

УДК 547.92

## АЛКИЛСТЕРОИДЫ

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

Алкилстериоиды — 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 алкилстериоиды 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  $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 алкилстериоиды 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 узкоуправляемым действием. В медицинской практике нашли применение многие алкилстериоиды — анаболитик дианабол (17 $\alpha$ -метильная группа), антивоспалительное средство дексаметазон (16 $\alpha$ -метильная группа), антиовуляторные агенты диметистерон и медроксипрогестерон (6 $\alpha$ -метильная группа) и т. д. Влияние метильных групп на некоторые виды физиологической активности стероидов отражено в табл. 1.

Изучение алкилстериоидов 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 алкилстериоидам<sup>1</sup> относится к 1960 г. и в значительной мере устарел. Большое количество исследований, в которых осуществлен синтез алкилстериоидов (более 1500) заставило ограничить рамки данного обзора, в который включены только методы непосредственного введения алкильных групп при реакциях со стероидными кетонами и  $\alpha$ -окисями. Многочисленные методы непрямого синтеза алкилстериоидов, 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, ± активность без изменений)<sup>2</sup>

Вид активности	Положение метильной группы											
	1 $\alpha$	2 $\alpha$	4	6 $\alpha$	7 $\alpha$	9 $\alpha$	11 $\alpha$	16 $\alpha$	16 $\beta$	17 $\alpha$	21	
Адрогенная	+	—	—	—	+	—	—	—	—	±	—	
Анаболическая	+	—	+	±	+	—	—	—	—	±	—	
Гестагенная	±	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	
Глюкокортикоидная	—	+	—	+	—	—	—	—	—	—	±	
Минералокортикоидная**	—	+	—	±	—	—	—	—	—	—	—	
Антивоспалительная	+	—	—	+	—	—	—	+	+	±	+	

\* Отложение гликогена в печени.

\*\* Задержка ионов  $\text{Na}^+$ .

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 алкилстериоидов характеризуются данными табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

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

Метод синтеза	Положение вводимой алкильной группы <sup>1</sup>															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	16	17	20
Алкилирование кетонов	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Реакция кетонов с металлоорганическими соединениями	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Сопряженное присоединение гриньяровских реагентов	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Реакция диазометана с кетонами	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Раскрытие $\alpha$ -окисей реагентами Гриньяра	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

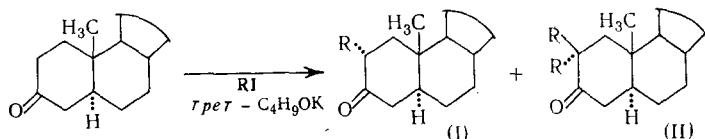
## 2. Алкилирование стероидных кетонов

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  $\alpha$ -бромкетоны при совместном воздействии реагентов Гриньяра и галоидных алкилов, а также в непредельные кетоны при обработке галоидными алкилами полупродуктов сопряженного присоединения гриньяровских реагентов (см. разд. 4).

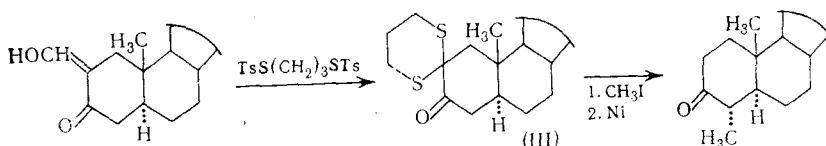
В непосредственном алкилировании участвует енольная форма стероидного кетона, и поэтому направление алкилирования кетона определяется направлением его енолизации. Щелочные условия реакции способствуют образованию наиболее устойчивых изомеров. В соответствии

с этим 3-кето-5 $\alpha$ ,10 $\beta$ - и 3-кето-5 $\beta$ ,10 $\alpha$ -стериоиды алкилируются преимущественно по C<sub>2</sub>, а 3-кето-5 $\beta$ ,10 $\beta$ - и 3-кето-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -стериоиды<sup>3,4</sup> по C<sub>4</sub>. По C<sub>2</sub> алкилируются также стероидные 1,3-дикетоны<sup>5</sup>.

Алкилирование 3-кето-5 $\alpha$ -стериоидов всегда приводит к смеси 2 $\alpha$ -моноалкил-(I) и 2,2-диалкилстериоидов (II), соотношение которых зависит от условий реакции. Дальнейшее алкилирование по C<sub>4</sub> либо вообще не происходит, либо протекает с очень малым выходом<sup>6-9</sup>:



При необходимости селективно получить 2 $\alpha$ -алкилстериоид (I) алкилирование проводят с формильными или оксалильными производными исходного кетона, защищающими его от введения второй алкильной группы<sup>6,10</sup>. Если целевым продуктом является 4-алкилстериоид, 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 $\alpha$ -метилстериоидов<sup>11-13</sup>:

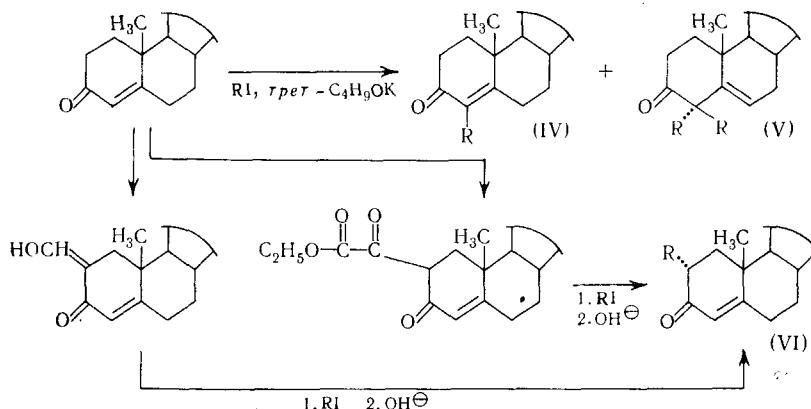


Введение в 3-кето-5 $\alpha$ -стериоиды  $\Delta^7$ -связи резко изменяет направление алкилирования в сторону образования 4-метилпроизводных<sup>14-16</sup>. Такого изменения не происходит при введении  $\Delta^6$ -связи<sup>17</sup>, а также у В-норстериоидов<sup>18</sup> и  $\Delta^7$ -5 $\beta$ ,10 $\alpha$ -стериоидов<sup>19</sup>; все эти соединения алкилируются аналогично нормальному ряду.

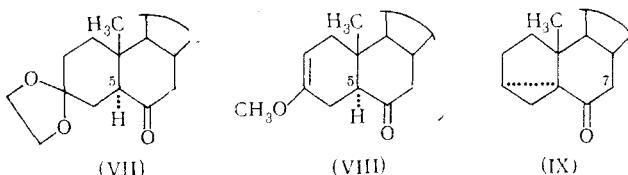
Наиболее детальному изучению подвергалось алкилирование 3-кето- $\Delta^4$ -стериоидов, продукты которого обычно представляют собой смесь 4-алкил-(IV) и 4,4-диалкилпроизводных (V) с резким преобладанием последних<sup>6,8,20-25</sup>. Для преимущественного образования 4-моноалкилстериоидов типа (IV) были разработаны особые условия реакции<sup>20-32</sup>; даже при этих условиях наличие в молекуле исходного 3-кето- $\Delta^4$ -стериоида ба-метильной группы приводит к преобладанию в продуктах реакции диалкилпроизводных<sup>33,34</sup>. Следует отметить, что 3-кето- $\Delta^4$ ,7-стериоиды алкилируются аналогично  $\Delta^4$ -3-кетонам, тогда как 3-кето- $\Delta^4$ ,6-стериоиды алкилированию в обычных условиях не подвергаются<sup>35</sup>. Объяснение такого хода реакции было найдено в сравнительной устойчивости сопряженных анионов, отвечающих последовательным стадиям алкилирования<sup>36</sup>. Алкилирование 3-кето- $\Delta^4$ -стериоидов полиметилендибромидами Br(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Br приводит к 4,4-спироциклоалкилпроизводным<sup>37</sup>.

