

УДК 547.92

АЛКИЛСТЕРОИДЫ

А. А. Ахрем, Т. В. Илюхина и Ю. А. Титов

Алкилстероиды — важный класс стероидных соединений, содержащих дополнительные, по сравнению с природными гормонами, алкильные группы. Введение алкильных групп вызывает повышение физиологической активности и сужение спектра биологического действия стероидов. Помимо этого алкилстероиды представляют интерес для стереохимии реакций, протекающих с участием конденсированных алициклических систем. В статье рассмотрены методы непосредственного введения алкильных групп, основанные на реакциях стероидных кетонов и α -окисей.

Библиография — 255 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	1852
2. Алкилирование стероидных кетонов	1853
3. Реакции стероидных кетонов с металлоорганическими соединениями	1857
4. Сопряженное присоединение гриньяровских реагентов к непредельным стероидным кетонам	1861
5. Присоединение диазометана к стероидным кетонам	1862
6. Раскрытие стероидных α -окисей реактивами Гриньяра	1865
7. Одновременное введение двух алкильных заместителей	1868

1. Введение

Одним из основных направлений структурной модификации стероидных соединений является введение в их молекулы добавочных алкильных групп (преимущественно метильных). Образующиеся при этом алкилстероиды имеют в ряде случаев повышенную по сравнению с исходными соединениями физиологическую активность. Еще более интересным является тот факт, что введение алкильных групп изменяет соотношение между различными видами физиологической активности, позволяя получить соединения с узконаправленным действием. В медицинской практике нашли применение многие алкилстероиды — анаболик дианабол (17 α -метильная группа), противовоспалительное средство дексаметазон (16 α -метильная группа), антиовуляторные агенты диметистерон и мед-роксипрогестерон (6 α -метильная группа) и т. д. Влияние метильных групп на некоторые виды физиологической активности стероидов отражено в табл. 1.

Изучение алкилстероидов внесло значительный вклад как в стереохимию реакций, протекающих с участием конденсированных алициклических систем, так и в синтетическую органическую химию. Между тем последний имеющийся в литературе обзор по алкилстероидам¹ относится к 1960 г. и в значительной мере устарел. Большое количество исследований, в которых осуществлен синтез алкилстероидов (более 1500) заставило ограничить рамки данного обзора, в который включены только методы непосредственного введения алкильных групп при реакциях со стероидными кетонами и α -окисями. Многочисленные методы прямого синтеза алкилстероидов, при которых в молекулу вначале вводятся кислород- или азотсодержащие, а также непредельные углеродные замести-

ТАБЛИЦА 1

Влияние метильных групп на физиологическую активность стероидов (+ увеличение активности, — уменьшение активности, \pm активность без изменений)²

Вид активности	Положение метильной группы										
	1a	2a	4	6a	7a	9a	11a	16a	16 β	17a	21
Адрогенная	+	—	—	—	+		—		—	\pm	
Анаболическая	+	—	+	\pm	+		—			\pm	
Гестагенная		\pm	—	+				\pm	—	+	—
Глюкокортикоидная	—	+	—	+	—	—	—	+	+	—	\pm
Минералокортикоидная**	—	+	—	\pm		—	—	—	—	—	—
Антивоспалительная		+	—	+	—	—	—	+	+	\pm	+

* Отложение гликогена в печени.

** Задержка ионов Na⁺.

тели, в дальнейшем трансформируемые в алкильные группы (реакции формилирования, цианирования, реакции с карбенами, реакции Виттига, Манниха и др.) в обзоре не рассматриваются. Границы применимости различных методов синтеза алкилстероидов характеризуются данными табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

Синтетическое использование различных методов синтеза алкилстероидов (по данным разделов 2—7)

Метод синтеза	Положение вводимой алкильной группы																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	16	17	20	21			
Алкилирование кетонов		+		+	+	+	+	+	+			+		+	+		+			
Реакция кетонов с металлоорганическими соединениями	+	+	+	+		+	+				+	+	+		+	+				
Сопряженное присоединение гриньяровских реагентов	+			+	+		+		+					+		+				
Реакция диазометана с кетонами	+			+										+	+	+	+			
Раскрытие α -окисей реактивами Гриньяра				+	+	+			+			+	+	+						

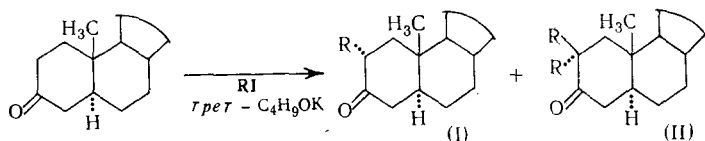
2. Алкилирование стероидных кетонов

К этому разделу относятся два вида алкилирования — непосредственное алкилирование предельных и непредельных кетонов, обычно проводимое действием иодистых алкилов в щелочной среде, и восстановительное алкилирование непредельных кетонов. В последнем случае из сопряженного непредельного кетона при действии лития в жидком аммиаке образуется енолят, последующая обработка которого иодистым алкилом приводит к предельному алкил-кетону. К этому виду алкилирования близки методы введения алкильной группы в α -бромкетоны при совместном воздействии реактивов Гриньяра и галоидных алкилов, а также в непредельные кетоны при обработке галоидными алкилами полупродуктов сопряженного присоединения гриньяровских реагентов (см. разд. 4).

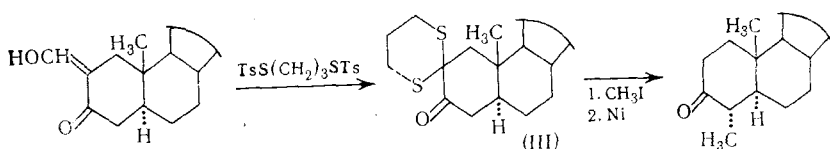
В непосредственном алкилировании участвует енольная форма стероидного кетона, и поэтому направление алкилирования кетона определяется направлением его енолизации. Щелочные условия реакции способствуют образованию наиболее устойчивых изомеров. В соответствии

с этим 3-кето-5 α ,10 β - и 3-кето-5 β ,10 α -стероиды алкилируются преимущественно по C₂, а 3-кето-5 β ,10 β - и 3-кето-5 α ,10 α -стероиды^{3,4} по C₄. По C₂ алкилируются также стероидные 1,3-дикетоны⁵.

Алкилирование 3-кето-5 α -стероидов всегда приводит к смеси 2 α -моноалкил-(I) и 2,2-диалкилстероидов (II), соотношение которых зависит от условий реакции. Дальнейшее алкилирование по C₄ либо вообще не происходит, либо протекает с очень малым выходом⁶⁻⁹:



При необходимости селективно получить 2 α -алкилстероид (I) алкилирование проводят с формильными или оксалильными производными исходного кетона, защищающими его от введения второй алкильной группы^{6,10}. Если целевым продуктом является 4-алкилстероид, становится необходимым полное экранирование положения 2. Одним из возможных методов этого является образование циклического тиокетала (III) при реакции ди-*p*-толуолсульфоната пропан-1,3-дитиола с 2-оксиметиленовыми производными. Последующее алкилирование дает смесь 4-метилпроизводных, которые легко отщепляют защитную группировку при десульфурировании никелем Ренея с образованием соответствующих 4 α -метилстероидов¹¹⁻¹³:

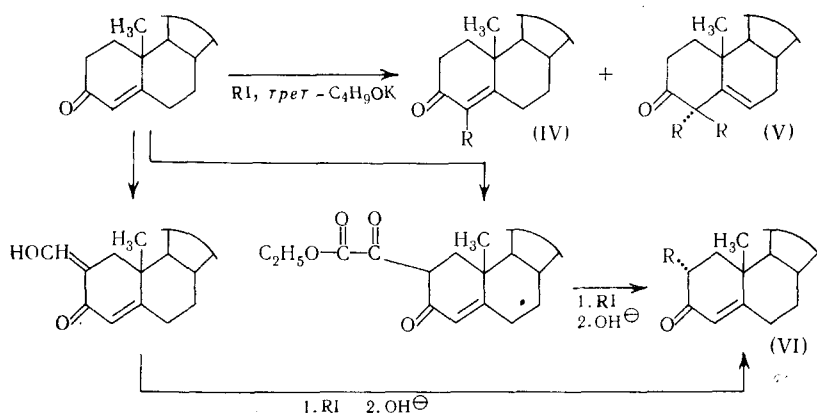


Введение в 3-кето-5 α -стероиды Δ^7 -связи резко изменяет направление алкилирования в сторону образования 4-метилпроизводных¹⁴⁻¹⁶. Такого изменения не происходит при введении Δ^6 -связи¹⁷, а также у В-норстероидов¹⁸ и Δ^7 -5 β ,10 α -стероидов¹⁹; все эти соединения алкилируются аналогично нормальному ряду.

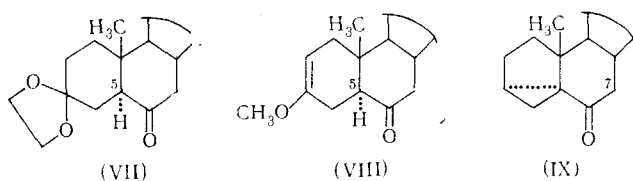
Наиболее детальному изучению подвергалось алкилирование 3-кето- Δ^4 -стероидов, продукты которого обычно представляют собой смесь 4-алкил-(IV) и 4,4-диалкилпроизводных (V) с резким преобладанием последних^{6,8,20-25}. Для преимущественного образования 4-моноалкилстероидов типа (IV) были разработаны особые условия реакции²⁶⁻³²; даже при этих условиях наличие в молекуле исходного 3-кето- Δ^4 -стероида 6 α -метильной группы приводит к преобладанию в продуктах реакции диалкилпроизводных^{33,34}. Следует отметить, что 3-кето- $\Delta^{4,7}$ -стероиды алкилируются аналогично Δ^4 -3-кетонам, тогда как 3-кето- $\Delta^{4,6}$ -стероиды алкилированию в обычных условиях не подвергаются³⁵. Объяснение такого хода реакции было найдено в сравнительной устойчивости сопряженных анионов, отвечающих последовательным стадиям алкилирования³⁶. Алкилирование 3-кето- Δ^4 -стероидов полиметилендибромидом Вг(CH₂)_{*n*}Вг приводит к 4,4-спироциклоалкилпроизводным³⁷.

