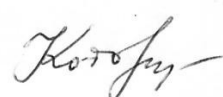


**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. Ломоносова**

**Химический факультет
Кафедра органической химии**

На правах рукописи



Котовщиков Юрий Николаевич

**МЕДЬ-КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ РЕАКЦИИ
В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СТЕРОИДОВ**

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата химических наук

**02.00.03 – органическая химия
02.00.08 – химия элементоорганических соединений**

Научные руководители:

профессор, доктор химических наук
Лукашев Николай Вадимович

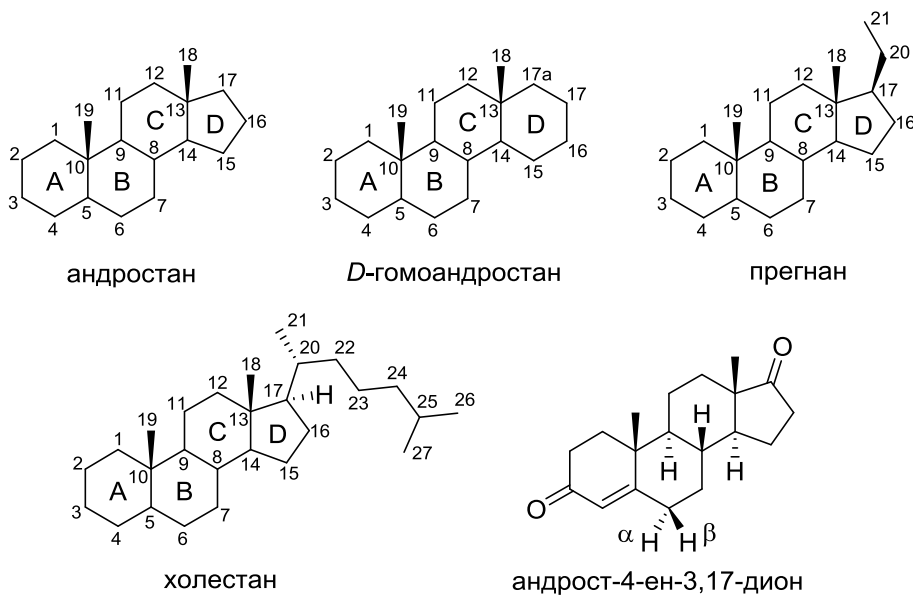
кандидат химических наук
Латышев Геннадий Владимирович

Москва – 2016

Содержание

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
1. ВВЕДЕНИЕ	5
2. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ: МЕДЬ-КАТАЛИЗИРУЕМАЯ РЕАКЦИЯ СОНОГАШИРЫ	8
2.1. История возникновения	8
2.2. Механизм реакции	12
2.3. Каталитические системы	14
2.3.1. Каталитические системы с фосфиновыми лигандами	14
2.3.2. Каталитические системы с N-, O-донорными и другими лигандами	27
2.3.3. «Безлигандные» каталитические системы	41
2.4. Модификации медь-катализируемой реакции Соногаширы	52
2.4.1. Синтетические эквиваленты терминальных ацетиленов	52
2.4.2. Замещение при насыщенном атоме углерода	56
2.5. Гетерогенные и иммобилизованные катализаторы	60
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	65
3.1. Медь-катализируемое кросс-сочетание стероидных винилиодидов	66
3.1.1. Синтез 3- и 17-иодстероидов	66
3.1.2. Кросс-сочетание иодстероидов с терминальными ацетиленами	68
3.1.3. Кросс-сочетание иодстероидов с азолами	81
3.2. Медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидостероидов с терминальными ацетиленами	93
3.2.1. Синтез азидостероидов	94
3.2.2. Синтез 1,2,3-триазолилстероидов	96
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	107
4.1. Реагенты и оборудование	107
4.2. Синтез иодстероидов	108
4.3. Кросс-сочетание иодстероидов с терминальными ацетиленами	113
4.4. Медь-катализируемая циклизация о-этиниланилинов	113
4.5. Кросс-сочетание иодстероидов с азолами	127
4.6. Синтез азидостероидов	138
4.7. Синтез 1,2,3-триазолилстероидов	142
4.8. Синтез 16-замещённых 17 α -гидрокси-20-кетостероидов	157
5. ВЫВОДЫ	160
6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	161

Список использованных обозначений



асас – ацетилацетонат

VINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

CuAAC – медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к терминальным ацетиленам (Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition)

DABCO – 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан

dba – (1*E*,4*E*)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он (добензилиденацетон)

DBU – 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен

DCE – 1,2-дихлорэтан

DME – 1,2-диметоксиэтан

DMEDA – *N,N'*-диметилэтан-1,2-диамин

DMI – 1,3-диметилимидазолидин-2-он

DMF – *N,N*-диметилформамид

dmphep – 2,9-диметил-1,10-фенантролин (неокупроин)

DMSO – диметилсульфоксид

DPM – 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-дион (дипивалоилметан)

dppe – 1,2-бис(дифенилфосфино)этан

dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

dppp – 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан

EDTA – дигидрат динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты

MOM – метоксиметил

NaAsc – аскорбат натрия

NMP – *N*-метилпирролидин-2-он

PEG – полиэтиленгликоль
phen – 1,10-фенантролин
Pro – *L*-пролин
TBAB – (*n*-Bu)₄NBr
TBAF – (*n*-Bu)₄NF
TBAI – (*n*-Bu)₄NI
TBS – *трет*-бутилдиметилсилил
TBTA – трис[(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин
THF – тетрагидрофуран
THP – тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил
TIPS – триизопропилсилил
TMEDA – *N,N,N',N'*-тетраметилэтан-1,2-диамин
TMS – триметилсилил
TOF – скорость оборотов катализатора [моль продукта/(моль катализатора·час)]
TON – число оборотов катализатора [моль продукта/моль катализатора]
TTTA – трис[(1-*трет*-бутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин

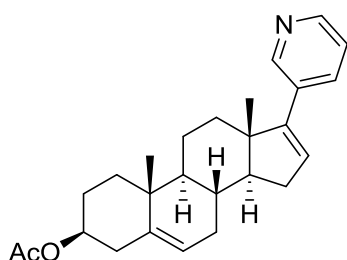
1. Введение

Среди природных соединений стероиды занимают особое положение, что во многом связано с их высокой биологической активностью и участием в важнейших процессах, протекающих в живых организмах, таких как водно-солевой баланс, обмен веществ, деятельность иммунной системы, репродуктивный цикл и др. Общность структур основных стероидных гормонов и в то же время высокая зависимость их биологической активности от положения и природы заместителей делают стероидные субстраты идеальными предшественниками для синтеза новых лекарственных препаратов [1–7].

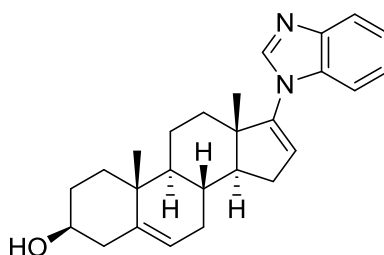
Современные методы металлокомплексного катализа открывают широкие возможности в синтезе разнообразных функциональных производных стероидов [8–10]. Ранее на Химическом факультете МГУ для синтеза потенциальных ингибиторов ароматазы были успешно применены палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания [11–15]. В литературе все чаще встречается мнение, что медные катализаторы постепенно заменят палладиевые во многих синтетически важных процессах. Это во многом связано со значительным прогрессом в области так называемой «пост-ульмановской» химии, достигнутым в последние годы [16–23]. Однако в литературе отсутствуют данные по применению этих процессов для модификации стероидов, представляющих собой сложные природные объекты. Таким образом, создание новых подходов к модификации стероидов с помощью медь-катализируемых реакций кросс-сочетания является актуальной и весьма перспективной задачей.

Среди разнообразных функционально-замещённых стероидов одними из наиболее востребованных в последнее время являются гетероциклические производные. В частности, к соединениям данного типа относятся ингибиторы 17 α -гидроксилазы-C_{17,20}-лиазы (CYP17), использующиеся при лечении рака предстательной железы. Примерами подобных препаратов являются ацетат абиратерона [24–27], одобренный FDA в 2011 г., галетерон [28–31], а также триазолсодержащий стероид VN/87-1.

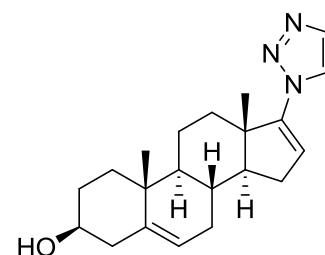
Противораковые препараты - стероидные ингибиторы CYP17



ацетат абиратерона



галетерон



VN/87-1

Однако существующие методы синтеза вышеупомянутых препаратов, а также ряда их аналогов не лишены недостатков, а именно содержат достаточно большое количество стадий, при этом для проведения отдельных стадий необходимы дорогостоящие комплексы родия или палладия [32–34]. Таким образом, разработка новых эффективных приёмов для модификации стероидного каркаса, в том числе позволяющих вводить гетероциклические заместители, представляет собой актуальную синтетическую задачу. Данная работа посвящена раскрытию потенциала современных медь-катализируемых реакций в химии стероидов. Одной из основных целей работы является разработка новых подходов к синтезу аналогов галетерона и VN/87-1, являющихся потенциальными ингибиторами CYP17. Кроме того, мы попытались на основе беспалладиевого варианта реакции Соногаширы создать новый способ синтеза стероидных енинов, являющихся чрезвычайно ценными промежуточными продуктами в синтезе гетероциклических стероидов.

Стероидные ингибиторы CYP17, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент, способный координироваться с гемом, являются особенно интересными, поскольку эти соединения могут быть легко получены с помощью медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения. Этот простой и универсальный подход мог бы позволить получить широкий круг аналогов VN/87-1. Поэтому одним из направлений данной работы была разработка подходов к синтезу новых типов 1,2,3-триазолилстероидов, содержащих гетероциклический заместитель как в боковой цепи, так и непосредственно в цикле *D* стероидного каркаса.

Поскольку основная часть работы связана с исследованием медь-катализируемого кросс-сочетания, обзор литературы посвящён одному из разделов этой области металлокомплексного катализа, а именно беспалладиевому варианту реакции Соногаширы. Это одна из немногих современных медь-катализируемых реакций, которой уделено недостаточное внимание в существующих обзорных статьях.

Научная новизна работы заключается в том, что в результате изучения медь-катализируемой реакции Соногаширы разработан новый эффективный метод синтеза фармакологически значимых алкинилстероидов, позволяющий избежать использования дорогостоящих палладиевых катализаторов. Продемонстрирована эффективность медного катализа в C–N кросс-сочетании стероидных винилиодидов с азолами. Новая каталитическая система на основе CuI и дипивалоилметана использована для введения в молекулы стероидов широкого круга азотсодержащих гетероциклов. Показано, что путём изменения состава каталитической системы в реакции азидостероидов с терминальными

ацетиленами можно проводить синтез 1,2,3-триазолов как с тандемной *D*-гомо перегруппировкой 17 α -гидрокси-20-кетостероидов, так и при её отсутствии.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что разработанный метод синтеза стероидных енинов открывает широкие перспективы для создания стероидной боковой цепи, а также получения разнообразных структур гетероциклического строения. В ходе работы найдены новые каталитические системы, позволяющие повысить выход и селективность в реакциях кросс-сочетания, катализируемых комплексами меди. Полученные азолилпроизводные стероидов являются структурными аналогами известных ингибиторов CYP17, применяемых для лечения андрогензависимого рака предстательной железы.

Личный вклад автора состоит в подборе и анализе литературы, постановке локальных задач, проведении синтетических экспериментов, интерпретации и обобщении полученных результатов, подготовке материалов к публикации, представлении полученных результатов на конференциях.

Основное содержание работы изложено в публикациях [35–47], среди которых 3 статьи и 10 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях. Материалы диссертации доложены на международной конференции студентов и аспирантов по фундаментальным наукам "Ломоносов-2012" (Москва, 2012), международной конференции «Catalysis in Organic Synthesis» (Москва, 2012), XV-ой международной конференции «Heterocycles in Bio-organic Chemistry» (Латвия, 2013), кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), 20-ой конференции по металлоорганической химии EuCheMS (Шотландия, 2013), зимней конференции молодых учёных по органической химии «WSOC2015» (Красновидово, 2015), международном конгрессе по химии гетероциклов «KOST-2015» (Москва, 2015), первой международной конференции по химии в Университете им. Султана Кабуса «Recent Trends in Drug Development» (Оман, 2015), кластере конференций по органической химии «DOCC-2016» (Домбай, 2016).

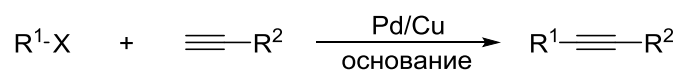
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-03-00265-а) и Российского научного фонда (грант № 14-23-00186).

2. Обзор литературы:

Медь-катализируемая реакция Соногаширы

2.1. История возникновения

Арил- и винулацетилены являются структурными фрагментами многих природных веществ и фармакологически активных соединений [48, 49], а также целого ряда новых оптических и полупроводниковых материалов [50]. Реакция Соногаширы, представляющая собой кросс-сочетание терминальных ацетиленов с арил- и винилгалогенидами или трифлатами, является наиболее универсальным и эффективным синтетическим подходом к данному типу соединений [51–54].

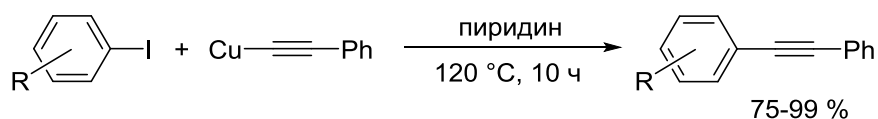


R¹ = арил, гетарил, винил

R² = арил, гетарил, винил, алкил, SiR₃

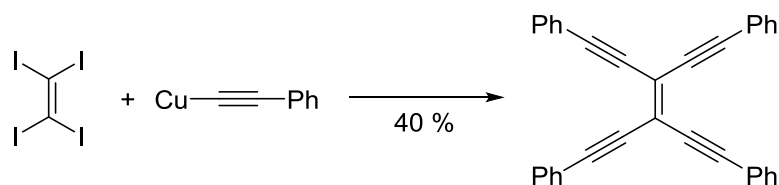
X = I, Br, Cl, OTf

Истоком данного типа кросс-сочетания является открытая в 1963 г. реакция Стефенса-Кастро [55, 56], представляющая собой взаимодействие ацетиленов меди с арилгалогенидами:

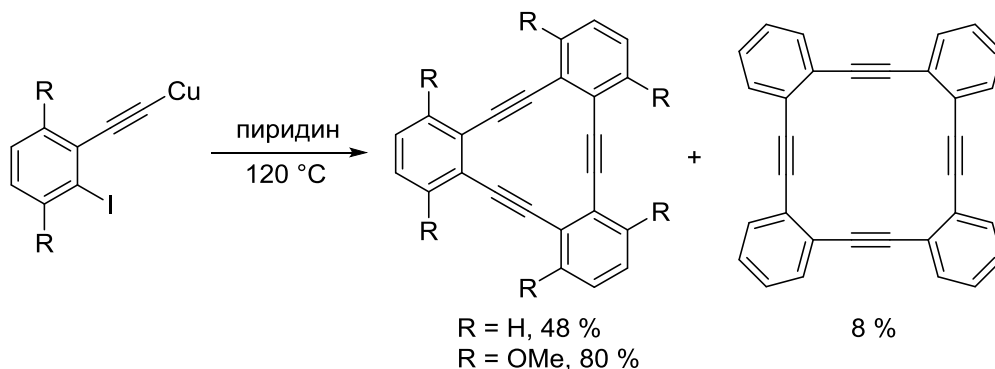


Нагревание при 120–125 °С в пиридине позволило получить диарилацетилены с высокими выходами. Для предотвращения хорошо известной окислительной димеризации ацетиленида меди при действии кислорода воздуха реакция проводилась в атмосфере инертного газа. Практически одновременно, в том же 1963 г., появилась и работа советских учёных [57], использовавших в качестве растворителя для аналогичной реакции кипящий DMF (выходы 20–70 %). Возникший таким образом метод оказался весьма полезным в синтезе разнообразных структур [58] и вплоть до открытия палладий-катализируемого кросс-сочетания оставался одним из наиболее универсальных способов получения соединений, содержащих ацетиленовый фрагмент.

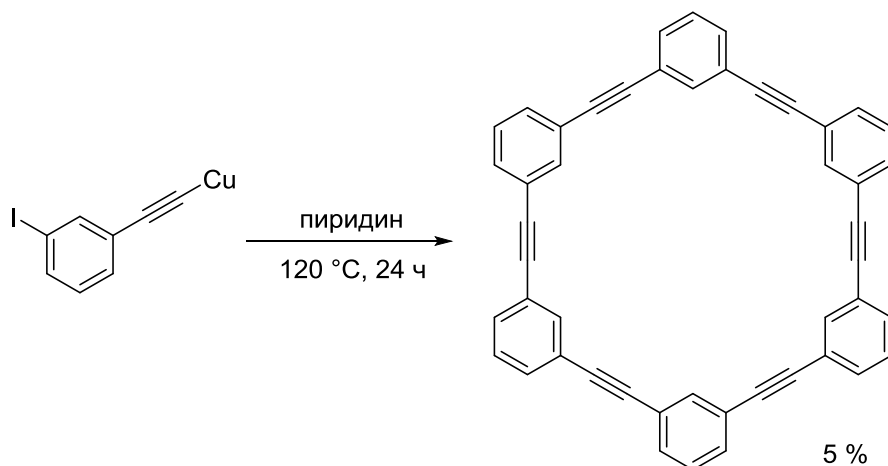
Вскоре метод был распространён не только на арил, но и на винилгалогениды [59]. Например, было показано, что можно заместить на алкильные группы все атомы галогена в тетраидэтилене:



Реакция Стефенса-Кастро может быть использована для синтеза целого ряда веществ необычной структуры. Так, кипячение в пиридине *o*-иодфенил-ацетиленида меди приводит к циклоолигомеризации с преимущественным образованием формально антиароматического трибензоциклотриина [60–62]:

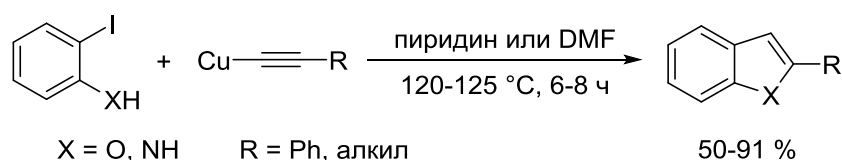


Подобные циклические полиины выступают интересными лигандами для комплексов переходных металлов. Особенно высокий выход (80 %) достигается в случае полиметоксизамещённого циклотриина [62]. В аналогичных условиях из *m*-иодфенилацетиленида меди образуется гексамерный продукт [63]:

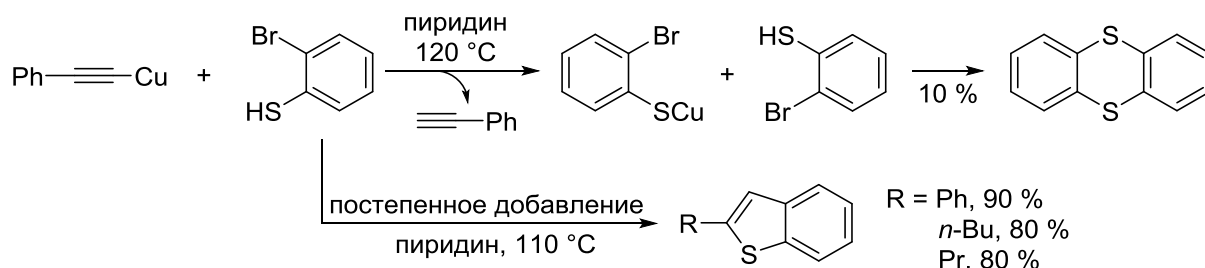


И хотя выход выделенного вещества оказывается весьма низким (5 %), следует отметить, что в данном случае всего лишь за одну химическую стадию происходит создание шести новых углерод-углеродных связей и в результате образуется 30-членный цикл.

Введение в реакцию с ацетиленидами меди *o*-иодфенолов и *o*-иоданилинов открыло путь к синтезу 2-замещённых бензофуранов и индолов [55, 56, 64]:

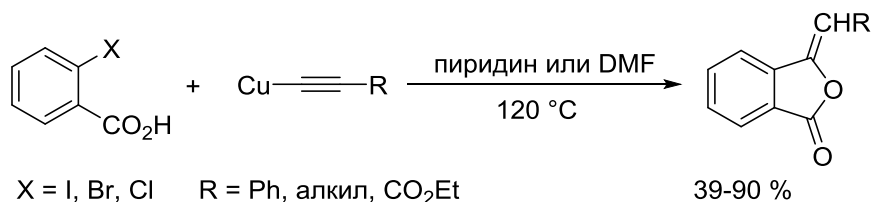


Применение аналогичных условий для алкинилирования *o*-бромтиофенола приводило вместо ожидаемого бензотиофена к лигандному обмену с образованием тиолята меди, который далее вступал в реакцию Ульмана, давая в результате с низким выходом (10 %) тиантрен, наряду с не идентифицированным продуктом [64]:

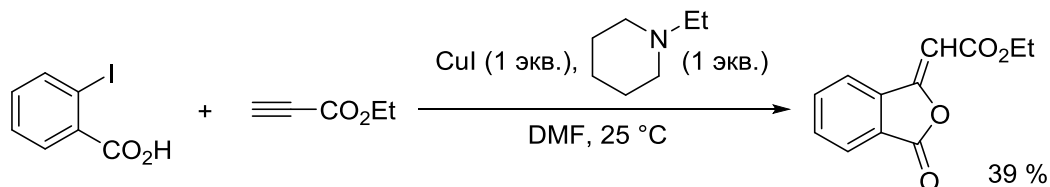


Обойти эту проблему удалось при использовании низкой концентрации *o*-бромтиофенола, создаваемой путём медленного (в течение 24 ч) постепенного добавления этого реагента в реакционную смесь [65]. Таким образом были получены бензотиофены с высокими выходами (80–90 %).

Наиболее легко реакция Стефенса-Кастро протекает в случае *o*-галогенбензойных кислот, что в результате приводит к образованию 3-алкилиденфталидов [64]:

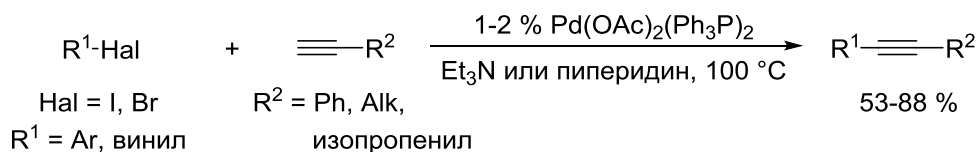


Оказалось, что при наличии карбоксильной группы в *o*-положении в реакцию с умеренными выходами вступают не только арилбромиды, но и арилхлориды. Более того, было показано, что реакцию можно осуществить даже при комнатной температуре, используя стехиометрические количества CuI и *N*-этилпиперидина [64]:

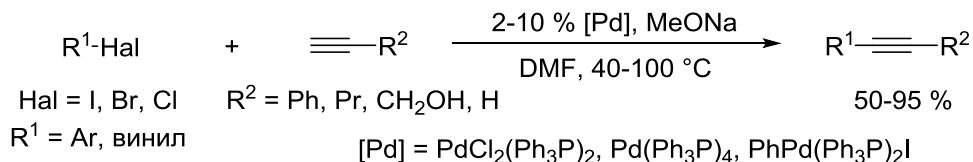


В 1975 г. Р. Хек [66] и Л. Кассар [67] независимо обнаружили, что винил- и арилиодиды и бромиды вступают в сочетание с терминальными ацетиленами при использовании катализаторов на основе палладия. Р. Хек проводил реакцию в

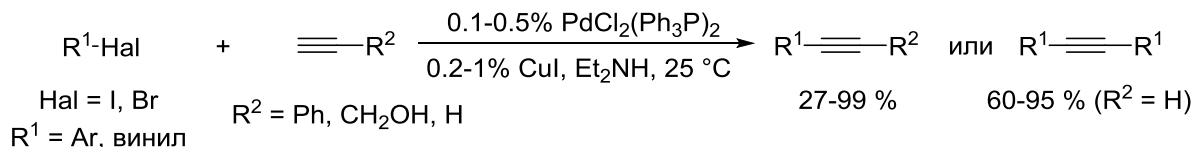
присутствии 1–2 % Pd(OAc)₂(Ph₃P)₂ при 100 °С с амином в качестве основания и растворителя [66]:



Л. Кассар использовал комплексы Pd(0) и Pd(II) с Ph₃P в DMF в присутствии MeONa [67]:

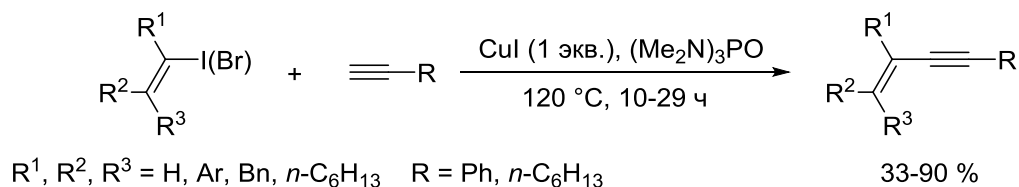


Незамедлительно в том же 1975 г. появилось сообщение К. Соногаширы [68] о проведении реакции в присутствии PdCl₂(Ph₃P)₂ и CuI в качестве сокатализатора:



Реакция требовала небольших количеств переходных металлов и протекала при комнатной температуре. В дальнейшем кросс-сочетание винил- и арилгалогенидов с терминальными ацетиленами приобрело наибольшую популярность именно в варианте Соногаширы.

