

УДК 542.91 + 547.834.2

## ПОЛНЫЙ СИНТЕЗ 8-АЗАСТЕРОИДОВ

Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Ахрем А. А.

Рассмотрены работы по полному синтезу 8-азастероидов от начала исследований в данной области (1963 г.) до 1983 года. Разобраны также более ранние работы по синтезу соединений, формально содержащих скелет 8-азастероидов и исследования по синтезу 8-азастероидов с дополнительным гетероатомом. Приведены данные по стереохимии и биологической активности этих соединений.

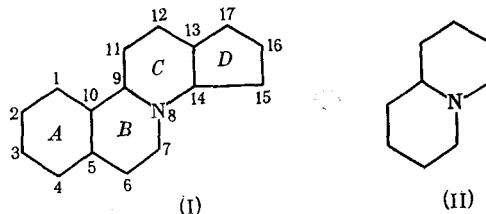
Библиография — 148 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1014
II. Соединения с одним гетероатомом	1015
III. Соединения с двумя и более ароматическими кольцами	1025
IV. Соединения с дополнительным гетероатомом	1029
V. Биологическая активность 8-азастероидов	1039

## I. ВВЕДЕНИЕ

К 8-азастероидам относятся соединения, обладающие частично либо полностью гидрированным циклопентанофенантреновым скелетом (I), у которого углеродный атом в положении 8 замещен азотом.



Соединения такого типа в природе не найдены и все известные производные этого класса являются синтетическими продуктами. Развитие работ по синтезу 8-азастероидов было обусловлено рядом соображений. Предполагалось, что введение гетероатома, приводящее к незначительным изменениям в геометрии молекулы, позволит получить новые гормональные препараты. Однако в общем эта гипотеза не подтвердилась, полученные соединения обладали лишь малой степенью гормонального действия либо были лишены его вовсе, и тогда основные усилия исследователей были направлены на поиски в этом ряду соединений, обладающих биологической активностью, подобной активности стероидов, при отсутствии гормонального действия. Это позволило бы заменить в клинике многие стероидные препараты, применение которых осложнено их гормональной активностью. На этом пути были достигнуты существенные успехи. Поэтому данный этап развития химии гетеростероидов характеризуется отказом от построения наиболее близких по структуре гетероаналогов природных стероидов и увеличением количества работ по синтезу 8-азастероидов с дополнительным гетероатомом, дополнительными кольцами и других производных с необычными для природных стероидов заместителями и стереохимией.

С другой стороны, 8-азастероиды могут рассматриваться как производные гетероциклического соединения хинолизидина (II), фрагмент которого входит в качестве основной структурной единицы в состав многих природных соединений. Структурное сходство формулы (I) с

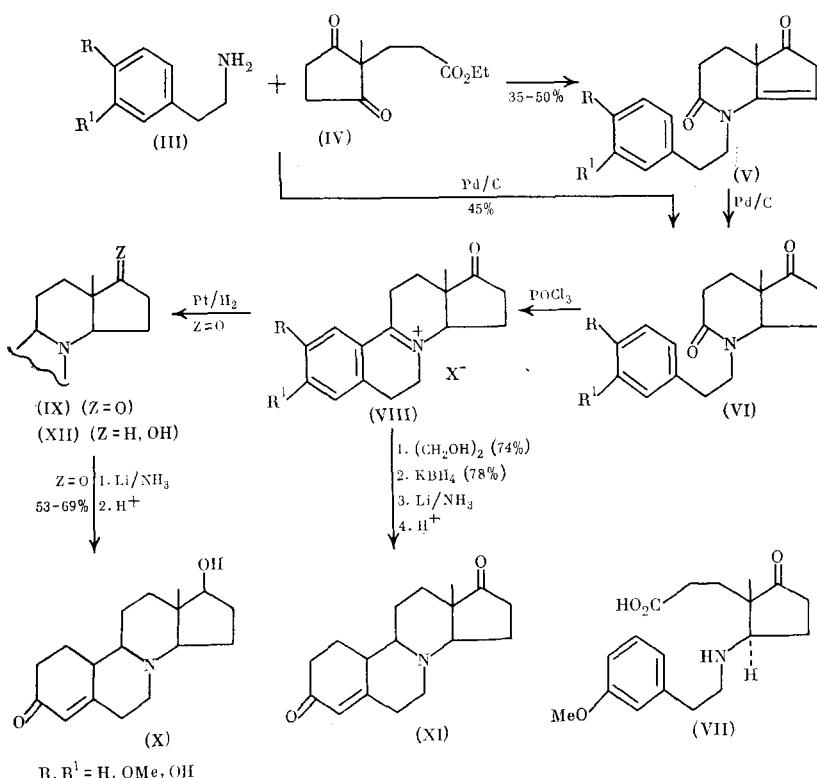
гетероциклами хинолизидинового ряда позволяет использовать прежние данные как по синтезу, так и стереохимии последних в исследовании 8-азастероидов. В то же время некоторые работы по синтезу гетероциклических систем, формально приводящие к построению 8-азастероидного скелета, не рассматривают его как таковой и поэтому выпадают из поля зрения исследователей. В имеющихся обзорах по гетероциклическим стероидам [1—4] кратко рассмотрены лишь отдельные работы по 8-азастероидам.

Данный обзор является первой попыткой обобщения работ, посвященных непосредственно синтезу, стереохимии и биологической активности 8-азастероидных соединений. В обзоре приведены данные как по синтезу близких 8-азааналогов природных стероидов (раздел II), так и по формальному построению 8-азастероидного скелета, включая производные с двумя и более ароматическими кольцами (раздел III), либо с дополнительным гетероатомом (раздел IV).

## II. СОЕДИНЕНИЯ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Первые работы по полному синтезу 8-азастероидов появились в 1963 г. Группе Мельтцера удалось получить *d,l*-8-азаэстрон и его стереоизомеры [5] (схема 1). Ключевой в этой схеме является конденсация  $\beta$ -фенетиламина (III) с дикетоэфиром (IV), которая приводит к ненасыщенному лактаму (V). Катализическое гидрирование последнего проходит стереоспецифично, давая с высоким выходом лактам (VI) с

Схема 1



R, R<sup>1</sup> = H, OMe, OH

*цис*-C/D-сочленением. Тот же продукт получали в одну стадию при восстановительной конденсации амина (III) и дикетоэфира (IV). Побочным продуктом конденсации была аминокислота (VII), которая при температуре плавления превращалась в *транс*-C/D-лактам (VI). Циклизация обоих изомерных лактамов по Бишлеру—Напиральскому позволила получить четвертичные соли (VIII), выделенные в виде соответствующих *цис*- и *транс*-перхлоратов. Катализическое гидрирование

*цис*-перхлората приводит к смеси *син*- и *анти*-H(9)/CH<sub>3</sub>(13)-изомерных оснований (IX) с *цис*-C/D-сочленением. В тех же условиях *транс*-перхлорат дает *транс*-C/D-изомер (IX) с *анти*-соотношением H(9) и CH<sub>3</sub>(13).

Обработка каждого из изомеров 3-метоксипроизводного (IX) 48%-ной НВг приводит к соответствующим стереоизомерам 8-азаэстрона, выделенным в виде гидробромидов. Из полученных соединений *анти*-*транс*-*транс*-изомер<sup>1</sup> является *d,l*-8-азаэстроном. Конфигурационные приписания основывались на изучении молекулярных моделей, ИК-спектров, скоростей окисления и, в дальнейшем, на изучении ПМР-спектров [6]. Данные по рентгеноструктурному анализу гидробромида *d,l*-8-азаэстрона подтвердили правильность отнесений для этого изомера [7]. Подробные исследования стереохимии полученных соединений с использованием ПМР-спектроскопии [6] привели авторов к ошибочному изменению отнесений для *цис*-C/D-изомеров, однако в дальнейшем [8], после получения четвертого изомера, эти отнесения были исправлены. Так, в частности, выяснилось, что корреляции Бхакка — Уильямса [9], устанавливающие положение ангидулярного заместителя по изменению его химического сдвига при переходе от хлороформа к бензолу, неприменимы в ряду 8-азаэстериоидов.

Для синтеза изомера с *транс*-C/D-сочленением [6] лактам (V) восстанавливали боргидридом калия с последующим каталитическим гидрированием, получая насыщенный 17 $\beta$ -спирт, который при окислении по Джонсу дает *транс*-C/D-лактам (VI) с выходом 27%, считая на исходной дикетоэфир (IV).

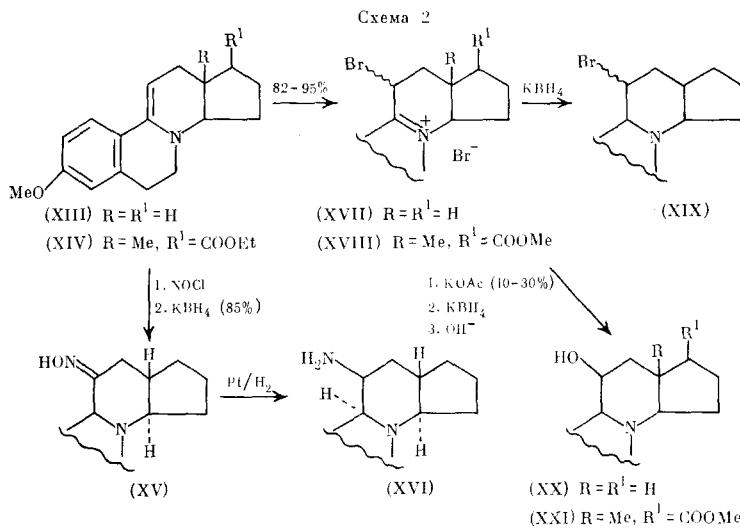
При восстановлении метилового эфира 8-азаэстрона (IX) (C/D-*транс*) по Берчу с последующим кислотным гидролизом получены соединения ряда 8-аза-19-нортестостерона (X). Аналогично из четвертичной соли (VIII) получен 8-аза-19-норандростендион (XI). В соединениях (XI) и (X) водороду при C(10) приписана  $\beta$ -ориентация на основании известного факта, что при кислотной обработке продуктов восстановления по Берчу образуются более стабильные изомеры такой конфигурации.

Восстановление каждого из трех стереоизомеров 8-азаэстрона алюмогидридом лития протекает стереоспецифично, давая соответствующие изомерные 8-азаэстралиолы (XII). В соединениях, полученных из *цис*-C/D-изомеров, 17-оксигруппе приписана  $\alpha$ -ориентация, а из *транс*-C/D-изомера —  $\beta$ -ориентация, причем структура последнего подтверждена рентгеноструктурным анализом [10].

Рассмотренная схема полного синтеза 8-азаэстрона была использована также для синтеза 17-дезоксисоединений [11].

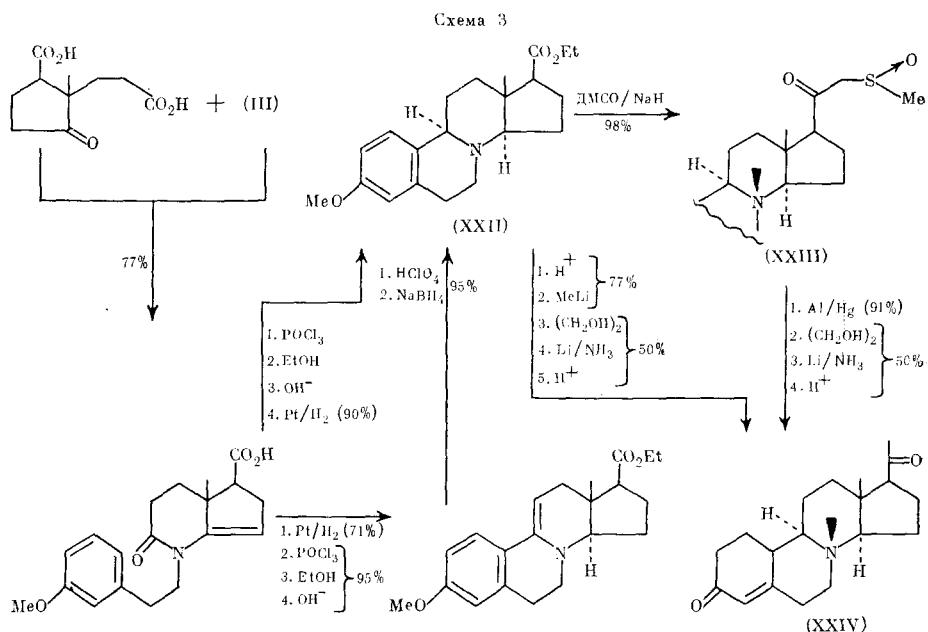
В ходе дальнейших исследований по модификации 8-азаэстериоидов был разработан способ введения 11-окси- и 11-аминогрупп [12] (схема 2). При обработке тетрациклического енамина (XIII) нитрозилхлоридом образуется 11-нитрозоаддукт, восстановление которого приводит к оксиму (XV). Каталитическое гидрирование как нитрозопроизводного, так и оксима дает диамин (XVI) с *транс*-хинолизидиновым соединением и аксиальной аминогруппой. Попытки гидролиза соединения (XV) в различных условиях с целью последующего введения 11-оксифункции были безуспешны. Поэтому был разработан метод, включающий низкотемпературное бромирование енаминов (XIII) и (XIV) в эпимерную по C(11) смесь четвертичных солей (XVII) и (XVIII) соответственно. Боргидридное восстановление соли (XVII) приводит к бромиду (XIX), который, однако, был устойчив к реакциям нуклеофильного замещения. Оказалось, что обработка четвертичных солей (XVII) и (XVIII) ацетатом калия с последующим восстановлением и гидролизом приводит к аминоспиртам (XX) и (XXI), причем первый получен в виде смеси трех

<sup>1</sup> Здесь и далее термины *анти*(*син*)-, *транс*(*цис*)-, *транс*(*цис*)- относятся: первое — к соотношению H(9) и CH<sub>3</sub>(13) (или H(13)), второе — к B/C-сочленению, третье — к C/D-сочленению.



из четырех возможных изомеров по C(9) и C(11) (два *B/C-транс*, одно *B/C-цик*), а второй — как единственный изомер с *транс*-хинолизидиновым сочленением и аксиальной 11-оксигруппой. Другой путь, приводящий к аналогичным результатам, но с более высоким выходом, состоит в обработке четвертичных солей (XVII) и (XVIII) нитратом серебра, давая соответствующие 11-кетопроизводные, дальнейшее восстановление которых приводит к смеси двух изомерных оснований (XX) в первом случае и одного основания (XXI) — во втором. Стереохимия полученных соединений предложена по данным ИК- и ПМР-спектров.

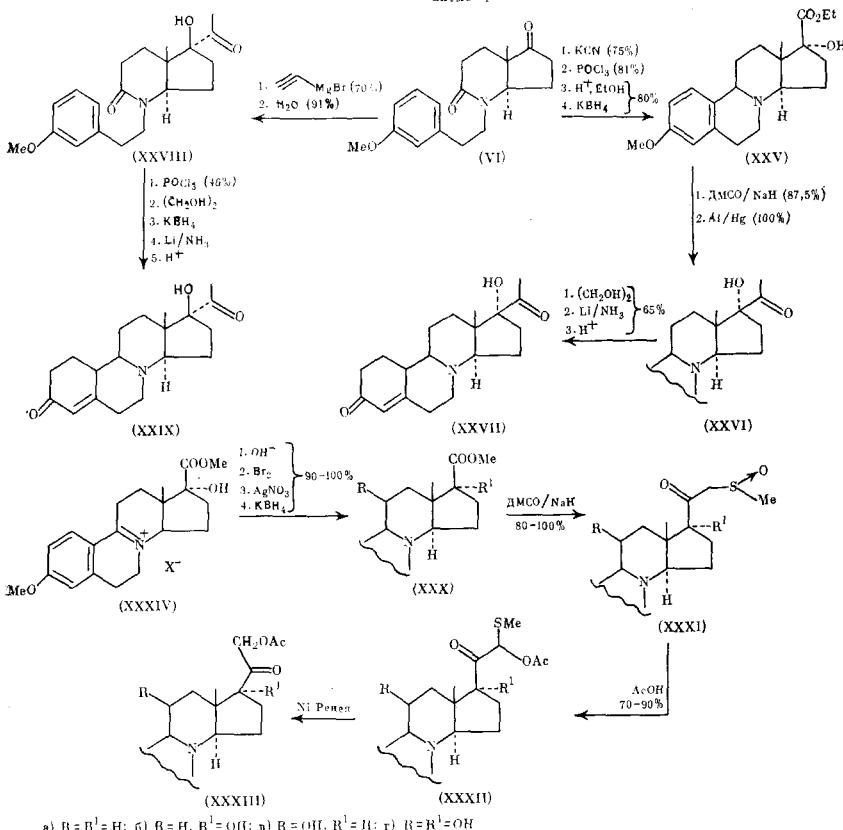
Синтез 8-азааналогов 19-норпрогестерона осуществлен по способу [13], аналогичному синтезу 8-азаэстранов и 8-азаандростанов [5, 6], как показано в схеме 3. Введение прегнановой боковой цепи проводилось способом Аренса — Ван Дорна либо методом Кори. По первому способу аминоэфир (XXII) подвергают кислотному гидролизу с последующей обработкой метиллитием. Восстановление полученного кетона в виде этиленкетала по Берчу дает два эпимерных по C(17) 8-аза-19-норпрогестерона (XXIV).



