

Стероиды, конденсированные с гетероциклами по положениям 16, 17 кольца D[†]

И.В.Заварзин, В.В.Черткова, И.С.Левина, Е.И.Чернобурова

Учреждение Российской академии наук

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (499) 135 – 5328

В обзоре рассмотрены примеры синтеза модифицированных стероидов, аннелированных по положениям 16, 17 пяти- и шестичленными гетероциклами. Описаны профили биологической активности таких соединений как важнейших вторичных метаболитов.

Библиография — 140 ссылок.

Оглавление

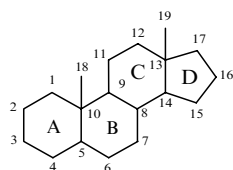
I. Введение	693
II. Пятичленные гетероциклы, конденсированные с молекулой стероида по положениям 16, 17 кольца D	693
III. Шестичленные гетероциклические системы, конденсированные со стероидной молекулой по положениям 16, 17 кольца D	705

I. Введение

Синтетические стероиды, конденсированные с гетероциклическими соединениями, особенно широко исследовали в 60–80-х годах прошлого века. В это время были выявлены основные закономерности соотношений между структурой молекулы стероида и ее физиологическими функциями, что привело к созданию целого ряда препаратов широкого спектра действия.^{1–3} Среди таких систем особое место занимают стероиды, конденсированные с гетероциклами по

положениям 16, 17 кольца D, интенсивное развитие химии которых отмечено в 90-х гг. XX в.

Интерес к этому классу соединений вызван их уникальными биологическими свойствами. Помимо высокой гормональной активности, присущей классу стероидов, они проявляют высокую антимикробную активность,^{4,5} в частности противотуберкулезную,⁵ являются антиоксидантами, повышают иммунитет, нормализуют давление и уровень холестерина в крови.^{6–8} Количество работ, посвященных синтезу аннелированных гетероциклами стероидов, постоянно увеличивается, однако до настоящего времени этот обширный материал не обобщался. В данном обзоре рассмотрены только методы получения стероидных систем, содержащих в положениях 16, 17 кольца D конденсированные гетероциклические фрагменты. Для удобства восприятия материала наряду с систематической номенклатурой будут использованы принятые в литературе тривиальные названия соединений этого класса.



И.В.Заварзин. Доктор химических наук, заведующий лабораторией химии стероидных соединений ИОХ РАН. Телефон: (499)137–7331, e-mail: zav@ioc.ac.ru

В.В.Черткова. Кандидат химических наук, выпускница аспирантуры той же лаборатории.

Область научных интересов авторов: химия гетероциклических соединений, химия стероидов.

И.С.Левина. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (499)137–7331, e-mail: li@ioc.ac.ru

Е.И.Чернобурова. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (916)602–7090, e-mail: Chernoburova@mail.ru

Область научных интересов авторов: химия стероидов.

Дата поступления 2 июля 2010 г.

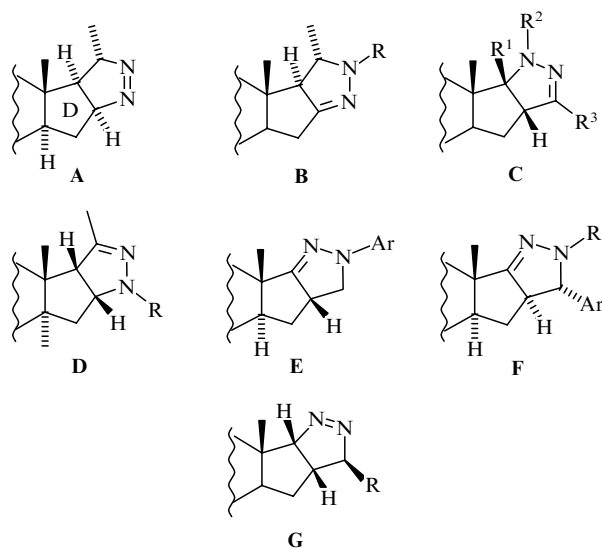
II. Пятичленные гетероциклы, конденсированные с молекулой стероида по положениям 16, 17 кольца D

1. Синтез стероидных пиразолов и пиразолинов

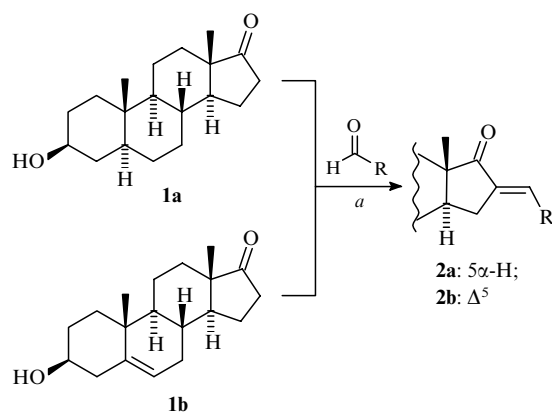
Среди стероидов, аннелированных пятичленными гетероциклами, наиболее исследованы производные пиразола и дигидропиразола (пиразолина) благодаря их относительной доступности. Пиразолины, конденсированные со стероидным скелетом по положениям 16, 17 кольца D, можно

[†] Посвящается доктору химических наук, профессору А.В.Камерницкому в связи с 85-летием.

разделить на системы с [16,17-*c*]- (**A**, **B**), [16,17-*d*]- (**C**), [17,16-*d*]- (**D**) и [17,16-*c*]-типами сочленения (**E**–**G**).



Стероидные [17,16-*c*]пиразолины могут быть получены реакцией 16-алкил(арил)метиленовых производных 17-кетостероидов с гидразинами. При действии на 3 β -гидроксиандростан-17-он (**1a**) или дегидроэпиандростерон (**1b**) различных альдегидов в присутствии оснований образуются соответствующие 17-оксо-16-алкил(арил)метиленовые производные **2** с выходом 73–83% (см.[‡]).^{9–24}

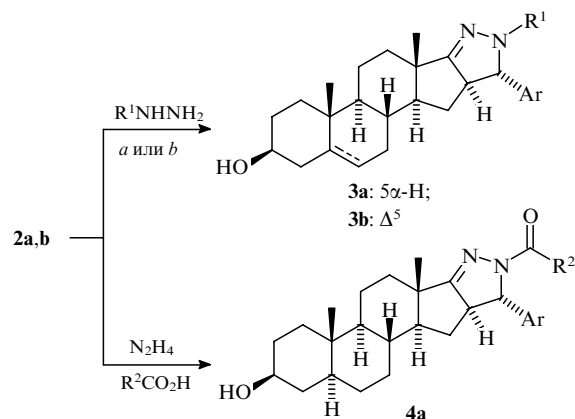


a — MeONa, MeOH; или 5%-ный KOH, MeOH; или NaOH, EtOH; или Bu^tOK, Bu^tOH; R = Prⁱ, XC₆H₄ (X = H, 4-Me, 2-NO₂, 3-NO₂, 4-NO₂, 4-OMe, 4-F, 4-Cl, 4-CN); 2-Py, 3-Py, 4-Py; Py — пиридил.

Во многих работах отмечено,^{14–19, 23} что соединения **2a,b** имеют преимущественно *E*-конфигурацию непредельного фрагмента. Их циклизацию в пиразолины осуществляют кипячением с гидразингидратом или с замещенными гидразинами в спирте в присутствии уксусной кислоты. В результате получают соответствующие [17,16-*c*]пиразолины **3a,b** с выходом 55–70%.^{6, 14, 25, 26} В ряде случаев проведение реакции в ледяной уксусной или пропионовой кислотах приводит к *N*-ацилпроизводным пиразолинов **4a**.¹⁴

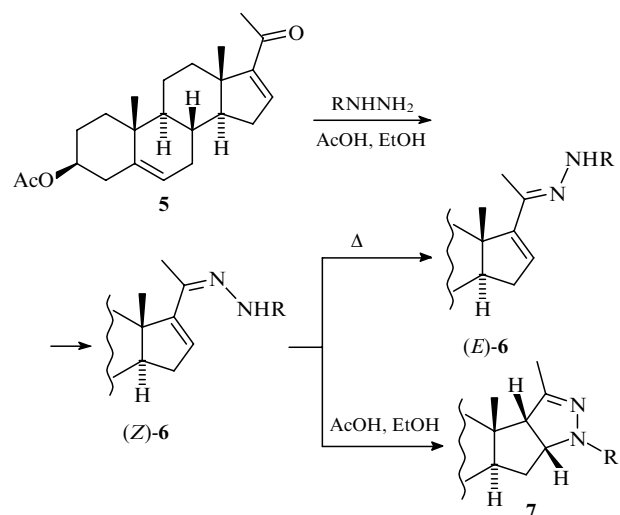
Гидразоны Δ^{16-20} -кетопрегнана претерпевают внутримолекулярную циклоконденсацию с образованием стероидных [17,16-*d*]пиразолинов. В работе²⁶ показано, что при

взаимодействии ацетата дегидропрегненолона (АДП, **5**) с гидразинами образуются гидразоны **6** с *Z*-конфигурацией,



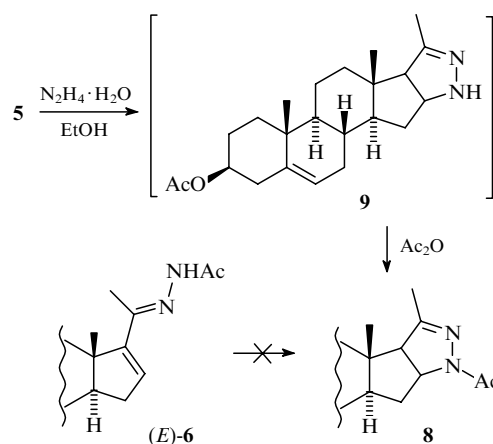
a — AcOH; *b* — AcOH, EtOH; для **3a**: Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄; R¹ = Me, Ph; для **3b**: Ar = 4-MeOC₆H₄; R¹ = H, Ph; Ar = 4-O₂NC₆H₄, R¹ = Ph; для **4a**: Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄; R² = Me, Et.

которые при нагревании превращаются в *E*-изомеры. Из гидразонов (*Z*)-**6** получены *N*-метил-, *N*-фенил- и *N*-ацилпиразолины **7**.^{5, 27, 28}



R = Me, Ph, 4-PyC(O).

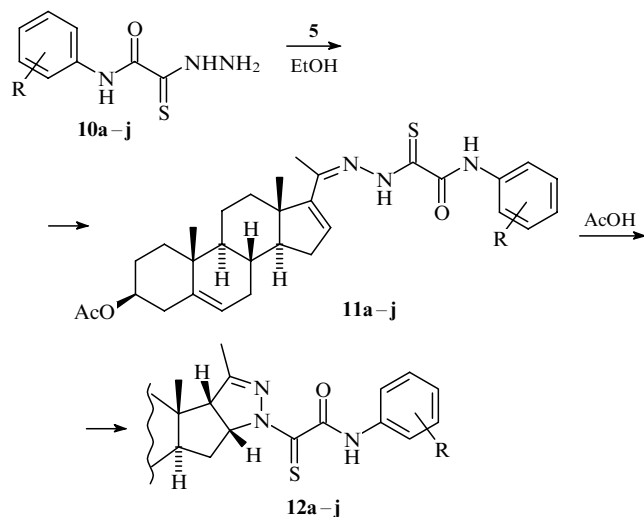
В отличие от гидразонов **6** с R = Alk, которые достаточно легко циклизуются в пиразолины, продукты циклизации аналогичных (*E*)-20-ацилгидразонов обычно образуются с меньшими выходами, а в некоторых случаях провести такую



[‡] Здесь и далее символ Δ^n обозначает двойную связь в положении *n* молекулы стероида.

реакцию вообще не удается.^{5,26} Например, *N*-ацетилпиразолин дегидропрегненолона **8** можно получить только взаимодействием ацетата дегидропрегненолона (**5**) с гидразингидратом в спирте с последующим ацелированием аддукта **9**.

Соединение **5** реагирует с тиогидрамидами оксаниловых кислот **10a–j** при кипячении в спирте в присутствии уксусной кислоты, в результате образуются стероидные гидразоны **11a–j** с выходом 76–80%.²⁹



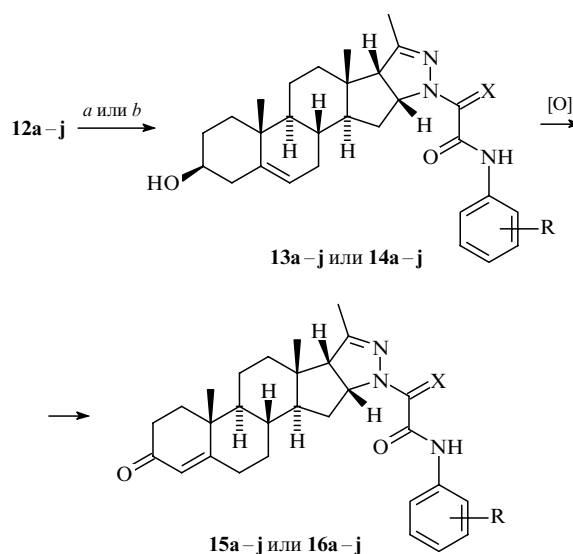
R = H (**a**), 2-Me (**b**), 3-OMe (**c**), 4-OMe (**d**), 3-F (**e**), 4-F (**f**), 4-Cl (**g**), 2-Br (**i**), 4-Br (**j**).

Показано,³⁰ что метильная группа при атоме C(20) и аминогруппа гидразонного фрагмента находятся в *E*-конфигурации относительно связи C=N, т.е. образующиеся гидразоны **11a–j** имеют *Z*-конфигурацию. Они подвергаются внутримолекулярной циклизации по механизму нуклеофильного присоединения NH-группы к двойной связи в положении 16 стероида, которая приводит к единственному продукту реакции — 1'-арилкарбамоилтиокарбонил-3'-метил-3 β -ацетоксиандрост-5-ено[17 α ,16 α -*d*]пиразолином **12a–j**. Для большинства гидразонов **11** циклизация успешно осуществляется при кипячении в ледяной уксусной кислоте, выходы пиразолинов **12** составляют 75–84%.²⁹

Следует отметить, что в случае тиогидразидов незамещенной оксаниловой кислоты (**10a**) и оксаниловых кислот **10b–d**, содержащих в ароматическом кольце электронодонорные заместители, при проведении процесса в кипящей уксусной кислоте (или в кипящем спирте в присутствии кислоты) промежуточно образующиеся гидразоны **11a–d** самопроизвольно циклизуются в пиразолины **12a–d**.^{30–32}

17 α ,16 α -Конфигурация гетероцикла в соединении **12e** установлена методом двумерной спектроскопии ЯМР с эффектом Оверхаузера (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy, NOESY).³⁰

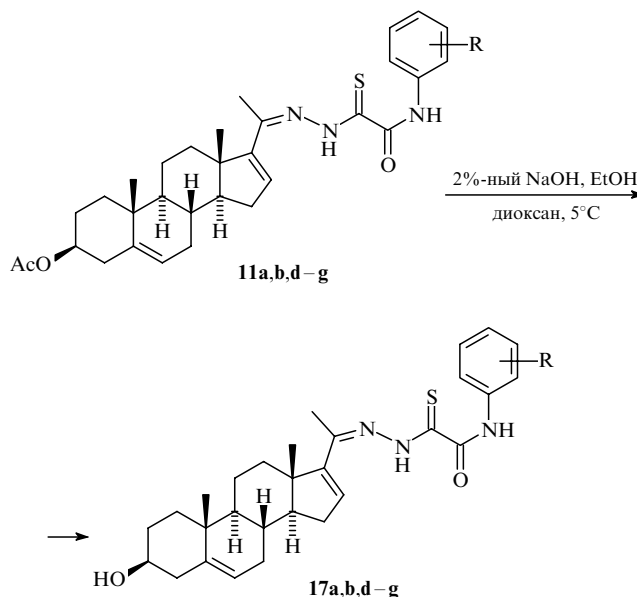
При гидролизе в присутствии основания пиразолины **12**, содержащие тиооксамидный заместитель при атоме азота, ведут себя по-разному в зависимости от условий. Так, щелочной гидролиз пиразолинов **12a–j** в диоксане при низкой температуре приводит с хорошим выходом к 3 β -гидроксипроизводным **13a–j** (X = S) с сохранением тиооксамидной группировки при атоме азота. При проведении аналогичной реакции с 5%-ным раствором NaOH при нагревании происходит десульфуризация тиооксамидного фрагмента и образуются оксамиды **14a–j** (X = O).³⁰



a — 2%-ный NaOH, EtOH, диоксан, 5°C; *b* — 5%-ный NaOH, EtOH, 60°C; X = S (**13**, **15**), O (**14**, **16**); R = H (**a**), 2-Me (**b**), 3-OMe (**c**), 4-OMe (**d**), 3-F (**e**), 4-F (**f**), 4-Cl (**g**), 2-Br (**i**), 4-Br (**j**).