Использование дорогостоящих палладий-содержащих катализаторов, безусловно, является недостатком классической реакции Соногаширы и ограничивает её применение. Попытки преодолеть эту проблему привели в 1989 г. к появлению сообщения [69], в котором была показана возможность использования стехиометрических количеств CuI для проведения сочетания 1-алкинов с монозамещёнными винилиодидами и бромидами в гексаметилфосфортриамиде при 120 °С:



Выходы целевых енинов варьировались в диапазоне от 33 до 90 %, при этом конфигурация двойной связи полностью соответствовала конфигурации исходного винилгалогенида. Поскольку реакция не протекала в таких растворителях как THF, DMF и пиридин, типичных для других реакций замещения в арилгалогенидах при содействии солей меди, было выдвинуто предположение о том, что (Me₂N)₃P=O выступает лигандом

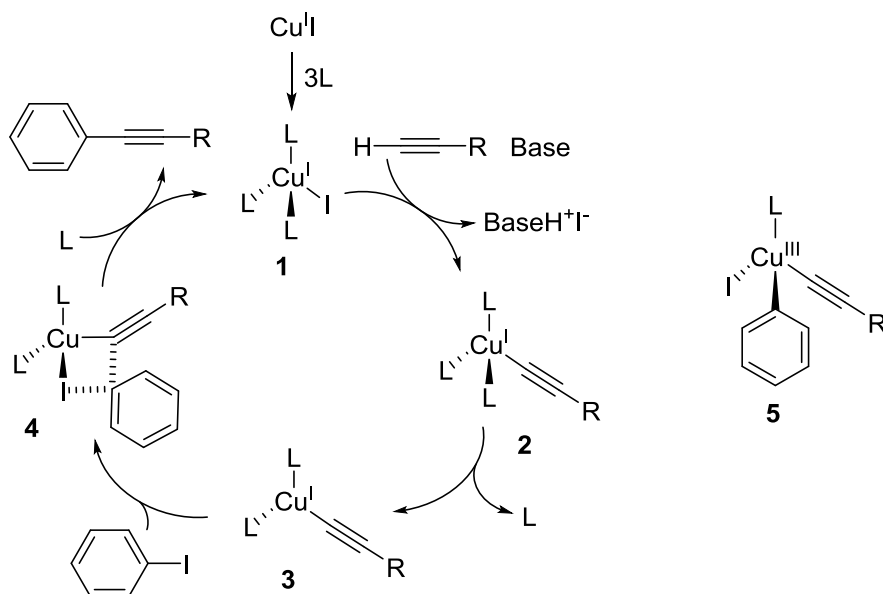
для промежуточно образующегося комплекса меди, что играет ключевую роль в данном варианте кросс-сочетания [69].

Вскоре в 1992–1993 гг. авторам [70, 71] удалось уменьшить количество меди до 10 % в результате использования Rh_3P в качестве лиганда, и таким образом был разработан каталитический вариант беспалладиевой реакции Соногаширы.

2.2. Механизм реакции

Механизм практически всех медь-катализируемых процессов, относящихся к так называемой ульмановской химии, остаётся в настоящий момент предметом научной дискуссии [72], и пока общепринятое мнение не сформировано. По сравнению с химией палладия, для которого характерны степени окисления 0 и +2 (и иногда +4), химия меди сильно усложняется в силу существования более широкого ряда возможных степеней окисления – 0, +1, +2, +3 и +4. Это обстоятельство является для многих авторов [72] основанием полагать, что отдельные стадии медь-катализируемых процессов происходят путём одноэлектронных переносов.

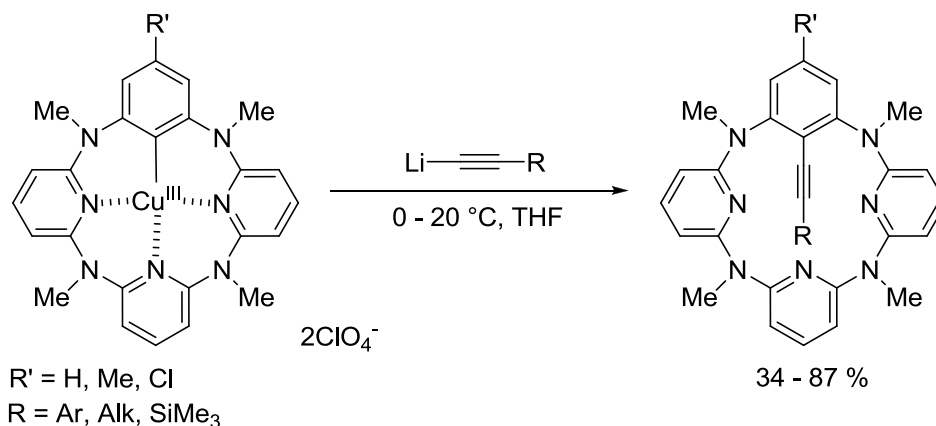
Каталитический цикл, предложенный первыми исследователями медь-катализируемой реакции Соногаширы, представлен на схеме [71]:



Комплекс Cu(I) **1** в присутствии терминального ацетилена и основания превращается в ацетиленидный комплекс **2**, который затем переходит в координационно-ненасыщенный комплекс **3**. Взаимодействие с галогенидом происходит через четырёхцентровое переходное состояние **4** (предложенное ранее для реакции Стефенса-Кастро [56]), после чего образуется продукт сочетания и регенерируется комплекс **1**. Многие авторы соглашаются с предложенным механизмом, не проводя дополнительных экспериментов,

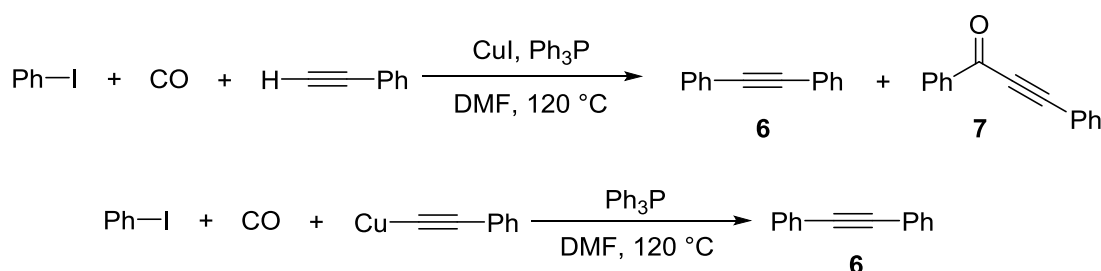
однако другие исследователи полагают, что реакция протекает не через четырёхцентровое переходное состояние **4**, а через интермедиатный комплекс Cu(III) **5**, образующийся в результате окислительного присоединения галогенида к комплексу Cu(I) **3**.

Авторами [73] были получены и охарактеризованы комплексы Cu(III), стабилизированные полиазамакроциклическими лигандами:



Выделенные комплексы легко взаимодействуют с различными ацетиленидами лития уже при комнатной температуре, приводя к образованию соответствующих арилацетиленов. Данные эксперименты косвенно подтверждают возможное участие комплексов Cu(III) в качестве интермедиатов в кросс-сочетании арилгалогенидов с терминальными ацетиленами.

Сами авторы [71] описанной схемы выражают сомнение в её точности и не исключают возможности протекания стадий каталитического цикла в другой последовательности. При проведении реакции с фенилацетиленидом меди (соответствующим предполагаемому интермедиату **2**) конверсия за 5 ч при 120 °C достигает лишь 20 %, хотя за то же время реакция в каталитическом варианте протекает полностью. Для объяснения этого факта, не согласующегося с предложенной схемой, авторы [71] приводят рассуждение о полимерной природе $\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Cu}$ и утверждают, что добавление 2 экв. Ph_3P не позволяет перевести его в каталитически активный комплекс **2**. Другим фактом, вступающим в некоторое противоречие с рассматриваемым механизмом, является селективность по отношению к продуктам **6/7** при проведении реакции в присутствии CO:



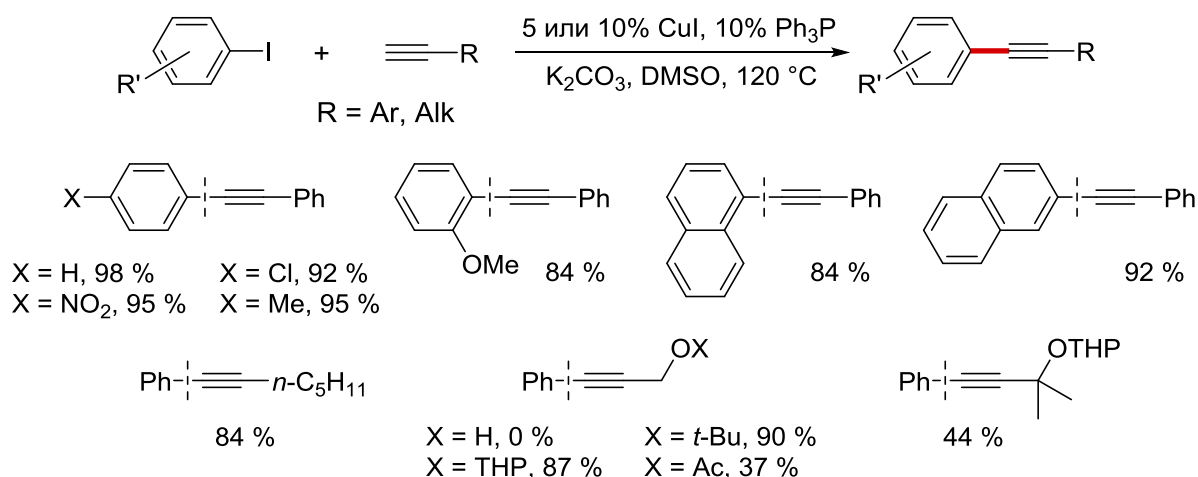
Реакция в каталитических условиях приводит к образованию сравнимых количеств продуктов сочетания **6** и одновременного карбонилирования **7**, однако при использовании $\text{Ph-C}\equiv\text{C-Cu}$ получен исключительно продукт **7**. Основываясь на проведённых экспериментах, авторы [71] не исключают альтернативного каталитического цикла, интермедиатом которого будет выступать «фенилмедь», взаимодействующая с CO в реакции карбонилирования.

К настоящему моменту тщательного исследования механизма рассматриваемой реакции не проводилось, поэтому не существует единого мнения в отношении последовательности стадий каталитического цикла. Кроме того, необходимо упомянуть, что некоторые авторы [74 – 76] проводят эксперименты, убеждающие в том, что реакция на самом деле катализируется не медью, а микропримесями палладия (на уровне ppb), присутствующего в реагентах, другие же исследователи пытаются опровергнуть это в своих работах.

2.3. Каталитические системы

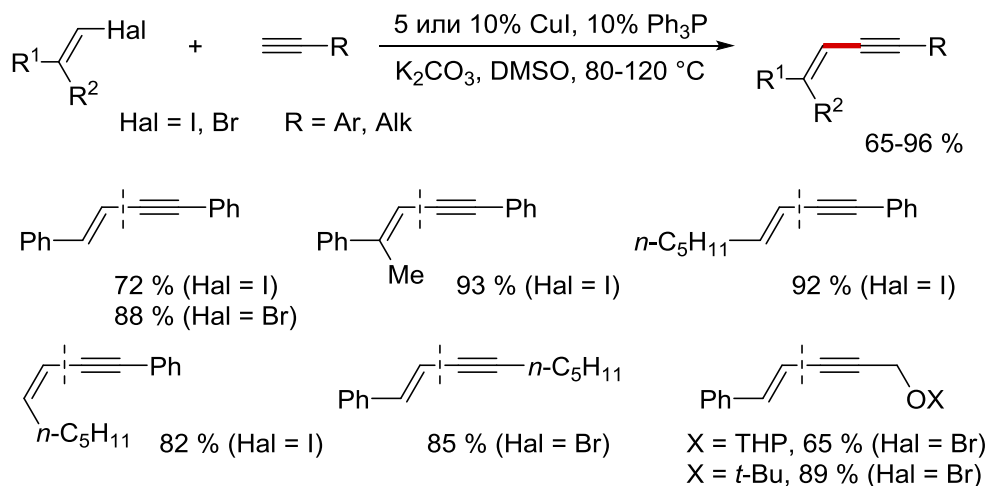
2.3.1. Каталитические системы с фосфиновыми лигандами

Фосфиновые лиганды были первыми исследованы в беспалладиевой реакции Соногаширы [70, 71]. Среди использованных фосфорорганических лигандов Ph_3P оказался значительно эффективнее, чем трифенилфосфит $(\text{PhO})_3\text{P}$ и фосфины с донорными заместителями $\text{Ph}_2(n\text{-Bu})\text{P}$ и $(n\text{-Bu})_3\text{P}$. Различные галогениды меди(I), такие как CuI , CuBr и CuCl , продемонстрировали приблизительно одинаковую каталитическую активность в реакции фенилацетилена с иодбензолом, в отличие от Cu_2O , приводившего к очень низким конверсиям исходных веществ. Наиболее эффективным основанием оказался K_2CO_3 , при этом добавление аминов, в частности $(n\text{-Bu})_3\text{N}$, приводило к замедлению реакции.



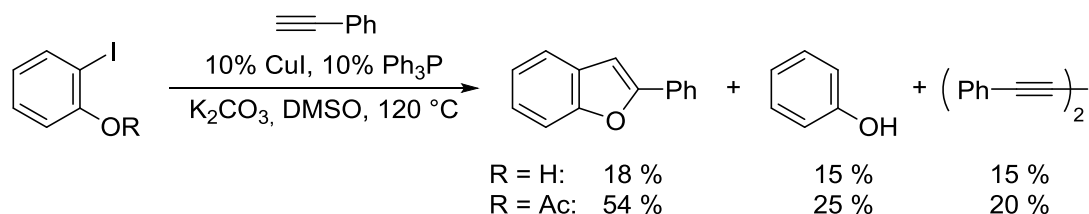
Арилиодиды успешно вступали в реакцию кросс-сочетания с терминальными ацетиленами, в то время как арилбромиды с ними практически не реагировали [71]. Лучше всего в медь-катализируемое кросс-сочетание с арилиодидами вступал фенилацетилен, что приводило к диарилацетиленам с высокими выходами (84–98 %). Существенного снижения выходов не наблюдалось при наличии в арилиодиде как электроноакцепторных (NO₂, Cl), так и электронодонорных (Me, OMe) заместителей, в том числе и в *o*-положении. Алифатические ацетилены обладали меньшей реакционной способностью, тем не менее, увеличение времени реакции позволило достичь хороших выходов. Отметим, что пропаргиловый спирт удалось ввести в кросс-сочетание только после предварительной защиты гидроксильной группы (THP, *t*-Bu, Ac).

Винилиодиды реагировали активнее, чем винилбромиды, что позволяло в некоторых случаях снижать температуру со 120 до 80 °С:

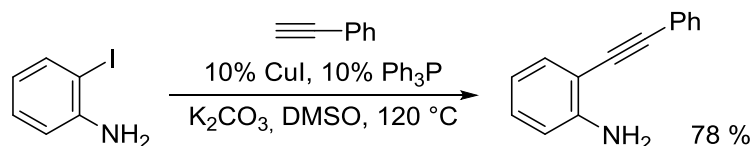


Реакция протекала с сохранением конфигурации при двойной связи, при этом авторы [71] отмечают, что *Z*-изомеры реагировали значительно медленнее, чем соответствующие *E*-изомеры, т.е. разработанный метод оказался достаточно чувствителен к стерическим препятствиям.

При наличии нуклеофильных групп в *o*-положении арилиодида была продемонстрирована принципиальная возможность осуществления каталитического синтеза ряда гетероциклов. Так, реакция фенилацетилена с *o*-иодфенолом приводила к образованию 2-фенилбензофурана, однако выход оказался весьма низким (18 %) из-за ряда побочных процессов, среди которых дегалогенирование и окислительная димеризация алкина:

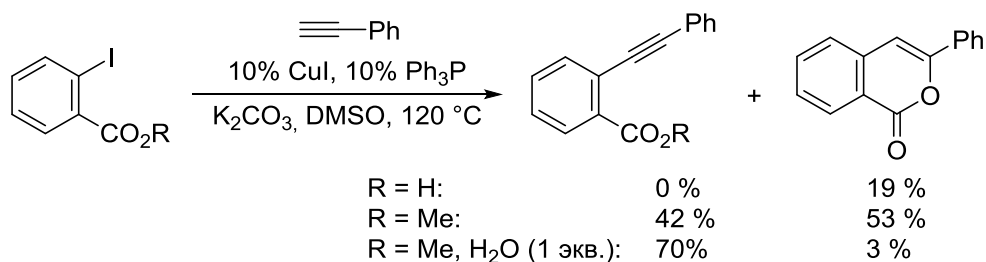


Тем не менее, выход бензофурана удалось поднять до 54 % после предварительной защиты гидроксильной группы фенола путём ацетилирования. В случае же *o*-иоданилина с хорошим выходом 78 % был выделен *o*-аминотолан:



При этом ожидаемая авторами [71] циклизация с образованием индола в условиях реакции не наблюдалась.

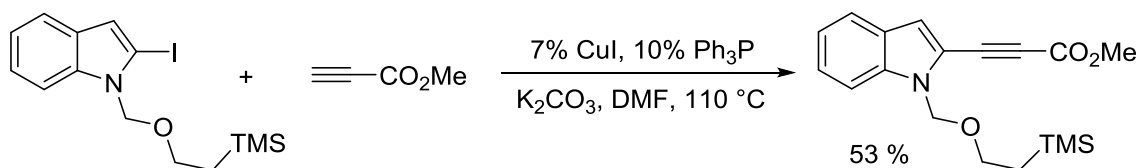
В реакции фенилацетилена с *o*-иодбензойной кислотой с достаточно низким выходом (19 %) в качестве единственного идентифицированного продукта был выделен 3-фенилизокумарин:



Предварительная этерификация карбоксильной группы повысила выход изокумарина до 53 %. Как ни странно, добавление 1 экв. воды подавило процесс циклизации, и основным продуктом стал замещённый толан. Важно отметить, что взаимодействие *o*-галогенбензойных кислот с ацетиленидами меди в условиях реакции Стефенса-Кастро приводит к изомерным 3-алкилиденфталидам [64], а не изокумаринам, хотя первоначально им была ошибочно приписана именно эта структура [55, 56].

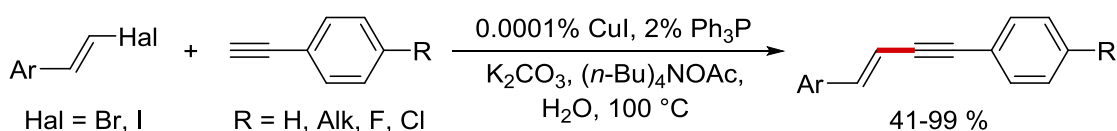
Необходимость использования аминов в качестве оснований для проведения Pd-катализируемой реакции Соногаширы часто не позволяет с высокими выходами вводить в реакцию эфиры пропиоловой кислоты, в силу того что эти субстраты являются очень активными акцепторами Михаэля и в присутствии аминов вступают в побочные реакции. Поскольку в Cu-катализируемом варианте реакции Соногаширы эффективными основаниями обычно выступают не амины, а неорганические соли, выбор этого подхода позволяет в некоторых случаях решить эту проблему. В частности, метилпропионат был

введён в реакцию с производным 2-иодиндола, что привело к продукту алкинилирования с умеренным выходом (53 %) [77]:

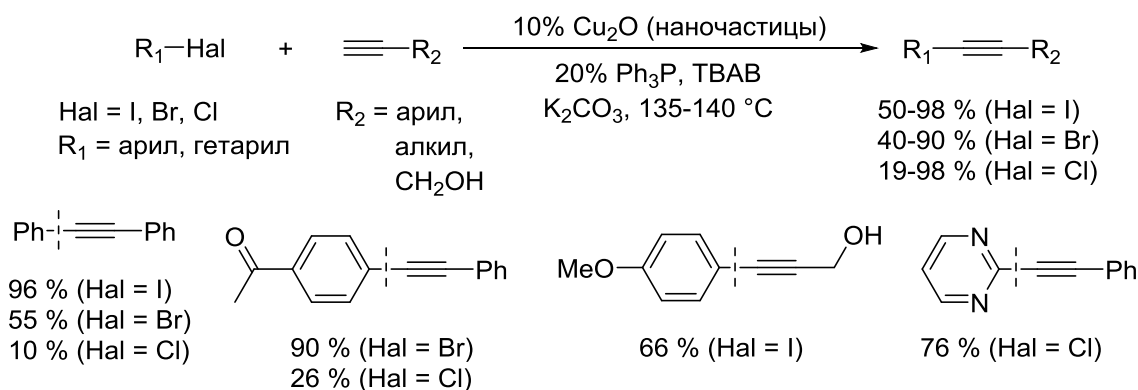


Для сравнения стоит сказать, что использование «классической» каталитической системы на основе 2 % Pd(Ph₃P)₄ и 4 % CuI в ацетонитриле при 40 °С в присутствии триэтиламина привело к образованию продукта сочетания с более низким выходом (35 %).

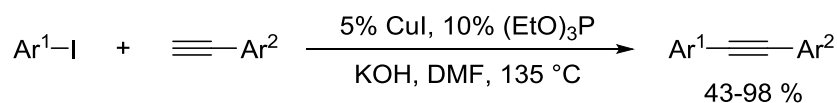
Замена обычного многочасового нагревания на микроволновое излучение позволяет сократить время реакции арилиодидов с фенилацетиленом вплоть до 10 мин [78, 79]. Добавление катализаторов межфазного переноса ТВАВ [80] или полиэтиленгликоля [81] даёт возможность провести кросс-сочетание в водной среде (как в режиме обычного нагревания при 120 °С, так и при микроволновом излучении). Каталитическая система 5 % CuI / 15 % Ph₃P / КОН / H₂O / 140 °С без добавления катализатора межфазного переноса позволила авторам [82] провести кросс-сочетание фенилацетилена и 1-октина с арилиодидами в водной среде с хорошими выходами (47–95 %). Показано, что активность каталитической системы CuI/Ph₃P сильно возрастает при увеличении соотношения лиганд/металл [83]. Так, кросс-сочетание β-галогенстиролов с рядом арилацетиленов было проведено в присутствии всего лишь 10 ppm CuI при соотношении CuI/Ph₃P = 1/20000, что позволило достичь рекордных значений TON 10⁵–10⁶.



