

УДК 547.92

ПРОИЗВОДНЫЕ СТЕРОИДОВ С КОНДЕНСИРОВАННЫМИ  
ГЕТЕРОЦИКЛАМИ

А. А. Ахрем 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

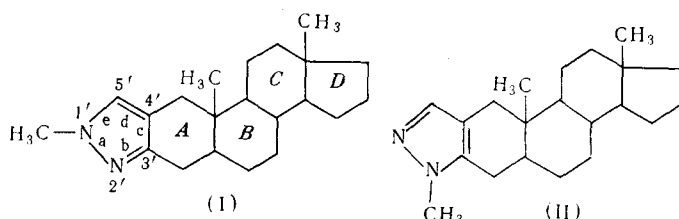
## 1. Введение

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, противовоспалительной, 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-

сколькx 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-с]-пиразолоандростаном (как в данном обзоре), либо пиразоло-[3,2-с]-андростаном, либо, наконец, андростано-[3,2-с]-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-с]-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-с]-пиразолоандростана:

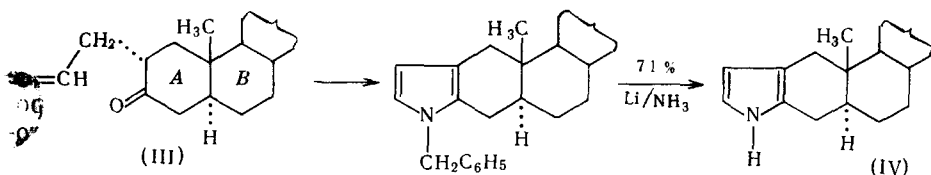


Принятая в данном обзоре система нумерации гетероциклов отражена в табл. 1, в которой собраны типы гетероциклических производных стероидов, известные в настоящее время\*.

## 2. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

В этом разделе рассмотрены стероидные производные пиррола, индола, тифена и селенофена.

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'-бензилпроизводные при восстановительном дебензилировании приводят к незамещенным [3,2-b]-пирролоандростанам (IV)<sup>6</sup>:



Конденсация 3-кетостероидов ряда холестерина с этилоксиминоацетатом в присутствии цинка в уксусной кислоте позволяет получить [3,2-b]-пирролостероиды типа (V;  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ )\*\*. 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

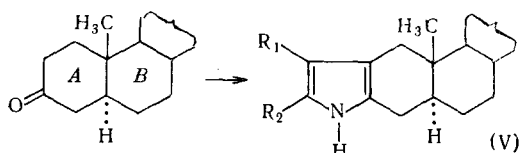
Название и формула гетероцикла	Атомы стероидного скелета, общие с конденсированным гетероциклом	Название и формула гетероцикла	Атомы стероидного скелета, общие с конденсированным гетероциклом
<b>Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом</b>		<b>Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами</b>	
1.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

\* Полностью гидрированная гетероциклическая система.

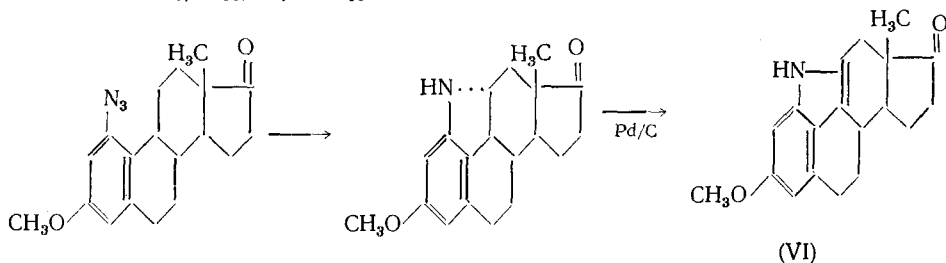
\*\* Частично гидрированная гетероциклическая система.

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

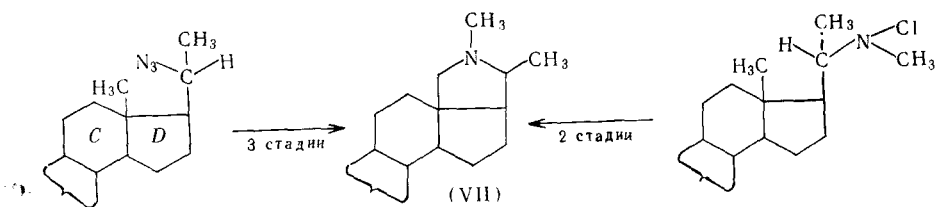
в патентной литературе<sup>8</sup> описан третий метод синтеза таких соединений путем реакции 3-кетостероидов ряда андростана с  $\alpha$ -аминоальдегидами или  $\alpha$ -аминокетонами общей формулы  $R_2CH(NH_2)COR_1$ , где  $R_1$  и  $R_2$  — водород или низший алкил. Реакция происходит в этаноле под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



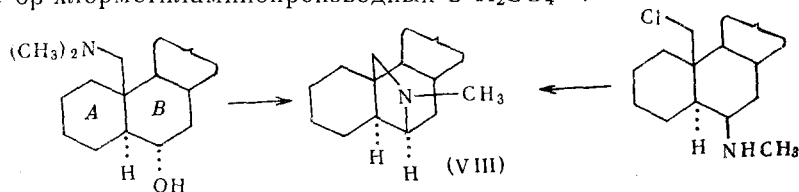
Одним из методов синтеза частично или полностью восстановленных пирролостероидов является термическая или фотохимическая циклизация азидопроизводных. Так, метиловый эфир 1-азидоэстрона при нагревании в *n*-гексадекане образует 1,11 $\alpha$ -иминопроизводное; дегидрирование последнего приводит к соединению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



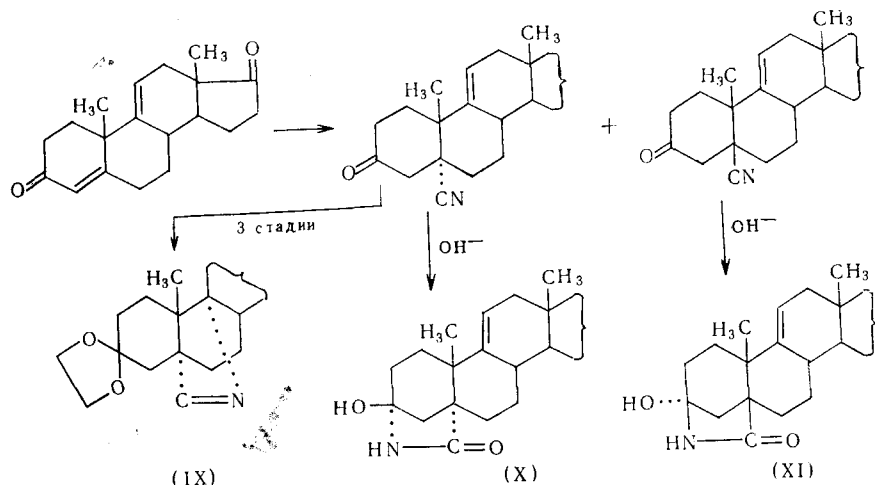
Производные 1'-метилпирролидиностероидов (VII) также могут быть получены путем фотолиза 20 $\beta$ -азидостероидов с последующим восстановлением  $LiAlH_4$  и N-метилированием<sup>10</sup>. Другой метод синтеза таких соединений исходит из 20 $\alpha$ -(N-хлор-N-метиламино)-стероидов, которые превращаются в VII путем фотолиза в кислой среде с последующей циклизацией под действием оснований<sup>11-14</sup>:



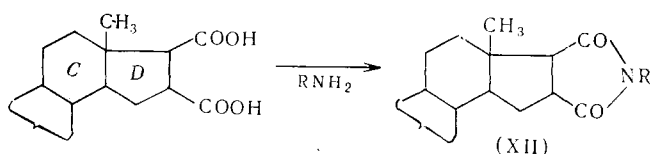
Пирролидиновые производные типа (VIII) также получают двумя путями — при последовательной обработке 6 $\alpha$ -окси-19-диметиламино-стероидов  $CH_3C_6H_4COCl$ , KI и  $LiAlH_4$ <sup>15</sup> и при действии щелочей на 19-хлор-6 $\beta$ -метиламиностероиды, образующиеся, в свою очередь, при фотолизе 6 $\beta$ -хлорметиламинопроизводных в  $H_2SO_4$ <sup>16</sup>:



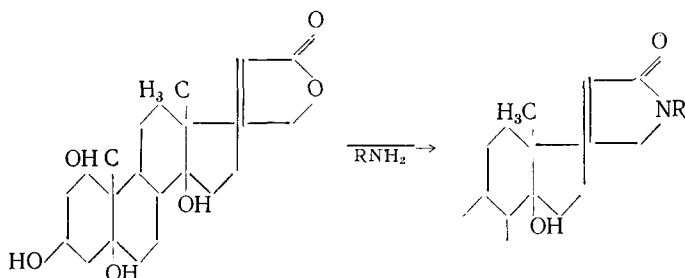
Производные [3,4,5-bc]-пирролидиностероидов (X) и (XI) образуются при циклизации щелочами 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -цианостероидов, являющихся продуктами присоединения HCN к  $\Delta^4$ -3-кетостероидам<sup>17, 18</sup>. При наличии в исходном стероиде  $\Delta^{9(11)}$ -связи (как на приведенном примере) защита кетогруппы 5 $\alpha$ -цианостероида этиленкеталем, восстановление цианогруппы LiAlH<sub>4</sub> в аминогруппу и циклизация под действием Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> приводит к [9,10,5-bc]-пирролидиностероиду (IX)<sup>17</sup>:



Циклические имиды 16 $\beta$ , 17 $\beta$ -дикарбоксистероидов (XII; R=H, алкил, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) являются производными [16,17-с]-пирролидиноандростана. Эти соединения активны как антиэпилептические агенты и депрессанты центральной нервной системы<sup>19</sup>:



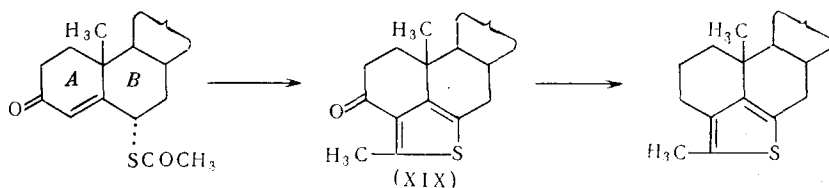
К пирролостероидам можно отнести также продукты взаимодействия строфантидина с первичными и вторичными аминами; эти соединения не только сохраняют исходную кардиотоническую активность строфантидина, но, в отличие от него, активны и при оральном введении<sup>20-22</sup>.