По другому методу взаимодействием эфира (XXII) с анионом диметилсульфоксида получают кетосульфоксид (XXIII), последующее расщепление которого дает 8-аза-19-норпрогестерон (XXIV) с  $17\beta$ -ацетильной группой.

Для введения  $17\beta$ -оксифункции были использованы два альтернативных метода, позволяющих получить избирательно либо  $17\alpha$ - либо  $17\beta$ -оксипроизводные [13]. По первому способу кетолактам (VI) превращали в аминоэфир (XXV), как показано в схеме 4. Обработка последнего анионом диметилсульфоксида дает  $\beta$ -кетосульфоксид, при расщеплении которого амальгамой алюминия образуется кетоспирт (XXVI). Защита 20-кетогруппы с последующим восстановлением по Берчу и кислотным гидролизом дают  $17\alpha$ -окси-8-аза-19-норпрогестерон (XXVII).

Схема 4



а)  $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$ ; б)  $\text{R} = \text{H}$ ,  $\text{R}' = \text{OH}$ ; в)  $\text{R} = \text{OH}$ ,  $\text{R}' = \text{H}$ ; г)  $\text{R} = \text{R}' = \text{OH}$

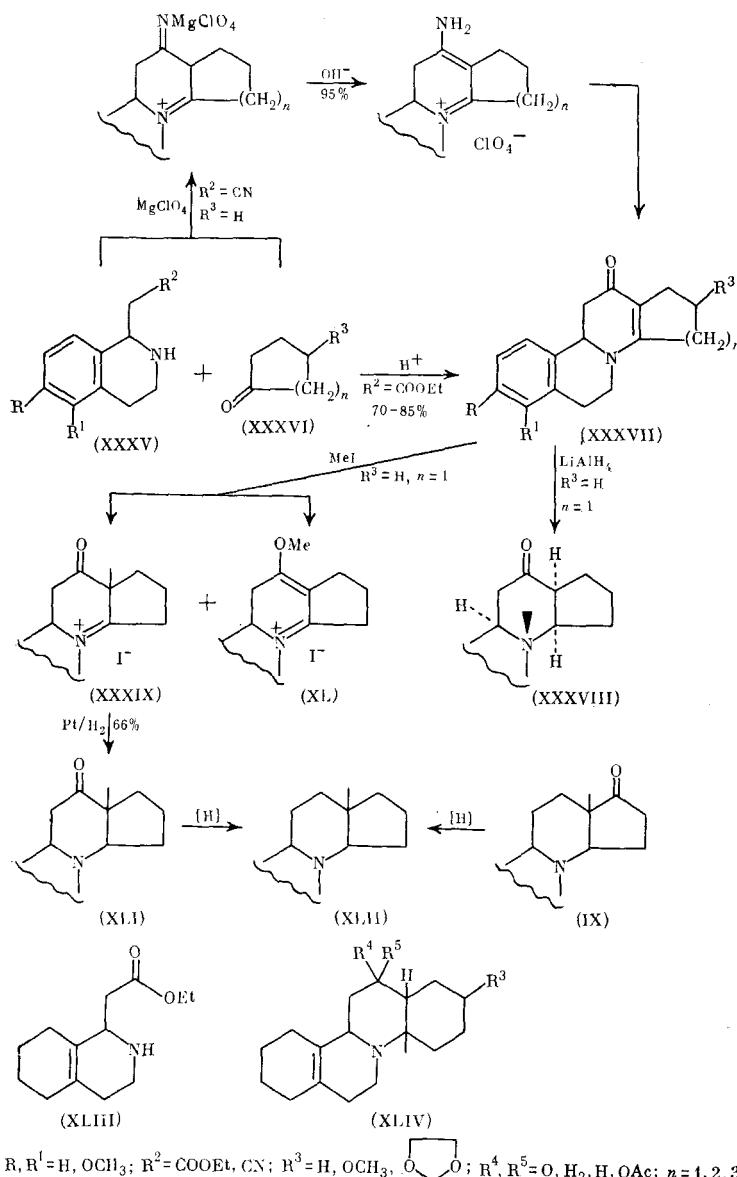
Синтез  $17\beta$ -оксисоединений заключается в следующем. Реакция кетолактама (VI) с этилмагнийбромидом с последующей гидратацией дает кетон (XXVIII), из которого  $17\beta$ -окси-8-аза-19-норпрогестерон (XXIX) получен последовательностью реакций, приведенных в схеме.

Для введения 21-оксигруппы разработан метод модификации кортикоидной боковой цепи с использованием перегруппировки Пуммерера [14]. Обработка эфиров (XXX) анионом диметилсульфоксида по методу Кори дает  $17\beta$ -кетосульфоксид (XXXI), перегруппировка которого протекает при нагревании в уксусной кислоте, приводя к ацетату полимеркаптала (XXXII). Десульфуризация последнего приводит к 21-ацетоксипроизводному (XXXIII). Соединение (XXXI), использованное в данной схеме, было получено из четвертичной соли эфира (XXXIV) по методу, описанному ранее [12].

Метод синтеза 17-дезокси-12-оксо-8-азастероидов по  $AB + D \rightarrow ABCD$ -схеме был предложен группой Мейерса [15] (схема 5). Конденсация аминоэфиров (XXXV) с циклоалканонами (XXXVI) приводит к тетрациклическим енаминокетонам (XXXVII) [16], восстановление которых

дает аминокетон (XXXVIII). Обработка енаминонкетона (XXXVII) избыtkом иодистого метила приводит к смеси C- и O-алкилированных со-лей (XXXIX) и (XL) в соотношении 9 : 1. Каталитическое гидрирование четвертичной соли (XXXIX) дает метиловый эфир 17-дезокси-12-кето-8-азаэстрона (XL) в виде смеси двух изомеров, конфигурация которых установлена на основании данных рентгеноструктурного анализа, ИК- и ПМР-спектров<sup>2</sup>. Стереохимия оснований (XL) и (IX) сравнивалась методом встречного восстановления этих соединений в дезоксопроизводное (XLII). Замена  $\beta$ -аминоэфира (XXXV) на  $\beta$ -аминонитрил также позволяет получить енаминонкетон (XXXVII). При этом для  $n=1, 3$  выходы на всех стадиях несколько ниже, чем при  $n=2$  [25].

Схема 5



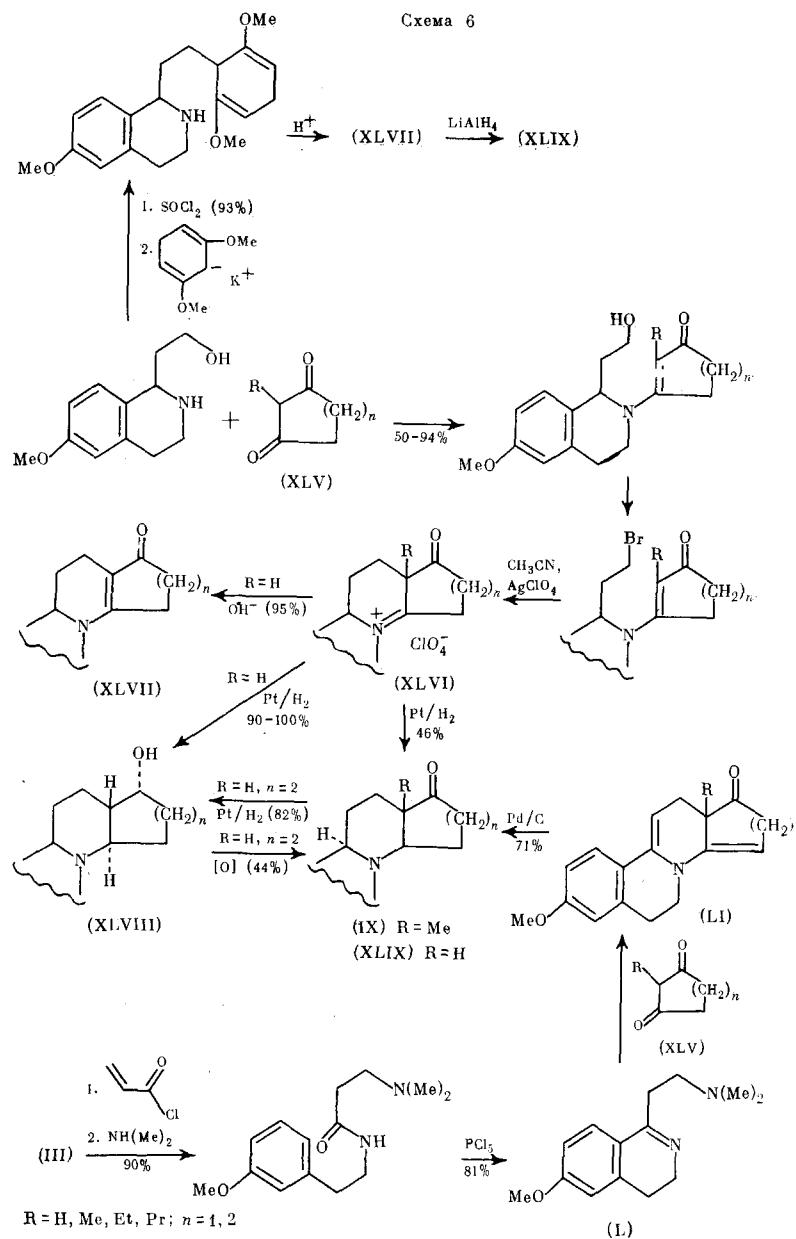
Используя в качестве *AB*-фрагмента октагидроизохинолиновый эфир (XLIII) в конденсации с циклоалканонами были получены соединения типа (XXXVII) с  $\Delta^{5(10)}$ -связью, а их модификация по С(12) и

<sup>2</sup> Вначале этим соединениям были ошибочно приписаны неверные конфигурации [17, 18], которые исправлены после рентгеноструктурных исследований [8, 19].

присоединение реагента Гриньара по  $\Delta^{13(14)}$ -связи дает производные (XLIV) [20]. Аналогичные исследования были проведены с различными кетонами (XXXVI) с размерами цикла от 5 до 15 атомов [21].

Конденсация  $\beta$ -аминоэфиров типа (XXXV) с циклоалканонами изучалась на модельных соединениях [22] и была установлена зависимость скорости реакции и выхода продукта от природы уходящей группы (эфирного остатка). Условия ангулярного алкилирования цисоидных енаминонектонов исследовались на трициклических *BCD* модельных соединениях [23, 24].

Синтез метилового эфира 8-азаэстрона и его аналогов был разработан теми же авторами по методу, приведенному в схеме 6 [26]. Неустойчивая иммониевая соль (XLVI) гидрируется над катализатором Адамса, давая смесь метилового эфира 8-азаэстрона (IX) и его стереоизомера, которому в дальнейшем [8] была приписана *син-транс-цикло*-конфигурация<sup>3</sup>.



<sup>3</sup> Первоначально ему была приписана анти-транс-цис-конфигурация [26].

При  $n=2$ ,  $R=H$  образуется трансoidный енаминокетон (XLVII), полученный ранее авторами работы [27]. Гидрирование его иммониевой соли (XLVI) дает аминоспирт (XLVIII), окисление которого по Джонсу приводит к метиловому эфиру 18-нор-*D*-гомо-8-азаэстрона (XLIX).

Синтез 8-азаэстрона и его *D*-гомоаналога, осуществленный Кларксоном, основан на реакции Михаэля между диамином (L) и  $\beta$ -дикетонами (XLV) [28] (схема 6). Реакция протекает с одновременной циклизацией, давая енамины (LI), катализитическое гидрирование которых приводит к аминокетонам (IX), (XLIX). При сплавлении последних с хлоргидратом пиридила образуются 8-азаэстрон либо его *D*-гомоаналог. Другому изомерному кетону, полученному при восстановлении енамина (L1) ( $n=2$ ), на основе результатов окисления ацетатом ртути, данных УФ-спектров и сравнения с 8-азаэстроном приписано *cis*-*C*/*D*-сочленение с  $\beta$ -ориентацией бензильного протона.

Синтез метилового эфира 8-аза-*D*-гомо-18-норэстрона осуществлен по методу, приведенному в схеме 6 [27]. Восстановление енаминокетона (XLVII) литийалюминийгидридом приводит к смеси двух изомерных кетонов (XLIX), которые обладают *транс*-*B/C*-сочленением и являются эпимерами по С(13), так как один из изомеров превращается в другой при обработке основанием. Однако конфигурация изомеров осталась неустановленной.

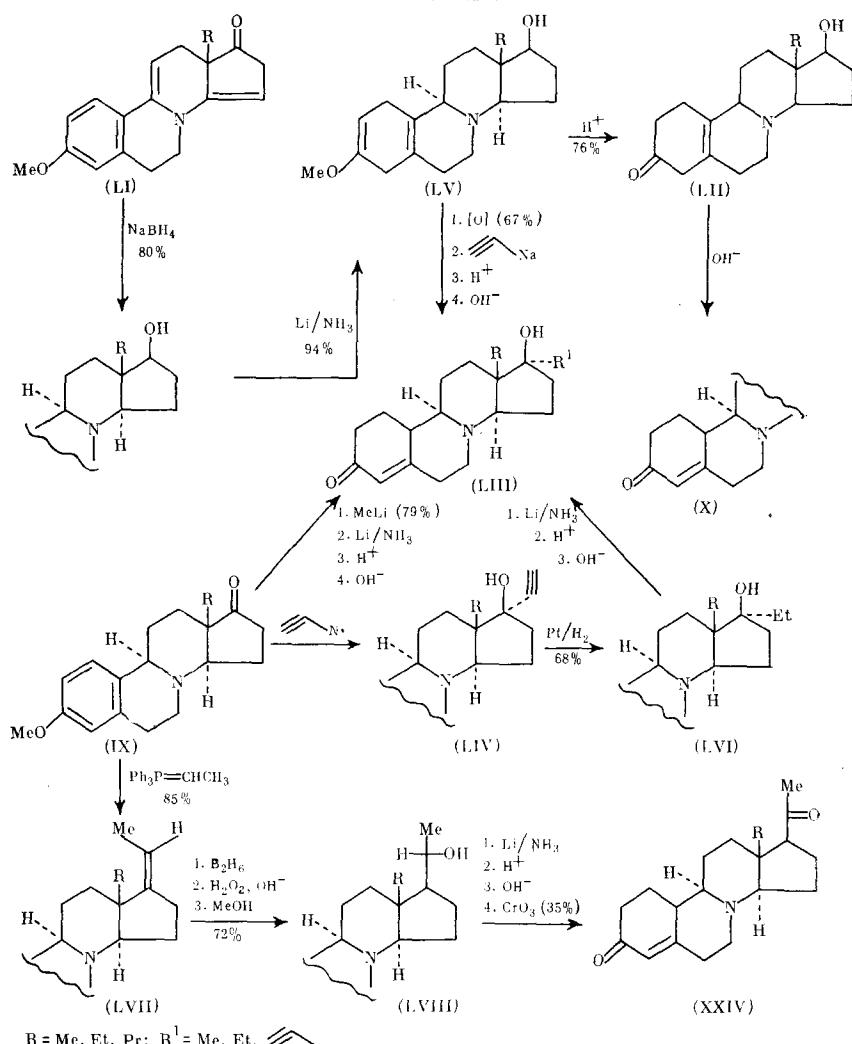
В дальнейшем [29], исходя из енамина (LI) и метилового эфира 8-азаэстрона (IX) были получены различные производные 8-аза-19-нортестостерона (X), (LIII) (схема 7). Для изучения биологической активности вводились различные заместители в положение 17 молекулы 8-аза-19-нортестостерона. При этом из соединения (IX) были получены 17 $\alpha$ -замещенные производные 8-аза-19-нортестостерона (LIII). Для получения 17 $\alpha$ -этинилпроизводных (LIII) данные методы неприменимы. Их синтез достигнут окислением по Олпенауэрю аминоспирта (LV) с последующим этинилированием и гидролизом.

Из аминокетона (IX) были получены 8-аза-19-норпрогестерон (XXIV) и его аналоги через стадии этилиденового производного (LVII) и метилкарбинола (LVIII) [30]. По этой схеме осуществлен также синтез 13-этилпроизводных.