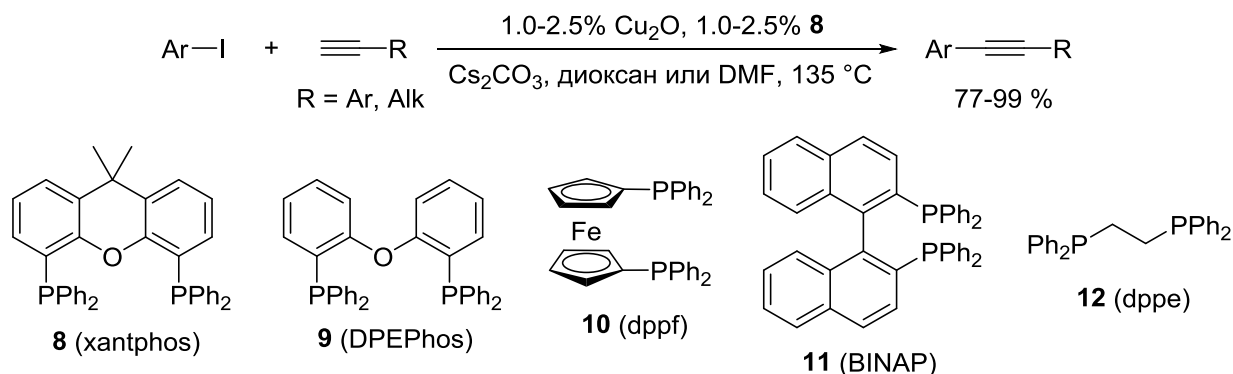
Применение в качестве источника меди октаэдрических наночастиц Cu₂O в присутствии Ph₃P, ТВАВ и K₂CO₃ без растворителя при 135–140 °С позволяет ввести в реакцию арил- и гетарилбромиды и даже некоторые активированные хлориды, содержащие электроноакцепторные группы [84]. С хорошим выходом 66 % проходит даже реакция арилиодида с пропаргиловым спиртом. Преимуществом катализатора является, помимо прочего, возможность рециклизации, при этом повторное (до пяти циклов) использование не снижает его первоначальной активности.



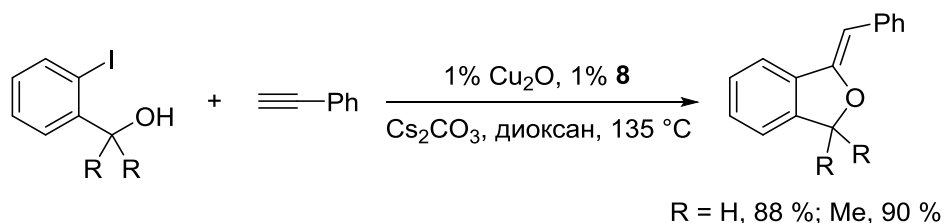
Триэтилфосфит (EtO)₃P может выступать лигандом в реакции арилацетиленов с арилиодидами, приводя к продуктам сочетания с хорошими выходами (43–98 %) [85].



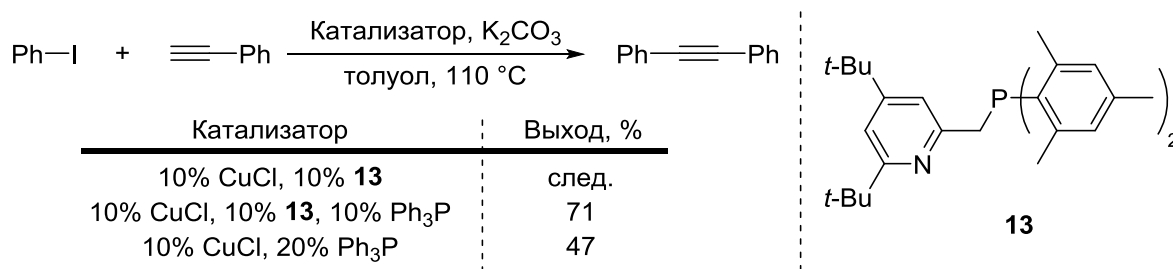
Замена Ph₃P на бидентатные дифосфиновые лиганды **8**, **9** и **10** в реакции арилиодидов увеличивает каталитическую активность и даёт возможность снизить количество катализатора до 1.0–2.5 мол. % в системе Cu₂O, Cs₂CO₃, диоксан при 135 °C [86], в то время как добавление дифосфинов **11** и **12** приводит к замедлению кросс-сочетания.



Алкилирование *o*-иодбензиловых спиртов приводит с высокими выходами к продуктам каскадной циклизации – 1-алкилиден-1,3-дигидроизобензофуранам:

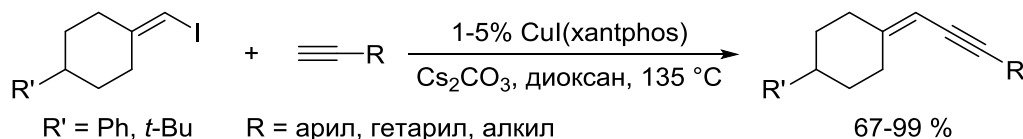


Стерически затруднённый фосфин **13** оказался не слишком эффективным лигандом [87]. В частности, использование в реакции фенилацетилена с иодбензолом как стабильного димерного комплекса Cu₂Br₂(**13**)₂, так и смеси CuCl с лигандом **13** приводило к образованию продукта сочетания лишь в следовых количествах:

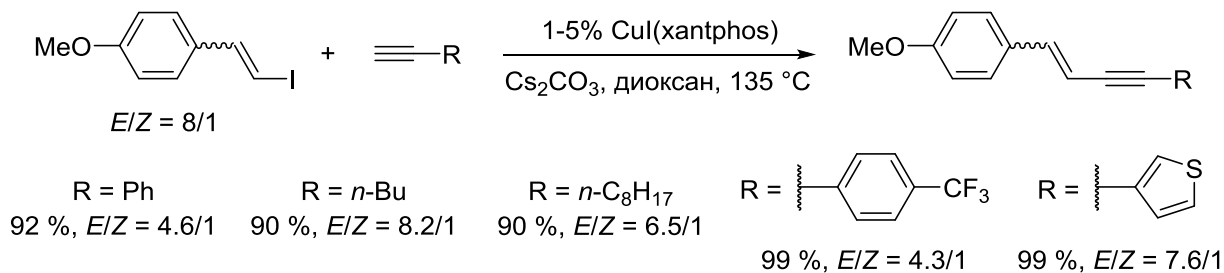


Тем не менее, билигандная каталитическая система на основе **13** и Ph₃P дала более высокий выход толана по сравнению с использованием лишь одного Ph₃P (71 вместо 47 %). Однако нельзя исключать, что различие в выходах может быть связано с разным соотношением CuCl/Ph₃P, а не с кооперативным действием двух фосфинов.

Предварительно приготовленный комплекс CuI с лигандом **8** (xantphos) эффективно катализирует сочетание также с винилиодидами и бромидами [88]:



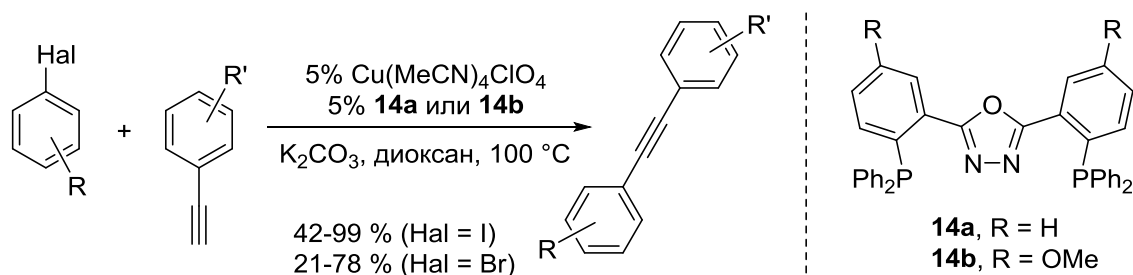
При этом соотношение *E/Z*-изомеров образующегося енина не всегда полностью соответствует соотношению в исходном винилгалогениде:



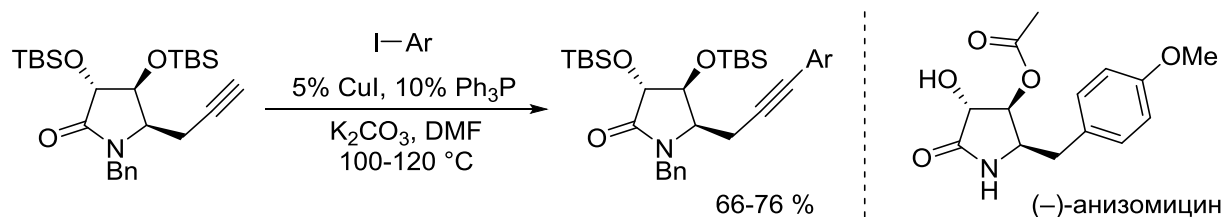
Что ещё более неожиданно, в результате реакции происходит возрастание доли *Z*-изомера.

Тот же комплекс CuI(xantphos) с лигандом **8** был использован для проведения кросс-сочетания 1-алкинов с арил- и винилиодидами при микроволновом излучении [89], что позволяет сократить время реакции до 10–30 мин, однако для ряда субстратов наблюдаются более низкие выходы по сравнению с обычным нагреванием (особенно в случае винилгалогенидов и алифатических алкинов).

Недавно в медь-катализируемой реакции Соногаширы был исследован новый тип дифосфиновых лигандов **14**, содержащих фрагмент оксадиазола и образующих с CuClO₄ биядерные комплексы состава [Cu₂(**14**)₂](ClO₄)₂ [90]. Авторы отмечают, что использование более электронодонорного лиганда **14b** приводит к повышению выходов по сравнению с использованием незамещённого аналога **14a**. К сожалению, в статье не проводится сопоставление эффективности этих лигандов с данными для других катализаторов, описанных в литературе.

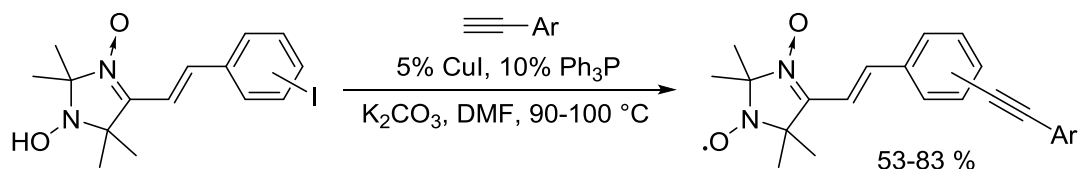


Медь-катализируемая реакция Соногаширы была использована для синтеза серии аналогов антибиотика анизомицина [91]:



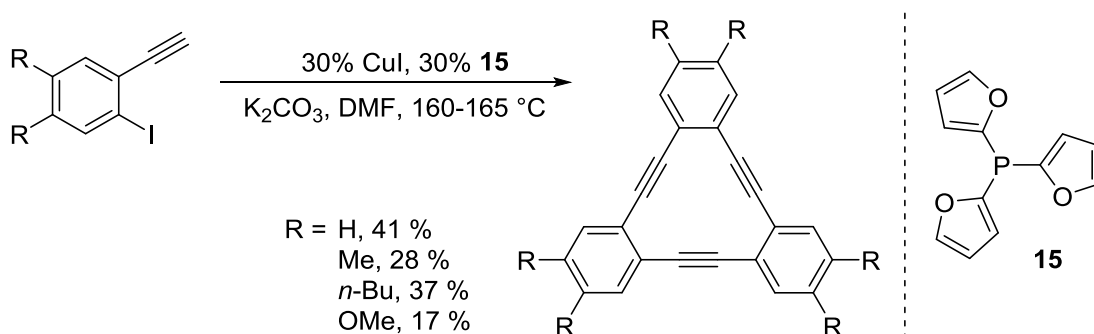
Авторы отмечают, что применение «классических» условий – $\text{PdCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_2$, CuI , Et_3N – осложнялось образованием 10–20 % побочного продукта окислительной димеризации исходного ацетилена, который не удавалось отделить от целевого соединения.

Проведение кросс-сочетания иодстирилзамещённых *N*-гидроксиимидазолинов с рядом арил- и гетарилацетиленов привело к получению серии нитроксильных радикалов, содержащих ацетиленовый фрагмент [92, 93]:

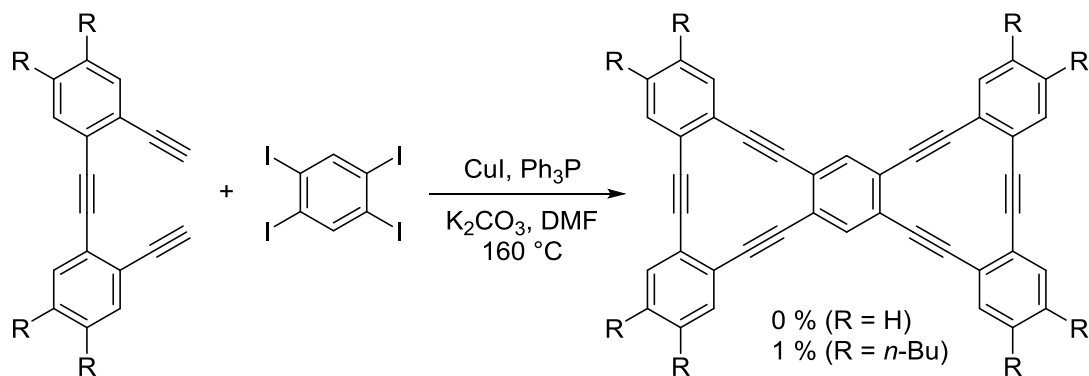


Хотя механизм образования радикалов в ходе реакции на настоящий момент не ясен, было отмечено, что данное окисление медленно протекает даже при хранении соответствующих восстановленных форм в твёрдом состоянии при комнатной температуре.

Медь-катализируемая реакция Соногаширы может быть успешно использована для синтеза различных циклических полиинов. В частности, *o*-иодфенилацетилен претерпевает циклотримеризацию с образованием трибензоциклотриина [94]:

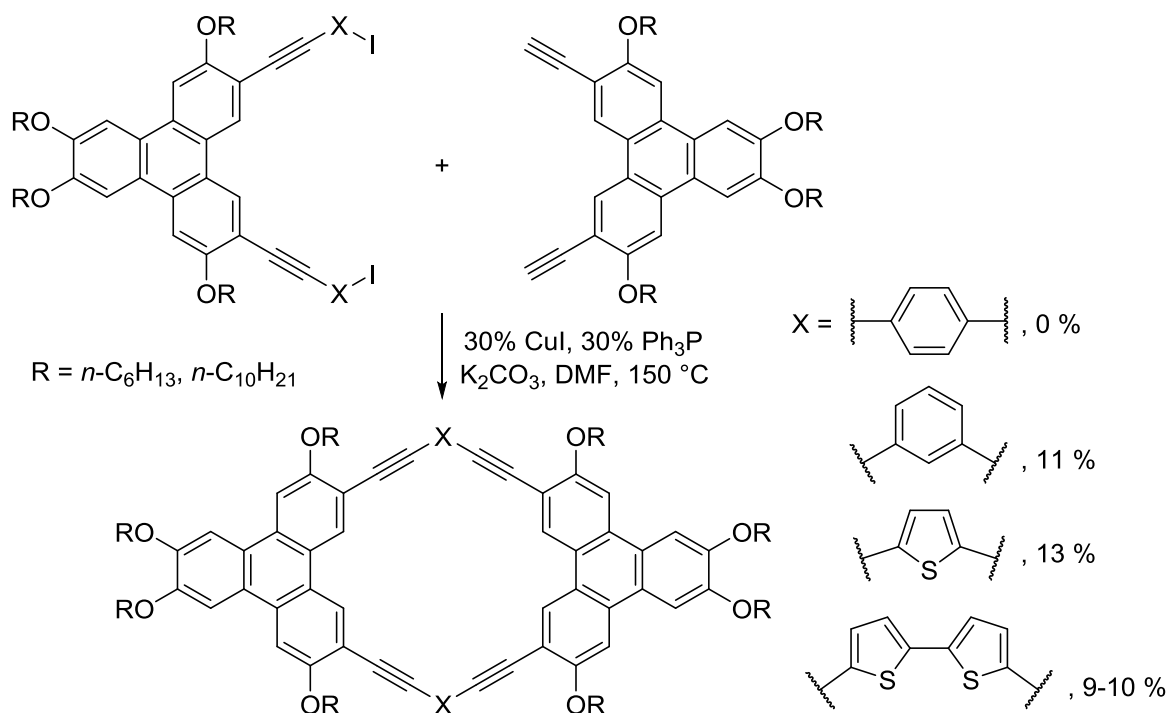


Наряду с Ph_3P в этой реакции был использован фосфин **15**, что приводило, как правило, к повышению выходов. Описанный подход был применён для синтеза трибензоциклотриинов, модифицированных протяжёнными (C_{10} – C_{18}) алифатическими алкокси-заместителями (выходы 22–33 %), с целью изучения самоорганизации этих молекул на поверхности графита [95]. Была также предпринята попытка получения структур, содержащих одновременно два фрагмента дегидро[12]аннулена [94]:



К сожалению, выходы при этом оказались лишь следовыми, но всё же после введения алкильных групп для увеличения растворимости целевой продукт был выделен.

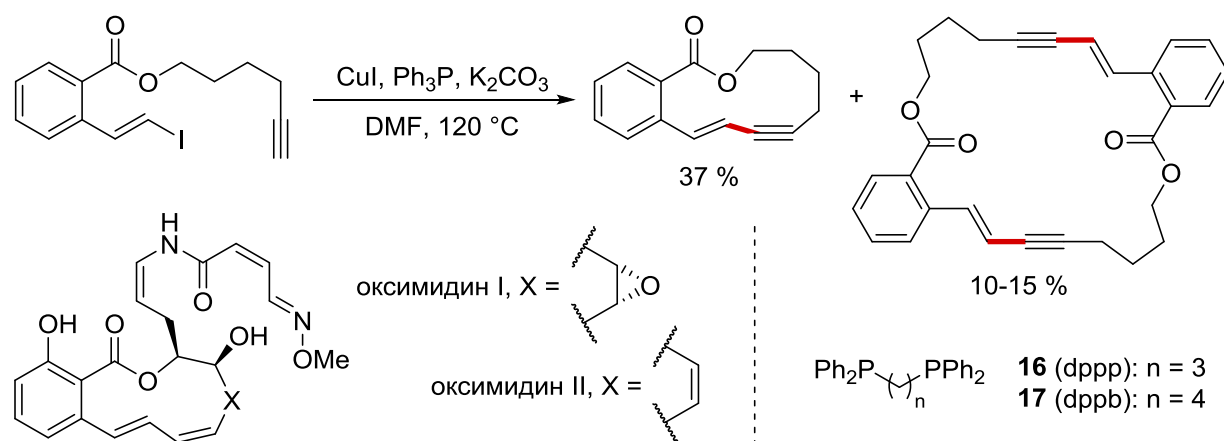
Аналогичный подход был положен в основу синтеза макроциклов, содержащих сопряжённые трифениленовые и тиофеновые фрагменты [96]:



Полученные соединения обладают свойствами оптоэлектронных материалов и при этом могут находиться в жидкокристаллическом состоянии.

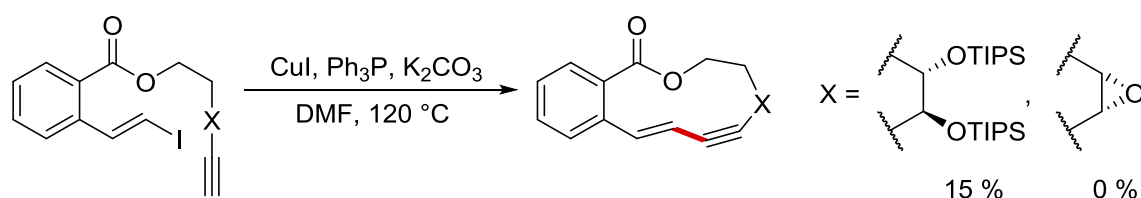
Беспалладиевый вариант реакции Соногаширы был успешно применён для синтеза макроциклических лактонов [97], являющихся промежуточными веществами в синтезе

аналогов природных макролидов оксимидинов I и II, обладающих противоопухолевым действием:



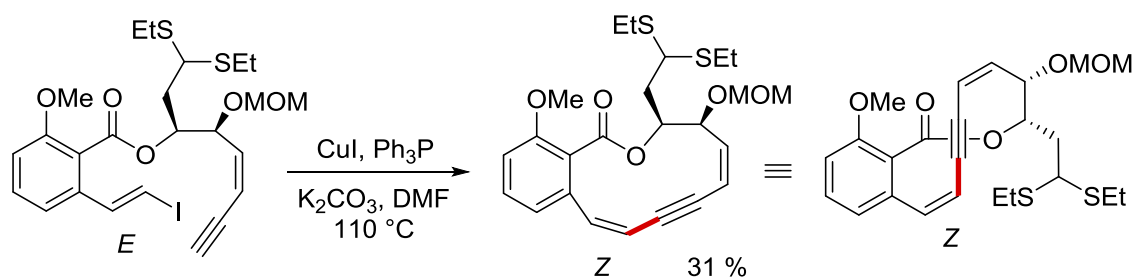
Помимо основного вещества было зафиксировано образование также небольшого количества димерного продукта (10–15 %). Выход целевого соединения удалось поднять в результате замены Ph_3P на бидентатные фосфины **16** и **17** – с 37 % до 46 и 43 % соответственно. Важно отметить, что традиционный вариант с использованием Pd привёл лишь к образованию сложной смеси неидентифицированных соединений, не содержащей желаемого продукта.

При попытке расширить описанный подход для синтеза более функционализированных макроциклических лактонов были выявлены существенные ограничения разработанного метода [97]. Так, при переходе к соединению, содержащему защищённый диольный фрагмент, выход снизился до 15 %:



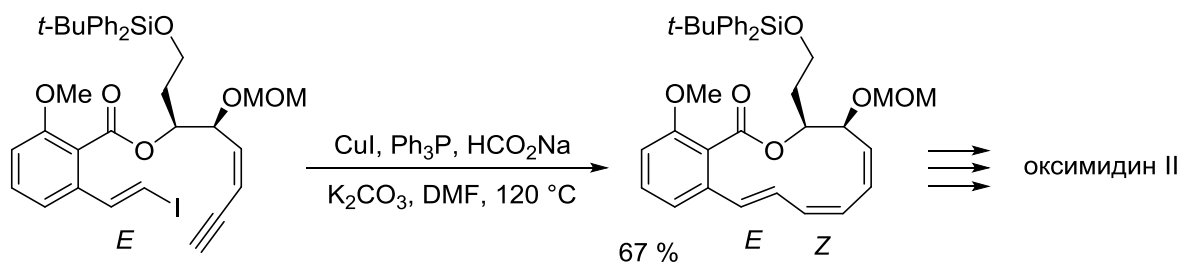
При наличии же эпоксида в пропаргильном положении осуществить макроциклизацию не удалось совсем. Авторы [97] объясняют данные результаты как лабильностью функциональных групп, так и напряжённой структурой цикла.

Тем не менее, другой группе исследователей [98] при использовании аналогичных условий удалось осуществить синтез функционализированного макролактона с приемлемым выходом (31 %):

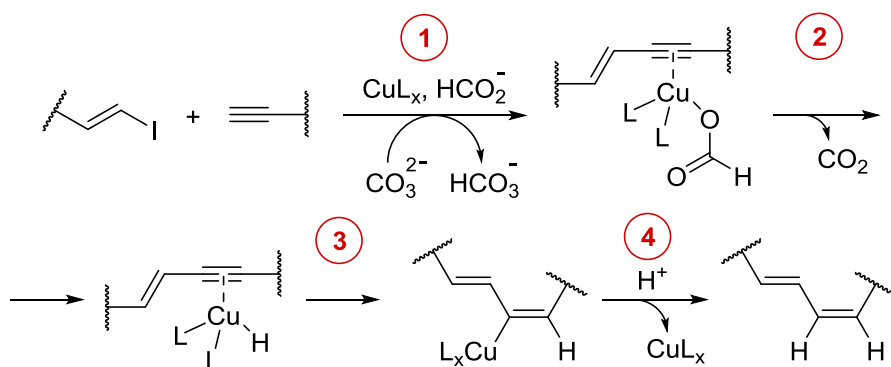


Однако в процессе реакции происходила изомеризация двойной связи, и, несмотря на то, что исходный винилиодид имел транс-конфигурацию, продукт циклизации содержал цис-двойную связь, что не соответствует структуре природных макролидов оксимидинов I и II. Наблюдаемая изомеризация является достаточно редким примером для медь-катализируемой реакции Соногаширы так же, как и для других видов кросс-сочетания, и протекание этого процесса в данном случае обусловлено напряжённостью образующегося цикла.