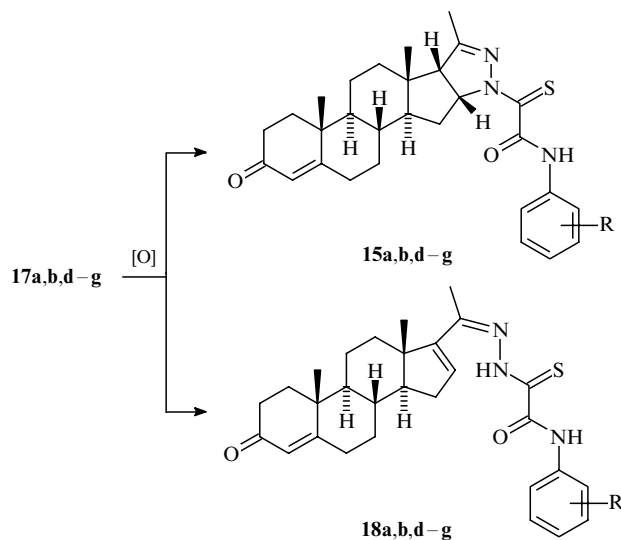
С целью синтеза потенциально биологически активных-стероидных пиразолинов спирты **13a–j** и **14a–j** окисляли по Оппенгауэру. При этом с выходом более 60% были получены Δ^4 -3-кето[17,16-*d*]пиразолины **15a–j** и **16a–j**. Последние при пониженной токсичности проявляли антипаразитарную активность на уровне сильнейших современных препаратов, таких как авермектин и его аналоги, а также клонантел.^{29,30}

Альтернативным подходом к синтезу стероидных пиразолинов **15** из гидразонов является совмещение стадий циклизации гидразонного фрагмента в пиразолиновый цикл и окисления 3 β -гидроксильной группы в кетогруппу. При щелочном гидролизе 3 β -ацетоксигруппы в стероидах **11a,b,d–g** при низкой температуре в диоксане с высокими выходами образуются 20-тиогидразоны 3 β -гидроксиандрост-5-ен-20-она **17a,b,d–g**.^{29,30}



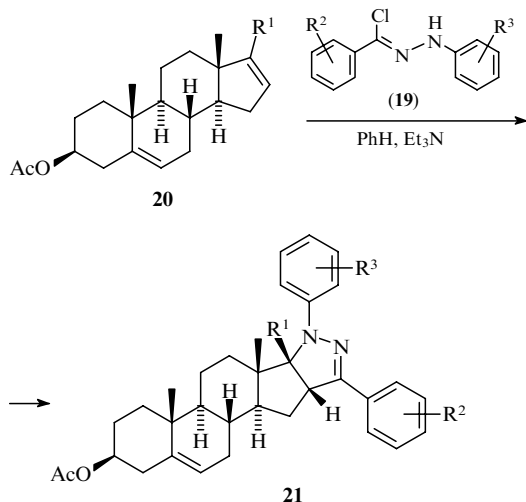
R = H (**a**), 2-Me (**b**), 4-OMe (**d**), 3-F (**e**), 4-F (**f**), 4-Cl (**g**).

Окисление этих соединений по Оппенауэру сопровождается циклизацией и приводит с выходом 56% к Δ^4 -3-кетопиразолинам **15a,b,d-g** в качестве основного продукта, а выходы нециклизованных Δ^4 -3-кетогидразонов **18a,b,d-g** не превышают 7%. При длительном кипячении реагентов единственными продуктами являются Δ^4 -3-кетопиразолины **15a,b,d-g**, выходы которых достигают 62%.³⁰



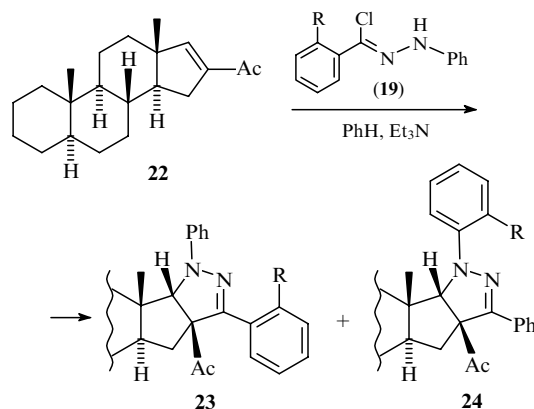
R = H (a), 2-Me (b), 4-OMe (d), 3-F (e), 4-F (f), 4-Cl (g).

Перспективным подходом к синтезу пиразолинов, конденсированных со стероидным скелетом, является использование реакции 1,3-дипольного циклоприсоединения к активированной двойной связи. В ранних работах^{28,33} показано, что присоединение диарилнитрилимина (генерируемого *in situ* из соответствующего *N'*-арилбензгидразонилхлорида **19**) к замещенным по положению 17 андрост-16-енам **20** протекает региоселективно и приводит к [16 α ,17 α -d]пиразолинам **21** с выходом 45–90%.³⁴



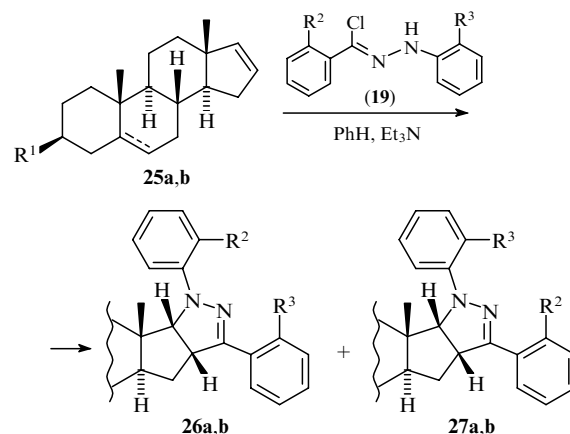
R¹ = Ac, CN, OAc, OMe, Bz; R² = H: R³ = H, 2-F, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-Br, 2-OMe, 4-OMe; R³ = H: R² = 2-Cl, 4-Cl.

При введении в эту реакцию 16-ацетиандрост-16-ена (**22**) образуется смесь региоизомеров **23** и **24** (общий выход 74–84%, соотношение 1 : 1).



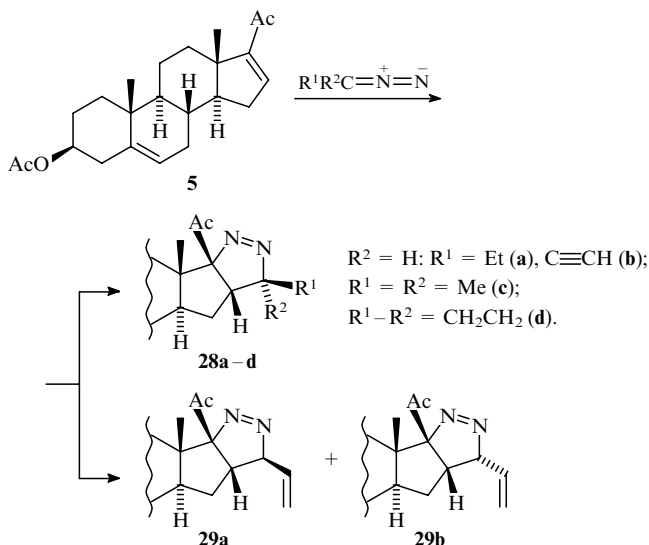
R = H, Br.

Аналогично из 3 β -гидроксиандроста-5,16-диена (**25a**) и андрост-16-ена (**25b**) получены соответствующие эквимольные смеси продуктов **26a,b** и **27a,b** (74–85%). Однако при медленном прибавлении диарилнитрилимина соотношение изомеров изменяется в сторону преобладания соединений **23** и **26a,b**.³⁴



Стероиды: R¹ = OH, Δ^5 (a); R¹ = H, 5 α -H (b); R² = H: R³ = H, Cl; R² = Cl, R³ = H.

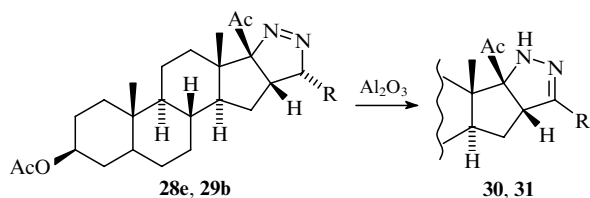
При взаимодействии АДП (**5**) с 1-дiazoproпаном, diazопропином, 2-diazoproпаном и diazоциклопропаном образуются [17 α ,16 α -c]пиразолины **28a-d** (выход ~70%).³⁵⁻³⁹



R² = H: R¹ = Et (a), C $\equiv$ CH (b);
R¹ = R² = Me (c);
R¹–R² = CH₂CH₂ (d).

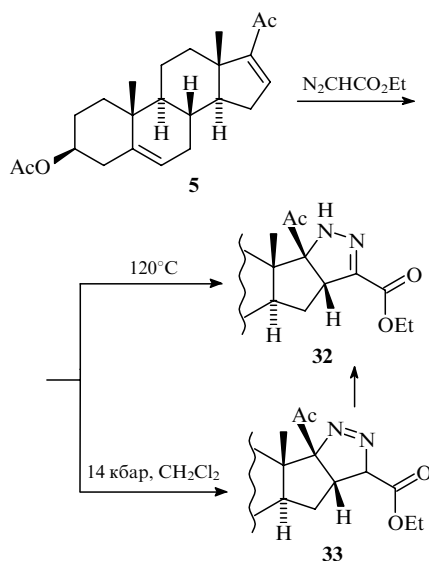
Процесс протекает с высокой региоселективностью: при $R' = H$ получается только один $5'\beta$ -стереоизомер. Однако если в реакцию вводят диазпропен, то наряду с $5'\beta$ -винильным изомером **29a** выделяют также $5'\alpha$ -изомер **29b**.^{38, 39}

В работах^{36, 38} отмечена способность [17,16-с]пиразолинов **28e** и **29b** к перегруппировке на оксиде алюминия с образованием [16,17-*d*]пиразолинов **30** и **31** соответственно.

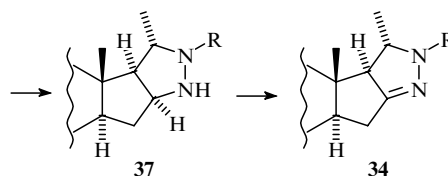
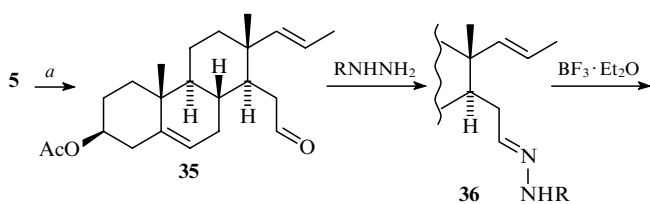


$R = H$ (**28e**, **30**), $CH=CH_2$ (**29b**, **31**).

Термическое циклоприсоединение этилдиазоацетата к АДП (**5**) приводит к единственному продукту — [16,17-*d*]пиразолину **32**.³⁵ При этом не наблюдается образования продукта **33**, который обычно получается при присоединении диазоалканов к соединению **5**. Проведение данной реакции при высоком давлении приводит к смеси изомеров **32** и **33** (общий выход 75%, соотношение 2:3). Авторы работы⁴⁰ отмечают, что изомеризация соединения **33** в пиразолин **32** происходит в присутствии кислоты или основания либо при контакте с хроматографическим сорбентом.



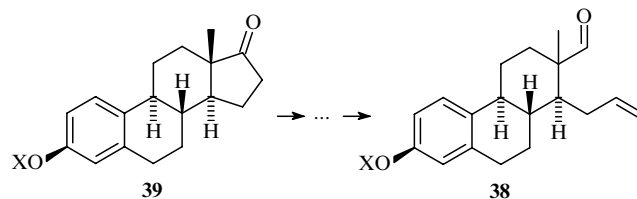
При синтезе гетероциклических стероидов **34** используется подход, основанный на реакции внутримолекулярного 1,3-циклоприсоединения. Исходными соединениями служат альдегиды D-секостероидов, например 16-формил-D-секоандростен **35**, полученный в 4 стадии из АДП (**5**).^{41–44}



a — 1) H_2O_2 , NaOH, MeOH; 2) Hg/Al; 3) KBH_4 , EtOH; 4) TsCl, PyH;
 $R = X_nC_6H_{5-n}$ ($X_n = H, 2-Me, 4-Me, 3-OMe, 4-OMe, 4-Cl, 4-CO_2H, 4-CF_3, 4-OCF_3, 4-NO_2, 4-CN, 2,4-(NO_2)_2, 2,4-Me_2, 2-Me-4-OMe$);
 Ts — *n*-толуолсульфонил.

Реакция альдегида **35** с арилгидразинами при комнатной температуре в метаноле приводит к соответствующим (*E*)-арилгидразонам **36** с количественным выходом. Соединения **36** вступают в катализируемую $BF_3 \cdot Et_2O$ реакцию внутримолекулярного 1,3-диполярного циклоприсоединения с образованием соответствующих *N*-арилпиразолидиновых производных **37**.^{43, 44} В условиях процесса пиразолидины **37** легко дегидрируются в соответствующие [16,17-*c*]пиразолины **34** с выходом 65–95%.

16-Формил-D-секоэстроны **38** получены из эстронов **39** в несколько стадий, которые включают расщепление в условиях щелочного сольволиза 17-гидрокси-16-толуолсульфонилноксиметильных или -16-галогенметильных производных.^{45–47}



$X = H, Me$.

Реакция формилсекоэстронов **38** с арилгидразинами в этаноле приводит к соответствующим гидразонам **40a–c**, которые в присутствии каталитических количеств $BF_3 \cdot Et_2O$ легко циклизуются с образованием смеси пиразолинов **41a,b** и пиразолов **42a,b**. Способность гидразонов **40** к циклизации зависит от характера заместителей в ароматическом кольце. Так, производное 2,4-динитрофенилгидразона **40c** не вступает в эту реакцию (схема 1).⁴⁸

Соотношение продуктов зависит от условий процесса. При $0^\circ C$ в качестве основного продукта образуются пиразолины **41** (выход 79%), а выход пиразолов **42** составляет 14%. Проведение реакции при нагревании приводит к пиразолам **42** с выходом 68% и пиразолинам **41** с выходом 10%. Авторы отмечают склонность пиразолинов **41** к автоокислению: уже в процессе очистки на силикагеле они превращаются в [17,16-*c*]пиразолы **42**.⁴⁸

Стероиды, конденсированные по положениям 16, 17 кольца D с пиразолами, можно разделить на системы с [17,16-*c*]- (**A**), [16,17-*d*]- (**B**) и [17,16-*d*]-типами сочленения (**C**).

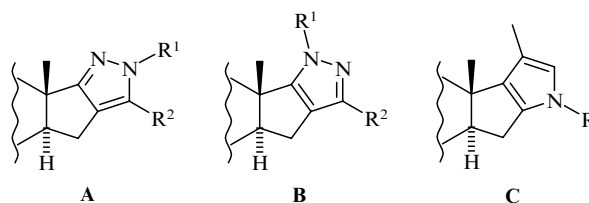
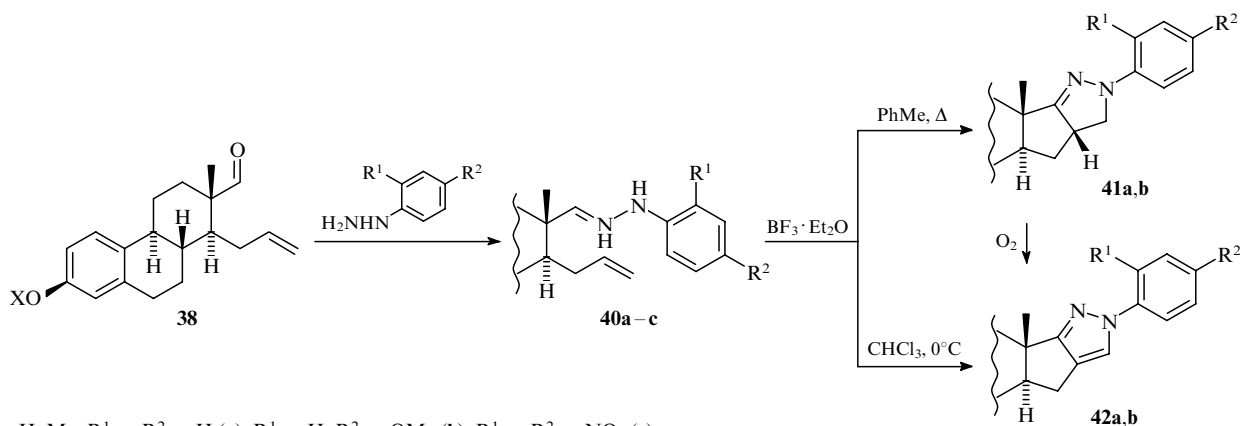


Схема 1



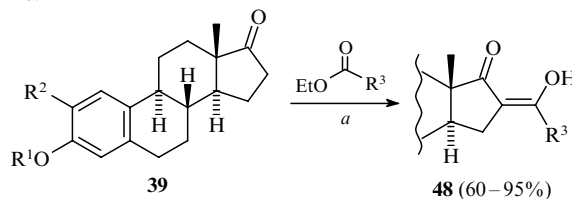
X = H, Me; R¹ = R² = H (a); R¹ = H, R² = OMe (b); R¹ = R² = NO₂ (c).

Стероидные [17,16-с]пиразолы синтезированы циклизацией 16-гидроксиметилиденовых производных андростана **43** с гидразинами (схема 2). Ключевое соединение **43** получают сложноэфирной конденсацией этилформиата и дегидроэпиандростерона (**1b**). В литературе описаны подобные превращения для 13α- и 13β-эпимеров андростана.^{43, 44, 49, 50} 3β-Гидрокси-16-(гидроксиметилиден)андрост-5-ен-17-он (**43**) находится в динамическом равновесии со своей таутомерной формой. Он реагирует с гидразингидратом или ароматическими гидразинами при кипячении в толуоле в присутствии уксусной кислоты либо при комнатной температуре в CH₂Cl₂ в присутствии BF₃·Et₂O. Взаимодействие соединения **43** с гидразингидратом приводит к единственному продукту — [17,16-с]пиразолу **44**.