Необходимость получения 2-алкилпроизводных 3-кето- $\Delta^4$ -стериоидов привела к разработке их синтеза через формильные<sup>38,39</sup> и оксалильные производные<sup>40-43</sup>. При действии щелочей на первичный продукт алкили-

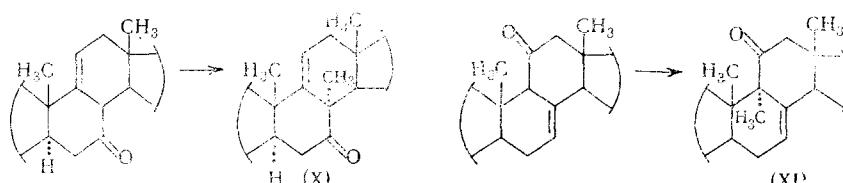
рования активирующие группировки гидролизуются с образованием  $2\alpha$ -алкилстериоидов (VI).



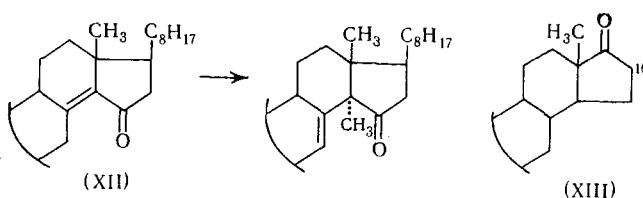
При алкилировании незамещенных по  $C_5$  6-кетостериоидов образуются 5-алкилпроизводные, конфигурация которых зависит от природы заместителей в кольце A. Так, кетон (VII) с диоксолановой группировкой образует соответствующее  $5\beta$ -метилпроизводное<sup>44</sup>, тогда как енольный эфир (VIII)- $5\alpha$ -метилпроизводное<sup>45</sup>. Алкилирование  $3\alpha,5\alpha$ -цикло-6-кетостериоидов (IX) приводит к смеси 7 $\beta$ -метил- и 7,7-диметилпроизводных с преобладанием последнего<sup>46-49</sup>.



7-Кето- $\Delta^5$ -стериоиды, как правило, алкилируются по  $C_6$  с образованием диалкилпроизводных<sup>50, 51</sup>. Однако введение в молекулу 7-кетостериоида  $\Delta^{9(11)}$ -связи активирует положение 8, вследствие чего при метилировании таких кетонов образуются 8 $\alpha$ -метилпроизводные (X)<sup>52, 53</sup>. Подобно этому, при метилировании 11-кето- $\Delta^7$ -стериоидов были получены 9 $\alpha$ -метилпроизводные (XI)<sup>54</sup>:

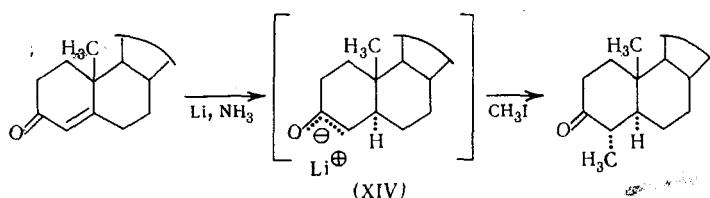


Непосредственное метилирование 15-кето- $\Delta^{8(14)}$ -стериоида (XII) в жестких условиях привело к соответствующему 14 $\alpha$ -метилстериоиду с переходом двойной связи в  $\Delta^7$ -положение<sup>24, 55, 56</sup>. Структурные аналоги (XII)- $A$ -нор-3-кетостериоиды — образуют при алкилировании 5 $\beta$ -метилпроизводные<sup>57</sup>. Из 17-кетостериоидов (XIII) в различных условиях были получены как 16 $\alpha$ -метил-, так и 16 $\beta$ -метилпроизводные<sup>29, 58, 59</sup>.

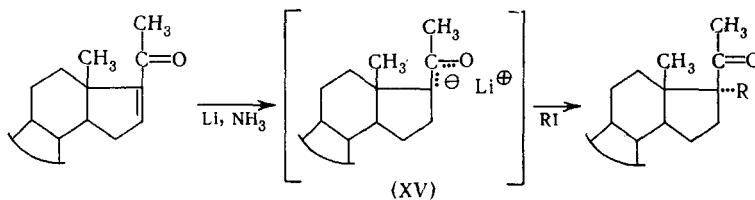


Ангулярное метилирование 18-нор-17-кето и 18-нор-17 $\alpha$ -кетостероидов с образованием 13-метилпроизводных является одной из стадий многих полных синтезов стероидных соединений и детально рассмотрено в недавно вышедшей монографии<sup>60</sup>.

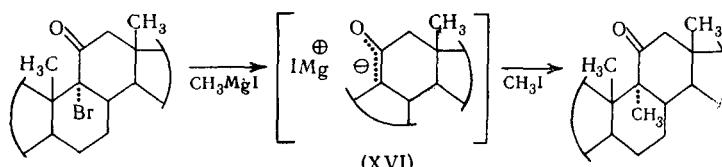
Широкое применение в синтезе алкилстериоидов получило за последнее время так называемое «восстановительное алкилирование». Например, действие на 3-кето- $\Delta^4$ -стериоиды щелочных или щелочноземельных металлов (Li, Na, Ca, Ba) в жидким аммиаке приводит к аниону (XIV), обработка которого *in situ*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



Этот метод синтеза особенно часто применяется для введения 17  $\alpha$ -алкильных групп в 20-кето- $\Delta^{16}$ -стериоиды ряда прегнана. В реакцию вступают также 17  $\alpha$ -бром-, 17  $\alpha$ -окси-, 17  $\alpha$ - и 17  $\beta$ -ацетоксипроизводные 20-кетостероидов, которые при действии лития в жидком аммиаке образуют промежуточный анион (XV). Побочно в небольшом количестве образуются 17  $\beta$ -алкил- и 21-алкилстериоиды<sup>56, 65-68</sup>:



К восстановительному алкилированию близок по механизму метод введения алкильных групп в  $\alpha$ -бромстериоиды при действии смеси гриньяровского реагента и большого избытка галоидного алкила. Промежуточной стадией здесь также является образование енолят-аниона типа (XV) с потерей атома брома; последующее метилирование XVI приводит к соответствующему 9  $\alpha$ -метилпроизводному<sup>12, 69-71</sup>:



Помимо приведенного на схеме синтеза  $9\alpha$ -метилпроизводных из  $9\alpha$ -бром-11-кетостериоидов, описано также получение этим методом  $12\alpha$ -метилстериоидов из  $12\alpha$ -бром-11-кетонов<sup>12</sup>. Ту же реакцию удалось провести с енолацетатами 11-кето- и 20-кетостериоидов, причем были получены соответственно  $9\alpha$ ,  $12\beta$ -диметил- и  $17\alpha$ -метилпроизводные<sup>70</sup>.

### 3. Реакции стероидных кетонов с металлоорганическими соединениями

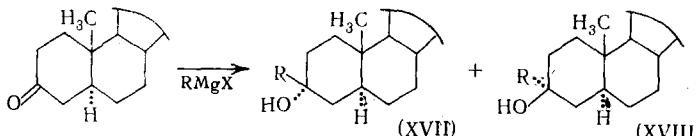
Эта группа реакций наиболее широко используется для введения алкильных групп в стероидные соединения. В последнее время было показано<sup>72</sup>, что этиленкетали 3-, 17- и 20-кетостериоидов также реагируют с гриньяровскими реагентами в жестких условиях.

Для реакции металлоорганических соединений с кетостериоидами 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<sup>73, 74</sup>, с преобладанием изомера с экваториальным алкилом<sup>74</sup>. Работами последних лет на примере 12-, 17- и 17 $\alpha$ -кетостериоидов были обнаружены многочисленные отклонения от так называемого «правила атаки с  $\alpha$ -стороны»<sup>75</sup> (противоположной ангулярным метильным группам). Это правило, таким образом, не может более считаться общеприменимым.