Простая схема синтеза 12-кетопроизводных 8-азаэстериоидов заключается в конденсации 3,4-дигидроизохинолинов (LIX) с 2-ацетилциклоалканонами (LX) (схема 8) [31]. При этом с выходами от 7 до 85% образуются енаминоактоны (LXI), часть из которых была получена ранее ( $Z=CH_2$ ) [16]. Конденсацией 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина (LIX) с 2-ацетилдимедоном (LXII) получен енаминоакетон (LXIII). Попытка введения в конденсацию неенолизуемых  $\beta$ -дикетонов (LXIV) с ангидрическим заместителем приводит к раскрытию кольца  $\beta$ -дикетона и последующему алкилированию и ацилированию дигидроизохинолина по С(1) и N соответственно. При этом образуются азепинотетрагидроизохинолины (LXV) и 1-(2-оксоциклоалкил)-N-ацетилтетрагидроизохинолины (LXVI) [32].

В 1975 г. предложен синтез 18-нор-8-азаэстериоидов [33], который отличается от метода Мельтцера [5] способом получения непредельных лактамов (LXVII) (схема 9). Циклизация этих лактамов под действием полифосфорной кислоты (ПФК) сопровождается реакцией окисительно-восстановительного диспропорционирования и протекает количественно, давая эквимолярную смесь иммониевых солей (LXVIII) и пиридиниевых солей (LXIX). Обработка соли (LXVIII) основанием дает енаминоакетон (XLVII), который при восстановлении литийалюминийгидридом превращается (при  $R=R'=OCH_3$ ) в производное 18-нор-8-азаэстрона (XLIX), обладающее *син*-*транс*-*цис*-конфигурацией. Попытки введения ангидрического заместителя в положение 13 енаминоакетона (XLVII) оказались безуспешными, выделен только продукт О-алкилирования в виде иммониевой соли. При ее боргидридном восстановлении получена смесь оснований (LXX) и (LXXI).

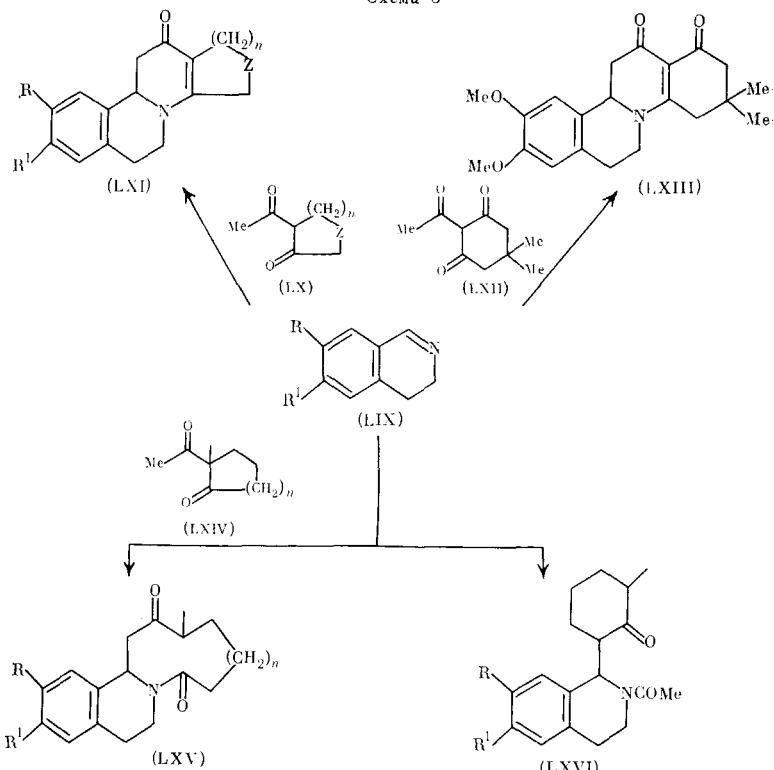
Схема 7



Синтез 12-оксопроизводных 8-азастероидов (XXXVIII) на основе реакции гидрохлорида 3,4-дигидроизохинолина (LIX) с  $\alpha,\beta$ -непредельными кетонами (LXXII) был осуществлен независимо двумя группами исследователей (схема 10) [34—41]. Соединения образуются в виде смеси двух или трех изомеров по С(9) и С(13), причем изомерный состав зависит от условий проведения реакции и размера цикла  $\alpha,\beta$ -непредельных кетонов (LXXII) [36—38]. Конфигурация полученных соединений была изучена химически путем взаимопревращений различных эпимеров и окислением в енаминокетон (LXXIII) под действием 2,3-дихлор-5,6-дициан-1,4-бензохинона (ДДХ) и в  $\gamma$ -пиридон (LXXIV) в присутствии диацетата ртути [36, 39]. Были получены 12-оксиминопроизводные типа (LXXV) с различным замещением во 2,3,4,7,11-положениях [34], а также изучено элиминирование 12-карбонильной группы различными восстановливающими агентами [40]. Стереохимия полученных соединений с шестичленным кольцом D была частично подтверждена данными спектров ПМР и ЯМР  $^{13}\text{C}$  [41].

В 1969 г. появилась первая работа по синтезу 8-азастероидов в СССР [42] (схема 11). Ключевой стадией является реакция триацилметанов (LXII) с 3,4-дигидроизохинолинами (LIX). При этом образуются енаминодикетоны (LXIII), обладающие 8-азастероидным скелетом [42—44]. Енаминодикетонная группировка в соединениях (LXIII) оказалась химически весьма инертной. Попытки введения ангуллярной

Схема 8



$\text{R}, \text{R}^1 = \text{H}, \text{OMe}; \text{Z} = \text{CH}_2, \text{NH}, \text{NCOC}_6\text{H}_5; n = 1, 2, 3$

Схема 9

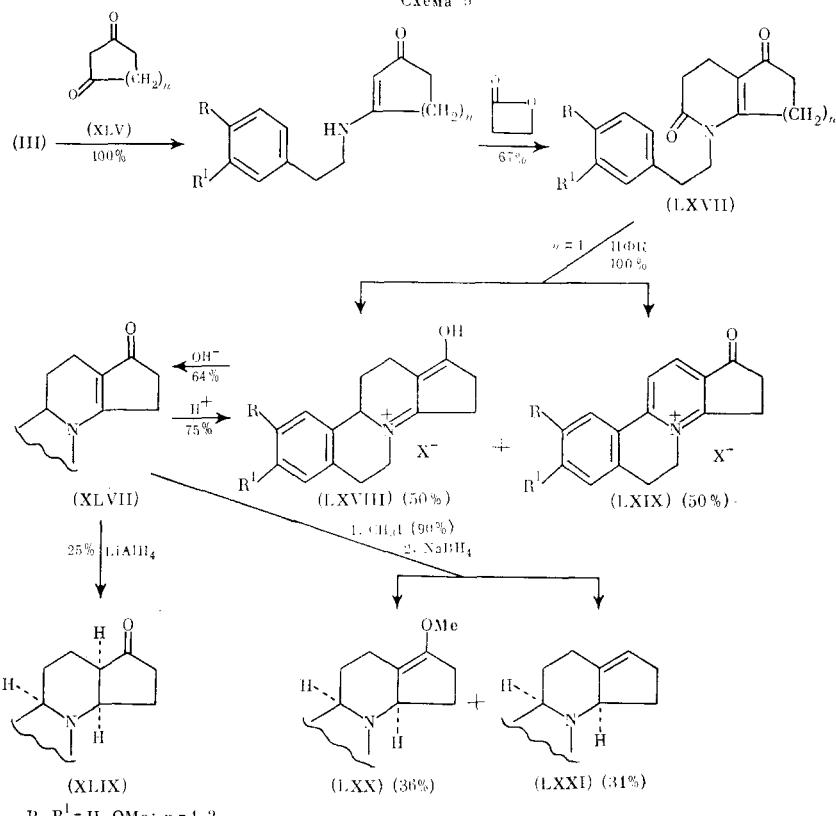
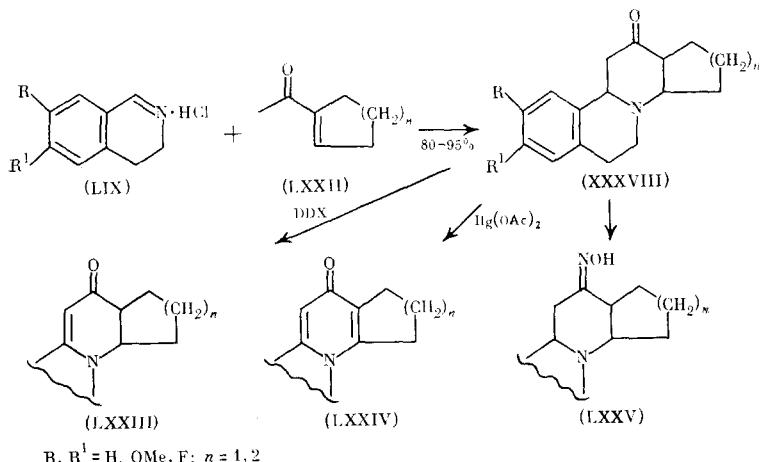
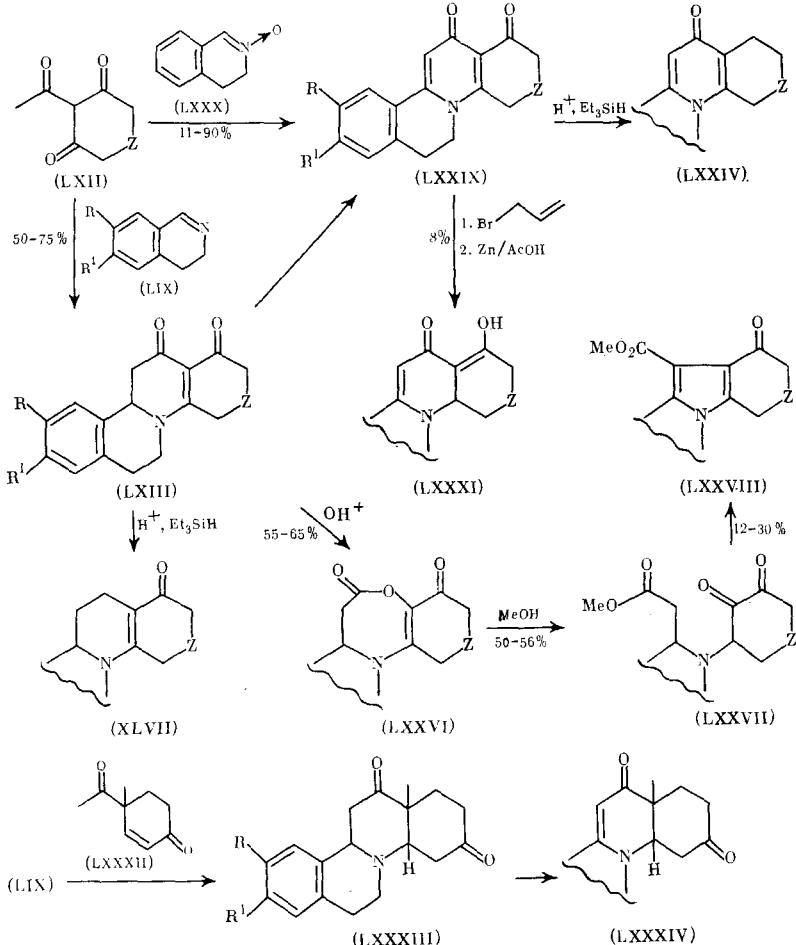


Схема 10



R, R¹ = H, OMe, F; n = 1, 2

Схема 11



R, R¹ = H, OMe; Z = -, CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

метильной группы в положение 13 оказались безуспешными: в жестких условиях анионоидного С-метилирования удалось выделить с незначительным выходом только 16-метилпроизводное [44]. Нам удалось провести избирательное удаление 12-кетогруппы в енаминодикетонах (LXIII) в условиях реакции ионного гидрирования. Реакция протекает с полной региоспецифичностью, давая продукты общей формулы

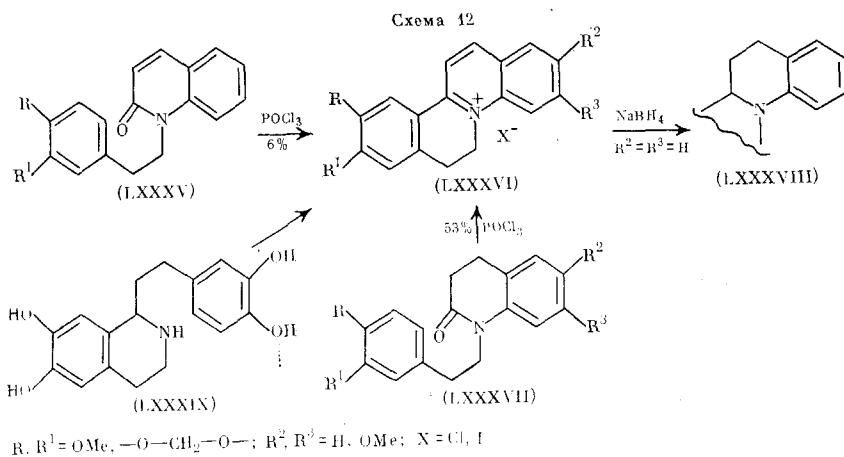
(XLVII) с высоким выходом [45]. Оказалось, что при окислении енаминодикетонов (LXIII) ( $Z=CH_2$ ) по Байеру — Виллигеру образуются  $\varepsilon$ -лактоны (LXXVI), метанолиз которых приводит к дикетоэфирам (LXXVII), существующим в равновесии с кетоенольной формой.

Циклодегидратация дикетоэфира (LXXVII) протекает с одновременным дегидрированием, давая бензопирролоны (LXXVIII) [46, 47]. При дегидрировании енаминодикетонов (LXIII) образуются  $\gamma$ -пиридоны (LXXIX) [48], полифункциональная группировка которых оказалась более реакционноспособной. Так, реакция ионного гидрирования пиридонов (LXXIX) протекает с гидрогенолизом кетогруппы в кольце D, давая 17(17a)-дезоксосоединения (LXXIV) с хорошим выходом [49]. Поэтому был разработан метод прямого синтеза  $\gamma$ -пиридонов конденсацией N-окси-3,4-дигидроизохинолина (LXXX) с триацилметанами (LXII) [47, 48, 50]. Конденсация протекает через 1,3-присоединение с последующей циклодегидратацией промежуточного  $\beta$ -трикетона. Наличие  $\Delta^9(11)$ -связи дестабилизирует енаминодикетонную группировку и пиридон (LXXIX) реагирует с бромистым аллилом, давая пиридониевую соль, которая без дальнейшей очистки восстановлена цинком в уксусной кислоте в дигидропиридон (LXXXI).

При конденсации 3,4-дигидроизохинолинов (LIX) с дикетоном (LXXXII) образуются 8-азастероидные соединения (LXXXIII) с *цикло-C/D*-сочленением [51, 52]. При дегидрировании последних под действием хлоранила образуются снаминокетоны (LXXXIV). Изучено восстановление соединений (LXXXIII) и (LXXXIV), а также их тозилгидразонов под действием боргидрида натрия [53].

### III. СОЕДИНЕНИЯ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ АРОМАТИЧЕСКИМИ КОЛЬЦАМИ

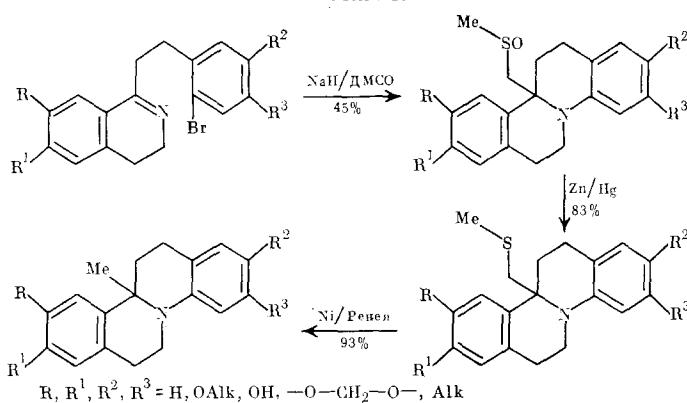
Полициклические соединения с двумя и более ароматическими кольцами, формально обладающие 8-азастероидным скелетом, были получены еще до начала исследований по полному синтезу 8-азастероидов. Различные современные методы восстановления позволяют осуществить переход от этих соединений к соединениям с насыщенными циклами *B*, *C* и *D*. Характерными в этом отношении являются работы Брауна [54] по синтезу дibenзо[*a,f*]хинолизинов, где были исправлены неверные выводы о структуре, сделанные в работах японских авторов [55] при аналогичных исследованиях. Так, циклизацией амида (LXXXV) получена смесь четвертичных солей различного строения, из которых выделен дibenзо[*a,f*]хинолизиний иодид (LXXXVI) (схема 12).