В реакции с замещенными фенилгидразинами промежуточно образуются арилгидразоны **45**, которые превращаются в соединения **46** и **47**. Выход и соотношение продуктов зависят от характера заместителей в ароматическом кольце гидразина. В случае электронодонорных групп в этих условиях получают соответствующие пиразолы **46**. Из производного *n*-хлорфенилгидразина образуется смесь продуктов **46** и **47**, а из производных фенилгидразина и 2,4-динитрофенилгидразина при кипячении в толуоле — только гидразоны **47**. Циклизация гидразонов **47** в присутствии BF₃·Et₂O приводит к пиразолам **46**, за исключением производного 2,4-динитрофенилгидразона, который не удается ввести в эту реакцию даже в жестких условиях.⁴⁹

Ключевыми соединениями в синтезе стероидных пиразолов с ароматическим кольцом А являются α-гидрокси-

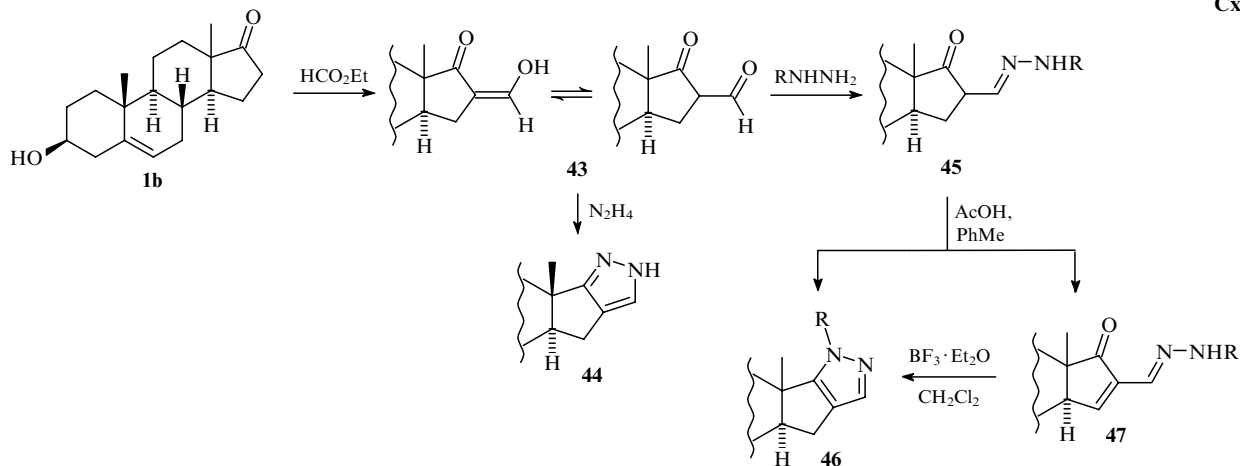
метилиденовые производные **48**. Последние получают взаимодействием производных эстрона **39** с этиловыми эфирами соответствующих карбоновых кислот.^{51–54} Показано, что выходы продуктов **48** значительно увеличиваются при проведении реакции с 3-метилловым, 3-бензиловым или, что особенно эффективно, с 3-*tert*-бутилдиметилсилиловым (TBDMS) эфиром.⁵¹ Использование именно 3-*tert*-бутилдиметилсилильной защиты позволило расширить набор полученных производных α-гидроксиметилиденкетон^{ов} **48**, содержащих сложные заместители в метилиденовом фрагменте.^{11, 51–53}



a — основание (MeONa, EtONa, Bu^tOK или NaH), растворитель (THF, диметоксиган (DME) или PhMe); R¹ = H, Me, Bn, TBDMS; R² = H, Et; R³ = H, Me, CF₃, CO₂Et, 3-Py.

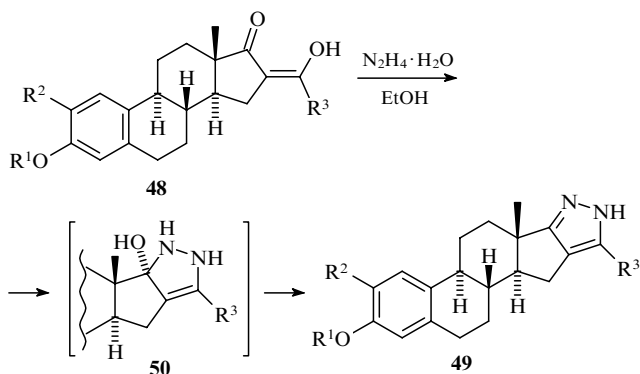
В результате взаимодействия гидроксиметилиденпроизводных **48** с гидразингидратом образуются стероидные [17,16-с]пиразолы **49**.^{51–53, 55–58} В ряде случаев удалось выделить и охарактеризовать промежуточные 17-гидрокси-пиразолины **50**.^{51–53} Некоторые из таких интермедиатов, например с заместителем R³ = 3-Py, оказываются достаточно стабильными, легко выделяются из реакционной

Схема 2



R = X_nC₆H_{5-n} (X_n = H, 4-Me, 4-OMe, 4-Cl, 2,4-(NO₂)₂), CO₂Et.

смеси и превращаются в пиразолы **49** только под действием фторида тетра-*n*-бутиламмония (ТВАФ) в безводном ТГФ.



Гидролиз этиловых эфиров пиазол-5'-карбоновых кислот **49** ($R^1 = \text{TBDMS}$, $R^3 = \text{CO}_2\text{Et}$) приводит к 5'-кислотам **51**. При их обработке *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимидом (EDC) в хлористом метиле с последующим действием амина в присутствии 2,4-диметиламинопиридина (DMAP) или триэтиламина с высокими выходами образуются амиды **52**. *трет*-Бутилдиметилсилильную защиту удаляют действием TBAF, в результате получают соединения **53** (схема 3).^{51–53}

Взаимодействие производных 16-гидроксиметилиденэстрона **48** с 3-гидразинопропионитрилом,⁵¹ семикарбазидом⁸ и замещенными тиосемикарбазидами^{59, 60} приводит к достаточно устойчивым продуктам неполной конденсации — 3'-гидроксипиразолинам **54–56**. Полученные таким образом 2'-цианозтилгидроксипиразолины **54** при обработке TBAF в ТГФ дегидратируются в соответствующие 2'-цианозтилпроизводные [16,17-*d*]пиразолов **57** с выходом 85% (схема 4).⁵¹

Андростероны **1a,b** (эпимеры 13 α и 13 β) при обработке CS₂ в присутствии двух эквивалентов NaNH^{49, 61, 62} либо Bu'O^{Na}^{61, 63} в ДМСО или ДМФА образуют соли α -оксикетенов **58a,b**, взаимодействие которых с алкилгалогенидами приводит к различным продуктам. Так, при использовании двух эквивалентов MeI^{4, 49, 61–64} получаются α -оксикетенидиоацетали **59a,b** (выход 58–72%). В то же время при

введении в реакцию одного эквивалента MeI образуются дитиозиферы **60a,b**.⁶⁴ Взаимодействие соединения **58a,b** с хлоралканами приводит к дитиоацеталам, которые самопроизвольно циклизуются в производные тифеноандростанов **61a,b** (схема 5).⁴

При кипячении дитиоацетала **59** и дитиоэфира **60** с метилгидразином или с гидразингидратом в абсолютном метаноле получают метилтио[17,16-с]пиразолы **62** и **63**.^{4, 49, 62, 64} Отмечено, что дитиоацетали 13 α -метилстероидов циклизуются быстрее и с лучшим выходом продуктов по сравнению с 13 β -аналогами.⁴⁹

5'-Метилтио[17,16-с]пирозол **64** образуется с выходом 79% при взаимодействии α -оксокетендитиоацетата **65** с гидразингидратом.^{49, 62, 65} В свою очередь, α -оксокетендитиоацеталь **65** получен с выходом 65% реакцией 3-метилового эфира эстрона **39** с сероуглеродом в присутствии *trip*-бутилата натрия с последующим алкилированием метилиодидом.^{42, 49, 62, 65 – 70}

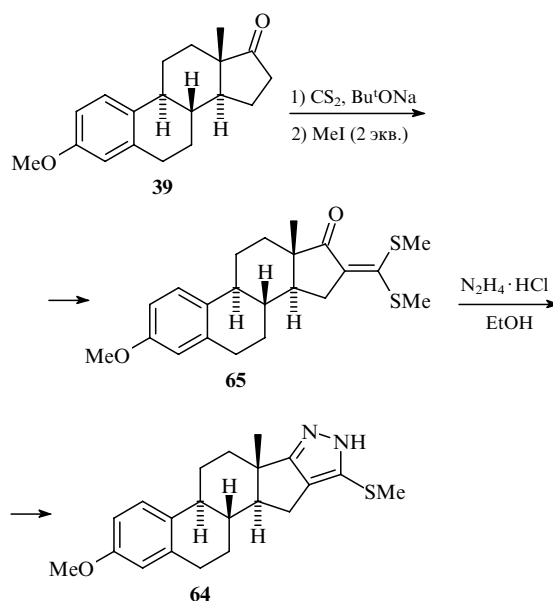
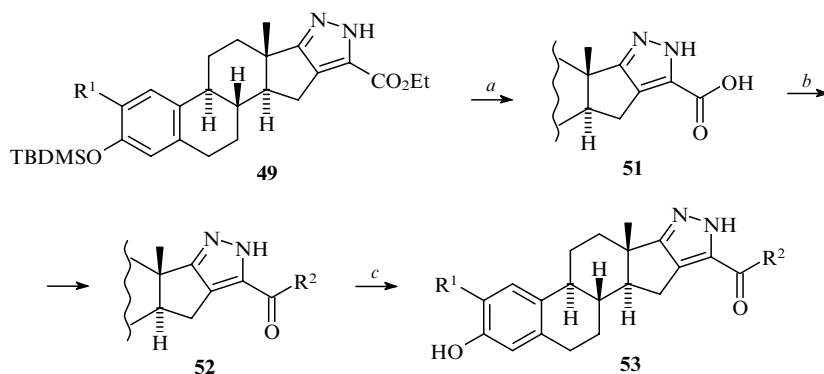
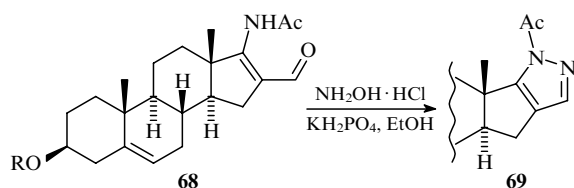


Схема 3



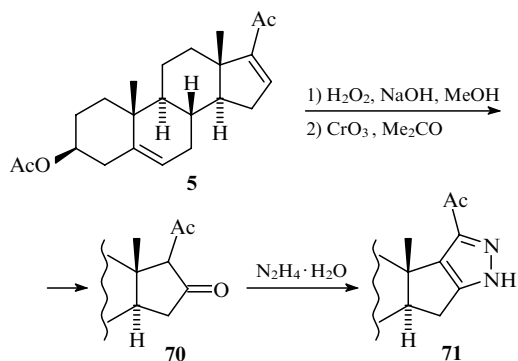
a — NaOH, EtOH, Δ ; *b* — EDC, DMAP, R^2H ; *c* — TBAF, THF;

[illegible]

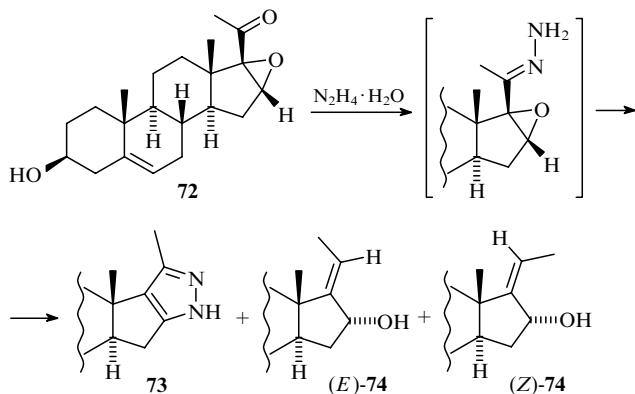


R = Ac (94%), Bz (86%).

16,20-Дикетопрегнан **70** при кипячении с гидразингидратом в этаноле циклизуется с образованием [17,16-*d*]пиразола **71**.^{2, 75–77} Однако этот метод не нашел широкого применения из-за малой доступности исходного соединения **70**.^{75, 78–82} Таким способом был получен только простейший NH-незамещенный [17,16-*d*]пиразол **71**.



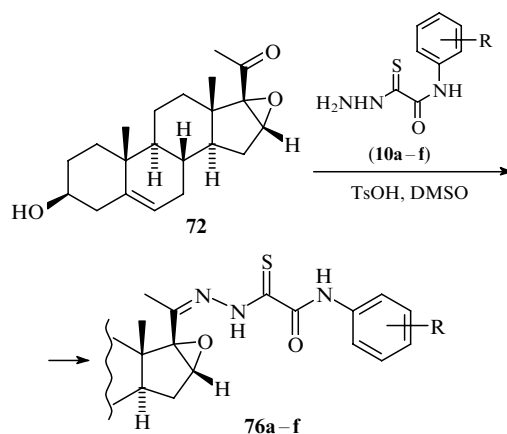
Подробно исследованы реакции 16,17-эпоксипрегненолов с производными гидразина, результат которых зависит не только от используемого реагента и условий, но и от конфигурации эпоксидного цикла. Взаимодействие 16 α ,17 α -



эпоксипрегненолона **72** с гидразингидратом при кипячении в спирте приводит к 3 β -гидроксиандрост-5-ено[17,16-*d*]-3'-метилпиразолу **73** с выходом 40% в смеси с двумя изомерными аллильными спиртами **74**. При использовании в этой реакции небольшого избытка гидразингидрата (10 мол.%) в этиленгликоле выход пиразола **73** повышается до 70%, а конкурирующая реакция образования аллильных спиртов полностью исключается.⁸³

α -Эпоксипрегненолон **72** реагирует с фенилацетгидразидом и этилгидразинокарбоксилатом в AcOH при комнатной температуре, давая 20-гидразоны **75a,b**.³⁰ Реакция с тиогидразидами оксаниловых кислот **10a,d** в этих условиях протекает очень медленно и приводит к 20-тиогидразонам 16 α ,17 α -эпоксипрегненолона **76a,d**. При повышении температуры реакционной смеси или проведении процесса в спирте в присутствии уксусной кислоты эпоксидный цикл раскрывается и получается сложная смесь, из которой в качестве основного продукта выделены 16-ацетаты *N*-(2-арил-аминооксотиацетил)гидразонов прегн-5-ен-3 β ,16 α ,17 α -триол-20-она **77a,d**. Выходы соединений **76a,d** в таких условиях не превышают 5% (схема 6).³⁰

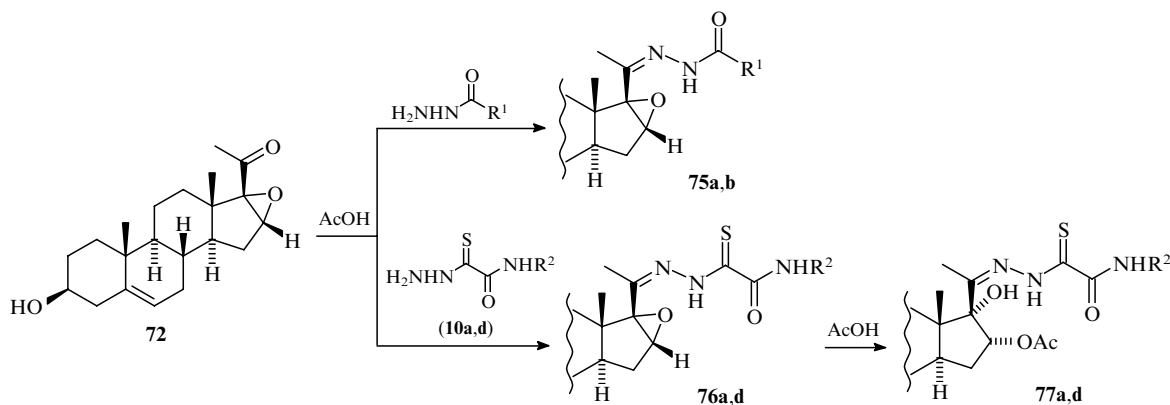
При проведении этой реакции в абсолютном ДМСО, содержащем каталитическое количество *n*-толуолсульфокислоты, при 15°C с хорошими выходами получены соответствующие 20-тиогидразоны **76a–f**.³⁰



R = H (a), 2-Me (b), 3-OMe (c), 4-OMe (d), 3-F (e), 4-F (f).

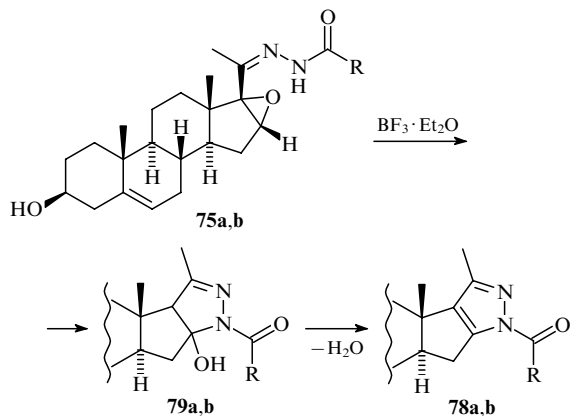
Выдерживание 20-гидразонов 16 α ,17 α -эпоксипрегненолона **75a,b** в AcOH или в органическом растворителе в присутствии протонных кислот приводит в основном к продуктам раскрытия эпоксидного цикла,^{83–87} а проведение

Схема 6



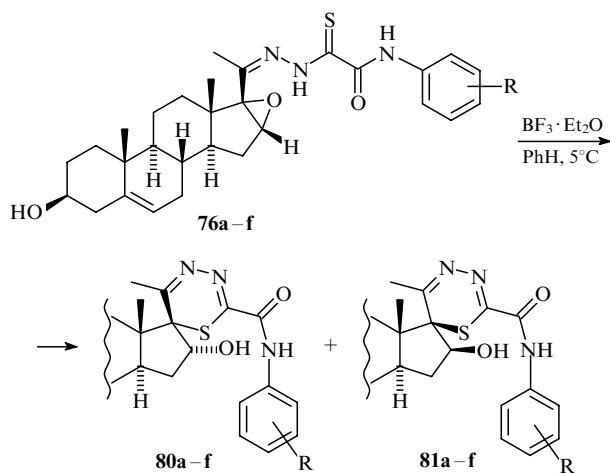
R¹ = Bn (a), OEt (b); R² = Ph (a), 4-MeOC₆H₄ (d).