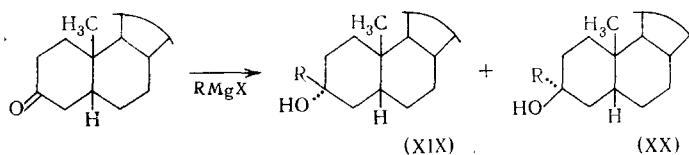
Реакция Гриньара использовалась для введения алкильных заместителей в положение 1<sup>76, 77</sup> и 2<sup>78</sup>; в первом случае стереохимия не была выяснена, а во втором — получен только 2 $\alpha$ -алкилизомер, отвечающий экваториальному вхождению алкильной группы.

Несравненно подробнее изучены реакции с участием 3-кетостериоидов. Так, при реакции 3-кето-5 $\alpha$ -стериондов с реагентами Гриньара обычно образуется смесь эпимеров (XVII) и (XVIII), в которой преобладает соединение (XVII) с экваториальной 3 $\beta$ -конфигурацией входящей алкильной<sup>79–82</sup> или фенильной группы<sup>83</sup> (XVII : XVIII  $\approx$  1,5–2 : 1); в одном случае было получено обратное соотношение продуктов реакции. При наличии в молекуле 1 $\alpha$ -окси-<sup>84</sup>, 1 $\alpha$ -метил-<sup>77</sup>, 2 $\alpha$ -бром-<sup>85</sup> и 5 $\alpha$ -оксизаместителей<sup>86</sup> реакция 3-кето-5 $\alpha$ -стериоидов с  $\text{CH}_3\text{MgI}$  и  $\text{CH}_3\text{Li}$  приводит исключительно к изомеру (XVII) с экваториальным 3 $\beta$ -метилом. Введение в стероид  $\Delta^4$ -связи существенно не изменяет направления реакции Гриньара: 3-кето- $\Delta^4$ -стериоиды образуют примерно одинаковые количества 3 $\alpha$ - и 3 $\beta$ -алкилизомеров<sup>87</sup>; в то же время 3-кето- $\Delta^5$ -стериоиды дают преимущественно 3 $\alpha$ -алкилизомер типа (XVIII)<sup>88</sup>.

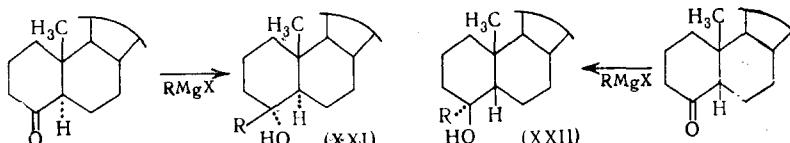
Реакция Нормана с 3-кето-5 $\alpha$ -стериондами<sup>81</sup> и этинилирование<sup>74, 81, 89</sup> имеют противоположную реакции Гриньара стереохимическую направленность и приводят к смеси изомеров (XVII) и (XVIII) с резким преобладанием последнего (аксиальный алкил) (1 : 6,5–7,0).



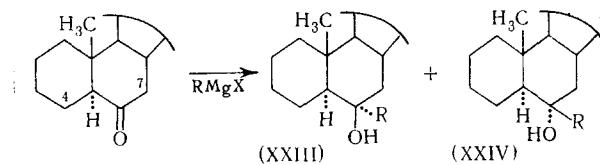
3-Кето-5 $\beta$ -стериоиды при реакции Гриньара образуют преимущественно изомер с аксиальной 3 $\beta$ -конфигурацией алкильной группы (XIX : XX = 2 : 1, при R =  $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sup>90</sup>.



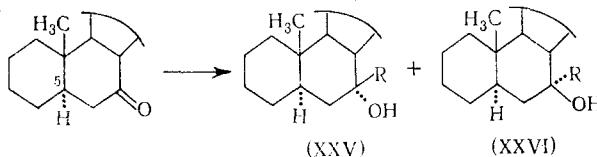
4-Кетостероиды при реакциях Гриньяра и Иоцича в 5 $\alpha$ -ряду приводят к аксиальному 4 $\beta$ -алкилизомеру (XXI), а при реакции Иоцича в 5 $\beta$ -ряду к аксиальному 4 $\alpha$ -алкилизомеру (XXII):<sup>51-52</sup>



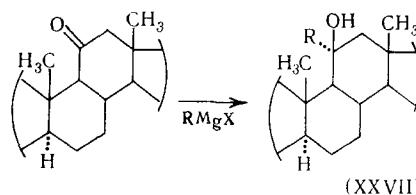
6-Кетостероиды с  $\text{CH}_3\text{MgI}$  образуют только экваториальный по алкиль изомер (XXIII)<sup>94-98</sup>, введение 5 $\alpha$ -окси-<sup>99-103</sup> или 7-алкильных заместителей<sup>46</sup> не изменяет стереохимию реакции. В то же время при наличии в стероиде 4 $\alpha$ -метильной группы было получено преимущественно 6 $\beta$ -метилпроизводное типа (XXIV)<sup>104</sup>. Арилмагнийбромиды, по одним данным<sup>105</sup> образуют изомер (XXIII), а по другим<sup>106</sup> — изомер (XXIV). 6-Кето-3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -циклостероиды при реакции Гриньяра дают изомер (XXIV)<sup>107</sup>:



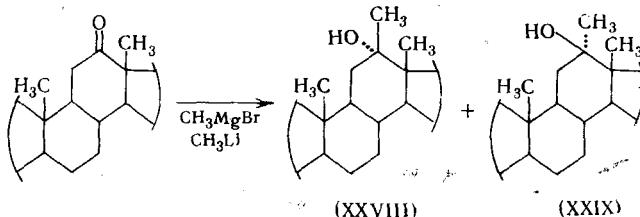
Реакция Гриньяра с участием 7-кето-5 $\alpha$ -стериодов приводит преимущественно к экваториальным 7 $\beta$ -алкилизомерам типа (XXV)<sup>108, 109</sup>. Как и в случае 3-кетостероидов, введение  $\Delta^5$ -связи резко изменяет стереохимию процесса, и в смеси продуктов реакции 7-кето- $\Delta^5$ -стериодов с  $\text{CH}_3\text{MgI}$  и  $\text{CH}_3\text{Li}$  резко преобладают изомеры типа (XXVI) с аксиальным метилом<sup>109, 110</sup> при C<sub>7</sub>.



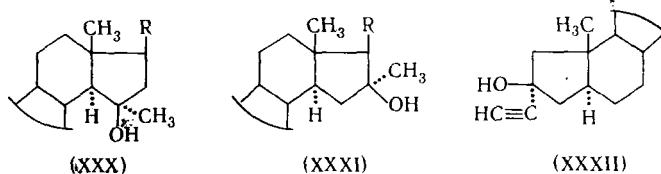
Стерически затрудненная 11-кетогруппа тем не менее способна подвергаться атаке металлоорганических соединений. При этом во всех случаях были обнаружены только экваториальные 11 $\alpha$ -алкильпроизводные типа (XXVII); метиллитий и реагент Иоцича образуют эти продукты с более высокими выходами, чем бромистый метилмагний<sup>111-117</sup>. Реакция протекает труднее с 11-кетонами 5 $\beta$ -ряда, а также при наличии в молекуле стероида свободной 17 $\alpha$ -оксигруппы; в обоих случаях пространственно затруднен подход реагента с  $\alpha$ -стороны молекулы стероида<sup>112, 118, 119</sup>.



