

У С П Е Х И Х И М И И

Т. XXXIX

1970 г.

Вып. 4

УДК 547.92

СТЕРОИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОАТОМ В ЯДРЕ ИЛИ БОКОВОЙ ЦЕПИ МОЛЕКУЛЫ

Г. И. Жунгнету, Г. Н. Дорофеенко и Б. М. Савин

Рассмотрены методы синтеза стероидных соединений, содержащих атомы N, O, S в боковой цепи молекулы.

Рассматриваются стероидные соединения, содержащие в основном стероидном ядре атом кислорода, получаемые озонированием ненасыщенных стероидов.

Разбираются способы получения стероидов, содержащих в ядре атом азота, которые синтезируются озонированием ненасыщенных α , β -стериоидных кетонов с последующей гетероциклизацией продуктов озонирования.

Описаны методы полного синтеза стероидных гетероаналогов из сравнительно простых по строению предшественников.

Приведены данные о биологической активности рассмотренных соединений.

Библиография — 79 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	646
II. Соединения, содержащие гетероатомы в боковой цепи	647
III. Соединения, содержащие гетероатомы в стероидном ядре	650
IV. Биологическая активность	658

I. ВВЕДЕНИЕ

Значительный интерес в последнее время вызывают соединения, содержащие гетероциклические системы, конденсированные с основным стероидным ядром^{1, 2}. Из их числа было выделено несколько препаратов таких соединений, которые нашли широкое применение в медицинской практике в качестве анаболических средств³.

В связи с изучением физиологической активности модифицированных стероидных соединений и проблемы регуляции содержания холестерина в организме в последнее время были проведены исследования способов синтеза гетероаналогов стероидных систем, содержащих гетероатомы (кислород, азот, серу) в циклопентанопергидрофенантреновом скелете или в боковой цепи молекулы.

Не исключено, что эти соединения окажутся полезными в борьбе с различными формами новообразований, имеющими гормонозависимый характер. Возможно также, что они представлят интерес как антигормональные препараты, способные реагировать с теми же рецепторными системами, что и стероиды, в качестве антагонистов последних.

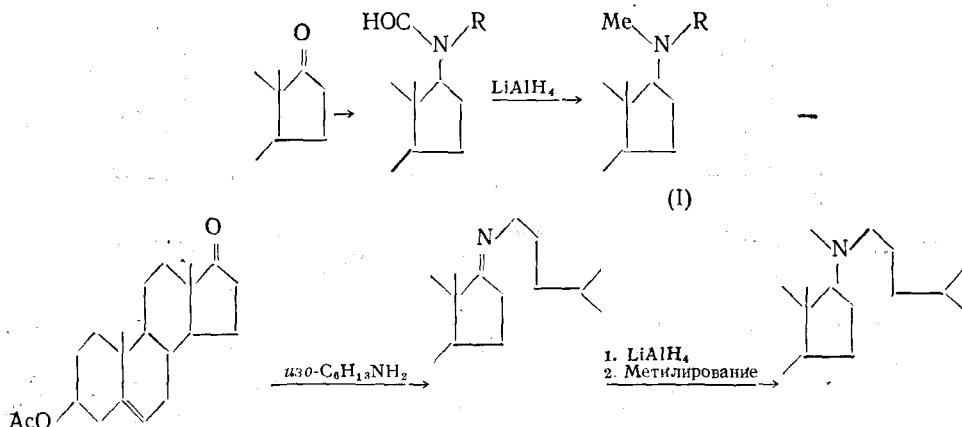
Для борьбы с накоплением холестерина в организме как причиной развития атеросклероза казалось заманчивым найти соединения, которые были бы лишены полностью или хотя бы частично эстрогенных свойств. С другой стороны, было отмечено, что скармливание холестерина животным ведет к уменьшению скорости его синтеза в печени^{4,5}. Выяснение природы этого процесса могло бы представить несомненный интерес для решения проблемы холестеринового обмена в организме. С этой целью и были начаты работы по химии и фармакологии гетероаналогов природных стероидов.

Хотя число подобных соединений растет с каждым годом, в литературе недостаточно уделяют им внимания, что затрудняет знакомство с результатами, достигнутыми в этой области.

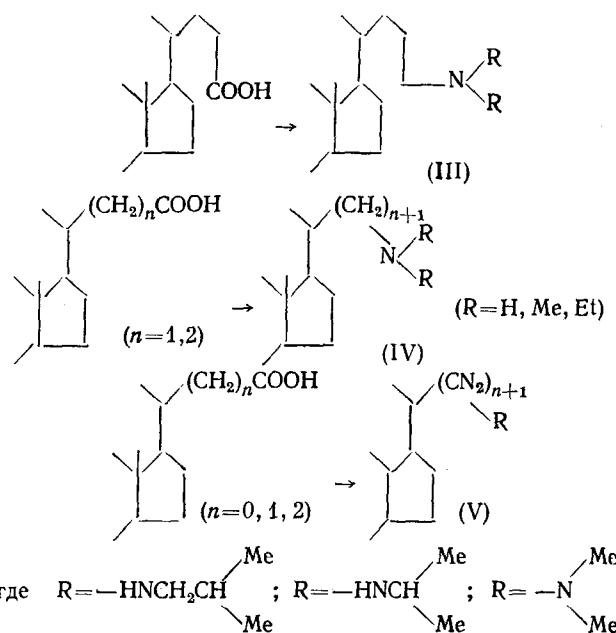
Намерение в некоторой степени восполнить этот пробел привело авторов к написанию данного обзора. Следует, однако, учесть, что в настоящем обзоре в очень краткой форме рассматриваются лишь такие соединения, которые являются близкими аналогами стероидов, но не включены данные о многочисленных гетероциклических гомостероидах, содержащих расширенные кольца A, B, C и D.

II. СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОАТОМЫ В БОКОВОЙ ЦЕПИ

В эту группу включены аза- и окса-производные стероидов, содержащие гетероатомы в боковой цепи, а также соединения типа (I), имеющие вторичные аминогруппы в кольцах A, B, D и получаемые с помощью реакции Лейкарта⁶:

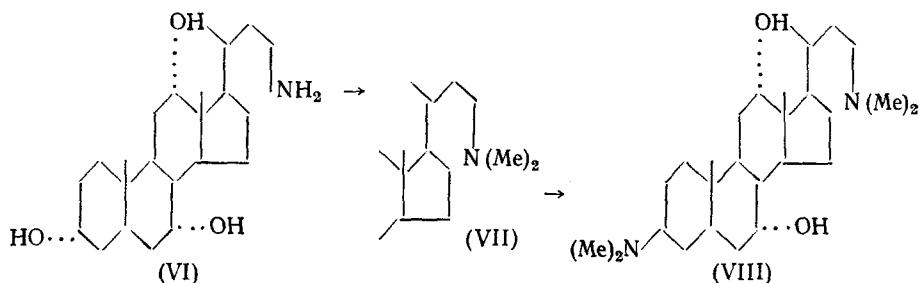


Летtre с сотр.⁷ получили ацетат 25-аза-холестерина, исходя из ацетата Δ^5 -холеновой кислоты с последующим восстановлением ее диметиламида LiAlH_4 . Этот хорошо разработанный метод превращения карбоновых кислот через хлорангидриды в амиды и восстановление последних гидридами металлов дает, как правило, хорошие выходы продуктов и был широко использован другими исследователями, в частности для получения ряда аза-производных холестанового ряда типа (III)–(V)^{8–10}.



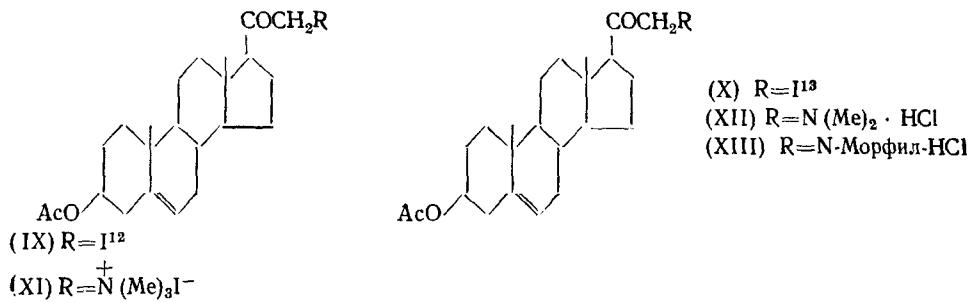
Из соответствующего холанового производного таким же путем был получен 25-аза-копростан⁷.

bis-Диметиламинохолан (VIII) был синтезирован из азида холевой кислоты, который восстанавливали в аминотриоксихолан, а этот амин метилировали далее в VII. Последующее окисление VII по Оппенауэру, оксимирование, восстановление оксима и метилирование образующегося амина привело к VIII.

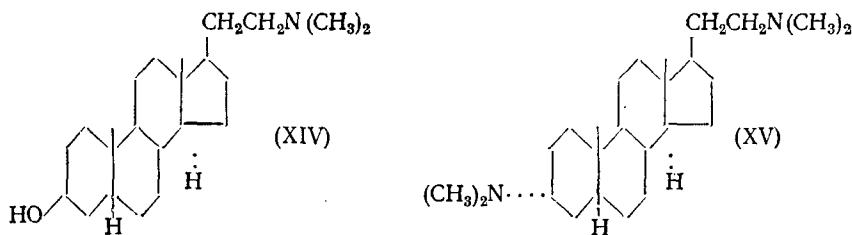


Таким же путем 3-кето-7 α , 12 α -диоксихолановая кислота была превращена в 3,17-бис-диметиламиноандростан^{7, 11}.

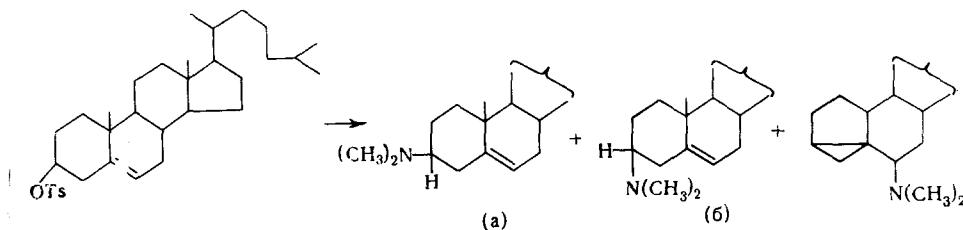
Весьма интересным в физиологическом отношении оказался ряд 21-аминостероидов, полученных взаимодействием 21-иодпроизводных (IX)¹² и (X)¹³ с различными вторичными аминами¹⁴:



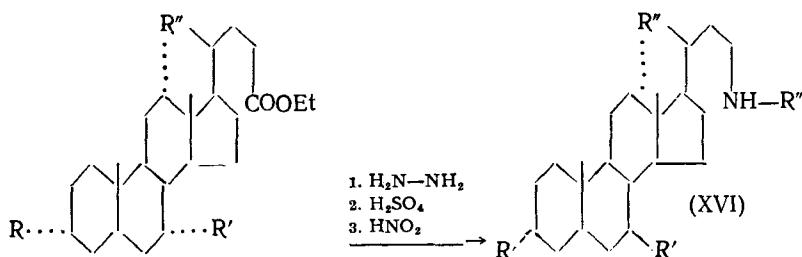
В поисках антибактериальных средств были синтезированы 21-диметиламиноаллапрегнанол-3 β (XIV) и 3 α , 21-диметиламиноаллопрегнан (XV)¹⁵



Описано¹⁶ также получение двух эпимеров 3-диметиламинохолестана (а) и (б) и 6-диметиламино-3,5-циклохолестена-5 действием $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ на 3 β -тозилоксихолестен-5. Гидрированием (а) и (б) в уксусной кислоте получен 3-диметиламинохолестан, идентифицированный встречным синтезом — действием $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ на 3 α -тозилхолестан:

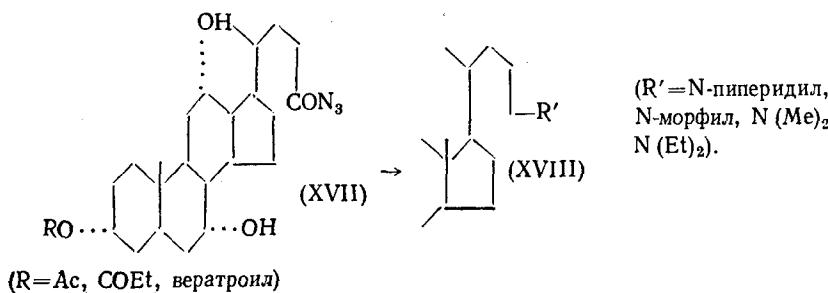


Реакцией Шмидта из производных холановой кислоты были получены некоторые 23-аминопроизводные (XVI) ^{17,18}:

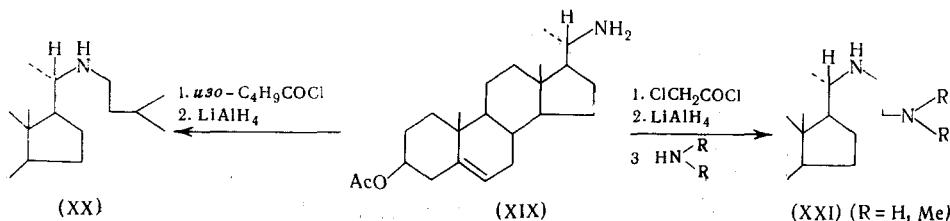


Из азида холевой кислоты (XVII) были синтезированы некоторые амины (XVIII)¹⁹.