реакции в апротонных растворителях в присутствии кислот Льюиса — к пиразолам. Так, при использовании $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (в виде 48%-ного раствора в диэтиловом эфире) циклизация гидразонов **75a,b** в пиразолы **78a,b** протекает с сохранением ацильного заместителя при атоме азота. Проведение данной реакции в бензоле при постепенном повышении температуры от 5 до 18°C в течение 6 ч позволяет увеличить выход пиразолов **78a,b** до 80%. При меньшем времени из реакционной смеси помимо целевых пиразолов **78a,b** были выделены гидроксипиразолины **79a,b**.³⁰



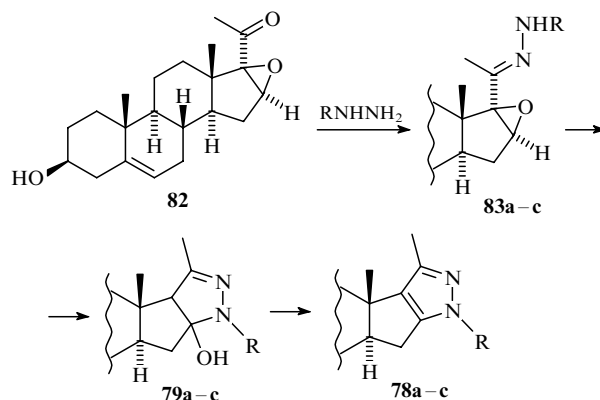
R = Bn (a), OEt (b).

В указанных выше условиях 20-тиогидразоны **76a–f** превращаются в изомерные спироциклические тиадиазины **80** и **81**. Проведение реакции при комнатной температуре приводит в основном к диастереомерам **80a–f**, а при понижении температуры увеличивается количество соединений **81a–f**.³⁰



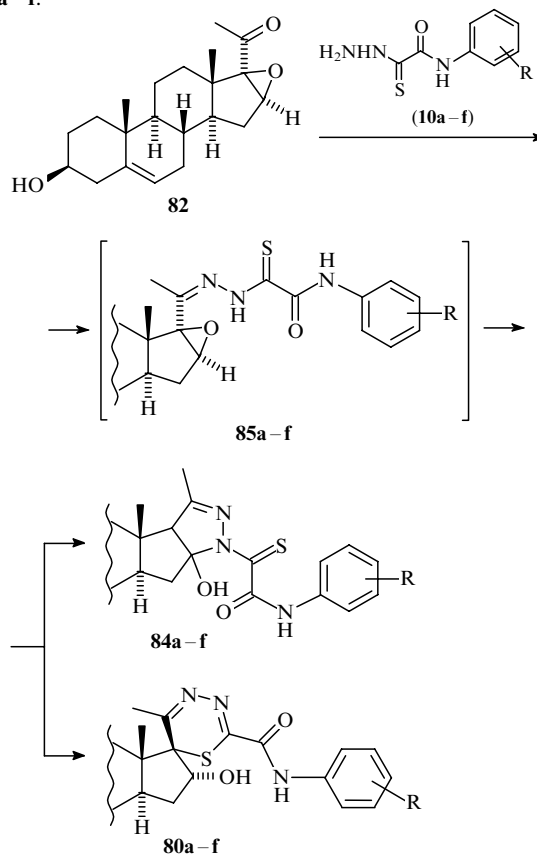
R = H (a), 2-Me (b), 3-OMe (c), 4-OMe (d), 3-F (e), 4-F (f).

В упомянутые выше реакции вступает и 16β,17β-эпоксид прегненолона **82**. При проведении реакции β-эпоксида **82** с фенилацетгидразидом и этилгидразинокарбоксилатом при 20°C в диоксане в присутствии H_2SO_4 с хорошими выходами (~80%) получаются исключительно [17,16-d]пиразолы **78a,b**,³¹ а в уксусной кислоте — 5'-гидроксипиразолины **79a,b**.³⁰ Выделенные в чистом виде 20-гидразоны **83b,c** в условиях протонного катализа циклизуются в гидроксипиразолины **79b,c**, которые легко дегидратируются в [17,16-d]-N-замещенные пиразолы **78b,c**.^{78,84}



R = Bn (a), CO_2Et (b), 4- $\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ (c).

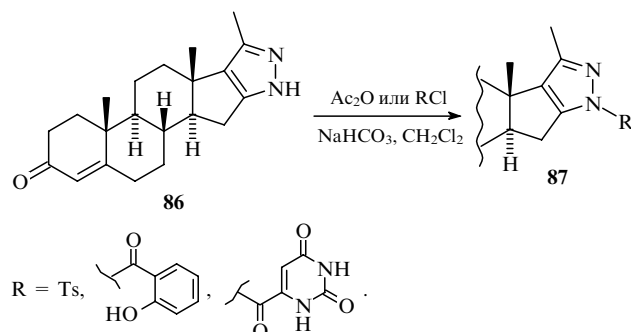
Однако при взаимодействии стероида **82** с тиогидразидами оксаниловых кислот в уксусной кислоте при комнатной температуре кроме 16-гидрокси[17,16-d]пиразолинов **84a–f** также образуются значительные количества спироциклических 1,3,4-тиадиазинов **80a–f**.³⁰ Очевидно, реакция протекает через образование арилкарбамоилтиокарбонилгидразонов **85a–f**.



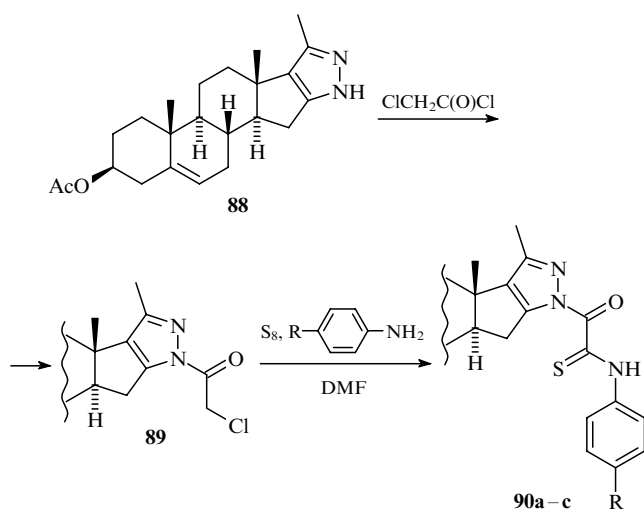
R = H (a), 2-Me (b), 3-OMe (c), 4-OMe (d), 3-F (e), 4-F (f).

Эта же реакция, проведенная в диоксане в присутствии H_2SO_4 или TsOH при 20°C либо в присутствии $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ при 6°C, не приводит к соответствующим пиразолам. Единственными продуктами, образующимися в этом случае с высокими выходами (68–73%), являются спиротиадиазины **80a–f**.³¹ Было также показано, что тиадиазины **80** получаются и при проведении реакции в спирте в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 , TsOH или $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, но с меньшими выходами (62–64%).³¹

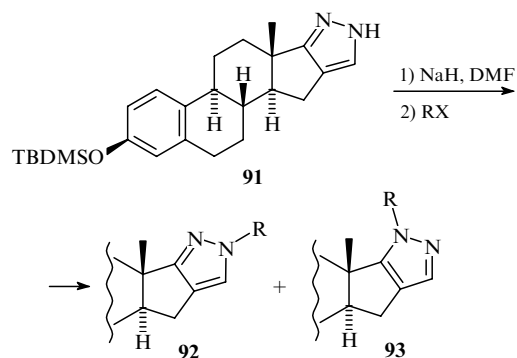
Описаны реакции с участием NH-незамещенных стероидных пиразолов. Так, ацилированием пиразола **86** уккусным ангидридом или хлорангидридами *n*-толуолсульфоновой, салициловой и оротовой кислот получены 1'-ацил-3'-метил[17,16-*d*]-пиразолы андростанового ряда — соединения **87**.^{83, 85–87}



Хлорацелирование незамещенного пиразола **88** с хорошим выходом приводит к *N*-(хлорацетил)пиразолу **89**, при обработке которого элементарной серой в присутствии ароматических аминов образуются стероидные пиразолы **90a–c**, содержащие монотиооксамидный фрагмент.²⁸ Выходы *N*-(арилтиооксамидо)пиразолов **90a–c** относительно невысокие (~20%), что, по-видимому, связано со склонностью ацильных заместителей в пиразолах к гидролизу.³⁰



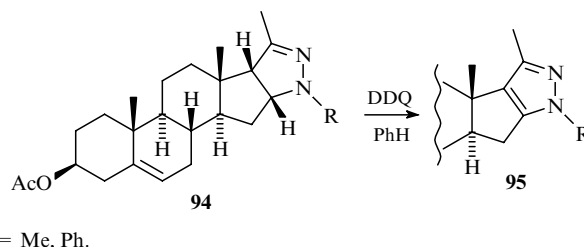
Взаимодействие NH-незамещенного пиразола **91** с NaH в ДМФА с последующей обработкой алкилгалогенидами приводит к смеси двух продуктов *N*-алкилирования — изо-



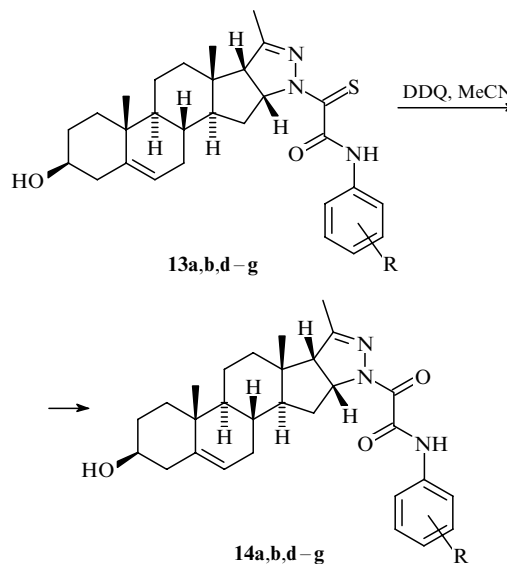
RX = MeI, Bu^tBr, EtO₂CCH₂Cl, MeO(CH₂)₂Cl.

мерам **92** и **93** с выходами 8–48% и 12–35% соответственно.⁵¹

Стероидные пиразолы можно получать дегидрированием соответствующих пиразолинов. Так, кипячение пиразолинов **94** с 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохиноном (DDQ) или с хлоранилом в толуоле в инертной атмосфере дает [17,16-*d*]-1',3'-дизамещенные пиразолы **95** с умеренными выходами.^{2, 27}

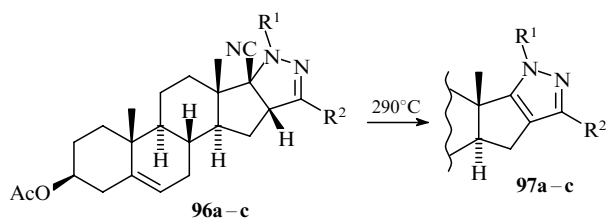


В то же время было показано, что при обработке DDQ пиразолинов **13a,b,d–g** с тиооксамидным заместителем в атоме азота не происходит дегидрирования, а с хорошим выходом образуются оксамиды **14a,b,d–g**. Необходимо отметить, что значительное влияние на протекание этой реакции оказывает присутствие воды в реакционной системе. При проведении реакции в безводных растворителях образуется сложная трудноразделимая смесь продуктов, и наоборот, взаимодействие реагентов в насыщенном водой бензоле или в ацетонитриле с содержанием воды ~5% при кипячении с DDQ приводит с хорошим выходом к оксамидам **14a,b,d–g**. Реакция, по-видимому, носит общий характер, поскольку в описанных выше условиях различные нестероидные тиооксамиды с хорошим выходом превращаются в соответствующие оксамиды.^{30, 88–90}



R = H (a), 2-Me (b), 4-OMe (d), 3-F (e), 4-F (f), 4-Cl (g).

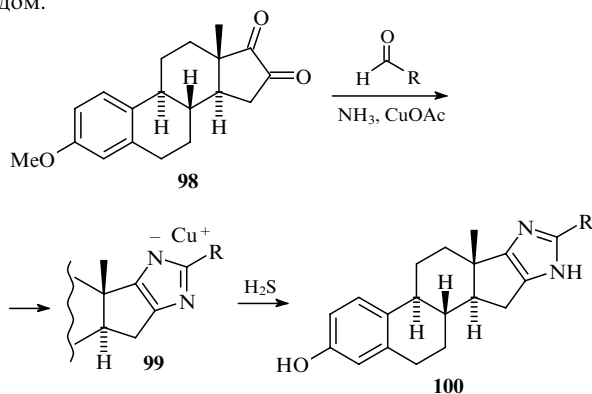
Нагревание 1',3'-дизамещенных стероидных 17-циано[16,17-*d*]пиразолинов **96a–c** при 290°C приводит к элиминированию HCN и образованию [16,17-*d*]пиразолов **97a–c**. Выход продуктов зависит от характера заместителей в ароматическом цикле. Так, выход 1',3'-дифенил[16,17-*d*]пиразола **97a** составляет 90%, а выход пиразолов **97b,c**, содержащих в положении 1' или 3' 4-хлорфенильный заместитель, составляет 5 и 17% соответственно.^{27, 28}



$R^1 = \text{Ph}; R^2 = \text{Ph}$ (a), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (b); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, R^2 = \text{Ph}$ (c).

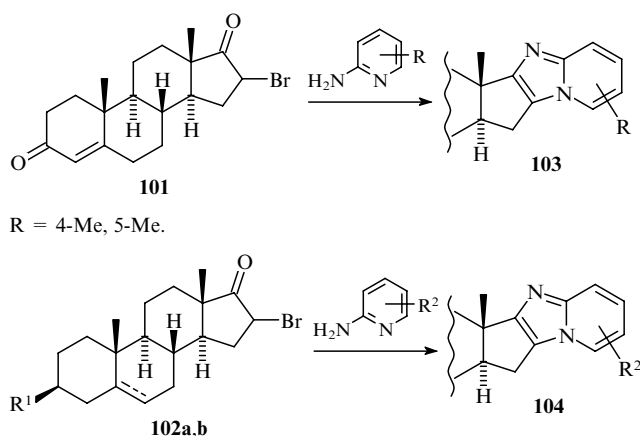
2. Синтез стероидных имидазолов и триазолов

Имидазолы, конденсированные по положениям 16, 17 кольца D стероидного скелета, получают по реакции Вайденгагена — взаимодействием α -дикетонов **98** с алифатическими альдегидами в аммиачном растворе в присутствии ацетата меди(I).^{91,92} На первом этапе, как полагают авторы, образуются медные соли **99**, которые превращаются в соответствующие имидазолы **100** при нейтрализации сероводородом.



$R = \text{H}, \text{Me}, \text{Et}$.

Конденсацией α -бромкетонов **101** и **102a,b** с 2-аминопиридинами в ксилоле с хорошими выходами получены стероидные имидазопиридины **103** и **104a,b** соответственно (на схеме указано положение заместителей в исходном аминопиридине).^{93,94}

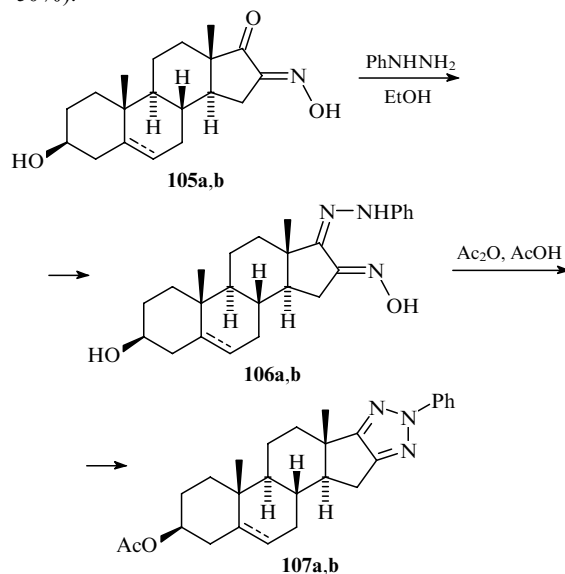


$R = 4\text{-Me}, 5\text{-Me}$.

Стероиды: $5\alpha\text{-H}$ (a), Δ^5 (b); $R^1 = \text{H}, \text{OH}, \text{OAc}$; $R^2 = \text{H}, 4\text{-Me}, 5\text{-Me}, 6\text{-Me}$.