Тот же продукт образуется при циклизации дигидрохинолона (LXXXVII) [56]. Боргидридное восстановление тетрациклической соли (LXXXVI) дает дibenзо[*a,f*]хинолизин (LXXXVIII). Аналогичные данные были получены при циклизации дигидрохинолона (LXXXVII) [56].

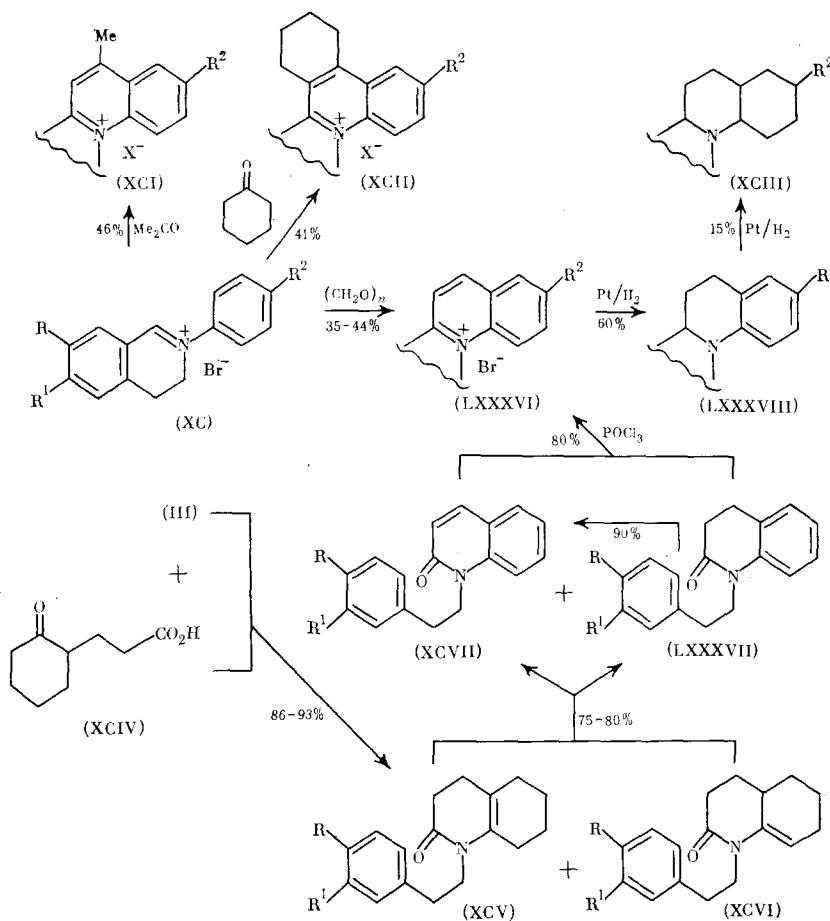
либо тетрагидроизохинолина (LXXXIX) [57] с последующим О-метилированием. Синтез ангулярно замещенных дibenзо[а,ф]хинолизинов осуществлен по схеме 13 [58—60].

Схема 13



Авторы работы [61] разработали метод синтеза соединений, содержащих тетрациклический 8-азастероидный скелет (схема 14) на основе реакции 2-фенил-3,4-дигидроизохинолиниевых солей (ХС) с карбонильными соединениями. Предложенный механизм образования соединений (LXXXVI), (ХСI), (ХСII) включает михаэлевское присоединение  $\text{CH}-$

Схема 14

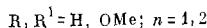
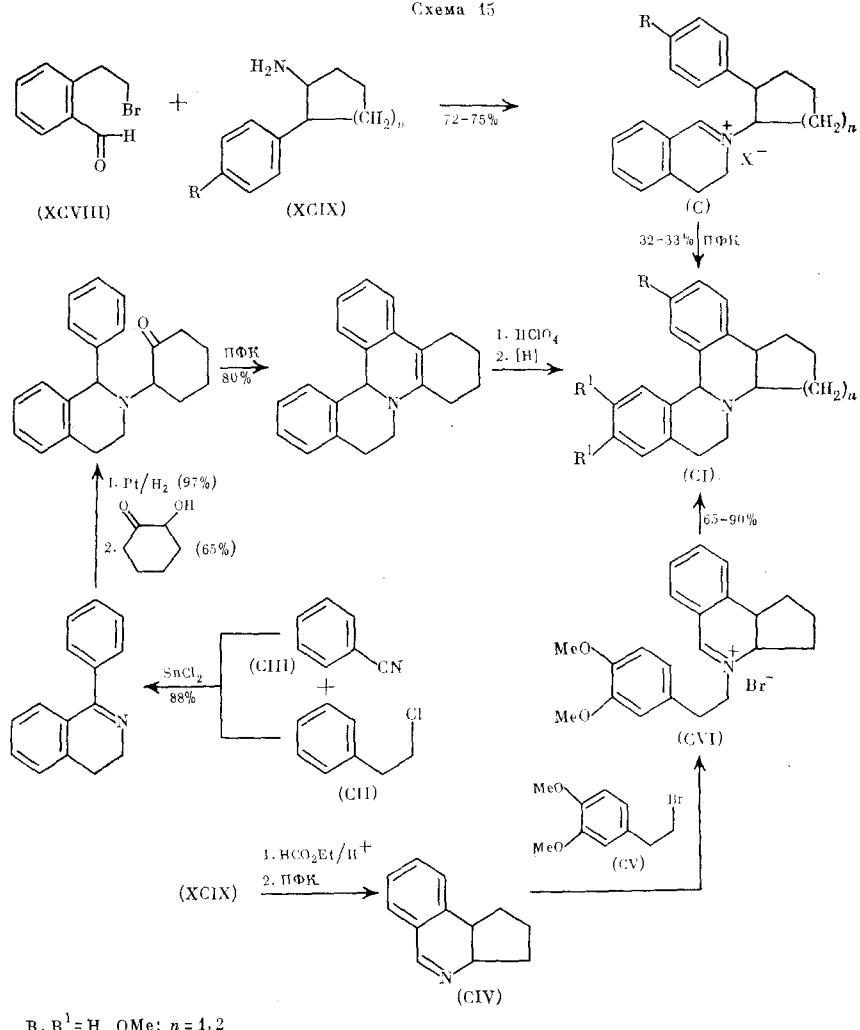


активных соединений по связи  $C=N$  с последующими стадиями внутримолекулярной электрофильной атаки карбониевого иона по активированному орто-положению N-арильного заместителя, элиминирования воды и межмолекулярного гидридного переноса. Каталитическое гидрирование изохинолиниевых солей (LXXXVI) дает дibenzo[a, f]хинолизины (LXXXVIII), которые при более глубоком восстановлении превращаются в D-гомо-8-азастероидные производные (XCIII), конфигурация которых не установлена.

Позже в работе [62] был описан улучшенный синтез дibenzo [a, f]хинолизинов (LXXXVIII). Конденсацией  $\beta$ -фенетиламинов (III) с кислотой (XCIV) получена смесь енамидов (XCV) и (XCVI) с преобладанием первого. При дегидрировании этой смеси получены соединения (XCVII) и (LXXXVII), циклизация которых дает хинолизиниевую соль (LXXXVI) ( $R=R'=OCH_3$ ). В случае незамещенных в кольце A производных циклизация не протекает.

Синтез 8-азастероидных соединений с 11,12-конденсированным кольцом E осуществлен той же группой исследователей [63] (схема 15).

Схема 15



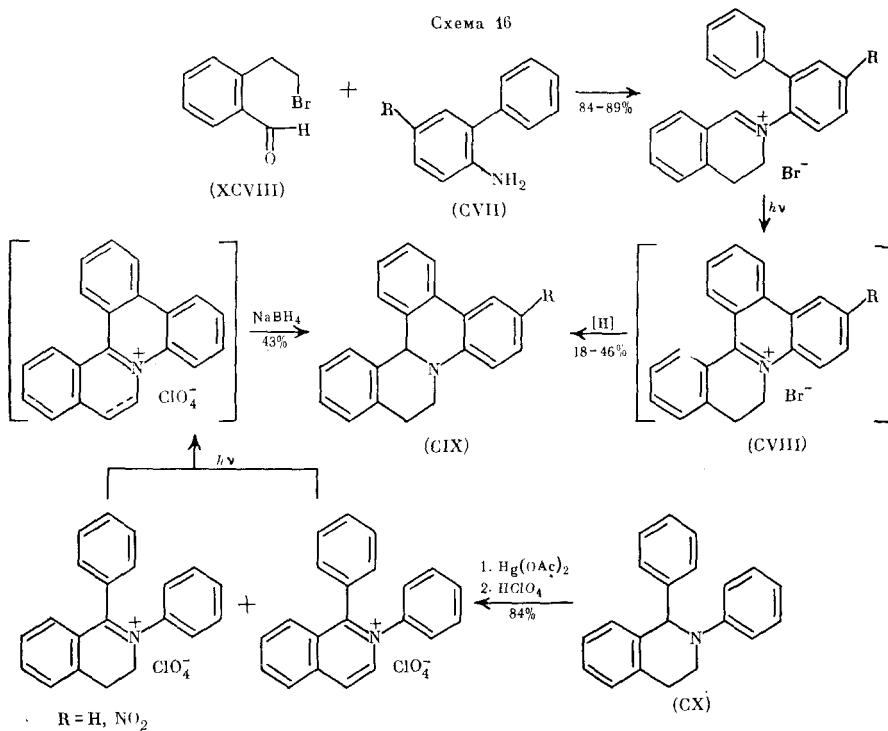
При взаимодействии альдегида (XCVIII) с 2-фенилциклогексиламином (XCIX) ( $n=2$ ) получена *транс*- либо *цик*-дигидроизохинолиниевая соль (C) в зависимости от стереохимии исходного фенилциклогексиламина. Циклизация этой соли под действием полифосфорной кислоты дает соответствующие *транс*-C/D- и *цик*-C/D-дibenzo [a, f] хинолизины (CI). Другие стереоизомерные (CI) основания были получены исходя из  $\beta$ -

фенетилхлорида (СII) и бензонитрила (СIII) как показано в схеме. Стереохимия всех полученных оснований (СI) установлена на основании данных спектров ПМР, ЯМР  $^{13}\text{C}$  [64] и сравнением со спектральными характеристиками модельных соединений [65, 66].

Использование 2-фенилцикlopентиламина (ХСIX) ( $n=1$ ) в реакции с альдегидом (ХСVIII) позволяет получить 8-азастероидные соединения (СI) ( $n=1$ ) с пятичленным циклом *D* [67]. Альтернативный путь получения соединений (СI) ( $n=1$ ) предложен теми же авторами. Кипчение амина (ХСIX) в этилформиате с последующей циклизацией формамида дает дигидроизохинолин (СIV), нагревание которого с бромидом (СV) приводит к иминевому производному (СVI). Циклизация последнего дает пентациклический продукт (СI). Изучены пути циклизации соединений (СVI) в (СI) и причины образования различных изомеров в зависимости от стереохимии исходного амина (ХСIX) и избранной схемы синтеза.

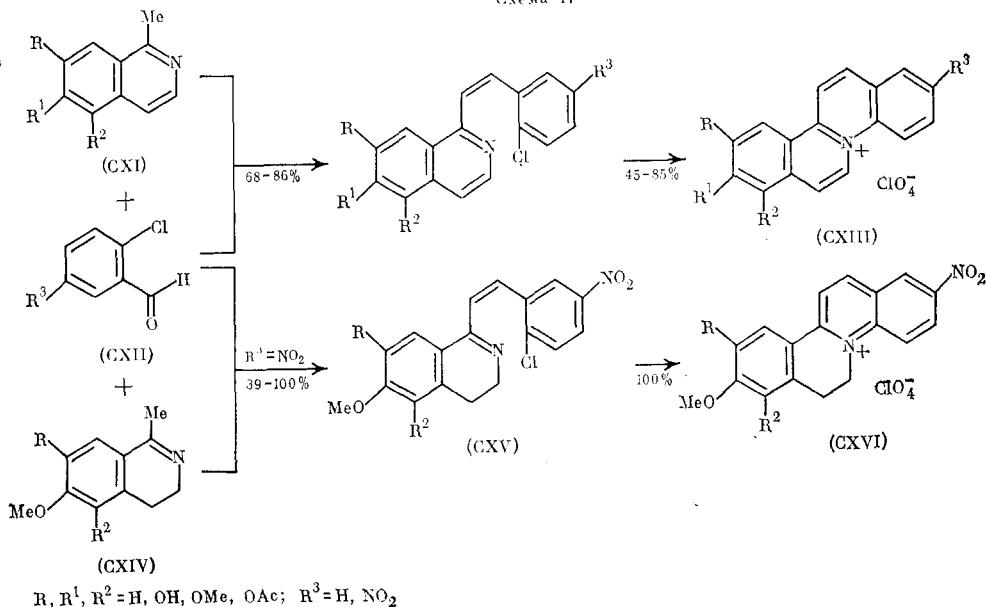
Трибензохинолизиновые аналоги 8-азастероидов (СIX) получены конденсацией альдегида (ХСVIII) с 2-аминобифенилом (СVII) (схема 16) [68] с последующей кислотной либо фотохимической циклизацией в фенантризидиниевую соль (СVII) и ее восстановлением без выделения в чистом виде. Аналогичные продукты получены из тетрагидроизохинолина (СX) [69].

Схема 16



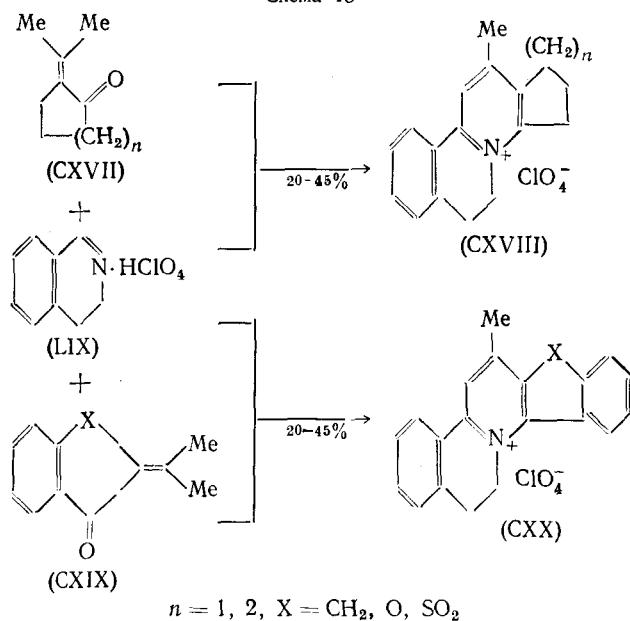
При исследовании путей синтеза соединений, содержащих дibenзохинолизиниевый катион, с целью выхода к предшественникам 8-азастероидов был разработан метод синтеза дibenзо [a, f]хинолизиний перхлоратов (СХIII) путем конденсации изохинолинов (СXI) с альдегидом (СХII) с последующей внутримолекулярной циклизацией [70]. Применение данного метода для синтеза 17-нитрозамещенных предшественников, *D*-гомо-8-азастероидов позволило получить различные тетрациклические соединения (СХIII), содержащие группы OH, OAc, OMe в кольце *A* и группу  $\text{NO}_2$  в кольце *D* [71]. Использование в подобной последовательности реакций дигидроизохинолинов (СХIV) приводит вначале к гетероциклическому диену (СХV), который далее количественно циклизуется в тетрациклическое 17-нитропроизводное (СХVI).

Схема 17



В 1975 г. автор работы [72] получил хинолизиний перхлораты (CXVIII) и (CXX) (схема 18) конденсацией перхлората 3,4-дигидроизохинолина (LIX) с циклическими  $\alpha, \beta$ -непредельными кетонами (CXVII) и (CXIX), содержащими метильный заместитель в  $\beta$ -положении.