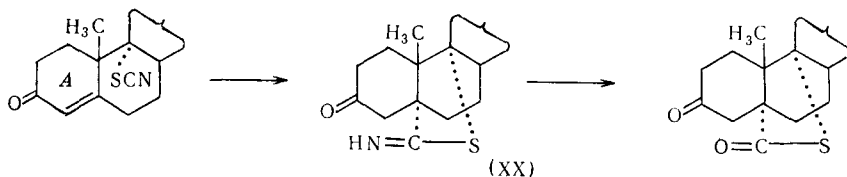
Производные *индола*, сконденсированные со стероидным скелетом в положениях 2 и 3, образуются по двум методам. Первый из них — реакция Фишера с  $\alpha$ -метилфенилгидразином — в применении к 2-кетохолестану позволяет получить 1'-метил-[2,3-*b*]-индохолестан (XIII). Тот же продукт был получен и вторым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



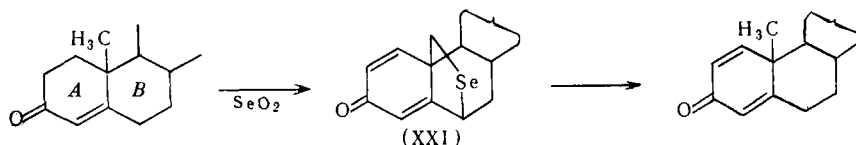
Стероидные производные [6,5,4-*bc*]-тиофена (XIX) образуются при хроматографировании 6 $\alpha$ -тиоацетатов  $\Delta^4$ -3-кетостероидов рядов андростана, прегнана и холестерана на щелочной  $Al_2O_3$ . Восстановление соединений типа (XIX) по Хуан-Минлону дает не содержащие кетогруппы аналоги. Тиофеновые 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. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

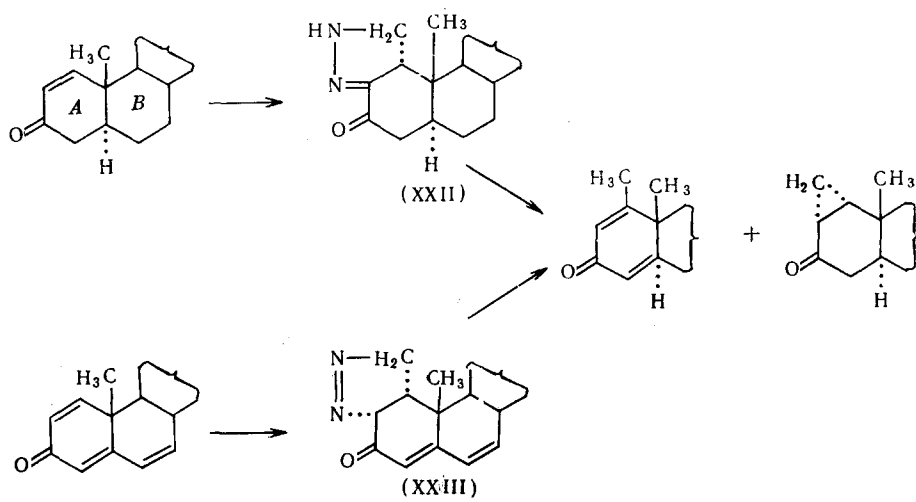
К этой группе гетероциклических производных стероидов можно отнести соединения, содержащие циклы пиразола, имидазола, оксазола, изоксазола, тиазола и изотиазола, а также циклические кетали меркаптоокси- и димеркаптостероидов.

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 пиразолиностероидам. Второй метод, позволяющий получить гетероароматические пиразолостероиды, заключается в действии производных гидразина на 1,3-дикарбонильные соединения стероидного ряда.

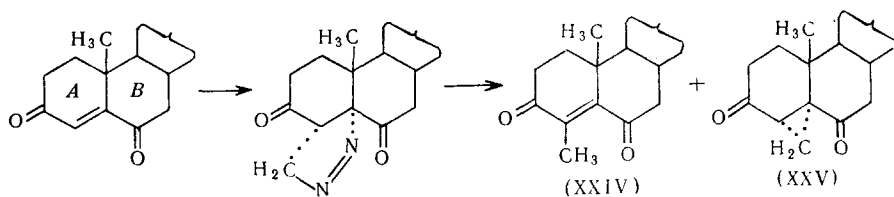
Присоединение диазоалканов и диазоуксусного эфира к непредельным стероидным кетонам протекает с высокими выходами (70—90%).

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

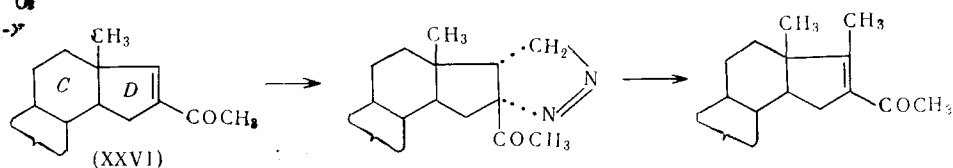
При реакции  $\Delta^1$ -3-кетостероидов андростанового и прегнанового ряда с диазометаном образуются  $\Delta^{2'}$ -пиразолиновые производные (XXII) <sup>34-39</sup>, а при реакции  $\Delta^{1,4,6}$ -3-кетостероидов — изомерные или  $\Delta^{1'}$ -производные (XXIII) <sup>35</sup>. Пиролиз или ацидолиз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



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



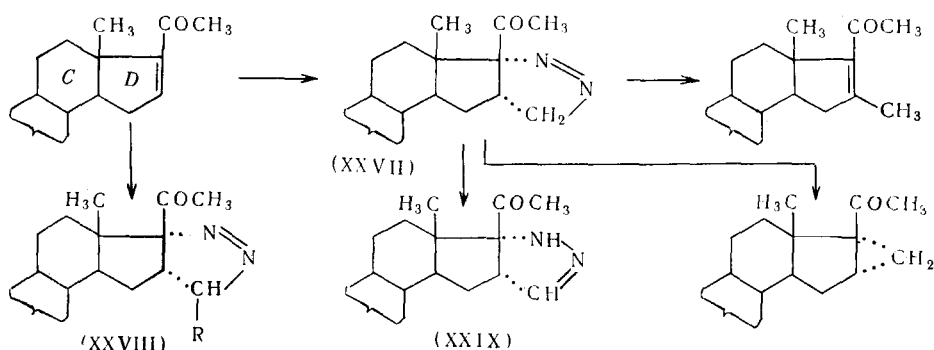
16-Ацетил- $\Delta^{16}$ -стероиды (XXVI) присоединяют диазометан по  $\Delta^{16}$ -связи с образованием [17, 16-с]-пиразолина, который при пиролизе образует 17-метилпроизводное <sup>42</sup>:



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 $\alpha$ -метиленстероидов; изомеризация XXVII с  $\text{BF}_3$  в диметилформамиде приводит к  $\Delta^{5'}$ -пиразо-

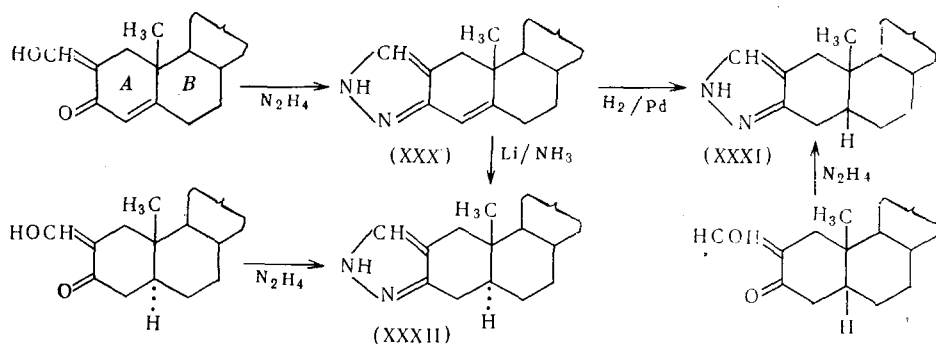


лину (XXIX) <sup>35, 43–51</sup>. Описано также присоединение по  $\Delta^{16}$ -связи диазоэтана и диазоуксусного эфира с образованием соответствующих 5'-замещенных пиразолинов (XXVIII;  $R=CH_3, COOC_2H_5$ ) <sup>52, 53</sup>:



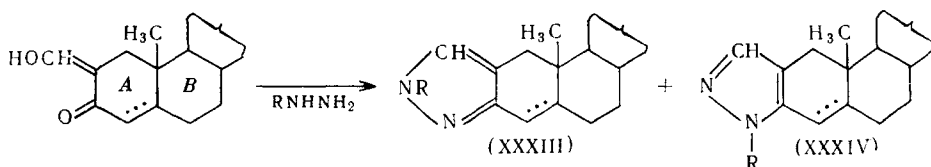
Производные пиразола обычно получают при действии гидразина и его аналогов на оксиметиленовые или оксалильные производные стероидных кетонов; в отдельных случаях исходными продуктами служили также циан- и оксидокетоны стероидного ряда.

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>, прегнана <sup>61, 74–81</sup>, а также холестерина и стигматана <sup>55, 61</sup>. Каталитическое 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.

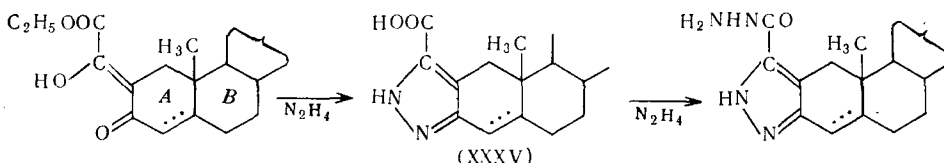


При реакции 2-оксиметилен-3-кетостероидов с гомологами гидразина могут, очевидно, образовываться как 1'-замещенные (XXXIII), так и 2'-замещенные пиразолостероиды (XXXIV). Поскольку в алкилгидразинах замещенный атом азота более нуклеофилен, при  $R=CH_3$  следовало ожидать преимущественного образования изомера (XXXIII), который и был получен в преобладающем количестве из  $\Delta^4$ -3-кетостероидов и исключительно — из 3-кето-5 $\alpha$ -стероидов <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

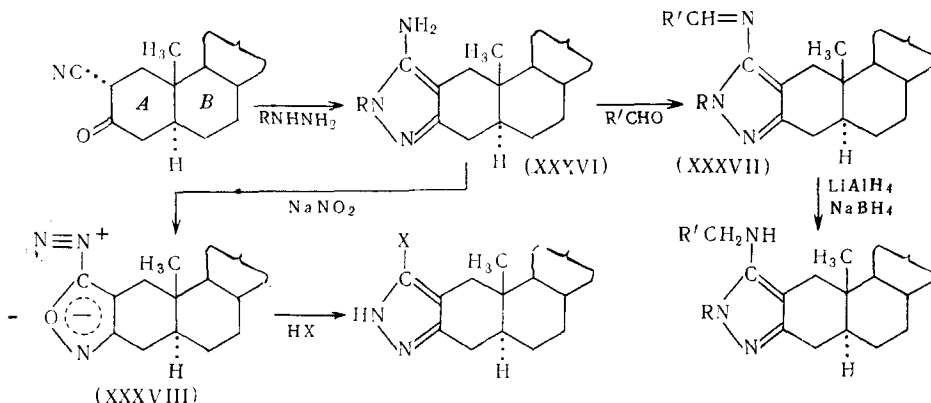
случае имеет место преимущественное или исключительное образование изомера (XXXIV;  $R=C_6H_5$ )<sup>54, 74, 79, 84-87</sup>:



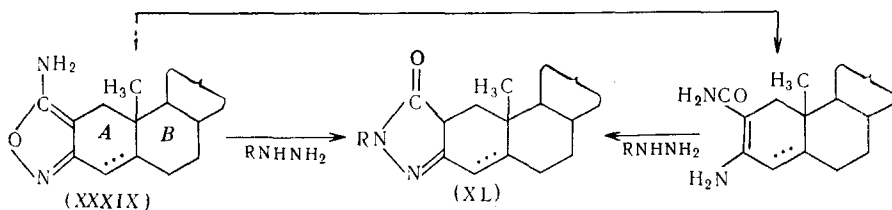
2-Оксалил-3-кетостероиды с гидразингидратом образуют 5'-карбоксипиразолы (XXXV), дальнейшая реакция которых с гидразином приводит к соответствующим гидразидам<sup>57, 88</sup>. В патентной литературе<sup>89</sup> описано также получение из 2-трифторацетил-3-кетостероидов аналогов (XXXV), содержащих вместо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



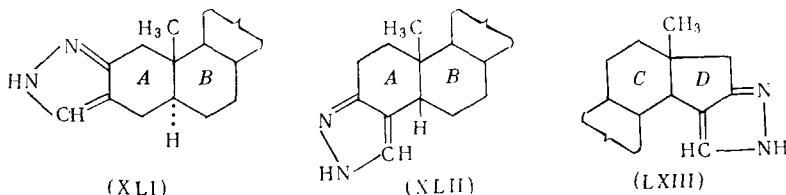
При нагревании 2α-циано-3-кетостероидов с гидразином и его производными были получены 5'-амино-[3,2-с]-пиразолы (XXXVI;  $R=H, CH_3, C_6H_5$ ). С альдегидами они образуют соответствующие шиффовы основания (XXXVII;  $R'=H, CH_3, C_2H_5, C_6H_5$ ), восстановление которых комплексными гидридами металлов 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'-йодпроизводных<sup>2, 57</sup>:



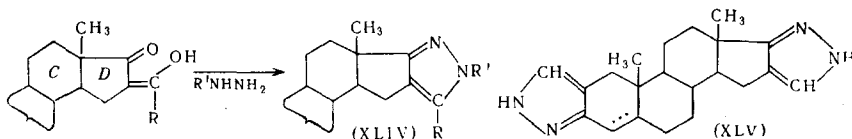
Стероидные пиразолонны типа (XL) могут быть получены двумя методами при реакции гидразина с 5'-амино-[3,2-с]-изоксазолостероидами (XXXIX) или с полученными из XXXIX при каталитическом гидрировании ненасыщенными β-аминокарбоксамидами<sup>2</sup>:



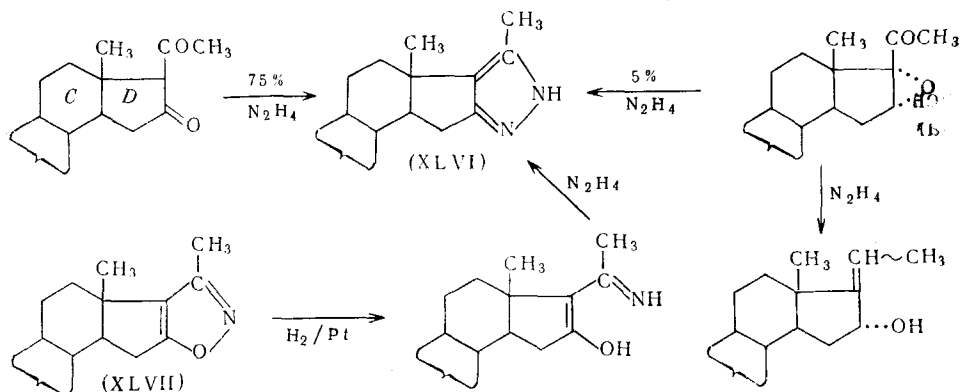
Взаимодействие с гидразингидратом 3-оксиметил-2-кето-<sup>90</sup>, 4-оксиметил-3-кето-<sup>55, 61</sup> и 15-оксиметил-16-кетостероидов<sup>2</sup> приводит соответственно к [2,3-с]- (XL I), [3,4-с]- (XL II), и [16,15-с]-пиразолостероидам (XL III):



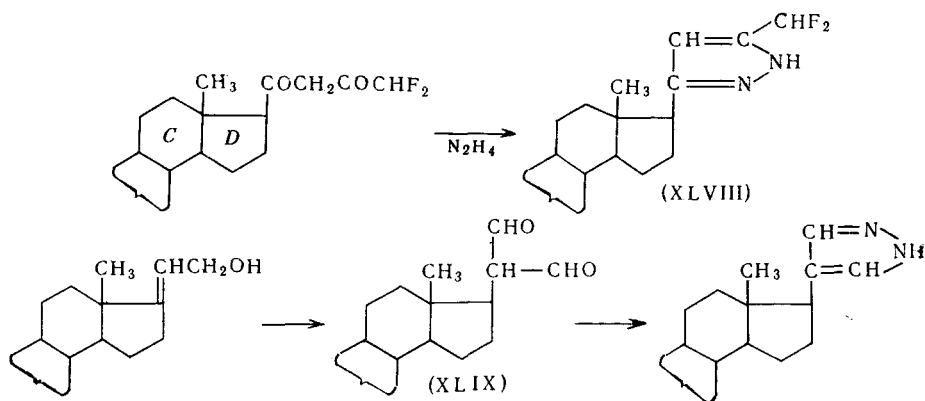
Конденсация с гидразином и его аналогами 16-оксиметил- или 16-этоксалилпроизводных 17-кетостероидов ряда андростана или эстрана приводит с выходами 50—70% к [17,16-с]-пиразолостероидам (XL IV; R=H, COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; R'=H, CH<sub>3</sub>)<sup>91-94</sup>. При формировании 3,17-дикетон с последующей обработкой гидразином удалось получить [3,2-с; 17,16-с]-дипиразолостероиды (XL V)<sup>2, 83, 95</sup>:



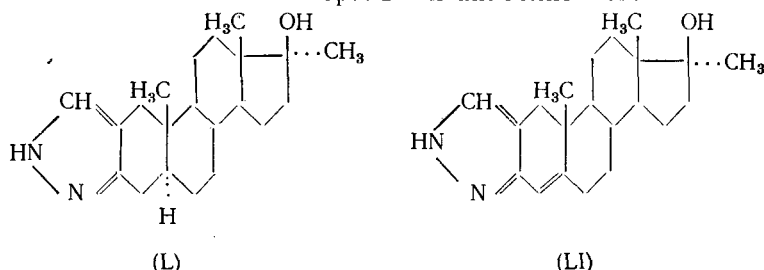
Производные 5'-метил-[16,17-с]-пиразола (XL VI), изомерные (XL IV), образуются при реакции 16,20-дикетопрегнанов с гидразингидратом<sup>96-98</sup> и в качестве побочного продукта—при восстановлении 16α,17α-оксидо-20-кетостероидов по Хуан-Минлону<sup>99-101</sup>; в последнем случае основным продуктом реакции является смесь *цис*- и *транс*-изомеров 16α-окси-Δ<sup>17(20)</sup>-соединений. Насыщенные в кольцо А [16,17-с]-пиразолы были получены также из [17,16-д]-изоксазолостероидов (XL VII) путем каталитического гидрирования последних и реакции образовавшегося кетимина 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]-пиразолопроизводное 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) (оксистераназол) выпускаются в промышленном масштабе для использования в качестве оральных анаболиков:

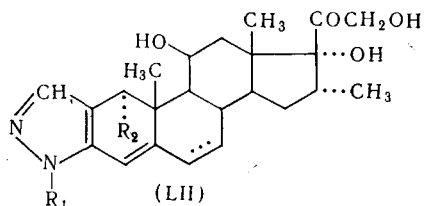


Введение в 5'-положение пиразольного кольца акцепторных заместителей ( $\text{COOH}$ ,  $\text{CONHNH}_2$ ) снижает анаболическую активность по сравнению с незамещенными соединениями и аналогами с 5'-донорными заместителями ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ )<sup>2</sup>. У ненасыщенных  $\Delta^4$ - 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 $\alpha$ - $\text{CH}_3$ -, 7 $\alpha$ - $\text{SCOCH}_3$ - 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 кортикостероидов, содержащие [3,2-с]-пиразольные циклы с 2'-арильными заместителями (LII),\* являются самыми актив-

\* Заместитель  $\text{R}_2$  в формуле (LII) должен быть в  $\alpha$ -положении (см. стр. 757).

ными из известных противовоспалительных 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 противовоспалительной активности при введении пиразольного кольца не сопровождается увеличением минералокортикоидной активности <sup>74, 84-86, 112</sup>.