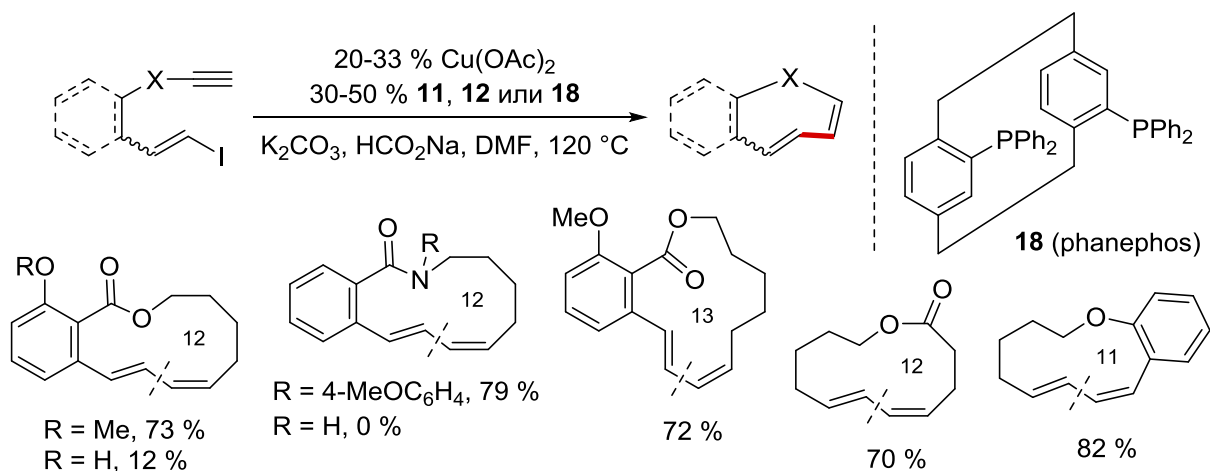
Избежать изменения конфигурации двойной связи удалось путём восстановления тройной связи в процессе реакции с помощью добавления формиата натрия [99]:



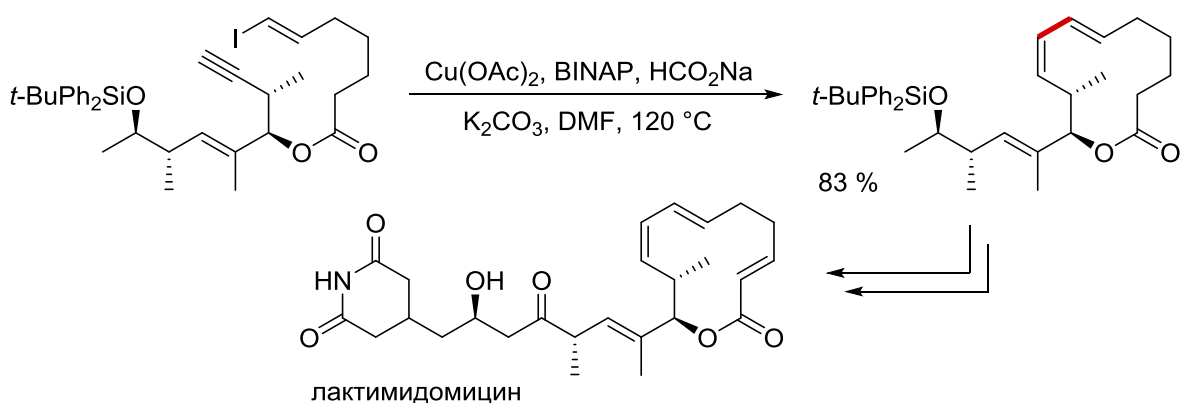
Данный подход позволил получить макроциклический триен с необходимой конфигурацией двойных связей и хорошим выходом (67%) и в результате дальнейшей модификации завершить полный синтез оксимидина II. Предполагаемый механизм включает координацию формиатного комплекса меди с тройной связью образующегося енина (1), декарбоксилирование (2), присоединение гидрида меди по тройной связи (3) и протонирование медьорганического соединения (4):



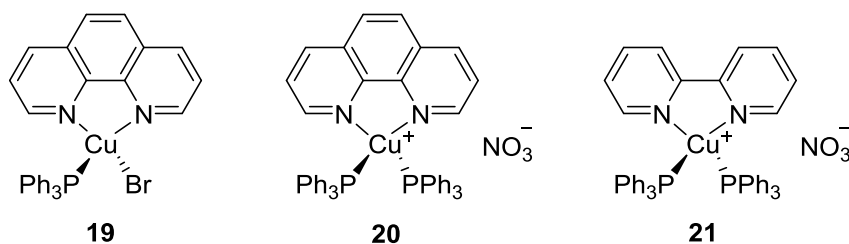
На основе тандемного процесса медь-катализируемого винилирования терминальных алкинов и последующего восстановления образующихся енинов был разработан общий метод синтеза макроциклических *E,Z*-диенов [100]:



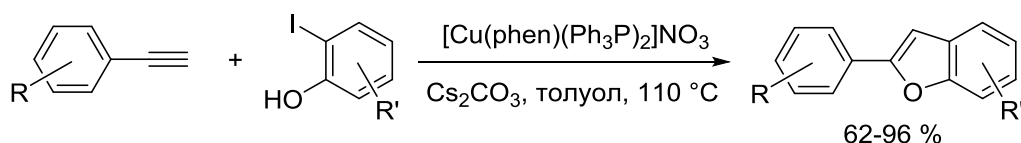
В большинстве случаев наиболее высокие выходы достигались при использовании в качестве лиганда бидентатного фосфина **18** (phanephos). Как ни странно, дифосфины **11** (BINAP) и **12** (dppre) оказались более подходящими лигандами, чем Ph₃P, хотя ранее было показано, что они не являются эффективными в медь-катализируемой реакции Соногаширы [86]. Метод часто даёт очень хорошие выходы (60–82 %) для *E,Z*-диенов с размером цикла от 11 до 13, а в случае 14-членного цикла образуется только енин, и восстановление уже не происходит, поскольку структура не является столь напряжённой. Разработанный подход был применён для синтеза 12-членного лактона, одного из возможных интермедиатов при получении макролида лактимидомицина [101]:



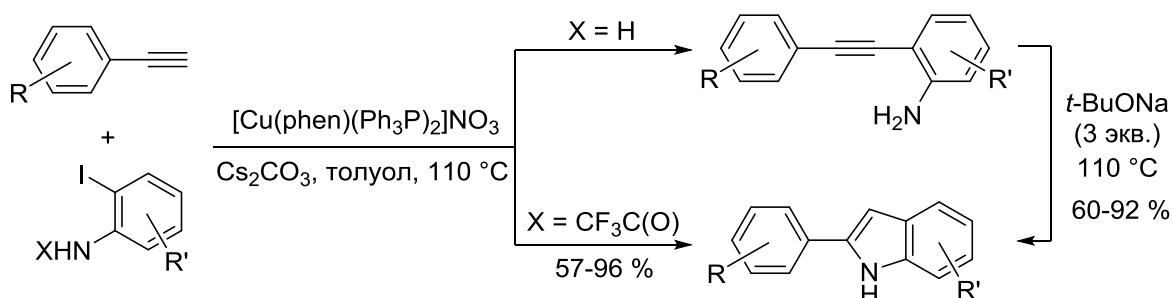
В качестве катализаторов реакции Соногаширы можно использовать стабильные смешанно-лигандные комплексы меди(I) **19–21** в толуоле при 110 °C [102–106]:



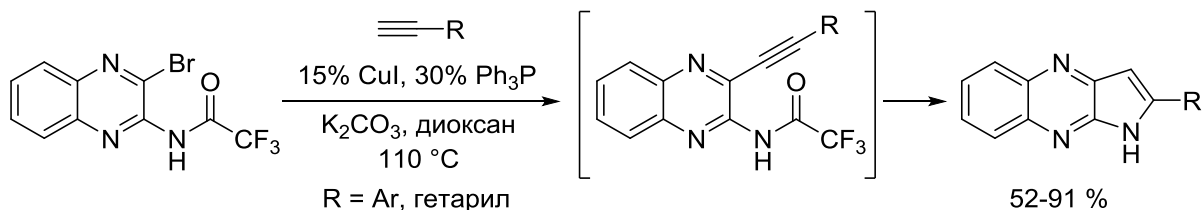
Комплекс **19** использовался для сочетания фенилацетилена с арилиодидами [103] с выходами 70–97 %. Авторы [104] отмечают, что комплекс **20** более эффективен в реакции *Z*-изомеров винилиодидов, а комплекс **21** лучше подходит для *E*-изомеров. Комплекс **20** также использовался для синтеза 2-арилбензофуранов из *o*-иодфенолов, первой стадией которого является медь-катализируемая реакция Соногаширы [102, 105]:

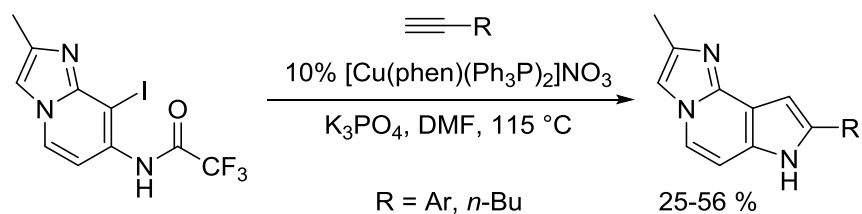


В аналогичных условиях *o*-иоданилины дают смесь *o*-аминотоланов и соответствующих 2-ариллиндолов [102]. Добавление избытка *tert*-бутилата натрия и кипячение в толуоле позволяет завершить процесс циклизации без выделения промежуточного продукта, что приводит к хорошим суммарным выходам (60–92 %):

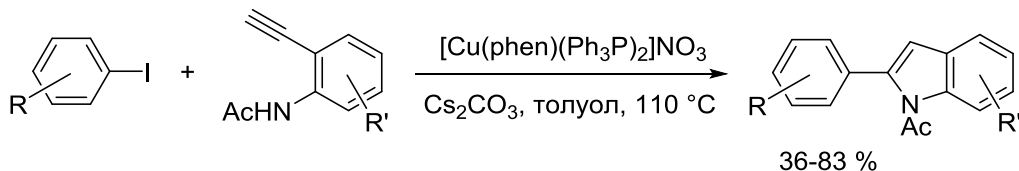


В случае же *N*-трифторацетильных производных *o*-иоданилинов циклизация происходит уже на первой стадии, при этом конечным продуктом является *N*-незамещённый индол [106]. По мнению авторов, гидролиз амидной группы происходит либо непосредственно в ходе реакции за счёт образующейся воды, либо в результате последующей обработки реакционной смеси водой при выделении продукта. Описанный подход был применён для синтеза конденсированных гетероциклов путём аннелирования пиррольного кольца к хиноксалину [107], а также имидазо[1,2-*a*]пиридину [108]:



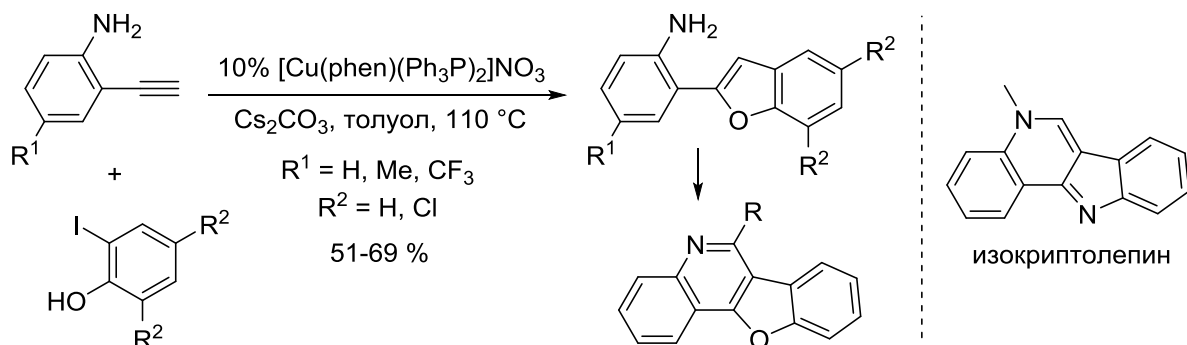


Синтез индолов может быть также осуществлён при использовании комплекса **20** для катализа реакции *N*-ацетил *o*-этиниланилинов с арилиодидами [102]:

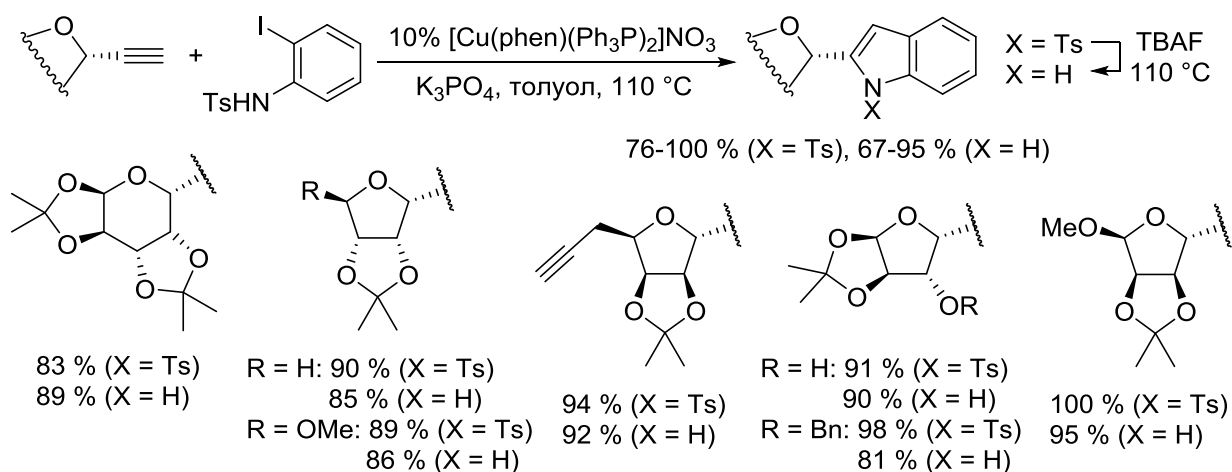


Следует отметить, что в отличие от трифторацетильной, ацетильная защита сохраняется в продуктах реакции.

При наличии в *o*-положении толана как гидроксильной, так и аминогруппы тандемная циклизация протекает селективно и приводит к образованию бензофуранов. Данный подход был использован в синтезе ряда окса-аналогов алкалоида изокриптолепина [109]:

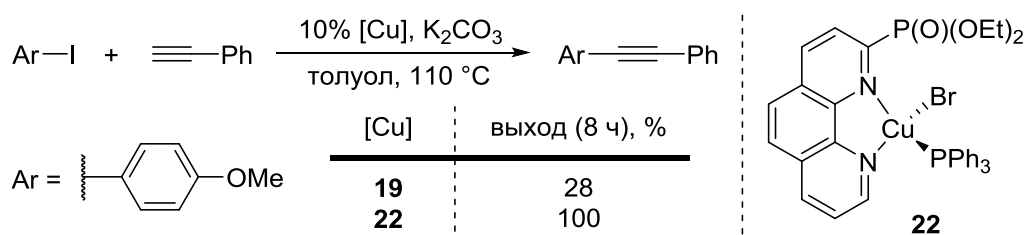


На основе Cu-катализируемого кросс-сочетания этинильных производных углеводов с *N*-тозил-*o*-иоданилином разработан общий подход к синтезу 2-гликозилиндолов [110]:



Удаление тозилльной защитной группы можно осуществлять *one-pot* после циклизации при добавлении в реакционную смесь 5 экв. TBAF и нагревании при 110 °С. Интересно, что при наличии в субстрате двух этинильных фрагментов реакция протекает селективно по С-гликозидному положению, не затрагивая пропаргильную группу.

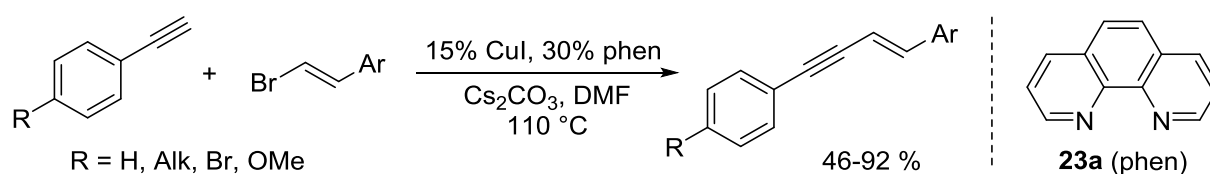
Недавно в 2015 г. было показано, что введение диэтоксифосфорильной группы в фенантролин смешанно-лигандного комплекса **19** может приводить к увеличению каталитической активности [111]. Так, использование модифицированного комплекса **22** позволяет достичь полной конверсии в реакции *n*-иоданизола с фенилацетиленом за более короткое время:



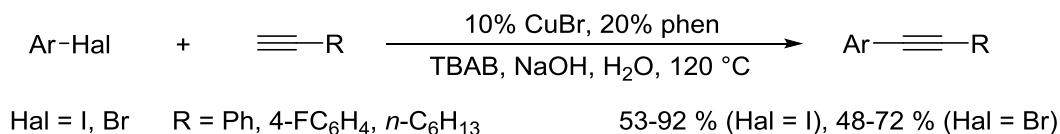
2.3.2. Каталитические системы с N-, O-донорными и другими лигандами

Использование токсичных фосфинов в качестве лигандов является существенным недостатком медь-катализируемой реакции Соногаширы, поэтому в последнее десятилетие было разработано достаточно большое количество методик, в которых используются более экологичные N,N-, N,O- и O,O-донорные лиганды. В ряде случаев комплексы меди с этими лигандами не уступают фосфиновым по своей каталитической активности. Кроме того, лиганды этого типа часто представляют собой очень простые и легкодоступные соединения, в отличие от многих фосфинов, синтез которых включает большое число стадий и весьма трудоёмок, что и обуславливает высокую стоимость последних. Другим недостатком фосфинов является способность к лёгкому окислению, поэтому реакции с этими катализаторами проводят в большинстве случаев в инертной атмосфере. Альтернативные системы на основе N- и O-донорных лигандов зачастую демонстрируют высокую эффективность также и при их использовании на воздухе.

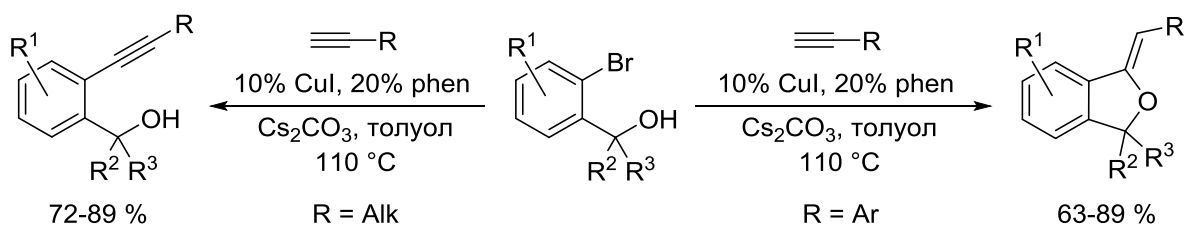
1,10-Фенантролин **23a** (phen) был успешно применён в качестве лиганда в кросс-сочетании (*E*)-β-бромстиролов с арилацетиленами [112], при этом (*Z*)-изомеры в аналогичных условиях ввести в реакцию не удалось:



Тот же лиганд **23a** при добавлении ТВАВ и использовании в качестве основания NaOH позволил провести алкинирование арилиодидов и некоторых арилбромидов в водной среде [113]:

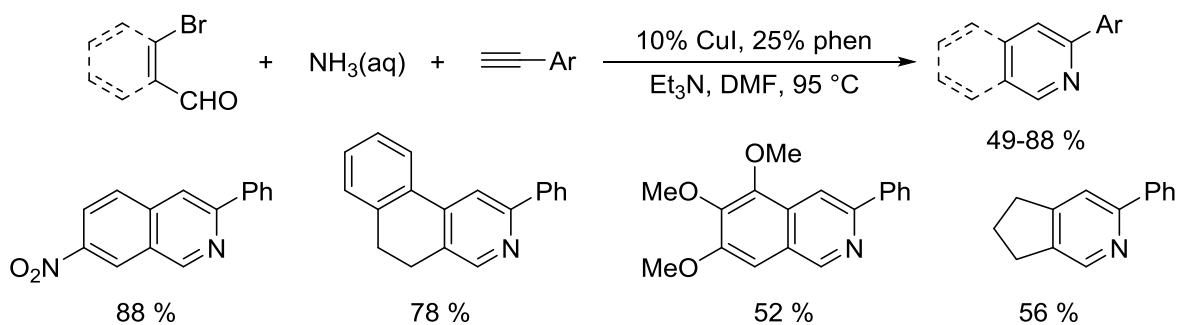


Эффективность каталитической системы на основе фенантролина **23a** была продемонстрирована в реакции алкинирования *o*-бромбензиловых спиртов [114]. В отличие от алифатических 1-алкинов, в случае арилацетиленов образующиеся продукты сочетания превращались в циклические эфиры в результате нуклеофильной атаки гидроксильной группы на тройную связь. Циклизация протекала регио- и стереоселективно и приводила к *Z*-изомерам 1-арилиден-1,3-дигидроизобензофуранов.

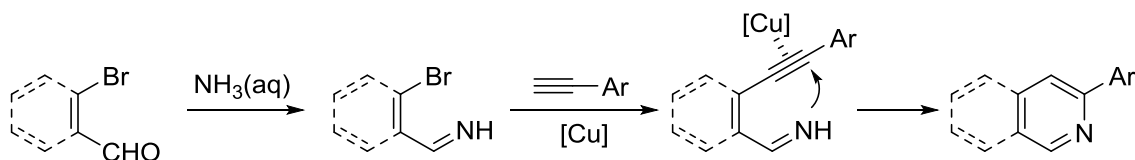


Выходы как для алкил-, так и для арилацетиленов с донорными группами оказались достаточно высокими (63–89 %), однако в случае акцепторных ацетиленов, таких как метил-*n*-этинилбензоат и этилпропионат, результаты были неудовлетворительными.

На основе медь-катализируемого алкинирования *o*-бромбензальдегидов и β-броменалей в присутствии водного аммиака в DMF был предложен новый метод синтеза изохинолинов и пиридинов соответственно [115]:

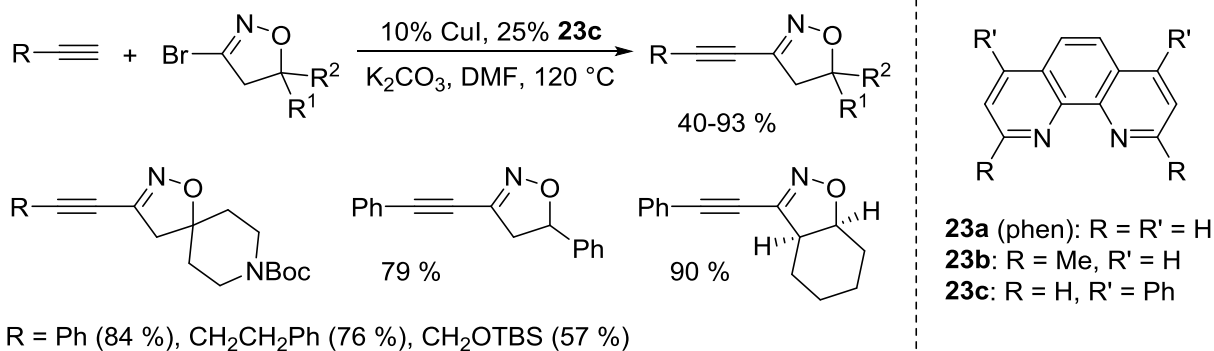


Наиболее эффективным основанием оказался Et₃N, довольно редко используемый в медь-катализируемой реакции Соногаширы. Авторы отмечают, что при введении электронодонорных заместителей (алкил, OMe) как в арилбромид, так и в арилацетилен происходит снижение выходов продуктов до 49–63 %. Предполагаемый механизм включает стадии образования имина, замещения бромиды на алкинильную группу и последующую гетероциклизацию:

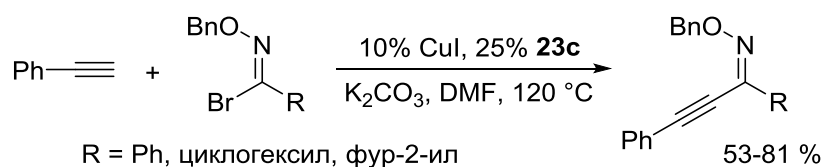


К сожалению, в статье не приводятся данные о применимости данного подхода к алифатическим алкинам и, соответственно, о региоселективности циклизации в этом случае.

