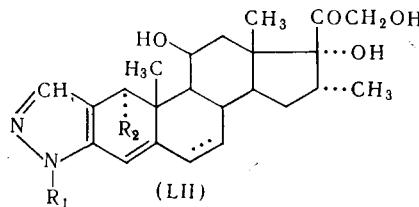


Введение в 5'-положение пиразольного кольца акцепторных заместителей (COOH, CONHNH<sub>2</sub>) снижает анаболическую активность по сравнению с незамещенными соединениями и аналогами с 5'-донорными заместителями (CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>)<sup>2</sup>. У ненасыщенных  $\Delta^4$ - и  $\Delta^{4,6}$ -производных при снижении анаболической активности отмечалось также появление заметной эстрогенной активности<sup>54, 60, 111</sup>. Введение в стероидное ядро пиразолоандростанов 6 $\alpha$ -CH<sub>3</sub>, 7 $\alpha$ -SCOCH<sub>3</sub>- или 9 $\alpha$ -F-11 $\beta$ -OH-группировок резко снижает анаболическую активность в противоположность незамещенным андростанам, у которых такое замещение увеличивает активность<sup>54, 62</sup>.

Производные кортикоидов, содержащие [3,2-с]-пиразольные циклы с 2'-арильными заместителями (LII),\* являются самыми актив-

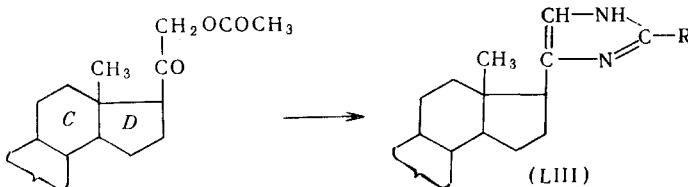
\* Заместитель R<sub>2</sub> в формуле (LII) должен быть в  $\alpha$ -положении (см. стр. 757).

ными из известных антивоспалительных агентов, превосходя кортизол по этой активности в сотни и даже тысячи раз (табл. 2). Активность увеличивается при введении в 2'-фенильное ядро *p*-фторзаместителя и снижается при введении любых других заместителей. Изомерные 1'-фенилпиразолы малоактивны. Очень важно, что увеличение антивоспалительной активности при введении пиразольного кольца не сопровождается увеличением минералокортикоидной активности<sup>74, 84-86, 112</sup>.



В отличие от [3,2-*c*]-пиразолостероидов, у производных эстрана и андростана (XLIV) и (XLVI) с пиразольными циклами в положениях 16 и 17 почти полностью отсутствует эстрогенная и андрогенная активность. В то же время эти производные сохраняют гипохолестеринемическую и до некоторой степени анаболическую активность исходных соединений<sup>91-93, 97</sup>.

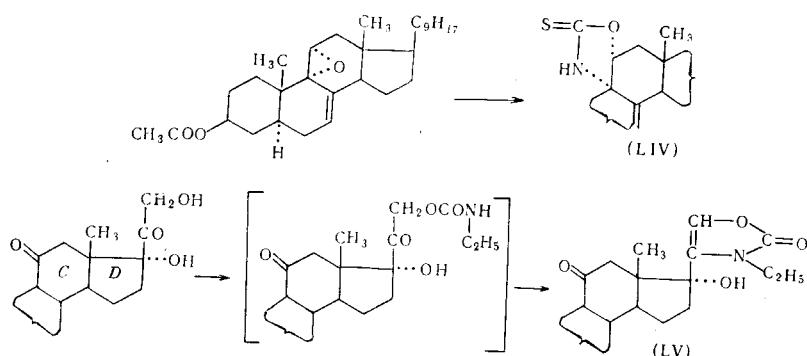
Производные [20,21-*d*]-имидазола (LIII) были получены при реакции 21-ацетокси-20-кетопрегнанов с  $\text{Cu}(\text{OCOCH}_3)_2$ ,  $\text{NH}_3$  и  $\text{CH}_2\text{O}$  в среде этанола, с последующим разложением образовавшейся медной соли сероводородом. Применение вместо формальдегида ацет- и бензальдегида позволяет получить соответствующие 2'-замещенные имидазолы (LIII,  $\text{R}=\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sup>113</sup>. Было показано<sup>114</sup>, что эти соединения снижают кровяное давление. Гипотенсивная активность уменьшается при алкилировании имидазольного кольца и введении кислородных заместителей в положение 11:



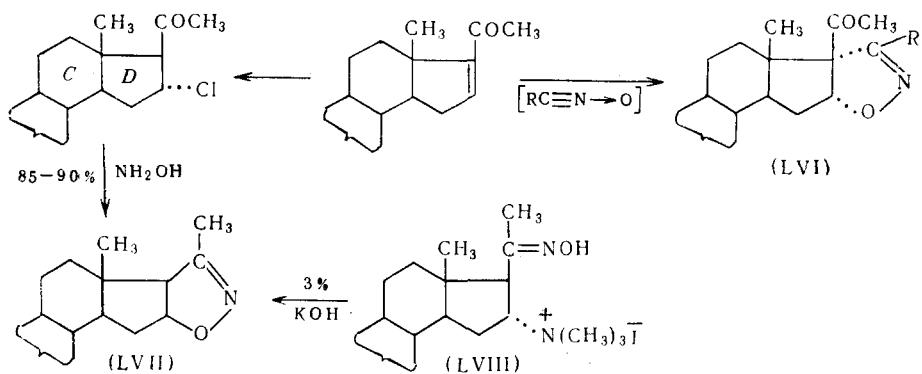
Стероидные производные, содержащие частично или полностью гидрированное оксазольное кольцо, получены в настоящее время лишь в двух случаях. Действие тиоциановой кислоты в эфире на 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -окись эргостанового ряда приводит к производному [9,11-*d*]-оксазолидина (LIV); образование его, по-видимому, включает аномальное *cis*-9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -раскрытие окисного кольца<sup>115</sup>. При реакции преднизона с этилизоцинатом, вместо ожидавшегося 21-карбамата, был получен продукт его циклизации —[20,21-*d*]-оксазолидон (LV)<sup>116</sup>:

ТАБЛИЦА 2  
Антивоспалительная активность [3,2-*c*]-пиразолостероидов типа (LII) в teste на подавление гранулемы<sup>74, 84-86, 112</sup>

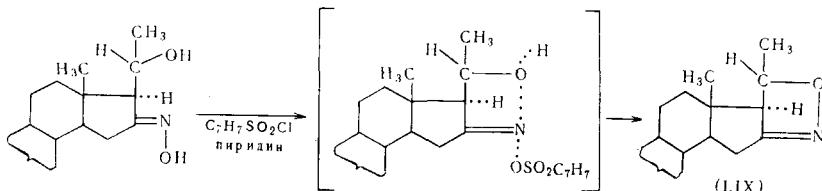
| R <sub>1</sub>                                   | R <sub>2</sub> | Заместители                                      |  | Антивоспалительная активность (кортизол=1) |
|--|----------------|--|--|--|
|  |                | наличие (+) или отсутствие (-) $\Delta^6$ -связи |  |  |
| H  | F              | —  |  | 10   |
| <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>        | H              | —  |  | 15   |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | H              | —  |  | 60   |
| <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>         | H              | —  |  | 100  |
| 2,4-F <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H              | +  |  | 115  |
| <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>         | F              | —  |  | 500  |
| <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>         | H              | +  |  | 600  |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                    | F              | +  |  | 2000                                       |



Гораздо более изучены производные *изоксазола*. Для частично восстановленных производных известно три метода синтеза. 3'-Метил-[17,16-*d*]-изоксазолиноандростаны (LVII) образуются с высоким выходом при оксимировании 16 $\alpha$ -хлорпрегненолона и с низким выходом — при обработке щелочью иодометилата (LVIII)<sup>117</sup>. При реакции  $\Delta^{16}$ -20-кетопрегнанов с нитрилосидами, образующимися *in situ* при обработке триэтиламином хлорангидридов гидроксамовых кислот, в результате 1,3-диполярного присоединения, были получены [17,16-*d*]-изоксазолинопрегнаны (LVII; R = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) с выходами 50—95%<sup>118</sup>:

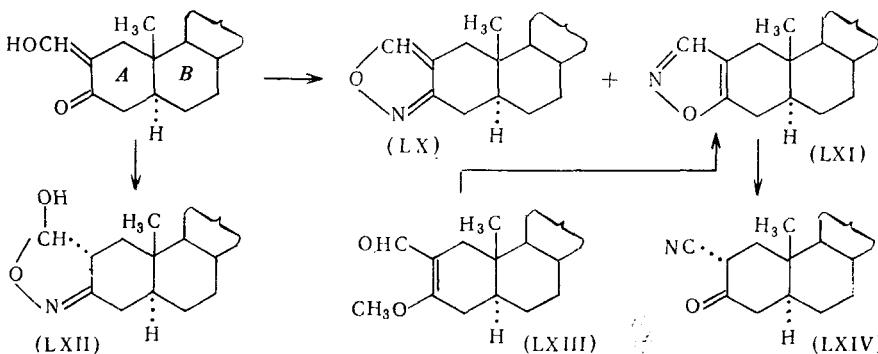


В условиях перегруппировки Бекмана из оксимов 16-кето-20 $\alpha$ -оксистероидов образуются 5'-метил-[16,17-*c*]-изоксазолиноандростаны (LIX). Наиболее вероятным представляется механизм циклизации из антиформы исходного оксима с сохранением конфигурации по C<sub>20</sub><sup>119</sup>:

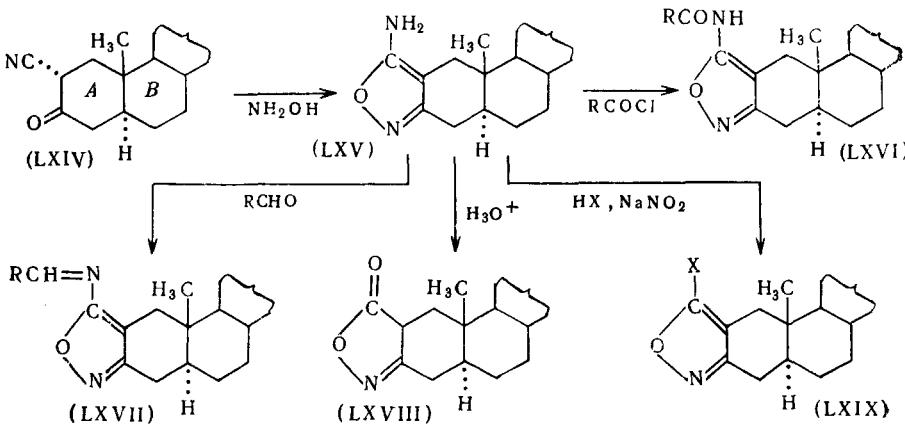


Основными исходными продуктами для получения гетероароматических изоксазолостероидов служат оксиметилен-, циан- и оксидокетоны стероидного ряда. Реакция 2-оксиметилен-3-кетостероидов с гидроксиламином приводит к смеси [3,2-*c*]- (LX) и [2,3-*d*]-изоксазолостероидов (LXI)<sup>57-59, 120-128</sup>. При проведении реакции в мягких условиях наряду с этими продуктами образуется также до 15% 5'-окси-[3,2-*c*]-2'-изокса-