Необходимость получения 2-алкилпроизводных 3-кето- Δ^4 -стероидов привела к разработке их синтеза через формильные^{38,39} и оксалильные производные⁴⁰⁻⁴³. При действии щелочей на первичный продукт алкили-

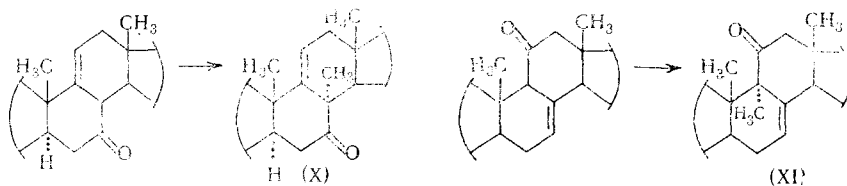
рования активирующие группировки гидролизуются с образованием 2 α -алкилстероидов (VI).



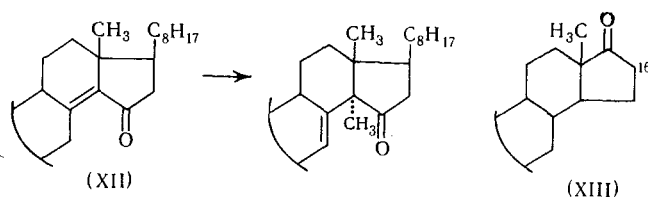
При алкилировании незамещенных по C₅ 6-кетостероидов образуются 5-алкилпроизводные, конфигурация которых зависит от природы заместителей в кольце A. Так, кетон (VII) с диоксолановой группировкой образует соответствующее 5 β -метилпроизводное⁴⁴, тогда как енольный эфир (VIII)-5 α -метилпроизводное⁴⁵. Алкилирование 3 α ,5 α -цикло-6-кетостероидов (IX) приводит к смеси 7 β -метил- и 7,7-диметилпроизводных с преобладанием последнего⁴⁶⁻⁴⁹.



7-Кето- Δ^5 -стероиды, как правило, алкилируются по C₆ с образованием диалкилпроизводных^{50, 51}. Однако введение в молекулу 7-кетостероида $\Delta^{9(11)}$ -связи активирует положение 8, вследствие чего при метилировании таких кетонов образуются 8 α -метилпроизводные (X)^{52, 53}. Подобно этому, при метилировании 11-кето- Δ^7 -стероидов были получены 9 α -метилпроизводные (XI)⁵⁴:

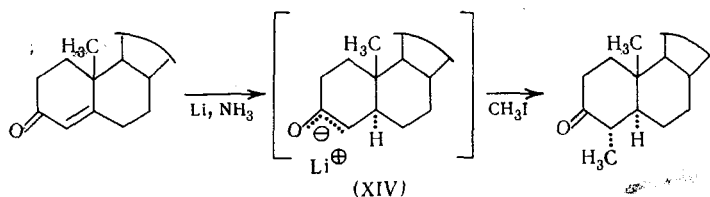


Непосредственное метилирование 15-кето- $\Delta^{8(14)}$ -стероида (XII) в жестких условиях привело к соответствующему 14 α -метилстероиду с переходом двойной связи в Δ^7 -положение^{24, 55, 56}. Структурные аналоги (XII)-A-нор-3-кетостероиды — образуют при алкилировании 5 β -метилпроизводные⁵⁷. Из 17-кетостероидов (XIII) в различных условиях были получены как 16 α -метил-, так и 16 β -метилпроизводные^{29, 58, 59}.

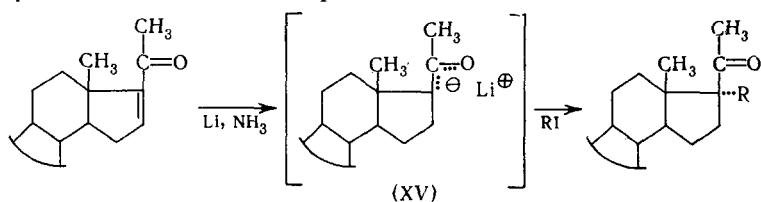


Ангулярное метилирование 18-нор-17-кето и 18-нор-17а-кетостероидов с образованием 13-метилпроизводных является одной из стадий многих полных синтезов стероидных соединений и детально рассмотрено в недавно вышедшей монографии ⁶⁰.

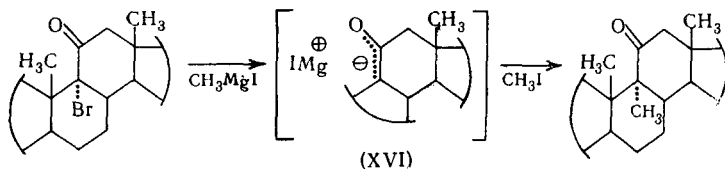
Широкое применение в синтезе алкилстероидов получило за последнее время так называемое «восстановительное алкилирование». Например, действие на 3-кето- Δ^4 -стероиды щелочных или щелочноземельных металлов (Li, Na, Ca, Ba) в жидком аммиаке приводит к аниону (XIV), обработка которого *in situ* иодистым метилом позволяет получить 4 α -метил-5 α -дигидропроизводное ^{61, 62}. Изменение соотношения реагентов приводит к 4,4-диметилпроизводному ⁶³. Аналогично из 3-кето- $\Delta^{1,4}$ -стероидов были получены 2 α -метилпроизводные ⁶⁴, а из 3-кето- $\Delta^{4,6}$ -стероидов — 4,4-диметил- Δ^5 -производные ⁶¹:



Этот метод синтеза особенно часто применяется для введения 17 α -алкильных групп в 20-кето- Δ^{16} -стероиды ряда прегнана. В реакцию вступают также 17 α -бром-, 17 α -окси-, 17 α - и 17 β -ацетоксипроизводные 20-кетостероидов, которые при действии лития в жидком аммиаке образуют промежуточный анион (XV). Побочно в небольшом количестве образуются 17 β -алкил- и 21-алкилстероиды ^{56, 65–68}:



К восстановительному алкилированию близок по механизму метод введения алкильных групп в α -бромстероиды при действии смеси гриньяровского реагента и большого избытка галоидного алкила. Промежуточной стадией здесь также является образование енолят-аниона типа (XVI) с потерей атома брома; последующее метилирование XVI приводит к соответствующему 9 α -метилпроизводному ^{12, 69–71}:



Помимо приведенного на схеме синтеза 9 α -метилпроизводных из 9 α -бром-11-кетостероидов, описано также получение этим методом 12 α -метилстероидов из 12 α -бром-11-кетонов¹². Ту же реакцию удалось провести с енолацетатами 11-кето- и 20-кетостероидов, причем были получены соответственно 9 α , 12 β -диметил- и 17 α -метилпроизводные⁷⁰.

3. Реакции стероидных кетонов с металлоорганическими соединениями

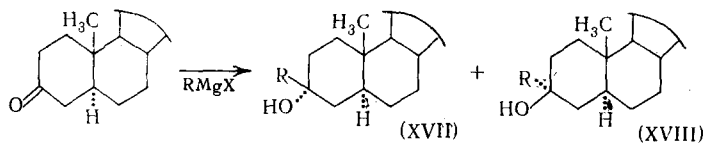
Эта группа реакций наиболее широко используется для введения алкильных групп в стероидные соединения. В последнее время было показано⁷², что этиленкетали 3-, 17- и 20-кетостероидов также реагируют с гриньяровскими реагентами в жестких условиях.

Для реакции металлоорганических соединений с кетостероидами характерна атака с наименее пространственно экранированной стороны. На стереохимию реакции влияют полярные группы в стероиде, а также объем и полярность атакующего реагента. Совместное действие всех этих факторов приводит обычно к образованию смеси продуктов реакции с различной пространственной ориентацией входящей алкильной группы^{73, 74}, с преобладанием изомера с экваториальным алкилом⁷⁴. Работами последних лет на примере 12-, 17- и 17 α -кетостероидов были обнаружены многочисленные отклонения от так называемого «правила атаки с α -стороны»⁷⁵ (противоположной ангулярным метильным группам). Это правило, таким образом, не может более считаться общеприменимым.

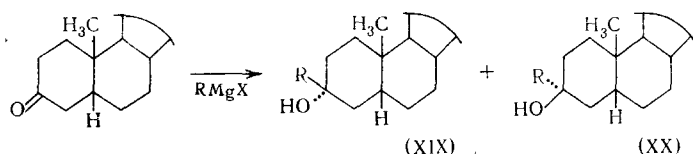
Реакция Гриньяра использовалась для введения алкильных заместителей в положение 1^{76, 77} и 2⁷⁸; в первом случае стереохимия не была выяснена, а во втором — получен только 2 α -алкилизомер, отвечающий экваториальному вхождению алкильной группы.

Несравненно подробнее изучены реакции с участием 3-кетостероидов. Так, при реакции 3-кето-5 α -стероидов с реактивами Гриньяра обычно образуется смесь эпимеров (XVII) и (XVIII), в которой преобладает соединение (XVII) с экваториальной 3 β -конфигурацией входящей алкильной^{79–82} или фенильной группы⁸³ (XVII : XVIII \approx 1,5–2 : 1); в одном случае было получено обратное соотношение продуктов реакции. При наличии в молекуле 1 α -окси-⁸⁴, 1 α -метил-⁷⁷, 2 α -бром⁸⁵ и 5 α -оксизаместителей⁸⁶ реакция 3-кето-5 α -стероидов с CH_3MgI и CH_3Li приводит исключительно к изомеру (XVII) с экваториальным 3 β -метилом. Введение в стероид Δ^4 -связи существенно не изменяет направления реакции Гриньяра: 3-кето- Δ^4 -стероиды образуют примерно одинаковые количества 3 α - и 3 β -алкилизомеров⁸⁷; в то же время 3-кето- Δ^5 -стероиды дают преимущественно 3 α -алкилизомер типа (XVIII)⁸⁸.

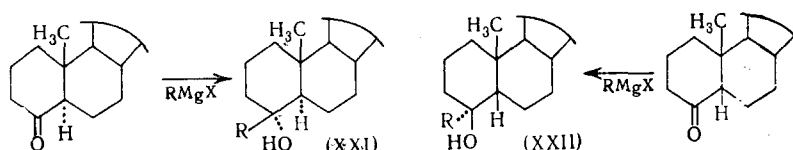
Реакция Нормана с 3-кето-5 α -стероидами⁸¹ и этилирование^{74, 81, 89} имеют противоположную реакции Гриньяра стереохимическую направленность и приводят к смеси изомеров (XVII) и (XVIII) с резким преобладанием последнего (аксиальный алкил) (1 : 6,5–7,0).



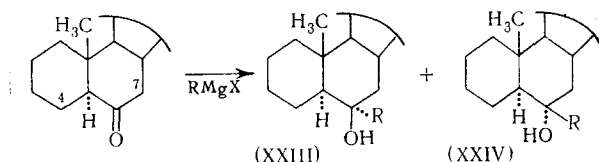
3-Кето-5 β -стероиды при реакции Гриньяра образуют преимущественно изомер с аксиальной 3 β -конфигурацией алкильной группы (XIX : XX = = 2 : 1, при $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$)⁹⁰.