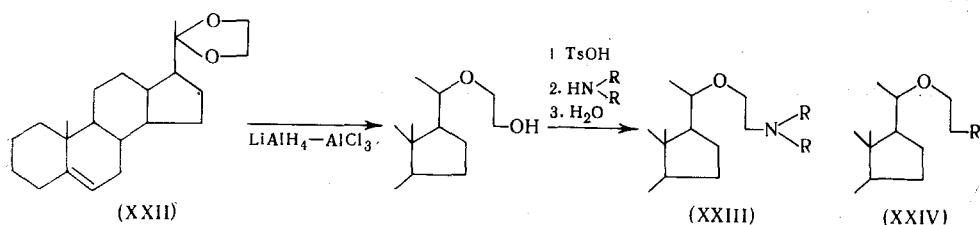
При конденсации **XVII** со вторичными аминами образовывались соответствующие амиды, которые затем восстанавливались в третичные амины (**XVIII**)²⁰:



На основе ацетата-20-амино- Δ^5 -прегненола-3 β (XIX) ²¹ описано получение 22-аза-холестерина (XX) ⁹ и 22,25-диазахолестерина (XXI) ²²:

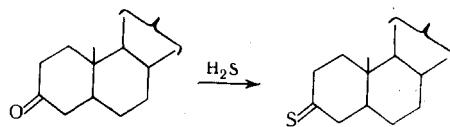


Краббе с сотр. ²³ из этиленкетала (XXII) получили 22-окса-25-аза-холестерин (XXIII) и ряд его аналогов (XXIV) по схеме:



где $\text{R} = \text{CH}_2-\text{N}-\text{пиперидин, CH}_2\text{I (F)}$.

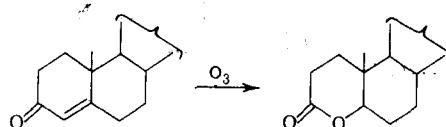
Из других работ в этой области следует упомянуть о синтезе стероидов, содержащих атом серы. Так, Джерасси с сотр. ²⁴ синтезировали 21-тиолацетаты — аналоги дезоксикортикостерона, вещества «S» Рейхштейна и кортизона. Эти синтезы были осуществлены действием CH_3COSH на соответствующие диазокетоны или обработкой 21-окси-20-кетонов *p*-толуолсульфохлоридом с последующим взаимодействием с NaI и CH_3COSK . Действием сероводорода на кетостероиды в присутствии ZnCl_2 получены тиопроизводные ²⁵:



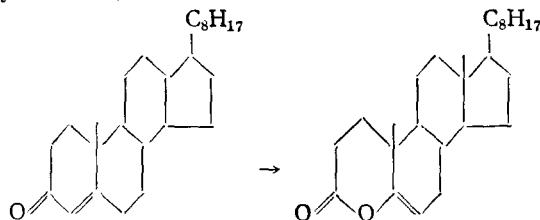
III. СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОАТОМ В СТЕРОИДНОМ ЯДРЕ

1. Синтезы на основе природных соединений

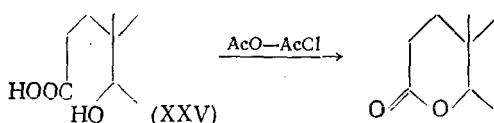
Большая группа стероидных кислородсодержащих гетероциклических соединений была синтезирована окислением Δ^4 -3-кетостероидов надсерной кислотой или перекисью водорода ²⁶. Однако лучшие результаты получены при озонировании кетостероидов в хлороформе или уксусной кислоте ²⁷:



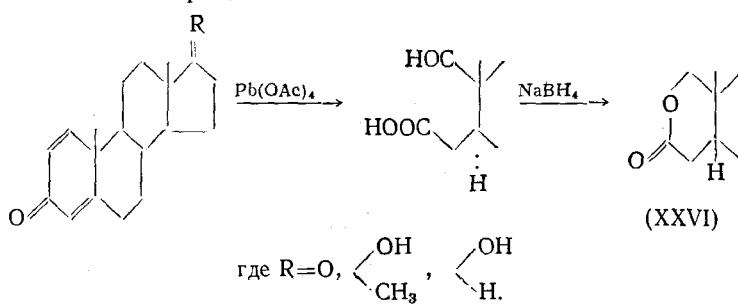
Описано расщепление кольца *A* стероидов при помощи обратной реакции Михаэля на примере холестен-4-она-3, причем в качестве промежуточного продукта выделен еноллактон²⁸:



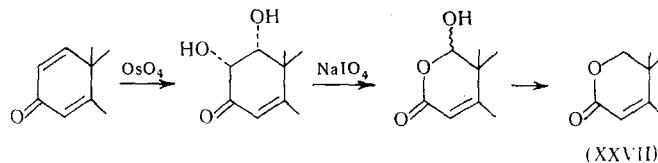
Ряд 4-окса-стериоидов был получен²⁹ путем циклизации оксикислот (XXV):



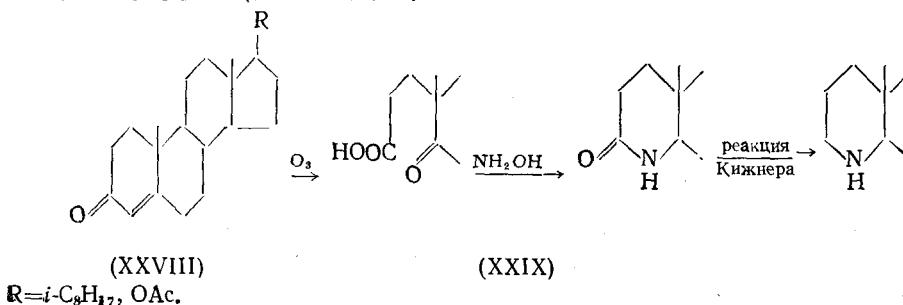
Интересные соединения были синтезированы при замене *C*₂ стероидного кольца на кислород³⁰:



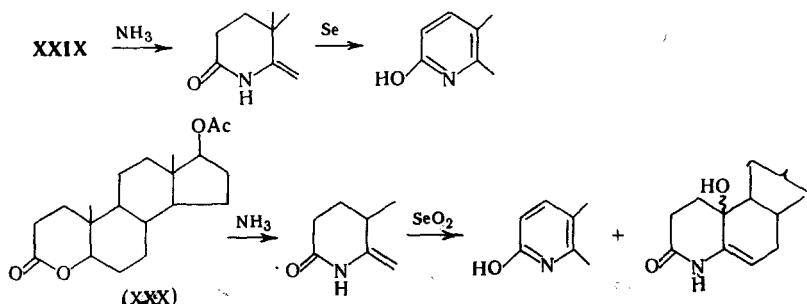
Значительно труднее и с более низкими выходами получаются соответствующие Δ^4 -аналоги^{30,31}:



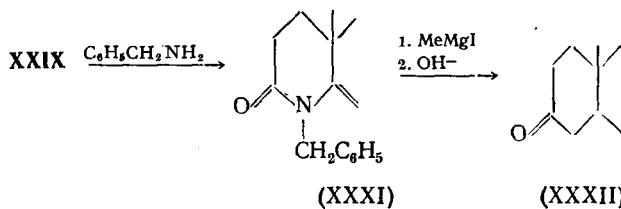
Основным способом синтеза соединений, содержащих в кольцах *A* и *B* атом азота, является озонирование α , β -непредельных кетонов и последующая циклизация продукта окисления. Впервые такой способ был применен Бойтоле еще в 1938 г.³²:



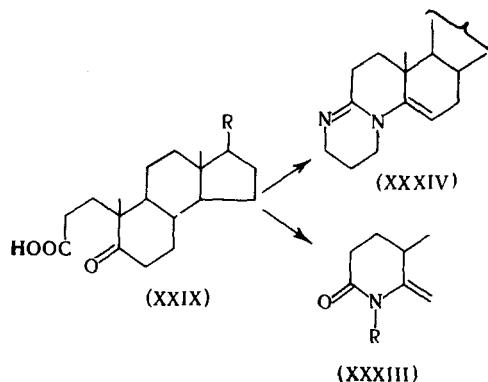
Эта работа в течение долгого времени оставалась незамеченной, пока не было начато углубленное изучение синтетических гетероаналогов стероидов. В 1959 г. при взаимодействии кетокислот (XXIX) и лактонов типа (XXX) с аммиаком в бензole была получена большая серия 4-азастероидов по схеме^{33, 34}:



При взаимодействии XXIX с бензиламином с хорошим выходом образуется соединение (XXXI), *α*-пиперидиновый цикл которого легко превращается в кольцо *A* синтезируемого стероида³⁵:

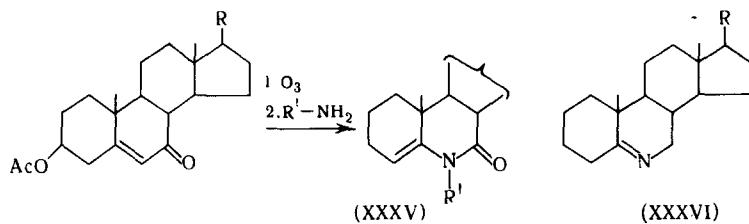


Большое число N-замещенных производных (XXXIII) было получено при реакции кислоты (XXIX) с различными аминами^{27, 36-39}. При обработке XXIX 1,3-диаминопропаном образуется 4-аза-производное (XXXIV):



где R=Me, Bz, NH₂, OH, CH₂CH₂OH.

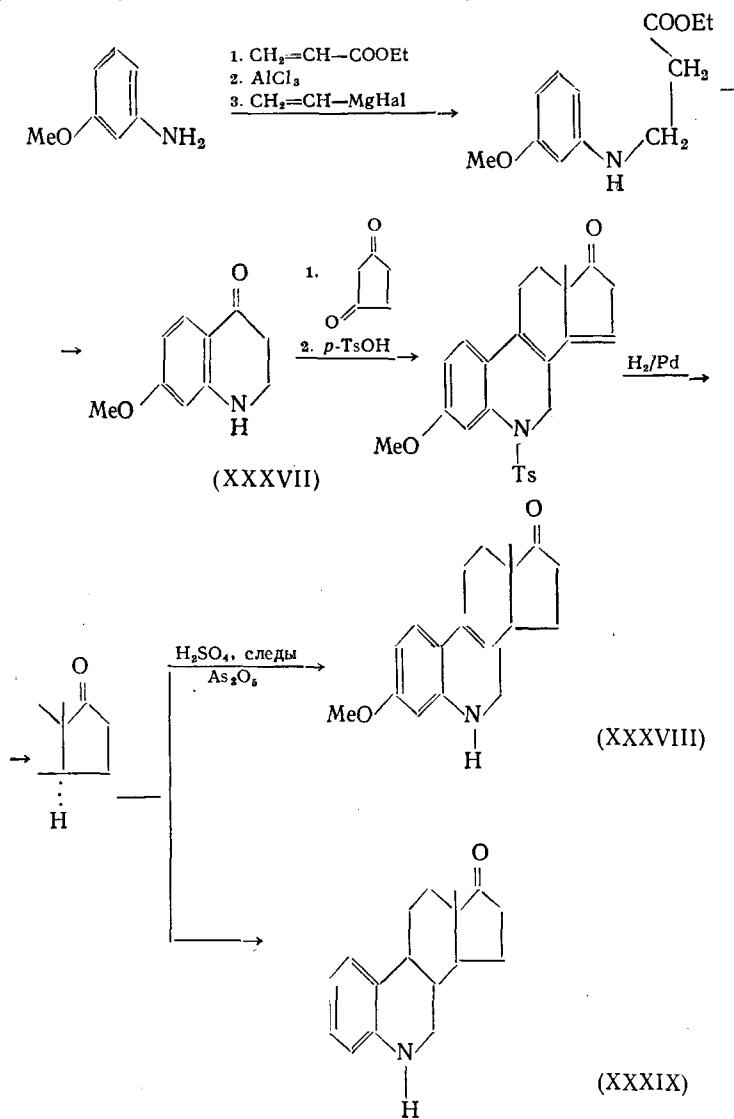
Методом озонирования с последующей гетероциклизацией были получены также 6-азастероиды, содержащие атом азота в кольце *B*^{30, 31, 40-44} (XXXV и XXXVI).