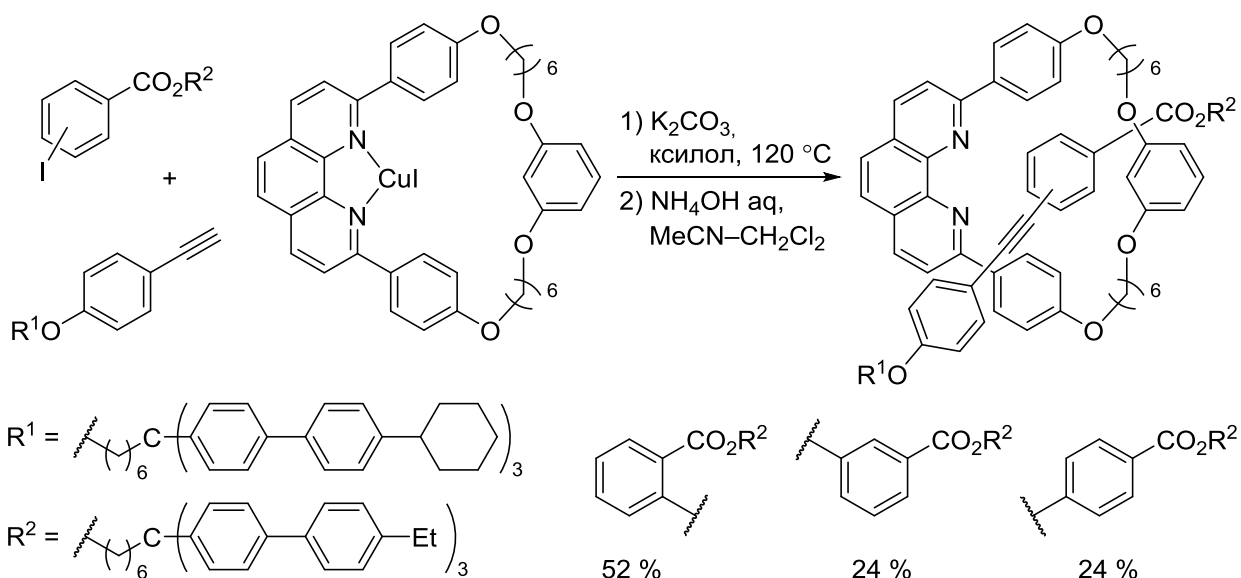
Замещённый фенантролин **23c** был использован для проведения медь-катализируемого алкинирования бромизоксазолинов [116]:



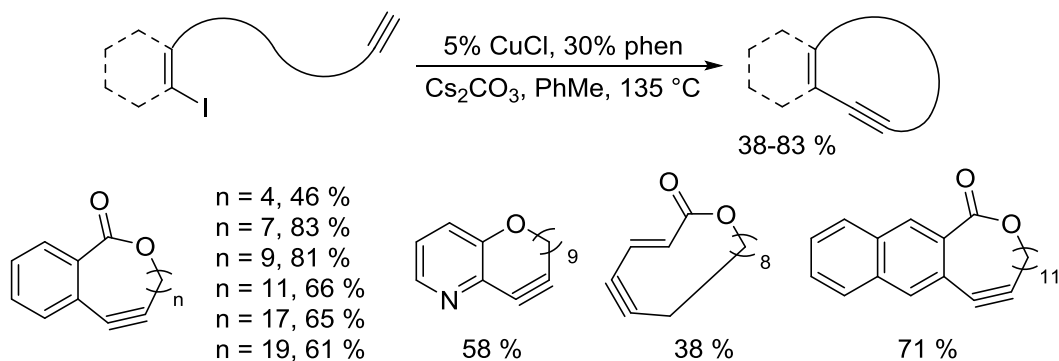
Согласно приведённым данным, наличие фенильных заместителей в **23c** несколько повышало выход по сравнению с **23a** (с 84 до 91 %), в то время как использование более распространённого стерически затруднённого лиганда **23b** сильно снижало выход до 20 %. Та же каталитическая система была использована в реакции и с нециклическими имидоил бромидами:



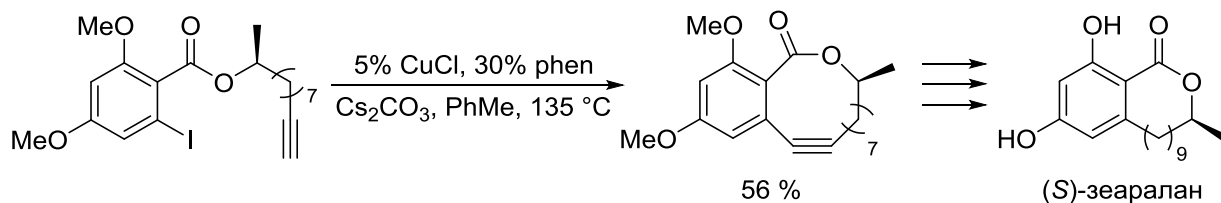
Макроциклический комплекс меди(I) с фенантролином был применён для синтеза серии [2]ротаксанов [117]. Алкинирование региоизомерных эфиров иодбензойных кислот протекало с наиболее высоким выходом в случае *o*-изомера (52 %).



Среди разнообразных N,N-донорных лигандов, фенантролин **23a** позволил достичь наилучших результатов при осуществлении макроциклизации [118]. Метод оказался пригоден для синтеза циклов различного размера (от 10 до 25) зачастую с очень хорошими выходами (38–83 %).

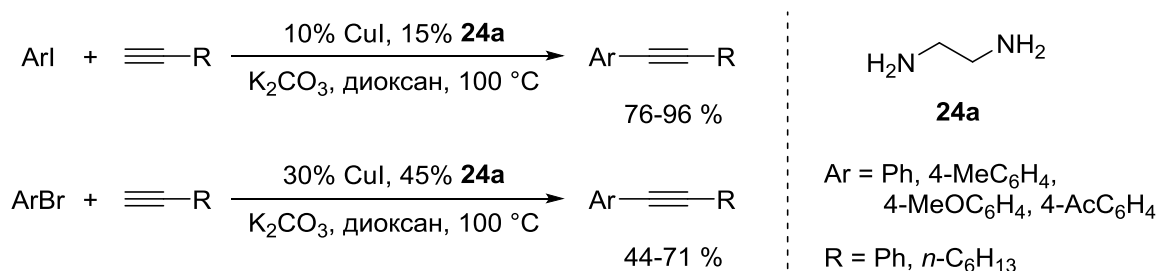


Эффективность данного подхода для получения макроциклических соединений продемонстрирована на примере синтеза (*S*)-зеаралана, одного из аналогов природных поликетидов:

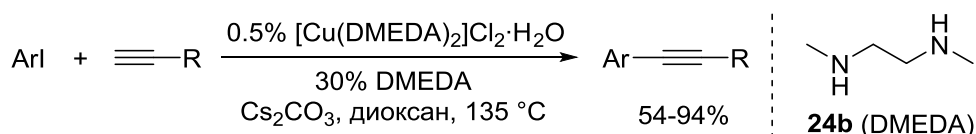


Простые алифатические диамины **24a** (en) и **24b** (DMEDA) тоже были испытаны в качестве лигандов в медь-катализируемой реакции Соногаширы. Каталитическая система, содержащая 10 % CuI и 15 % **24a**, оказалась более эффективной, чем фенантролин (**23a**), в модельной реакции PhI с фенилацетиленом (89 и 15 % соответственно). При увеличении

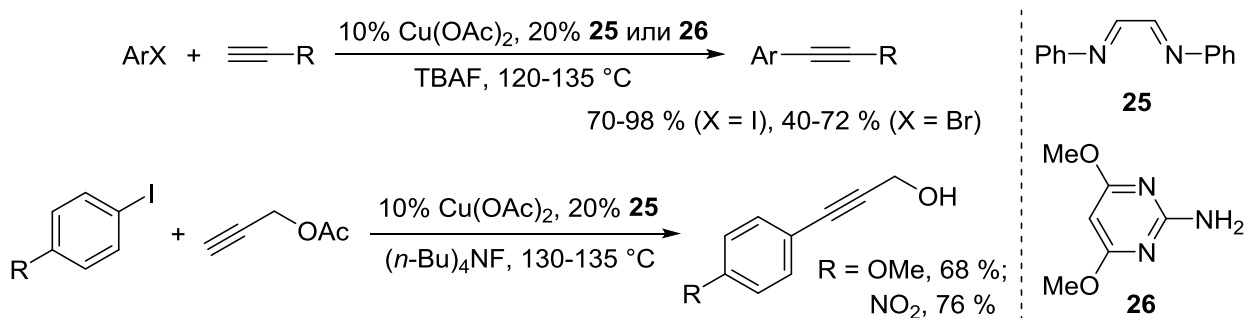
количества CuI до 30 % (45 % лиганда **24a**) в реакцию вступают электронейтральные и электронодонорные арилбромиды (выходы 44–71 %) [119].



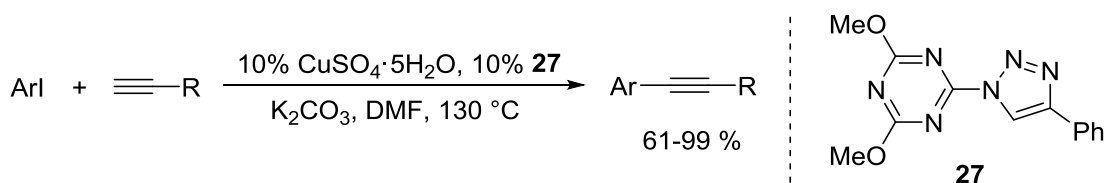
Использование очень большого избытка диамина **24b** (DMEDA) (60 экв. на Cu) позволяет катализировать реакцию рекордно низкими количествами меди (0.05–0.5 %) [120, 121]. Существенный рост скорости реакции при увеличении соотношения лиганд/Cu наблюдается и для других N,N-донорных лигандов, в том числе и фенантролина. Предполагается, что избыток лиганда разрушает неактивный полимерный ацетиленид меди с образованием мономерных комплексов. В качестве источника меди можно использовать любые соли и оксиды Cu(I) и Cu(II), в последнем случае лиганд **24b** действует как восстановитель, превращая их в соединения Cu(I).



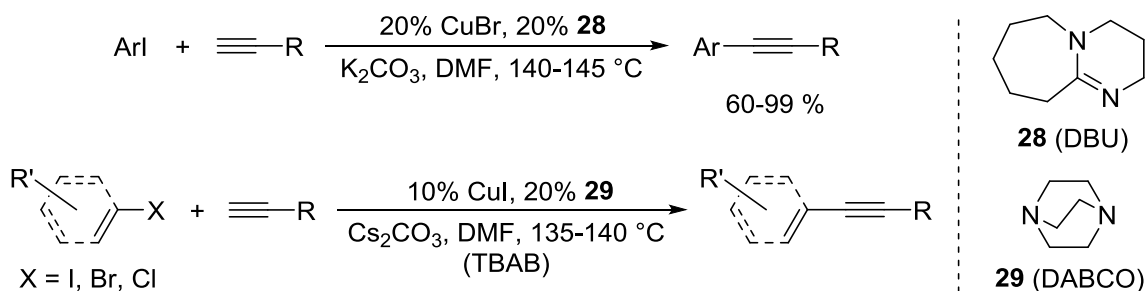
Применение Cu(OAc)₂ без растворителя в присутствии TBAF и лигандов **25** [122] или **26** [123] даёт возможность проводить алкинирование арилиодидов и некоторых арилбромидов на воздухе. Обнаружено [122], что в реакции с пропаргилацетатом происходит одновременное удаление ацетильной защиты, сам пропаргиловый спирт не вступает в реакцию. Следует отметить, что проведение реакции в атмосфере аргона или добавление DMF снижает выходы продуктов реакции.



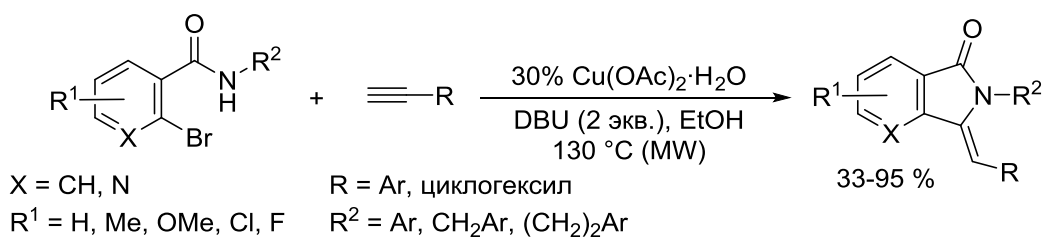
Недавно в 2016 г. в качестве лиганда для медь-катализируемого алкинирования арилиодидов был предложен триазолотриазин **27** [124]. К сожалению, в статье не приводятся данные для сопоставления его активности с катализаторами, описанными ранее, что не позволяет однозначно судить о преимуществах этого варианта.



Азотсодержащие основания **28** (DBU) и **29** (DABCO) могут выступать лигандами, но требуют более высокой температуры (140–145 °С для **28** [125] и 135–140 °С для **29** [126]). В случае лиганда **29** авторам [126] удалось достичь очень высоких выходов для алкинилирования арилбромидов (85–97 %), обладающих низкой реакционной способностью. В присутствии ТВАВ в реакцию с хорошими выходами вступают терминальные винилиодиды и бромиды, а также 4-нитрохлорбензол.



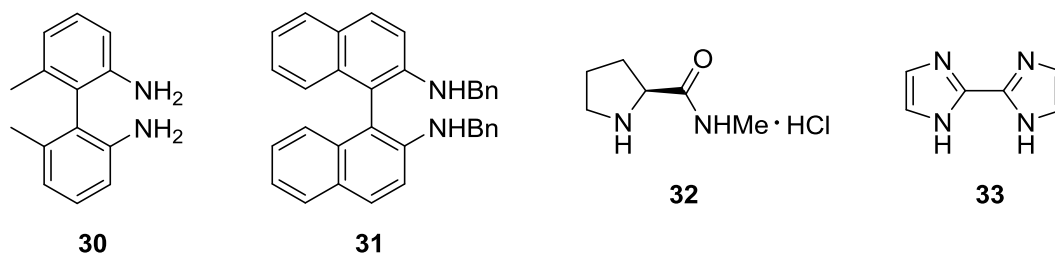
Алкинилирование *o*-бромбензамидов, приводящее в результате каскадной циклизации к (*Z*)-3-метиленизоиндолин-1-онам, было осуществлено в присутствии 2 экв. DBU, выполняющего функцию как лиганда, так и основания [127].



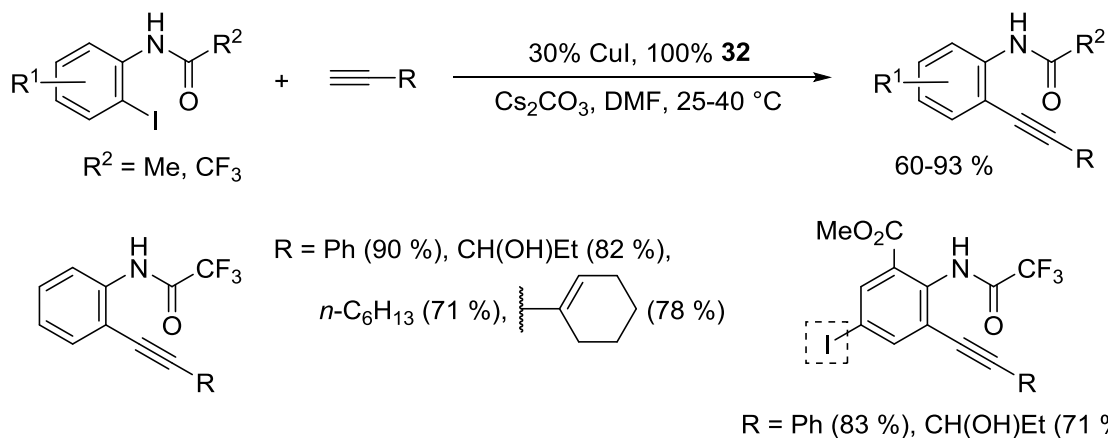
В 2014 г. в качестве катализатора был исследован металлоорганический каркас (metal organic framework – MOF) на основе DABCO и CuI [128]. Данный катализатор обладал большей активностью по сравнению с кластерными комплексами, образующимися в случае хелатирующих диаминов.

Использование **30** в реакции 1-гексина с *n*-иоданизолом приводит к невысокому выходу 50 %, а реакцию фенилацетилена с арилбромидами необходимо проводить при очень высокой температуре – 160 °С [129]. В целом ароматические диамины **30** и **31** продемонстрировали умеренную эффективность [129, 130], что, безусловно, уменьшает к ним интерес, учитывая их сложность по сравнению с доступными соединениями **28** и **29**. Каталитическая система на основе 20 % Cu(OTf)₂ и 20 % лиганда **31** была также

использована для синтеза серии 2-арилбензофуранов из *o*-иодфенолов и арилацетиленов (выходы 48–91 %) [131].

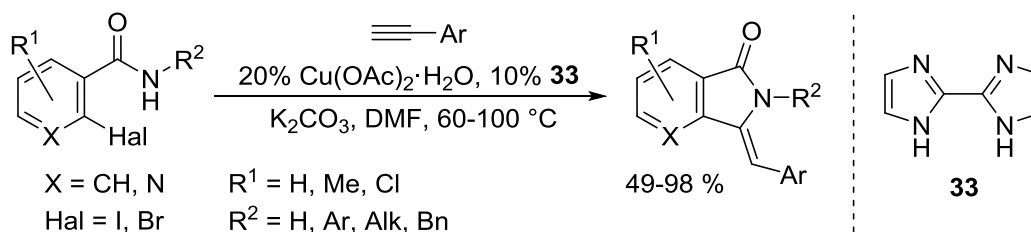


С помощью 1 экв. лиганда **32** и 30 % CuI алкинилирование *o*-иодацетанилидов удалось осуществить с высокими выходами даже при комнатной температуре [132]:

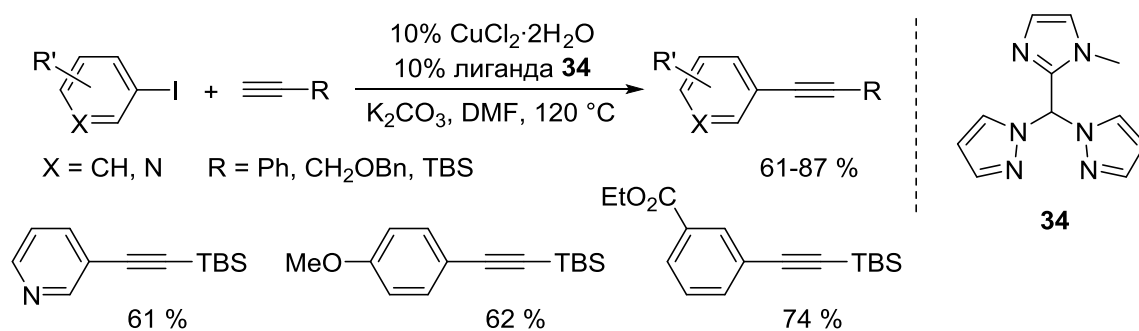


Благодаря мягким условиям реакции, как правило, не происходит гидролиза трифторацетамидной группы и последующей гетероциклизации, однако уже при 80 °С соответствующий индол является единственным продуктом так же, как и в описанных ранее примерах [106, 107]. В случае субстрата, содержащего два неэквивалентных атома иода, происходит селективное замещение лишь одного из них, что ещё раз подчёркивает существенное облегчение медь-катализируемого алкинилирования при наличии координирующей группы в *o*-положении. Следует отметить, что в реакцию с хорошими выходами (62–82 %) вступает в том числе и незащищённый пропаргиловый спирт.

На основе биимидазола **33** предложена новая каталитическая система для алкинилирования *o*-галогенбензамидов [133]. В случае иодидов высокие выходы (54–98 %) были достигнуты в достаточно мягких условиях при 60 °С, однако в реакции с арилбромидами температуру пришлось увеличить до 100 °С.



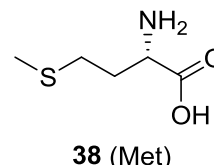
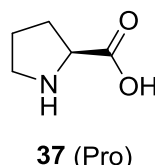
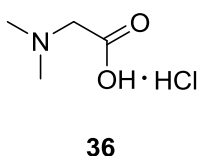
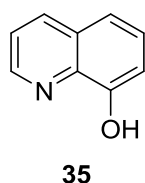
Недавно в 2015 г. в качестве лиганда для проведения алкинирования арилиодидов на воздухе предложен тридентатный лиганд **34** [134]:



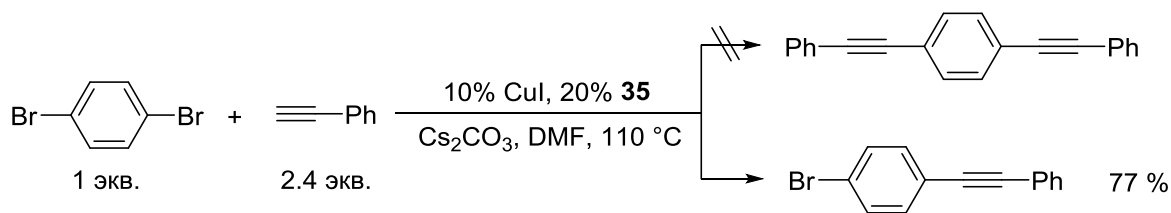
Избыток терминального ацетилена необходим для восстановления Cu(II) в результате окислительного гомосочетания, при этом, как ни странно, проведение реакции в присутствии галогенидов меди(I) в инертной атмосфере не приводит к образованию целевого продукта, т.е. каталитически активный комплекс удаётся сгенерировать только *in situ* путём восстановления. Примечательно, что с хорошими выходами происходит арилирование этинилсилана, не затрагивающее достаточно лабильную TBS-группу. На примере фенилацетилена показано, что та же каталитическая система при добавлении 15 % ТВАВ может быть использована и в водной среде.

Помимо описанных N,N-лигандов **23–34** в литературе содержатся сведения об использовании в беспалладиевой реакции Соногаширы N,O-лигандов **35–39** и O,O-лигандов **41–43**.

N,O-лиганды

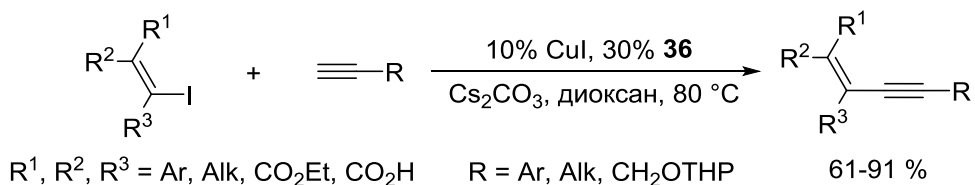


Лиганд **35** был применён для кросс-сочетания фенилацетилена с широким кругом арил- и гетарилиодидов и бромидов и, по данным [135], является не менее эффективным, чем многие уже описанные N-донорные лиганды. При использовании *n*-дибромбензола удалось провести сочетание лишь по одному положению:



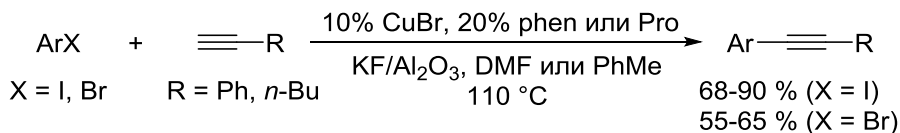
Аминокислоты **36** и **37** были использованы для проведения кросс-сочетания терминальных ацетиленов с широким кругом арил- и винилгалогенидов [136–141]. На

основе лиганда **36** предложена весьма эффективная каталитическая система, с помощью которой даже при сравнительно невысокой температуре 100 °С получены высокие выходы (60–96 %) в реакции не только арилиодидов, но и очень многих арилбромидов, в том числе содержащих донорные группы [136]. Эта же система была успешно применена и для винилиодидов различного строения [137]:

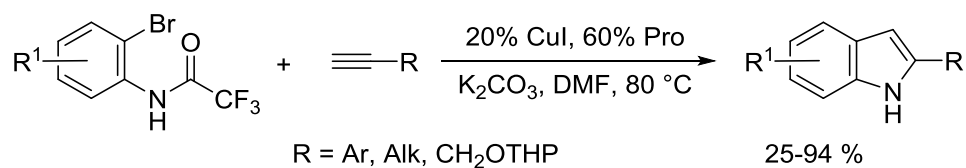


Недавно было показано, что в ряде случаев при арировании фенилацетилена более высокие выходы достигаются при замене *L*-пролина **37** на *L*-метионин **38** (Met) [142]. На настоящий момент это единственный пример успешного применения в качестве лиганда в медь-катализируемой реакции Соногаширы соединения, содержащего серу. К сожалению, не выясненным остаётся вопрос об участии сульфидной группы *L*-метионина **38** в координации с катионом меди.

Фенантролин **23a** и *L*-пролин **37** были использованы в качестве лигандов для реакции фенилацетилена и 1-гексина с арилгалогенидами при использовании основания KF/Al₂O₃ [143, 144].