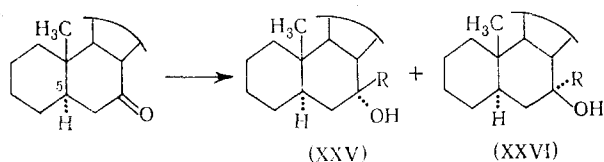
4-Кетостероиды при реакциях Гриньяра и Июича в 5 α -ряду приводят к аксиальному 4 β -алкилизомеру (XXI), а при реакции Июича в 5 β -ряду к аксиальному 4 α -алкилизомеру (XXII) ⁶¹⁻⁶³:



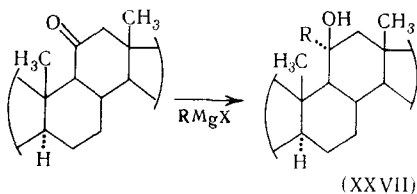
6-Кетостероиды с CH_3MgI образуют только экваториальный по алкилу изомер (XXIII) ⁹⁴⁻⁹⁸, введение 5 α -окси- ⁹⁹⁻¹⁰³ или 7-алкильных заместителей ⁴⁶ не изменяет стереохимию реакции. В то же время при наличии в стероиде 4 α -метильной группы было получено преимущественно 6 β -метилпроизводное типа (XXIV) ¹⁰⁴. Арилмагнийбромиды, по одним данным ¹⁰⁵ образуют изомер (XXIII), а по другим ¹⁰⁶ — изомер (XXIV). 6-Кето-3 α ,5 α -циклостероиды при реакции Гриньяра дают изомер (XXIV) ¹⁰⁷:



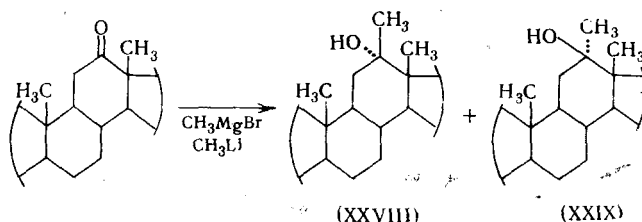
Реакция Гриньяра с участием 7-кето-5 α -стероидов приводит преимущественно к экваториальным 7 β -алкилизомерам типа (XXV) ^{108, 109}. Как и в случае 3-кетостероидов, введение Δ^5 -связи резко изменяет стереохимию процесса, и в смеси продуктов реакции 7-кето- Δ^5 -стероидов с CH_3MgI и CH_3Li резко преобладают изомеры типа (XXVI) с аксиальным метилом ^{109, 110} при C_7 .



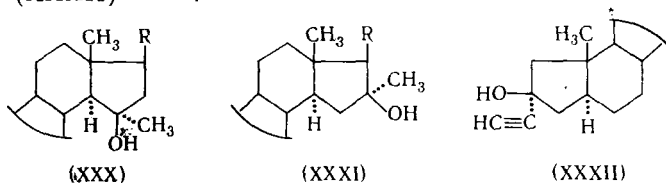
Стерически затрудненная 11-кетогруппа тем не менее способна подвергаться атаке металлоорганических соединений. При этом во всех случаях были обнаружены только экваториальные 11 α -алкилпроизводные типа (XXVII); метиллитий и реактив Июича образуют эти продукты с более высокими выходами, чем бромистый метилмагний ¹¹¹⁻¹¹⁷. Реакция протекает труднее с 11-кетонами 5 β -ряда, а также при наличии в молекуле стероида свободной 17 α -оксигруппы; в обоих случаях пространственно затруднен подход реагента с α -стороны молекулы стероида ^{112, 118, 119}.



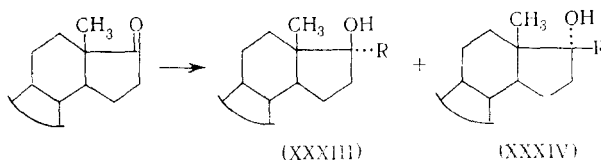
12-Кетостероиды, вопреки ранним работам^{120, 121} образуют с металлоорганическими соединениями смесь изомеров (XXVIII) и (XXIX), в которой преобладает экваториальное 12 β -метилпроизводное (XXVIII), образующееся за счет атаки с β -стороны молекулы стероида^{122–125}.



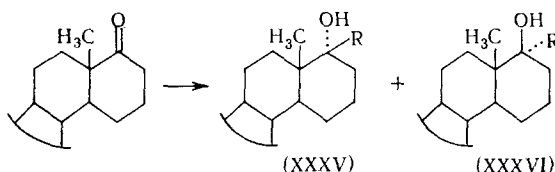
Реакция 15-кетостероидов прегнанового ряда с бромистым метилмагнием дает 15 α -метилпроизводное (XXX)¹²⁶. 16-Кетостероиды как при наличии, так и в отсутствие 17 β -оксигруппы образуют с бромистым метилмагнием^{127, 128} и этиниллитием^{129, 130} только 16 α -алкилпроизводные типа (XXXI). Положение C₁₆ стереохимически эквивалентно положению C₂ в А-норстероидах. Поэтому 2-кето-А-норандростаны реагируют с этиниллитием, образуя смесь изомеров с резким преобладанием 2 α -этинилпроизводного (XXXII)^{131, 132}.



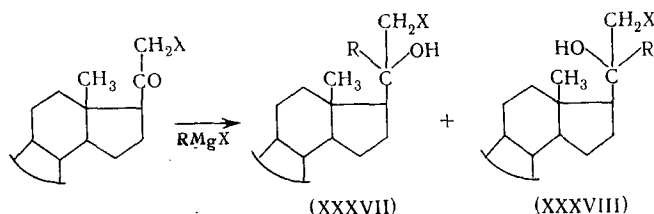
При действии металлоорганических соединений на 17-кетостероиды преимущественно образуются 17 α -алкилпроизводные типа (XXXIII)¹³³. Стереохимия реакции не изменяется при наличии в молекуле 16 α -метильной и 16-спироциклопропильной группировок^{29, 134, 135}. Реакция с метиллитием дает большие выходы и большую стереоспецифичность по сравнению с гриньяровскими реагентами^{136, 137}. В ряде работ при реакции 17-кетостероидов с метил-,¹³⁸ фенил-,¹³⁹ и аллилгриньяровскими реагентами^{139, 140} в смеси продуктов реакции были обнаружены небольшие количества 17 β -алкилизомера (XXXIV). Этот изомер становится преобладающим при наличии в молекуле 17-кетостероида 12 β -окси-,¹⁴¹ 16 α -ацетокси-,¹²⁷ и 16 α -фторзаместителей¹⁴², а также при реакции метилового эфира эстрона с $\text{K}\equiv\text{CCH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ (калиевое производное диэтилацетата пропилового альдегида)¹⁴³:



17 α -Кетопроизводные D-гомостероидов при реакции с металлоорганическими соединениями образуют смесь изомеров, состав которой зависит от применяемого реагента. Гриньяровские реагенты образуют преимущественно изомер (XXXV), отвечающий экваториальному вхождению алкильной группы, тогда как метил- и этиниллитий приводят к смеси продуктов с преобладанием аксиального по метилу (этинилу) изомера (XXXVI)^{144–149}:



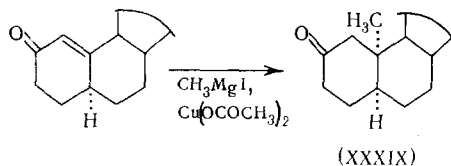
При реакции стероидных 19-альдегидов с метиллитием образуется продукт с 19*s*-конфигурацией¹⁵⁰. Незамещенные по C₂₁ 20-кетостероиды реагируют с иодистым метилмагнием, давая почти исключительно 20β-метилпроизводное (XXXVII)¹⁵¹. 21-Ацетоксипроизводные (X=OAc) образуют смесь изомеров, содержащую до 1/3 20α-алкилпроизводного (XXXVIII)¹⁵².



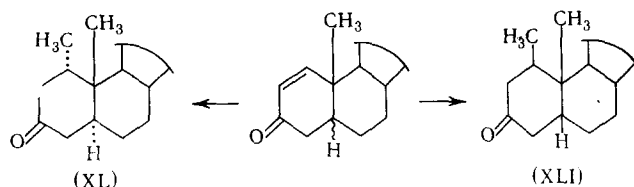
4. Сопряженное присоединение гриньяровских реагентов к непредельным стероидным кетонам

В 1941 г. было показано¹⁵³, что в присутствии солей одновалентной меди гриньяровские реагенты присоединяются в 1,4-положение к α,β-ненасыщенным кетонам, образуя β-алкилкетоны. Механизм этого присоединения, по-видимому, подобен механизму реакции Михаэля, но, в отличие от последней, сопряженное присоединение является необратимой реакцией¹⁵⁴. Стереохимии сопряженного присоединения к циклическим α,β-ненасыщенным кетонам посвящен специальный обзор¹⁵⁵.

Описано несколько типов стероидных структур, допускающих сопряженное присоединение реактивов Гриньяра. Так, 2-кето-Δ¹⁽¹⁰⁾-стероиды присоединяют иодистый метилмагний с образованием 10α-метилстероидов (XXXIX)^{156, 157}:




Реакция Гриньяра с 3-кето-Δ¹-стероидами в α-ряда приводит к 1 α-метилпроизводным (XL)¹⁵⁸⁻¹⁶¹, тогда как из 5β-аналогов образуются 1 β-метилпроизводные (XLI)¹⁶²⁻¹⁶⁴:



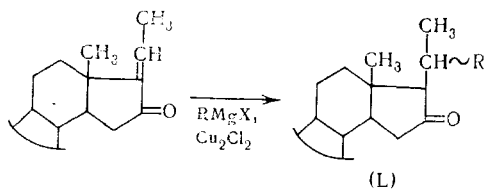
3-Кето-Δ⁴-стероиды обычно реагируют с реактивами Гриньяра по схеме 1, 2-присоединения даже в присутствии солей меди¹⁶⁵. Лишь в

[illegible]

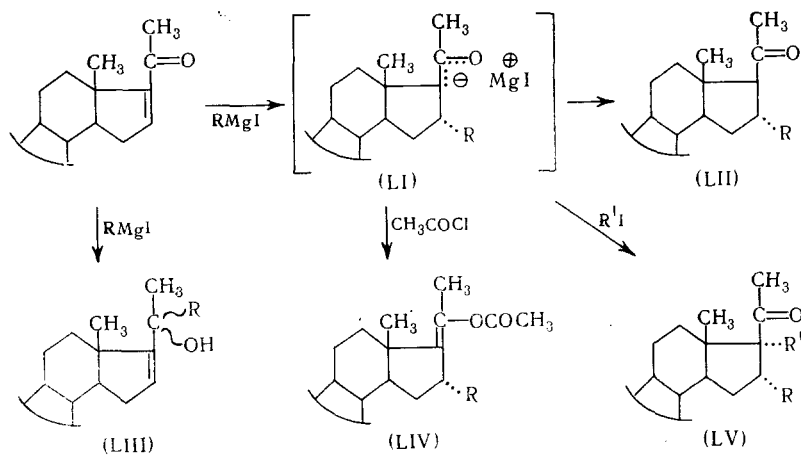


(XLVII) (XLVIII) (XLIX)

16-Кето- $\Delta^{17(20)}$ -стероиды реагируют с реактивами Гриньяра с образованием смеси примерно равных количеств 20 α -алкил- и 20 β -алкилстероидов (L) ¹⁷³.