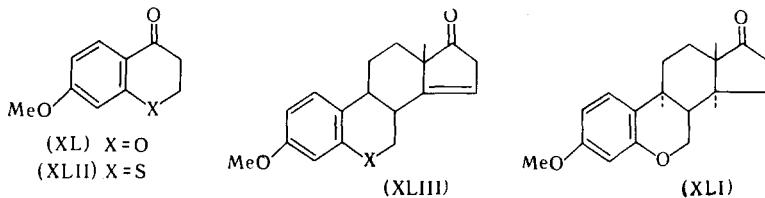
2. Полный синтез стероидных гетероаналогов

Метод синтеза эстрогенов конденсацией 1-винил-6-метокситетрала-1 с метилцикlopентандионом, широко разработанный Торговым в лаборатории химии стероидов ИХПС АН СССР⁴⁵, оказался пригодным и для получения разнообразных стероидных гетероаналогов.

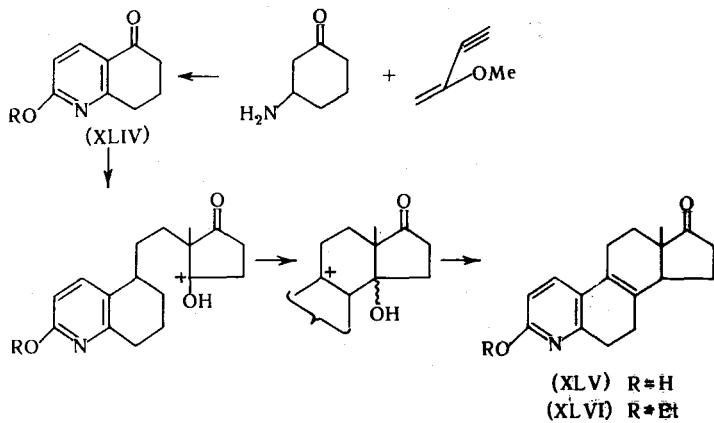
Тетрагидрохинолоновое производное (XXXVII) ⁴⁶, получаемое из *m*-анизидина, использовалось для синтеза метиловых эфиров 1-аза-экви-ленина (XXXVIII) и 6-аза-эстрона (XXXIX) ⁴⁶⁻⁵³.



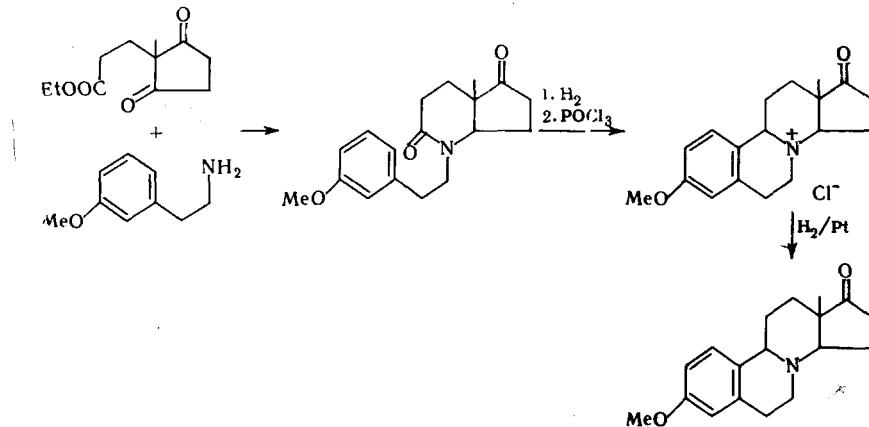
По аналогичной схеме хроманон (XL)⁵⁴ был превращен в 6-оксазестрон (XL1), а 7-метокси-тиа-хроманон-4 (XLII) образует XLIII⁵⁵:



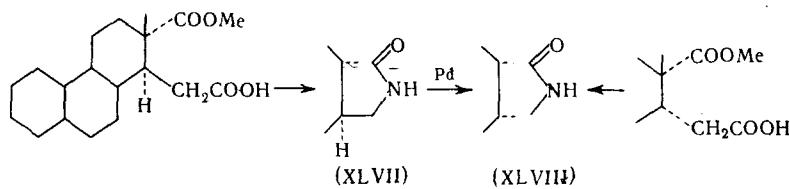
Майерсом с сотр. описан трехстадийный синтез метилового эфира *d*, 1-8-аза-эстрона и его 14 β -изомера, исходя из 1-(2-оксиэтил)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина конденсацией с 2-метил-циклопентандионом-1,3⁵⁶. Из пиридина (XLIV) аналогично получают 4-аза-8,14-бис-дегидроэстрон (XLV). Значительное затруднение реакции в случае R=H по сравнению с R=Et объясняется, по мнению авторов, предварительной перегруппировкой энзоциклической двойной связи в эндоциклическую^{57,58}:



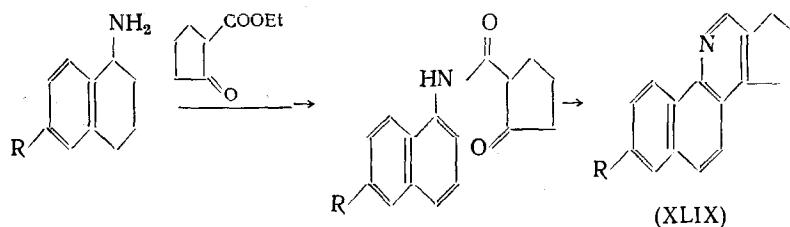
Аналоги эстрона и *D*-гомо-эстрона, содержащие атом азота в положении 8, были получены по следующей схеме^{59,60}:



Еще в 1950 г. при доказательстве конфигурации $C-D$ -сочленения в дезокси- и изодезоксиэquivаленте были получены их 16-аза-аналоги (XLVII) и (XLVIII)⁶¹:

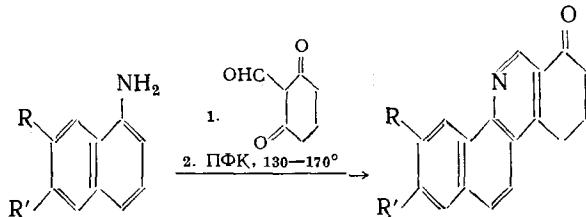


Описаны также другие гетероциклические аналоги стероидов: 1-аза-⁶² и 6-аза-хризен, 1-аза-пирен и 3,4-бенз-5-аза-фенантрен⁶³, а также 11-аза-производное (XLIX)⁶⁴.