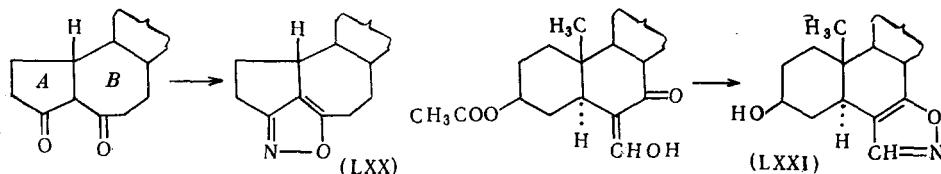
золина (LXII), превращающегося в LX при нагревании с уксусным ангидридом<sup>124, 129</sup>. Соотношение LX и LXI зависит от pH, растворителя и температуры. Так, проведение реакции в водно-спиртовом растворе дает 8% LX и 82% LXI, а в растворе пиридина состав смеси обратный — 91% LX и 6% LXI<sup>123, 124</sup>. Реакция  $\Delta^4$ -,  $\Delta^{4,6}$ - и 4,4-диметилстериоидов приводит исключительно к [2,3-d]-изоксазолам (LXI)<sup>58, 120, 122, 124</sup>. Эти же продукты образуются и из метоксипроизводных типа (LXIII)<sup>72</sup>. При обработке продуктов реакции метилатом натрия [3,2-c]-производные (LX) остаются неизмененными, а [2,3-d]-производные (LXI) превращаются в 2-ацетано-3-кетостероиды (LXIV)<sup>57, 122-125</sup>. Эта реакция позволяет разделять смеси (LX) и (LXI), а также служит удобным препаративным методом синтеза 2-ацетаностероидов (LXIV):



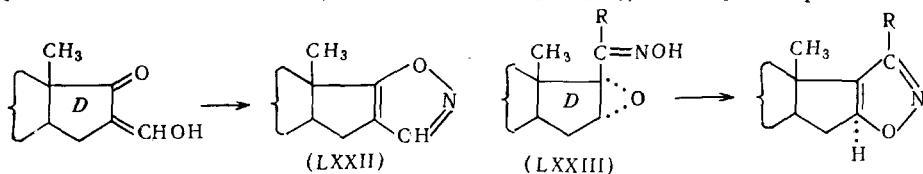
Аналогично рассмотренному выше синтезу 5'-аминопиразолов, реакция LXIV с  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  в пиридине приводит к 5'-амино-[3,2-c]-изоксазолам (LXV)<sup>57</sup>. 5'-Аминогруппа соединения (LXV) легко ацилируется хлорангидридами кислот и этилхлоркарбонатом с образованием соответственно ацилата (LXVI; R=алкил) и уретанов (LXVI; R=OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sup>2</sup>. При конденсации с альдегидами образуются шиффовы основания (LXVII), восстановленные  $\text{NaBH}_4$  в соответствующие 5'-алкиламино-производные. При гидролизе LXV минеральными кислотами происходит дезаминирование с образованием 5'-изоксазолонов (LXVIII), а диазотирование в HCl или HBr позволяет получить соответствующие галогено-производные (LXIX)<sup>2</sup>. Производные 5'-аминоизоксазола используются как промежуточные продукты для синтеза других гетероциклов — главным образом, аналогов пиразола и пиридина.



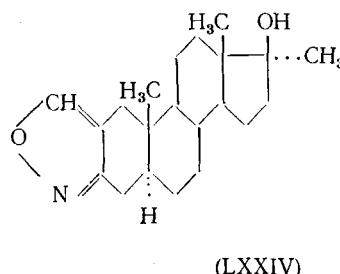
3,6-Дикетопроизводные A-нор-В-гомоэстрана при реакции с гидроксиламином образуют обладающие анаболической активностью [3,5,6-cd]-изоксазолы (LXX) <sup>130, 131</sup>. В тех же условиях из 6-оксиметилен-7-кетохолестанола было получено [6,7-d]-изоксазолопроизводное (LXXI) <sup>120</sup>:



Действие гидроксиламина на 16-оксиметилен-17-кетостероиды рядов андростана и эстрана позволяет получить [16,17-d]-изоксазолы (LXXII) <sup>132</sup>. Изомерные им [17,16-d]-изоксазолы образуются при дегидратации оксимов типа (LXXIII; R=CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) POCl<sub>3</sub> в пиридине <sup>133</sup>:



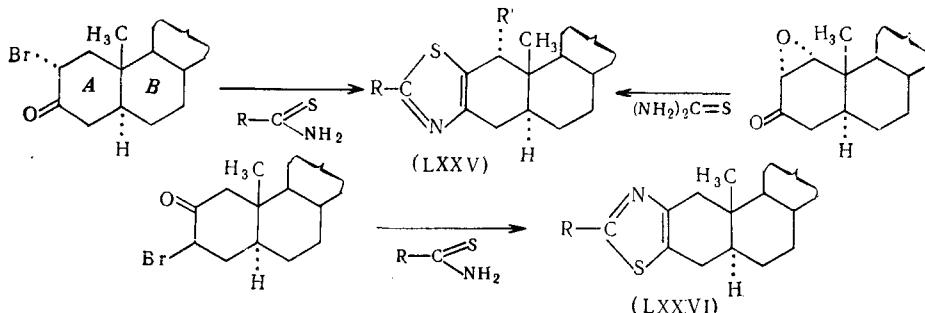
Введение изоксазольной группировки в 2,3-положения андростана приводит к увеличению анаболической и снижению андрогенной активности. При этом более активными являются [2,3-d]-изомеры. Введение  $\Delta^4$ - и  $\Delta^6$ -связей, а также 3'-алкил-, 4,4-диметил- и ба-метилзаместителей снижает оба вида активности <sup>34, 124</sup>. Имеются данные <sup>58, 120</sup> о наличии у [2,3-d]-изоксазоло- $\Delta^4$ -адростанов противоопухолевой активности. В отличие от пиразолостероидов, [2,3-d]-изоксазолопроизводные кортикостероидов лишены гормональной активности <sup>122</sup>. Практическое применение в качестве анаболического агента под названием «андроизоксазол» нашло соединение (LXXIV) <sup>134-138</sup>:



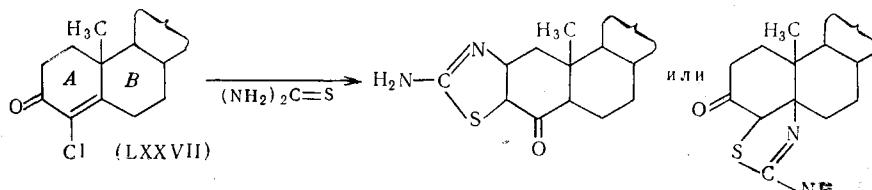
(LXXIV)

Производные [3,2-d]-тиазола образуются при кипячении спиртовых растворов 2 $\alpha$ -бром-3-кетостероидов ряда андростана, прегнана и холестана с тиомочевиной и ее N-алкильпроизводными <sup>7, 139-143</sup>, а также с тиоамидами <sup>122, 140, 144-146</sup>. В первом случае с выходами 30—80% были получены 2'-алкиламинотиазолостероиды (LXXV; R=NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R'=H), а во втором с выходами 20—50% — 2'-алкилтиазолостероиды (LXXV; R=H, CH<sub>3</sub>; R'=H). При действии тиомочевины на 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -окси-3-кетопрегнаны образуются 1 $\alpha$ -оксипроизводные (LXXV; R=NR<sub>2</sub>; R'=OH) <sup>147</sup>. При реакции 3 $\beta$ -бром-2-кетостероидов с тиоамидами были получены изомерные LXXV [2,3-d]-тиазолопроизводные

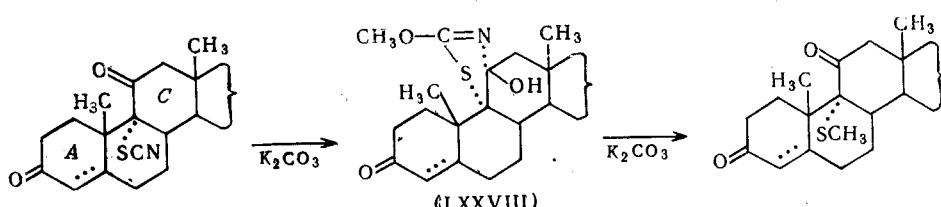
(LXXVI; R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sup>148</sup>. В ряду андростана для обоих типов производных отмечались высокая анаболическая и низкая андрогенная активности<sup>145, 148</sup>, а в ряду прегнана — противоспалительная активность<sup>147</sup>.