Наиболее подробно было изучено сопряженное присоединение гриньяровских реагентов к 20-кето- Δ^{16} -стероидам. Без добавки солей меди при этом образуются продукты как 1, 2- (LIII), так и 1, 4-присоединения (LIV), причем доля последних растет при увеличении объема алкильного радикала R¹⁷⁴. Добавление солей меди почти нацело сдвигает реакцию в сторону 1,4-присоединения с образованием 16 α -алкилстероидов (LII) ^{175–182}. Структурные изменения в кольцах A и B практически не влияют на выход (LII), но присутствие 21-оксигруппы существенно его снижает ¹⁸³. Наличие 16-метильной группы в исходных 20-кето- Δ^{16} -стероидах не препятствует получению высоких выходов 16, 16-диметилпроизводных ^{184, 185}. Обработка промежуточного образующегося при реакции енолята (LI) хлористым ацетилем приводит к енолацетату (LIV), представляющему собой сырье для получения 17 α -оксистероидов ^{183, 186}, а действие на LI галоидных алкилов дает 16 α , 17 α -диалкилстероиды (LV) ¹⁸⁷. Все это значительно расширяет возможности синтетического применения реакций сопряженного присоединения гриньяровских реагентов.

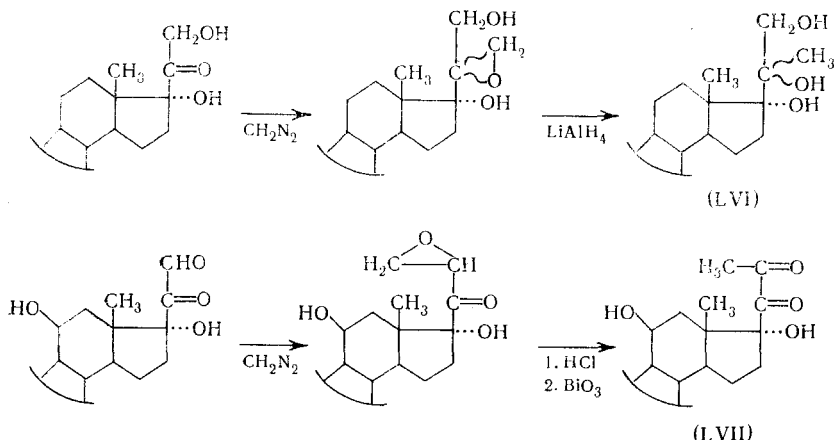


5. Присоединение диазометана к стероидным кетонам

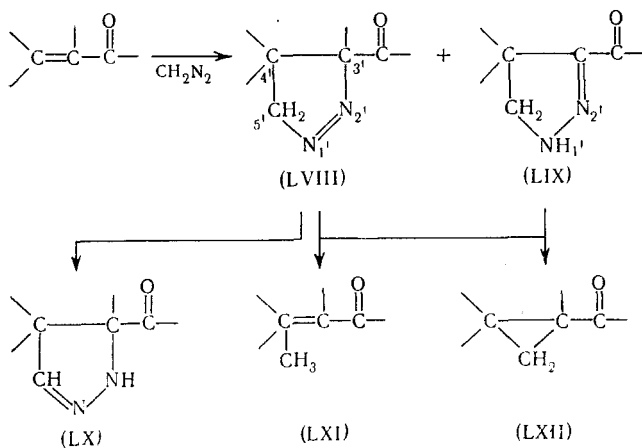
Диазометан может реагировать с карбонилсодержащими стероидами двояким образом. Либо путем присоединения к карбонильной группе с образованием α -окиси, либо же путем присоединения к соседней с кетогруппой двойной C=C-связи с образованием пиразолина *. Расщепление первичных продуктов присоединения приводит к алкилированным гомологам стероидов.

* Расширение цикла при реакциях диазометана со стероидными кетонами в данном обзоре не рассмотрено.

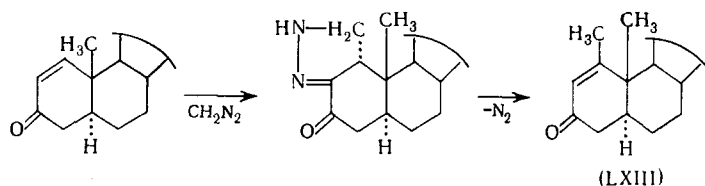
Первая схема присоединения реализуется в реакциях диазометана с 20-кетонами¹⁸⁸ и 21-альдегидами^{189,190} стероидного ряда. Образующиеся окиси, содержащие на один атом углерода больше, чем исходные соединения, служат сырьем для получения соответственно 20-метил- (LVI) и 21-метилстероидов (LVII).



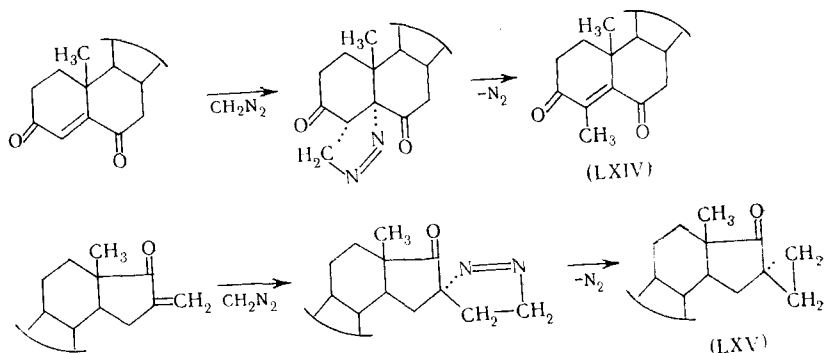
К двойной связи α , β -ненасыщенных кетонов диазометан присоединяется с образованием $\Delta^{1'}$ -пиразолинов (LVIII) или изомерных им $\Delta^{2'}$ -пиразолинов (LIX). Пиролиз, фотолиз или ацидолиз этих пиразолинов, в зависимости от условий реакции и положения пиразолиновой группировки по отношению к стероидному скелету, может приводить к двум основным продуктам — метилкетону (LXI) или циклопропилкетону (LXII). Для $\Delta^{1'}$ -пиразолина (LVIII) отмечена также возможность изомеризации в более устойчивый $\Delta^{5'}$ -пиразолин (LX)^{39, 191, 192}.



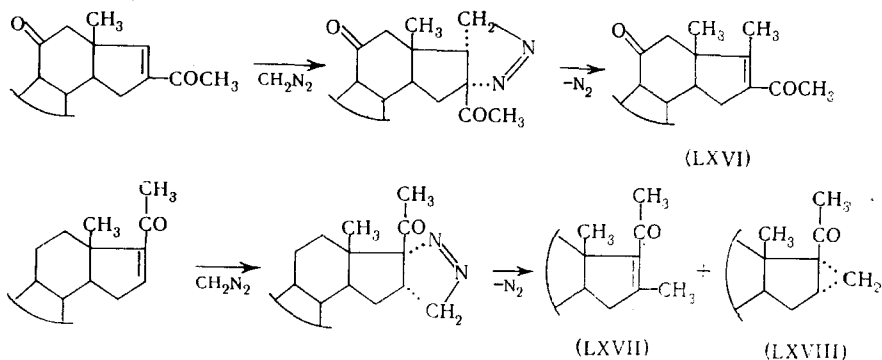
При реакции 3-кето- Δ^1 -стероидов с диазометаном образуется пиразолиновое производное, при нагревании которого или при контакте его с кислым адсорбентом происходит отщепление азота с образованием 1-метилстероида (LXIII) в качестве основного продукта реакции^{77, 160, 193, 194}. Аналогично этому реагируют с диазометаном 3-кето- $\Delta^{1,4,6}$ -стероиды, образующие продукт присоединения по соседней с кетогруппой Δ^1 -связи^{160, 194}.



Продукты присоединения диазометана к 3,6-дикето- Δ^4 -стероидам при пиролизе образуют 4-метилпроизводное (LXIV), а при фотолизе — смесь равных количеств (LXIV) и соответствующего 4 α , 5 α -циклопропанового производного ^{195, 196}. В то же время пиразолиновое производное, полученное из 16-метилден-17-кетостероида, как при пиролизе, так и при реакции с BF_3 в ацетоне образует в качестве единственного продукта реакции 16-спироциклопропилстероид (LXV) ¹³⁵:

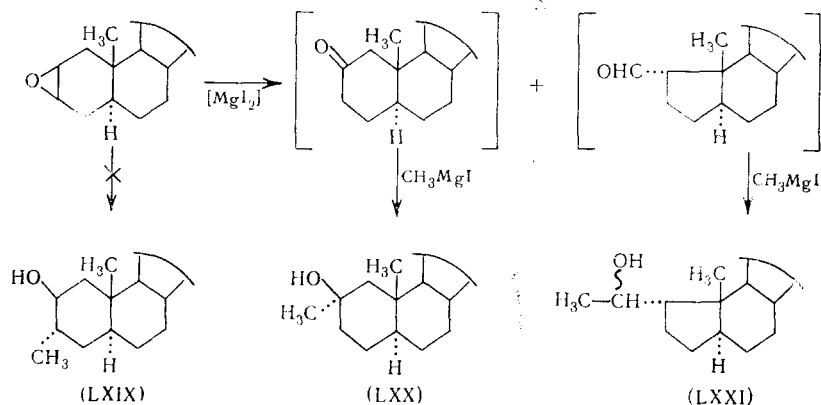


Реакция 16-ацетил- Δ^{16} -стероидов с диазометаном и последующий пиролиз приводят к 17-метилпроизводному (LXVI) ¹⁹⁷, тогда как изомерные 20-кето- Δ^{16} -стероиды могут служить сырьем для получения 16-метилпроизводных типа (LXVII). При этом пиролиз промежуточно образующегося пиразолинового производного дает преимущественно (LXVII), а фотолиз и ацидолиз — 16 α , 17 α -метиленстероид (LXVIII) ^{194, 196, 198–203}. Соединения типа (LXVIII) получены также при реакции 20-кето- Δ^{16} -стероидов с диазоэтаном ³⁹ и диазоуксусным эфиром ²⁰⁴; в то же время Δ^{16} -этиановые кислоты образуют 16-метилпроизводные типа (LXVII) ²⁰⁵:

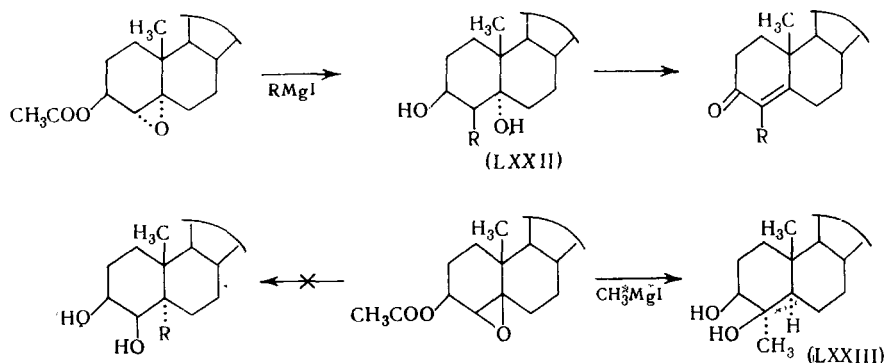


6. Раскрытие стероидных α -окисей реактивами Гриньяра

Впервые раскрытие α -окисей стероидов гриньяровскими реагентами было проведено в 1939 г. Ушаковым и Мадаевой^{206, 207}. Эту реакцию проводят в жестких условиях — при кипячении в тетрагидрофуране (ТГФ) или смеси эфира с бензолом с применением большого избытка гриньяровского реагента. Поэтому, помимо основной реакции раскрытия, протекают также разного рода перегруппировки, вызываемые действием галогенидов магния, содержащихся в гриньяровском реагенте^{208, 209}. Так при реакции 2 β , 3 β -окиси холестеранового ряда с иодистым метилмагнием вместо ожидаемого продукта раскрытия (LXIX) была получена смесь соединений (LXX) и (LXXI)²¹⁰. Эти соединения образуются в результате атаки гриньяровского реагента на соответствующий кетон и А-норальдегид, представляющие собой продукты изомеризации исходной 2 β , 3 β -окиси. Подобные перегруппировки имеют также место при реакциях Гриньяра с участием стероидных 3 α -ацетокси-4 α ,5 α -окисей^{86, 211}, 3 β -ацетокси-4 β ,5 β -окисей²¹², 3 β -ацетокси-5 β , 6 β -окисей²¹³ и 11 β , 12 β -окисей²¹⁴; в последнем случае использование диметилмагния вместо иодистого метилмагния позволяет избежать перегруппировок^{214, 215}.

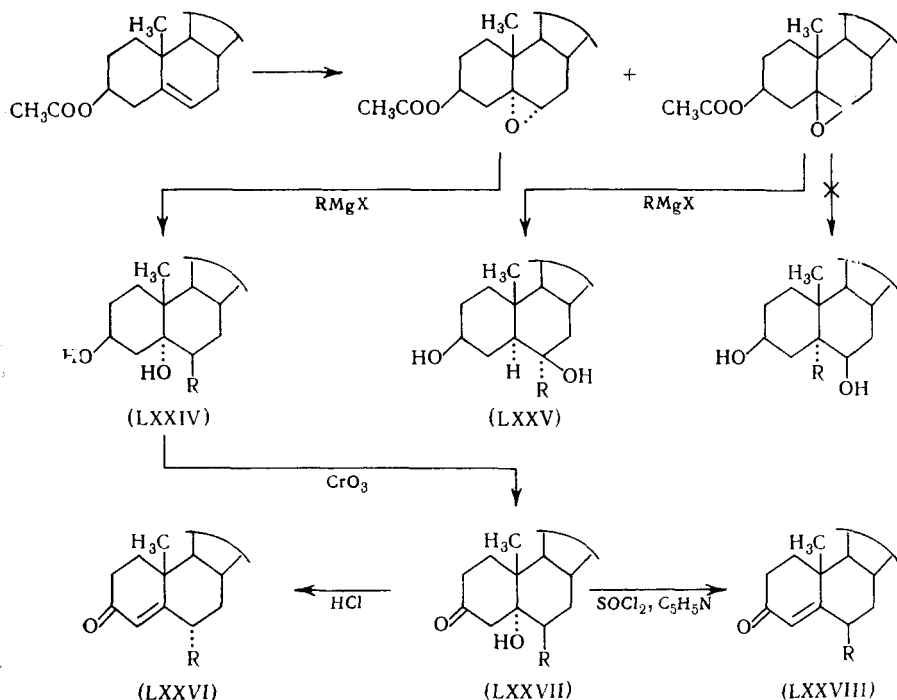


Нормальное раскрытие α -окисей стероидного ряда гриньяровскими реагентами приводит к *транс*-диаксиальным продуктам. Например, 3 β -ацетокси-4 α ,5 α -окиси с реагентами Гриньяра, Нормана и Иоичи образуют 4 β -алкил (винил, этинил)-5 α -оксипроизводные (LXXII)^{216–221}. Наличие в 6 α -положении метильной группы не изменяет стереохимии раскрытия^{33, 222}. Из соединений типа (LXXII) путем окисления и последующей дегидратации были получены соответствующие 4-алкил-3-кето- Δ^4 -стероиды. 3 β -Ацетокси-4 β , 5 β -окиси, вопреки прежним данным²²³, не образуют продуктов нормального раскрытия при действии гриньяровских реагентов; при этом было выделено соединение (LXXIII), образовавшееся за счет перегруппировки окисного цикла в 4-кетон и атаки иодистого метилмагния на это соединение²¹²:

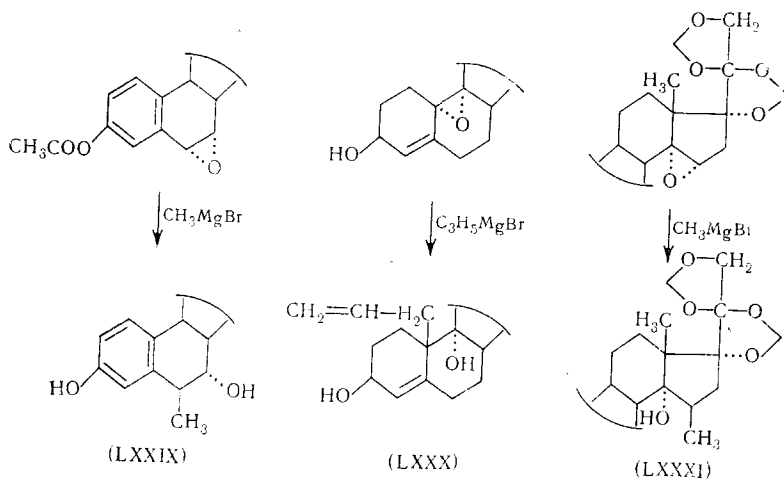


Эпоксицирование Δ^5 -стероидов приводит, как правило, к смеси обеих эпитермных 5, 6-окисей, в которой значительно преобладает 5 α , 6 α -изомер. Раскрытие последнего под действием реактивов Гриньяра дает 5 α -окси-6 β -алкилпроизводное (LXXIV)^{180, 224–232}. В случае 5 β , 6 β -окисей, вопреки более ранним данным²³³, реакция Гриньяра протекает аномально. На первой стадии происходит изомеризация окисного цикла с образованием 6-кетостероида, атака на который гриньяровских реагентов приводит в конечном счете к 6 α -метил-6 β -оксипроизводным (LXXV)²³⁴.

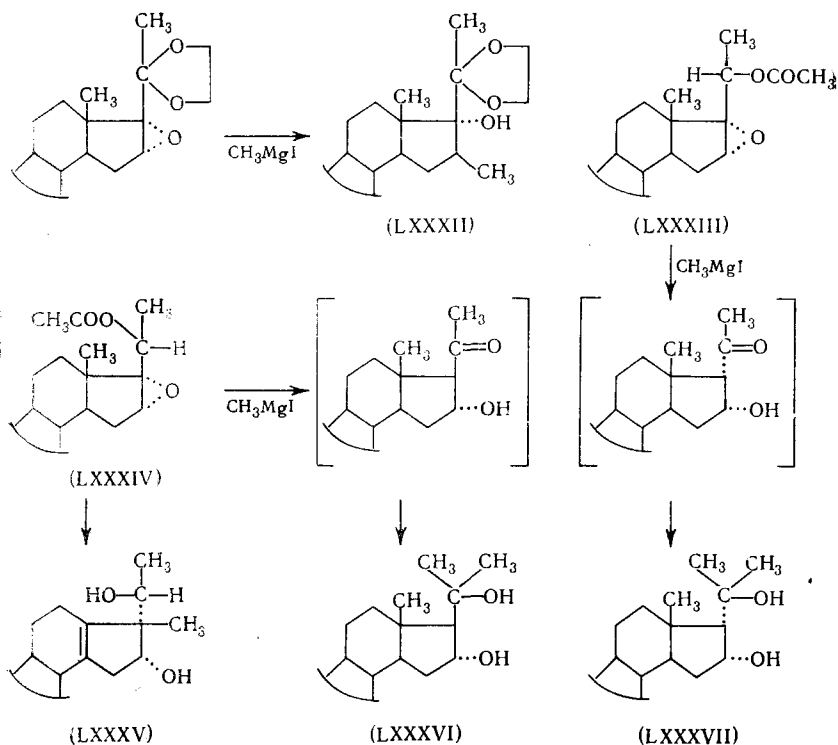
Переход от соединений типа LXXIV к соответствующим физиологически активным 3-кето- Δ^4 -6-алкилстероидам осуществляется различными методами в зависимости от строения исходных соединений. Окисление 3-оксигруппы по Оппенауэру или хромовой ангидридом приводит к 3-кетостероиду (LXXVII); дегидратация его в кислых условиях сопровождается инверсией 6 β -алкильной группы и образованием 6 α -алкилстероида (LXXVI). При необходимости получить 6 β -алкилстероид (LXXVIII) дегидратацию проводят в нейтральных или слабощелочных условиях^{29, 177, 178, 235–242}.