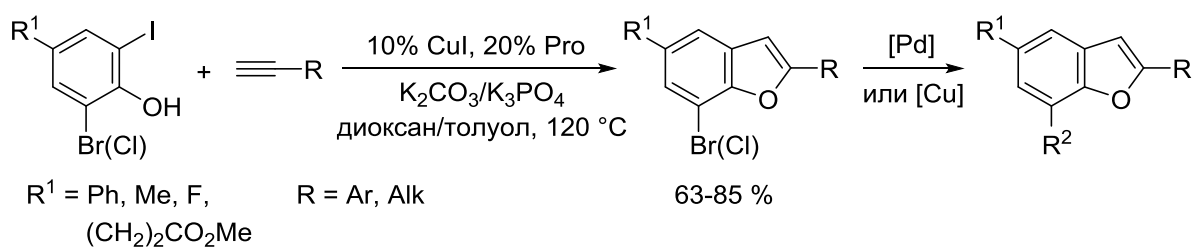


Алкинирование *o*-бромацетанилидов в присутствии 20 % CuI и 60 % *L*-пролина **37** (Pro) в качестве лиганда приводит к образованию индолов [137]:



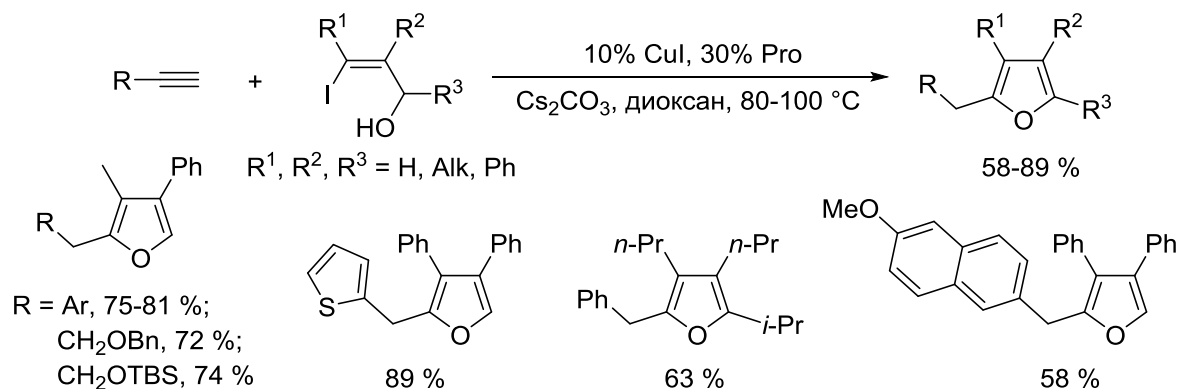
Отметим, что альтернативные катализаторы, предложенные в других работах, позволяли достичь хороших выходов лишь в реакции с соответствующими иодидами [106, 132], либо некоторыми акцепторными бромиды [107]. В частности, при замене *L*-пролина **37** на Ph₃P кросс-сочетание в аналогичных условиях не протекало.

Благодаря очень сильному отличию в реакционной способности различных галогенидов, было проведено селективное алкинирование дигалогенфенолов с замещением более активного атома иода [138, 139]:

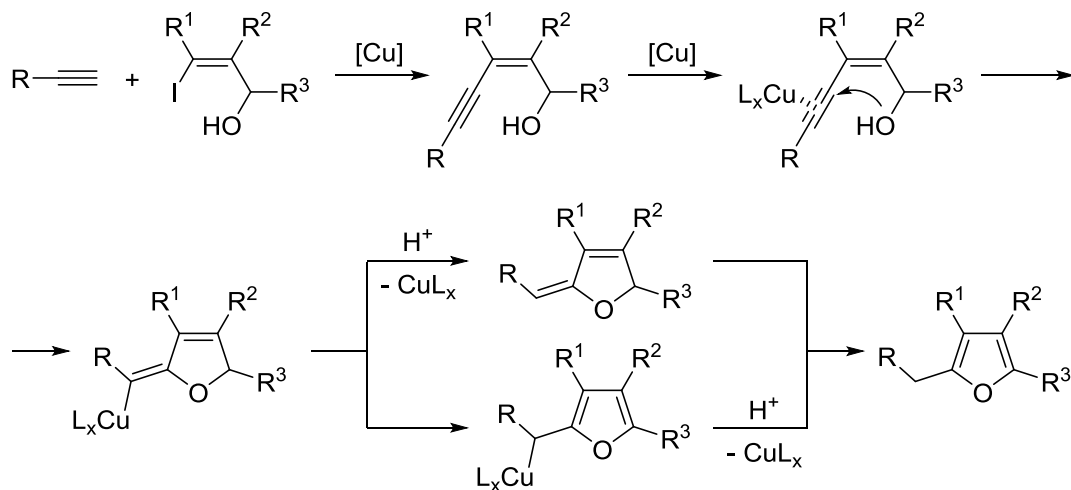


Наличие второго атома галогена (Br или Cl) было использовано для дальнейшей модификации молекулы с помощью как Pd-, так и Cu-катализируемых реакций кросс-сочетания и получения в результате функционализированных бензофуранов.

На основе алкинирования γ -иодаллиловых спиртов разработан оригинальный метод получения фуранов [140]:

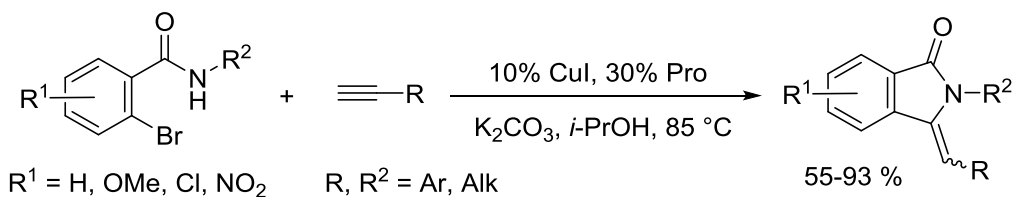


Применение арил- и гетарилацетиленов, наряду с защищёнными пропаргиловыми спиртами, приводило к фуранам с хорошими выходами (58–89 %), в то время как 1-пентин давал с выходом 70 % лишь продукт кросс-сочетания, не вступавший в условиях реакции в циклизацию. Предполагаемый механизм данного каскадного процесса заключается в медь-катализируемом образовании енина, нуклеофильной атаке гидроксильной группы на тройную связь, протонировании медьорганического интермедиата и миграции двойной связи, приводящей к ароматическому фурановому циклу:

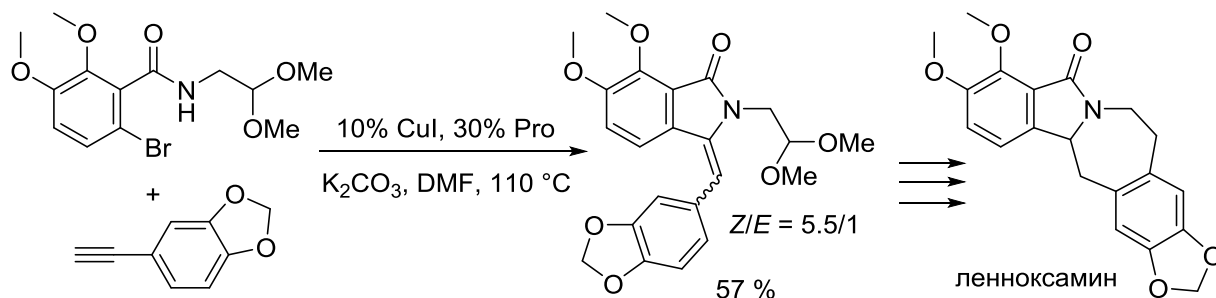


Авторы не исключают, что ароматизация цикла может предшествовать стадии протонирования.

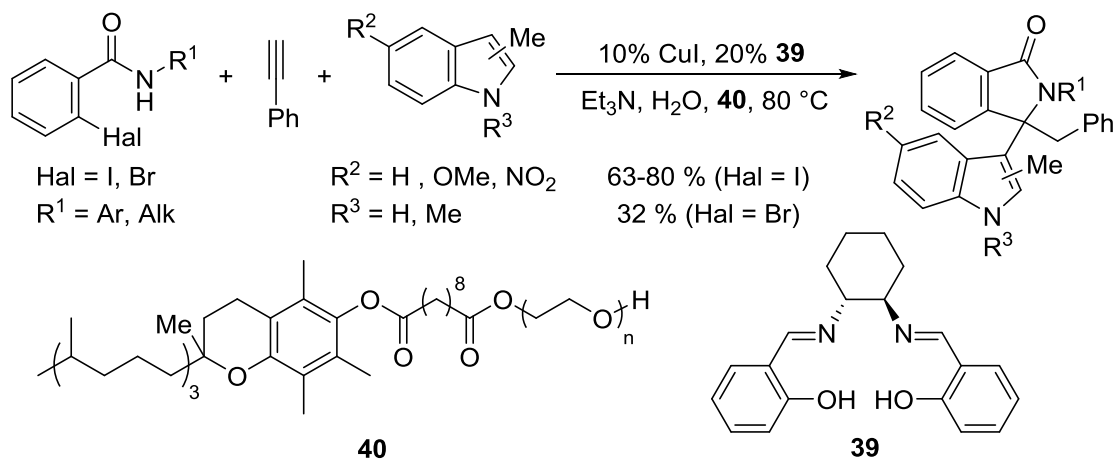
Алкилирование *o*-бромбензамидов приводит к гетероциклизации, продуктом которой являются 3-метиленизоиндолин-1-оны [141]:



Разработанный подход был применён на одной из стадий синтеза предшественника природного алкалоида ленноксамина:



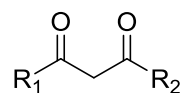
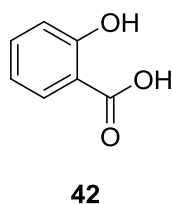
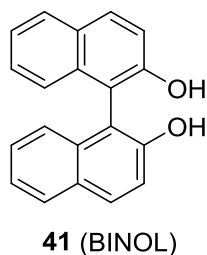
С использованием саленового лиганда **39** была осуществлена медь-катализируемая трёхкомпонентная реакция между *o*-галогенбензамидом, фенилацетиленом и индолом [145]. Продукт кросс-сочетания вступает в гетероциклизацию с образованием 3-метиленизоиндолин-1-она, а далее при содействии Cu(I) как кислоты Льюиса происходит присоединение индола по двойной связи. Реакция проводилась в мицеллах, создаваемых в водной среде путём добавления поверхностно-активного вещества **40**.



Та же трёхкомпонентная реакция была проведена при катализе наночастицами Cu₂O в присутствии Cs₂CO₃ в водной среде при 50 °C без добавления лиганда и мицеллообразователя [146]. Помимо индолов, в реакцию был введён также и пиррол, при этом выходы оказались достаточно высоки (70–91 %).

Лиганд **41** продемонстрировал не очень высокую активность при алкинировании арилиодидов [147], низкие выходы < 50 % встречаются для алифатических 1-алкинов. Простая и доступная салициловая кислота **42** тоже может выступать лигандом в кросс-сочетании арилацетиленов с арилиодидами в системе 20 % CuCl₂/20 % **42**/Cs₂CO₃/DMF/130 °C (выходы 70–95 %) [148]. Лиганд **43a** оказался лучшим среди испытанных 1,3-дикарбонильных соединений **43a-d** [149] при катализе реакции арилиодидов с фенилацетиленом и 1-октином (выходы 63–96 %).

О,О-лиганды



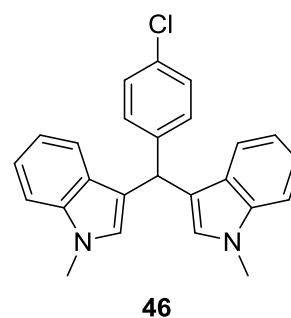
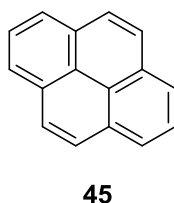
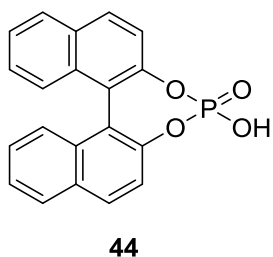
43a: R₁ = R₂ = Ph

43b: R₁ = R₂ = *t*-Bu

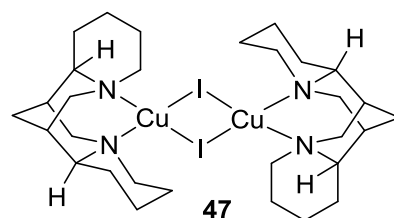
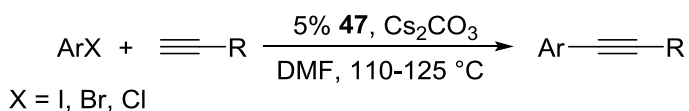
43c: R₁ = R₂ = Me

43d: R₁ = Me; R₂ = NMe₂

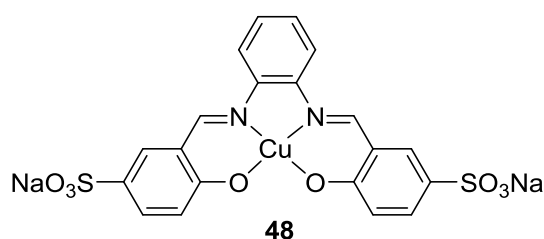
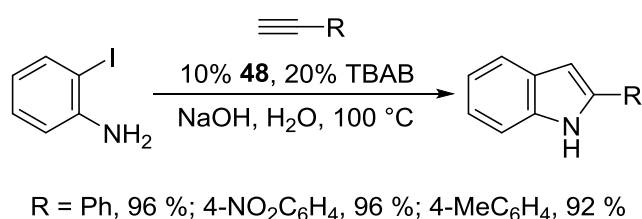
Каталитическая активность Cu(OTf)₂ в реакции 1-алкинов с арилиодидами увеличивается при добавлении в систему бинафтилфосфорной кислоты **44** [150]. Преимуществом данной каталитической системы является возможность использовать небольшое количество катализатора (4 % Cu(OTf)₂, 10 % **44**), тем не менее, выходы при использовании этого варианта не всегда высоки, особенно в случае алифатических алкинов. Аналогичное возрастание активности наблюдается при добавлении полициклических ароматических углеводородов, среди которых наибольший эффект обнаружен в случае пирена **45** [151], а также бисиндола **46** [152].



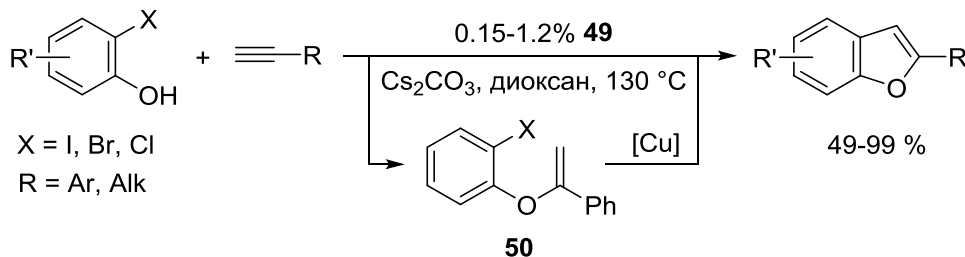
В ряде работ авторы предлагают использовать в качестве катализаторов заранее приготовленные комплексы меди. К примеру, биядерный комплекс меди(I) с алкалоидом (–)-спартеином **47** оказался очень эффективен в реакции фенилацетилена с арилиодидами и бромиды (выходы 90–98 %) [153]. Высокие выходы (81–91 %) достигались даже для некоторых акцепторных арилхлоридов.



Для проведения алкинирования арилиодидов в водной среде предложен саленовый комплекс Cu(II) **48**, модифицированный сульфатными группами для увеличения растворимости [154]. Примечательно, что в случае *o*-иоданилина полностью и с высоким выходом (92–96 %) протекает гетероциклизация, хотя обычно в подобных условиях основным продуктом является аминотолан:

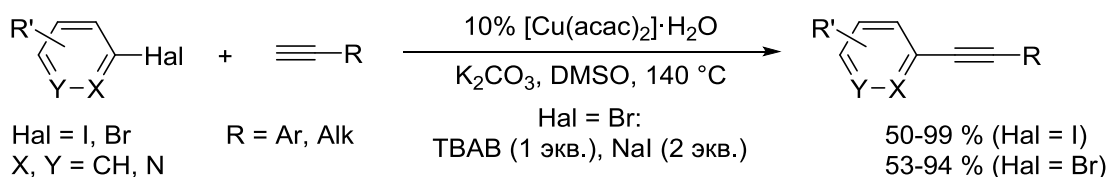


Очень активным катализатором оказался несимметричный пинцерный комплекс меди(II) **49**, использованный для синтеза бензофуранов [155]:



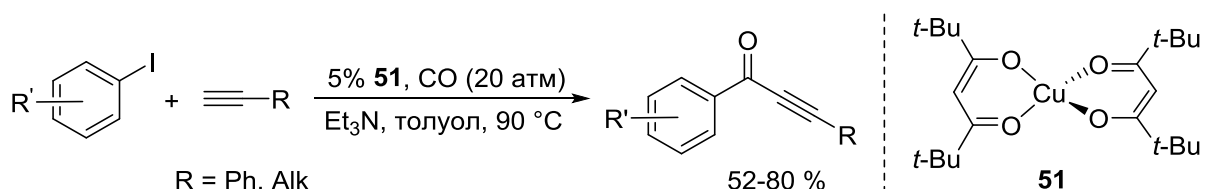
В случае *o*-иодфенолов реакция протекает в присутствии всего лишь 0.15 % катализатора **49**, что позволяет достичь весьма высоких значений TON (6700) и TOF (140 ч⁻¹). Повышение количества меди до 0.5–1.2 % позволяет за более длительное время (72 вместо 48 ч) ввести в реакцию ряд *o*-бромфенолов (выходы 69–92 %) и даже *o*-хлорфенол с умеренным выходом 49 %. Следует отметить, что, по мнению авторов, реакция протекает через образование продукта присоединения фенола к тройной связи **50** с последующей медь-катализируемой радикальной циклизацией.

Ацетилацетонат меди(II) был предложен в качестве катализатора для алкинирования арилгалогенидов [156]:



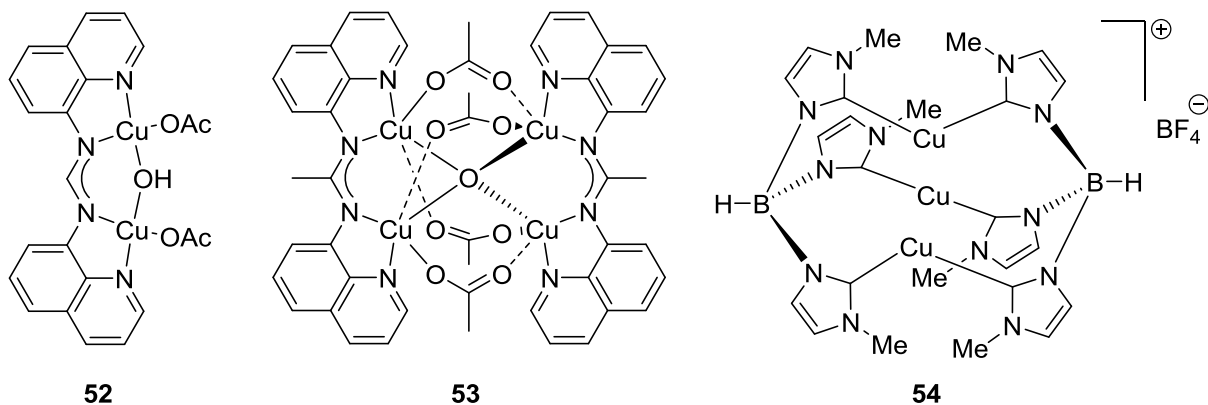
Добавление 1 экв. ТВАВ и в некоторых случаях 2 экв. NaI позволяет с хорошими выходами (53–94 %) ввести в реакцию арилбромиды. Необходимость проводить реакцию при достаточно высокой температуре (140 °С) в данном подходе компенсируется простотой катализатора.

Использование комплекса меди(II) с 1,3-дикетоном **51** позволяет селективно осуществить сочетание терминальных алкинов с арилиодидами одновременно с карбонилированием [157]:



Недостатком данного метода является необходимость поддерживать высокое давление CO (20 атм), но, тем не менее, на настоящий момент это редкий пример осуществления подобной реакции при катализе только медью без использования палладия. Отметим, что впервые данная реакция была осуществлена при использовании в качестве лиганда Ph_3P [71], но достигнутая в этом случае селективность оказалась довольно низкой: реакция приводила к образованию сравнимых количеств как продукта карбонилирования, так и «обычного» продукта сочетания.

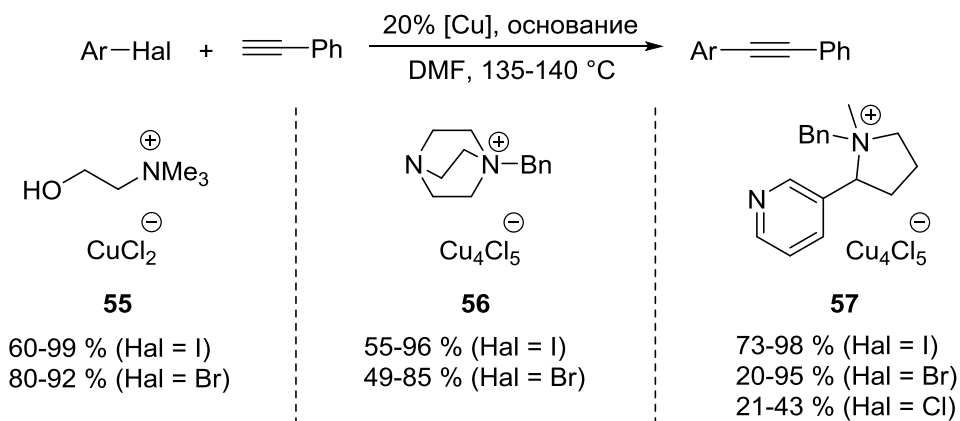
Недавно в 2015 г. исследован новый тип полиядерных комплексов меди(II) **52** и **53** с тетраденатным лигандом, содержащим фрагменты амидина и хинолина [158]. Тетраядерный комплекс **53** катализирует реакцию арилиодидов с терминальными ацетиленами в присутствии K_3PO_4 в DMF при 120 °С. С помощью биядерного комплекса **52** удалось осуществить бензилирование в каталитическом варианте, в то время как ранее предложенный метод позволял проводить реакцию с бензилгалогенидами лишь в присутствии стехиометрических количеств меди (см. далее раздел 2.4.2).



Весьма необычный трёхядерный комплекс меди(I) **54** с триденатными карбеновыми лигандами тоже продемонстрировал каталитическую активность в реакции 1-алкинов с

арилиодидами (3% **54**, Cs₂CO₃, DMF, 110 °C, выходы 37–99 %) [159]. Авторы указывают, что применение одного из стандартных коммерчески доступных карбеновых комплексов (IPr)CuCl не приводит к образованию целевого продукта.

Недавно в серии работ [160–162] в качестве катализаторов в реакции фенилацетилена с арилгалогенидами были предложены комплексы CuCl с рядом четвертичных аммониевых солей на основе холина **55**, DABCO **56** и никотина **57**:



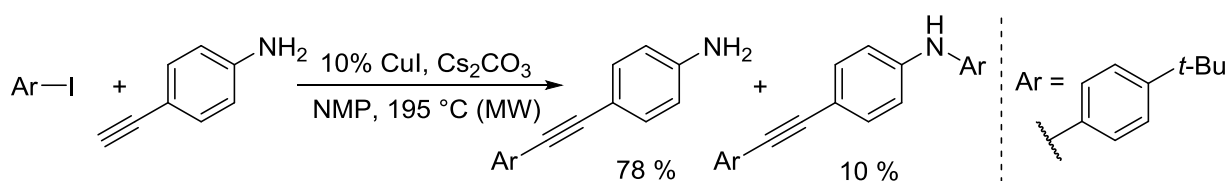
По утверждению авторов, наличие дополнительного центра координации существенно влияет на каталитическую активность. Исследование возможности рециклизации показало, что активность **57** практически не снижается при шестикратном использовании.