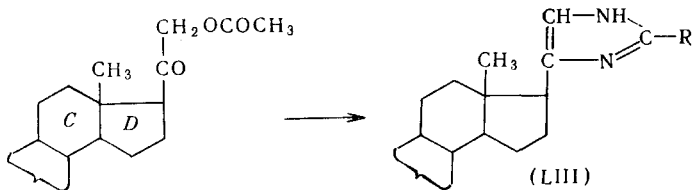
В отличие от [3,2-с]-пиразолостероидов, у производных эстрана и андростана (XLIV) и (XLVI) с пиразольными циклами в положениях 16 и 17 почти полностью отсутствует эстрогенная и андрогенная активность. В то же время эти производные сохраняют гиполипидемическую и до некоторой степени анаболическую активность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

Производные [20,21-д]-имидазола (LIII) были получены при реакции 21-ацетокси-20-кетопреганов 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. Гипотензивная активность уменьшается при алкилировании имидазольного кольца и введении кислородных заместителей в положение 11:

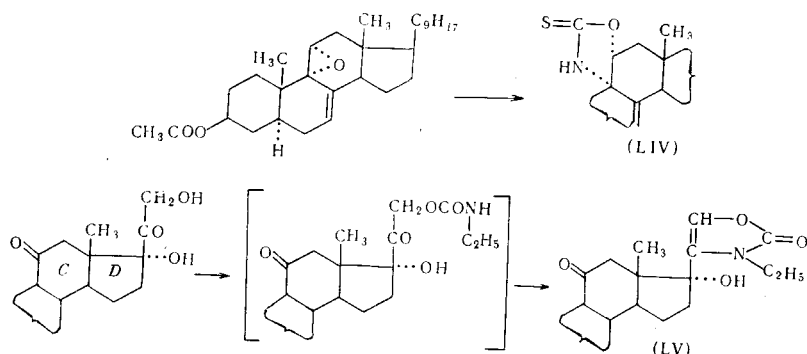
ТАБЛИЦА 2

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

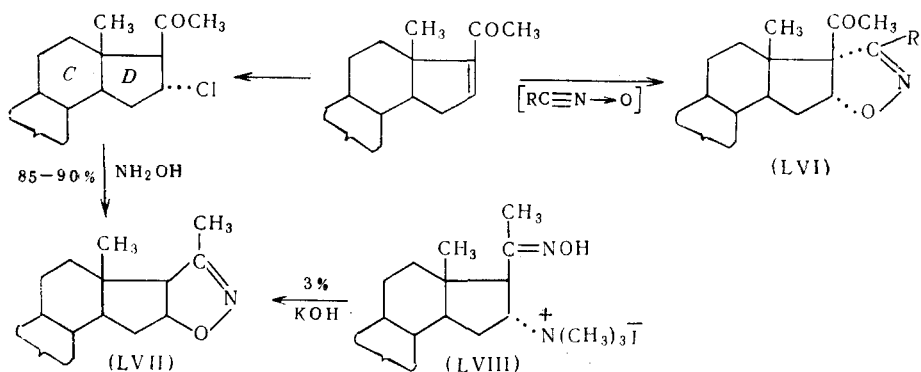
Заместители			Антивоспалительная активность (кортизол=1)
$\text{R}_1$	$\text{R}_2$	наличие (+) или отсутствие (-) $\Delta^4$ -связи	
H	F	—	10
<i>p</i> - $\text{ClC}_6\text{H}_4$	H	—	15
$\text{C}_6\text{H}_5$	H	—	60
<i>p</i> - $\text{FC}_6\text{H}_4$	H	—	100
2,4- $\text{F}_2\text{C}_6\text{H}_4$	H	+	115
<i>p</i> - $\text{FC}_6\text{H}_4$	F	—	500
<i>p</i> - $\text{FC}_6\text{H}_4$	H	+	600
$\text{C}_6\text{H}_5$	F	+	2000



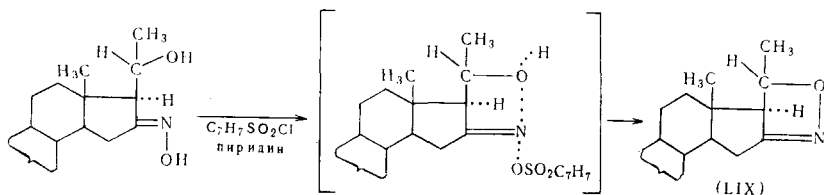
Стероидные производные, содержащие частично или полностью гидрированное оксазольное кольцо, получены в настоящее время лишь в двух случаях. Действие тиоциановой кислоты в эфире на 9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ -оксид эргостанового ряда приводит к производному [9,11-д]-оксазолидина (LIV); образование его, по-видимому,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



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 окисмивании 16 $\alpha$ -хлорпрегненолона и с низким выходом — при обработке щелочью иодметилата (LVIII) <sup>117</sup>. При реакции  $\Delta^{16-20}$ -кетопрегнанов с нитрилоксидами, образующимися *in situ* при обработке триэтиламином хлорангидридов гидроксамовых кислот, в результате 1,3-диполярного присоединения, были получены [17,16-d]-изоксазолинопрегнаны (LVI; R=CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) с выходами 50—95% <sup>118</sup>:

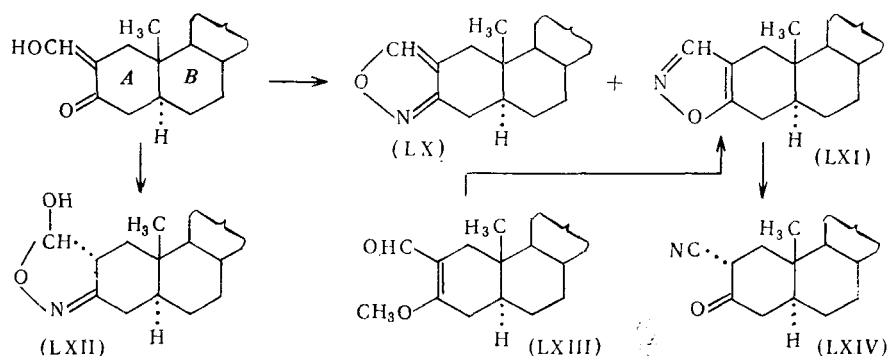


В условиях перегруппировки Бекмана из оксимов 16-кето-20 $\alpha$ -оксистероидов образуются 5'-метил-[16,17-c]-изоксазолиноандростаны (LIX). Наиболее вероятным представляется механизм циклизации из антиформы исходного оксима с сохранением конфигурации по C<sub>20</sub> <sup>119</sup>:

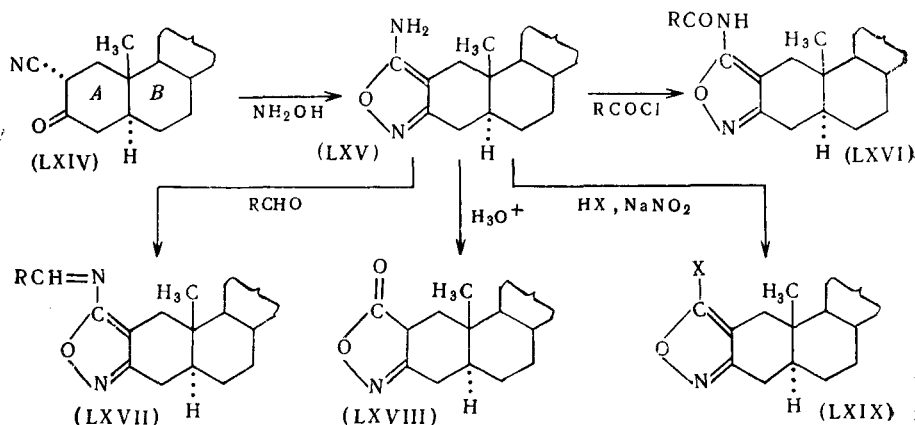


Основными исходными продуктами для получения гетероароматических изоксазолостероидов служат оксиметил-, циан- и оксидокетоны стероидного ряда. Реакция 2-оксиметил-3-кетостероидов с гидроксил-амином приводит к смеси [3,2-c]- (LX) и [2,3-d]-изоксазолостероидов (LXI) <sup>57-59, 120-128</sup>. При проведении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

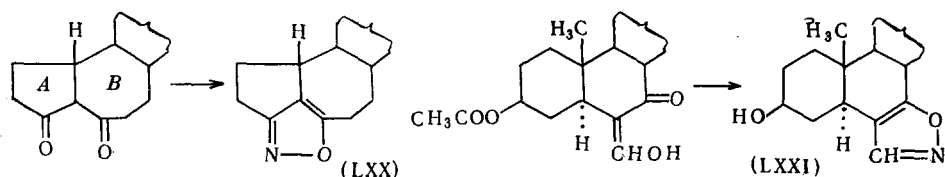
золина (LXII), превращающегося в **LX** при нагревании с уксусным ангидридом<sup>124, 129</sup>. Соотношение **LX** и **LXI** зависит от pH, растворителя и температуры. Так, проведение реакции в водно-спиртовом растворе дает 8% **LX** и 82% **LXI**, а в растворе пиридина состав смеси обратный — 91% **LX** и 6% **LXI**<sup>123, 124</sup>. Реакция  $\Delta^4$ -,  $\Delta^{4,6}$ - и 4,4-диметилстероидов 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 неизменными, а [2,3-d]-производные (**LXI**) превращаются в 2-ациано-3-кетостероиды (**LXIV**)<sup>57, 122–125</sup>. Эта реакция позволяет разделять смеси (**LX**) и **LXI**, а также служит удобным препаративным методом синтеза 2-ацианостероидов (**LXIV**):



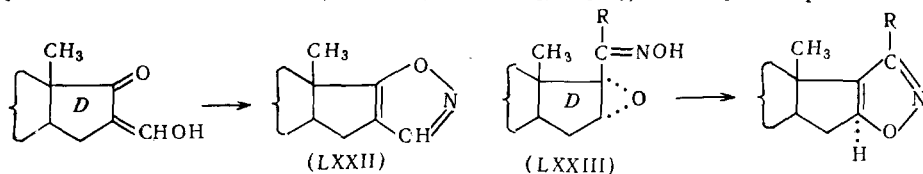
Аналогично рассмотренному выше синтезу 5'-аминопиразолов, реакция **LXIV** с  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  в пиридине приводит к 5'-амино-[3,2-c]-изоксазолам (**LXV**)<sup>57</sup>. 5'-Аминогруппа соединения (**LXV**) легко ацилируется хлорангидридами кислот и этилхлоркарбонатом с образованием соответственно ацилатов (**LXVI**;  $\text{R} = \text{алкил}$ ) и уретанов (**LXVI**;  $\text{R} = \text{OC}_2\text{H}_5$ )<sup>2</sup>. При конденсации с альдегидами образуются шиффовы основания (**LXVII**), восстановленные  $\text{NaBH}_4$  в соответствующие 5'-алкиламинопроизводные. При гидролизе **LXV** минеральными кислотами происходит дезаминирование с образованием 5'-изоксазолонов (**LXVIII**), а диазотирование в  $\text{HCl}$  или  $\text{HBr}$  позволяет получить соответствующие галогенопроизводные (**LXIX**)<sup>2</sup>. Производные 5'-аминоизоксазола используются как промежуточные продукты для синтеза других гетероциклов — главным образом, аналогов пиразола и пиримидина.