При раскрытии 6 α , 7 α -окиси ряда эстрана было получено 6 β -метил-7 α -окиспроизводное (LXXIX) ²⁴³. Полученная полным синтезом 9 α , 10 α -окись под действием бромистого аллилмагния образует нормальный продукт раскрытия (LXXX); интересно отметить, что с гриньяровскими реагентами, содержащими насыщенные алкильные радикалы, эта реакция не идет ²⁴⁴. Реакция 14 α , 15 α -окиси с бромистым метилмагнием привела к 14-окси-15 β -метилстероиду (LXXXI) ²⁴⁵:



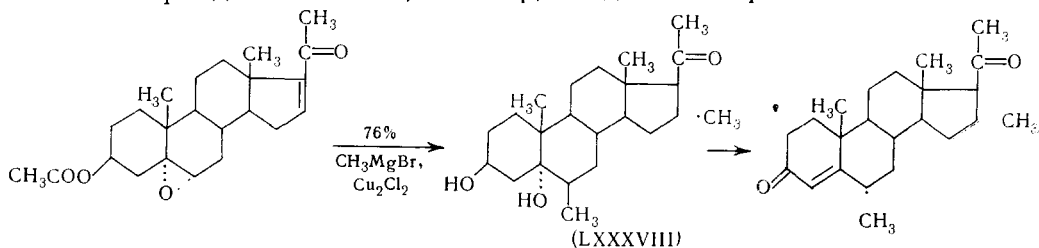
При гриньяровской реакции 20-этиленкетала 16 α , 17 α -оксидо-20-кетостероида происходит раскрытие окиси с образованием 16 β -метил-17 α -окиспроизводного (LXXXII) ²⁴⁶⁻²⁴⁸. Своёобразие протекают реакции



Гриньяра с эпимерными 20-ацетокси-16 α , 17 α -оксидостероидами. 20 β -Ацетоксипроизводное (LXXXIV), наряду с перегруппировкой Вагнера—Меервейна в соединение (LXXXV), изомеризуется также в соответствующий 16 α -окси-20-кетон, реагирующий далее с гриньяровским реагентом с образованием 20-метилстероида (LXXXVI). Эпимерный 20 α -ацетат (LXXXIII) при действии реактива Гриньяра образует 20-метилстероид (LXXXVII) с 17 α -конфигурацией боковой цепи, что предполагает промежуточное образование 16 α -окси-17 α -20-кетосоединения²⁴⁹⁻²⁵⁴.

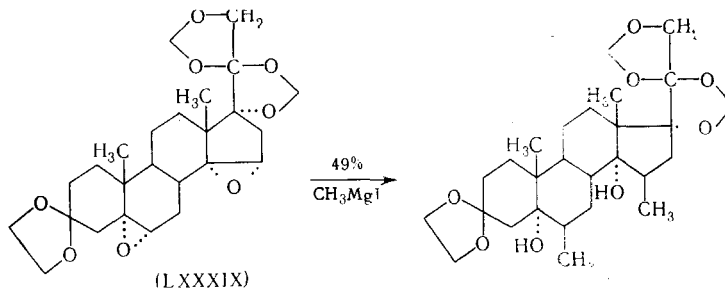
7. Одновременное введение двух алкильных заместителей

Применение методов, рассмотренных в разделах 2—6, к бифункциональным производным стероидов позволяет ввести в одну стадию две алкильные группы. Примером этого может служить реакция бромистого метилмагния с окисью дегидропрегненолона, при которой происходит раскрытие α -окисного цикла с введением 6-метильной группы, и сопряженное присоединение к α , β -непредельному кетону с введением 16-метильной группы. Полученный продукт (LXXXVIII) представляет собой сырье для синтеза 6 α , 16 α - и 6 β , 16 α -диметилстероидов^{177, 178, 182, 186}.



Получение соединения (LXXXVIII) представляет собой случай реакции с двумя различными функциональными группировками. Другими примерами такого рода могут служить реакции Гриньяра с участием 3,17-дикето- Δ^1 -стероидов¹⁶⁰ и 6,20-дикето- Δ^{16} -стероидов^{177, 182}, при этом диалкилстероиды образуются за счет 1,2-присоединения к одной из кетогрупп и сопряженного 1,4-присоединения к непредельной группировке, включающей другую кетогруппу.

Диалкилстероиды могут быть получены также при действии металлоорганических соединений на стероиды с двумя одноименными реакционноспособными группировками. Так, 5 α , 6 α -; 14 α , 15 α -диокись (LXXXIX) при раскрытии бромистым метилмагнием образует 6,15-диалкилпроизводное²⁴⁵:



Две алкильные группы вводятся в соответствующие положения стероидного скелета при реакции гриньяровских реагентов с 3,17-дикето-⁸² и 11,17-дикетостероидами¹¹¹; в качестве побочных продуктов диалкил-

производные образуются также из 7,11-дикетостероидов²⁵⁵. При попытке одновременно ввести две метильные группы путем гриньяровской реакции с 6,17-дикетонами индивидуальных продуктов выделить не удалось⁹⁴.

ЛИТЕРАТУРА

1. E. Toromanoff, Bull. soc. chim. France, **1960**, 888.
2. N. Applezweig, Steroid Drugs N. Y. vol. I, 1962, vol. II, 1964.
3. Y. Mazur, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5220 (1958).
4. W. T. Pike, G. H. R. Summers, W. Klyne, J. Chem. Soc., **1965**, 7199.
5. H. Muhle, C. Tamm, Helv. chim. acta, **46**, 268 (1963).
6. M. Mousseron, C. Winternitz, A. Crastes de Paulet, C. r., **245**, 1859 (1957).
7. H. J. Ringold, G. Rosenkranz, J. Org. Chem., **21**, 1333 (1956).
8. A. Bowers, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **81**, 424 (1959).
9. T. C. Miller, R. G. Christiansen, J. Org. Chem., **29**, 3612 (1964).
10. J. Iriarte, P. Crabbe, A. Bowers, Tetrahedron, **23**, 121 (1967).
11. J. L. Beaton, T. G. Halsall, E. R. H. Jones, P. C. Philips, J. Chem. Soc., **1957**, 753.
12. S. Binns, J. S. G. Cox, E. R. H. Jones, B. G. Ketcheson, Там же, **1964**, 1161.
13. J. M. Midgley, A. F. A. Wallis, W. B. Whally, Chem. Comm., **1967**, 1297.
14. R. O'Dorchai, P. J. Flanagan, J. B. Thomson, J. Chem. Soc., **1964**, 1142.
15. Y. Mazur, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., **80**, 6296 (1958).
16. P. J. Flanagan, R. O'Dorchai, J. B. Thomson, Steroids, **4**, 575 (1964).
17. F. Sondheimer, Y. Klibansky, Y. M. Y. Haddad, G. H. R. Summers, W. Klyne, J. Chem. Soc., **1961**, 767.
18. Y. M. Y. Haddad, W. T. Pike, G. H. R. Summers, W. Klyne, Там же, **1965**, 6117.
19. W. T. Pike, G. H. R. Summer, W. Klyne, Там же, **1965**, 5064.
20. W. J. Adams, D. K. Patel, V. Petrov, I. A. Stuart-Webb, B. Sturgeon, Там же, **1956**, 4490.
21. F. Gautschi, K. Bloch, J. Biol. Chem., **233**, 1343 (1958).
22. J. Jouanneteau, C. Mentzer, c. r., **246**, 2495 (1958).
23. F. Sondheimer, Y. Mazur, J. Am. Chem. Soc., **79**, 2906 (1957).
24. R. B. Woodward, A. A. Patchett, D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, R. B. Kelly, Там же, **76**, 2852 (1954).
25. V. Permutti, Y. Mazur, J. Org. Chem., **31**, 705 (1966).
26. N. W. Atwater, J. Am. Chem. Soc., **82**, 2847 (1960).
27. S. Julia, J. P. Lavaux, Bull. soc. chim. France, **1963**, 1231.
28. Y. Mazur, A. Weizmann, F. Sondheimer, J. Am. Chem. Soc., **80**, 1007 (1958).
29. N. W. Atwater, R. H. Bible, E. A. Brown, R. R. Burtner, J. S. Mihina, L. N. Nysted, P. B. Solman, J. Org. Chem., **26**, 3077 (1961).
30. N. W. Atwater, J. Am. Chem. Soc., **79**, 5315 (1957).
31. W. S. Allen, C. D. Pidacks, R. E. Schaub, M. J. Weiss, J. Org. Chem., **26**, 5046 (1961).
32. B. R. Brown, P. W. Trown, J. M. Woodhouse, J. Chem. Soc., **1961**, 2478.
33. S. Julia, B. Decouvelaere, Bull. soc. chim. France, **1963**, 2476.
34. S. Nakanishi, R. P. Graber, J. Med. Chem., **7**, 552 (1964).
35. J. Cooley, B. Ellis, V. Petrov, J. Chem. Soc., **1955**, 2998.
36. H. J. Ringold, S. K. Malhotra, J. Am. Chem. Soc., **84**, 3402 (1962).
37. M. S. Newman, V. De Vries, R. Darlak, J. Org. Chem., **31**, 2171 (1966).
38. J. A. K. Quartey, J. Chem. Soc., **1958**, 1710.
39. D. Burn, J. W. Ducker, B. Ellis, A. K. Hiscock, A. P. Leftwick, C. M. Peach, V. Petrow, D. M. Williamson, Там же, **1963**, 4242.
40. J. A. Hogg, F. H. Lincoln, R. W. Jackson, W. P. Schneider, J. Am. Chem. Soc., **77**, 6401 (1955).
41. S. Bernstein, M. Heller, R. Littell, S. M. Stolar, R. H. Lenhard, W. S. Allen, Там же, **79**, 4555 (1957).
42. H. J. Ringold, E. Baties, O. Halpern, E. Necoechea, Там же, **81**, 427 (1959).
43. S. Bernstein, M. Heller, R. Littell, S. M. Stolar, R. H. Lenhard, W. S. Allen, I. Ringler, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1696 (1959).
44. J. H. Fried, G. E. Arth, L. H. Sarett, Там же, **82**, 1684 (1960).
45. J. H. Fried, A. N. Natile, G. E. Arth, Там же, **82**, 5704 (1960).