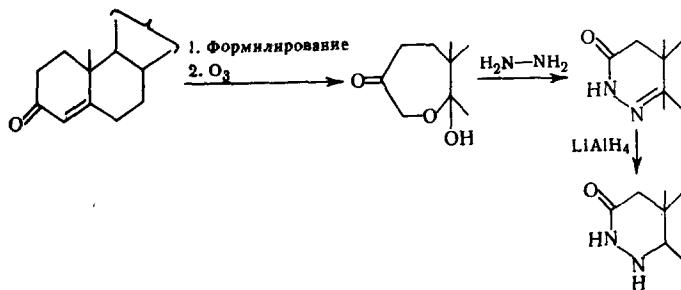


где $R = H, OMe$.

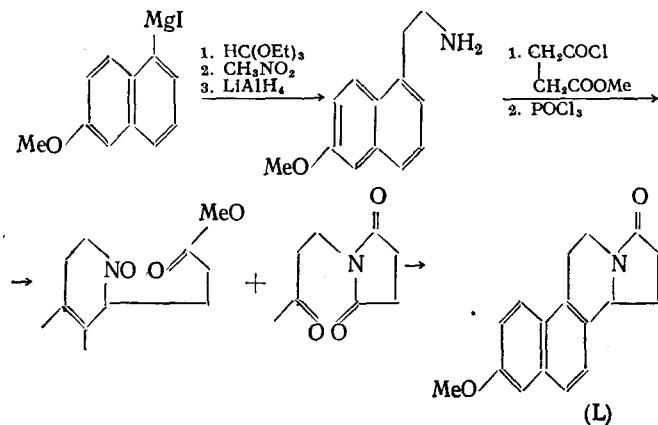
Попытки ввести кетогруппу в **XLIX** окислением SeO_2 и CrO_3 не увенчались успехом. Соединение такого типа было получено несколько позже другим путем⁶⁵:



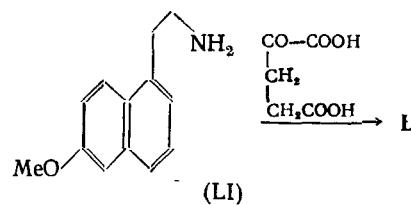
Описаны тетрагидропиридиновые производные стероидов, содержащие два атома азота в кольце A ⁶⁶:



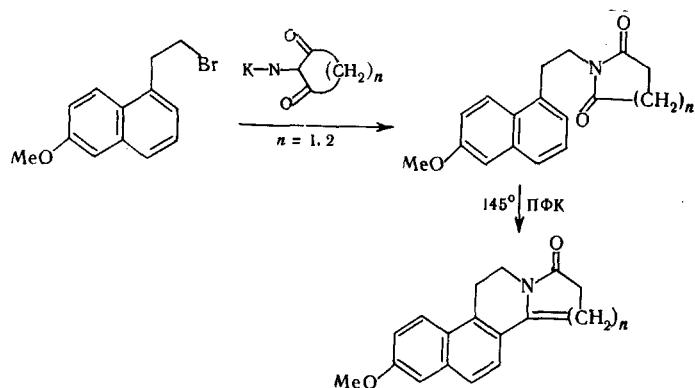
Недавно было сообщено о синтезе стероидного 13-аза-аналога: метиловый эфир 13-аза-18-норэквиленина (L) был получен по следующей схеме⁶⁷:



Это же соединение (L) может быть получено и при одностадийной конденсации (LI) с α -кетоглутаровой кислотой в кипящей уксусной кислоте, однако выход при этом значительно ниже⁶⁸:

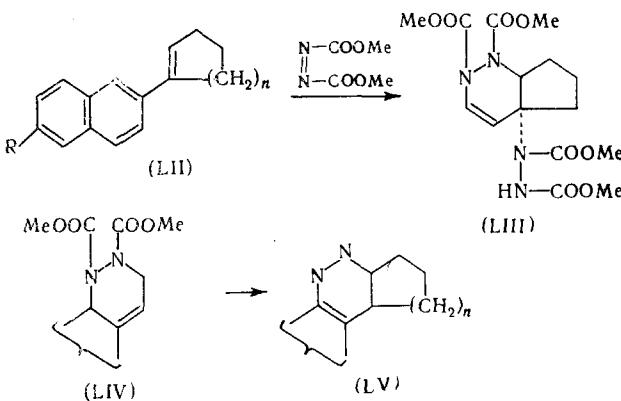


В литературе приводится и другая схема получения аналогов L⁶⁹:



Присоединение псевдодиенов типа (LII)⁷⁰ к диметиловому эфиру азодикарбоновой кислоты приводит к образованию аддуктов (LIII) и (LIV), которые гидролитическим декарбоксилированием с гидразингидратом и

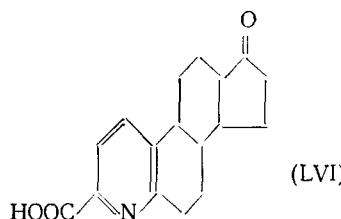
окислением окисью ртути превращаются в 11,12-диаза-производное (LV)⁷¹:



где $R=H, MeO; n=1, 2$.

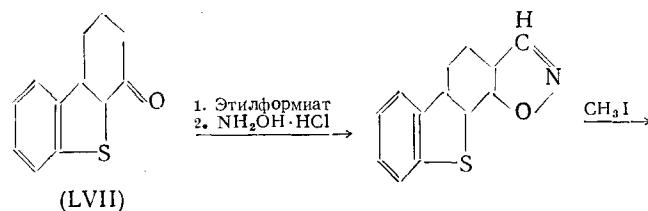
7, 8, 9, 10-тетрагидронафто(1,2,-C)циннолин (LV, $R=H$) был получен и раньше⁷².

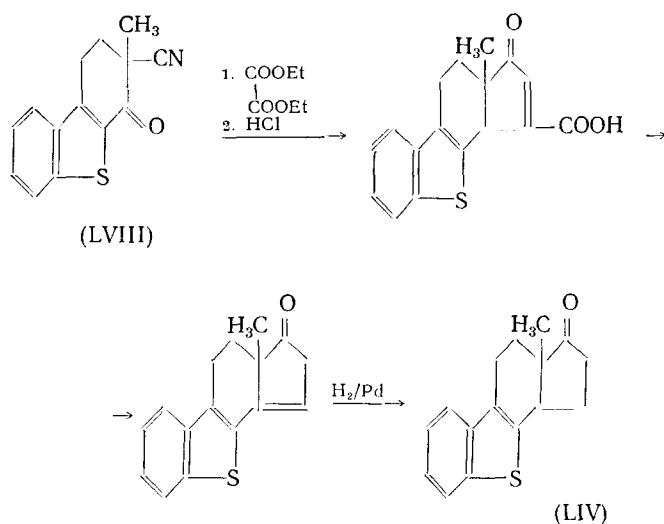
Следует сказать, что 17-кето-4-аза-экстран-3-карбоновая кислота (LVI) найдена среди продуктов микробиологического превращения эстрона под действием *Nocardia sp.*⁷³:



Несомненно, вызывают интерес стероидные гетероаналоги, содержащие в своем скелете атом серы.