Кипячение α -гидроксииминокетонов **105a,b**, полученных реакцией нитрозирования из соответствующих 17-кетостероидов,⁹⁵ с фенилгидразином в спирте приводит к фенилгидразонам **106a,b** с хорошим выходом. Последние при кипячении с Ac_2O в уксусной кислоте циклизируются с обра-

зованием стероидных [16,17]-1,2,3-триазолов **107a,b** (выход 40–50%).⁹⁶



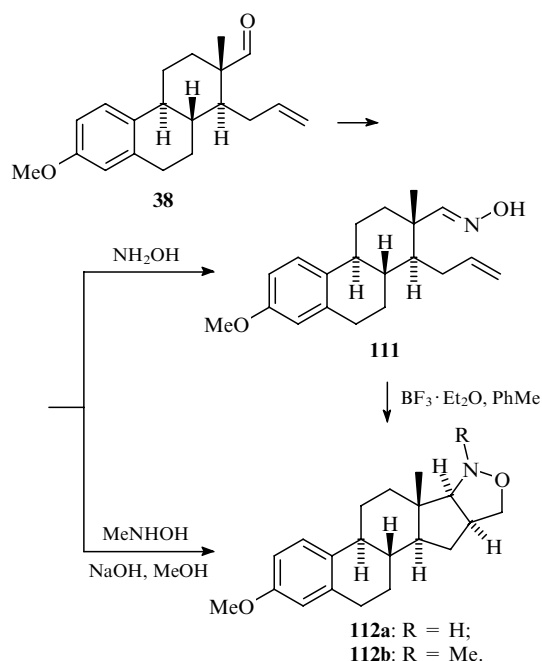
Стероиды: $5\alpha\text{-H}$ (a), Δ^5 (b).

3. Синтез стероидных изоксазолов и изоксазолидинов

Для синтеза стероидов, аннелированных изоксазолами, в качестве исходного соединения обычно используют D-секоэстрон **38** или метиловый эфир эстра-38.

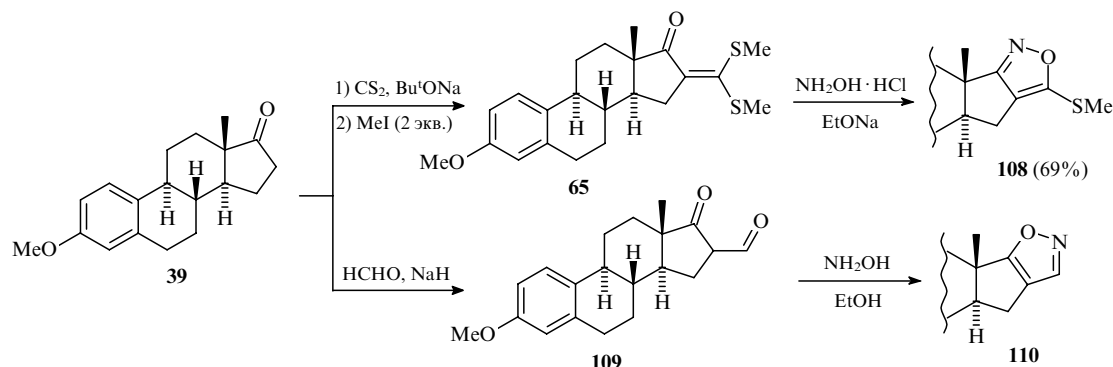
Соединение **39** ($X = \text{Me}$) превращают в α -оксокетендитиоацеталь **65**, при кипячении которого с гидрохлоридом гидроксиламина в спирте в присутствии EtONa образуется 3-метокси-5'-(метилтио)изоксазоло[17,16-c]эстра-1,3,5(6)-триен **108** (схема 7).^{42,49,62,65–70} Формилирование метилового эфира эстра-38 ($X = \text{Me}$) приводит к 16-формилэстрону **109**, циклизующемуся при нагревании с гидроксиламином в спирте в изоксазол **110** с хорошим выходом.⁷⁰

Альдоксим **111**, полученный из D-секоэстра-38 ($X = \text{Me}$), в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в кипящем толуоле образует изоксалидиновое производное **112a** с выходом 85%. N-Метилизоксалидин **112b** получают с выходом 75% при



112a: $R = \text{H}$;
112b: $R = \text{Me}$.

Схема 7



нагревании альдегида **38** ($X = \text{Me}$) с *N*-метилгидроксиламином в метаноле под действием щелочи. В обоих случаях процесс протекает с высокой регио- и стереоселективностью через внутримолекулярное 1,3-диполярное циклоприсоединение и приводит к образованию единственных изомеров с *цис*-сочленением гетероцикла.

4. Биологическая активность азолостероидов

Стероиды, аннелированные по положениям 16, 17 пятичленными азотсодержащими гетероциклами, обладают широким спектром фармакологического действия (см.^{5, 14, 16, 43, 44, 52, 58, 63, 64, 71, 81, 97–106}).

Так, 5α -андростанодигидропиразолы проявляют эффективную антимикробную активность на уровне известного препарата изониазида.⁵ Замещенные пиразолины ряда андростана показали *in vitro* заметную цитотоксическую активность на клетках HeLa, MCF-7 и A431.⁴³ Стероидные пиразолы обладают противовоспалительным, мочегонным,⁶⁴ противонаркотическим и успокаивающим действием,⁹⁷ используются как средства, снижающие уровень холестерина в крови, а также являются потенциальными ингибиторами ароматазы.⁸¹ Пиразолы, пиразолины и изоксазолы ряда эстрона ингибируют человеческую плацентарную 17β -гидроксистероиддегидрогеназу типа 1 и 2 (см.^{52, 53, 63, 64, 71}).

Андростанопиразолины обладают значительной андрогенной активностью, болеутоляющим, противоревматическим и противовоспалительным действием, повышают мышечный тонус.^{14, 16, 44, 98–100} Они являются ингибиторами 5α -редуктазы,¹⁰¹ а также проявляют биоцидное (антипаразитарное) действие на олигохеты *Tubificidal tubifex*.^{102–105}

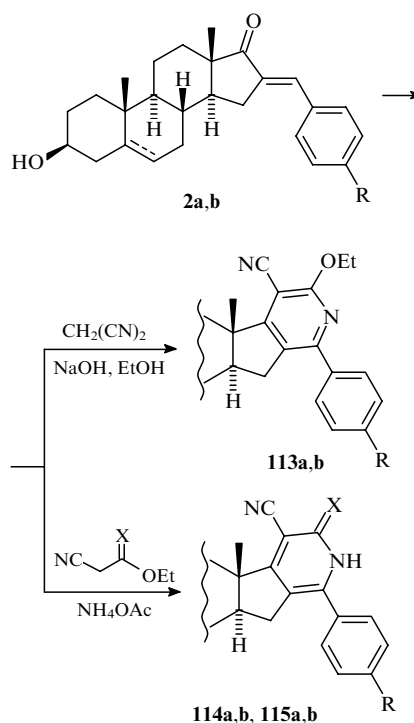
У стероидных изоксазолинов обнаружена противовоспалительная активность,¹⁰⁶ а у изоксазолов ряда эстрона — ингибирующее действие по отношению к эстрадиолдегидрогеназе (17β -DH).⁵⁸

III. Шестичленные гетероциклические системы, конденсированные со стероидной молекулой по положениям 16, 17 кольца D

1. Синтез стероидных производных пиридина

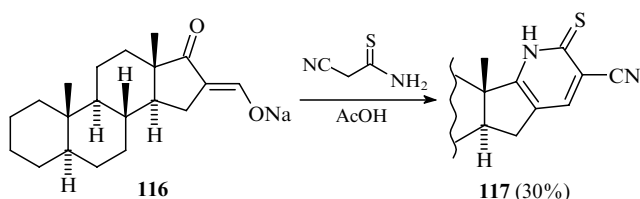
Один из методов получения стероидных [16,17]пиридинов **113** андростанового ряда основан на превращении 16-арилметеновых производных **2a,b**. Взаимодействие последних с малонитрилом при кипячении в спиртовом растворе щелочи с высокими выходами приводит к стероидным пиридинам **113a,b**.⁷

При конденсации 16-арилметеновых производных **2a,b** с этилцианаацетатом в присутствии ацетата аммония в спирте образуются соответствующие андростано[17,16-с]пиридоны **114a,b** (выход ~60%), а с цианотиацетамидом — тиопиридоны **115a,b** (выход ~75%).⁷



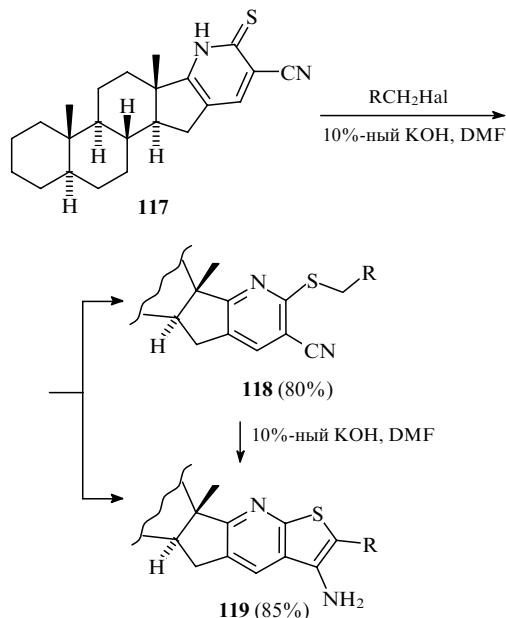
Стероиды: 5α -H (**a**), Δ^5 (**b**); R = Me, F; X = O (**114**), S (**115**).

В литературе описан пример получения стероидных пиридинов с использованием в качестве исходного соединения натриевой соли 16-формил- 5α -андростан-17-она (**116**). В реакции с цианотиацетамидом в этаноле в присутствии уксусной кислоты продуктом является 3'-циано- 5α -андростано[17,16-*b*]пиридин-2'(1'*H*)-тион (**117**).¹⁰⁷



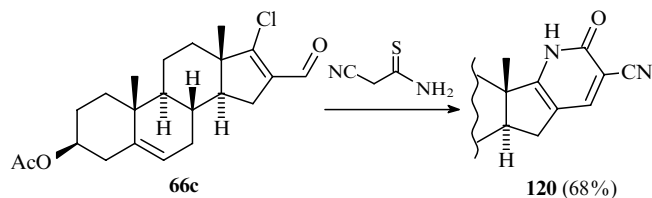
Алкилирование тиокарбонильной группы соединения **117** α -галогенкетонами, α -галогенпроизводными сложных эфи-

ров и хлорацетонитрилом в 10%-ном растворе KOH в ДМФА приводит к соответствующим 2'-алкилтиопроизводным 3'-циано-5 α -андростано[17,16-*b*]пиридинов **118**. Последние под действием избытка щелочи легко циклизируются в 2''-производные 3''-амино-5 α -андростано[17,16-*b*]-[3',2'-*e*]тиенопиридинов **119**.¹⁰⁷



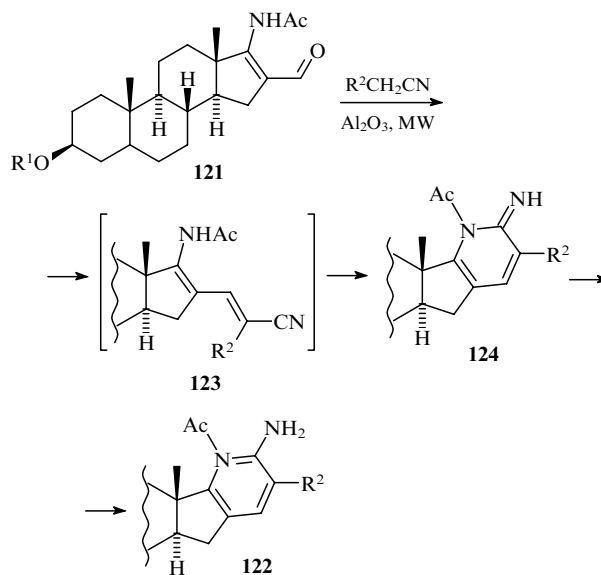
R = NO₂, CN, CO₂Me, Bz, 4-BrC₆H₄.

При конденсации 16-формил-17-хлорпроизводного андростана **66c** с цианацетамидом в этаноле в присутствии каталитического количества пиперидина получен 3 β -ацетокси-5'-цианоандростано[17,16-*b*]-2(1*H*)-пиридон **120** с выходом 68%.⁷²



При микроволновом (MW) облучении смеси стероидного β -формиленамида **121** с малонитрилом и этилцианацетатом получены с выходом 70% производные [17,16-*b*]-6'-аминоандростанопиридинов **122**. Реакция протекает через образование интермедиатов **123**. Последние циклизируются в

присутствии щелочного Al₂O₃ в иминопиридиновые производные **124**, которые легко превращаются в целевые стероидопиридины **122**.¹⁰⁸

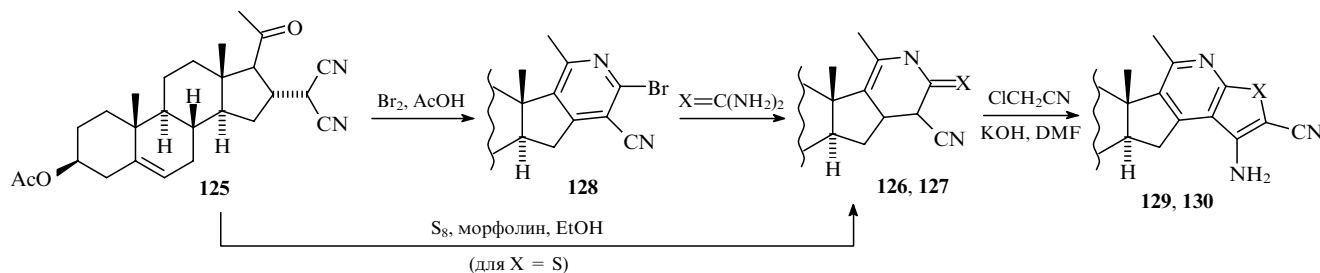


R¹ = Ac, Bz; R² = CN, CO₂Et.

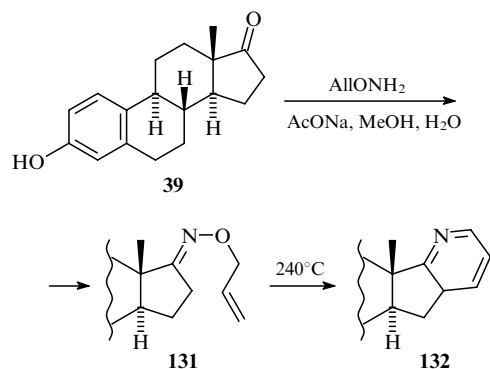
При кипячении ацетата 16 α -дицианометилпрегн-5-ен-3 β -ол-20-она (**125**) с серой в спирте в присутствии морфолина образуется тион **126** с выходом 46%. Селенон **127** этим методом синтезировать не удалось. Альтернативный подход к синтезу тиона **126** и селенона **127** заключается во взаимодействии 2'-бромпиридина **128** с тио- или селеномочевинами. Реакцию проводят в спирте в присутствии щелочи в инертной атмосфере. При последующей обработке кислотой получают производные [17,16-*c*]пиридин-6'(1*H*)-тиона **126** (выход 84%) или [17,16-*c*]пиридин-6'(1*H*)-селенона **127** (выход 43%).^{109–114} Алкилирование тиона **126** и селенона **127** хлорацетонитрилом в инертной атмосфере при комнатной температуре под действием KOH приводит к 3'-амино-3 β -ацетокси-6'-метил-2'-цианоандрост-5-ено[16,17-*d*]-тиено- (**129**) и -селенофено[2',3'-*b*]пиридином (**130**) соответственно (схема 8).

Способность *O*-аллилоксимов при термоллизе превращаться в пиридины широко используется для синтеза нестероидных производных пиридина. Аналогично нагревание *O*-аллилоксиа **131**, полученного из эстрона **39** (X = H), при 240°C в течение 46 ч приводит к смеси, из которой с помощью хроматографических методов был выделен стероидный [17,16]пиридин **132**.⁵¹

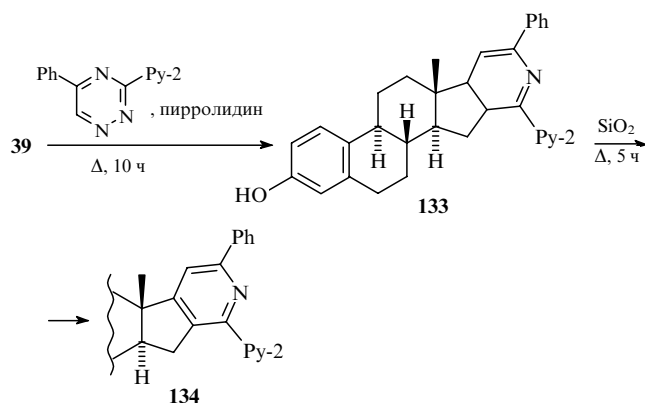
Схема 8



X = S (**126**, **129**), Se (**127**, **130**).

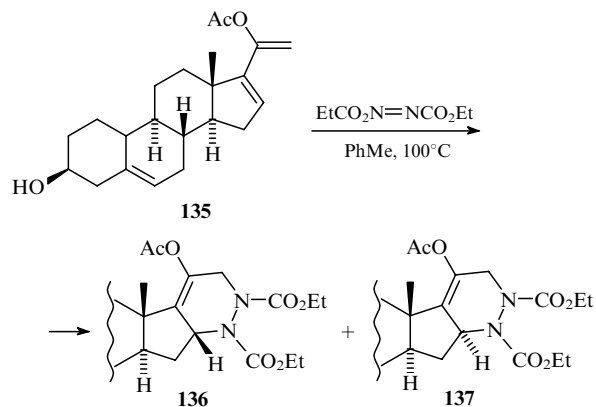


Еще одним интересным одnoreакторным («one-pot») методом получения замещенных стероидных пиридинов является взаимодействие эстрона **39** ($X = H$) с триазином и пирролидином в запаянной ампуле при 160°C. Авторы описывают этот метод как последовательность реакции Дильса–Альдера и ретро-реакции Дильса–Альдера, приводящих к дигидропиридинам **133**. Последние легко ароматизуются в соответствующие пиридины **134** при кипячении с силикагелем.¹¹⁵ Выход конечного стероида **134** заметно увеличивается и достигает 67%, если реакцию проводить в пирролидине. При взаимодействии реагентов в ксилоле выход соединения **134** составляет всего 37%.