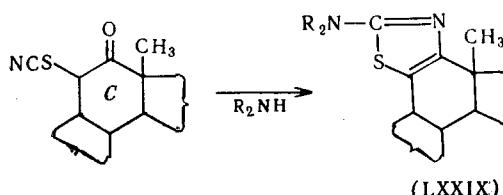
Андростановые производные 2'-аминотиазола были получены также при обработке 4-хлор-Δ⁴-3-кетостероидов (LXXVII) тиомочевиной в щелочной среде; при этом не было сделано выбора между альтернативными [2,3-d]- и [4,5-d]-структурными<sup>139</sup>:



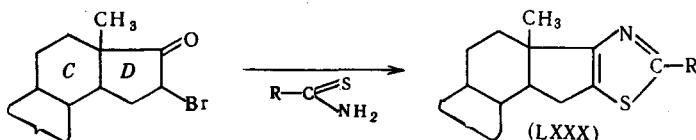
9 $\alpha$ -Тиоцианопроизводные адреностерона и кортизона при действии водногометанольного раствора поташа при комнатной температуре с выходами 50—70% превращаются в 2'-метокси-[11,9-d]-тиазолиностероиды (LXXVIII). Кипячение с раствором поташа позволяет получить из LXXVIII 9 $\alpha$ -метилтиоизоцианопроизводные с выходами 35—50%. При наличии в молекуле Δ<sup>1</sup>- или Δ<sup>4</sup>-связи кипячение раствора LXXVIII в метаноле приводит к изомеризации в производные тиазина (см. ниже)<sup>149, 150</sup>:



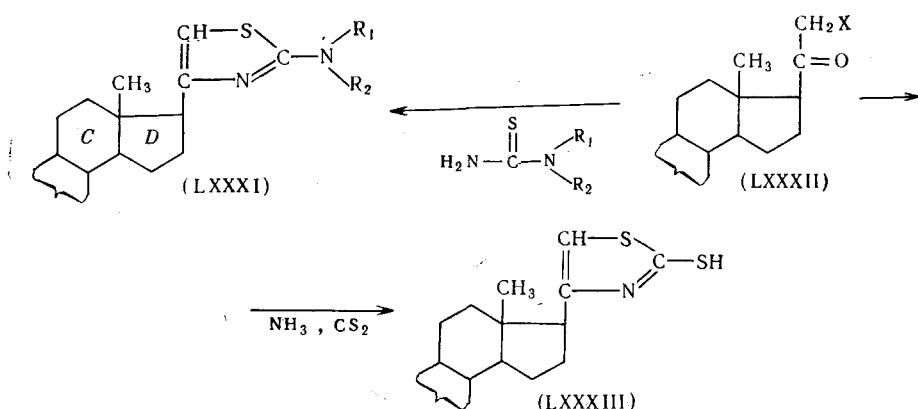
Реакция 11 $\beta$ -тиоциано-12-кетостероидов ряда холана и спиростана со вторичными аминами в диоксане приводит к 2'-пиперидино-[12,11-d]-тиазолостероидам (LXXIX) или соответствующим 2'-морфолино-, 2'-пиперазино- и 2'-диэтиламинопроизводным. Полученные соединения обладают антигормональной активностью<sup>151, 152</sup>:



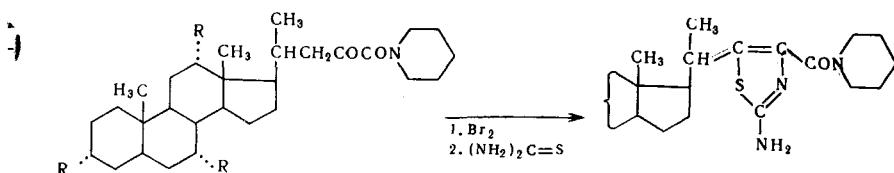
При нагревании  $16\beta$ -бром-17-кетостероидов с тиоацетамидом или тиомочевиной в этаноле были получены 2'-замещенные [17,16-d]-тиазолопроизводные (LXXX; R=CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>) <sup>153, 154</sup>:



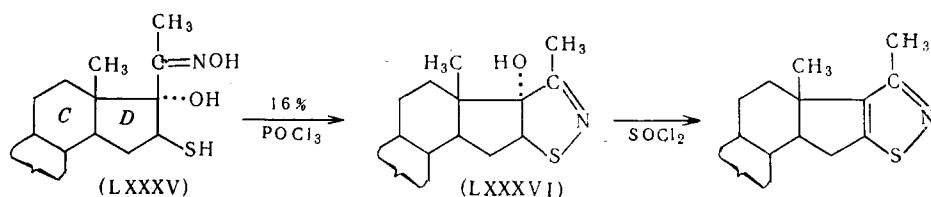
2'-Амино-[20,21-d]-тиазолостериоиды (LXXXI) образуются при конденсации тиомочевины и ее N-алкилпроизводных с 21-замещенными 20-кетопрегнанами (LXXXII; X=Cl, I, OH, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). Выходы при X=I достигают 80—100%, а при X=OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> — всего 35—60% <sup>155—160</sup>. Реакция (LXXXII; X=Cl) с аммиаком и сероуглеродом в этаноле приводит к 2'-меркаптопроизводному (LXXXIII) <sup>161</sup>. Полученные продукты являются кардиотоническими средствами, токсичность которых ниже, чем у сердечных агликононов <sup>155, 156</sup>.



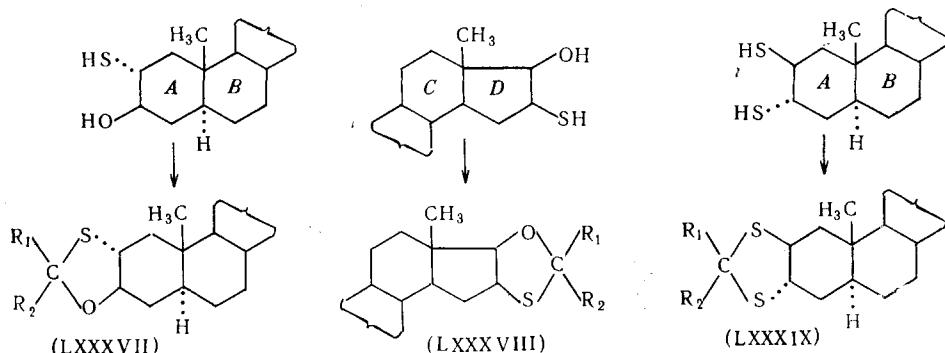
Последняя группа тиазолостериоидов — [23,22-d]-тиазолопроизводные — была получена при последовательном бромировании и обработке тиомочевиной пиперидиламидов 23-кетохолановых кислот (LXXXIV; R=H, OCOCCH<sub>3</sub>) <sup>162</sup>:



При бекмановской перегруппировке оксима (LXXXV) под действием POCl<sub>3</sub> в пиридине образуется соединение (LXXXVI), дегидратация которого приводит к производному [17,16-d]-изотиазолоандростана <sup>153, 163, 164</sup>. Эта реакция остается пока единственным примером синтеза стероидных производных изотиазола:

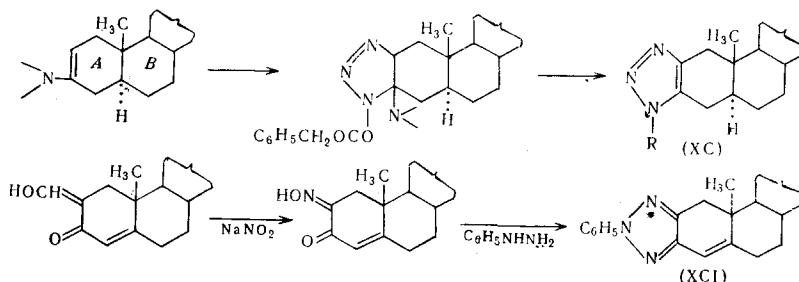


В этом разделе следует упомянуть также о получении гетероциклических производных ряда андростана и холестана (LXXXVII) — (LXXXIX) при реакции вицинальных меркаптоокси- и димеркаптостероидов с альдегидами и кетонами<sup>165—169</sup>.



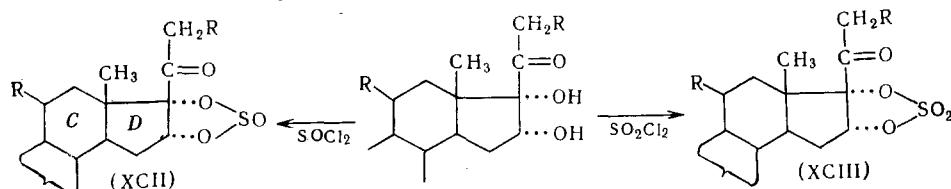
#### 4. Пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами

Синтез производных *триазола*, конденсированных с кольцом *A* стероидной системы, осуществляется двумя методами. Согласно первому из них, енамины 3-кето-5-а-стериоидов ряда андростана и pregnана вводятся в реакцию с бензилазидоформиатом, образуя 1'-карбобензокси-[2,3-d]-триазолостероиды, гидрогенолиз которых LiAlH<sub>4</sub> приводит к незамещенным [2,3-d]-триазолам (XC; R=H)<sup>170, 171</sup>. Соединения типа (XC; R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) могут быть также непосредственно получены из енаминов при реакции с фенилазидом<sup>170—172</sup>. Второй метод синтеза исходит из оксиметиленовых производных  $\Delta^4$ -3-кетопрегнанов, которые при обработке NaNO<sub>2</sub> и последующей реакции полученных кетооксимов с фенилгидразином образуют 2'-фенил-[2,3-d]-триазолостероиды (XCI)<sup>172</sup>:



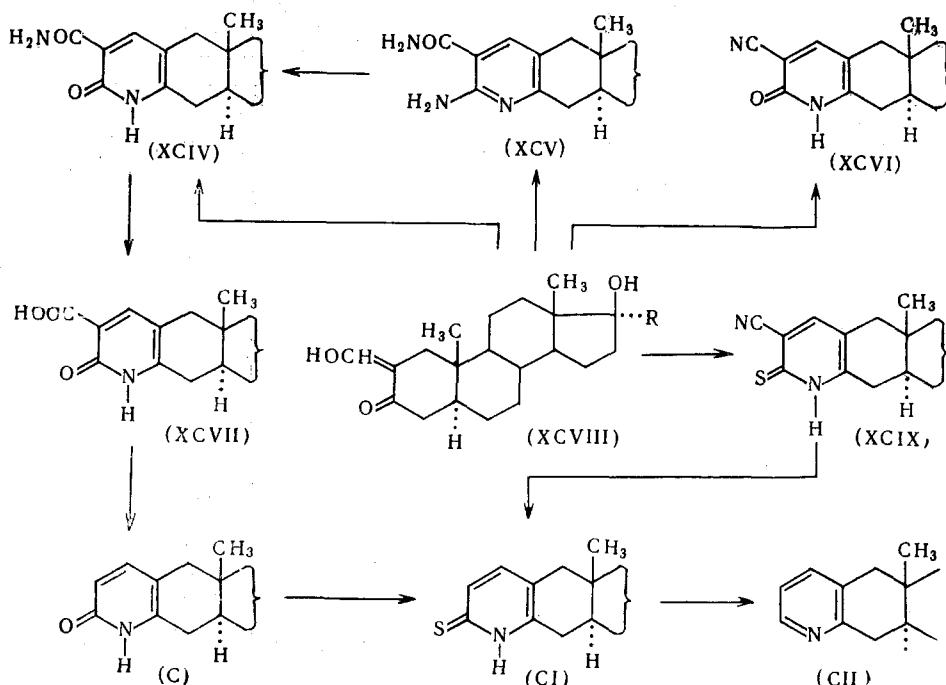
Введение 1'-фенил-[2,3-d]-триазольной группировки в молекулы кортикостероидов в 5—7 раз повышает антивоспалительную активность последних. В то же время изомерные 2'-фенилтриазолы (XCI) лишены антивоспалительной активности, что указывает на ее высокую структурную специфичность<sup>172</sup>.