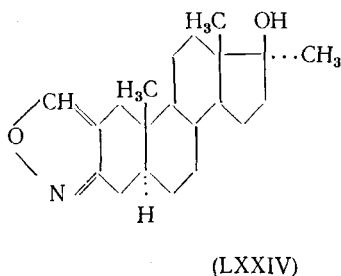
3,6-Дикетопроизводные А-нор-В-гомоэстрана при реакции с гидроксиламином образуют обладающие анаболической активностью [3,5,6-*cd*]-изоксазолы (LXX) <sup>130, 131</sup>. В тех же условиях из 6-оксиметилена-7-кетохолестанола было получено [6,7-*d*]-изоксазолопроизводное (LXXI) <sup>120</sup>:



Действие гидроксилана на 16-оксиметилена-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>:



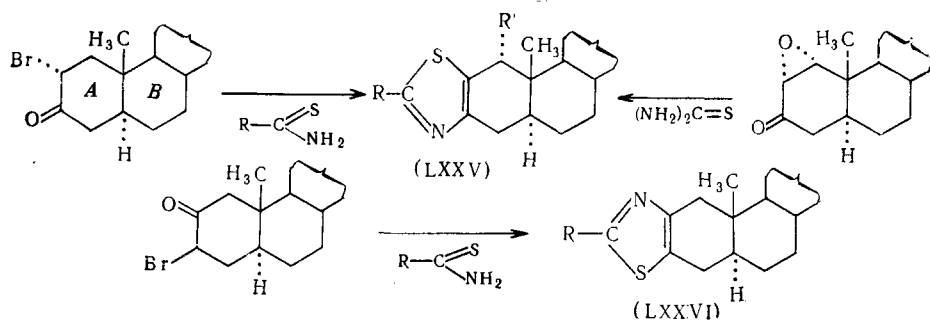
Введение изоксазольной группировки в 2,3-положения андростана приводит к увеличению анаболической и снижению андрогенной активности. При этом более активными являются [2,3-*d*]-изомеры. Введение Δ<sup>4</sup>- и Δ<sup>6</sup>-связей, а также 3'-алкил-, 4,4-диметил- и 6α-метилзаместителей снижает оба вида активности <sup>34, 124</sup>. Имеются данные <sup>58, 120</sup> о наличии у [2,3-*d*]-изоксазоло-Δ<sup>4</sup>-андростанов 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>:



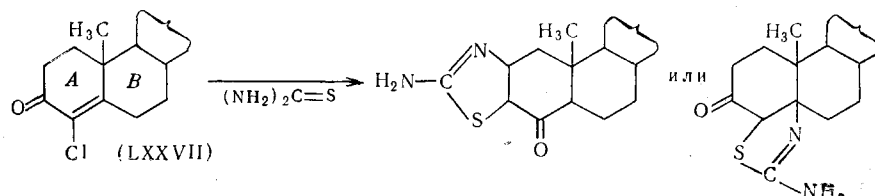
Производные [3,2-*d*]-тиазола образуются при кипячении спиртовых растворов 2α-бром-3-кетостероидов ряда андростана, прегнана и холестерина с тиомочевинной и ее N-алкилпроизводными <sup>7, 139-143</sup>, а также с тиоамидами <sup>122, 140, 144-146</sup>. В первом случае с выходами 30—80% были получены 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 тиомочевинны на 1α,2α-оксидо-3-кетопрегнаны образуются 1α-оксипроизводные (LXXV; R=NR<sub>2</sub>; R'=OH) <sup>147</sup>. При реакции 3β-бром-2-кетостероидов с тиоамидами были получены изомерные LXXV [2,3-*d*]-тиазолопроизводные



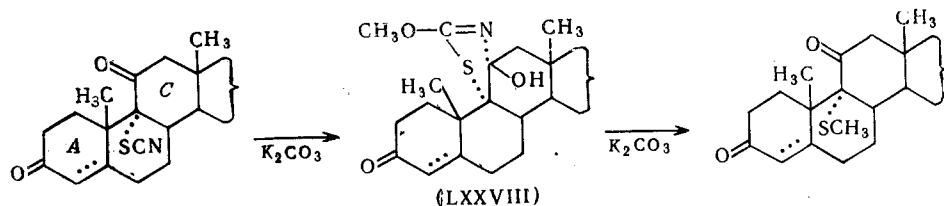
(LXXVI;  $R=H, CH_3, C_6H_5$ )<sup>148</sup>. В ряду андростана для обоих типов производных отмечались высокая анаболическая и низкая андрогенная активности<sup>145, 148</sup>, а в ряду прегнана — противовоспалительная активность<sup>147</sup>.



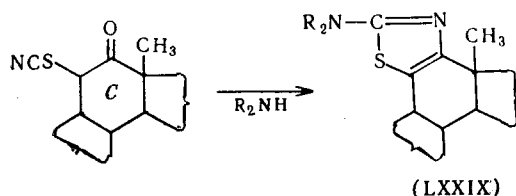
Андростановые производные 2'-аминотиазола были получены также при обработке 4-хлор- $\Delta^4$ -3-кетостероидов (LXXVII) тиомочевинной в щелочной среде; при этом не было сделано выбора между альтернативными [2,3-d]- и [4,5-d]-структурами<sup>139</sup>:



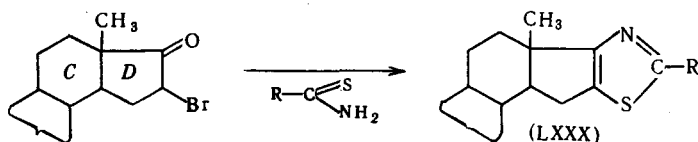
9 $\alpha$ -Тиоцианопродукты адреностерона и кортизона при действии воднометанольного раствора поташа при комнатной температуре с выходами 50—70% превращаются в 2'-метокси-[11,9-d]-тиазолиностероиды (LXXVIII). Кипячение с раствором поташа позволяет получить из LXXVIII 9 $\alpha$ -метилтиопродукты с выходами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



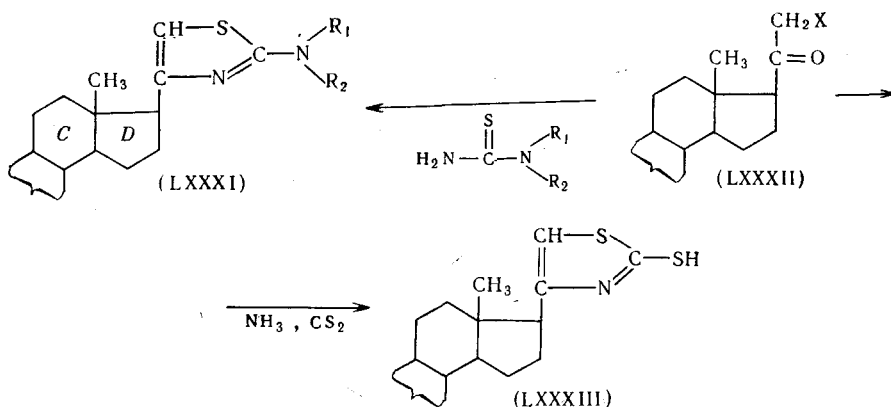
Реакция 11 $\beta$ -тиоциано-12-кетостероидов ряда холана и спиростана со вторичными аминами в диоксане приводит к 2'-пиперидино-[12,11-d]-тиазолостероидам (LXXIX) или соответствующим 2'-морфолино-, 2'-пиперазино- и 2'-диэтиламинопроизводным. Полученные соединения обладают антигормональной активностью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



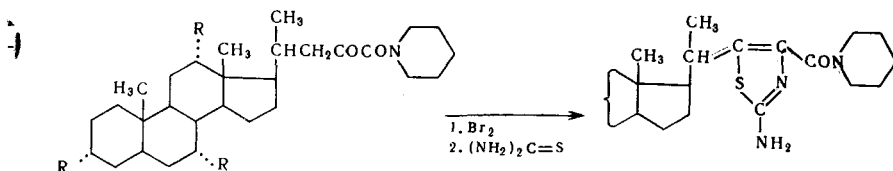
При нагревании 16 $\beta$ -бром-17-кетостероидов с тиацетамидом или тиомочевинной в этаноле были получены 2'-замещенные [17,16-d]-тиазолопроизводные (LXXX; R=CH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>)<sup>153, 154</sup>:



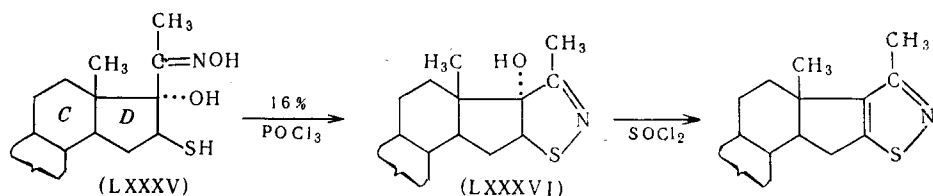
2'-Амино-[20,21-d]-тиазолостероиды (LXXXI) образуются при конденсации тиомочевинны и ее N-алкилпроизводных с 21-замещенными 20-кетопрегнанами (LXXXII; X=Cl, I, OH, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OSO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>). Выходы при X=I достигают 80—100%, а при X=OSO<sub>2</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 агликонов<sup>155, 156</sup>.



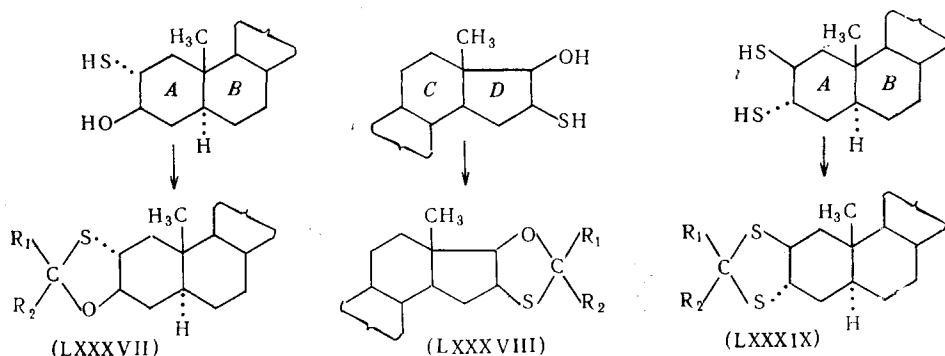
Последняя группа тиазолостероидов — [23,22-d]-тиазолопроизводные — была получена при последовательном бромировании и обработке тиомочевинной пиперидиламидов 23-кетохолановых кислот (LXXXIV; R=H, OSOCH<sub>3</sub>)<sup>162</sup>:



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*:

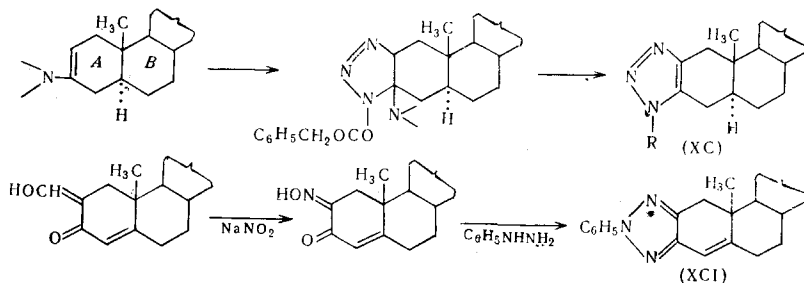


В этом разделе следует упомянуть также о получении гетероциклических производных ряда андростана и холестерина (LXXXVII) — (LXXXIX) при реакции вицинальных меркаптоокси- и димеркаптостероидов с альдегидами и кетонами<sup>165–169</sup>.