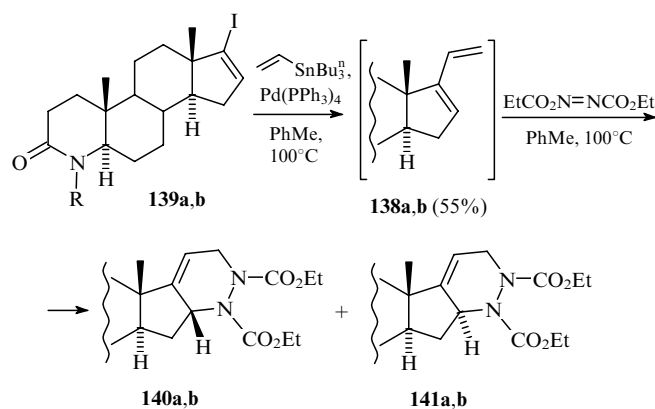
2. Синтез стероидных производных пиридазина

Реакция 20-ацетоксипрегна-5,16,20-триена (**135**) и диэтилазодикарбоксилата приводит к эквимольной смеси аддуктов 1,4-циклоприсоединения — тетрагидропиридинов **136** и **137** (общий выход 72%).^{116, 117}



Диены **138a,b** были получены взаимодействием 17-иодпроизводных 4-азастероидов **139a,b** с три-*n*-бутилвинилолом

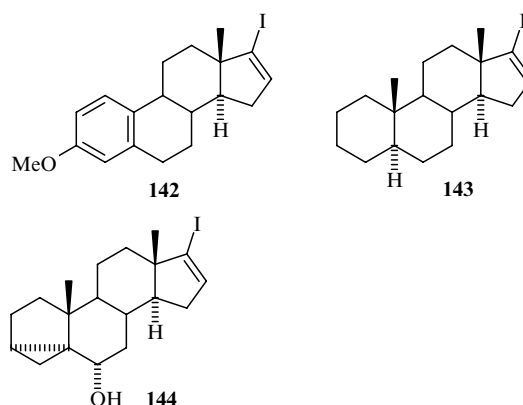
в толуоле в инертной атмосфере в присутствии $Pd(PPh_3)_4$.¹¹⁸ При нагревании диенов **138a,b** с диэтилазодикарбоксилатом в толуоле образуются [16 α ,17-*c*]- (**140a,b**) и [16 β ,17-*c*]тетрагидропиридазины (**141a,b**) (общий выход 82%, соотношение эпимеров 2 : 1).



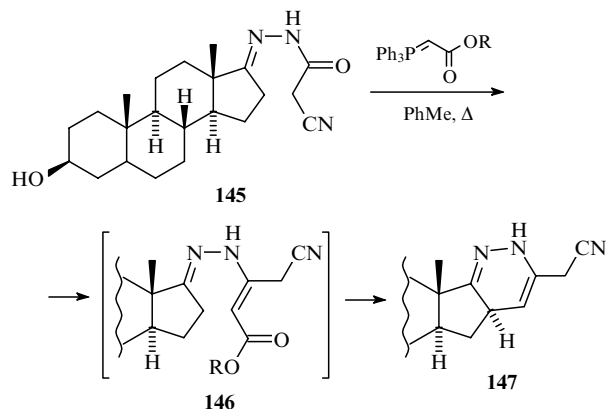
$R = H$ (a), Me (b).

При проведении этой реакции под действием УФ-излучения без растворителя в течение 2 мин выход тетрагидропиридинов **140** и **141** незначительно увеличивается (до 83%), а соотношение эпимеров не изменяется.¹¹⁸

С использованием данного метода были получены соответствующие стероиды, аннелированные 1,2-бис(этоксикарбонил)тетрагидропиридазинами, из иодпроизводных **142–144**.



Взаимодействие 17-цианоацетилгидразона **145** с реагентами Виттига $Ph_3P=CHCO_2R$ в кипящем толуоле протекает, как полагают авторы, через образование интермедиатов **146**. Циклизация последних сопровождается эли-

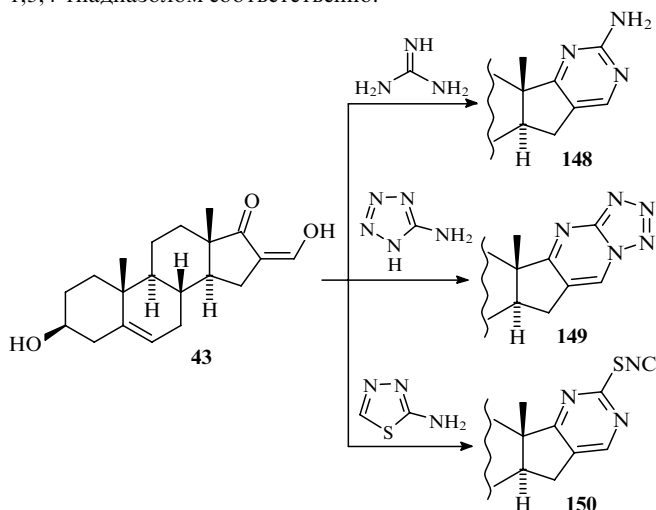


$R = Me, Et$.

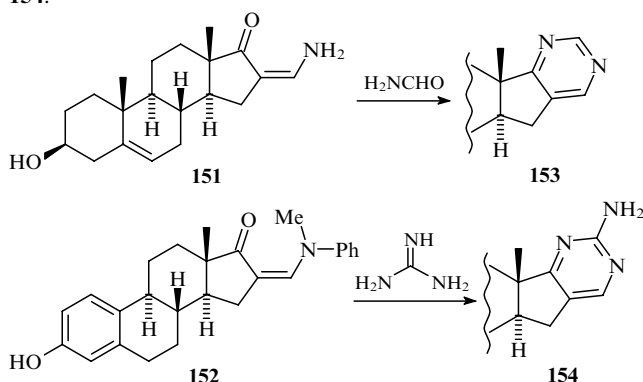
минированием алкилформиата и приводит к пиридазинам **147** (выход 79%).¹¹⁹

3. Синтез стероидных пиридинов

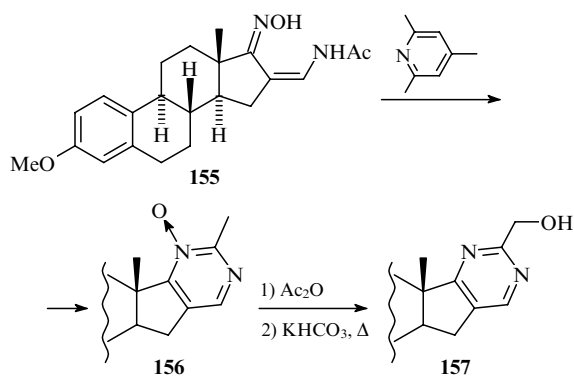
Стероидные пиридины **148–150** образуются с высоким выходом при нагревании 16-гидроксиметилиденандростана **43** с карбонатом гуанидиния, 5-аминотетразолом и 2-амино-1,3,4-тиадиазолом соответственно.¹²⁰



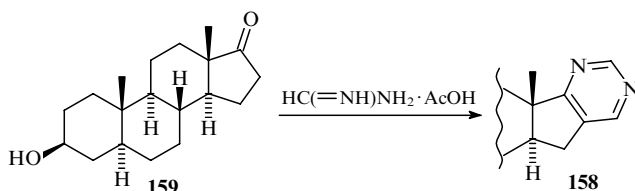
Аналогично 16-енаминокетоны **151** или **152** при нагревании с формамидом или с гуанидином циклизируются в андростенопиридин **153** или аминэстронопиридин **154**.^{120–123}



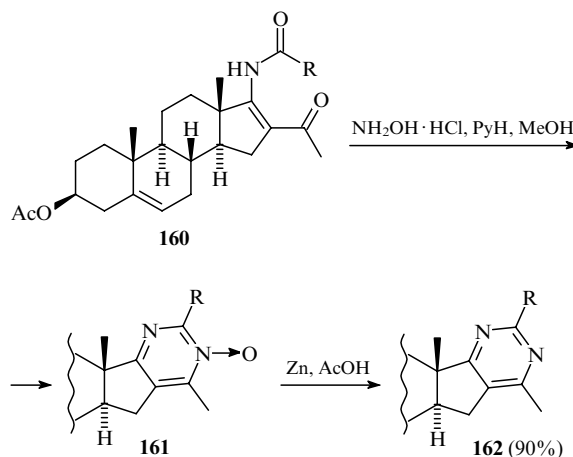
Полученный из оксима **155** в присутствии γ -коллидина *N*-оксид пиридина **156** реагирует с уксусным ангидридом, а последующее кипячение с бикарбонатом калия приводит к пиридиноэстрону **157**.¹²⁴



В статье¹²⁵ описан одностадийный синтез 5 α -андростенопиридина **158** из 17-кетостероида **159** и ацетата формамидиния.

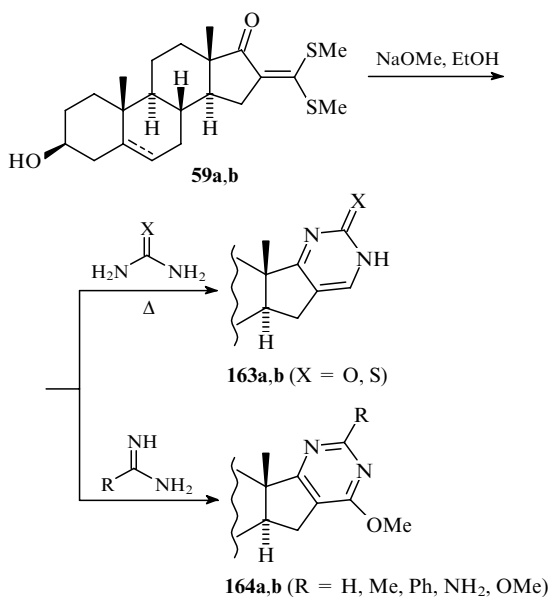


16-Ацетил-17-аминопроизводные андростана **160** при обработке гидроксиламином в метаноле в присутствии пиридина циклизируются в *N*-оксиды пиридинов **161**, восстановление которых цинком в уксусной кислоте дает соответствующие пиридины **162** с высоким выходом.¹²⁶

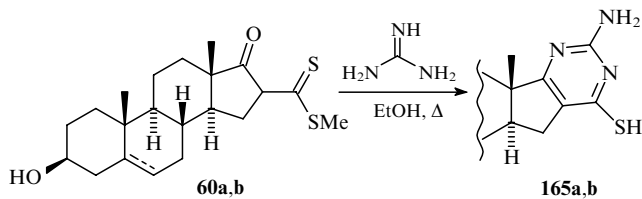


R = Me, Et, OH.

Для получения аннелированных пиридинами андростанов используют соответствующие дитиоацетали или тиоэфир. Так, кипячение дитиоацеталей α -оксокетонов **59a,b** с мочевиной или тиомочевиной в абсолютном этаноле в присутствии EtONa приводит к метилтиопиридино[5',4'-16,17]производным андростана **163a,b** с выходом 68 или 70%. Из дитиоацеталей **59a,b** и соответствующих солей амидиния, гуанидиния и изотиоурония в абсолютном метаноле в присутствии MeONa при нагревании получают 6'-метоксипиридино[5',4'-16,17]андрост-5-ен-3 β -олы **164a,b**.

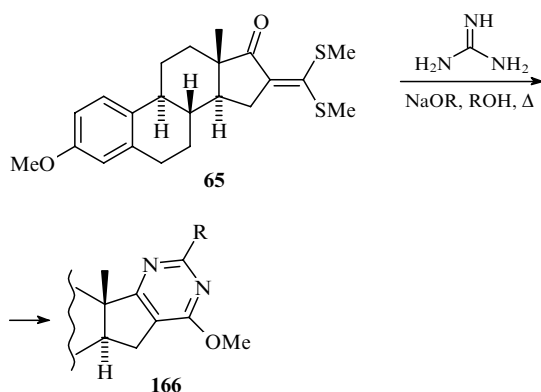


(выход 62–75%).^{4,49,62,64} При использовании дитиоэфиров **60a,b** и нитрата гуанидиния в спирте образуются [17,16-*d*]-2'-аминопиридино-6'-тиолы **165a,b** с выходом 72%.⁶⁴



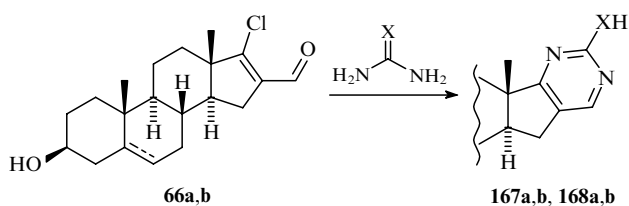
Стероиды: 5 α -H (a), Δ^5 (b).

Аналогично из дитиоацетата эстрона **65** кипячением с нитратом гуанидиния в алифатическом спирте в присутствии соответствующего алкоксида натрия получены [17,16-*d*]пиримидины **166** (выход 81–85%).⁷⁰



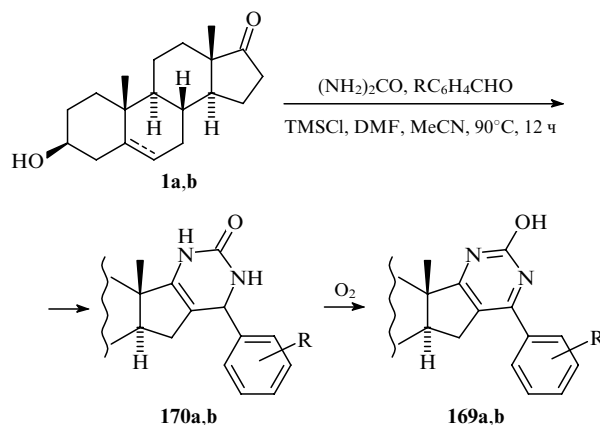
R = Me, Et, Prⁿ.

Конденсация 16-формил-17-хлорандростенов **66a,b**, образующихся по реакции Вильсмайера–Хаака из андростан-17-онов **1a,b**, с мочевиной в метаноле в присутствии каталитического количества пиперидина или с гидрохлоридом гуанидиния в присутствии ацетата натрия дает 2'-гидрокси[17,16-*e*] (**167a,b**, выход 58%) или 2'-амино[17,16-*e*]пиримидины (**168a,b**, выход 59%).^{71,72}



Стероиды: 5 α -H (a), Δ^5 (b); X = O (167), NH (168).

В недавней работе¹²⁷ описан синтез стероидных пиримидинов **169a,b** катализируемой триметилсилилхлоридом (TMSCl) мультикомпонентной «one-pot»-конденсацией Биджинелли. В качестве реагентов использовали 17-кетостероиды **1a,b**, мочевины и ароматические альдегиды. Первоначально образующиеся продукты реакции Биджинелли **170a,b** на воздухе ароматизируются с образованием стероидных [17,16-*d*]пиримидинов **169a,b** с выходами 78–88% (см.¹²⁷).

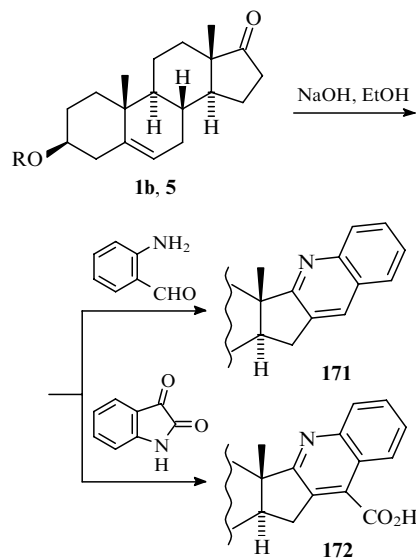


Стероиды: 5 α -H (a), Δ^5 (b); R = H, 4-F, 4-OMe, 2-NO₂, 3-NO₂.

Аналогичные производные пиримидина получены и из эстрона **39**.¹²⁷

4. Синтез стероидных производных хинолина

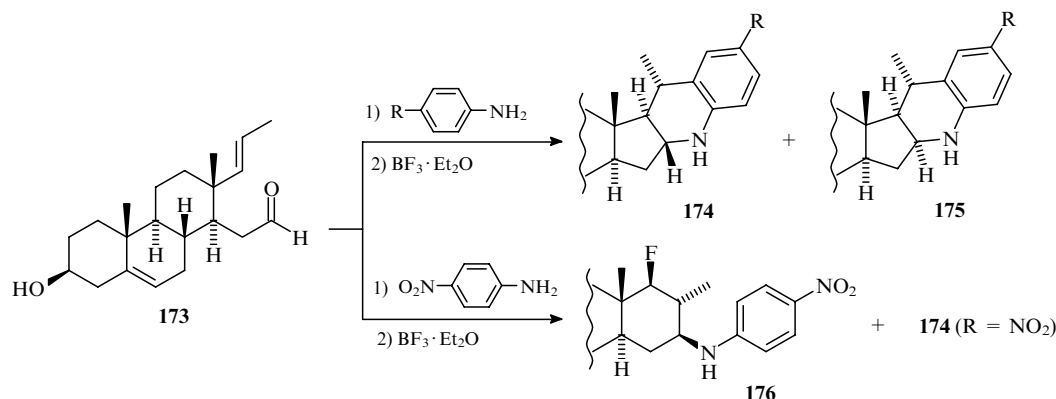
При взаимодействии 3 β -гидроксиандрост-5-ен-17-онов **1b**, **5** с *o*-аминобензальдегидом образуются хинолины **171** с выходом 90%. Использование в этой реакции изатина приводит к хинолинкарбоновым кислотам **172**.¹²⁸



R = H, Ac.