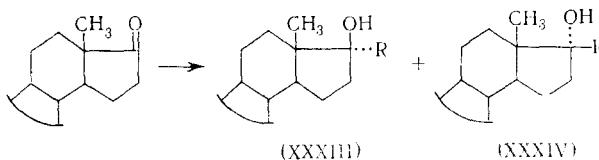
12-Кетостериоиды, вопреки ранним работам<sup>120, 121</sup> образуют с металлоорганическими соединениями смесь изомеров (XXVIII) и (XXIX), в которой преобладает экваториальное 12 $\beta$ -метилпроизводное (XXVIII), образующееся за счет атаки с  $\beta$ -стороны молекулы стероида<sup>122–125</sup>.



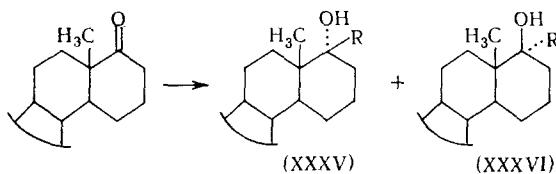
Реакция 15-кетостериоидов pregnанового ряда с бромистым метилмагнием дает 15 $\alpha$ -метилпроизводное (XXX)<sup>126</sup>. 16-Кетостериоиды как при наличии, так и в отсутствие 17 $\beta$ -оксигруппы образуют с бромистым метилмагнием<sup>127, 128</sup> и этиниллитием<sup>129, 130</sup> только 16 $\alpha$ -алкилпроизводные типа (XXXI). Положение C<sub>16</sub> стереохимически эквивалентно положению C<sub>2</sub> в  $\Delta$ -норстериоидах. Поэтому 2-кето- $\Delta$ -норандростаны реагируют с этиниллитием, образуя смесь изомеров с резким преобладанием 2 $\alpha$ -этинилпроизводного (XXXII)<sup>131, 132</sup>.



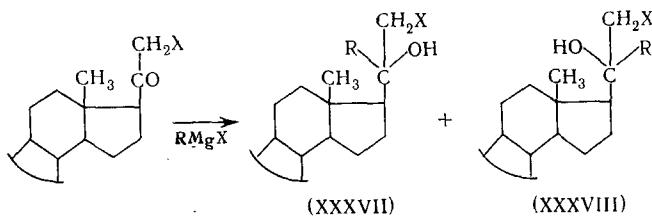
При действии металлоорганических соединений на 17-кетостериоиды преимущественно образуются 17 $\alpha$ -алкилпроизводные типа (XXXIII)<sup>133</sup>. Стереохимия реакции не изменяется при наличии в молекуле 16 $\alpha$ -метильной и 16-спироциклопропильной группировок<sup>29, 134, 135</sup>. Реакция с метиллитием дает большие выходы и большую стереоспецифичность по сравнению с гриньяровскими реагентами<sup>136, 137</sup>. В ряде работ при реакции 17-кетостериоидов с метил-, фенил-, аллилгриньяровскими реагентами<sup>139, 140</sup> в смеси продуктов реакции были обнаружены небольшие количества 17 $\beta$ -алкилизомера (XXXIV). Этот изомер становится преобладающим при наличии в молекуле 17-кетостериоида 12 $\beta$ -окси<sup>141</sup>, 16 $\alpha$ -ацетокси<sup>127</sup> и 16 $\alpha$ -фторзаместителей<sup>142</sup>, а также при реакции метилового эфира эстрона с  $\text{KC}\equiv\text{CCH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$  (калиевое производное диэтилацеталя пропиолового альдегида)<sup>143</sup>:



17 $\alpha$ -Кетопроизводные *D*-гомостериоидов 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 метилю (этинилу) изомера (XXXVI)<sup>144–149</sup>:



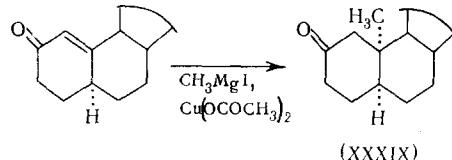
При реакции стероидных 19-альдегидов с метиллитием образуется продукт с 19s-конфигурацией<sup>150</sup>. Незамещенные по C<sub>21</sub> 20-кетостероиды реагируют с иодистым метилмагнием, давая почти исключительно 20 $\beta$ -метилпроизводное (XXXVII)<sup>151</sup>. 21-Ацетоксипроизводные (X=OAc) образуют смесь изомеров, содержащую до 1/3 20 $\alpha$ -алкилпроизводного (XXXVIII)<sup>152</sup>.



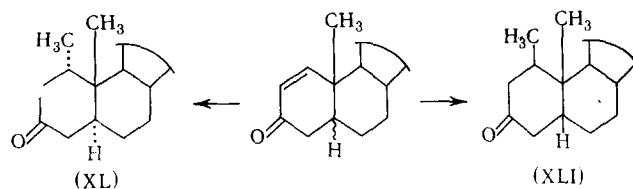
#### 4. Сопряженное присоединение гриньяровских реагентов к непредельным стероидным кетонам

В 1941 г. было показано<sup>153</sup>, что в присутствии солей одновалентной меди гриньяровские реагенты присоединяются в 1,4-положение к  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам, образуя  $\beta$ -алкилкетоны. Механизм этого присоединения, по-видимому, подобен механизму реакции Михаэля, но, в отличие от последней, сопряженное присоединение является необратимой реакцией<sup>154</sup>. Стереохимия сопряженного присоединения к циклическим  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным кетонам посвящен специальный обзор<sup>155</sup>.

Описано несколько типов стероидных структур, допускающих сопряженное присоединение реактивов Гриньяра. Так, 2-кето- $\Delta^{1(10)}$ -стериоиды присоединяют иодистый метилмагний с образованием 10 $\alpha$ -метилстериолов (XXXIX) <sup>156, 157</sup>:

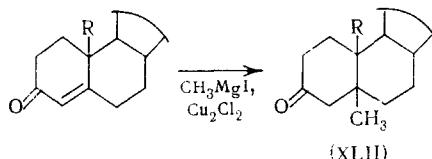


Реакция Гриньара с 3-кето- $\Delta^1$ -стериодами 5 а-ряда приводит к 1 а-метилпроизводным (XL) <sup>158-161</sup>, тогда как из 5 $\beta$ -аналогов образуются 1  $\beta$ -метилпроизводные (XLI) <sup>162-164</sup>:

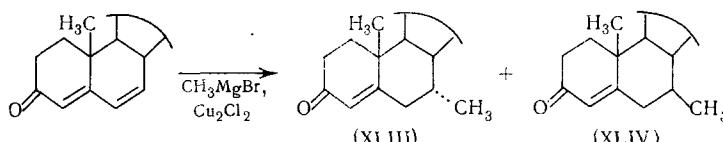


3-Кето- $\Delta^4$ -стероиды обычно реагируют с реактивами Гриньяра по схеме 1, 2-присоединения даже в присутствии солей меди<sup>165</sup>. Лишь в

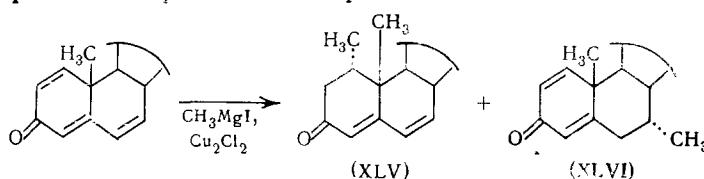
случае тестостерона удалось получить с небольшим выходом  $5\beta$ -метил-производное (XLII;  $R=CH_3$ )<sup>166</sup>. Гораздо более высокие выходы (60—80%) были получены с 19-норстериондами ( $R=H$ ), отсутствие в молекулах которых метильной группы при  $C_{10}$  резко снижает стерические препятствия подходу объемистого гриньяровского реагента<sup>165, 166</sup>.