Коллинз с сотр.⁷⁴ получили тиофеновый аналог 3-дезоксиэквилинина из 4-кето-1,2,3,4-тетрагидробензотиофена (LVII), который, в свою очередь, получался сукцинилированием тионафтенена, восстановлением полученной кетокислоты и циклизацией последней до кетона (LVII). При оксиметилировании LVII и циклизации с солянокислым гидроксиламином образуется производное изоксазола, которое с CH_3I дает метилкетонитрил (LVIII). Последний реагирует с этиловым эфиром янтарной кислоты и после омыления превращается в кетокислоту. Декарбоксилированием этой кислоты в пиридине и восстановлением продукта водородом над металлическим палладием авторы получили 3-дезоксиэквилинин (LIV):





Оценивая возможности синтеза стероидов, содержащих в ядре гетероатом, вероятно, следует отдать предпочтение методам полного синтеза, учитывая доступность исходных соединений.

IV. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

1. Стероиды с гетероатомом в боковой цепи

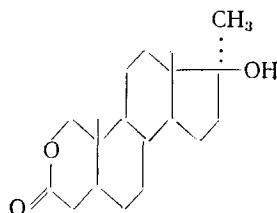
Из соединений, содержащих аминогруппу в боковой цепи, физиологически активными оказались 21-аминостериоиды. При биологических испытаниях было найдено, что некоторые из них (XI и XII) полностью ингибируют рост *B. Subtilis*, а XIII — *aspergilis niger*. Против грамположительных микроорганизмов активными оказались хлоргидраты За-окси- и 3-кето-23-аминохолановых кислот¹⁷.

Среди окса- и аза-производных стероидов были найдены интенсивные гипохолестеринемические агенты. Так, 20, 25-диазахолестерин уменьшает содержание холестерина в крови на 30%⁷⁵. Возможно, он также действует на один из рецепторов как холестериномиметик⁷⁶. 22-Окса-25-аза-холестерин уменьшает содержание холестерина в крови на 38%, а 20-окса-21-нор-25-аза-холестерин — на 47%⁷⁷.

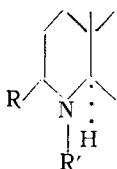
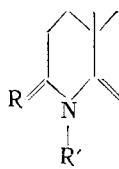
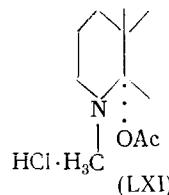
Следует сказать, что все эти препараты прерывают биосинтез холестерина на стадии его образования из десмостерина (24-дигидрохолестерин) и приводят к накоплению последнего в крови. В результате общее количество стеринов поддерживается примерно на постоянном уровне^{78, 79}.

2. Стероиды с гетероатомом в ядре

В общем биологическая активность стероидов, содержащих в кольце *A* атом кислорода, сравнима с активностью обычных стероидов³⁰. Все же соединение (LV) оказалось более эффективным анаболитиком, чем

17 α -метил-17- β -окси-метиландростан-3-он³.

Из соединений, содержащих в кольце *A* стероидного скелета атом азота, следует упомянуть следующие:

(LVI) $R=R'=CH_3$ (LVII) $R=Bz$, $R'=CH_3$ (LXI) $R=H$, $R'=Et$ (LVIII) $R=O$, $R'=\overset{+}{N}(CH_3)_3Et$ I^- 

(LXI)

(LX) $R=O$, $R'=Ph$.

При этом соединения (LVI) — (LIX) блокируют превращение десмостерина в холестерин, (LX) интенсифицирует синтез холестерина, (LXI) обладает антимикробной активностью, а (LXII) вызывает расширение коронарных сосудов.

Производные 6-аза-стериодов, содержащих азот в кольце *B*, также обладают физиологической активностью. Проведенные испытания с 6-аза-холестерином и 6-аза-холестаном показали их сильное цитотоксическое действие⁴². Эти же соединения, содержащие у C-17 ацетатную группу, являются андрогенными препаратами. Они стимулируют действие гипофиза и проявляют антиэстрогенную и антипрогестативную активность⁴³. Среди соединений, содержащих в ядре атом серы, пока не найдено обладающих заметной физиологической активностью.

Рассмотренный материал показывает, что многие стероиды, содержащие гетероатомы в ядре или боковой цепи молекулы, обладают физиологической активностью.

Не вызывает сомнений, что дальнейший прогресс в этой весьма интересной области химии стероидов приведет к новым важным результатам и открытиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. И. Жунгисту, Г. Н. Дорофеенко, Усп. химии, **36**, 48 (1967).
2. А. А. Ахрем, Ю. А. Титов, Там же, **36**, 745 (1967).
3. N. J. Doorenbos, Drug Trade News, **1962**, 49.
4. G. M. Tomkins, H. Shepperad, J. L. Chaikoff, J. Biol. Chem., **201**, 137 (1953).
5. J. D. Frantz, мл., H. S. Schneider, B. T. Hinkelmann, Там же, **206**, 465 (1954).
6. P. D. Klimstra, R. E. Ranney, R. E. Counsell, J. Med. Chem., **9**, 323 (1966).
7. H. Lettré, D. Hotz, Ch. Scholtissek, Lieb. Ann., **621**, 79 (1959).
8. L. Ruzicka, A. Wettstein, Helv. chim. acta, **18**, 896 (1935).