К пятычленным гетероциклям с тремя гетероатомами можно отнести также циклические сульфиты (ХСII) и сульфаты (ХСIII) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -диоксистероидов. Для соединений этих типов при  $R=H$  характерна высокая гестагенная, а при  $R=OH$  — антивоспалительная активность<sup>173-176</sup>.

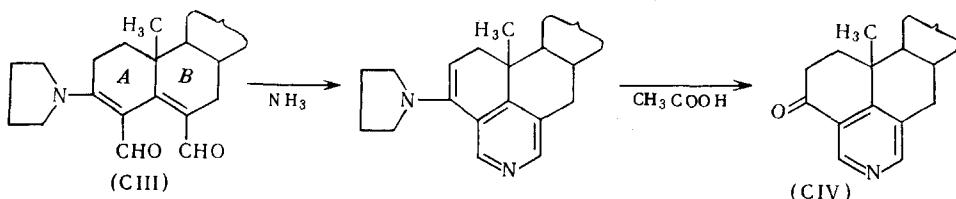


## 5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

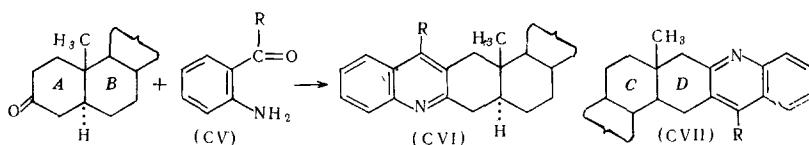
К этой группе гетероциклических стероидов относятся производные пиридина и хинолина. [3,2-*b*]-Пиридиноандростаны образуются при реакции 2-оксиметилен-3-кетостероидов (ХCVIII; R=H, CH<sub>3</sub>) с цианатом и его производными. Кипячение смеси реагентов в этаноле с триэтиламином приводит к цианопиридину (ХCVI), а проведение реакции при 180° без растворителя — к карбоксамиду (ХCIV). Соединение (ХCVI) образуется также с низким выходом при кипячении **ХCVIII** с малононитрилом. Реакция (ХCVIII) с цианотиоацетамидом дает с хорошим выходом цианотиопиридон (ХCIX), а с малонамидамидином — 6'-аминопроизводное (ХCV), диазотирование которого приводит к **ХCIV**. Щелочной гидролиз **ХCIV** дает пиридонкарбоновую кислоту (ХCVII), которая при 300° декарбоксилируется в пиридон (С). Аналогично был получен тиопиридон (СI), образующийся также из С при действии P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> в пиридине. Восстановительное десульфурирование (СI) никелем Ренея дает [3,2-*b*]-пиридиноандростан (СII). Это соединение имеет высокое отношение анаболической и андрогенной активности, но оба вида активности слабы <sup>177–179</sup>:



Диальдегид (CIII), полученный из пирролидиленамина тестостерона по реакции Вильсмейера (диметилформамид —  $\text{POCl}_3$ ), при действии газообразного аммиака в метанольном растворе дает енамин, гидролиз которого уксусной кислотой приводит к производному [4,5,6-*cd*]-пиридиноандростана (CIV)<sup>180</sup>:



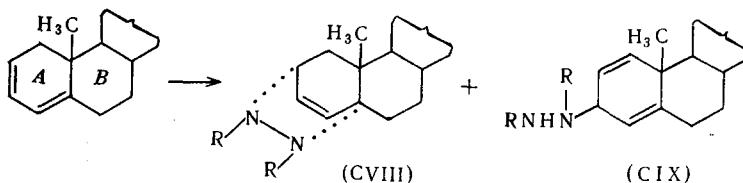
Конденсация 3-кетопроизводных холана и холестана с *o*-аминобензальдегидом (CV; R=H), антраксиловой кислотой (CV; R=OH) и изатином (CV; R=COOH) дает соответствующие 4'-замещенные [3,2-*b*]-хинолиностероиды (CVI). Декарбоксилирование (CVI; R=COOH) при нагревании в вакууме позволяет получить 4'-незамещенный аналог<sup>7, 181-183</sup>. Совершенно аналогичным путем из 17-кетопроизводных андростана и эстрана были получены [17,16-*b*]-хинолиностероиды (CVII; R=H, COOH) с выходами до 90%<sup>182, 183</sup>. Сообщалось<sup>182</sup>, что соединения типа (CVI) и (CVII) обладают гемолитической активностью:



## 6. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

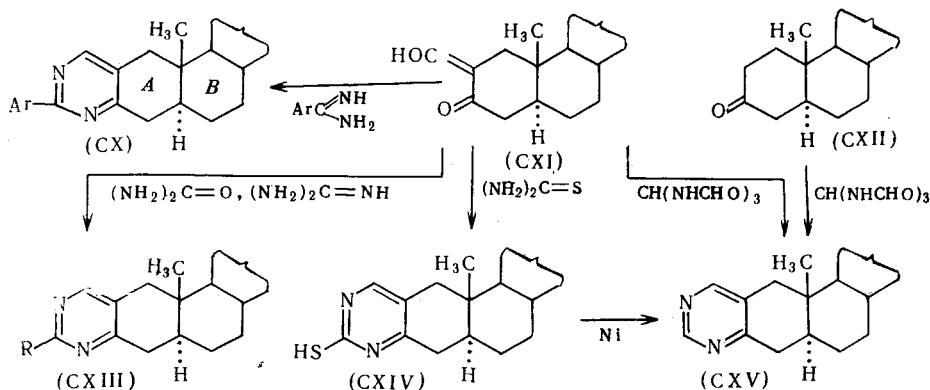
В этом разделе рассмотрены стероидные производные пиридазина, пиrimидина, хиноксалина, 1,3-оксазина, морфолина, 1,3- и 1,4-тиазина, 1,4-оксатиана и 1,4-дитиана.

Диеновая конденсация холестадиена-2,4 с диэтилазобискарбоксилатом при кипячении в бензоле приводит к смеси 21% производного тетрагидро-[2,3,4,5-*cde*]-пиридазинохолестана (CVIII; R=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) и 11% продукта заместительного присоединения (CIX; R=COOC<sub>2</sub>O<sub>5</sub>). В случае холестадиена-5,7 выход пиридазинового производного снижается до 4%, и в смеси резко преобладает продукт заместительного присоединения (выход 36%)<sup>184</sup>:

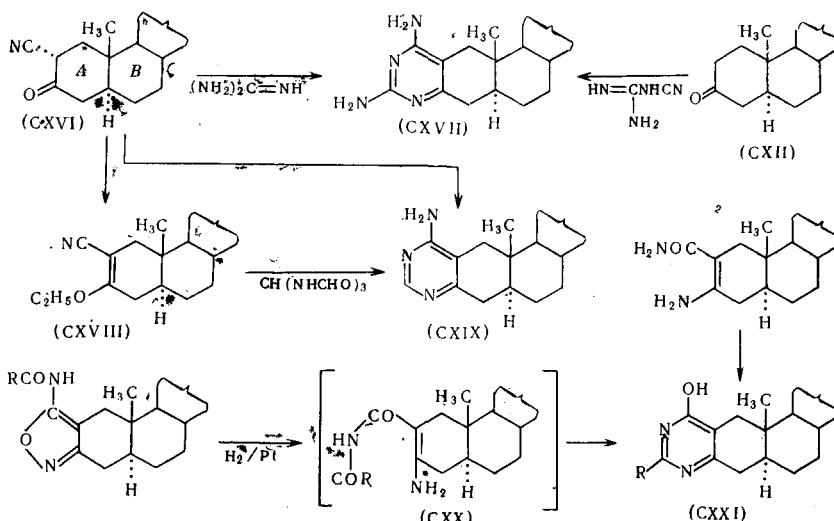


Одним из методов синтеза производных [3,2-*d*]-пиридина является реакция 2-оксиметилен-3-кетостероидов (CXI) с различными аминосоединениями. С хлоргидратами ариламидинов (ацетамидин не вступает в реакцию) CXI образует 2'-арилпроизводные (CX; Ar=фенил, *o*- и *p*-нитрофенил, пиридин), с мочевиной и тиомочевиной — 2'-

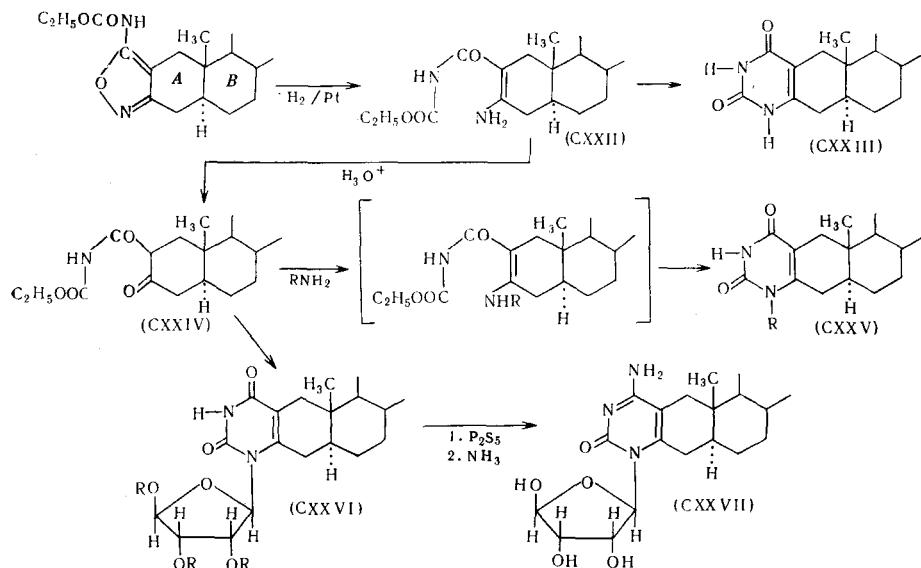
окси- (CXIII; R=OH) и 2'-меркаптопроизводные (CXIV) <sup>57</sup>, а с гуанидино-  
ном — 2'-аминопроизводное (CXIII; R=OH<sub>2</sub>) <sup>57, 188</sup>. Обработка (CXI)  
или незамещенных 3-кетостероидов (CXII) *трист-формиламинометаном*  
позволяет получить 2'-незамещенные [3,2-d]-пирамидины (CXV), обра-  
зующиеся также при восстановлении никелем Ренея 2'-меркаптопроиз-  
водных (CXIV) <sup>57</sup>:



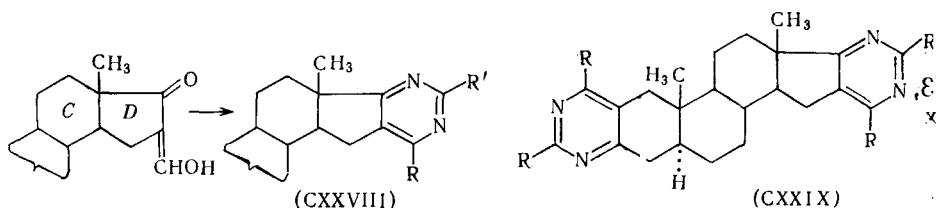
Другая группа производных пирамидина с заместителями в 6'-поло-  
жении была получена из 2-циано-3-кетостероидов (CXVI) и их енольных  
эфиров (CXVIII). Реакция с *трист-формиламинометаном* привела к 6'-  
аминопроизводным (CXIX), а реакция с гуанидином — к 2',6'-диамино-  
производным (CXVII). Последняя группа соединений образуется также  
при сплавлении (200—250°) 3-кетостероидов (CXII) с циангуганиди-  
ном <sup>2, 189</sup>. Полученные из 5'-аминоизоксазолов  $\beta$ -аминокарбоксамиды  
(см. разд. 3) при реакции с аминами или *трист-формиламинометаном*  
образуют 6'-окси-[3,2-d]-пирамидины (CXXI), содержащие в 2'-положении  
водород, алкил или арил. Те же соединения были получены из 5'-ацил-  
аминоизоксазолов, при каталитическом гидрировании которых образу-  
ются N-ацилпроизводные (CXX), циклизующиеся в процессе реакции  
в (CXXI; R=алкил, арил) <sup>2</sup>:



2',6'-Диоксипirimидины, таутомерные 2',6'-дикетотетрагидропиридинам, были получены из 5'-этилуретаноизоксазолов (см. разд. 3). Катализическое гидрирование позволило получить 2-(N-карбэтокси)-карбоксамид (CXXII), легко циклизующийся в 2',6'-дикетопроизводное (CXXIII). С другой стороны, кислотный гидролиз (CXXII) приводит к соответствующему 3-кетону (CXXIV), который при реакции с первичными аминами образует енамины, циклизующиеся в производные 3'-алкил-2',6'-дикето-[3,2-d]-пиридиноандростана (CXXV; R = алкил, циклоалкил, арил). Используя в качестве первичного амина 2,3,5-три-*o*-бензоил- $\beta$ -D-рибофuranозиламин, удается получить стероидный нуклеозид — производное уридина (CXXVI; R = H). Обработка трибензоилпроизводного (CXXVI; R = OCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> в пиридине и последующее аминирование привели к стероидному аналогу цитидина (CXXVII)<sup>2</sup>.

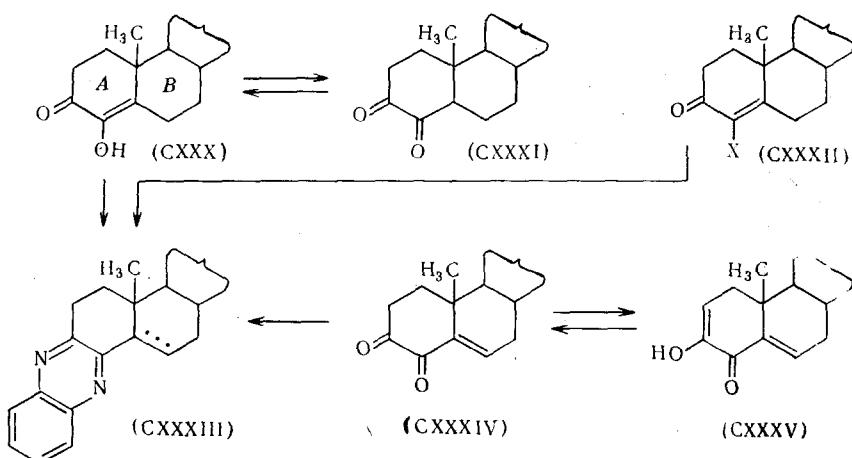


Реакция 16-оксиметилен-17-кетостероидов с *трист-формиламинометатом*, ацетамидином или циангидрином позволила получить соответствующие [17,16-d]-пиридиниды (CXXVIII; R = H, NH<sub>2</sub>; R' = H, CH<sub>3</sub>). Из 2,16-бис-оксиметилен-3,17-дикетостероидов теми же методами были получены [3,2-d; 17,16-d]-бис-пиридинопроизводные (CXXIX; R = H, NH<sub>2</sub>)<sup>2</sup>, 95, 189-191:



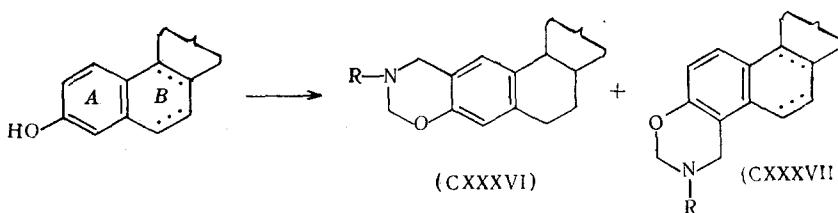
Как [3,2-d]-, так и [17,16-d]-пиридинопроизводные андрогенных и эстрогенных гормонов почти полностью теряют гормональную активность и совершенно лишены анаболической и антихолестеринемической активности. В то же время они обладают существенной антибактериальной активностью против грамположительных микроорганизмов<sup>2, 189</sup>.

Образование хиноксалиновых производных стероидов при реакции с *o*-фенилендиамином служит доказательством наличия в молекуле *α*-дикетонной группировки. Рассмотрение условий образования этих производных удобнее всего провести на 3,4-дикетонах. Предельные дикетоны существуют преимущественно в кетоенольной форме (CXXX), а не в дикетоформе (CXXXI) и реагируют с фенилендиамином лишь при сплавлении до 120°<sup>192</sup>. Тот же продукт — [3,4-*b*]-хиноксалин (CXXXII) — образуется и при кипячении с *o*-фенилендиамином в уксусной кислоте 4-бром- и 4-хлорпроизводных (CXXXII; X=Br, Cl)<sup>193, 194</sup>. Содержащие  $\Delta^5$ -связи дикетон (CXXXIV) и кетоенол (CXXXV) дают одно и то же хиноксалиновое производное, но CXXXIV реагирует при нагревании раствора компонентов в этаноле, а CXXXV требует для реакции сплавления смеси сухих компонентов при 135°<sup>192</sup>.

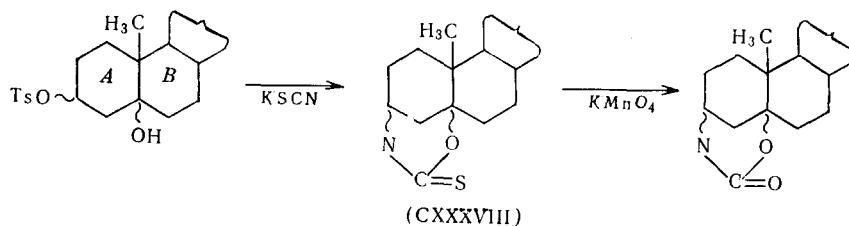


В литературе описано также получение хиноксалиновых производных из 2,3-дикето-<sup>195</sup>, 6,7-дикето-<sup>196</sup> и 20,21-дикетостероидов<sup>197–199</sup>, а также 17,17 $\alpha$ -дикетонов *D*-гоморяда<sup>200</sup>.

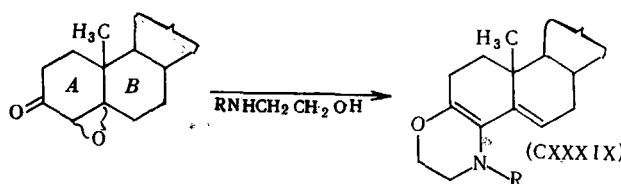
Реакция фенолостероидов с формальдегидом и аминами в присутствии щелочей приводит к производным 1,3-оксазина. Если ароматическим является только кольцо *A*, то с выходами 30–50% образуются смеси [2,3-*e*]- (CXXXVI) и [3,4-*e*]-оксазиностероидов (CXXXVII) в соотношении 3–6:1 (*R*=циклогексил, бензил, фенетил). Соединения с ароматическими кольцами *A* и *B* превращаются с выходами ~80% в гомогенные [3,4-*e*]-аналоги. Полученные продукты обладают заметной противоопухолевой активностью<sup>201, 202</sup>:



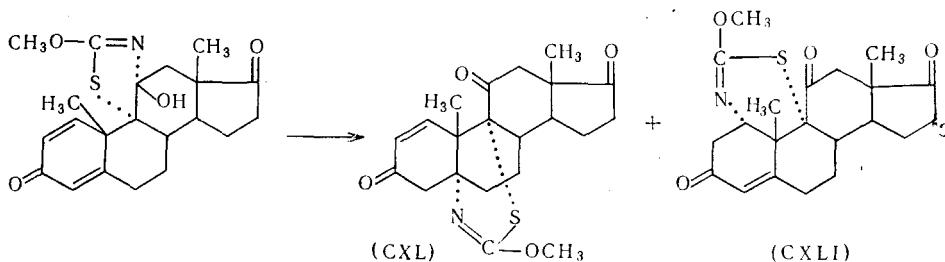
При реакции тозилатов эпимерных  $3\beta,5\alpha$ - и  $3\alpha,5\beta$ -диоксихолестанов с тиоцианатом калия образуются производные  $[4,5,6\text{-de}]\text{-}1,3\text{-пергидрооксазиниона}$  (CXXXVIII) соответственно с  $3\alpha,5\alpha$ - и  $3\beta,5\beta$ -конфигурацией. Окисление перманганатом превращает CXXXVIII в соответствующие пергидрооксазиноны<sup>203</sup>:



4'-Алкил-[3,4-*b*]-морфолинопроизводные (CXXXIX) были получены при кипячении в этиленгликоле смеси 4,5-окисей 17 $\alpha$ -метилтестостерона с N-алкиламиноэтанолами<sup>204</sup>:

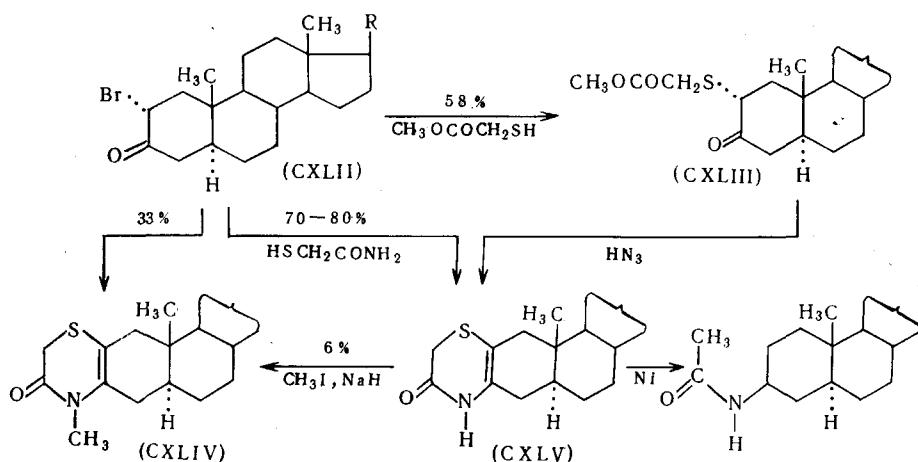


Производные 1,3-тиазина образуются при кипячении в метаноле описанных в разд. 3 [11,9-*d*]-тиазолиноандростанов и -прегнанов, содержащих  $\Delta^1$  или  $\Delta^4$ -связь. Изомеризация включает разрыв связи C—N у  $\text{C}_{11}$  и присоединение азота к  $\text{C}_1$  или  $\text{C}_5$ ; из  $\Delta^4$ -соединений при этом получаются [5, 10, 9-de]-1,3-тиазинопроизводные (CXL), а из  $\Delta^1$ -соединений-[9, 10, 1-de]-1,3-тиазинопроизводные (CXL I). При наличии  $\Delta^1$ , 4-3-кетоструктуры преимущественно реагирует  $\Delta^1$ -связь; так, в приведенном ниже примере соотношение продуктов циклизации по  $\Delta^4$ - и  $\Delta^1$ -связи (CXL) : (CXL I) = 1 : 7<sup>149, 150</sup>:

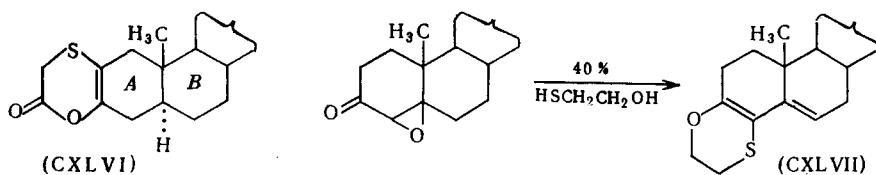


Конденсация 2 $\alpha$ -бром-3-кетостероидов (CXLII) ряда андростана ( $\text{R}=\text{OCOCH}_3$ ) или прегнана ( $\text{R}=\text{COCH}_3$ ) с меркаптоацетамидом в коллидине приводит с высокими выходами к [3,2-*e*]-1,4-тиазенонам (CXLV).

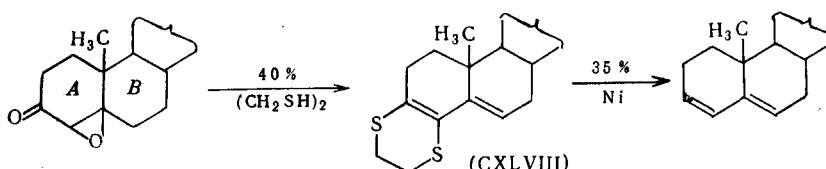
Образование 3-ацетамидопроизводных при десульфурировании (CXLV) подтверждает, что азот связан с C<sub>3</sub>-атомом стероидного скелета. N-Метилирование (CXLV) с малыми выходами дает 4'-метилпроизводные (CXLIV), которые могут быть удобнее получены из CXLII при реакции с N-метилмеркаптоацетамидом. Другой метод синтеза CXLV заключается в конденсации CXLII с метилмеркаптоацетатом и реакции образовавшегося меркаптопроизводного (CXLIII) с аммиаком. Тиазены андростанового ряда имеют соотношение анаболической и андрогенной активности 4—8 (метилтестостерон = 1) <sup>205, 206</sup>:



Циклизация меркаптопроизводного (CXLIII) под действием *p*-толуолсульфокислоты в бензole привела с выходом 54% к производному [2,3-*e*]-1,4-оксатиана (CXLVI) <sup>205, 206</sup>. [3,4-*b*]-1,4-Оксатианостероиды (CXLVII) были получены при реакции 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -оксида-3-кетонов ряда андростана и холестана с меркаптоэтанолом под действием полифосфорной кислоты <sup>207</sup>:

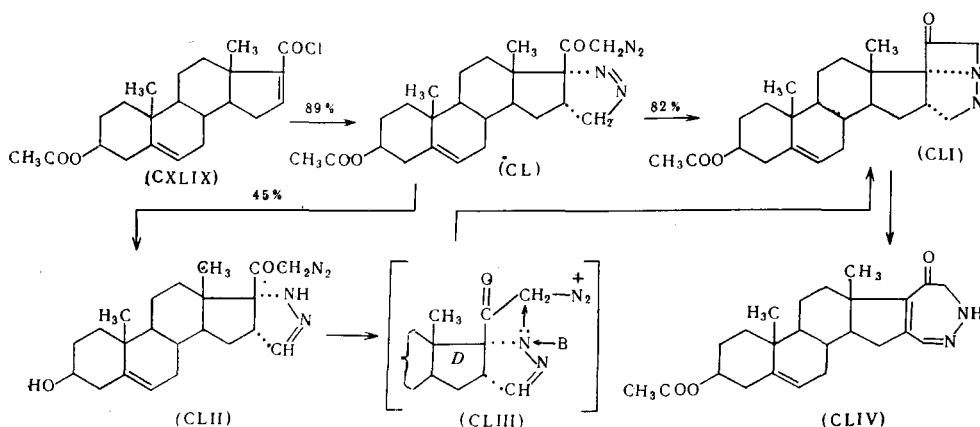


Аналогично образованию CXLVII, при реакции 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -оксидахолестанона-3 с этандитиолом образуется [3,4-*b*]-1,4-дитианохолестадиен-3,5 (CXLVIII), восстановительное десульфурирование которого никелем Ренея приводит к холестадиену-3,5 <sup>207</sup>:

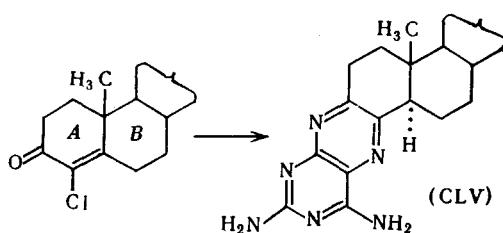


## 7. Конденсированные гетероциклические системы с несколькими гетероатомами

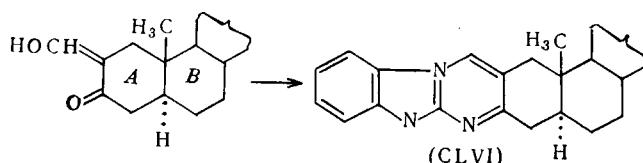
Стероидные производные 1,2-диазабицикло-[3,2,0]-гентана образуются при реакции двух молекул диазометана с хлорангидридом  $\Delta^{16}$ -этиено-вой кислоты (CXLIX). Полученное на первой стадии [17,16-с]-пиразолино-21-диазосоединение (CL) при нагревании с уксусной кислотой выделяет азот с образованием 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-[3,1,1-(2'-пиразолино)]-прегнен-5-она-20 (CLI). Щелочной гидролиз ацетата (CL) сопровождается миграцией двойной связи в пиразолиновом кольце из  $\Delta^{17\prime}$ - в  $\Delta^{2\prime}$ -положение. Поскольку полученное соединение (CLII) циклизуется в (CLI) гораздо легче, чем  $\Delta^{1\prime}$ -изомер (CL), была принята последовательность реакций **CL**  $\rightarrow$  **CLII**  $\rightarrow$  **CLI**. Наиболее вероятным механизмом циклизации представляется атака азота пиразолинового кольца на протонированный диазокетон (CLIII). При нагревании **CLI** со смесью уксусной кислоты и ацетата натрия происходит разрыв связи между C<sub>17</sub> и азотом с образованием [17,16-д]-диазепина (CLIV), являющегося единственным представителем стероидных производных с семичленными гетероциклами<sup>208-210</sup>.



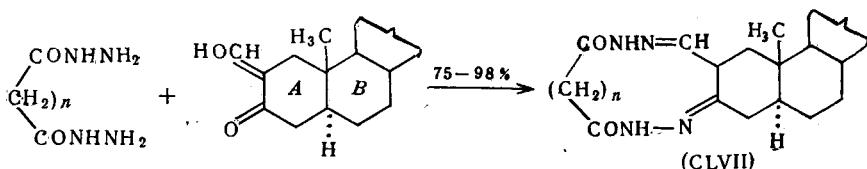
Реакция ацетата 4-хлортестостерона с избытком бисульфита 2,4,5,6-тетрааминопиримидина в смеси этанола и уксусной кислоты позволяет получить производное 2',4'-диамино-[4,3-g]-птеридиноандростана (CLV), являющееся высокоактивным антагонистом фолиевой кислоты<sup>211</sup>:



Третий представитель конденсированных гетероциклов — 1', 9', 11'-триазафлуорено-[3,2-*b*]-холестан (CLVI) — был получен с хорошим выходом при реакции 2-оксиметиленхолестанона-3 с 2-аминобензимидазолом<sup>7</sup>:



В заключение следует упомянуть также о циклических гидразонах (CLVII;  $n=0-6$ ), образующихся при взаимодействии 2-оксиметилен-3-кетоандростанов с гидразидами дикарбоновых кислот. Эти соединения являются представителями стероидных 9—15-членных гетероциклических, содержащих четыре атома азота<sup>212</sup>.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. M. Alauddin, M. Martin-Smith, J. Pharm. Pharmacol., **14**, 325 (1962).
2. P. de Ruggieri, C. Gondolfi, U. Guzzi, D. Chiaramonti, D. Ferrari, Farmaco, Ed. Sci., **20**, 280 (1965).
3. Л. Физер, М. Физер, Стероиды, «Мир», М., 1964.
4. А. П. Орехов, Химия алкалоидов, М., 1954.
5. Т. Генри, Химия растительных алкалоидов, ИЛ, М., 1956.
6. T. C. Miller, R. G. Christiansen, J. Org. Chem., **29**, 3612 (1964).
7. H. Aptaki, V. Petrow, J. Chem. Soc., **1951**, 901.
8. Ам. пат. 3032551; C. A., **58**, 8006 (1963).
9. E. W. Cantrall, R. B. Conrow, S. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., **86**, 2943 (1962).
10. D. H. R. Barton, L. R. Morgan, J. Chem. Soc., **1962**, 622.
11. E. J. Corey, W. R. Hertler, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2903 (1958).
12. P. Buchschachter, J. Kalvoda, D. Argoni, O. Jeger, Там же, **80**, 2905 (1958).
13. M. E. Wolff, J. F. Kerwin, F. F. Owings, B. B. Lewis, B. Blank, A. Maggiani, V. Georgian, Там же, **82**, 4117 (1960).
14. J. E. Kerwin, M. E. Wolff, F. F. Owings, B. B. Lewis, B. Blank, A. Maggiani, C. Karash, V. Georgian, J. Org. Chem., **27**, 3628 (1962).
15. R. Ledger, J. McKenna, Chem. a. Ind., **1963**, 1662.
16. Ам. пат. 3079381; C. A., **61**, 4436 (1964).
17. K. Takeda, K. Igarashi, M. Narisada, Steroids, **4**, 305 (1964).
18. R. G. Christiansen, W. S. Johnson, Там же, **1**, 620 (1963).
19. Ам. пат. 3071578; C. A., **61**, 4431 (1964).
20. H. L. Otto, T. Greiner, H. Gold, F. Palumbo, L. Warshaw, N. T. Kwit, K. K. Chen, J. Pharmacol., **107**, 225 (1953).
21. T. Greiner, J. Reilly, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **81**, 141 (1952).
22. T. H. Bembry, R. C. Elderfield, G. L. Krueger, J. Org. Chem., **25**, 1175 (1960).
23. E. W. Warnhoff, P. Na Nonggai, Там же, **27**, 1186 (1962).
24. C. Doree, J. A. Gardner, J. Chem. Soc., **1908**, 1625.
25. C. Doree, Там же, **1909**, 653.
26. C. Doree, V. Petrow, Там же, **1935**, 1391.
27. W. Rossner, Ztschr. physiol. Chem., **249**, 267 (1935).
28. M. G. Lester, V. Petrow, O. Stephenson, Tetrahedron, **21**, 1761 (1965).
29. E. Schwenk, B. Whitman, J. Am. Chem. Soc., **59**, 949 (1937).
30. K. Takeda, T. Komeno, S. Ishihara, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 500 (1963).

31. Франц. пат. 1360402; C. A., **61**, 10752 (1964).
32. Японск. пат. 5678/63; C. A., **59**, 11614 (1963).
33. Бельг. пат. 623277; C. A., **60**, 10758 (1964).
34. K. Junkmann, G. Suchowsky, *Arzneimittel-Forsch.*, **12**, 214 (1962).
35. R. Wiechert, R. Kasper, *Ber.*, **93**, 1710 (1960).
36. B. Rejc, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **29**, 3089 (1964).
37. Пат. ФРГ 1023764; C. A., **54**, 5756 (1960).
38. Пат. ФРГ 1117113; C. A., **56**, 11665 (1962).
39. R. Wiechert, *Naturforsch.*, **19B**, 944 (1964).
40. L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4386 (1953).
41. K. Kocsis, P. G. Ferrari, D. Arigoni, O. Jeger, *Helv. chim. acta*, **43**, 2178 (1960).
42. D. Taub, R. D. Hoffsommer, H. L. Slates, N. L. Wendler, *J. Org. Chem.*, **26**, 2852 (1961).
43. G. Nomine, D. Bertin, *Bull. soc. chim. France*, **1960**, 550.
44. R. Villotti, O. Halpern, A. Bowers, *Gazz. chim. ital.*, **93**, 244 (1963).
45. A. Sandoval, G. Rosenkranz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2383 (1951).
46. G. Nathansohn, F. Donadelli, E. Testa, G. F. Odasso, *J. Org. Chem.*, **27**, 3677 (1962).
47. K. Syhora, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **26**, 107 (1961).
48. A. Wettstein, *Helv. chim. acta*, **27**, 1803 (1944).
49. H. L. Slates, N. L. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5472 (1959).
50. D. Taub, R. D. Hoffsommer, N. L. Wendler, *J. Org. Chem.*, **29**, 3486 (1964).
51. L. Ružicka, E. Hardegger, C. Kauter, *Helv. chim. acta*, **27**, 1164 (1944).
52. D. Burn, J. W. Ducker, B. Ellis, A. K. Hiscock, A. P. Leftwick, C. M. Peach, V. Petrow, D. M. Williamson, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4242.
53. Ам. пат. 2714592; C. A., **50**, 5787 (1956).
54. R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neuamann, 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).
55. R. O. Clinton, R. L. Clarke, F. W. Stonner, D. K. Philipp, K. F. Jennings, A. J. Manson, *Chem. a. Ind.*, **1961**, 2099.
56. R. Sciaky, *Gazz. chim. ital.*, **92**, 561 (1962).
57. P. de Ruggieri, C. Candolfi, D. Chiaramonti, Там же, **92**, 768 (1962).
58. E. Caspi, D. M. Piatak, *Can. J. Chem.*, **41**, 2294 (1963).
59. P. J. Palmer, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3901.
60. R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, A. L. Beyler, G. O. Potts, Arnold, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1513 (1959).
61. R. O. Clinton, R. L. Clarke, F. W. Stonner, A. J. Manson, K. F. Jennings, D. K. Philipp, *J. Org. Chem.*, **27**, 2800 (1962).
62. R. E. Schaub, M. J. Weiss, Там же, **26**, 3915 (1961).
63. D. D. Evans, P. J. Palmer, *Steroids*, **5**, 441 (1965).
64. Англ. пат. 911814; C. A., **59**, 10199 (1963).
65. Ам. пат. 2806029; C. A., **52**, 2102 (1958).
66. Ам. пат. 3074932; C. A., **59**, 1714 (1963).
67. Ам. пат. 3092622; C. A., **60**, 3050 (1964).
68. Ам. пат. 3092623; C. A., **59**, 12872 (1963).
69. Ам. пат. 3094521; C. A., **59**, 12874 (1963).
70. Ам. пат. 3094522; C. A., **59**, 12876 (1963).
71. Ам. пат. 3094540; C. A., **60**, 614 (1964).
72. D. Burn, B. Cooley, J. W. Ducker, B. Ellis, D. N. Kirk, V. Petrow, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 733.
73. Франц. пат. 1363858; C. A., **61**, 14751 (1964).
74. R. Hirschmann, N. G. Steinberg, P. Buchschacher, J. K. Fried, G. J. Kent, M. Tishler, S. L. Steelman, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 120 (1963).
75. Бельг. пат. 610563; C. A., **57**, 16703 (1962).
76. Бельг. пат. 617105; C. A., **59**, 14082 (1963).
77. Ам. пат. 3067193; C. A., **58**, 8010 (1963).
78. Ам. пат. 3072639; C. A., **59**, 1727 (1963).
79. Ам. пат. 3116287; C. A., **60**, 8101 (1964).
80. Бельг. пат. 633906; C. A., **61**, 4439 (1964).
81. Ам. пат. 3129218; C. A., **61**, 706 (1964).
82. D. K. Philipp, A. J. Manson, *J. Org. Chem.*, **28**, 2886 (1963).
83. P. de Ruggieri, C. Candolfi, D. Chiaramonti, U. Guzzi, *Gazz. chim. ital.*, **95**, 257 (1965).
84. R. Hirschmann, B. Buchschacher, N. G. Steinberg, J. K. Fried, R. Ellis, G. J. Kent, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1520 (1964).