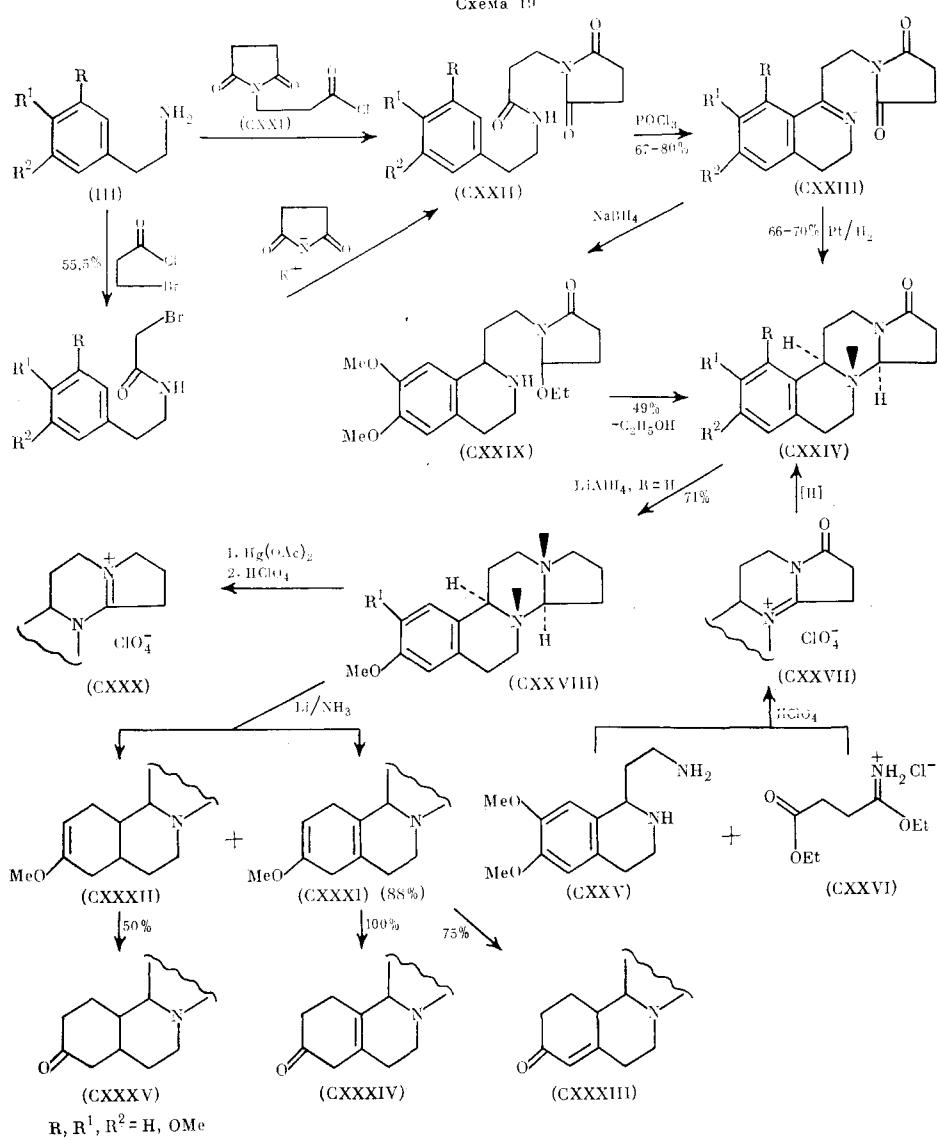
Схема 18



#### IV. СОЕДИНЕНИЯ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Синтез 8-азастероидных соединений с дополнительным гетероатомом может быть осуществлен с помощью подходов, описанных в разделе II, а также специальными методами. Так, схема 19 иллюстрирует различные варианты построения 8,13-диазастероидной молекулы, исходя из  $\beta$ -фенетиламинов (III). Так, взаимодействие (III) с хлорангидридом (CXXI) дает амид (CXXII), который циклизуется в дигидроизохинолин (CXXIII) [73]. Его последующая восстановительная циклизация приводит к производным 8,13-диазаэстрана (CXXIV). Оказалось, что

Схема 19



неудачная попытка восстановительной циклизации, описанная в работе [74], связана с использованием дигидроизохинолина (CXXIII) в виде гидрохлорида, на что указали авторы работы [73]. При этом протекает восстановительное расщепление, приводящее к диамину (CXXV). Его взаимодействие с гидрохлоридом (CXXVI) приводит к производному 8,13-диазагонана (CXXVII) [74]. Восстановление иммониевой связи различными реагентами приводит к диазастероидам (CXXIV) [75], которые под действием литийалюминийгидрида дают диамины (CXXVIII) [75], а также данных ИК- и ПМР-спектроскопии [79], установлено, что соединения (CXXIV) и (CXXVIII) обладают  $9\alpha,14\alpha$ -конфигурацией, с *транс*-*B/C*- и *транс*-*C/D*-сочленениями.

Изучены фрагментации и возможные пути распада соединений (CXXIII) и (CXXVIII) в условиях масс-спектрометрии [77].

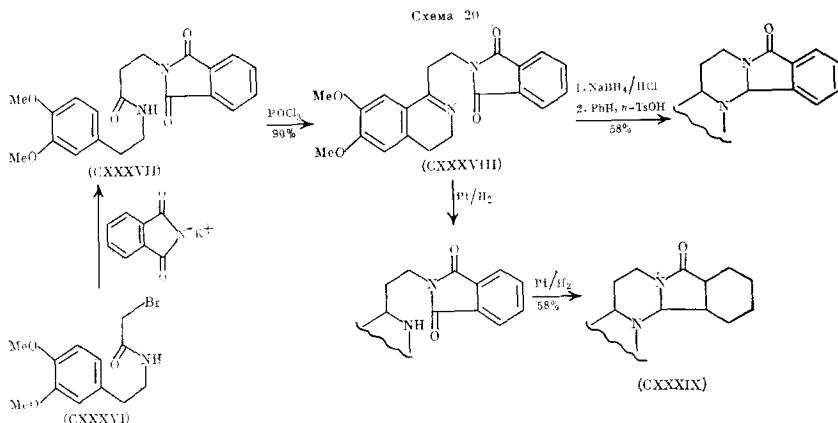
Другой вариант получения амида (CXXII) заключается в конденсации  $\beta$ -фениламинов (III) с 3-бромпропионилбромидом и взаимодействии полученного бромамида с сукцинимидом калия [78]. При изучении восстановительной циклизации дигидроизохинолина (CXXIII) под действием боргидрида натрия получен тетрагидроизохинолин (CXXIX), который при азеотропной отгонке спирта дает 8,13-диазастероид

(CXXIV) [79]. Удаление кетогруппы с последующим окислением ацетатом ртути приводит к иммониевой соли (CXXX), для которой на основании данных УФ-спектроскопии установлено наличие  $\Delta^{13(14)}$ -связи.

Было исследовано восстановление по Берчу 8,13-диазаэстрадиенов (CXXVIII). Основным продуктом восстановления является диен (CXXXI), который в зависимости от условий обработки превращается либо в несопряженный еон (CXXXIV), либо в 8,13-диаза-19-норандрост-4-ен-3-он (CXXXIII). Образующийся в ходе восстановления енольный эфир (CXXXII) при обработке дает 8,13-диаза-19-норандростан-3-он (CXXXV). Приведены данные ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений (CXXXI), (CXXXII) [80] и (CXXXIII), (CXXXIV), (CXXVIII) [81].

Попытки синтеза *C*-нор-, *C*-гомо- и *D*-гомо-8,13-диазаэстронов по рассмотренной схеме с соответствующей заменой исходных соединений были безуспешны [76].

Использование фталимида калия в конденсации с бромамидом (CXXXVI) приводит к образованию амида (CXXXVII) [82], циклизация которого дает дигидроизохинолин (CXXXVIII) (схема 20). Восстановительная циклизация последнего протекает через промежуточный тетрагидроизохинолин, давая диазаэстрадиен (CXXXIX), содержащий дополнительное насыщенное кольцо *E*. Для сохранения ароматического кольца *E* восстановительную циклизацию проводят под действием боргидрида натрия. При изучении конфигурации соединения (CXXXIX) возникли значительные трудности вследствие наличия дополнительного *D/E*-сочленения. Данные ИК- и ПМР-спектроскопии позволяют приписать *транс*-*C/D*-сочленение и *син*-Н(9)/Н(14)-соотношение. Однако величина  $J_{\text{H}(14)/\text{H}(15)}=4$  Гц не позволяет сделать выбор между *транс*- и *цик*-*D/E*-сочленением. Рентгеноструктурный анализ позволил установить  $\alpha$ -ориентацию протонов Н(14), Н(15) и Н(16), что указывает на *цик*-*D/E*-сочленение.



Синтез 8,13-диазаэстрадиенов был предпринят на основе конденсации гомовератриламина (III) с ацетальлактамом (CXL) либо с эфирным лактамом (CXLI), причем замыкание цикла *C* проводилось путем восстановительного аннелирования под действием литийалюминийгидрида [83] (схема 21). 8,13-секо-Диазаэстрадиен (CXLI) образуется при этом в качестве побочного продукта. По данным ИК- и ПМР-спектров 8,13-диазаэстрадиену (CXXVIII) приписано *транс*-*B-C*-сочленение с *син*-соотношением протонов Н(9) и Н(14).

Японские химики предложили [84, 85] другой подход к синтезу 8,13-диазаэстрадиенов (схема 22) на основе реакции тетрагидроизохинолинового эфира (XXXV) с бутиrolактимом (CXLI), протекающей с образованием неустойчивого тетрациклического соединения, которое при действии  $\text{HCl}/\text{NaI}$  дает соль (CXLIV). При восстановлении эта соль превращается в смесь двух изомерных оснований (CXLV). Основаниям было приписано *транс*-*B-C*-сочленение с *син*-ориентацией Н(9) и Н(14) и *цик*-*B-C*-сочленение с *анти*-ориентацией этих протонов [85]. Восста-

Схема 21

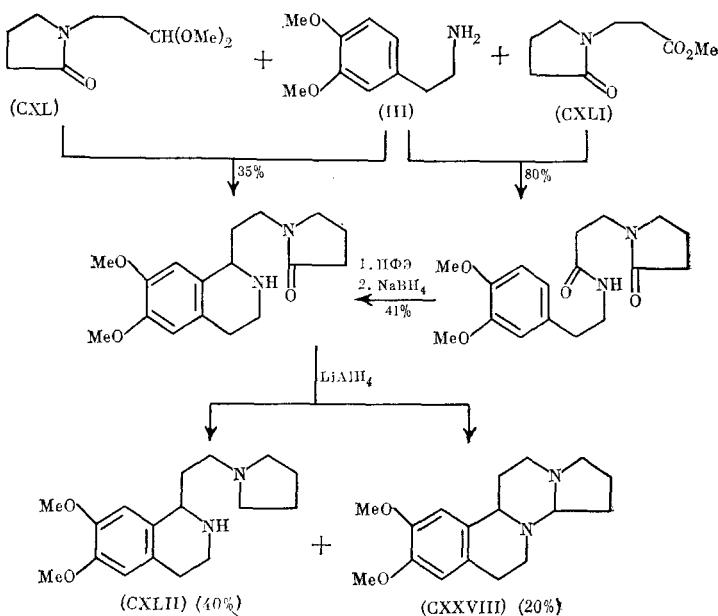
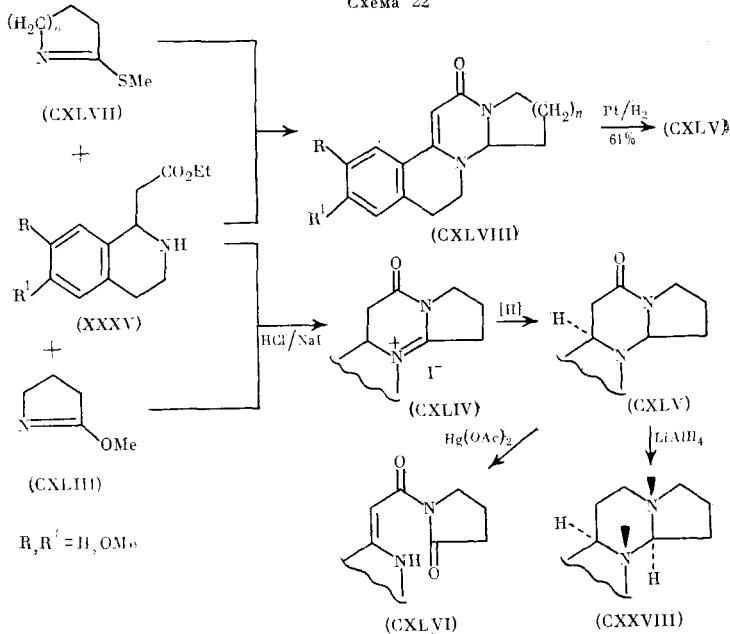


Схема 22



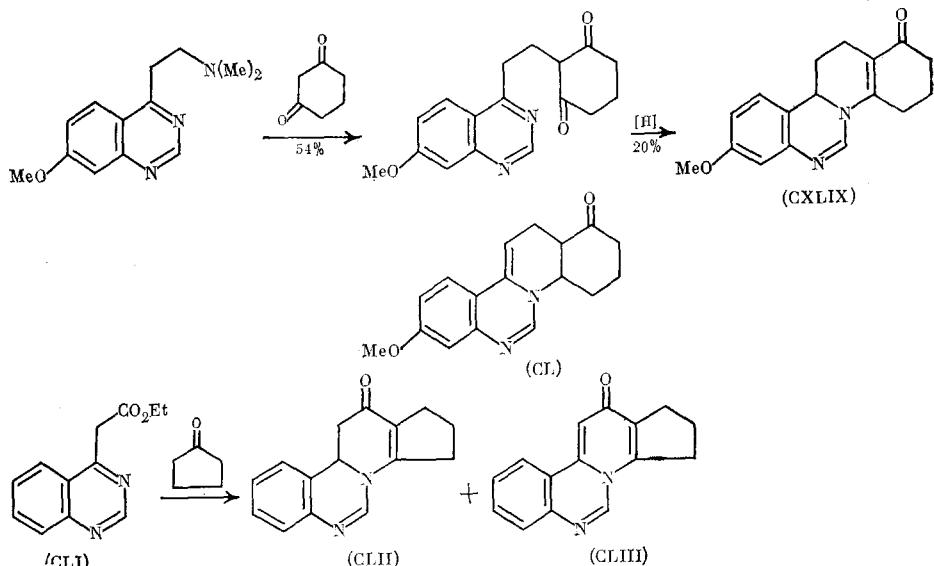
новление аминокетонов (CXLV) либо соли (CXLIV) литийалюминий-гидридом приводит с выходом 70% (считая на (XXXV)) к диамину (CXXVIII), имеющему одинаковую конфигурацию с соединением, полученным ранее в работе [74]. Попытка окисления основания (CXLV) ацетатом ртути в соответствующее  $\Delta^{9(11)}$ -производное дает только продукт расщепления (CXLVI).

Используя в конденсации с эфиром (XXXV) лактимные тиоэфиры (CXLVII) были также получены 8,13-диазастероиды (CXLVIII) с выходом 63 ( $n=1$ ), 81 ( $n=2$ ) и 7,8% ( $n=3$ ) [86]. Восстановление соединений (CXLVIII) ( $n=1$ ) над катализатором Адамса дает 8,13-диазастероид (CXLV).

Синтез 6,8-диазастироидных систем был предпринят в 1964 г. [87] по способу, аналогичному методу Кларкsona [28], как показано в схеме

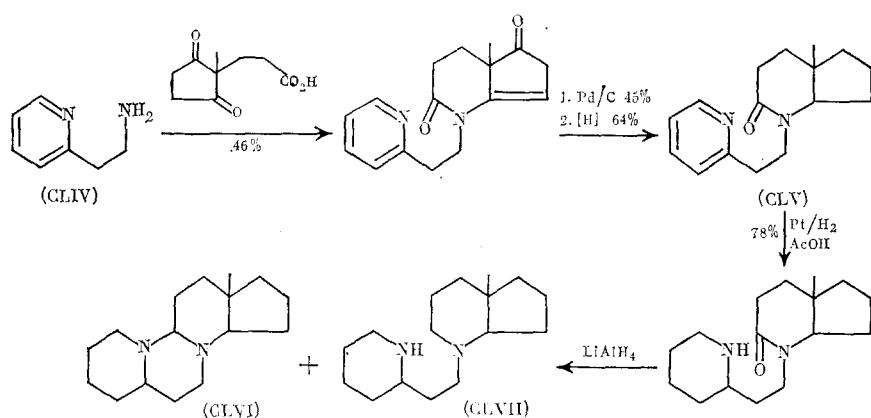
ме 23. В спектре ПМР соединения (CXLIX) в трифторуксусной кислоте присутствует сигнал при 4,86 м. д., который автором приписан олефиновому протону, возникающему, по его мнению, за счет изомеризации исходного соединения в кислой среде в енамин (CL). Такая изомеризация кажется маловероятной, тем более что, по нашим данным [44], сигнал при 4,86 м. д. в трифторуксусной кислоте вполне может быть отнесен к бензильному H(9) протону основания (CXLIX).

Схема 23



Попытка синтеза 6,8-диазаэстериоидных систем конденсацией этил-3,4-дигидро-4-хиназолилацетата (CLI) с циклопентаноном оказалась безуспешной [88] (схема 23). Авторам удалось выделить только следовые количества соединений, которым на основании данных ИК- и масс-спектров были приписаны структуры (CLII) и (CLIII).