D-Секостероид **173** реагирует с *para*-замещенными анилинами в дихлорметане в инертной атмосфере. Последующая обработка полученных стероидных арилиминиевых солей BF₃·Et₂O приводит к соответствующим тетрагидрохинолиновым производным **174**, **175** и D-гомостероиду **176** (схема 9).^{129–131} При этом природа заместителя в анилиновом компоненте оказывает влияние на стереоселективность реакции. Так, в случае незамещенного анилина, *n*-анизидина и *n*-броманилина получают тетрагидрохинолиновые производные в виде смеси *транс*(16 α ,17 β)- (**174**) и *цис*(16 β ,17 β)- изомеров (**175**) с соотношением от 3.8:1 до 6.7:1 и общим выходом 90%. Если в реакции используют *n*-нитроанилин, то

Схема 9



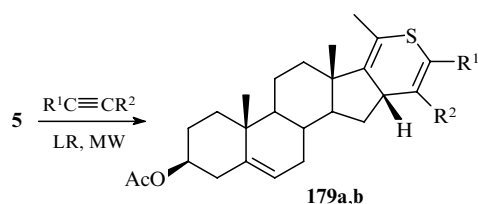
образуются *транс*-изомер **174** и 17 α -фтор-17 α -метил-D-гомоандростен **176** в соотношении 5.9:1 с общим выходом 85%.¹²⁹

образуются [17,16 α -e]- (**181a–e**) и [17,16 β -e]-изомеры (**182a–e**) дигидрооксазинов в соотношении 2:1 с выходом 82–94%.¹³⁴

5. Синтез стероидных пиранов и тиопиранов

Кипячение АДП (**5**) с P_4S_{10} в сухом бензоле приводит к бисаддукту **177**. Последний реагирует с алкинами в кипящем толуоле с образованием соответствующих стероидных [17,16-с]пиранов **178a–g** (схема 10).¹³²

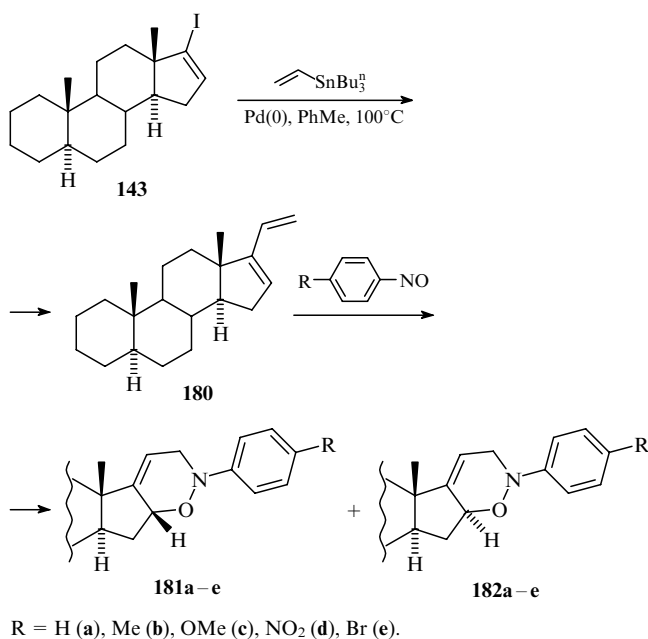
При микроволновом облучении смеси АДП (**5**), реагента Лавессона (LR) и алкинов в течение 10–12 мин получаются стероидные [17,16-с]тиопираны **179a,b** с выходом 93–95%.¹³³



$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ (a); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ (b).

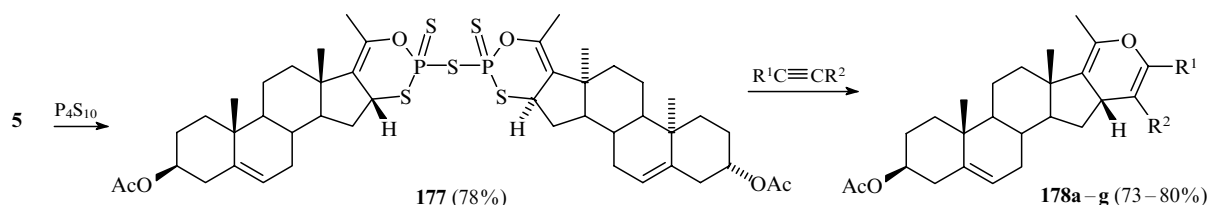
6. Синтез стероидных дигидро-1,2-оксазинов и дигидро-1,3-оксазин-2-онов

Как было упомянуто выше, взаимодействие 17-иодандрост-16-ена (**143**) с три-*n*-бутилвиноловом в толуоле в инертной атмосфере в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ приводит к соответствующему диену. При нагревании диена **180** с диенофилами (незамещенным и *пара*-замещенными нитробензолами)

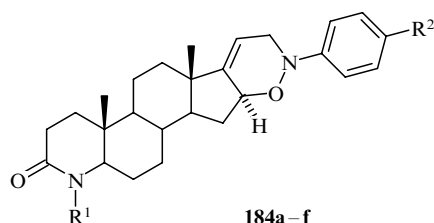
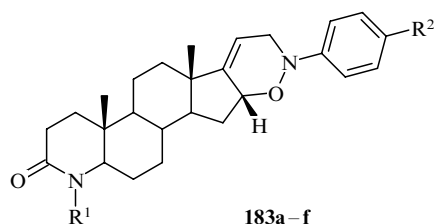


Аналогично из диенов **138a,b**, полученных из 17-иод-4-азаандрост-16-ен-3-она (**139a**) и 17-иод-4-метил-4-азаандрост-16-ен-3-она (**139b**), и нитробензолов синтезированы изомерные дигидрооксазины **183a–f** и **184a–f**.¹³⁴

Схема 10

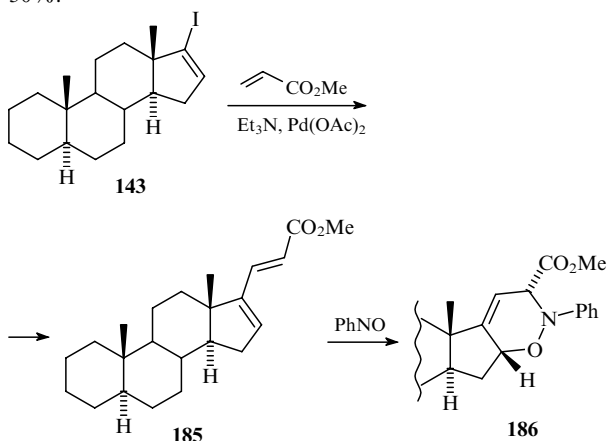


$\text{R}^1 = \text{H}; \text{R}^2 = \text{Bu}^n$ (a), Ph (b), CO_2Me (c), CO_2Et (d); $\text{R}^1 = \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ (e), CO_2Et (f); $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ (g).

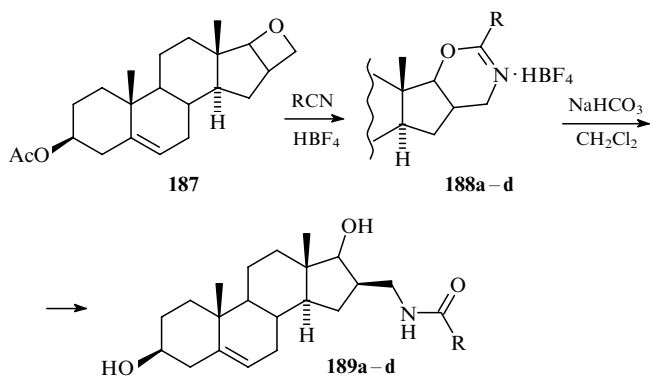


$R^1 = R^2 = H$ (a); $R^1 = Me$; $R^2 = H$ (b), Me (c), OMe (d), NO_2 (e), Br (f).

При нагревании алкенилиодида **143** с метилакрилатом в ДМФА в присутствии Et_3N и $Pd(OAc)_2$ образуется 21-метоксикарбонилпрегна-16,20-диен **185**, который без выделения вводят в реакцию циклоприсоединения с нитрозобензолом. При этом получают [17,16 α -c]дигидрооксазин **186** с выходом 30%.¹³⁴



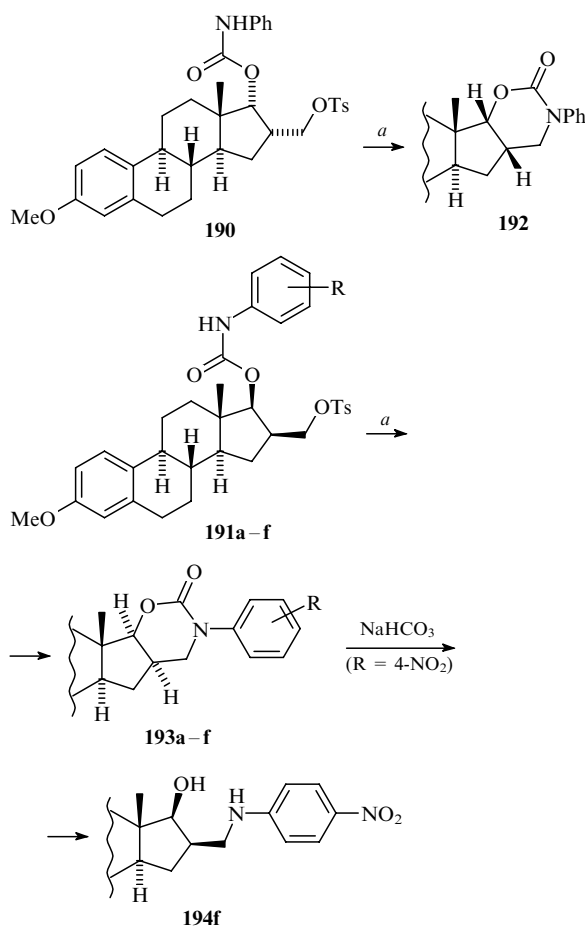
Реакция стероидного оксетана **187** с нитрилами в эфире в присутствии эквимолярного количества комплекса $HBF_4 \cdot Et_2O$ приводит к фтороборатам соответствующих [17 β ,16 β -e]дигидро-1,3-оксазинов **188a–d** (выход 90–98%). При обработке последних водным раствором $NaHCO_3$ в



$R = Me$ (a), cyclo- C_6H_{11} (b), Ph (c), 4-Me- C_6H_4 (d).

CH_2Cl_2 получают соответствующие основания, которые легко превращаются в производные 16 β -*N*-аминаметиландрост-5-ен-3 β -ола **189a–d**.^{135, 136}

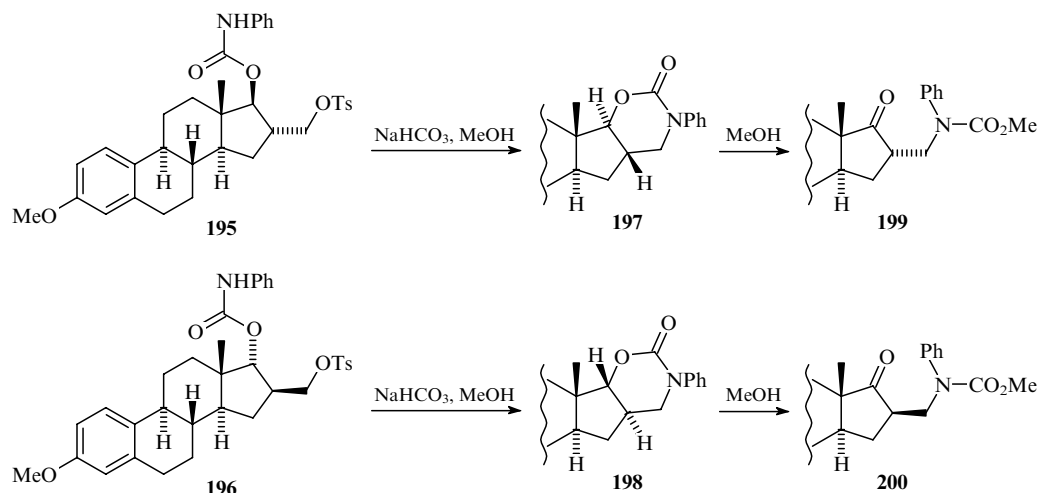
Исследована циклизация стереоизомерных 3-метокси-16-*n*-толилсульфонилоксиметил-17-(*N*-фенилкарбамоилокси)-эстра-1,3,5(10)-триенов в условиях щелочного гидролиза.¹³⁷ Так, при кипячении 16 α ,17 α -изомера **190** или 16 β ,17 β -изомеров **191a–f** в метаноле в присутствии $NaHCO_3$ получают соответствующие производные *N*-фенилтетрагидрооксазин-2-онов **192** (выход 95%) или **193a–f** (выходы 60–95%). *cis*-Изомеры оксазинов **192**, **193a–e** довольно устойчивы и не подвергаются раскрытию гетероцикла даже при длительном кипячении. Исключение составляет *N*-нитрофенилпроизводное **193f**, в котором в условиях сольволиза при большом избытке $NaHCO_3$ оксазиновый цикл раскрывается, и образуется 3-метокси-16 β -(*N*-4-нитрофенил)аминометилэстра-1,3,5(10)-триен-17-ол (**194f**).



$\alpha - NaHCO_3$, MeOH; $R = 4-F$ (a), 4-Cl (b), 4-Me (c), 4-OMe (d), 3-OMe (e), 4- NO_2 (f).

Аналогичная обработка соединения **195** или его 16 β ,17 α -изомера **196** метанольным раствором бикарбоната натрия приводит к производным *N*-фенилтетрагидрооксазин-2-она **197** (выход 98%) или **198** (выход 87%). Однако *trans*-изомеры оксазинов **197** и **198** менее устойчивы и в условиях сольволиза образуют соответствующие 3-метокси-16-(*N*-фенил-*N*-метоксикарбониламинометил)эстра-1,3,5(10)-триен-17-олы **199** и **200** (схема 11).¹³⁷

Схема 11



7. Биологическая активность стероидов с конденсированными шестичленными гетероциклами

Среди стероидов, аннелированных в положениях 16, 17 шестичленными азосодержащими гетероциклами, обнаружены соединения с различными фармакологическими свойствами.^{4, 62, 64, 119, 120, 138–140}

Пиридины и пиридоны ряда андростана проявляют противовоспалительную активность при токсичности ниже токсичности преднизолонa,⁷ а также обладают антиандрогенным, болеутоляющим и антимикробным действием.^{138, 139} Пиримидиноандростаны показывают антибактериальную активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий⁴ и являются потенциальными ингибиторами ароматазы.⁶² Для пиридазинов ряда андростана обнаружена контрацептивная и антиостеопорозная активность.¹⁴⁰ Такие соединения были испытаны *in vitro* в сравнении с ампициллином на антимикробную активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий.¹¹⁹

Пиримидины ряда эстрона используют для регулирования содержания холестерина в крови при гиперхолестеринемии.¹²⁰

* * *

Таким образом, в обзоре представлены опубликованные в литературе примеры синтеза стероидов ряда эстрона, андростана и прегнана с конденсированными гетероциклами в положениях 16 и 17. Приведенные данные по биологической активности таких стероидов показывают перспективность поиска среди них новых лекарственных препаратов.