85. R. Hirschmann, N. G. Steinberg, E. F. Schoenewaldt, W. J. Paleveda, M. Tishler, J. Med. Chem., **7**, 352 (1964).
86. R. G. Strachan, N. G. Steinberg, M. Tishler, R. Hirschmann, J. Med. Chem., **7**, 355 (1964).
87. Франц. пат. M1928; C. A., **60**, 3059 (1964).
88. L. Ružicka, P. A. Plattner, Helv. chim. acta, **21**, 1717 (1938).
89. Ам. пат. 3096327; C. A., **59**, 14063 (1963).
90. Ам. пат. 3144447; C. A., **61**, 10746 (1964).
91. P. de Ruggieri, C. Gandolfi, D. Chiaramonti, Gazz. chim. ital., **93**, 269 (1963).
92. P. de Ruggieri, C. Gandolfi, D. Chiaramonti, Там же, **93**, 289 (1963).
93. C. H. Robinson, N. F. Bruce, E. P. Oliveto, J. Med. Chem., **6**, 793 (1963).
94. Японск. пат. 4069/63; C. A., **59**, 11613 (1963).
95. P. de Ruggieri, C. Gandolfi, Gazz. chim. ital., **95**, 338 (1965).
96. K. Morita, S. Noguchi, K. Hiraga, T. Kishi, H. Nawa, T. Miki, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 144 (1963).
97. Ам. пат. 3088944; C. A., **60**, 630 (1964).
98. Японск. пат. 1436/64; C. A., **60**, 12083 (1964).
99. W. R. Benn, R. M. Dodson, J. Org. Chem., **29**, 1142 (1964).
100. R. Sciajky, F. Facciano, Gazz. chim. ital., **93**, 1014 (1963).
101. Ам. пат. 2937168; C. A., **55**, 2745 (1961).
102. Н. Н. Суворов, Л. И. Климова, ЖОХ, **34**, 3518 (1964).
103. Франц. пат. M1944; C. A., **60**, 8098 (1964).
104. R. P. Howard, R. H. Furman, J. Clin. Endocrinol. Metab., **22**, 43 (1962).
105. G. O. Potts, A. L. Beyler, D. F. Burnham, Proc. Soc. Exptl Biol. Med., **103**, 383 (1960).
106. G. O. Potts, A. Arnold, A. L. Beyler, Endocrinology, **67**, 849 (1960).
107. A. Arnold, A. L. Beyler, G. O. Potts, Proc. Soc. Exptl Biol. Med., **102**, 184 (1959).
108. W. G. Mullin, F. Di Pillo, New York State J. Med., **63**, 2795 (1963); C. A., **60**, 822 (1964).
109. L. Landra, A. de Leon, Rev. Invest. Clin., **14**, 431 (1962).
110. S. L. Steelman, L. R. Morgan, M. A. Petraitis, M. E. Regn, W. Worsosila, Fed. Proc., **22**, 543 (1963).
111. A. L. Beyler, G. O. Potts, A. Arnold, Endocrinology, **68**, 987 (1961).
112. J. H. Fried, H. Mrozik, G. E. Arth, T. S. Bry, N. G. Steinberg, M. Tishler, R. Hirschmann, S. L. Steelman, J. Am. Chem. Soc., **85**, 236 (1963).
113. Ам. пат. 2664423; C. A., **49**, 7608 (1955).
114. F. M. Sturtevant, Proc. Soc. Exptl Biol. Med., **97**, 619 (1958).
115. Y. Ueda, E. Mosettig, Steroids, **1**, 361 (1963).
116. H. D. Brown, A. R. Matzuk, D. R. Hoff, L. H. Sarett, J. Org. Chem., **27**, 961 (1962).
117. Y. Sato, H. Kaneko, Steroids, **5**, 279 (1965).
118. W. Fritsch, G. Seidel, H. Ruschig, Ann., **677**, 139 (1964).
119. S. Noguchi, M. Imanishi, K. Morita, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **12**, 1189 (1964).
120. E. Caspi, D. M. Piatak, Chem. a. Ind., **1962**, 1984.
121. R. O. Clinton, A. J. Manson, F. W. Stonner, R. G. Christiansen, A. L. Beuler, G. O. Potts, A. Arnold, J. Org. Chem., **26**, 279 (1961).
122. J. A. Zderic, O. Halpern, H. Carpio, A. Ruiz, D. C. Limon, L. Magaño, H. Jimenez, A. Bowers, H. J. Ringold, Chem. a. Ind., **1960**, 1625.
123. E. Marchetti, P. Donini, Gazz. chim. ital., **91**, 1133 (1961).
124. A. J. Manson, F. W. Stonner, H. C. Neumann, R. G. Christiansen, R. L. Clarke, J. K. Ackerman, D. F. Page, J. W. Dean, D. K. Philipp, G. O. Potts, A. Arnold, A. L. Beyler, R. O. Clinton, J. Med. Chem., **6**, 1 (1963).
125. F. Winternitz, C. Menou, E. Argal, Bull. soc. chim., **1960**, 505.
126. Англ. пат. 905844; C. A., **58**, 6893 (1963).
127. Ам. пат. 3135743; C. A., **61**, 5730 (1964).
128. Ам. пат. 3145200; C. A., **61**, 16127 (1964).
129. Ам. пат. 3100771; C. A., **60**, 3049 (1964).
130. Франц. пат. M1780; C. A., **59**, 14061 (1963).
131. Бельг. пат. 624199; C. A., **60**, 12083 (1964).
132. Пат. ФРГ 1158964; C. A., **60**, 9334 (1964).
133. Л. И. Климова, Н. Н. Суворов, ЖОХ, **34**, 1357 (1964).
134. E. Bertolotti, G. Lojodice, Minerva med., **52**, 3433 (1961).
135. F. M. Antonini, Там же, **52**, 3437 (1961).
136. M. Morellini, S. Ferrari, U. Fantoli, Там же, **52**, 3441 (1961).

137. A. Sabato, Там же, **52**, 3446 (1961).  
 138. G. O. Potts, D. F. Burnham, A. C. Beyler, Fed. Proc., **22**, 166 (1963).  
 139. J. M. Kraemer, K. Brueckner, K. Irmscher, K. H. Bork, Ber., **96**, 2803 (1963).  
 140. N. J. Doorenbos, C. P. Dorn, J. Pharm. Sci., **51**, 414 (1962).  
 141. N. J. Doorenbos, C. P. Dorn, Там же, **50**, 271 (1961).  
 142. Ам. пат. 2813859; C. A., **52**, 5492 (1958).  
 143. Ам. пат. 3081228; C. A., **59**, 5235 (1963).  
 144. P. G. Holton, E. Necochea, J. Med. Pharm. Chem., **5**, 1352 (1962).  
 145. J. A. Zderic, H. Carpio, A. Ruiz, D. C. Limon, F. Kincl, H. J. Ringold, J. Med. Chem., **6**, 195 (1963).  
 146. Ам. пат. 3080359; C. A., **59**, 11609 (1963).  
 147. Пат. ФРГ 1169442; C. A., **61**, 3175 (1964).  
 148. Ам. пат. 3076801; C. A., **59**, 12874 (1963).  
 149. I. Kitagawa, Y. Ueda, T. Kawasaki, E. Mosettig, J. Org. Chem., **28**, 2229 (1963).  
 150. I. Kitagawa, Y. Sato, Там же, **29**, 339 (1964).  
 151. K. Takeda, T. Komeno, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **8**, 468 (1960).  
 152. Япон. пат. 12924/63; C. A., **60**, 640 (1964).  
 153. K. Takeda, T. Komeno, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **10**, 1173 (1962).  
 154. Ам. пат. 3119816; C. A., **60**, 10757 (1964).  
 155. K. Takamura, C. Isono, S. Takaku, Y. Nitta, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 604 (1963).  
 156. K. Takamura, C. Isono, Y. Nitta, Там же, **11**, 613 (1963).  
 157. R. E. Schaub, M. J. Weiss, J. Org. Chem., **26**, 1223 (1961).  
 158. Япон. пат. 18690/63; C. A., **60**, 4217 (1964).  
 159. Япон. пат. 22282/63; C. A., **60**, 3058 (1964).  
 160. Япон. пат. 22578/63; C. A., **60**, 4214 (1964).  
 161. Ам. пат. 2793207; C. A., **52**, 464 (1958).  
 162. Ам. пат. 2705232; C. A., **50**, 5793 (1956).  
 163. Япон. пат. 15135/64; C. A., **61**, 16128 (1964).  
 164. T. Komeno, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **8**, 680 (1960).  
 165. K. Takeda, T. Komeno, J. Kawamura, Chem. a. Ind., **1962**, 1793.  
 166. Ам. пат. 3112306; C. A., **60**, 5603 (1964).  
 167. Япон. пат. 10534/63; C. A., **59**, 14064 (1963).  
 168. Ам. пат. 3105069; C. A., **61**, 3168 (1964).  
 169. Япон. пат. 15136/64; C. A., **61**, 16136 (1964).  
 170. G. Nathansohn, E. Testa, N. Di Mola, Experientia, **18**, 57 (1962).  
 171. Ам. пат. 934574; C. A., **60**, 3059 (1964).  
 172. J. H. Fried, P. Buchschafer, H. Mrozik, Steroids, **2**, 399 (1963).  
 173. J. Fried, E. F. Sabo, P. Grabowich, L. J. Lerner, W. B. Kessler, D. M. Brennan, A. Bornman, Chem. a. Ind., **1961**, 465.  
 174. J. Fried, M. A. Guiducci, P. A. Diassi, E. F. Sabo, I. Basco, P. Grabowich, Там же, **1961**, 466.  
 175. Ам. пат. 3049540; C. A., **58**, 8006 (1963).  
 176. Ам. пат. 3069418; C. A., **60**, 632 (1964).  
 177. M. Shimizu, G. Ohta, K. Ueno, T. Takegoshi, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **12**, 77 (1964).  
 178. G. Ohta, K. Ueno, M. Shimizu, Там же, **12**, 87 (1964).  
 179. K. Ueno, Там же, **12**, 383 (1964).  
 180. R. Sciaky, U. Palline, Tetrahedron Letters, **1964**, 1839.  
 181. W. Borsche, R. Frank, Ber., **57**, 1373 (1924).  
 182. N. P. Bui-Hoi, P. Cagniant, Ber., **77**, 118 (1944).  
 183. A. Hassner, M. J. Haddadin, J. Org. Chem., **27**, 1911 (1962).  
 184. M. Tomoeda, R. Kikuchi, M. Urata, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **13**, 517 (1965).  
 185. Ам. пат. 3026317; C. A., **57**, 3527 (1962).  
 186. Ам. пат. 3129220; C. A., **61**, 5723 (1964).  
 187. Ам. пат. 3132137; C. A., **61**, 10749 (1964).  
 188. Ам. пат. 2999092; C. A., **56**, 484 (1962).  
 189. L. L. Smith, D. M. Teller, T. H. Foell, J. Med. Chem., **6**, 330 (1963).  
 190. Ам. пат. 3071577; C. A., **61**, 4430 (1964).  
 191. Ам. пат. 3114749; C. A., **60**, 5599 (1964).  
 192. V. Petrov, W. W. Starling, J. Chem. Soc., **1940**, 60.  
 193. D. N. Kirk, D. K. Patel, V. Petrov, Там же, **1956**, 627.  
 194. D. N. Kirk, D. K. Patel, V. Petrov, Там же, **1956**, 1184.  
 195. J. C. Sheehan, W. F. Ermann, J. Am. Chem. Soc., **79**, 6050 (1957).  
 196. I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, F. S. Spring, J. Chem. Soc., **1937**, 801.

197. M. L. Lewbart, V. R. Mattox, *J. Org. Chem.*, **28**, 2001 (1963).
198. E. J. Agnello, S. K. Figdor, G. M. K. Hughes, H. W. Ordway, R. Pinson, B. M. Bloom, G. D. Laubach, *Там же*, **28**, 1531 (1963).
199. S. Noguchi, K. Morita, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **11**, 1235 (1963).
200. V. Georgian, N. Kundu, *Tetrahedron*, **19**, 1037 (1963).
201. M. E. Kuehne, E. A. Konopka, B. F. Lambert, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 281 (1962).
202. Ам. пат. 3033860; *C. A.*, **57**, 12584 (1963).
203. R. Bourdon, S. Ranisteano, *Bull. Soc. chim. France*, **1960**, 1977.
204. K. Irmischer, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 2707.
205. P. E. Shaw, F. W. Gubitz, K. F. Jennings, G. O. Potts, A. L. Beyler, R. L. Clarke, *J. Med. Chem.*, **7**, 555 (1964).
206. Ам. пат. 3135741; *C. A.*, **61**, 5723 (1964).
207. M. Tomoeda, M. Ishizaki, H. Kobayashi, S. Kanamoto, T. Koga, M. Iizuka, T. Furuta, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **12**, 1189 (1964).
208. J. A. Moore, W. F. Holton, E. L. Wittle, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 390 (1962).
209. J. A. Moore, L. J. Pandya, *J. Org. Chem.*, **29**, 336 (1964).
210. Ам. пат. 3052671; *C. A.*, **57**, 16707 (1962).
211. T. J. Bardos, Z. F. Chmielewicz, S. R. Roman, A. Segaloff, *Steroids*, **2**, 105 (1963).
212. Л. Н. Воловельский, Г. В. Кнорозова, *ЖОХ*, **34**, 343 (1964).

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