2.3.3. «Безлигандные» каталитические системы

На данный момент остаётся ещё много вопросов, связанных с механизмом медь-катализируемого кросс-сочетания, в частности, о роли лиганда в каталитическом цикле и о том, какими свойствами этот лиганд должен обладать для достижения максимальной активности. Под безлигандными вариантами проведения медь-катализируемых реакций обычно понимают каталитические системы, не содержащие специально добавляемых дополнительных веществ, способных образовывать комплексы с металлом. Термин «безлигандный» представляет собой некую условность, поскольку логично полагать, что в отсутствие хелатирующих агентов ионы меди могут координироваться с другими компонентами реакционной смеси, например, растворителем или реагентами. Безлигандные варианты проведения реакции являются особенно привлекательными в силу своей простоты, экономичности и экологичности, однако удовлетворительная активность зачастую оказывается достижима лишь в достаточно жёстких условиях или в случае специфических субстратов.

В отсутствие дополнительных лигандов, каталитическая активность системы обычно бывает невысока, и, как следствие, в реакцию с препаративными выходами удаётся ввести

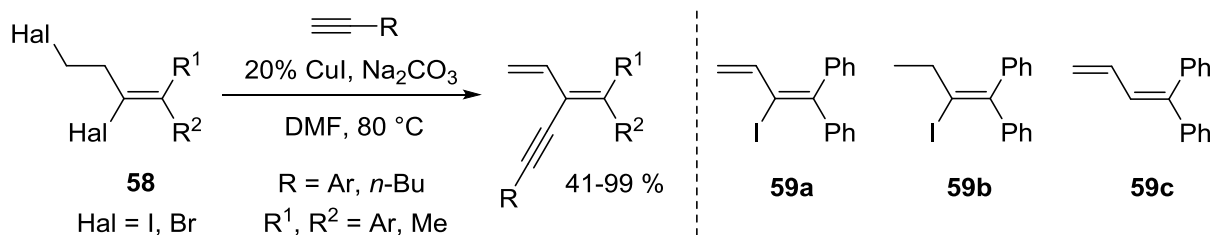
лишь субстраты, обладающие наибольшей реакционной способностью, т.е. арил- или винилиодиды и арилацетилены. Так, использование $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ в среде донорного растворителя Et_3N позволяет получать продукты кросс-сочетания с хорошими выходами в реакции арилиодидов с фенилацетиленом (55–100 %) и 1-децином (61–83 %), но для этого приходится использовать большое количество катализатора (50 %) и высокую температуру (140–150 °C) [163]. В ещё более жёстких условиях при микроволновом излучении и температуре 195 °C кросс-сочетание протекает при действии 10 % CuI в NMP, при этом алифатические алкины не реагируют, но для арилацетиленов выходы оказываются достаточно высоки (43–87 %) [164]. Отмечено, что при наличии анилинового фрагмента побочно может протекать медь-катализируемое аминирование:



Сократить время реакции до 1 ч удаётся путём проведения синтеза при микроволновом излучении в полиэтиленгликоле, однако необходимая температура по-прежнему остаётся очень высока (200–220 °C) [165].

В 2014 г. появилось сообщение о том, что применение в качестве источника меди 5–10 % Cu_2O в присутствии Cs_2CO_3 в DMF при 135 °C позволяет осуществить кросс-сочетание как ароматических, так и алифатических ацетиленов с большим количеством разнообразных винил- и арилиодидов, в том числе и пространственно затруднённых [166]. Как ни странно, авторы указывают, что сокращение времени реакции с 24 до 12 ч приводит к полному отсутствию целевого продукта. Более того, в ранее обсуждавшихся работах было показано, что обычно в отсутствие лигандов Cu_2O обладает весьма низкой активностью [84, 86].

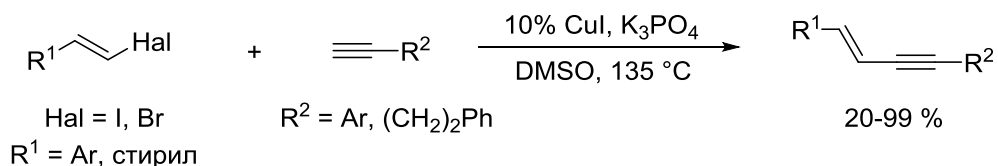
Дигалогениды **58** вступают в реакцию с терминальными ацетиленами в мягких безлигандных условиях, одновременно претерпевая при этом дегидрогалогенирование с образованием сопряжённого диена [167]:



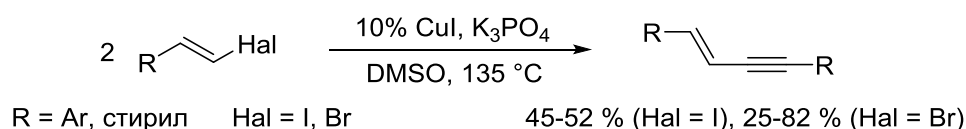
Авторы предполагают, что аналоги иодбутадиена **59a** являются ключевыми интермедиатами в данном превращении, поскольку это соединение тоже вступает в

сочетание с фенилацетиленом в аналогичных условиях (выход 95 %), в отличие от винилиодида **59b**, дающего всего лишь 10 % продукта. Поскольку добавление диена **59c** в реакцию иодида **59b** с фенилацетиленом практически не увеличивает выход (12 вместо 10 %), авторы делают вывод, что необходимость дополнительной двойной связи в субстрате **59a** не сводится к простой координации диена с атомом меди.

β -Галогенстиролы вступают в медь-катализируемое кросс-сочетание с терминальными ацетиленами в отсутствие лиганда при температуре 135 °C [168]:

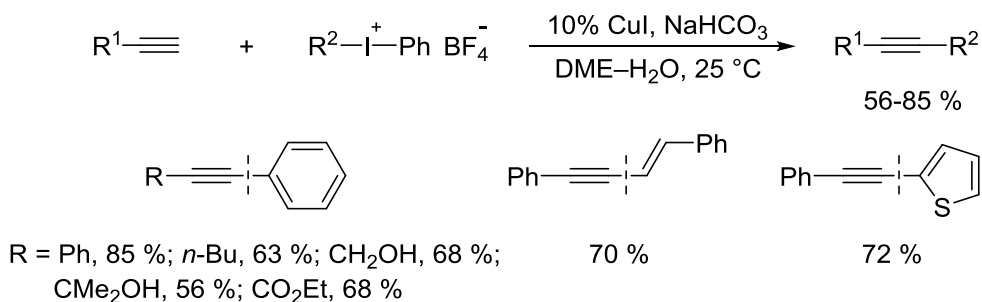


Метод применим для винилирования некоторых арилацетиленов, однако в реакции (*E*)- β -бромстирола с 1-октином продукт сочетания образуется лишь в следовых количествах. В аналогичных безлигандных условиях β -галогенстиролы вступают в тандемную реакцию, приводящую к образованию симметрично замещённых енинов [168]:



Интересно отметить, что в случае винилбромидов выходы оказались существенно выше, чем для соответствующих иодидов.

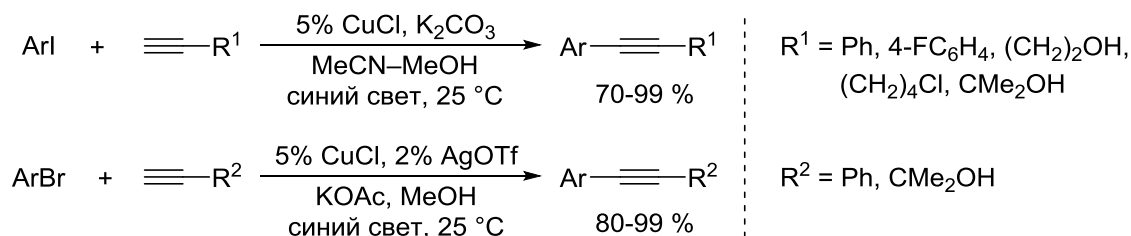
Безлигандные условия дают хороший результат в тех случаях, когда вместо арилгалогенидов используются другие реагенты, способные в более мягких условиях переносить арильную группу на медь. В частности, медь-катализируемое арилирование и винилирование терминальных ацетиленов при действии иодониевых солей протекает за полчаса уже при комнатной температуре [169]:



Хорошие выходы достигаются в том числе в реакциях с этилпропиолатом (62–68 %), а также с пропаргиловыми спиртами (56–68 %).

Медь-катализируемое кросс-сочетание арилгалогенидов с ароматическими и алифатическими ацетиленами было осуществлено при комнатной температуре путём

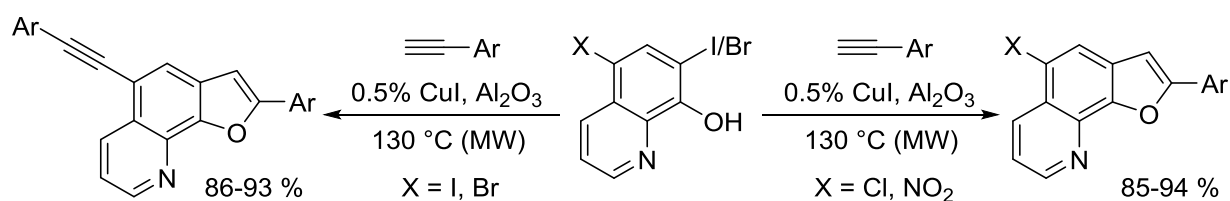
фотохимической активации при использовании синих светодиодов (430–490 нм, 40 мВ/см² при 460 нм) [170]. В случае арилбромидов выходы удалось поднять при добавлении в качестве сокатализатора солей серебра (AgBF₄ или AgOTf). Интересно, что в фотохимическом варианте, в отличие от термической реакции Соногаширы, арилгалогениды вступали в реакцию легче при наличии электронодонорных, а не электроноакцепторных заместителей.



На ряде уже обсуждавшихся примеров было наглядно показано, что медь-катализируемое алкинирование существенно облегчается при наличии в *o*-положении к галогениду различных координирующих групп. Соответственно, подобные реакции часто можно успешно осуществлять в «безлигандных» условиях, поскольку вполне вероятно, что роль лиганда может выполнять непосредственно субстрат. Более того, использование дополнительных лигандов в этих случаях часто лишь снижает каталитическую активность.

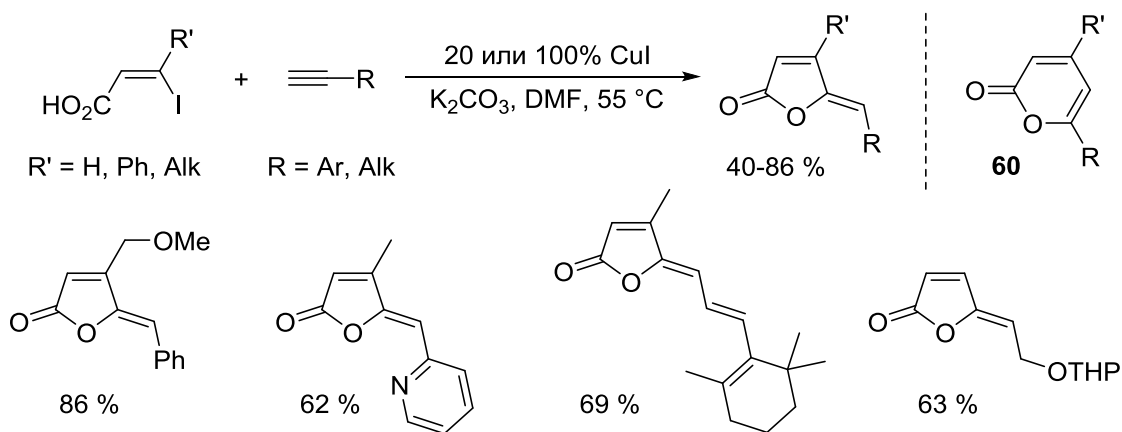
В условиях, аналогичных стандартным для проведения реакции Стефенса-Кастро, при кипячении в пиридине в присутствии стехиометрических количеств Cu₂O, проведено алкинирование *o*-иодфенолов для получения серии бензофуранов, проявляющих противопаразитарную активность [171].

Аналогичная стратегия была использована для аннелирования фуранового цикла к хинолину [172]:

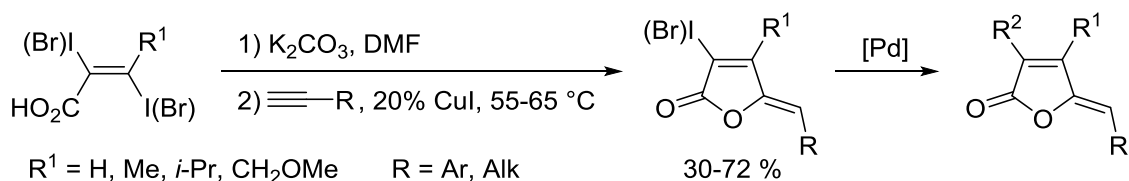


Высокие выходы (85–94 %) соответствующих фуро[3,2-*h*]хинолинов были получены при проведении реакции с использованием основного оксида алюминия без растворителя при микроволновом излучении. При наличии в исходном хинолине двух атомов иода или брома происходило двойное алкинирование.

В мягких условиях при 55 °С в DMF протекает алкинирование цис-изомеров β-иодакриловых кислот, что позволяет осуществить регио- и стереоселективный синтез (*Z*)-5-алкилиденбутенолидов [173]:

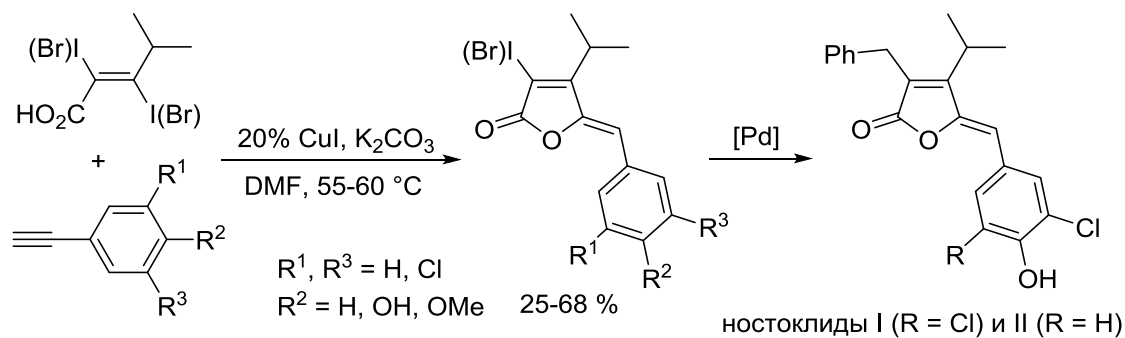


Выходы от умеренных до высоких (40–86 %) были достигнуты для разнообразных арил- и алкилацетиленов, за исключением этилпропиолата и (триметилсилил)ацетилена (выходы <5 %). Как выяснилось, температура оказывает очень существенное влияние на региоселективность циклизации. В частности, при увеличении температуры до 65 °С в реакции с алифатическими алкинами образовывалась эквимолярная смесь целевого продукта с соответствующим пираноном **60**. Разработанный подход был распространён также на (*E*)- α,β -дигалогенакриловые кислоты [174]. Выходы при этом снижались (30–72 %), но, тем не менее, происходило селективное замещение лишь одного атома галогена:

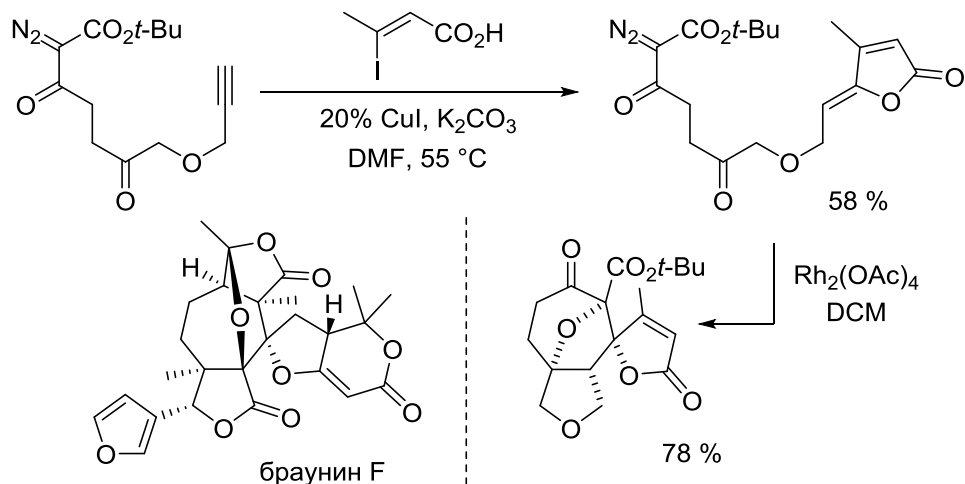


Образующиеся в результате 3-иод(бром)замещённые бутенолиды были успешно введены в палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания Сузуки и Негиши.

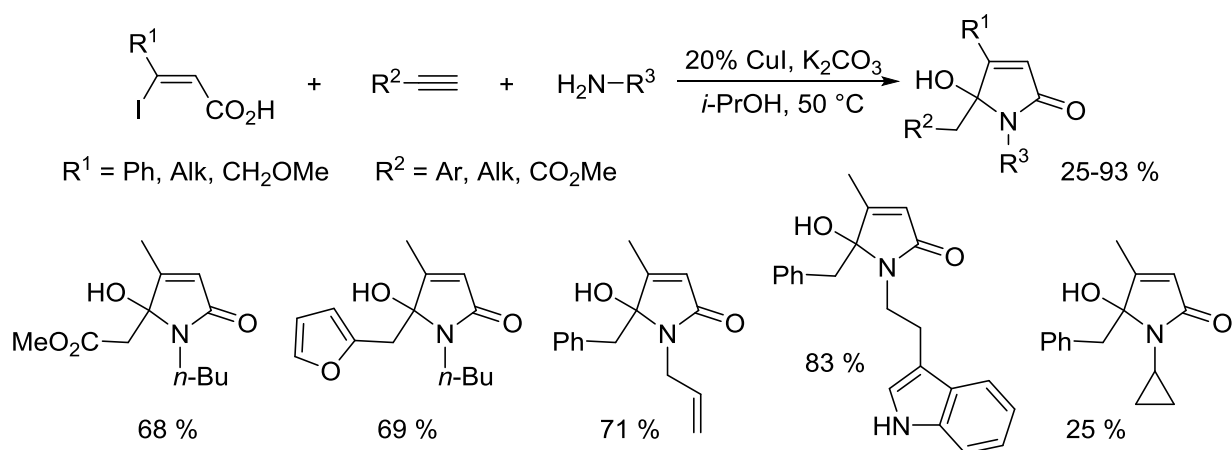
Эффективность медь-катализируемого каскадного подхода к бутенолидам продемонстрирована на примере синтеза ряда природных соединений. К примеру, были получены ностоклиды I и II – метаболиты одного из видов цианобактерий [175]:



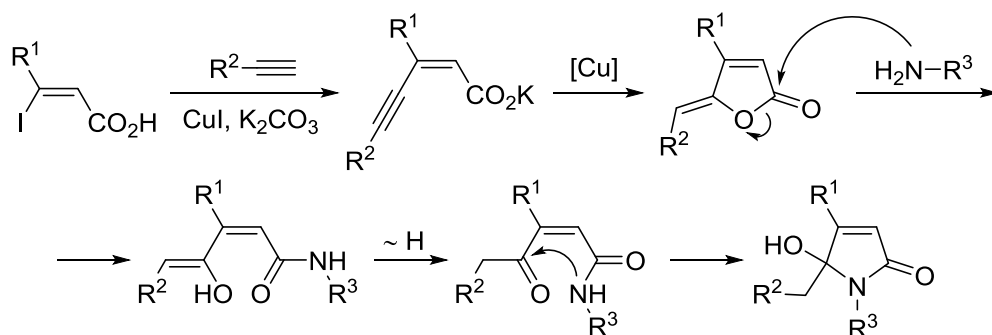
Помимо этого, описанный метод получения 4-алкилиденбутенолидов нашёл применение в серии диастереоселективных подходов к синтезу трициклического фрагмента структуры природного терпеноида браунина F [176]:



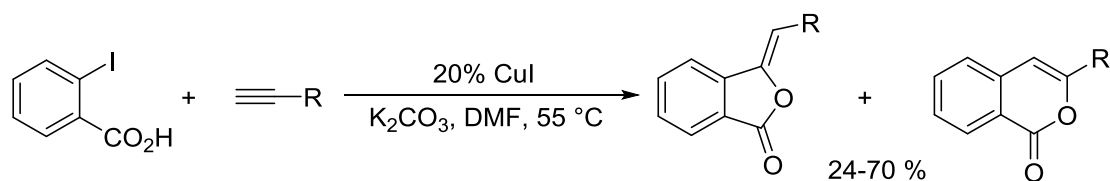
В 2016 г. разработана новая трёхкомпонентная медь-катализируемая реакция между (*Z*)-β-иодакриловыми кислотами, терминальными ацетиленами и первичными аминами, открывающая удобный путь синтеза 5-гидрокси-1*H*-пиррол-2(5*H*)-онов [177]:



Данный подход оказался применим к разнообразным терминальным ацетиленам и алифатическим аминам, однако менее нуклеофильные амины, такие как анилин, ввести в реакцию не удалось. Предполагаемый механизм включает медь-катализируемое кросс-сочетание, приводящее к образованию енина, циклизацию в бутенолид и последующее взаимодействие с первичным амином:

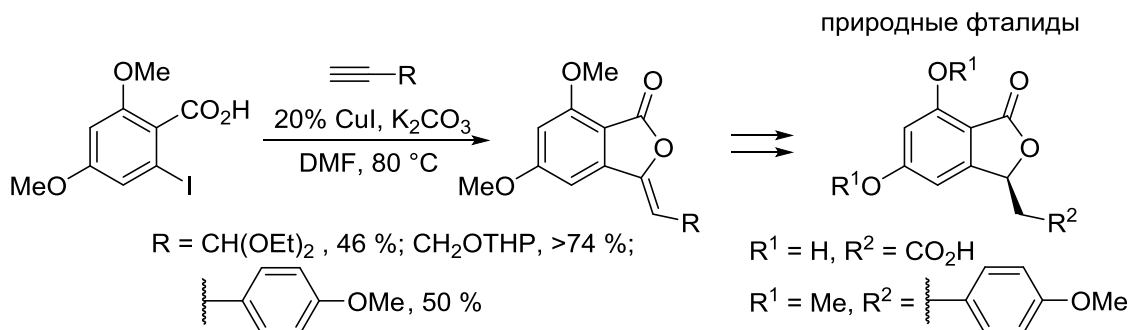


Применение тех же безлигандных условий для алкинирования *o*-иодбензойной кислоты приводило, как правило, к целевым соединениям с более низкими выходами (24–70 %), при этом циклизация протекала нерегиоселективно [173]:



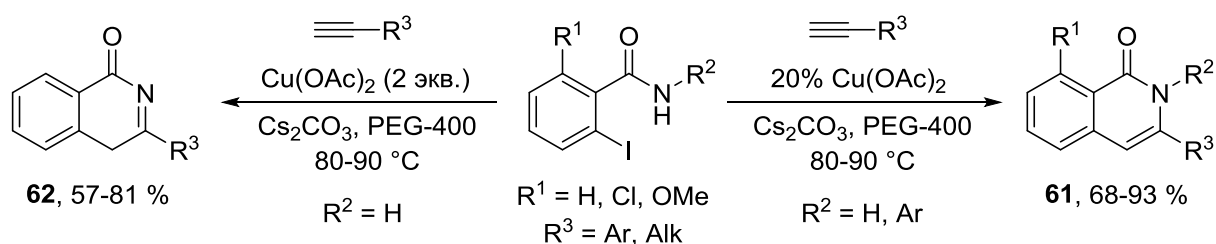
R = Ph (50/50), *n*-Bu (30/70), CH(OEt)₂ (95/5), CH₂OH (0/100)

Так, в зависимости от структуры терминального ацетилена образовывалась смесь фталида и изокумарина с различным соотношением продуктов. Тем не менее, в ряде случаев гетероциклизация всё же протекала селективно, что позволило использовать данный подход для синтеза рацемических форм двух природных фталидов [178]:



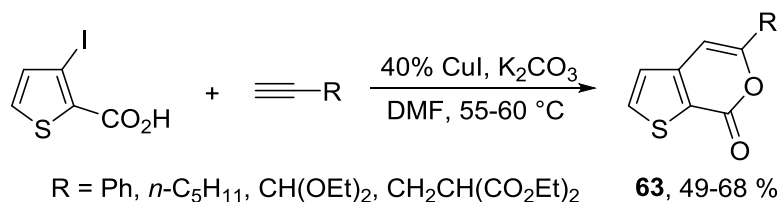
В 2013 г. был разработан региоселективный синтез изокумаринов из *o*-иодбензойной кислоты и широкого круга алкинов в результате замены растворителя на полиэтиленгликоль и проведения реакции при воздействии ультразвука [179]. Полная конверсия достигалась в течение 2–3 ч при комнатной температуре, при этом выходы целевых соединений были весьма высоки (60–85 %).