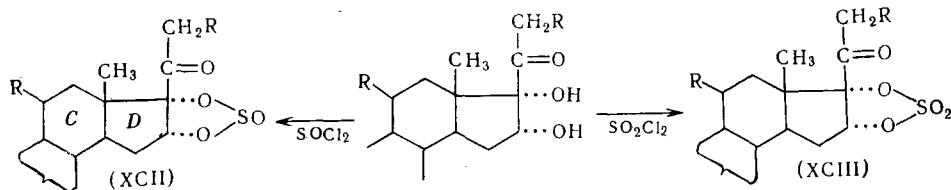
#### 4. Пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами

Синтез производных *триазола*, конденсированных с кольцом А стероидной системы, осуществляется двумя методами. Согласно первому из них, енамины 3-кето-5α-стероидов ряда андростана и прегнана вводятся в реакцию с бензилазидоформиатом, образуя 1'-карбобензокси-[2,3-d]-триазолостероиды, гидрогенолиз которых  $\text{LiAlH}_4$  приводит к незамещенным [2,3-d]-триазолам (XC);  $\text{R}=\text{H}$ <sup>170, 171</sup>. Соединения типа (XC;  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ) 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  $\text{NaNO}_2$  и последующей реакции полученных кетооксимов с фенилгидразином образуют 2'-фенил-[2,3-d]-триазолостероиды (XCI)<sup>172</sup>:



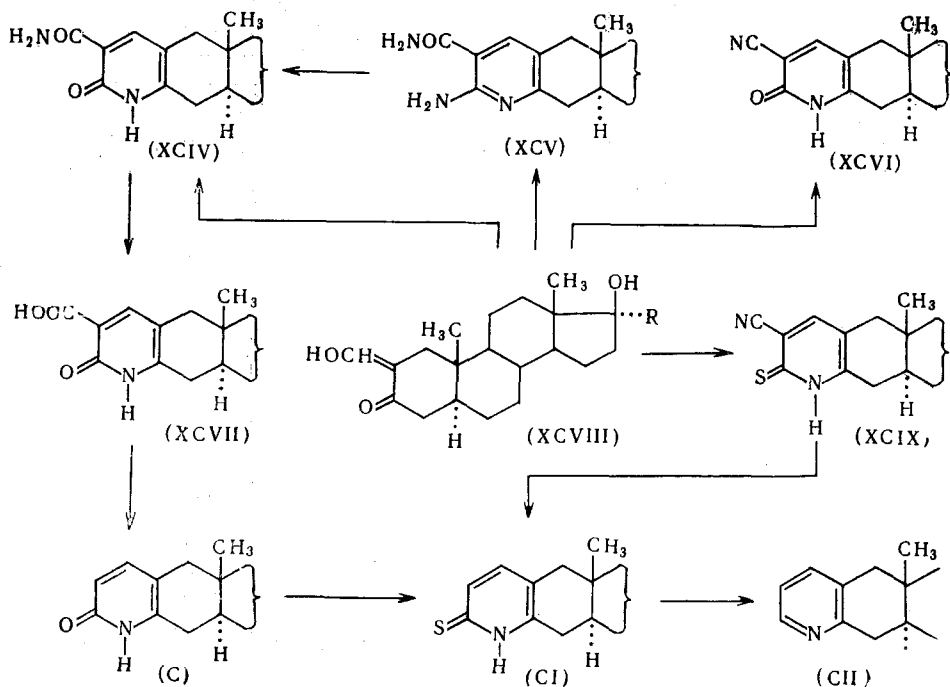
Введение 1'-фенил-[2,3-d]-триазольной группировки в молекулы кортикостероидов в 5–7 раз повышает противовоспалительную активность последних. В то же время изомерные 2'-фенилтриазолы (XCI) лишены противовоспалительной активности, что указывает на ее высокую структурную специфичность<sup>172</sup>.

К пятичленным гетероциклам с тремя гетероатомами можно отнести также циклические сульфиты (XCII) и сульфаты (XCIII) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -дигидроксистероидов. Для соединений этих типов при R=H характерна высокая гестагенная, а при R=OH — противовоспалительная активность<sup>173-176</sup>.

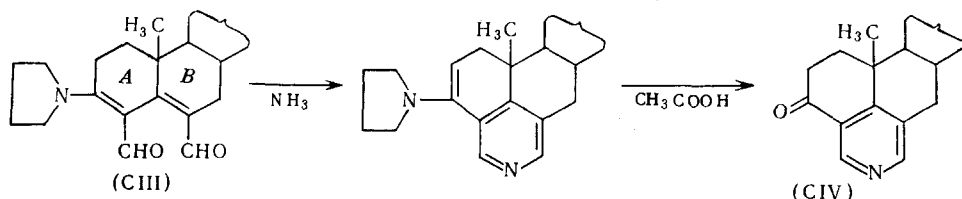


### 5. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

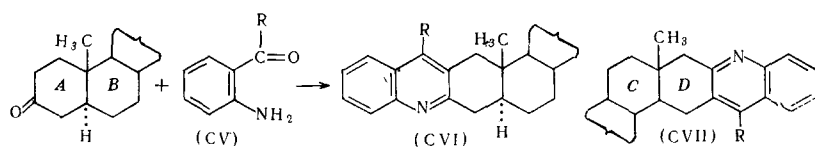
К этой группе гетероциклических стероидов относятся производные пиридина и хинолина. [3,2-*b*]-Пиридиноандростаны образуются при реакции 2-оксиметил-3-кетостероидов (XCVIII; R=H, CH<sub>3</sub>) с цианацетамидом и его производными. Кипячение смеси реагентов в этаноле с триэтиламиноом приводит к пиридинопириду (XCVI), а проведение реакции при 180° без растворителя — к карбоксамиду (XCIV). Соединение (XCVI) образуется также с низким выходом при кипячении XCVIII с малонитрилом. Реакция (XCVIII) с цианотиоацетамидом дает с хорошим выходом цианотиопиридон (XCIX), а с малонамидаминдом — 6'-аминопроизводное (XCV), диазотирование которого приводит к XCIV. Щелочной гидролиз XCIV дает пиридонкарбоновую кислоту (XCVII), которая при 300° декарбоксилируется в пиридон (C). Аналогично был получен тиопиридон (CI), образующийся также из C при действии P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> в пиридине. Восстановительное десульфирование (CI) никелем Ренея дает [3,2-*b*]-пиридиноандростан (CII). 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>:



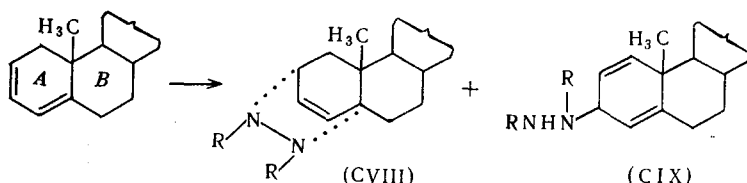
Конденсация 3-кетопроизводных холана и холестерана с *o*-аминобензальдегидом (CV; R=H), антралиновой кислотой (CV; R=OH) и изатинном (CV; R=COOH) дает соответствующие 4'-замещенные [3,2-b]-хинолиностероиды (CVI). Декарбоксилирование (CVI; R=COOH) при нагревании в вакууме позволяет получить 4'-незамещенный 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

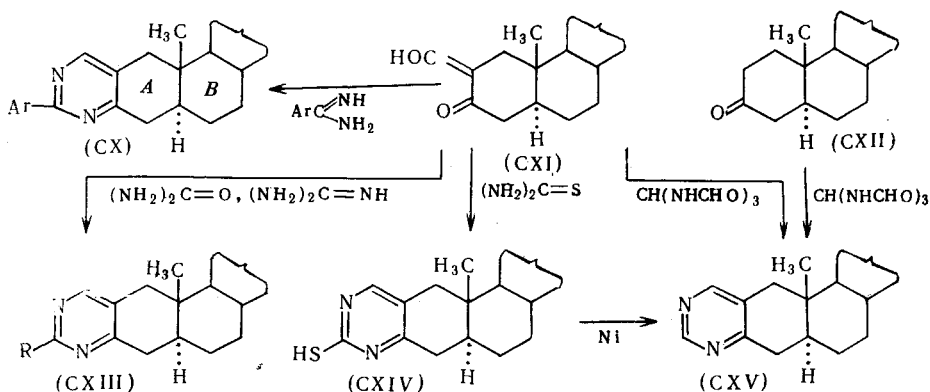
В этом разделе рассмотрены стероидные производные пиридазина, пиримидина, хиноксалина, 1,3-оксазина, морфолина, 1,3- и 1,4-тиазина, 1,4-оксатиана и 1,4-дитиана.

Диеновая конденсация холестерадина-2,4 с диэтилазобискарбосилатом 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 холестерадина-5,7 выход пиридазинового производного снижается до 4%, и в смеси резко преобладает продукт заместительного присоединения (выход 36%) <sup>184</sup>:

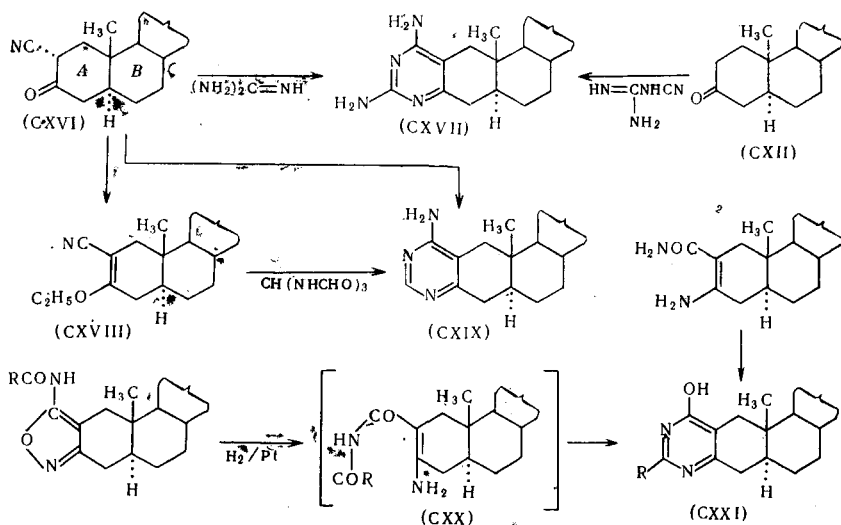


Одним из методов синтеза производных [3,2-d]-пиримидина является реакция 2-оксиметил-3-кетостероидов (CXI) с различными аминсоединениями. С хлоргидратами ариламидинов (ацетамидин не вступает в реакцию) CXI образует 2'-арилпроизводные (CX; Ar=фенил, *o*- и *p*-нитрофенил, пиридил) <sup>122, 145, 185-187</sup>, с мочевиной и тиомочевиной — 2'-