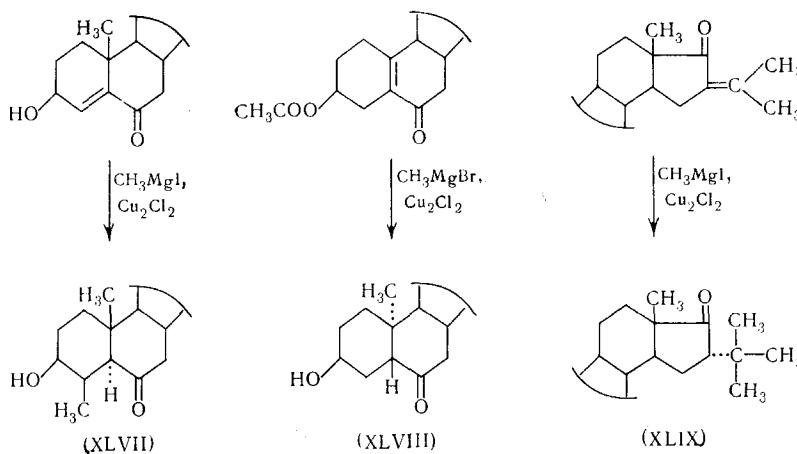
Сопряженные 3-кето- $\Delta^4$ , 6-стериоиды присоединяют бромистый магний в 1,6-положение с образованием 7 $\alpha$ -метилпроизводных (XLIII)<sup>29, 167</sup>; однако при наличии в стероиде 11 $\beta$ -оксигруппы образуется смесь 7 $\alpha$ - и 7 $\beta$ -метилпроизводных с преобладанием 7 $\beta$ -изомера (XLIV).<sup>168</sup>



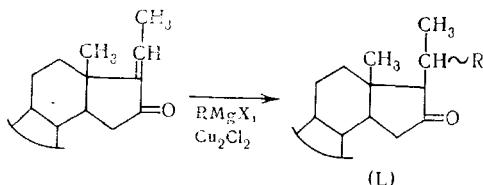
У 3-кето- $\Delta^1, 4, 6$ -стериоидов присоединение гриньяровских реагентов протекает по той или иной сопряженной системе в зависимости от строения стериоида, причем в продуктах реакции преобладают либо 1 $\alpha$ -метилпроизводные (XLV), либо 7 $\alpha$ -метилпроизводные (XLVI), сопровождающиеся примесью 1 $\alpha$ , 7 $\alpha$ -диметилпроизводных<sup>169, 170</sup>:



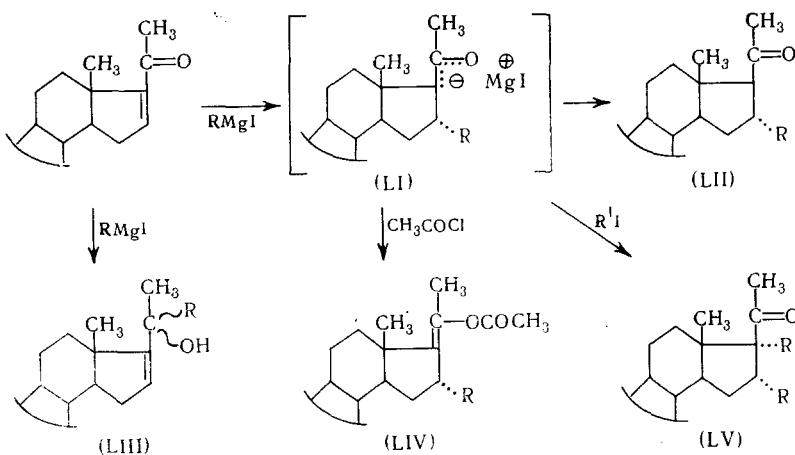
6-Кето- $\Delta^4$ <sup>171</sup> и 6-кето- $\Delta^5(10)$ -стериоиды<sup>172</sup> с гриньяровскими реагентами образуют соответственно 4 $\beta$ -метил- (XLVII) и 10 $\alpha$ -метилпроизводные (XLVIII). Реакция 17-кето-16-изопропилиденстериоидов приводит к 16 $\alpha$ -тетр-бутилпроизводному (XLIX)<sup>78</sup>:



16-Кето- $\Delta^{17(20)}$ -стериоиды реагируют с реактивами Гриньара с образованием смеси примерно равных количеств 20 $\alpha$ -алкил- и 20 $\beta$ -алкилстериоидов (L) <sup>173</sup>.



Наиболее подробно было изучено сопряженное присоединение гриньяровских реагентов к 20-кето- $\Delta^{16}$ -стериоидам. 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 R <sup>174</sup>. Добавление солей меди почти нацело сдвигает реакцию в сторону 1,4-присоединения с образованием 16 $\alpha$ -алкилстериоидов (LII) <sup>175-182</sup>. Структурные изменения в кольцах A и B практически не влияют на выход (LII), но присутствие 21-оксигруппы существенно его снижает <sup>183</sup>. Наличие 16-метильной группы в исходных 20-кето- $\Delta^{16}$ -стериоидах не препятствует получению высоких выходов 16, 16-диметилпроизводных <sup>184, 185</sup>. Обработка промежуточного образующегося при реакции енолята (LI) хлористым ацетилом приводит к енолацетату (LIV), действие на LI галоидных алкилов дает 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -диалкилстериоиды (LV) <sup>187</sup>. Все это значительно расширяет возможности синтетического применения реакций сопряженного присоединения гриньяровских реагентов.

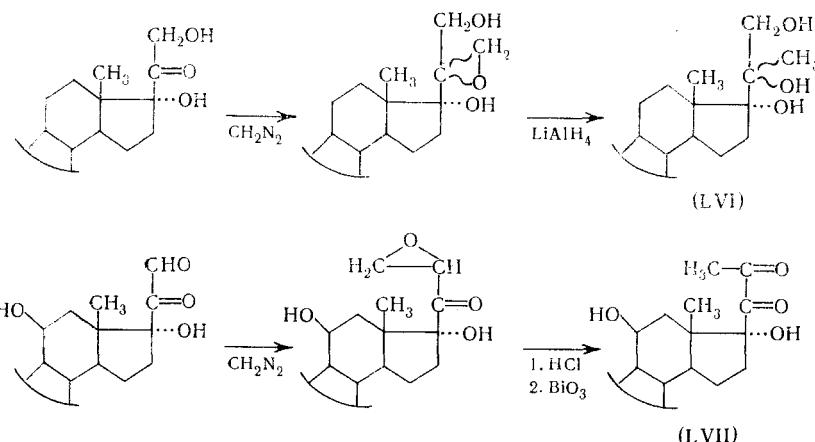


### 5. Присоединение диазометана к стероидным кетонам

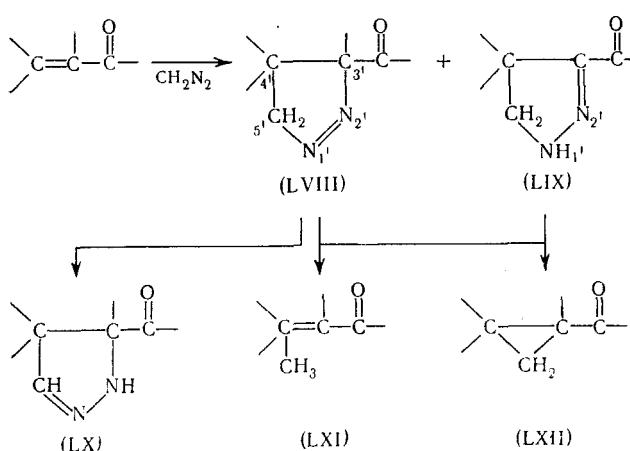
Диазометан может реагировать с карбонилсодержащими стериоидами двояким образом. Либо путем присоединения к карбонильной группе с образованием  $\alpha$ -окси, либо же путем присоединения к соседней с кетогруппой двойной C=C-связи с образованием пиразолина \*. Расщепление первичных продуктов присоединения приводит к алкилированным гомологам стериоидов.