46. S. Julia, M. Julia, M. Davis, Bull. soc. chim. France, **1960**, 169.
47. S. Julia, C. Neuville, M. Davis, Там же, **1960**, 297.
48. S. Julia, M. Julia, M. Davis, C. r., **248**, 2489 (1959).
49. S. Julia, C. Neuville, P. Simon, Bull. soc. chim. France, **1962**, 1495.
50. F. Lederer, G. Ourisson, Там же, **1962**, 1078.
51. F. Lederer, G. Ourisson, Там же, **1965**, 1298.
52. G. Amiard, J. Mathieu, R. Heymes, V. T. Thuong, Там же, **1961**, 1031.
53. G. Amiard, R. Heymes, J. Mathieu, Там же, **1965**, 2321.
54. E. R. H. Jones, G. D. Meakins, J. S. Stephenson, J. Chem. Soc., **1958**, 2156.
55. D. Burns, Tetrahedron, **20**, 597 (1964).
56. D. H. R. Barton, D. A. J. Ives, R. B. Kelly, Chem. a. Ind., **1954**, 605.
57. A. Crastes de Paulet, J. Bascoul, Bull. soc. chim. France, **1962**, 401.
58. P. de Ruggieri, C. Ferrari, C. Gandolfi, Gazz. chim. ital., **91**, 672 (1961).
59. R. E. Schaub, H. M. Kissman, M. J. Weiss, J. Org. Chem., **29**, 2775 (1964).
60. А. А. Ахрем, Ю. А. Титов, Полный синтез стероидов, «Наука», М., 1967.
61. R. E. Schaub, M. J. Weiss, Chem. a. Ind., **1961**, 2003.
62. G. Stork, P. Rosen, N. R. Goldman, J. Am. Chem. Soc., **83**, 2965 (1961).
63. G. Stork, P. Rosen, N. Goldman, R. V. Cloombs, Там же, **87**, 275 (1965).
64. Ам. пат. 3153647 (1964); C. A., **62**, 2811 (1965).
65. M. J. Weiss, R. E. Schaub, G. R. Allen, J. F. Poletto, C. Pidacks, R. B. Conrow, C. J. Coscia, Tetrahedron, **20**, 357 (1964).
66. M. J. Weiss, R. E. Schaub, J. F. Poletto, G. R. Allen, C. J. Coscia, Chem. and Ind., **1963**, 118.
67. R. Deghenghi, C. Revesz, R. Gaudry, J. Med. Chem., **6**, 301 (1963).
68. R. Deghenghi, R. Gaudry, Tetrahedron Letters, **1962**, 489.
69. F. Hoffman, R. E. Beyler, M. Tishler, J. Am. Chem. Soc., **80**, 5322 (1958).
70. E. R. H. Jones, D. A. Wilson, J. Chem. Soc., **1965**, 2933.
71. R. E. Beyler, F. Hoffman, L. H. Sarett, M. Tishler, J. Org. Chem., **26**, 2426 (1961).
72. R. A. Mallory, S. Rovinski, F. Kohen, J. Scheer, Там же, **32**, 1417 (1967).
73. G. Just, R. Nagarajan, Experientia, **18**, 402 (1962).
74. А. В. Камерницкий, А. А. Ахрем, Усп. химии, **30**, 145 (1961); Tetrahedron, **18**, 705 (1962).
75. L. F. Fieser, Experientia, **6**, 312 (1950).
76. Пат. ФПГ 1152103 (1963); C. A., **62**, 616 (1965).
77. R. Wiechert, Naturforsch., **196**, 944 (1964).
78. C. Djerassi, P. A. Hart, E. J. Warawa, J. Am. Chem. Soc., **86**, 78 (1964).
79. D. H. R. Barton, A. S. Campos-Neves, R. C. Cookson, J. Chem. Soc., **1956**, 3500.
80. C. S. Barnes, A. Palmer, Austr. J. Chem., **9**, 105 (1956).
81. A. Marquet, H. B. Kagan, M. Dvolaitzky, Bull. soc. chim. France, **1960**, 539.
82. B. Pelc, Coll. Czech. Chem. Comm., **25**, 1624 (1960).
83. J. A. Zderic, M. E. C. Rivera, D. C. Limon, J. Am. Chem. Soc., **82**, 6373 (1960).
84. F. Bohlmann, C. Rufer, Chem. Ber., **97**, 1770 (1964).
85. M. Mousseron, F. Winternitz, A. Crastes de Paulet, C. r., **246**, 2200 (1958).
86. N. D. Hall, G. Just, Steroids, **6**, 111 (1965).
87. O. C. Musgrave, J. Chem. Soc., **1951**, 3121.
88. M. S. Patel, W. J. Peal, Tetrahedron, **20**, 2511 (1964).
89. H. B. Kagan, J. Jacques, Bull. soc. chim. France, **1960**, 1551.
90. J. F. Puls, B. G. Christensen, L. H. Sarett, J. Med. Chem., **6**, 304 (1963).
91. B. R. Brown, D. M. Sandbach, J. Chem. Soc., **1963**, 5113.
92. R. Sciaky, Gazz. chim. ital., **92**, 561 (1962).
93. B. Camerino, D. Cattapan, U. Valcavi, G. Patelli, Там же, **89**, 674 (1959).
94. V. Grenville, D. K. Patel, V. Petrow, I. A. Stuart-Webb, D. M. Williamson, J. Chem. Soc., **1957**, 4105.
95. F. Hodosan, A. Balogh, I. Jude, N. Serban, Chem. Ber., **96**, 2758 (1963).
96. J. H. Fried, G. E. Arth, L. H. Sarett, J. Am. Chem. Soc., **81**, 1235 (1959).
97. А. М. Вейцман, Г. И. Киприанов, Н. И. Молева, ЖОрХ, **3**, 1456 (1967).
98. M. Davis, G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., **1960**, 4707.
99. Huang Minlon, K. T. Han, W. S. Chou, Hua Hsueh Hsueh Pao, **25**, 427 (1959).
100. Huang Minlon, K. T. Han, W. S. Chou, Там же, **29**, 99 (1963).

101. R. Sciaky, Gazz. chim. ital., **92**, 539 (1962).
102. R. Sciaky, A. Consonni, Там же, **92**, 547 (1962).
103. B. Ellis, D. N. Kirk, V. Petrow, B. Waterhouse, D. M. Williamson, J. Chem. Soc., **1960**, 2828.
104. D. Burn, G. Cooley, B. Ellis, A. R. Heal, V. Petrow, Tetrahedron, **19**, 1757 (1963).
105. J. H. Brewster, W. E. Braden, Chem. a. Ind., **1964**, 1759.
106. R. A. Sneen, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3971 (1958).
107. G. H. R. Summers, J. Chem. Soc., **1961**, 1821.
108. C. S. Barnes, B. D. Beilby, Austral. J. Chem., **16**, 672 (1963).
109. R. K. Callow, G. A. Thompson, J. Chem. Soc., **1964**, 3106.
110. C. H. Robinson, O. Gnoj, W. Charney, M. L. Gilmore, E. P. Oliveto, J. Am. Chem. Soc., **81**, 408 (1959).
111. H. J. Ringold, E. Baties, J. A. Zderic, Tetrahedron, **4**, 165 (1958).
112. C. W. Shoppee, R. W. Lack, J. Chem. Soc., **1962**, 3624.
113. J. A. Zderic, E. Batres, D. C. Limon, H. Carpio, J. Lisci, G. Monroy, E. Necechea, H. J. Ringold, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3404 (1960).
114. H. J. Ringold, E. Batres, J. A. Zderic, Tetrahedron, **2**, 164 (1958).
115. G. S. Fonken, J. A. Hogg, Tetrahedron, **2**, 365 (1958).
116. G. S. Fonken, J. A. Hogg, A. V. McIntosh, J. Org. Chem., **24**, 1600 (1959).
117. J. Elks, J. Chem. Soc., **1960**, 3333.
118. D. N. Kirk, V. Petrov, Там же, **1961**, 2091.
119. R. E. Beyler, F. Hoffman, L. H. Sarett, J. Am. Chem. Soc., **82**, 178 (1960).
120. P. Bladon, W. McMeekin, J. Chem. Soc., **1960**, 2191.
121. S. G. Levine, M. E. Wall, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3391 (1960).
122. G. Just, R. Nagarajan, Canad. J. Chem., **39**, 548 (1961).
123. R. Nagarajan, G. Just, Там же, **39**, 1274 (1961).
124. G. Just, R. Nagarajan, Там же, **40**, 377 (1962).
125. J. M. Coxon, M. P. Hartshorn, D. N. Kirk, Tetrahedron Letters, **1965**, 4469.
126. Ам. пат. 3053864 (1962); C. A., **58**, 8016 (1963).
127. S. Bernstein, E. W. Cantrall, J. Org. Chem., **26**, 3560 (1961).
128. Ам. пат. 3103524 (1963); C. A., **61**, 4426 (1964).
129. I. Iwai, T. Hiraoka, Chem. Pharm. Bull., **8**, 815 (1960).
130. D. Varech, J. Jacques, Bull. soc. chim. France, **1965**, 67.
131. M. Minssen, J. Jacques, Там же, **1965**, 71.
132. J. Jacques, M. Minssen, D. Varech, Там же, **1965**, 77.
133. C. W. Shoppee, Nature, **166**, 107 (1950).
134. J. H. Fried, A. N. Natile, G. E. Arth, L. H. Sarett, J. Org. Chem., **27**, 682 (1962).
135. V. Georgian, N. Kundu, Chem. a. Ind., **1962**, 1755.
136. E. Haack, G. Stoeck, H. Voigt, Naturwiss., **41**, 429 (1954).
137. C. W. Greenhalgh, H. B. Henbest, E. R. H. Jones, J. Chem. Soc., **1951**, 1190.
138. K. Miescher, W. Klarer, Helv. chim. acta, **22**, 962 (1939).
139. G. Müller, J. Mathieu, A. Petit, L. Velluz, Bull. soc. chim. France, **1951**, 747.
140. S. H. Pines, R. A. Firestone, L. Re, M. A. Kozlowski, M. Sletsinger, Steroids, **8**, 877 (1966).
141. P. E. Shaw, J. Org. Chem., **31**, 2119 (1966).
142. J. Hannan, J. H. Fried, Там же, **29**, 3739 (1964).
143. T. C. Miller, R. G. Christensen, Там же, **32**, 2781 (1967).
144. L. Ruzicka, N. Wahba, P. T. Herzig, H. Heusser, Chem. Ber., **85**, 491 (1952).
145. H. Heusser, N. Wahba, F. Winternitz, Helv. chim. acta, **37**, 1052 (1954).
146. В. Н. Леонов, Е. В. Шапкина, С. Н. Ананченко, И. В. Торгов, Изв. АН СССР, сер. хим., **1964**, 375.
147. Н. С. Вульфсон, И. В. Торгов, В. И. Зарецкий, В. Н. Леонов, С. Н. Ананченко, В. Г. Занкин, Там же, **1964**, 185.
148. R. O. Clinton, R. G. Christensen, H. C. Neumann, S. C. Lascombski, J. Am. Chem. Soc., **80**, 3389 (1958).
149. R. M. Dodson, P. B. Sollman, B. Riegel, Там же, **75**, 5132 (1953).
150. E. Caspi, J. Wicha, Chem. Comm., **1966**, 209.
151. A. Butenandt, H. Cöbler, Ztschr. physiol. Chem., **234**, 218 (1945).
152. P. Hegner, T. Reichstein, Helv. chim. acta, **24**, 828 (1941).
153. M. S. Kharash, P. O. Tawnley, J. Am. Chem. Soc., **63**, 2308 (1941).
154. H. O. House, H. W. Thompson, J. Org. Chem., **28**, 360 (1963).
155. E. Toromanoff, Bull. soc. chim. France, **1962**, 708.
156. M. Torigoe, J. Fishman, Tetrahedron Letters, **1963**, 1251.