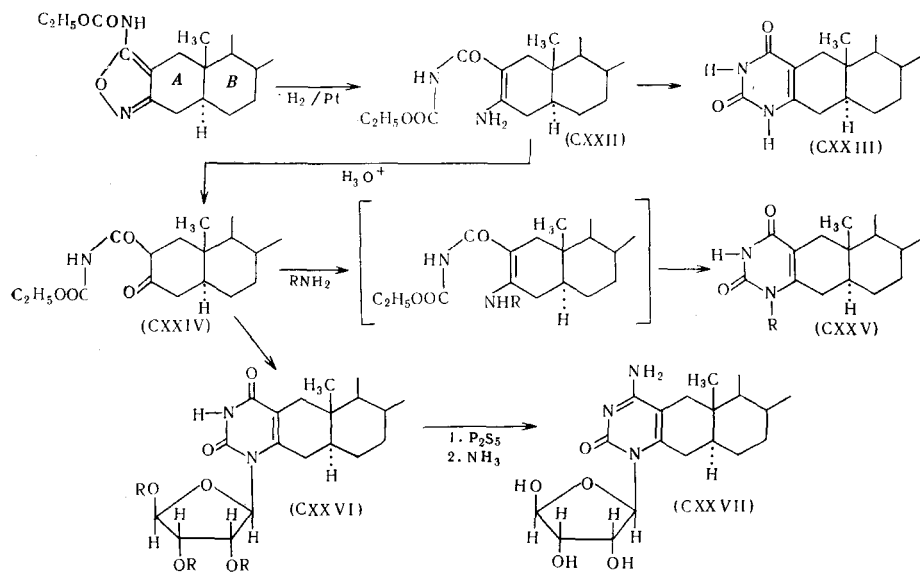
окси- (CXIII; R=OH) и 2'-меркаптопроизводные (CXIV) <sup>57</sup>, а с гуанидином — 2'-аминопроизводное (CXIII; R=OH<sub>2</sub>) <sup>57, 188</sup>. Обработка (CXI) или незамещенных 3-кетостероидов (CXII) *трис*-формиламинометаном позволяет получить 2'-незамещенные [3,2-d]-пиримидины (CXV), образующиеся также при восстановлении никелем Ренея 2'-меркаптопроизводных (CXIV) <sup>57</sup>:



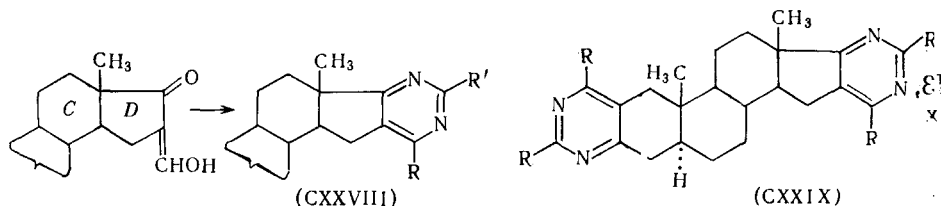
Другая группа производных пиримидина с заместителями в 6'-положении была получена из 2α-циано-3-кетостероидов (CXVI) и их енольных эфиров (CXVIII). Реакция с *трис*-формиламинометаном привела к 6'-аминопроизводным (CXIX), а реакция с гуанидином — к 2',6'-диаминопроизводным (CXVII). Последняя группа соединений образуется также при сплавлении (200—250°) 3-кетостероидов (CXII) с циангуанидином <sup>2, 189</sup>. Полученные из 5'-аминоизоксазолов β-аминокарбоксамиды (см. разд. 3) при реакции с амидинами или *трис*-формиламинометаном образуют 6'-окси-[3,2-d]-пиримидины (CXXI), содержащие в 2'-положении водород, алкил или арил. Те же соединения были получены из 5'-ациламиноизоксазолов, при каталитическом гидрировании которых образуются N-ацилпроизводные (CXX), циклизующиеся в процессе реакции в (CXXI; R=алкил, арил) <sup>2</sup>:



2',6'-Диоксипиримидины, таутомерные 2',6'-дикетотетрагидропиридинам, были получены из 5'-этилуретаноизоксазолов (см. разд. 3). Каталитическое гидрирование позволило получить 2-(N-карбэтокси)-карбоксамид (СХХII), легко циклизующийся в 2',6'-дикетопроизводное (СХХIII). С другой стороны, кислотный гидролиз (СХХII) приводит к соответствующему 3-кетону (СХХIV), который при реакции с первичными аминами образует енамины, циклизующиеся в производные 3'-алкил-2',6'-дикето-[3,2-d]-пиримидиноандростана (СХХV; R=алкил, циклоалкил, арил). Используя в качестве первичного амина 2,3,5-три-*o*-бензоил-β-*D*-рибофурозиламин, удается получить стероидный нуклеозид — производное уридина (СХХVI; R=H). Обработка трибензоилпроизводного (СХХVI; 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 (СХХVII) <sup>2</sup>.

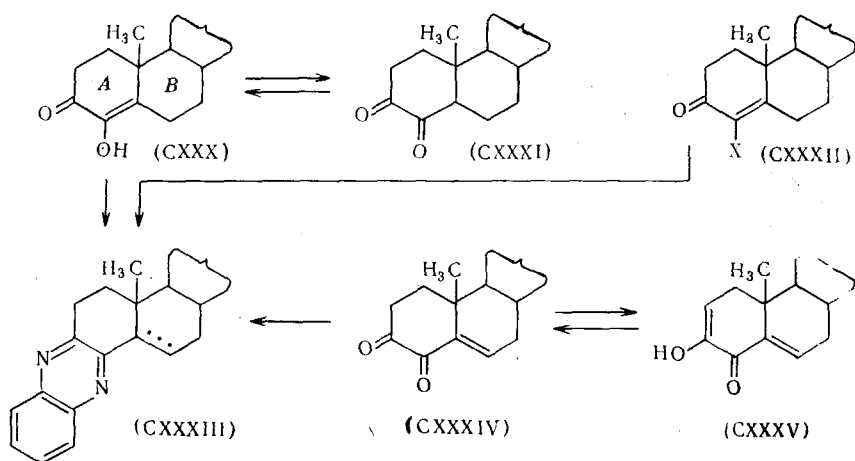


Реакция 16-оксиметилена-17-кетостероидов с *трис*-формиламинометаном, ацетиамидом или циангуанидином позволила получить соответствующие [17,16-d]-пиримидины (СХХVIII; R=H, NH<sub>2</sub>; R'=H, CH<sub>3</sub>). Из 2,16-*бис*-оксиметилена-3,17-дикетостероидов теми же методами были получены [3,2-d; 17,16-d]-*бис*-пиримидинопроизводные (СХХIX; R=H, NH<sub>2</sub>) <sup>2</sup>, 95, 189–191.



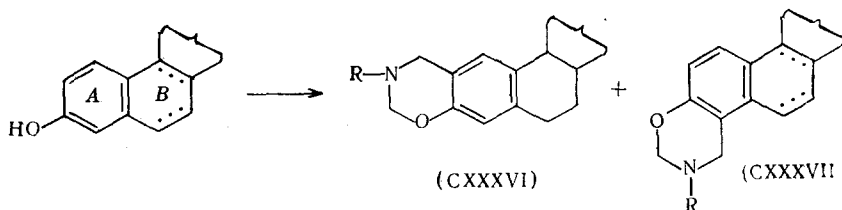
Как [3,2-d]-, так и [17,16-d]-пиримидинопроизводные андрогенных и эстрогенных гормонов почти полностью теряют гормональную активность и совершенно лишены анаболической и антихолестеринемической активности. В то же время они обладают существенной антибактериальной активностью против грамположительных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

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



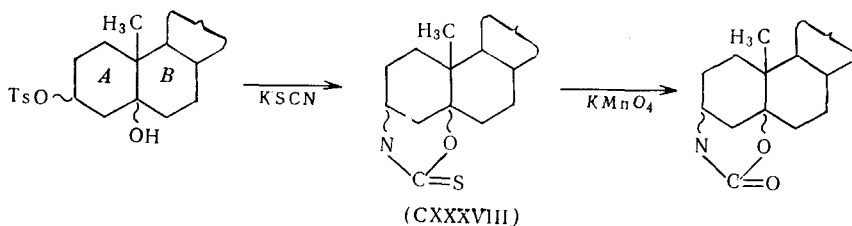
В литературе описано также получение хиноксалиновых производных из 2,3-дикето-<sup>195</sup>, 6,7-дикето-<sup>196</sup> и 20,21-дикетостероидов<sup>197–199</sup>, а также 17,17а-дикетонов *D*-гоморяда<sup>200</sup>.

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*]- (СХХХVI) и [3,4-*e*]-оксазиностероидов (СХХХVII) 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>:

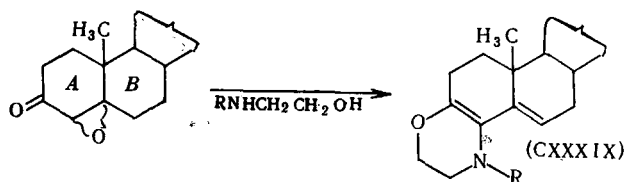




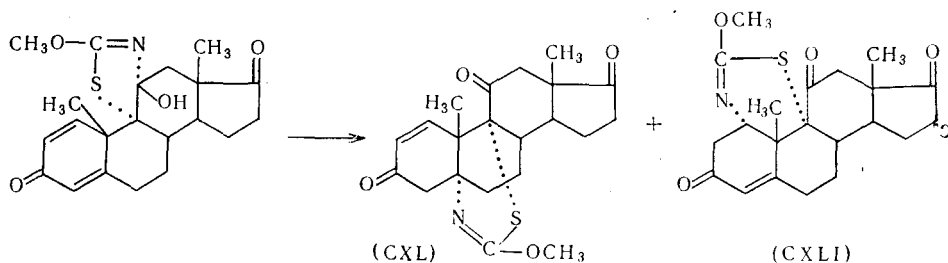
При реакции тозилатов эпимерных  $3\beta,5\alpha$ - и  $3\alpha,5\beta$ -диоксистероидов с тиоцианатом калия образуются производные [4,5,6-de]-1,3-пергидрооксазинтиона (CXXXVIII) соответственно с  $3\alpha,5\alpha$ - и  $3\beta,5\beta$ -конфигурацией. Окисление перманганатом превращает CXXXVIII в соответствующие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