Литература

1. F. Zeelen. *Medicinal Chemistry of Steroids*. Elsevier, Amsterdam; Oxford; New York; Tokyo, 1990
2. А.А.Ахрем, Ю.А.Титов. *Успехи химии*, **36**, 745 (1967) [*Russ. Chem. Rev.*, **36**, 311 (1967)]
3. А.В.Камерницкий, А.М.Турта. *Heterocycles*, **7**, 547 (1977)
4. М.М.Абделхалим, М.М.Т.Эл-Сайди, С.Т.Рабие, Г.А.Элмегеед. *Steroids*, **72**, 459 (2007)
5. М.И.Мерлани, Е.Р.Камертелидзе, К.Пападопулос, Н.И.Меньшова. *Биорг. химия*, **30**, 552 (2004)
6. А.М.Давидар, М.А.Метвалли, Ф.М.Абдел-Галил, М.А.Бергхот. *Indian J. Chem., Sect. B*, **24**, 1124 (1985)
7. А.-Г.Е.Амр, М.М.Абдулла. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 4341 (2006)
8. R.E.Schaub, J.H.van den Hende, M.J.Weiss. *J. Org. Chem.*, **30**, 2234 (1965)
9. H.Hirschmann. *J. Biol. Chem.*, **150**, 363 (1943)
10. A.Wettstein, K.Miescher. *Helv. Chim. Acta*, **26**, 631 (1943)
11. L.S.Chagonda, B.A.Marples. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 875 (1988)
12. J.E.Bridgeman, C.E.Butchers, E.R.H.Jones, A.Kasal, G.D.Meakins, D.Woodgate. *J. Chem. Soc. C*, 244 (1970)
13. F.B.Hirschmann, H.Hirschmann. *J. Org. Chem.*, **38**, 1270 (1973)
14. А.-Г.Е.Амр, N.A.Abdel-Latif, M.M.Abdalla. *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 373 (2006)
15. A.U.Siddiqui, A.H.Siddiqui, T.S.Ramaiah. *J. Indian Chem. Soc.*, **71**, 107 (1994)
16. А.Е.Е.Амр, М.М.Абдулла. *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 129 (2002)
17. W.Barbieri, A.Consonni, R.Sciaky. *J. Org. Chem.*, **33**, 3544 (1968)
18. K.R.Rapole, A.H.Siddiqui, B.Dayal, A.K.Batta, S.J.Rao, F.Kumar, G.Salen. *Synth. Commun.*, **26**, 3511 (1996)
19. M.Stefanović, I.V.Mićović, D.Jeremić, D.Miljković. *Tetrahedron*, **26**, 2609 (1970)
20. G.Vasuki, V.Parthasarathi, K.Ramamurthi, D.P.Jindal, S.Dubey. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **57**, 1062 (2001)
21. R.Hema, V.Parthasarathi, S.Thamotharan, S.Dubey, D.P.Jindal. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **59**, o213 (2003)
22. S.Thamotharan, V.Parthasarathi, R.Gupta, S.Guleria, D.P.Jindal, A.Linden. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **60**, o75 (2004)
23. S.Dubey, D.P.Jindal, P.Piplani. *Indian J. Chem., Sect. B*, **44**, 2126 (2005)
24. Y.A.Maklad, M.M.Nosseir. *Sci. Pharm.*, **68**, 141 (2000)
25. K.Brückner, K.Irmscher, F.V.Werder, K.-H.Bork, H.Metz. *Chem. Ber.*, **94**, 2897 (1961)
26. А.В.Камерницкий, Н.С.Павлова-Гришина, А.В.Скорова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1136 (1980)
27. J.-B.Cazaux, R.Jacquier, G.Maury. *Tetrahedron Lett.*, **12**, 41 (1971)
28. B.Green, B.L.Jensen, P.L.Lalan. *Tetrahedron*, **34**, 1633 (1978)
29. И.В.Заварзин, А.В.Камерницкий, В.В.Черткова, Е.И.Чернобурова, В.Н.Яровенко, М.М.Крайускин, В.В.Качала. *ARKIVOC*, (iv), 62 (2008)
30. В.В.Черткова. Дис. канд. хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2009
31. А.В.Камерницкий, Е.И.Чернобурова, В.В.Черткова, В.Н.Яровенко, И.В.Заварзин, М.М.Крайускин. *Биорг. химия*, **33**, 337 (2007)
32. А.В.Камерницкий, Е.И.Чернобурова, В.В.Черткова, В.Н.Яровенко, И.В.Заварзин, М.М.Крайускин. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2038 (2006)

33. H.L.Slates, N.L.Wendler. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5472 (1959)
34. B.Green, K.Sheu. *Steroids*, **59**, 479 (1994)
35. G.P.Mueller, B.Riegel. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3686 (1954)
36. J.A.Moore, W.F.Holton, E.L.Wittl. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 390 (1962)
37. L.Ruzicka, P.A.Plattner, H.Heusser, J.Pataki. *Helv. Chim. Acta*, **29**, 936 (1946)
38. P.Bladon, D.R.Rae, A.D.Tait. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1468 (1974)
39. И.С.Левина, Л.Е.Куликова, Е.В.Шулишов, И.П.Клименко, А.В.Камерницкий, Ю.В.Томилов. *Изв. АН. Сер. хим.*, 2040 (2006)
40. А.В.Камерницкий, Т.Н.Галахова, И.С.Левина, Б.С.Эльянов. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2374 (1977)
41. D.N.Kirk, M.L.S.Melo. *Steroids*, **34**, 683 (1979)
42. J.Wölfling, A.Magyar, G.Schneider. *Monatsh. Chem.*, **134**, 1387 (2003)
43. E.Frank, Z.Mucsi, I.Zupko, B.Rethy, G.Falkay, G.Schneider, J.Wölfling. *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 3894 (2009)
44. E.Frank, Z.Kardos, J.Wölfling, G.Schneider. *Synlett*, 1311 (2007)
45. J.Wölfling, E.Mernyak, P.Forgo, G.Schneider. *Steroids*, **68**, 451 (2003)
46. G.Schneider, L.Hackler, J.Wölfling, S.Bottka, P.Sohar. *Liebigs Ann. Chem.*, 263 (1989)
47. J.Wölfling, E.Mernyak, E.Frank, G.Falkay, A.Marki, R.Minorics, G.Schneider. *Steroids*, **68**, 277 (2003)
48. E.Frank, J.Wölfling, B.Aukszi, V.König, T.R.Schneider, G.Schneider. *Tetrahedron*, **58**, 6843 (2002)
49. A.Szajli, J.Wölfling. *Monatsh. Chem.*, **137**, 1431 (2006)
50. T.Yamauchi, J.A.Moore. *J. Org. Chem.*, **31**, 42 (1966)
51. D.S.Fischer, G.M.Allan, C.Bubert, N.Vicker, A.Smith, H.J.Tutill, A.Purohit, L.Wood, G.Packham, M.F.Mahon, M.J.Reed, B.V.L.Potter. *J. Med. Chem.*, **48**, 5749 (2005)
52. G.M.Allan, H.R.Lawrence, J.Cornet, C.Bubert, D.S.Fischer, N.Vicker, A.Smith, H.J.Tutill, A.Purohit, J.M.Day, M.F.Mahon, M.J.Reed, B.V.L.Potter. *J. Med. Chem.*, **49**, 1325 (2006)
53. N.Vicker, H.R.Lawrence, G.M.Allan, C.Bubert, A.Smith, H.J.Tutill, A.Purohit, J.M.Day, M.F.Mahon, M.J.Reed, B.V.L.Potter. *ChemMedChem*, **1**, 464 (2006)
54. T.L.Fevig, M.K.Mao, J.A.Kazenellenbogen. *Steroids*, **51**, 471 (1988)
55. G.Schneider, I.Vincze, A.Vass, P.Sohar. *Liebigs Ann. Chem.*, 267 (1988)
56. K.Yoshioka, G.Goto, H.Mabuchi, K.Hiraga, T.Miki. *Chem. Pharm. Bull.*, **23**, 3203 (1975)
57. M.Harnik, E.Hürzeler, E.V.Jensen. *Tetrahedron*, **23**, 335 (1967)
58. F.Sweet, J.Boyd, O.Medina, L.Konderski, G.L.Murdock. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **180**, 1057 (1991)
59. C.H.Robinson, N.F.Bruce, E.P.Oliveto. *J. Med. Chem.*, **6**, 793 (1963)
60. A.H.Siddiqui, Y.Satyanarayana, M.Srinivas, K.Rajeshwar. *J. Indian Chem. Soc.*, **69**, 846 (1992)
61. Y.Tominaga. *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 1167 (1989)
62. D.G.Rivera, K.Peseke, I.Jomarron, A.Montero, R.Molina, F.Coll. *Molecules*, **8**, 444 (2003)
63. R.K.Dieter. *Tetrahedron*, **42**, 3029 (1986)
64. W.S.Laitonjam, T.S.Rajkumar, B.S.Chingakham. *Steroids*, **67**, 203 (2002)
65. J.R.Suresh, O.Barun, H.Ila, H.Junjappa. *Tetrahedron*, **56**, 8153 (2000)
66. V.Myrbohm, H.Ila, H.Junjappa. *J. Org. Chem.*, **48**, 5327 (1983)
67. S.M.S.Chauhan, H.Junjappa. *Tetrahedron*, **32**, 1779 (1976)
68. G.H.Posner, D.J.Brunelle. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 907 (1973)
69. S.Kobayashi, T.Mukaiyama. *Chem. Lett.*, **12**, 1425 (1974)
70. A.K.Gupta, Y.K.Mallik, P.Balaram, I.Hiriyakkanavar, J.Hiriyakkanavar. *Synthesis*, 841 (1995)
71. A.U.Siddiqui, V.U.Maheshwar Rao, M.Maimirani, A.H.Siddiqui. *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, 353 (1995)
72. G.A.Elmegeed. *Egypt. J. Chem.*, **47**, 579 (2004)
73. R.C.Boruah, S.Ahmed, U.Sharma, J.S.Sandhu. *Indian J. Chem., Sect. B*, **38**, 274 (1999)
74. A.Saikia, M.G.Barthakur, M.Borthakur, C.J.Saikia, U.Bora, R.C.Boruah. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 43 (2006)
75. K.Morita, S.Noguchi, K.Hiraga, T.Kishi, H.Nawa, T.Miki. *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 144 (1963)
76. Г.И.Жунгитет, Г.Н.Дорофеев. *Успехи химии*, **36**, 48 (1967) [*Russ. Chem. Rev.*, **36**, 24 (1967)]
77. D.Barton, W.D.Ollis. *Comprehensive Organic Chemistry*. Pergamon Press, Oxford, 1978
78. А.В.Камерницкий, Н.С.Павлова-Гришина, А.В.Скорова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1353 (1976)
79. А.А.Ахрем, А.В.Камерницкий, А.В.Скорова. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 654 (1970)
80. R.E.Marker. *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2395 (1947)
81. N.K.Girdhar, A.Faruk, K.A.Suri, M.P.S.Ishar. *Indian J. Chem., Sect. B*, **46**, 192 (2007)
82. S.G.Levine, M.E.Wall. *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 2826 (1959)
83. А.А.Ахрем, А.В.Камерницкий, А.В.Скорова, А.В.Дубровский. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2807 (1968)
84. А.А.Ахрем, А.В.Камерницкий, Н.С.Павлова-Гришина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2546 (1971)
85. А.И.Терехина, Г.И.Грицина, А.В.Камерницкий, Л.И.Лисицина, Н.Н.Нещадим, Н.С.Павлова-Гришина, А.В.Скорова. *Хим.-фарм. журн.*, **10** (9), 31 (1976)
86. А.А.Ахрем, А.В.Камерницкий, А.В.Скорова, Н.С.Павлова-Гришина. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 901 (1973)
87. S.V.Kessar, A.L.Rampal. *Tetrahedron*, **24**, 887 (1968)
88. И.В.Заварзин. Дис. д-ра хим. наук. ИОХ РАН, Москва, 2009
89. I.V.Zavarzin, A.V.Kamernitsky, V.V.Chertkova, E.I.Chernoburova, V.N.Yarovenko, M.M.Krayuskin. In *The 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. (Abstracts of Papers)*. Moscow, 2008. P. 80
90. А.В.Камерницкий, Е.И.Чернобутова, В.В.Черткова, В.Н.Яровенко, И.В.Заварзин, М.М.Краюшкин, А.К.Голенищев. В кн. *Научная конференция «Органическая химия для медицины». (Сборник тезисов)*. Черноголовка, 2008. С. 115
91. E.Toja, U.Guzzi. *Farmaco Ed. Sci.*, **29**, 727 (1974)
92. H.Inano, B.-I.Tamaoki. *Eur. J. Biochem.*, **129**, 691 (1983)
93. P.Catsoulacos, E.Souli. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **10**, 2313 (1975)
94. P.Catsoulacos, E.Souli. *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 87 (1974)
95. M.N.Huffman, M.H.Lott. *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4038 (1954)
96. P.Catsoulacos, N.Kyriakidis. *J. Heterocycl. Chem.*, **12**, 1313 (1975)
97. R.Gupta, D.Pathak, D.P.Jindal. *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 241 (1996)
98. J.-C.Jung, E.B.Watkins, M.A.Avery. *Heterocycles*, **65**, 77 (2005)
99. E.Bansal, V.K.Srivastava, A.Kumar. *Eur. J. Med. Chem.*, **36**, 81 (2001)
100. E.Palaska, M.Aytemir, T.T.Uzbay, D.Erol. *Eur. J. Med. Chem.*, **36**, 539 (2001)
101. A.E.-G.E.-S.Amr, N.A.Abdel-Latif, M.M.Abdalla. *Acta Pharm.*, **56**, 203 (2006)
102. М.Х.Джафаров, А.В.Камерницкий, Е.И.Чернобутова, В.В.Черткова, В.Н.Яровенко, И.В.Заварзин, М.М.Краюшкин. *Рос. иммунол. журн.*, **2** (11), 192 (2008)
103. М.Х.Джафаров, С.Ю.Зайцев, М.Н.Мирзаев, Т.И.Мельницкая, А.В.Камерницкий, В.В.Черткова, И.В.Заварзин, Е.И.Чернобутова. В кн. *Достижения супра-молекулярной химии и биохимии в ветеринарии и зоотехнике. (Сборник тезисов международной научно-практической конференции)*. Москва, 2008. С. 65

104. М.Х.Джафаров, С.Ю.Зайцев, М.Н.Мирзаев, Т.И.Мельницкая, А.В.Камерницкий, В.В.Черткова, И.В.Заварзин, Е.И.Чернобутова, В.Н.Яровенко, М.М.Краюшкин. В кн. *Актуальные проблемы ветеринарной биологии. (Сборник научных трудов)*. ФГОУ ВПО МГАВМиБ, Москва, 2009. С. 62
105. М.Х.Джафаров, С.Ю.Зайцев, М.Н.Мирзаев, Т.И.Мельницкая, А.В.Камерницкий, В.В.Черткова, И.В.Заварзин, Е.И.Чернобутова, В.Н.Яровенко, М.М.Краюшкин. В кн. *Актуальные проблемы ветеринарной биологии. (Сборник научных трудов)*. ФГОУ ВПО МГАВМиБ, Москва, 2009. С. 3
106. T.Kwon, A.S.Heiman, E.T.Oriaku, K.Yoon, H.I.Lee. *J. Med. Chem.*, **38**, 1048 (1995)
107. Ю.А.Шаранин, В.П.Литвинов, Г.В.Клокол, В.С.Богданов, А.В.Камерницкий. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 1656 (1986)
108. U.Sharma, S.Ahmed, R.C.Boruah. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3493 (2000)
109. Ю.А.Шаранин, В.К.Пономаренков, А.М.Шестопапов. *Журн. орг. химии*, **18**, 630 (1982)
110. А.М.Шестопапов, В.К.Промоненков, Ю.А.Шаранин, Л.А.Родиновская, С.Ю.Шаранин. *Журн. орг. химии*, **20**, 1517 (1984)
111. V.P.Litvinov, V.Yu.Mortikov, Yu.A.Sharanin, A.M.Shestopalov. *Synthesis*, 98 (1985)
112. Г.В.Клокол, Ю.А.Шаранин, В.К.Промоненков, В.П.Литвинов, В.С.Богданов, В.Н.Нестеров, В.Е.Шкловер, Ю.Т.Стручков, А.В.Камерницкий. *Журн. орг. химии*, **25**, 1788 (1989)
113. Ю.А.Шаранин, Г.В.Клокол. *Химия гетероцикл. соединений*, 943 (1988)
114. Ю.А.Шаранин, Г.В.Клокол. *Химия природ. соединений*, 138 (1988)
115. N.Catozzi, W.J.Bromley, P.Wasnaire, M.Gibson, R.J.K.Taylor. *Synlett*, 2217 (2007)
116. J.Yoshizawa, M.Tomoeda. *J. Chem. Soc. C*, 1741 (1971)
117. M.Tomoeda, J.Yoshizawa. *Tetrahedron Lett.*, **8**, 975 (1967)
118. R.Skoda-Foeldes, L.Kollar. *Synthesis*, 2939 (2006)
119. N.R.Mohamed, M.M.Abel Halim, W.A.Gad, M.F.Zaid. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **182**, 551 (2007)
120. P.Forgo, I.Vincze. *Steroids*, **67**, 756 (2002)
121. J.S.Bajwa, P.J.Sykes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1019 (1980)
122. J.S.Bajwa, P.J.Sykes. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1618 (1978)
123. T.Matsumoto, M.Watanabe, S.Mataka, T.Thiemann. *Steroids*, **68**, 751 (2003)
124. J.Romo, L.Rodriguez-Hahn, M.Jimenez. *Can. J. Chem.*, **46**, 2807 (1968)
125. P.S.Baran, R.A.Shenvi, S.A.Nguyen. *Heterocycles*, **70**, 581 (2006)
126. R.M.Cresswell, H.K.Maurer, T.Strauss, G.B.Brown. *J. Org. Chem.*, **30**, 408 (1965)
127. C.Wang, H.Xu, Z.Xie, X.Wang, Z.Zhang, Q.Sun. *Steroids*, **75**, 1033 (2010)
128. A.Hassner, M.J.Haddadin. *J. Org. Chem.*, **27**, 1911 (1962)
129. A.Magyar, J.Wölfling, M.Kubas, J.A.G.Seijo, M.Sevvana, R.Herbst-Irmer, P.Forgo, G.Schneider. *Steroids*, **69**, 301 (2004)
130. J.Wölfling, E.Frank, G.Schneider, L.F.Tietze. *Eur. J. Org. Chem.*, 3013 (1999)
131. J.Wölfling, E.Frank, G.Schneider, M.T.Bes, L.F.Tietze. *Synlett*, 1205 (1998)
132. A.Chetia, A.Saikia, C.J.Saikia, R.C.Boruah. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2741 (2003)
133. M.G.Barthakur, A.Chetia, R.C.Boruah. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4925 (2006)
134. R.Skoda-Földes, K.Vandor, L.Kollar, J.Horvath, Z.Tuba. *J. Org. Chem.*, **64**, 5921 (1999)
135. G.Schneider, L.Hackler, P.Sohar. *Tetrahedron Lett.*, **22**, 341 (1981)
136. G.Schneider, L.Hackler, P.Sohar. *Tetrahedron*, **41**, 3377 (1985)
137. L.Hackler, G.Schneider, P.Sohar. *Tetrahedron*, **48**, 9305 (1992)
138. A.-G.E.Amr. *Z. Naturforsch., B*, **60**, 990 (2005)
139. A.Attia, O.I.Abbel-Salam, A.-G.E.Amr. *Egypt. J. Chem.*, **43**, 297 (2000)
140. Пат. 0869132 Европа; *Chem. Abstr.*, **129**, 2760957 (1998)

STERIODS WITH FUSED HETEROCYCLES AT THE 16-, 17-POSITIONS OF RING D

I.V.Zavarzin, V.V.Chertkova, I.S.Levina, E.I.Chernoburova

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences

47, Leninskii prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(499)135–5328

The examples of the synthesis of modified steroids annelated at the 16-, 17-positions by five- and six-membered heterocycles are considered. The biological activity profiles of these compounds as important secondary metabolites are described.

Bibliography — 140 references.

Received 2nd July 2010