Схема 24

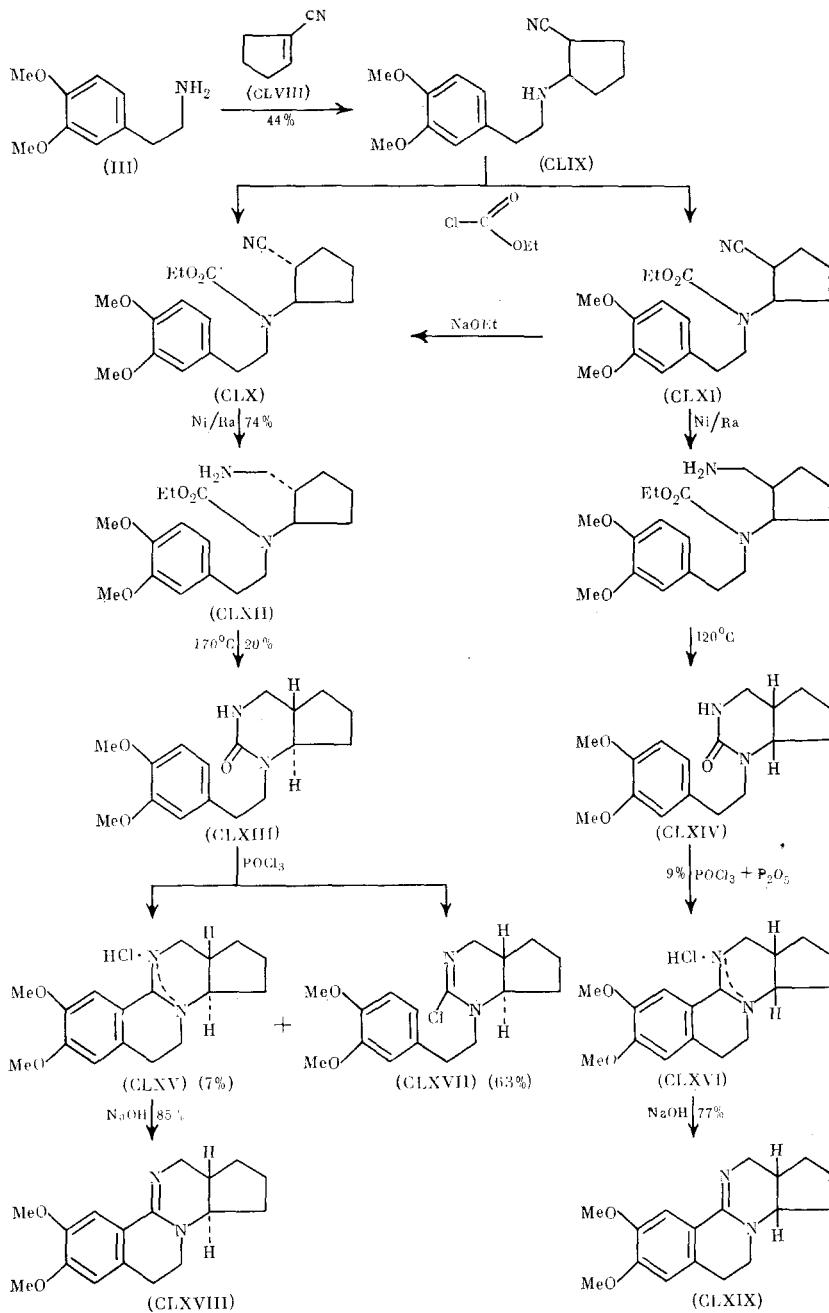


Синтез 8,10-диазаэстериоидов был предпринят группой японских химиков по способу [89] (схема 24), аналогичному методу [6]. Использование производного пиридина (CLIV) позволило получить кетолактам, который был восстановлен в амид (CLV) через тиокеталь с последующей десульфуризацией. Насыщение пиридинового кольца и дальнейшая восстановительная циклизация дает смесь двух изомеров 8, 10-диазаэстериоида (CLVI) и нециклизированный продукт (CLVII) с выходом 16, 21 и 32% соответственно. Соединения (CLVI) являются стереоизо-

мерами по *C/D*-сочленению. Стереохимия конечных продуктов установлена, исходя из представления о механизме восстановительной циклизации, а также по данным ИК- и ПМР-спектров. Физико-химические критерии стереохимии соединений, приведенные в работе [89], не слишком убедительны, так как стереохимия протона при C(9) оценивается по наличию полос Больмана в ИК-спектре, что в данном случае может быть объяснено также *транс*-диаксиальным расположением водорода при C(5) и свободной пары электронов азота N(10), а те критерии ПМР, которые обычно оценивают стереохимию протона при C(9) по его химическому сдвигу, относятся к тетрагидроизохинолиновым фрагментам, и их использование априори в данном случае необосновано.

Синтез 8,11-диазастиroidных соединений осуществлен по схеме 25 [90]. Присоединение гомовератриламина (III) к 1-цианоцикlopентену

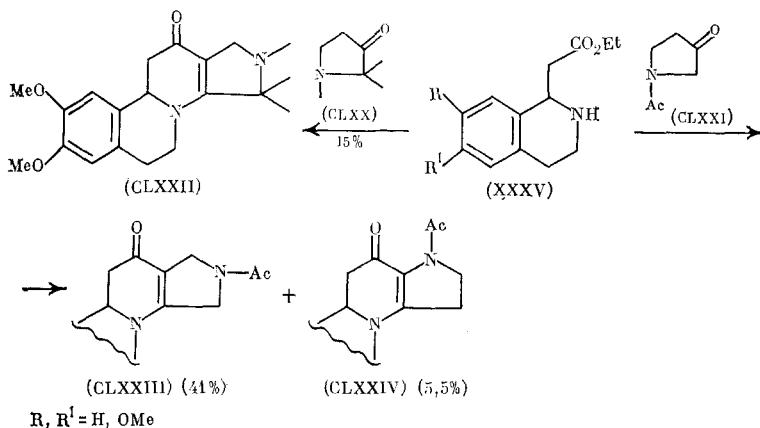
Схема 25



(CLVIII) дает аминонитрил (CLIX) в виде смеси *цикло*- и *транс*-изомеров. При их взаимодействии с хлормуравыниным эфиром образуется смесь уретанов (CLX) и (CLXI) в соотношении 5:1, при этом второй изомеризуется в первый при обработке этилатом натрия. Соединениям приписаны *цикло*- и *транс*-конфигурации, основываясь на предположении о большей термодинамической устойчивости *транс*-изомера. Гидрирование *транс*-нитрила (CLX) над никелем Ренея приводит к соответствующему амину (CLXII), нагревание которого при 170°C в этиленгликоле дает производное пиримидинона (CLXIII) с *транс*-C/D-сочленением. Циклизация соединений (CLXIII) и (CLXIV) приводит к гидрохлоридам 8,11-диазастироидов (CLXV) и (CLXVI) соответственно. При этом в случае производного (CLXIII) основным продуктом реакции является хлорзамещенное соединение (CLXVII). Щелочная обработка солей (CLXV) и (CLXVI) дает свободные основания (CLXVIII) и (CLXIX) с незначительным общим выходом.

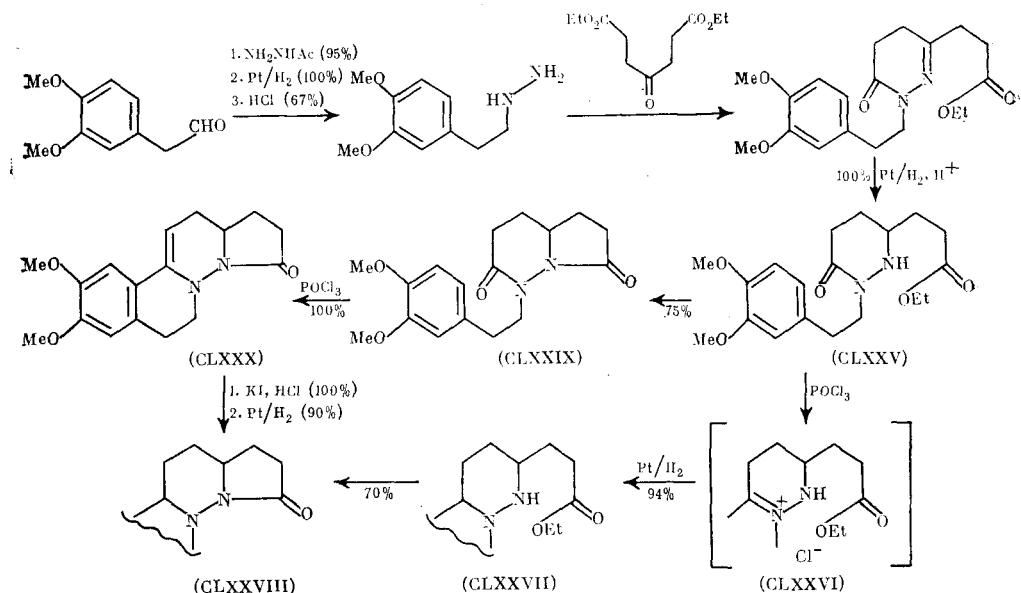
Метод Мейерса (см. схему 5) был использован для получения 8,16- и 8,17-диазастироидов [91] (схема 26). Исходными в этой схеме являются триметилпирролидон (CLXX) и N-ацтилпирролидон (CLXXI), которые конденсировали с эфиром (XXXV). При этом получены енамиокетоны (CLXXII) в первом случае и изомерные N-ацетилпроизводные (CLXXIII) и (CLXXIV) — во втором. Строение диазастироидов (CLXXIII) и (CLXXIV) установлено на основании данных УФ-, ПМР-спектров, а также сравнительным изучением их фрагментации в масс-спектрах.

Схема 26



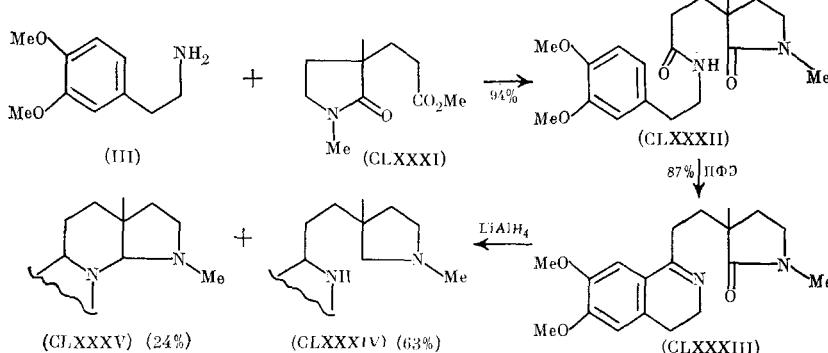
Оригинальная схема предложена для синтеза 8,14-диазастироидов [92] (схема 27). Соединение (CLXXV) получено последовательностью реакций, приведенных в схеме. Дальнейший синтез проводят по двум равнозначным путям. Первый предполагает циклизацию соединения (CLXXV) и катализическое гидрирование промежуточной соли (CLXXVI). Образующийся при этом трициклический эфир (CLXXVII) при кипячении в этиленгликоле дает 8,14-диазастириод (CLXXVIII). По второму методу вначале проводят замыкание кольца D кипячением эфира (CLXXV) в этиленгликоле, а образующийся при этом амид (CLXXIX) циклизуют в  $\Delta^{9(11)}$ -8,14-диазастириод (CLXXX). Превращение его в иодониевую соль и восстановление боргидридом натрия или катализитически дает диазастириод (CLXXVIII), которому приписана *цикло*-хинолизидиновая структура на основании данных ИК-, ПМР-спектров, избирательного дейтерирования в положение 9, а также учитывая его устойчивость к окислению в дегидропроизводное (CLXXX) при действии ацетата ртути. Взаимная ориентация протонов H(9) и H(13) не установлена.

Схема 27



Синтез 8,15-диазастероидов предпринят по способу [93] (схема 28), аналогичному методу [5]. Конденсацией гомовератриламина (III) с производным пирролидона (CLXXXI) получен амид (CLXXXII), циклизация которого под действием эфира полифосфорной кислоты (ПФЭ) дает дигидроизохинолин (CLXXXIII). Восстановительная циклизация последнего приводит к смеси нециклизированного продукта (CLXXXIV) и 8,15-диазастероида (CLXXXV). Соединению (CLXXXV) приписана *анти-транс-транс*-конфигурация.

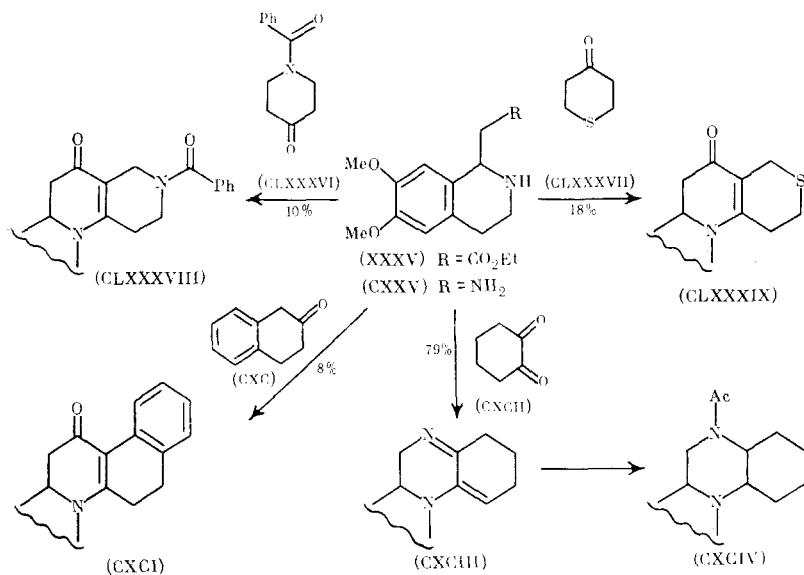
Схема 28



С целью поиска новых биологически активных соединений в ряду производных 8-азастероидов с дополнительным гетероатомом предпринят синтез *D*-гомо-8-аза-17-тиа- и *D*-гомо-8,17-диазастероидов [94] (схема 29). Для этого эфир (XXXV) конденсировали с гетероциклическими кетонами (CLXXXVI) и (CLXXXVII), получая тетрациклические енаминокетоны (CLXXXVIII) и (CLXXXIX). Введение  $\beta$ -тетралона (CXC) в эту конденсацию дает *D*-гомо-8-азастероид (CXCII) с дополнительным ароматическим кольцом *E*.

Синтез 8,12-диаза-*D*-гомостероидов с целью изучения их биологической активности был предпринят группой японских исследователей [95] (схема 29). Конденсацией амина (CXXV) с циклогександионом-1,2 (CXCII) получен тетрациклический диен (CXCIII), который при восстановлении над катализатором Адамса и последующем ацилировании дает 8,12-диаза-*D*-гомостероид (CXCIV) в виде смеси двух изомеров по С(9), причем *транс-B/C*-изомер выделен с выходом 22%, а *цик-Б/C*-

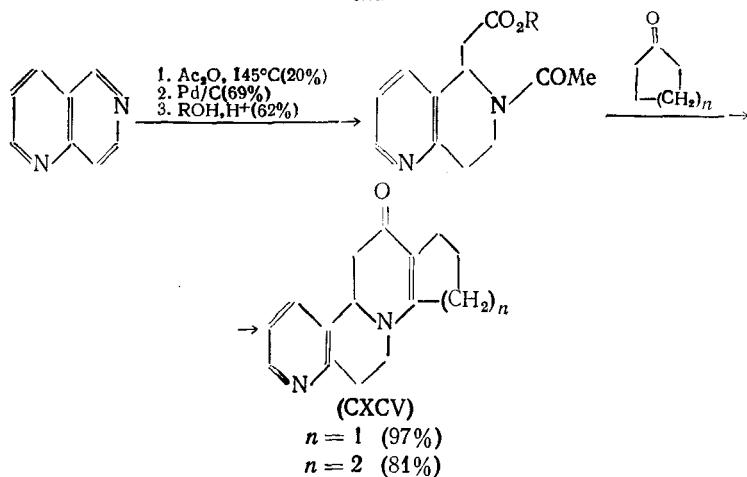
CHEMA 29



изомер — с выходом 9%. Стереохимия полученных соединений установлена на основании данных ИК- и ПМР-спектроскопии и подтверждена изучением скоростей окисления в соответствующие  $\Delta^{9(11)}$ -производные.