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

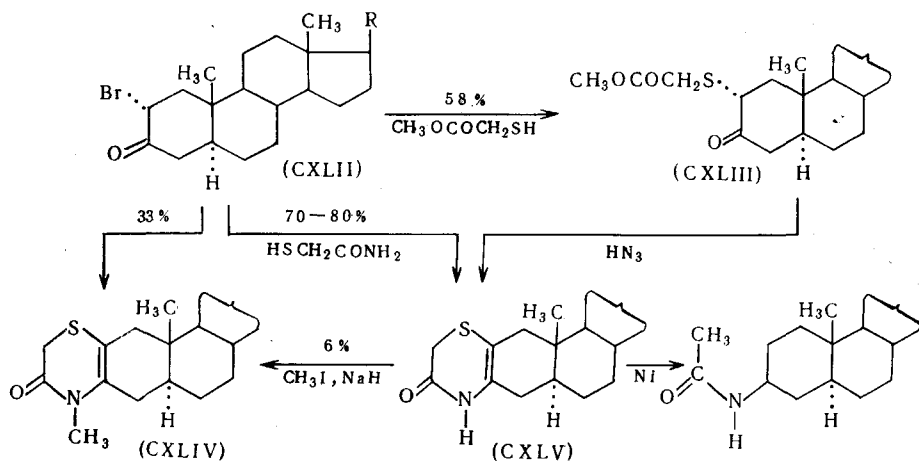


Производные 1,3-тиазина образуются при кипячении в метаноле описанных в разд. 3 [11,9-d]-тиазолиноандростанов и -прегнанов, содержащих  $\Delta^1$  или  $\Delta^4$ -связь. Изомеризация включает разрыв связи C—N у C<sub>11</sub> и присоединение азота к C<sub>1</sub> или C<sub>5</sub>; из  $\Delta^4$ -соединений при этом получают [5, 10, 9-de]-1,3-тиазинопроизводные (CXL), а из  $\Delta^1$ -соединений-[9, 10, 1-de]-1,3-тиазинопроизводные (CXLI). 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) : (CXLI) = 1 : 7 <sup>149, 150</sup>:

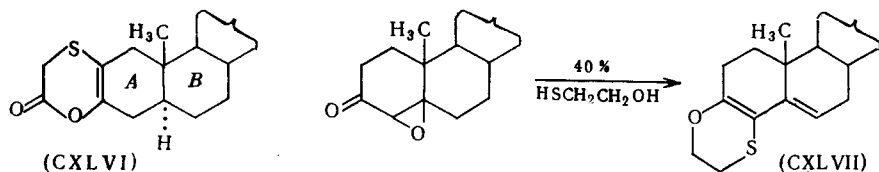


Конденсация  $2\alpha$ -бром-3-кетостероидов (CXLII) ряда андростана ( $R=OCOCH_3$ ) или прегнана ( $R=COCH_3$ ) с меркаптоацетамидом в коллидине приводит с высокими выходами к [3,2-e]-1,4-тиазенонам (CXLV).

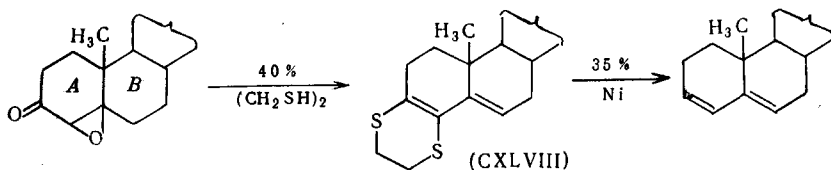
Образование 3-ацетамидопроизводных при десульфурировании (CXLV) подтверждает, что азот связан с C<sub>3</sub>-атомом стероидного скелета. N-Метилирование (CXLV) с малыми выходами дает 4'-метилпроизводные (CXLIV), которые могут быть удобнее получены из CXLII при реакции с N-метилмеркаптоацетамидом. Другой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



Циклизация меркаптопроизводного (CXLIII) под действием *p*-толуолсульфокислоты в бензоле 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 4β,5β-оксидо-3-кетонс ряда андростана и холестерана с меркаптоэтанолом под действием полифосфорной кислоты <sup>207</sup>:

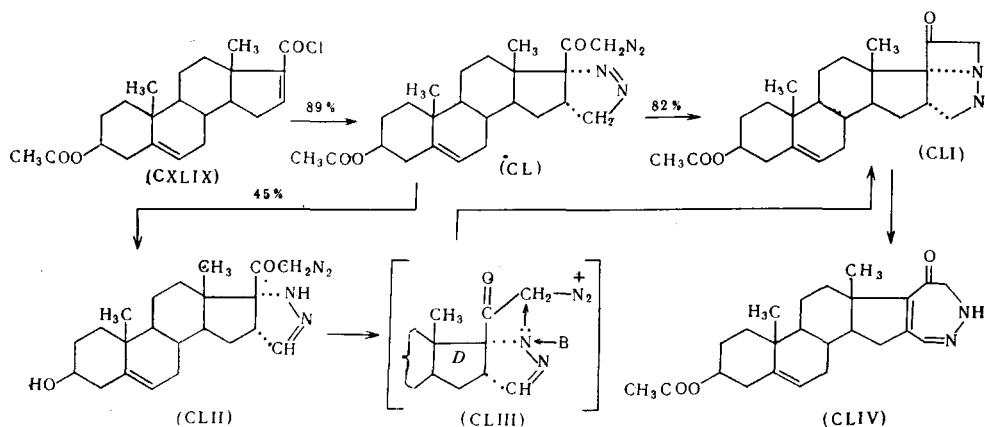


Аналогично образованию CXLVII, при реакции 4β,5β-оксидохолестанона-3 с этандитиолом образуется [3,4-*b*]-1,4-дитианохолестадиен-3,5 (CXLVIII), восстановительное десульфурирование которого никелем Ренея приводит к холестадиену-3,5 <sup>207</sup>:

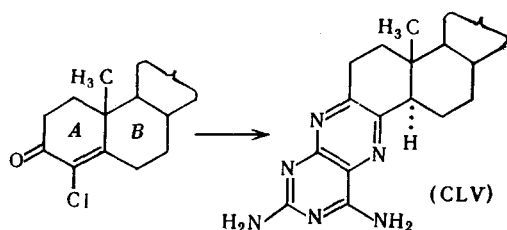


## 7. Конденсированные гетероциклические системы с несколькими гетероатомами

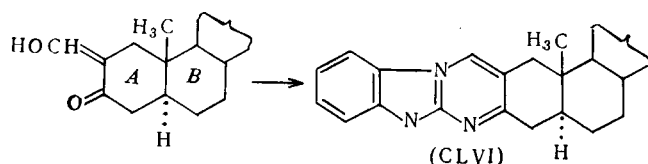
Стероидные производные 1,2-дiazабицикло-[3, 2, 0]-гептана образуются при реакции двух молекул диазометана с хлорангидридом  $\Delta^{16}$ -этиеновой кислоты (CXLIX). Полученное на первой стадии [17,16-с]-пиразолино-21-дiazосоединение (CL) при нагревании с уксусной кислотой выделяет азот с образованием 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  $\Delta^{1'}$ - в  $\Delta^{2'}$ -положение. Поскольку полученное соединение (CLII) циклизуется в (CLI) гораздо легче, чем  $\Delta^{1'}$ -изомер (CL), была принята последовательность реакций **CL**  $\rightarrow$  **CLII**  $\rightarrow$  **CLI**. Наиболее вероятным механизмом циклизации представляется атака азота пиразолинового кольца на протонированный diaзокетон (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-d]-**дiazепинона** (CLIV), являющегося единственным представителем стероидных производных с семичленными гетероциклами <sup>208-210</sup>:



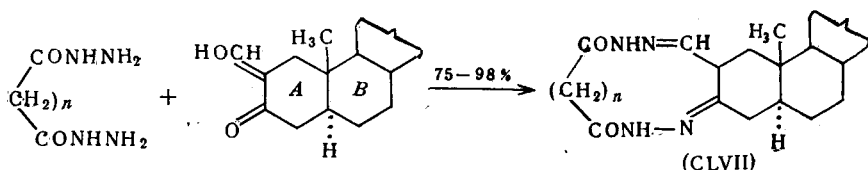
Реакция ацетата 4-хлортестостерона с избытком бисульфита 2,4,5,6-тетрааминопиримидина в смеси этанола и уксусной кислоты позволяет получить производное 2',4'-диамино-[4,3-g]-птеридиноандростана (CLV), являющееся высокоактивным антагонистом фолиевой кислоты <sup>211</sup>:



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



В заключение следует упомянуть также о циклических гидразонах (CLVII;  $n=0-6$ ), образующихся при взаимодействии 2-оксиметил-3-кетоандростанов с гидразидами дикарбоновых кислот. Эти соединения являются представителями стероидных 9—15-членных гетероциклов, 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. Gandolfi, 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. Antaki, V. Petrow, J. Chem. Soc., **1951**, 901.
8. Ам. пат. 3032551; С. А., **58**, 8006 (1963).
9. E. W. Cantrall, R. B. Conrow, S. Bernstein, J. Am. Chem. Soc., **86**, 2942 (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. Aragoni, O. Jeger, Там же, **80**, 2905 (1958).
13. M. E. Wolff, J. F. Kerwin, F. F. Owings, B. B. Lewis, B. Blank, A. Mag-nani, V. Georgian, Там же, **82**, 4117 (1960).
14. J. E. Kerwin, M. E. Wolff, F. F. Owings, B. B. Lewis B. Blank, A. Mag-nani, C. Karash, V. Georgian, J. Org. Chem., **27**, 3628 (1962).
15. R. Ledger, J. McKenna, Chem. a. Ind., **1963**, 1662.
16. Ам. пат. 3079381; С. А., **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; С. А., **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. Bemby, R. C. Elderfield, G. L. Krueger, J. Org. Chem., **25**, 1175 (1960).
23. E. W. Warnhoff, P. NaNong gai, 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. Takéda, 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. Kaspar, *Ber.*, **93**, 1710 (1960).
36. B. Pele, *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. Philipps, 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. Philipps, *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. Philipps, A. J. Manson, *J. Org. Chem.*, **28**, 2886 (1963).
83. P. de Ruggieri, C. Gandolfi, 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, M. Tishler, *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. Япон. пат. 1436/64; *C. A.*, **60**, 12083 (1964).
99. W. R. Benn, R. M. Dodson, *J. Org. Chem.*, **29**, 1142 (1964).
100. R. Sciaky, 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. Landa, A. de Leon, *Rev. Invest. Clin.*, **14**, 431 (1962).
110. S. L. Steelman, L. R. Morgan, M. A. Petraitis, M. E. Regn, W. Worosila, *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. Magano, 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. Philipps, G. O. Potts, A. Arnold, A. L. Beyler, R. O. Clinton, *J. Med. Chem.*, **6**, 1 (1963).
125. F. Winternitz, C. Menou, E. Arnal, *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. Necoechea, 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. Kawanami, 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. Англ. пат. 934574; C. A., **60**, 3059 (1964).
172. J. H. Fried, P. Buchschacher, 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. Buu-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. Petrow, W. W. Starling, J. Chem. Soc., **1940**, 60.
193. D. N. Kirk, D. K. Patel, V. Petrow, Там же, **1956**, 627.
194. D. N. Kirk, D. K. Patel, V. Petrow, Там же, **1956**, 1184.
195. J. C. Sheehan, W. F. Eрман, 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. Kanatomo, T. Koga, M. Inuzuka, 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

---