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

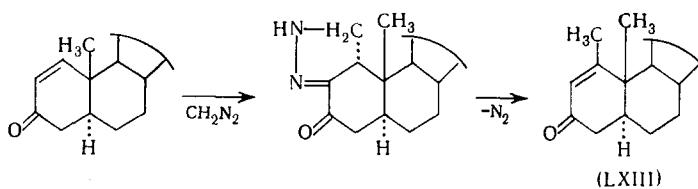
Первая схема присоединения реализуется в реакциях диазометана с 20-кетонами<sup>188</sup> и 21-альдегидами<sup>189, 190</sup> стероидного ряда. Образующиеся окиси, содержащие на один атом углерода больше, чем исходные соединения, служат сырьем для получения соответственно 20-метил- (LVI) и 21-метилстериоидов (LVII).



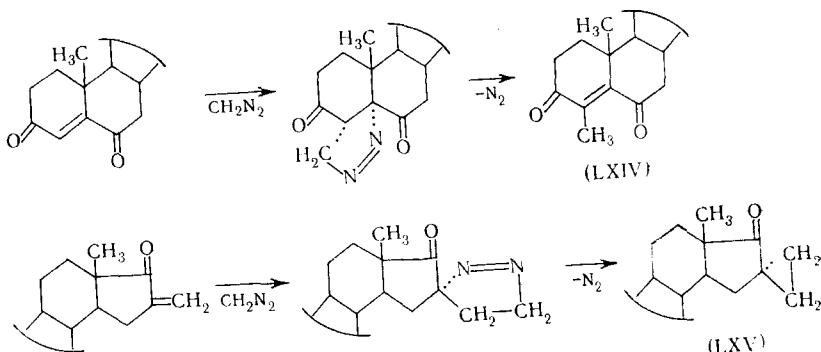
К двойной связи  $\alpha, \beta$ -ненасыщенных кетонов диазометан присоединяется с образованием  $\Delta^{1'}$ -пиразолинов (LVIII) или изомерных им  $\Delta^{2'}$ -пиразолинов (LIX). Пиролиз, фотолиз или ацидолиз этих пиразолинов, в зависимости от условий реакции и положения пиразолиновой группировки 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).



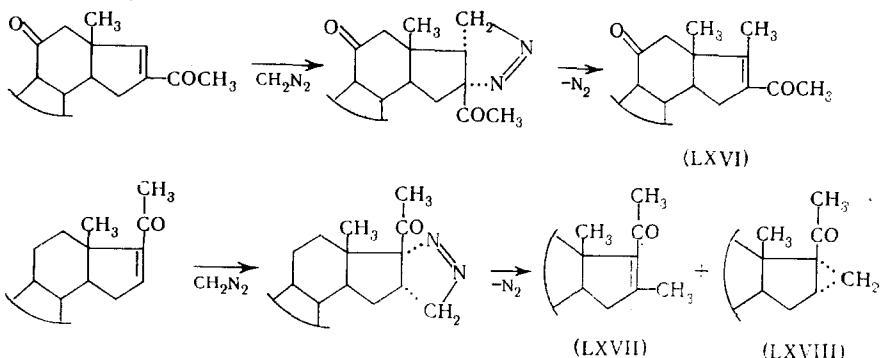
При реакции 3-кето- $\Delta^1$ -стериоидов с диазометаном образуется пиразолиновое производное, при нагревании которого или при контакте его с кислым адсорбентом происходит отщепление азота с образованием 1-метилстериоида (LXIII) в качестве основного продукта реакции<sup>77, 160, 193, 194</sup>. Аналогично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



Продукты присоединения диазометана к 3,6-дикето- $\Delta^4$ -стероидам при пиролизе образуют 4-метилпроизводное (LXIV), а при фотолизе — смесь равных количеств (LXIV) и соответствующего 4 $\alpha$ , 5 $\alpha$ -циклоопланового производного<sup>195, 196</sup>. В то же время пиразолиновое производное, полученное из 16-метилен-17-кетостероида, как при пиролизе, так и при реакции с  $\text{BF}_3$  в ацетоне образует в качестве единственного продукта реакции 16-спироциклоопилстериод (LXV)<sup>135</sup>:

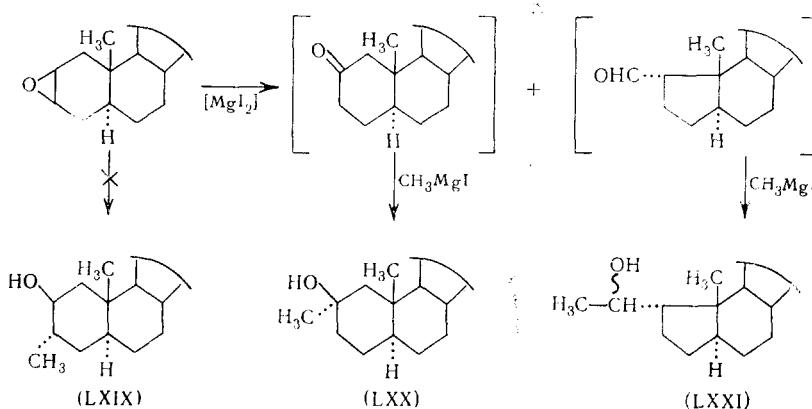


Реакция 16-ацетил- $\Delta^{16}$ -стериодов с диазометаном и последующий пиролиз приводят к 17-метилпроизводному (LXVI)<sup>197</sup>, тогда как изомерные 20-кето- $\Delta^{16}$ -стериоды могут служить сырьем для получения 16-метилпроизводных типа (LXVII). При этом пиролиз промежуточно образующегося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

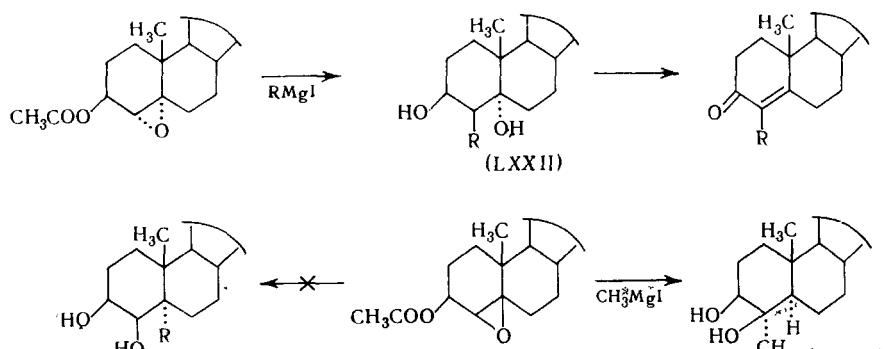


## 6. Раскрытие стероидных $\alpha$ -окисей реактивами Гриньяра

Впервые раскрытие  $\alpha$ -окисей стероидов гриньяровскими реагентами было проведено в 1939 г. Ушаковым и Мадаевой<sup>206, 207</sup>. 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<sup>208, 209</sup>. Так при реакции  $2\beta$ ,  $3\beta$ -окиси холестанового ряда с иодистым метилмагнием вместо ожидаемого продукта раскрытия (LXIX) была получена смесь соединений (LXX) и (LXXI)<sup>210</sup>. Эти соединения образуются в результате атаки гриньяровского реагента на соответствующий кетон и  $A$ -норальдегид, представляющие собой продукты изомеризации исходной  $2\beta$ ,  $3\beta$ -окиси. Подобные перегруппировки имеют также место при реакциях Гриньяра с участием стероидных  $3\alpha$ -ацетокси- $4\alpha$ , $5\alpha$ -окисей<sup>211</sup>,  $3\beta$ -ацетокси- $4\beta$ , $5\beta$ -окисей<sup>212</sup>,  $3\beta$ -ацетокси- $5\beta$ ,  $6\beta$ -окисей<sup>213</sup> и  $11\beta$ ,  $12\beta$ -окисей<sup>214</sup>; в последнем случае использование диметилмагния вместо иодистого метилмагния позволяет избежать перегруппировок<sup>214, 215</sup>.