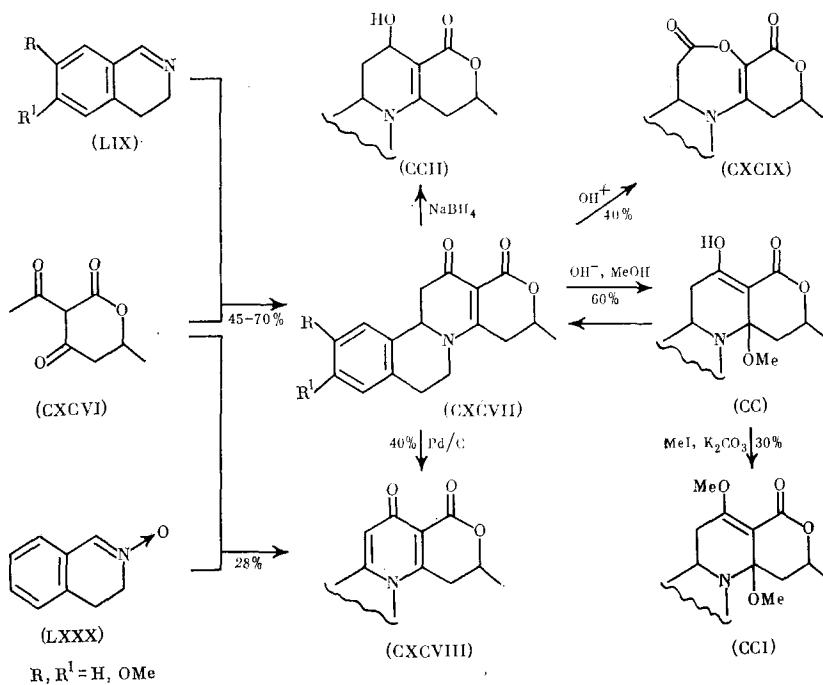
4,8-Диазастероиды (СХСВ) получены в 1979 г. по методу, приведенному в схеме 30 [96].

Схема 30



Синтез *D*-гомо-8-аза-17-оксацестероидов был предпринят (схема 31) [97, 98] по методу, описанному в схеме 11. Использование дигидро-гидрацетовой кислоты (CXCVI) в конденсации с 3,4-дигидроизохинолинами (LIX) позволило получить тетрациклические енаминокетолактоны (CXCVII). Эти соединения, подобно енаминодикетонам (LXIII), подвергаются дегидрированию, образуя  $\gamma$ -пиридоны (CXCVIII), окисляются моноперфталевой кислотой, давая  $\epsilon$ -лактоны (CXCIX). Соединения (CXCVIII) были получены также при конденсации N-окси-3,4-дигидроизохинолина (LXXX) с кислотой (CXCVI) [48]. Енаминокетолактоны (CXCVII) обнаружили склонность к некоторым превращениям, нехарактерным для карбоциклических винилоговых лактамов (LXIII). Так, при действии водно-метанольной щелочи образуется аминоацеталь (CC), содержание которого в равновесной смеси достигает 60%. Обработка этой смеси иодистым метилом в присутствии карбоната калия в

Схема 31

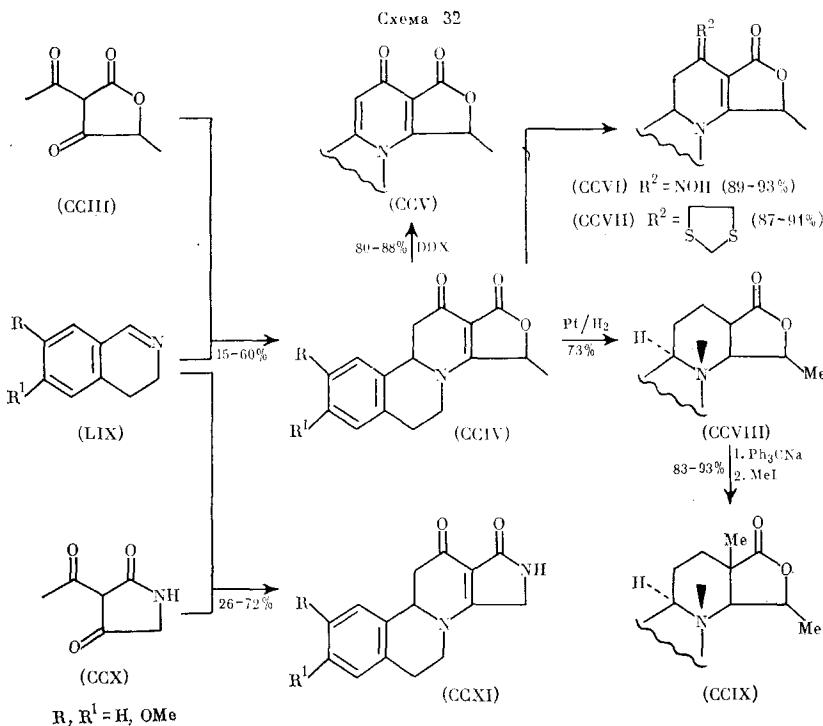


R, R<sup>1</sup> = H, OMe

акетоне дает диэфир (CC1). При боргидридном восстановлении енамино-кетолактона (CCVII) образуется оксипирон (CCII).

При введении в конденсацию с 3,4-дигидроизохинолинами (LIX) 3-ацетил-5-метилтетроновой кислоты (CCIII) были получены енамино-кетолактоны (CCIV) ряда 8-аза-16-окса-стероидов (схема 32) [99, 100]. Эти соединения легко подвергаются дегидрированию в  $\gamma$ -пиридины (CCV), дают оксимы (CCVI) [100] и тиокетали (CCVII) [101] по 12-кетогруппе. В условиях каталитического гидрирования над катализатором Адамса получена смесь трех изомерных по C(13) и C(15) амино-

Схема 32

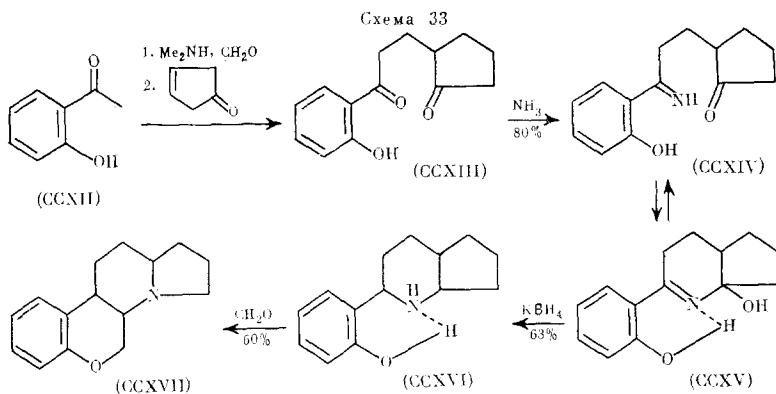


R, R<sup>1</sup> = H, OMe

лактонов (CCVIII) [102, 103], стереохимия которых установлена по данным ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии. Ангулярное алкилирование полученных аминолактонов протекает с полной стереоспецифичностью, давая два изомерные по C(15) производные 8-аза-16-оксаэстрона (CCIX) с *цикло-C/D*-сочленением [102]. Получены 13- и 15-дайтеропроизводные соединений (CCVIII) и 15-дайтероаналоги соединений (CCIX), проведено масс-спектрометрическое изучение зависимости фрагментации и соотношения пиков в масс-спектре от стереохимии *C/D*-сочленения соединений (CCVIII) и (CCIX) [104].

При введении в конденсацию с 3,4-дигидроизохинолинами (LIX) 3-ацетилтетрамовых кислот (CCX) были получены 8,16-диазастероиды (CCXI) (схема 32) [105].

Синтез 6-окса-8-азастероида (CCXVII) осуществлен в 1971 г. (схема 33) [106]. Для этого основание Манниха, полученное при взаимодействии ацетофенона (CCXII) с диметиламином и формальдегидом, конденсируют с циклопентен-3-оном. Полученный 1,5-дикетон (CCXIII) при обработке аммиаком дает иминокетон (CCXIV), который в твердом



состоянии существует в циклольной форме (CCXV). При боргидридном восстановлении последнего образуется квазистероидный хелат (CCXVI), который при обработке формалином дает 6-окса-8-азастероид (CCXVII).

## V. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 8-АЗАСТЕРОИДОВ

Для различных азастероидов, в том числе и 8-азастероидов, не наблюдается общего биологического действия и в этом смысле термин «азастероид» указывает только на структурное родство этих гетероциклических соединений. Обнаружено, что многие 8-азастероиды обладают полезными терапевтическими свойствами, характерными для природных стероидов либо отсутствующими у последних. При этом у некоторых 8-азастероидов обнаружена гормональная активность, но она обычно значительно ниже, чем у их карбоциклических аналогов. Таким образом, 8-азастероиды являются новым классом биологически активных соединений, перспективных для создания на их основе новых лекарственных препаратов, обладающих, в отличие от производных природных стероидов избирательным действием на функции организма.

Так, соединения типа (XXIV) с ароматическим кольцом A [107], (LIV) [108], (VIII), (IX) и его 17-дезоксипроизводные, а также их аналоги, содержащие двойные связи в положениях 13, 14, 16 [109, 110], могут быть полезны при лечении сосудистого коллапса, являются антишоковыми агентами. Гормональная активность этих соединений незначительна. В частности, 3-метоксипроизводное (LIV) ( $R=Me$ ) имеет 1/20 эстрогенной активности мэстронола [29], а эстрогенная активность 8-азахинэстрола (LIV), где 3-метоксигруппа замещена на циклопентилокси-группу, не превышает 1/20 эстрогенной активности эстрона [111, 112].

Для ряда 17-дезоксипроизводных 8-азастероидов (IX) и их четвертичных солей типа (VIII) была проведена полуколичественная оценка степени антишоковой активности и сделаны некоторые выводы о соотношении структуры и активности [11]. Так, в случае свободных оснований фенолы (содержащие во 2-м и 3-м положениях OH-группы) оказались менее активными, чем их метиловые эфиры, в то время как для четвертичных солей наблюдается обратная зависимость. При отсутствии 13-ангулярной метильной группы не изменяется активность метиловых эфиров четвертичных солей типа (VIII), но она уменьшается у фенольных четвертичных солей и возрастает в случае метиловых эфиров соответствующих оснований.

8-Азастероиды (XVII), (XVIII) и их аналоги, содержащие 11-ацетоксигруппу, а также соединения (XIX), могут быть полезны при лечении сосудистых заболеваний и в эндокринологии [113].

21-Ацилоксипроизводные (XXXIII) обладают кардиотонической активностью при наличии слабого гормонального действия [114]. Аналогичными свойствами обладают серусодержащие 8-азастероиды (XXXII) и их четвертичные соли [115]. Соединения типа (XX), (XXI) и их четвертичные соли помимо указанных видов активности обладают противовоспалительным действием [116].

Сульфоксиды типа (XXXI), а также их 9(11)-дегидроаналоги обладают кардиотонической и антифертильной активностью [117]. 11-Кетоксимы 8-азастероидов (IX) могут использоваться в качестве анаболических препаратов, а получаемые из них 17-аминопроизводные эффективны при лечении сосудистого коллапса [118].

Оксими (XV), а также их четвертичные соли, проявляют кардиотоническую и противовоспалительную активность при наличии гормонального действия, степень которого не указана [119].

$\Delta^4$ -3-Кетопроизводные 8-азастероидов (X), (XI), (XXIV), а также их синтетические предшественники, образующиеся при восстановлении по Берчу ароматического кольца, могут использоваться как гипотензивные препараты, при лечении сосудистого коллапса и других сердечно-сосудистых заболеваний [120]. Гипотензивная активность обнаружена у диенаминов (LI) [121].

Соединения типа (XXIV) обнаруживают гестагенную активность, причем для соединений с 13-метильной группой эта активность составляет 1/40 гестагенной активности прогестерона, в то время как введение 13-этильной группы повышает эту активность до 1/2–1 [13, 30]. Слабая эстрогенная активность найдена у производных 8-азаэстрона (IX), (XLIX) [122].

Производные 8-аза-19-нортестостерона (LIII) [123] и их синтетические предшественники с  $\Delta^{5(10)}$ -связью [124] проявляют гестагенную, андрогенную и анаболическую активности. Так, 13-метил-17-этинилпроизводное (LIII) имеет 1/5 гестагенной активности его карбоциклического аналога норэтистерона. Введение 13-этильной группы увеличивает гестагенную активность и приблизительно компенсирует уменьшение этой активности из-за введения гетероатома. Слабая антиадрогенная активность обнаружена в 17-этилпроизводном (LIII) [29].

12-Кетопроизводные 8-азастероидов (XXXVIII) и их оксими (LXXV) проявляют психоседативную активность [34]. Они являются также антидепрессантами и предлагаются как антипаркинсонические средства [35].

Анальгетическая активность обнаружена у 8,13-диазастероидов (CXXIV) [74, 125].

Изучение биологической активности 8-азастероидных енаминодикетонов типа (LXIII) показало, что эти соединения обладают различными видами фармакологической активности при отсутствии гормонального действия [126]. Среди соединений этого ряда выявлены вещества с противовоспалительной, мембраностабилизирующей, антифибринолитической активностью [127–129]. Некоторые из них проявляют либо иммуностимулирующее, либо иммунодепрессивное действие.

В ряду 8,16-диазастероидов типа (CCXI) и соединений на их основе найдены вещества, которые стабилизируют мембранные эритроциты, тучных клеток Эрлиха и лизосом, обладают противовоспалительным и анафилактическим действием, проявляют кардиотоническую активность [105, 130].

Среди 8-аза-16-оксастероидов типа (CCIV), их производных и *D*-гомо-аналогов найдены соединения, обладающие противовоспалительной, мембраностабилизирующей и антифибринолитической активностью [127, 131].

За время подготовки обзора к печати появились новые публикации, относящиеся к синтезу и изучению свойств 8-азастероидов.

Так, в работе [132] проведено масс-спектрометрическое изучение фрагментации и соотношения интенсивности пиков в спектре от стереохимии *B/C*- и *C/D*-сочленения 12-кетопроизводных 8-азастероидов (XXXVIII) (схема 10).

Методом ЯМР исследовалась конфигурация 12,16-дикетопроизводных *D*-гомо-8-азастероидов (LXXXIII) (схема 11) [133]. Проведено отнесение сигналов, соответствующих всем протонам 8-азастероидного скелета и найдены константы их спин-спинового взаимодействия. Автотрам не удалось обнаружить какой-либо зависимости между стереохимией *B/C*-сочленения и фрагментацией в масс-спектрах указанных соединений. В работе использовались дейтероаналоги по C(11)-, C(15)- и C(17)-атомам.

Авторы работы [134] описали безуспешную попытку синтеза 8-аза-11-тиапи- и 8,13-диаза-11-тиастероидов. В ходе исследования были получены соединения, обладающие *C*-иор-*D*-гомо-8-аза-11-тиастероидным скелетом.

Обзор по синтезу и биологической активности 8-аза-, 8,16-диаза- и 8-аза-16-оксастероидов типа (LXIII), (LXVII) (схема 11) и (CCIV), (CCXI) (схема 32) опубликован в 1982 г. [135]. В работах [136, 137] описан синтез и биологическая активность 8-аза-16-окса- и *D*-гомо-8-аза-17-оксастероидных енаминолактонов, полученных из соединений (CXCVII) (схема 31) и (CCVII) (схема 32). Показано, что эти соединения обладают противовоспалительной, мембраностабилизирующей и антифибринолитической активностью и по эффективности превосходят преднизолон, не оказывая гормонального действия.

Для ряда 8-аза-, 8,16-диаза- и 8-аза-16-оксастероидов обнаружены противовоспалительная, противоаллергическая и иммунотропная активность. Некоторые данные по их биологическому действию приведены в работах [141–146].

В работе [147] показано, что 8-азастероиды взаимодействуют с цитохромом Р-450, изучены некоторые кинетические параметры реакции окисления этих соединений цитохромом Р-450, полученные характеристики сравнивались с аналогичными для природных стероидов.

Простой стереоспецифичный синтез 8-аза-12-оксастероидов предложен авторами работы [148].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Huisman O. *Angew. Chem.*, 1971, B. 83, S. 511.
2. Ninomiya I. *J. Synth. Org. Chem., Japan*, 1972, v. 30, p. 318.
3. Huisman O., Speckamp W. N. *Int. Rev. Sci. Org. Chem.*, Ser. 2, 1976, v. 8, p. 207.
4. Hearn M. J., Swanson S. I. *J. Heterocycl. Chem.*, 1981, v. 18, p. 207.
5. Meltzer R. I., Lustgarten D. M., Stanaback R. J., Brown R. E. *Tetrahedron Letters*, 1963, p. 1581.
6. Brown R. E., Lustgarten D. M., Stanaback R. J., Meltzer R. I. *J. Org. Chem.*, 1966, v. 31, p. 1489.
7. Majeste R., Trefonas L. M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1969, v. 91, p. 1508.
8. Brown R. E., Meyers A. I. (I), Trefonas L. M., Towns R. L. R., Brown J. N. *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, v. 8, p. 279.
9. Bhacca N. S., Williams C. H. *Tetrahedron*, 1965, v. 21, p. 2021.
10. Brown J. N., Trefonas L. M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, v. 94, p. 4311.
11. Brown R. E., Lustgarten D. M., Stanaback R. J., Osborne M. W., Meltzer R. I. *J. Med. Chem.*, 1964, v. 7, p. 232.