9. R. E. Counsell, P. D. Klimstra, L. N. Nysted, R. E. Ranney, *J. Med. Chem.*, **8**, 45 (1965).
10. D. F. Louw, J. Strating, H. J. Baker, *Rec. trav. chim.*, **73**, 667 (1954).
11. D. P. Dodgson, R. D. Haworth, *J. Chem. Soc.*, **1952**, 67.
12. C. Djerassi и др., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3493 (1953).
13. C. Djerassi и др., *Там же*, **76**, 1722 (1954).
14. R. A. Micheli, Ch. K. Bradsher, *Там же*, **77**, 4788 (1955).
15. F. Sorm, L. Labler, V. Cerny, *Chem. listy*, **47**, 418 (1953).
16. I. Ioska, V. Cerny, F. Frantisek, *Там же*, **47**, 1379 (1953).
17. S. P. James, F. Smith, M. Stacey, M. Webb, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 665.
18. M. L. Hilton, M. Webb, *Там же*, **1951**, 2767.
19. S. Bondi, E. Miller, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **47**, 499 (1906).
20. L. F. Fieser, Wey Yuan Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 6306 (1953).
21. P. L. Julian, E. W. Meyer, H. C. Printy, *Там же*, **70**, 887 (1948).
22. R. E. Counsell, P. D. Klimstra, R. E. Ranney, D. L. Cook, *J. Med. Chem.*, **5**, 720 (1962).
23. A. D. Cross, E. Denot, R. Acevedo, P. Grabbe, *Steroids*, **5**, 585 (1965).
24. C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3700 (1953).
25. L. Iirousek, *Chem. listy*, **47**, 726 (1953).
26. A. Salomon, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **272**, 61 (1942).
27. C. C. Bolt, *Rec. trav. chim.*, **70**, 940 (1951).
28. R. Turner, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 579 (1950).
29. R. Turner, *Там же*, **69**, 726 (1947).
30. R. Pappo, Ch. J. Jung, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 365.
31. R. F. Hirschmann, N. G. Steinberg, Ам. пат. 3179658; С. А., **63**, 3017 (1965).
32. C. C. Bolt, *Rec. trav. chim.*, **57**, 905 (1938).
33. M. Uskokovici, M. Gut, *Helv. chim. acta*, **42**, 2258 (1959).
34. M. Uskokovici, V. Toome, M. Gut, *J. Org. Chem.*, **27**, 643 (1962).
35. R. B. Woodward и др., *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 4230 (1952).
36. N. J. Doorenbos, Mu Tsu Wu, *J. Heterocyclic chem.*, **2**, 212 (1965).
37. N. J. Doorenbos, Ch. L. Huang, *J. Org. chem.*, **26**, 4106 (1961).
38. N. J. Doorenbos, Mu Tsu Wu, *Chem. a. Ind.*, **1965**, 650, 648.
39. N. J. Doorenbos, C. R. Tamoria, *J. Pharm. Scient.*, **54**, 1473 (1965).
40. Th. J. Jacobs, R. B. Brownfield, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4033 (1960).
41. J. P. Kutney, R. A. Johnson, I. Vlotos, *Canad. J. Chem.*, **41**, 613 (1963).
42. J. P. Kutney, C. Gletsos, *Steroids*, **7**, 67 (1966).
43. H. Lettre, L. Knof, *Ber.*, **93**, 2860 (1960).
44. A. D. Cross, F. A. Kincl, A. Bowers, Ам. пат. 3193554; С. А., **63**, 13362 (1965).
45. С. Н. Аниченко, В. Е. Лиманов, В. Н. Леонов, В. М. Резников, И. В. Торгов, *Tetrahedron Letters*, **1962**, 1355.
46. J. R. Clemo, W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **1924**, 1608.
47. W. N. Speckamp, U. K. Pandit, H. O. Huisman, *Rec. trav. chim.*, **82**, 39 (1963).
48. I. R. Clemo, W. H. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **1925**, 2297.
49. R. C. Elderfield, W. J. Gense, T. H. Bembry, C. B. Kremer, F. Brody, H. A. Hageman, J. D. Head, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1259 (1946).
50. W. S. Johnson, E. L. Woroch, B. G. Buell, *Там же*, **71**, 1901 (1949).
51. H. O. Huisman, W. N. Speckamp, U. K. Pandit, *Rec. trav. chim.*, **52**, 898 (1963).
52. H. O. Huisman, W. N. Speckamp, U. K. Pandit, H. de Koning, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1275.
53. W. N. Speckamp, H. de Koning, U. K. Pandit, H. O. Huisman, *Tetrahedron*, **21**, 2517 (1965).
54. J. T. Braanholtz, F. G. Mann, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4166.
55. J. G. Westra, W. N. Speckamp, U. K. Pandit, H. O. Huisman, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 2781.
56. A. J. Meyers, J. C. Sircaz, *Tetrahedron*, **23**, 785 (1967).
57. M. A. T. Sluyter, U. K. Pandit, W. N. Speckamp, H. O. Huisman, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 87.
58. C. H. Douglas и др., *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5072.
59. R. J. Meltzer, D. M. Lustgarten, R. J. Stanaback, R. E. Brown, *Tetrahedron Letters*, **1963**, 1581.
60. N. A. Nelson, Y. Tamura, *Canad. J. Chem.*, **43**, 1321 (1965).
61. W. E. Bachman, F. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 2527 (1950).
62. E. Mosettig, N. Krueger, *J. Org. Chem.*, **3**, 325 (1938).
63. J. W. Cook, W. H. S. Thomson, *J. Chem. Soc.*, **1945**, 395.
64. G. R. Clemo, L. K. Mishra, *Там же*, **1953**, 192.
65. S. V. Kessar, I. Singh, A. Kumar, *Tetrahedron Letters*, **1965**, 2207.

66. F. L. Weisenborn, D. C. Remy, T. L. Jacobs, J. Am. Chem. Soc., **76**, 552 (1954).
67. S. V. Kessar, I. Singh, A. Kumar, Tetrahedron Letters, **1965**, 3245.
68. S. Corsano, S. Algieri, Ann. chim. (Rome), **50**, 75 (1960).
69. A. J. Birch, G. S. K. Subba Rao, J. Chim. Soc., **1965**, 3007.
70. E. W. Gabisch, J. Org. Chem., **26**, 4165 (1961).
71. A. G. M. Willems, R. Ritsema, V. Eck, U. K. Pandit, H. O. Huismann, Tetrahedron Letters, **1966**, 81.
72. R. S. W. Braithwaite, G. K. Robinson, J. Chem. Soc., **1962**, 3671.
73. R. G. Combe, Y. Y. Tsong, P. B. Hamilton, Ch. J. Sih, J. Biol. Chem., **241**, 1587 (1966).
74. R. J. Collins, E. V. Brown, J. Am. Chem. Soc., **79**, 1103 (1957).
75. V. A. Dill, Sec. International Congress on hormonal steroids, Excerpta Medica, Milan, 1966, стр. 6.
76. M. Thompson, J. Dupont, W. E. Robbins, Steroids, **2**, 99 (1963).
77. K. Irmischer, J. M. Kraemer, H. Halpap, см. ⁷⁵, стр. 243.
78. B. A. Sachs, L. Wolfman, Circulation, **26**, 669 (1962).
79. J. M. Martt, C. R. Talbert, Там же, **28**, 763 (1963).

Институт химии АН Молд. ССР;
Ростовский гос. университет;
Харьковский завод эндокринных препаратов