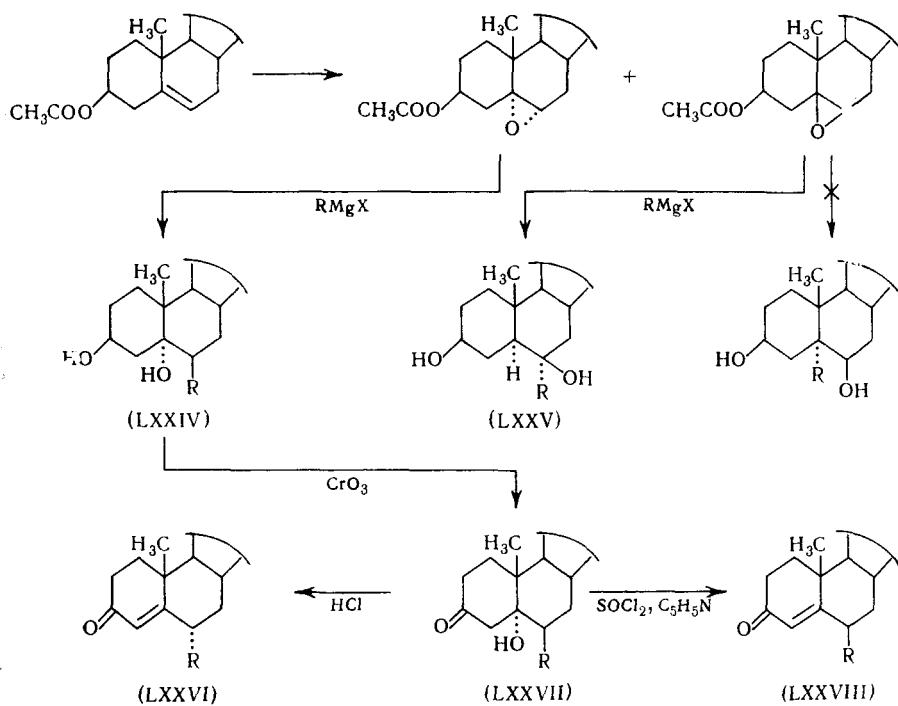


Нормальное раскрытие  $\alpha$ -окисей стероидного ряда гриньяровскими реагентами приводит к *транс*-диаксиальным продуктам. Например,  $3\beta$ -ацетокси- $4\alpha$ , $5\alpha$ -окси с реактивами Гриньяра, Нормана и Иоцича образуют  $4\beta$ -алкил (винил, этинил)- $5\alpha$ -оксипроизводные (LXXII)<sup>216–221</sup>. Наличие в  $5\alpha$ -положении метильной группы не изменяет стереохимии раскрытия<sup>222</sup>. Из соединений типа (LXXII) путем окисления и последующей дегидратации были получены соответствующие **4-алкил-3-кето- $\Delta^4$ -стериоиды**.  $3\beta$ -Ацетокси- $4\beta$ ,  $5\beta$ -окиси, вопреки прежним данным<sup>223</sup>, 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 соединение<sup>212</sup>.

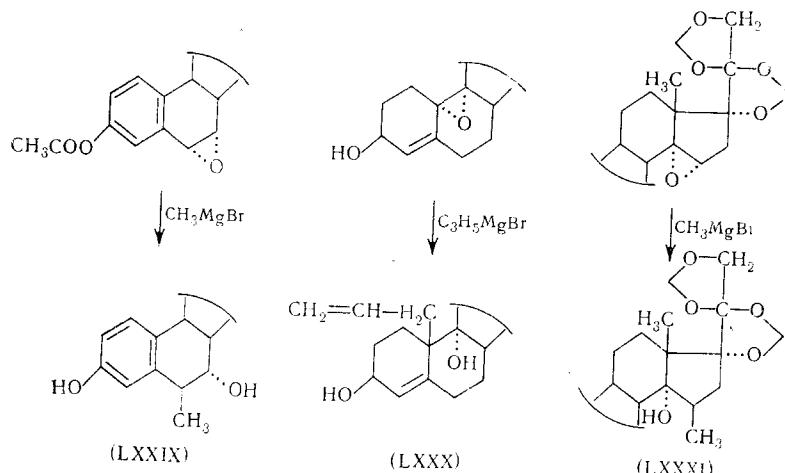


Эпоксидирование  $\Delta^5$ -стериоидов приводит, как правило, к смеси обеих эпимерных 5, 6-окисей, в которой значительно преобладает 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -изомер. Раскрытие последнего под действием реактивов Гриньяра дает 5 $\alpha$ -окси-6 $\beta$ -алкилпроизводное (LXXIV)<sup>180, 224-232</sup>. В случае 5 $\beta$ , 6 $\beta$ -окисей, вопреки более ранним данным<sup>233</sup>, 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 $\alpha$ -метил-6 $\beta$ -окси производным (LXXV)<sup>234</sup>.

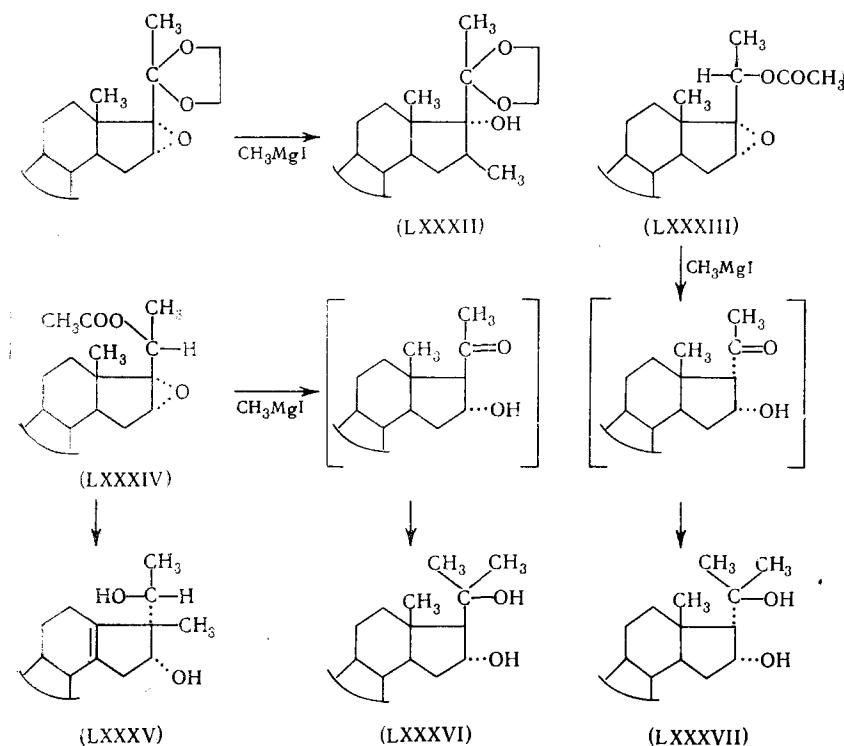
Переход от соединений типа **LXXIV** к соответствующим физиологически активным 3-кето- $\Delta^4$ -6-алкилстериоидам осуществляется различными методами в зависимости от строения исходных соединений. Окисление 3-оксигруппы по Оппенауэрю или хромовому ангидриду приводит к 3-кетостериоиду (**LXXVII**); дегидратация его в кислых условиях сопровождается инверсией 6 $\beta$ -алкильной группы и образованием 6 $\alpha$ -алкилстериоида (**LXXVI**). При необходимости получить 6 $\beta$ -алкилстериоид (**LXXVIII**) дегидратацию проводят в нейтральных или слабошелочных условиях<sup>29, 177, 178, 235-242</sup>.