12. Brown R. E., Hansen H. V., Lustgarten D. M., Stanaback R. J., Meltzer R. I. *J. Org. Chem.*, 1968, v. 33, p. 4180.
13. Brown R. E., Lustgarten D. M., Stanaback R. J., Meltzer R. I. *J. Med. Chem.*, 1967, v. 10, p. 451.
14. Brown R. E., Lustgarten D. M., Stanaback R. J. *J. Org. Chem.*, 1969, v. 34, p. 3694.
15. Meyers A. I., Munoz G. G., Sobotka W., Baburao K. *Tetrahedron Letters*, 1965, p. 255.
16. Sobotka W., Beverung W. N., Munoz G. G., Sircar J. C., Meyers A. I. *J. Org. Chem.*, 1965, v. 30, p. 3667.
17. Reine A. H., Meyers A. I. *Ibid.*, 1970, v. 35, p. 554.
18. Bhacca N. S., Meyers A. I., Reine A. H. *Tetrahedron Letters*, 1968, p. 2293.
19. Brown J. N., Towns R. L. R., Trefonas L. M. *J. Heterocycl. Chem.*, 1971, v. 8, p. 273.
20. Meyers A. I., Beverung W. N. *Chem. Commun.*, 1968, p. 877.
21. Sobotka W., Sikorska M. *Bull. Acad. pol. sci.*, 1969, v. 17, p. 19.
22. Meyers A. I., Reine A. H., Sircar J. C., Rao K. B., Singh S., Weidmann H., Fitzpatrick M. *J. Heterocycl. Chem.*, 1968, v. 5, p. 151.
23. Meyers A. I., Reine A. H., Gault R. *Tetrahedron Letters*, 1967, p. 4049.
24. Meyers A. I., Reine A. H., Gault R. *J. Org. Chem.*, 1969, v. 34, p. 698.
25. Meyers A. I., Sircar J. C. *Ibid.*, 1967, v. 32, p. 1250.
26. Meyers A. I., Sircar J. C. *Tetrahedron*, 1967, v. 23, p. 785.
27. Nelson N. A., Tamura Y. *Canad. J. Chem.*, 1965, v. 43, p. 1321.
28. Clarkson R. J. *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 4900.
29. Bowler J., Clarkson R., Doyle P. J. *J. Chem. Soc., C*, 1968, p. 2111.
30. Bowler J., Clarkson R. *Ibid.*, 1968, p. 2975.
31. M. von Strandtmann, Cohen M. P., Shavel J. *J. Org. Chem.*, 1966, v. 31, p. 797.
32. M. von Strandtmann, Puchalski C., Shavel J. *Ibid.*, 1968, v. 33, p. 4010.
33. Lyle R. E., Heavner G. A. *Ibid.*, 1975, v. 40, p. 50.
34. Пат. ФРГ 2617440 (1976); CA, 1977, v. 86, 89640.
35. Пат. США 3983122 (1976); CA, 1977, v. 86, 72471.
36. Szantay Cs., Vedres A., Tóth G. *Heterocycles*, 1977, v. 6, p. 1793.
37. Пат. США 4096147 (1978); CA, 1979, v. 90, 87736.
38. Vedres A., Kolonits P., Szantay Cs. *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, 1982, t. 109, p. 111.
39. Vedres A., Tóth G., Szantay Cs. *Ibid.*, 1982, t. 109, p. 129.
40. Vedres A., Balogh Gy., Tóth G., Szantay Cs. *Ibid.*, 1982, t. 109, p. 139.
41. Tóth G., Vedres A., Duddeck H., Szantay Cs. *Ibid.*, 1982, t. 109, p. 149.
42. Ахрем А. А., Мoiseенков А. М., Криворучко В. А., Лахвич Ф. А., Сабурова Л. А., Поселенов А. И. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1969, с. 2338.
43. Ахрем А. А., Мoiseенков А. М., Поселенов А. И. *Докл. АН СССР*, 1972, т. 203, с. 95.
44. Ахрем А. А., Мoiseенков А. М., Криворучко В. А., Лахвич Ф. А., Поселенов А. И. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1972, с. 2078.
45. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Парнес З. Н. *Там же*, 1978, с. 1465.
46. Ахрем А. А., Мoiseenkov А. М., Поселенов А. И. *Там же*, 1972, с. 2579.
47. Ахрем А. А., Мoiseenkov А. М., Криворучко В. А., Поселенов А. И. *Там же*, 1973, с. 710.
48. Ахрем А. А., Мoiseenkov А. М., Поселенов А. И., Криворучко В. А. *Там же*, 1973, с. 1853.
49. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Сагайдак С. У., Гарбуз Н. И., Курбако В. З. *Ж. орг. химии*, 1981, т. 17, с. 1527.
50. Ахрем А. А., Мoiseenkov А. М., Поселенов А. И., Криворучко В. А. *Докл. АН СССР*, 1973, т. 210, с. 841.
51. Страков А. Я., Рожков Е. Н., Мoiseenkov А. М., Эльянов Б. С. *Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим.*, 1980, с. 372.
52. Moiseenkov A. M., Rozhkov E. N., Strakov A. Ya. *J. prakt. Chem.*, 1980, B. 322, S. 554.
53. Страков А. Я., Рожков Е. Н., Мoiseenkov А. М. *Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим.*, 1980, с. 736.
54. Brown D. W., Dyke S. F., Sainsbury M., Lugton W. G. D. *Tetrahedron*, 1970, v. 26, p. 4985.
55. Akahochi S., Kutsume T., Achiwa K. *Chem. Pharm. Bull.*, 1960, v. 8, p. 14.
56. Sugasawa S., Kakeni T. *Pres. Imp. Acad. Tokyo*, 1938, v. 14, p. 214.
57. Sugasawa S., Yoshikawa H. *J. Chem. Soc.*, 1933, p. 1583.
58. Яп. пат. 7629497 (1975); CA, 1976, v. 85, 108551.
59. Яп. пат. 7629498 (1975); CA, 1976, v. 85, 108552.
60. Яп. пат. 7629499 (1975); CA, 1976, v. 85, 108553.
61. Salsmans R., Van Binst G. *Tetrahedron*, 1974, v. 30, p. 3059.
62. Tourwe D., Van Binst G. *Bull. Soc. chim. Belg.*, 1976, v. 85, p. 11.
63. Van Binst G., Baert R. B. *J. Heterocycl. Chem.*, 1975, v. 12, p. 1165.
64. Tourwe D., Vandersteen L., Van Binst G. *Bull. Soc. chim. Belg.*, 1977, v. 86, p. 603.
65. Van Binst G., Tourwe D., De Cock E. *Org. Magn. Reson.*, 1976, v. 8, p. 618.
66. Van Binst G., Laus G. *Ibid.*, 1977, v. 9, p. 467.
67. Vlaeminck F., Van Binst G. *Heterocycles*, 1979, v. 12, p. 329.
68. Salsmans R., Van Binst G. *Ibid.*, 1976, v. 4, p. 1007.
69. Van Binst G., Baert R. B., Salsmans R. *Synth. Commun.*, 1973, v. 3, p. 59.
70. Fozard A., Bradsher C. K. *J. Org. Chem.*, 1966, v. 31, p. 3683.
71. Amoros-Marin L., Bradsher C. K. *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, v. 7, p. 1421.
72. Chapman D. D. *Chem. Commun.*, 1975, p. 489.

73. *Taylor E. C., Lenard K.* *Ibid.*, 1967, p. 97.
74. *Burckhalter J. H., Abramson H. N.* *Ibid.*, 1966, p. 805.
75. *Burckhalter J. H., Abramson H. N., McConnell J. C., Thill R. J., Olson A. J., Hanson J. C., Nordman C. F.* *Ibid.*, 1968, p. 1274.
76. *Redeuilh G., Margot B., Viel C.* *Bull. Soc. chim. France*, 1975, p. 850.
77. *Verchere C., Hocquaux M., Viel C.* *Org. Mass Spectrom.*, 1978, v. 13, p. 556.
78. *Redeuilh G., Viel C.* *Bull. Soc. chim. France*, 1969, p. 3115.
79. *Redeuilh G., Viel C.* *Tetrahedron*, 1975, v. 31, p. 1443.
80. *Verchere C., Viel C.* *J. Heterocycl. Chem.*, 1980, v. 17, p. 49.
81. *Verchere C., Roussel D., Viel C.* *Org. Magn. Reson.*, 1978, v. 11, p. 395.
82. *Redeuilh C., Viel C., Leroy F., Hospital M. J.* *Heterocycl. Chem.*, 1976, v. 13, p. 399.
83. *Takahata H., Okajima H., Yamazaki T.* *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, v. 28, p. 3632.
84. *Matoba K., Isomura K., Nagata M., Yamazaki T., Castle R. N. J.* *Heterocycl. Chem.*, 1972, v. 9, p. 1359.
85. *Koizumi T., Yanagawa Y., Yoshii E., Yamazaki T.* *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, v. 26, p. 1308.
86. *Takahata H., Tomiguchi A., Yamazaki T.* *Ibid.*, 1980, v. 28, p. 1000.
87. *Jones E. R. H.* *J. Chem. Soc.*, 1964, p. 5911.
88. *Yamazaki T., Matoba K., Shirokawa A., Castle R. N. J.* *Heterocycl. Chem.*, 1978, v. 15, p. 467.
89. *Takahata H., Okajima H., Nagata M., Yamazaki T.* *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, v. 28, p. 984.
90. *Nagata M., Goi M., Matoba K., Yamazaki T., Castle R. N. J.* *Heterocycl. Chem.*, 1973, v. 10, p. 21.
91. *Yamazaki T., Matoba K., Isomura K., Nagata M., Castle R. N.* *Ibid.*, 1974, v. 11, p. 503.
92. *Nagata M., Miyakoshi S., Takezawa H., Matoba K., Yamazaki T.* *Chem. Pharm. Bull.*, 1975, v. 23, p. 3056.
93. *Yamazaki T., Nagata M., Matoba K., Takahata H., Castle R. N. J.* *Heterocycl. Chem.*, 1977, v. 14, p. 469.
94. *Arya V. P., Shenoy S. J.* *Indian J. Chem.*, 1976, v. 14B, p. 784.
95. *Yamazaki T., Takahata H., Hama Y., Takaho Y., Nagata M., Castle R. N. J.* *Heterocycl. Chem.*, 1979, v. 16, p. 525.
96. *Yamazaki T., Takahata H., Matsuura T., Castle R. N.* *Ibid.*, 1979, v. 16, p. 527.
97. *Ахрем А. А., Мусеенков А. М., Криворучко В. А.* *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1971, с. 1126.
98. *Ахрем А. А., Мусеенков А. М., Криворучко В. А.* *Там же*, 1973, с. 1302.
99. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Пшеничный В. Н.* *Докл. АН БССР*, 1978, т. 22, с. 431.
100. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Пшеничный В. Н.* *Ж. орг. химии*, 1979, т. 15, с. 1396.
101. *Авт. свид. СССР 771114 (1978); Бюл. изобр., 1980, № 38, с. 141.*
102. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Пшеничный В. Н., Арсеньев А. С.* *Ж. орг. химии*, 1980, т. 16, с. 1290.
103. *Akhrem A. A., Lakhvich F. A., Liss L. G., Pshenichny V. N., Arseniev A. S.* *IUPAC, XI Int. Symp. on Chemistry on Natural Products*, 1978, v. 3, p. 213.
104. *Suboch V. P., Lakhvich F. A., Liss L. G., Akhrem A. A.* *Org. Mass Spectrom.*, 1982, v. 17, p. 140.
105. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Пшеничный В. Н., Лахвич О. Ф., Кузьминский Б. Б.* *Докл. АН СССР*, 1978, т. 240, с. 595.
106. *Каминский В. А., Тиличенко М. Н.* *Химия гетероциклических соединений*, 1971, с. 1149.
107. *Пат. США 3222367 (1965); CA, 1966, v. 64, 11185.*
108. *Пат. США 3261839 (1966); CA, 1966, v. 65, 13798.*
109. *Бельг. пат. 642060 (1964); CA, 1965, v. 63, 5714.*
110. *Пат. США 3336315 (1967); CA, 1968, v. 68, 21856.*
111. *Пат. ФРГ 1902840 (1969); CA, 1970, v. 72, 32155.*
112. *Mischler T. W., Cawlk D. J.* *Reprod. Fert.*, 1970, v. 22, p. 49.
113. *Пат. США 3294801 (1966); CA, 1967, v. 66, 55667.*
114. *Пат. США 3346582 (1967); CA, 1968, v. 68, 87204.*
115. *Пат. США 3267105 (1967); CA, 1967, v. 66, 2698.*
116. *Пат. США 3378560 (1968); CA, 1968, v. 69, 87343.*
117. *Пат. США 3222368 (1965); CA, 1966, v. 64, 6721.*
118. *Пат. США 3518269 (1970); CA, 1970, v. 73, 130905.*
119. *Пат. США 3326920 (1967); CA, 1968, v. 68, 78156.*
120. *Бельг. пат. 648058 (1964); CA, 1965, v. 63, 16428.*
121. *Бельг. пат. 633213 (1963); CA, 1964, v. 60, 15950.*
122. *Бельг. пат. 633214 (1963); CA, 1964, v. 60, 15952.*
123. *Бельг. пат. 647700 (1964); CA, 1965, v. 63, 11664.*
124. *Бельг. пат. 647699 (1964); CA, 1965, v. 63, 11664.*
125. *Пат. США 3476755 (1969); CA, 1970, v. 72, 12986.*
126. *Кузьминский Б. Б., Ахрем А. А., Горбачева И. А., Кевра М. К., Лахвич Ф. А., Пшеничный В. Н.* *IV Всесоюзный съезд фармакологов*, Л., 1976, с. 115.
127. *Кузьминский Б. Б., Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Мизуло Н. А.* *III Съезд фармакологов БССР*, Минск, 1977, с. 204.

128. Реутская Г. И., Горбачева И. А., Кузьмицкий Б. Б. Там же, 1977, с. 216.
129. Реутская Г. И., Кузьмицкий Б. Б. VI Всесоюзн. конф. по проблеме свертывания крови. Ч. I. Саратов, 1975, с. 64.
130. Авт. свид. СССР 636235 (1976); Бюл. изобр., 1978, № 45, с. 82.
131. Авт. свид. СССР 636236 (1976); Бюл. изобр., 1978, № 45, с. 82.
132. Mak M., Tamas J., Vedres A., Szantay Cs. Acta Chim. Acad. Sci. Hung., 1982, т. 111, p. 417.
133. Рожков Е. Н., Брянцев Б. И., Прокофьев Е. П., Страков А. Я., Моисеенков А. М. Химия гетероциклических соединений, 1981, с. 1662.
134. Singhs H., Bal M. S. Indian J. Chem., 1981, v. 20B, p. 372.
135. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Кузьмицкий Б. Б. Изв. АН БССР. Сер. хим. наук, 1982, с. 81.
136. Авт. свид. СССР 776048 (1979); Бюл. изобр., 1983, № 35, с. 261.
137. Реутская Г. И., Кузьмицкий Б. Б., Лахвич Ф. А. III Респуб. конференция «Фармакология и токсикология новых продуктов химического синтеза». Минск, 1975, с. 4.
138. Гарбуз Н. И., Курбако В. З., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г. Ж. прикл. спектроскопии, 1980, т. 33, с. 467.
139. Курбако В. З., Гарбуз Н. И., Лахвич Ф. А., Лис Л. Г., Шпаковский А. Г. Там же, 1981, т. 35, с. 851.
140. Гарбуз Н. И., Курбако В. З., Лахвич О. Ф., Лис Л. Г. Там же, 1982, т. 36, с. 269.
141. Кузьмицкий Б. Б., Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Журавков Ю. Л. V Всесоюзн. съезд фармакологов. Ереван, 1982, с. 161.
142. Мизуло Н. А., Волынец Б. А., Горбатенко С. Ф., Лис Л. Г., Пшеничный В. Н. V Всесоюзн. съезд фармакологов. Ереван, 1982, с. 192.
143. Горбачева И. А., Малаева Л. П., Реутская Г. И., Шадурская С. К. V Всесоюзн. съезд фармакологов. Ереван, 1982, с. 86.
144. Ахрем А. А., Кузьмицкий Б. Б., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А. V Всесоюзн. симп. по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1983, с. 30.
145. Кузьмицкий Б. Б., Журавков Ю. Л., Пшеничный В. Н., Иванова Г. В. V Всесоюзн. симп. по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ. Рига, 1983, с. 128.
146. Кузьмицкий Б. Б., Ахрем А. А., Дадьков И. Г., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А. III Советско-Швейцарский симп. Биологические мембранны. Структура и функция. Ташкент, 1983, с. 154.
147. Akhrem A. A., Bokut S. B., Popova E. M., Lakhvich F. A., Liss L. G., Kisseley P. A. V Int. Symp. on Microsomes and Drug Oxidations. Tokyo, 1981, p. 115.
148. Bernath G., Fueleop F., Argay G., Kalman A., Sohar P. Tetrahedron Letters, 1981, v. 22, p. 3797.

Институт биоорганической химии  
АН БССР, Минск