157. J. A. Settepani, M. Torigoe, J. Fishman, *Tetrahedron*, **21**, 3661 (1965).
158. H. Mori, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 386 (1962).
159. B. Pelc, J. Hodkova, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **30**, 3575 (1965).
160. B. Pelc, *Там же*, **29**, 3089 (1964).
161. Франц. пат. М1764 (1963); *C. A.*, **59**, 12877 (1963).
162. D. Bertin, J. Perronnet, *C. r.*, **257**, 1946 (1963).
163. W. J. Wechter, *J. Org. Chem.*, **29**, 163 (1964).
164. W. J. Wechter, G. Slomp, F. A. MacKellar, R. Wiechert, U. Kerb, *Tetrahedron*, **21**, 1625 (1965).
165. H. Mori, *Chem. Pharm. Bull.*, **10**, 382 (1962).
166. A. J. Birch, M. Smith, *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 356.
167. J. A. Campbell, S. C. Lyster, G. W. Duncan, J. C. Babcock, *Steroids*, **1**, 317 (1963).
168. J. A. Campbell, J. C. Babcock, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 4069 (1959).
169. R. Wiechert, U. Kerb, K. Kieslich, *Chem. Ber.*, **96**, 2765 (1963).
170. U. Kerb, R. Wiechert, *Там же*, **96**, 2772 (1963).
171. H. Mori, *Chem. Pharm. Bull.*, **12**, 1224 (1964).
172. *Am. pat.* 3148185 (1964); *C. A.*, **61**, 13385 (1964).
173. C. Beard, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 269 (1964).
174. R. E. Marker, H. M. Crooks, *Там же*, **64**, 1280 (1942).
175. G. E. Arth, D. B. R. Johnston, J. Fried, W. W. Spooncer, D. R. Hoff, L. H. Sarett, *Там же*, **80**, 3160 (1958).
176. D. Burn, V. Petrow, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 364.
177. R. P. Graber, M. B. Meyers, V. A. Landeyou, *J. Org. Chem.*, **27**, 2534 (1962).
178. R. P. Graber, M. B. Meyers, *Там же*, **26**, 4774 (1961).
179. D. N. Kirk, V. Petrow, D. M. Williamson, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2821.
180. J. Iriarte, M. L. Franco, *J. Org. Chem.*, **26**, 2047 (1961).
181. W. P. Schneider, H. C. Murray, *Chem. a. Ind.*, **1960**, 1163.
182. R. P. Graber, M. B. Meyers, *Там же*, **1960**, 1478.
183. K. Heusler, J. Kebrle, C. Meystre, H. Ueberwasser, P. Wieland, G. Anner, A. Wettstein, *Helv. chim. acta*, **42**, 2043 (1959).
184. E. Shapiro, T. Legatt, L. Weber, M. Steinberg, A. Watnick, M. Eisler, M. G. Hennessey, C. T. Coniglio, W. Charney, E. P. Oliveto, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 975 (1962).
185. R. D. Hoffsommer, H. L. Slates, D. Taub, N. L. Wendler, *J. Org. Chem.*, **27**, 353 (1962).
186. R. P. Graber, M. B. Meyers, L. G. Nickman, E. H. Borochoff, A. D. Odell, *J. Med. Chem.*, **7**, 540 (1964).
187. R. E. Schaub, M. J. Weiss, *Там же*, **10**, 789 (1967).
188. A. K. Nussbaum, F. S. Carlon, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3831 (1957).
189. E. J. Agnello, R. Pinson, S. K. Figdor, G. M. Hughes, H. M. Ordway, B. M. Bloom, G. D. Laubach, *Experientia*, **16**, 357 (1960).
190. E. J. Agnello, S. K. Figdor, G. M. K. Hughes, H. W. Ordway, R. Pinson, B. M. Bloom, G. D. Laubach, *J. Org. Chem.*, **28**, 1531 (1963).
191. G. Nomine, S. Bertin, *Bull. soc. chim. France*, **1960**, 550.
192. R. Villotti, O. Halpern, A. Bowers, *Gazz. chim. ital.*, **93**, 244 (1963).
193. A. Popper, R. Wiechert, *Arzneimittel-Forsch.*, **12**, 213 (1962).
194. R. Wiechert, E. Kaspar, *Chem. Ber.*, **93**, 1710 (1960).
195. L. F. Fieser, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4386 (1953).
196. K. Kocsis, P. G. Ferrini, D. Arigoni, I. Jeger, *Helv. chim. acta*, **43**, 2178 (1960).
197. D. Taub, R. D. Hoffsommer, H. L. Slates, N. L. Wendler, *J. Org. Chem.*, **26**, 2852 (1961).
198. A. Sandoval, G. Rosenkranz, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2383 (1951).
199. G. Nathansohn, F. Donadelli, E. Testa, G. F. Odasso, *J. Org. Chem.*, **27**, 3677 (1962).
200. K. Syhora, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **26**, 107 (1961).
201. A. Wettstein, *Helv. chim. acta*, **27**, 1803 (1944).
202. H. L. Slates, N. L. Wendler, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5472 (1959).
203. D. Taub, R. D. Hoffsommer, N. L. Wendler, *J. Org. Chem.*, **29**, 3486 (1964).
204. G. P. Mueller, B. Riegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 3686 (1954).
205. L. Ruzicka, E. Hardegger, C. Kauter, *Helv. chim. acta*, **27**, 1164 (1944).
206. М. И. Ушаков, О. С. Мадаева, *ЖОХ*, **9**, 436 (1939).
207. О. С. Мадаева, М. И. Ушаков, Н. Ф. Кошелева, *ЖОХ*, **10**, 213 (1940).
208. N. G. Gaylord, E. J. Becker, *Chem. Revs.*, **49**, 413 (1951).

209. M. S. Kharash, O. Reinmuth, Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, N. Y., 1954.
210. P. N. Rao, J. C. Uroda, Tetrahedron Letters, **1964**, 1117.
211. J. W. Blunt, J. M. Coxon, M. P. Hartshorn, D. N. Kirk, Tetrahedron, **23**, 1811 (1967).
212. S. Julia, J. P. Lavaux, R. Lorne, J. C. Riz, Bull. soc. chim. France, **1967**, 3213.
213. S. Julia, C. Neuville, R. Kevorkian, C. r., **258**, 5900 (1964).
214. B. G. Christensen, R. G. Strachan, N. R. Trenner, B. H. Arison, R. F. Hirschmann, J. M. Chemerda, J. Am. Chem. Soc., **82**, 3995 (1960).
215. Ам. пат. 3088945 (1963); C. A., **59**, 11623 (1963).
216. S. Julia, J. P. Lavaux, Bull. soc. chim. France., **1963**, 1223.
217. S. Julia, B. Decouvellaere, J. P. Lavaux, C. Moutonnier, P. Simon, Там же, 1962, 1221.
218. S. Julia, C. Moutonnier, Там же, **1964**, 321.
219. S. Julia, P. Simon, Там же, **1964**, 331.
220. B. Decouvellaere, S. Julia, C. Neuville, S. R. Pathak, G. H. Whitham, Там же, **1965**, 227.
221. J. A. Zderic, D. C. Limon, J. Amer. Chem. Soc., **82**, 2304 (1960).
222. S. Julia, J. P. Lavaux, C. Moutonnier, B. Decouvellaere, Bull. soc. chim. France, **1961**, 1997.
223. S. Julia, J. P. Lavaux, C. r., **251**, 733 (1960).
224. A. Boutenandt, L. A. Suranyi, Chem. Ber., **75**, 597 (1942).
225. M. Ehrenstein, J. Org. Chem., **8**, 83 (1943).
226. L. F. Fieser, J. Rigaudy, J. Am. Chem. Soc., **73**, 4660 (1951).
227. R. B. Turner, Там же, **74**, 5362 (1952).
228. J. A. Campbell, J. C. Babcock, J. H. Hogg, Там же, **80**, 4717 (1958).
229. H. J. Ringold, J. P. Ruelas, E. Baties, C. Djerassi, Там же, **81**, 3712 (1959).
230. S. Bernstein, R. Littell, Там же, **82**, 1235 (1960).
231. B. Ellis, S. P. Hall, V. Petrow, S. Waddington Feather, J. Chem. Soc., **1961**, 4111.
232. S. Rakhit, R. Deghenghi, C. R. Engel, Canad. J. Chem., **41**, 703 (1963).
233. Y. Urushibara, M. Chuman, Bull. Chem. Soc. Japan, **222**, 69 (1949).
234. S. Julia, C. Neuville, R. Kevorkian, C. r., **258**, 5900 (1964).
235. G. B. Spero, J. L. Thompson, B. J. Magerlein, A. R. Hanze, H. C. Murray, O. K. Sebek, J. A. Hogg, J. Am. Chem. Soc., **78**, 6213 (1956).
236. D. Burn, B. Ellis, V. Petrow, I. A. Stuart-Webb, D. M. Williamson, J. Chem. Soc., **1957**, 4092.
237. G. Cooley, B. Ellis, D. N. Kirk, V. Petrow, Там же, **1957**, 4112.
238. M. Ackroyd, W. J. Adams, B. Ellis, V. Petrow, L. A. Stuart-Webb, Там же, **1957**, 4099.
239. J. C. Babcock, E. S. Gutsell, M. E. Herr, J. A. Hogg, J. C. Stucki, L. E. Barnes, W. E. Dulin, J. Am. Chem. Soc., **80**, 2904 (1958).
240. A. Bowers, H. J. Ringold, Там же, **80**, 3091 (1958).
241. P. Sensi, G. C. Lancini, Gazz. Chim. ital., **89**, 1965 (1959).
242. S. Bernstein, M. Heller, S. M. Stolar, J. Org. Chem., **26**, 508 (1961).
243. E. Velarde, J. Iriarte, H. J. Ringold, C. Djerassi, Там же, **24**, 311 (1959).
244. G. Nomine, R. Bucourt, A. Pierdet, C. r., **254**, 1823 (1962).
245. F. Bohlmann, U. Hinz, B. Diedrich, Chem. Ber., **96**, 1316 (1963).
246. R. Sciaky, Gazz. chim. ital., **91**, 562 (1961).
247. Н. Н. Суворов, Л. В. Соколова, Н. В. Макаров, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 2257.
248. Н. Н. Суворов, Л. В. Соколова, Н. В. Макаров, Там же, **1961**, 934.
249. А. А. Ахрем, Т. В. Илюхина, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 710.
250. А. А. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1966**, 193.
251. А. А. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1968**, 1575.
252. А. А. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1969**, 909.
253. А. А. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1969**, 913.
254. А. А. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1969**, 1795.
255. C. S. Barnes, B. D. Beilby, Australian J. Chem., **14**, 48 (1961).

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