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



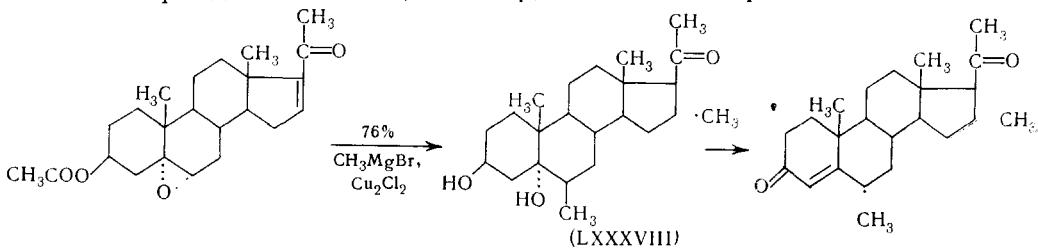
При гриньяровской реакции 20-этиленкеталая  $16\alpha$ ,  $17\alpha$ -оксидо-20-кетостериоида происходит раскрытие окиси с образованием  $16\beta$ -метил- $17\alpha$ -оксипроизводного (LXXXII)<sup>246-248</sup>. Своеобразно протекают реакции



Гриньара с эпимерными 20-ацетокси-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -оксидостероидами, 20 $\beta$ -Ацетоксипроизводное (LXXXIV), наряду с перегруппировкой Вагнера—Меервейна в соединение (LXXXV), изомеризуется также в соответствующий 16 $\alpha$ -окси-20-кетон, реагирующий далее с гриньяровским реагентом с образованием 20-метилстериоида (LXXXVI). Эпимерный 20 $\alpha$ -ацетат (LXXXIII) при действии реактива Гриньара образует 20-метилстериоид (LXXXVII) с 17 $\alpha$ -конфигурацией боковой цепи, что предполагает промежуточное образование 16 $\alpha$ -окси-17 $\alpha$ -20-кетосоединения<sup>249-254</sup>.

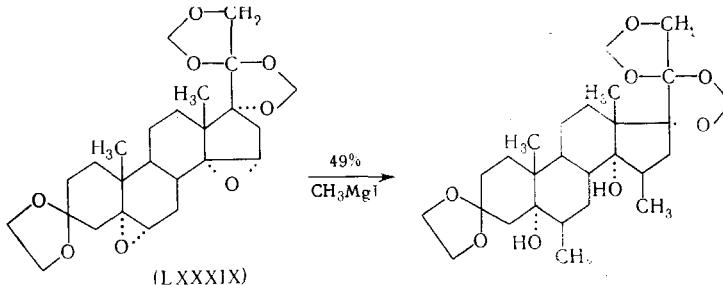
### 7. Одновременное введение двух алкильных заместителей

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  $\alpha$ -окисного цикла с введением 6-метильной группы, и сопряженное присоединение к  $\alpha$ ,  $\beta$ -непредельному кетону с введением 16-метильной группы. Полученный продукт (LXXXVIII) представляет собой сырье для синтеза 6 $\alpha$ , 16 $\alpha$ - и 6 $\beta$ , 16 $\alpha$ -диметилстериоидов<sup>177, 178, 182, 186</sup>.



Получение соединения (LXXXVIII) представляет собой случай реакции с двумя различными функциональными группировками. Другими примерами такого рода могут служить реакции Гриньара с участием 3,17-дикето- $\Delta^1$ -стериоидов<sup>160</sup> и 6,20-дикето- $\Delta^{16}$ -стериоидов<sup>177, 182</sup>, при этом диалкилстериоиды образуются за счет 1,2-присоединения к одной из кетогрупп и сопряженного 1,4-присоединения к непредельной группировке, включающей другую кетогруппу.

Диалкилстериоиды могут быть получены также при действии металлоорганических соединений на стериоиды с двумя одноименными реакционноспособными группировками. Так, 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ -; 14 $\alpha$ , 15 $\alpha$ -диокись (LXXXIX) при раскрытии бромистым метилмагнием образует 6,15-диалкилпроизводное<sup>245</sup>:



Две алкильные группы вводятся в соответствующие положения стероидного скелета при реакции гриньяровских реагентов с 3,17-дикето-<sup>82</sup> и 11,17-дикетостериоидами<sup>111</sup>; в качестве побочных продуктов диалкил-

производные образуются также из 7,11-дикетостериоидов<sup>255</sup>. При попытке одновременно ввести две метильные группы путем гриньяровской реакции с 6,17-дикетонами индивидуальных продуктов выделить не удалось<sup>94</sup>.

### 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'Dorchaí, 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'Dorchaí, 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. Petrov, 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. Necochea, Там же, **81**, 427 (1959).
43. S. Bernstein, M. Heller, R. Littell, S. M. Stolar, R. H. Lenhard, W. S. Allen, I. Ringer, 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. Nutile, 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. 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. ФРГ 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. Winteritz, 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. Pulus, 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. Sneed, *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. Batres, 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. Eicks, *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. Cantrell, *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. Nutile, 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. Klare, *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. Christiansen, Там же, **32**, 2781 (1967).
144. L. Ruzicka, N. Wahba, P. T. Herzog, H. Heusser, *Chem. Ber.*, **85**, 491 (1952).
145. H. Heusser, N. Wahba, F. Winternitz, *Helv. chim. acta*, **37**, 1052 (1954).
146. B. H. Леонов, Е. В. Шапкина, С. Н. Аナンченко, И. В. Торгов, Изв. АН СССР, сер. хим., **1964**, 375.
147. H. C. Вульфсон, И. В. Торгов, В. И. Зарецкий, В. Н. Леонов, С. Н. Аナンченко, В. Г. Заикин, Там же, **1964**, 185.
148. R. O. Clinton, R. G. Christensen, Н. С. Neumann, S. C. Lascowelski, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3389 (1958).
149. R. M. Dodson, P. B. Sollmann, B. Riegel, Там же, **75**, 5132 (1953).
150. E. Caspi, J. Wicha, *Chem. Comm.*, **1966**, 209.
151. A. Butenandt, H. Cobler, *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. M1764 (1963); C. A., **59**, 12877 (1963).  
 162. D. Bertin, J. Perronnett, *C. r.*, **257**, 1946 (1963).  
 163. W. J. Wechter, *J. Org. Chem.*, **29**, 163 (1964).  
 164. W. J. Wechter, G. Sloomp, 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. Ам. пат. 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. Gruber, M. B. Meyers, V. A. Landeyou, *J. Org. Chem.*, **27**, 2534 (1962).  
 178. R. P. Gruber, 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. Gruber, M. B. Meyers, *Там же*, **1960**, 1478.  
 183. K. Heusler, J. Kehrle, 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. Hennessy, 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. Gruber, 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. Carlton, *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. Kasper, *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, *ЖХХ*, **9**, 436 (1939).  
 207. О. С. Мадаева, М. И. Ушаков, Н. Ф. Кошелева, *ЖХХ*, **10**, 213 (1940).  
 208. N. G. Gaylord, E. J. Becke, *Chem. Revs.*, **49**, 413 (1951).

209. M. S. Kharash, O. Reimnuth, 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**, 3218.
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. Decouvelaere, 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. Decouvelaere, 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. Decouvelaere, Bull. soc. chim. France, **1961**, 1997.
223. S. Julia, J. P. Lavaux, C. r., **251**, 733 (1960).
224. A. Bouteinandt, 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. Little, Там же, **82**, 1235 (1960).
231. B. Ellis, S. P. Hall, V. Petrow, S. Waddington Feather, J. Chem. Soc., **1961**, 4111.
232. S. Rakshit, R. Deghenghi, C. R. Engel, Canad. J. Chem., **41**, 703 (1963).
233. Y. Urushibara, M. Chuman, Bull. Chem. Soc. Japan, **22**, 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. H. H. Суворов, Л. В. Соколова, Н. В. Макаров, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 2257.
248. H. H. Суворов, Л. В. Соколова, Н. В. Макаров, Там же, **1961**, 934.
249. A. A. Ахрем, Т. В. Илюхина, Изв. АН СССР, сер. хим., **1967**, 710.
250. A. A. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1966**, 193.
251. A. A. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1968**, 1575.
252. A. A. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1969**, 909.
253. A. A. Ахрем, Т. В. Илюхина, Там же, **1969**, 913.
254. A. A. 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