Алкилирование *o*-иодбензамидов в полиэтиленгликоле, катализируемое Cu(OAc)₂, также сопровождается образованием шестичленного цикла [180]:

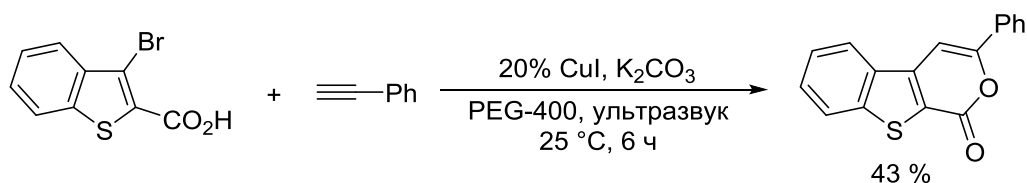


В результате метод приводит к изохинолин-1(2*H*)-онам **61** с высокими выходами (68–93 %), в то время как ранее предложенные каталитические системы [141] демонстрировали иную региоселективность, т.е. происходила 5-*exo*-циклизация и получались изоиндолин-1-оны. Интересно, что при использовании вместо каталитических количеств 2 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ продуктами реакции являются изомерные изохинолин-1(4*H*)-оны **62**.

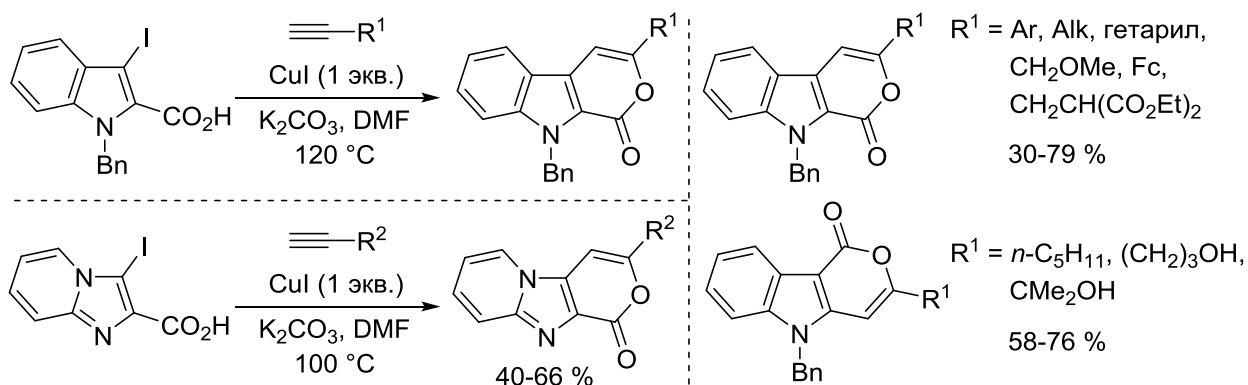
При переходе от *o*-иодбензойной кислоты к её гетероциклическим аналогам было обнаружено, что медь-катализируемое алкинирование приводит исключительно к образованию шестичленного цикла [181]. Неплохие выходы (49-68 %) были достигнуты в реакциях с 3-иодтиофен-2-карбоновой кислотой:



Аналогичный синтез тиено[2,3-*c*]пиран-7-онов **63** был проведен в полиэтиленгликоле при воздействии ультразвука, что позволило снизить количество катализатора (с 40 до 20 % CuI) и добиться хороших выходов (54–77 %) уже после проведения реакции в течение 2–3 ч при комнатной температуре [182]. С умеренным выходом в реакцию удалось ввести также и 3-бромбензотиофен-2-карбоновую кислоту:

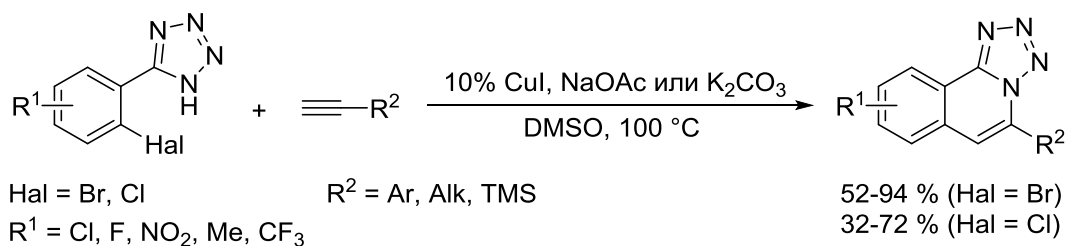


Для проведения реакции с индолкарбоновыми кислотами оказалось необходимым поднять температуру с 50–60 до 120 °C и использовать стехиометрические количества CuI [181]:



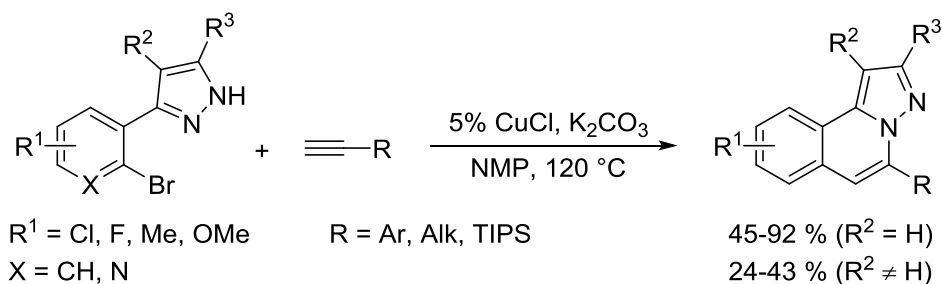
Аналогичные более жёсткие, по сравнению с синтезом бутенолидов и пирролонов [173–177], условия потребовались для осуществления реакции с производными имидазо[1,2-*a*]пиридинов [183].

Координирующей группой, облегчающей протекание медь-катализируемой реакции Соногаширы, может выступать азотсодержащий гетероцикл. При наличии в *o*-положении тетразольной группы с высокими выходами (52–94 %) происходит алкилирование арилбромидов, при этом умеренные или хорошие выходы (32–72 %) достижимы даже для арилхлоридов [184]:



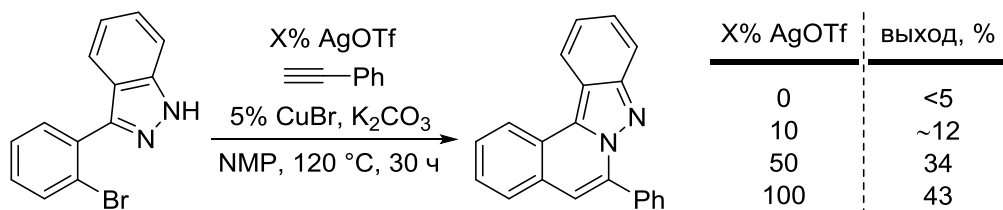
Протекающая тандемная циклизация за счёт атаки гетероциклического N-нуклеофила на тройную связь приводит к тетразоло[5,1-*a*]изохинолинам. В случае (триметилсилил)-ацетиленов после гетероциклизации происходит *in situ* удаление кремниевой группы.

Другим гетероциклом, выступающим направляющей группой при медь-катализируемом алкилировании арилбромидов, является пиразол [185]. Циклизация в этом случае приводит, соответственно, к пиразоло[5,1-*a*]изохинолинам:



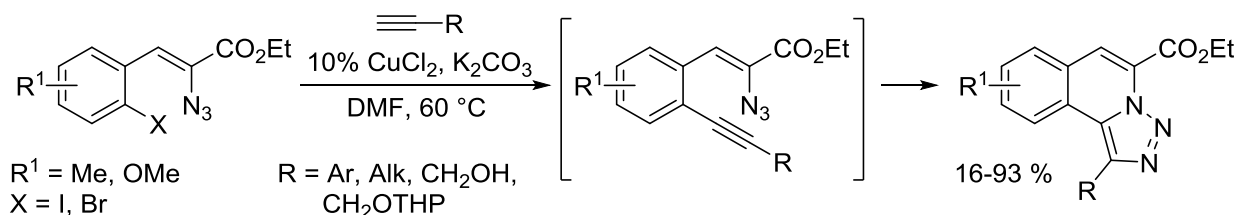
Наиболее высокие выходы наблюдаются при использовании арил- и гетарилацетиленов, в то время как в случае этилпропиолата продукт обнаружен не был. Выходы резко падают

при наличии заместителей в положении 4 пиразольного кольца (R^2), при этом процесс утрачивает региоселективность и появляется некоторое количество продукта 5-*exo* циклизации. В ряде случаев выходы возрастают при добавлении трифлата серебра:



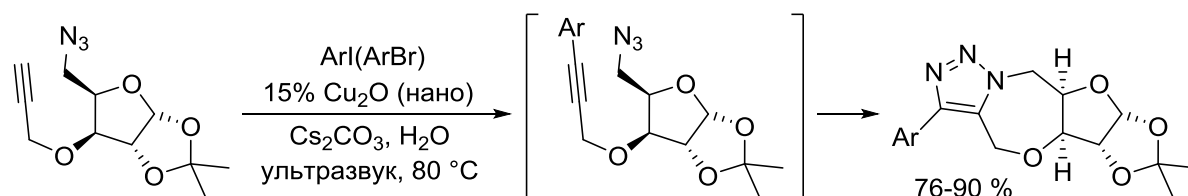
Содействие серебра происходит именно на стадии алкинирования, поскольку, как было показано отдельно, циклизация соответствующих продуктов сочетания протекает достаточно легко в присутствии основания K_2CO_3 и не требует добавления переходных металлов.

В достаточно мягких условиях при 60 °C и катализе 10 % $CuCl_2$ происходит алкинирование арилгалогенидов, содержащих в *o*-положении α -азидоакрилатную группу [186]:

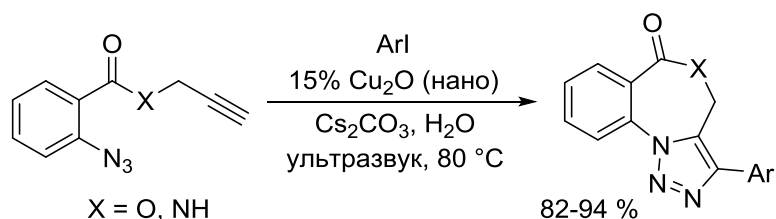


Продуктами в этом случае являются триазоло[5,1-*a*]изохинолины, образующиеся в результате тандемной реакции Хьюсгена – 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов к алкинам. Выходы варьируются в весьма широких пределах (16–93 %), сильно снижаясь в случае арилбромида (28 %), а также арилиодидов с донорными группами (16–61 %).

Кубические наночастицы Cu_2O были использованы для арилирования пропаргильных производных углеводов, сопровождающегося каскадным [3+2]-циклоприсоединением [187]. Соответствующие аннелированные 1,2,3-триазолы были получены с высоким выходом (76-90 %) при проведении реакции в водной среде и при воздействии ультразвука.

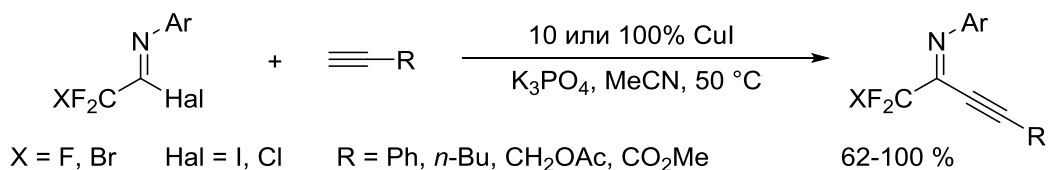


Та же каталитическая система была применена в реакции с производными *o*-азидобензойной кислоты:

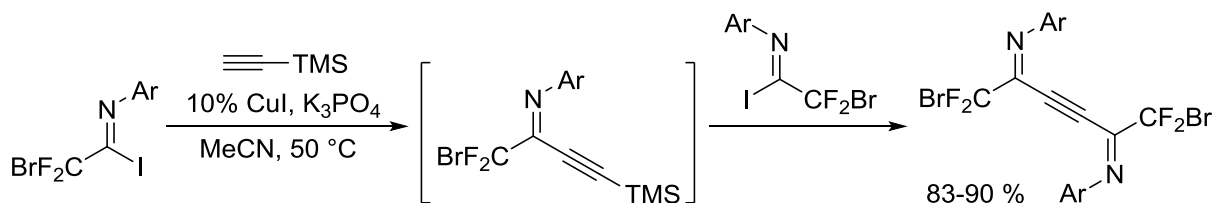


Катализатор может быть успешно рециклизован, однако активность постепенно снижается, особенно при использовании на воздухе (с 85 до 63 % после 4 циклов), что авторы связывают с частичным окислением Cu(I) до Cu(II).

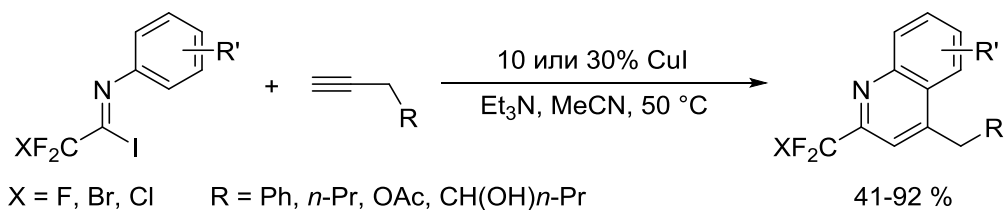
При использовании CuI в ацетонитриле происходит алкинирование фторалкиламещённых имидоил галогенидов [188]:



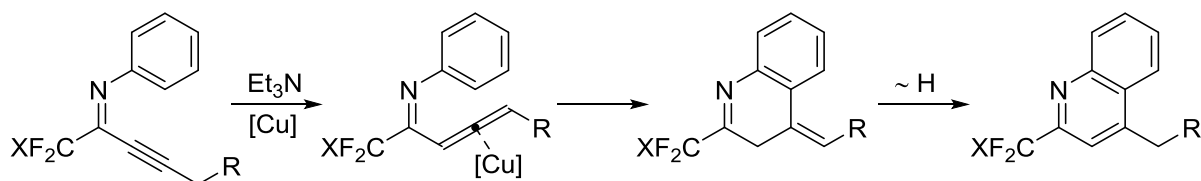
Стехиометрические количества меди потребовались для реакции с CF₃-замещёнными субстратами, а также при замене имидоилиодидов на имидоилхлориды. Продукт с (триметилсилил)ацетиленом претерпевал *in situ* десилилирование и в результате реагировал с двумя эквивалентами галогенида:



При замене неорганических оснований, таких как K₂CO₃ и K₃PO₄, на Et₃N продуктами реакции становятся фторалкиламещённые хинолины [189]:



Предполагаемый механизм образования хинолинов включает ацетилен-алленовую перегруппировку алкинилиминов, алкилирование по Фриделю-Крафтсу и миграцию двойной связи, приводящую к ароматизации цикла:



Подтверждением протекания ацетилен-алленовой перегруппировки является тот факт, что при отсутствии водорода в пропаргильном положении (в случае фенилацетилена) рассмотренная гетероциклизация не происходит.

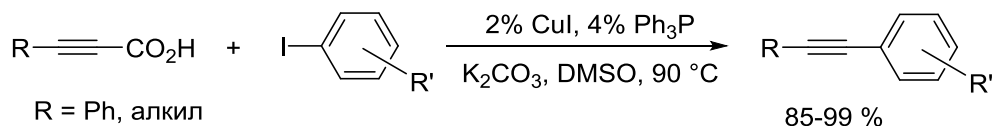
Было показано, что добавки солей железа могут ускорять беспалладиевую реакцию Соногаширы. Система $\text{Fe}(\text{acac})_3/\text{CuI}$ в DMSO или NMP при температуре 140 °C оказалась активной при алкинировании арилиодидов [190, 191]. Порошок металлического железа [192] и Fe_2O_3 [193] действуют аналогично. Более того, утверждается, что применение системы 15 % FeCl_3 / 30 % phen / Cs_2CO_3 / толуол / 110 °C позволяет провести алкинирование винилиодидов даже в отсутствие меди [194]. Использование системы 15 % FeCl_3 / 30 % Ph_3P / K_3PO_4 / толуол / 135 °C позволяет ввести в кросс-сочетание с терминальными ацетиленами арилиодиды [195]. При добавлении катализатора межфазного переноса аналогичную реакцию можно осуществить в водной среде в системе 15 % $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ / 30 % phen / ТВАВ (1 экв.) / K_3PO_4 / H_2O / 130 °C [196].

2.4. Модификации медь-катализируемой реакции Соногаширы

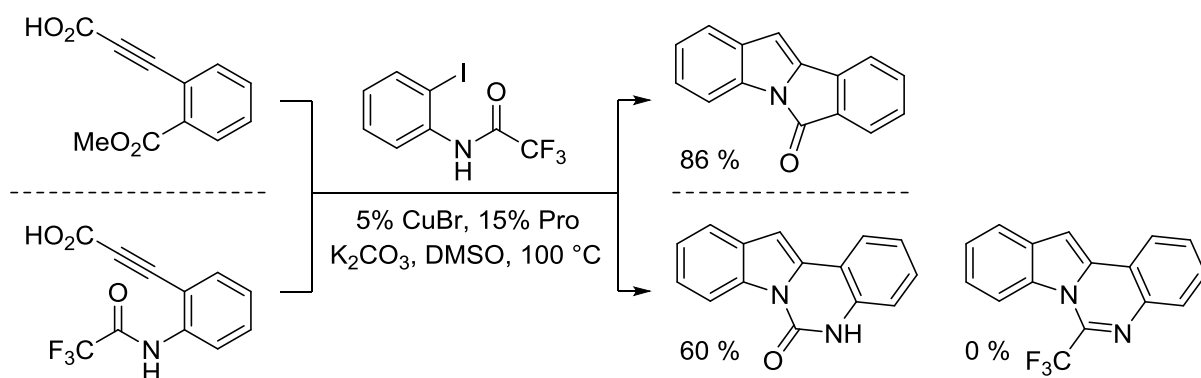
2.4.1. Синтетические эквиваленты терминальных ацетиленов

В реакции Соногаширы помимо терминальных алкинов можно использовать ряд их синтетических аналогов. Как правило, это дизамещённые ацетилены, в структуре которых одна из групп при тройной связи является достаточно лабильной и может удаляться в условиях проведения кросс-сочетания. Подобные вещества часто являются интермедиатами при получении терминальных ацетиленов, поэтому их непосредственное введение в дальнейшие реакции позволяет оптимизировать синтез путём сокращения числа стадий.

В качестве предшественников терминальных ацетиленов можно использовать пропиоловые кислоты, поскольку в условиях Cu-катализируемой реакции Соногаширы они подвергаются декарбоксилированию [197]:

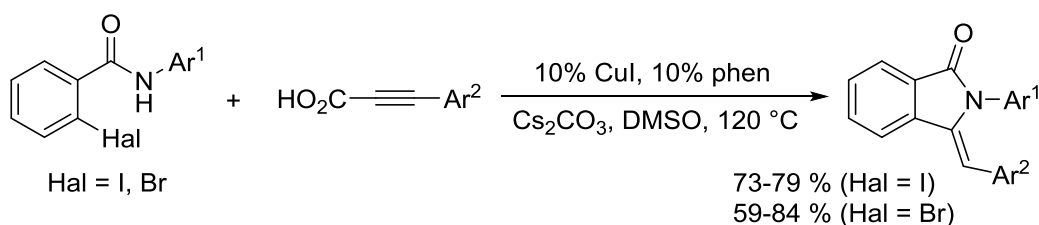


Лучшим среди испытанных фосфиновых, а также *N*- и *O*-донорных лигандов оказался Ph_3P . Помимо арилиодидов, при добавлении NaI и увеличении количества катализатора (5 % CuI, 10 % Ph_3P) с умеренными выходами (51–60 %) в реакцию вступают также и арилбромиды с электроноакцепторными заместителями. Высокие выходы достигаются при замещении сразу двух галогенов на алкинильные группы в арилендииодидах [197]:



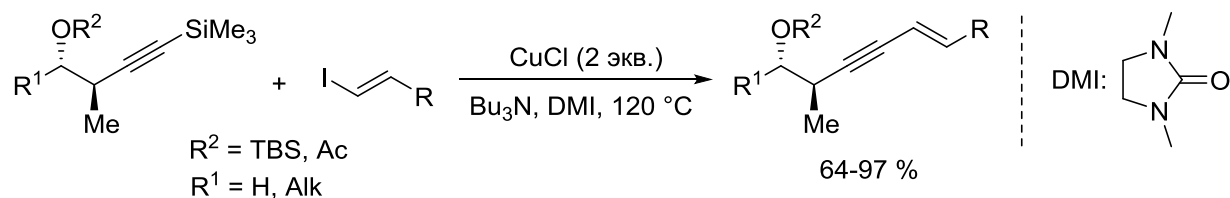
Интересно, что в случае *N*-трифторацетильной группы при циклизации наблюдался разрыв углеродной связи с уходом трифторметильной группы (в виде фтороформа), а не ожидаемая авторами дегидратация.

Арилпропиоловые кислоты были введены в реакцию с *o*-галогенбензамидами, приводящую к 3-арилденизоиндолин-1-онам [201]:



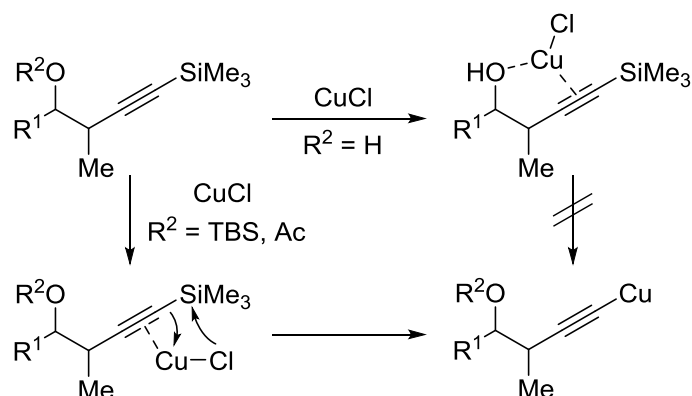
Хорошие выходы (59–84 %) были достигнуты при алкинировании бромидов с использованием катализатора на основе CuI и фенантролина, при этом соответствующие иодиды вступали в реакцию и в отсутствие лиганда.

В качестве других синтетических эквивалентов терминальных ацетиленов в медь-катализируемой реакции Соногаширы, помимо пропиоловых кислот, могут быть использованы различные элементоорганические реагенты. Например, при добавлении двух эквивалентов CuCl удалось провести сочетание этинилсиланов с винилидидами [202]:

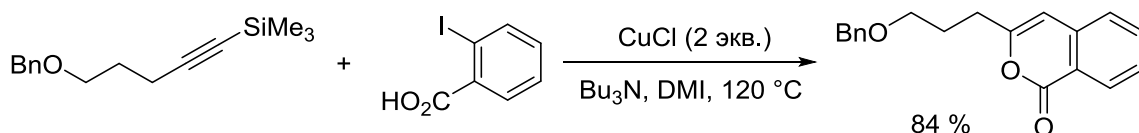


Использование различных каталитических систем на основе Pd приводило к целевым единам с существенно более низкими выходами. Высокие выходы в реакции кремниевых производных гомопротаргильных спиртов оказались достижимы лишь для соединений, содержащих защищённую гидроксильную группу (TBS или Ac). По предположению авторов, данный факт связан с образованием хелатных комплексов меди(I) в результате

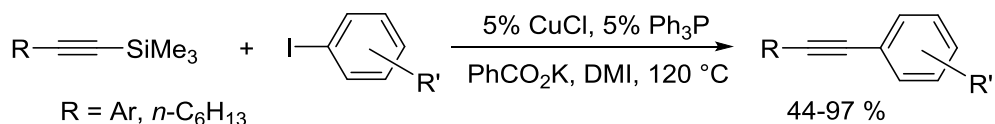
координации с тройной связью и гидроксильной группой, что может приводить к замедлению образования ацетиленида меди:



Распространить данный метод на арилиодиды удалось лишь на ограниченном числе примеров. Так, в реакции с *n*-иодбензойной кислотой продукт сочетания выделен лишь с выходом 16 %, но, тем не менее, в случае *o*-иодбензойной кислоты с хорошим выходом образуется изокумарин [202]:

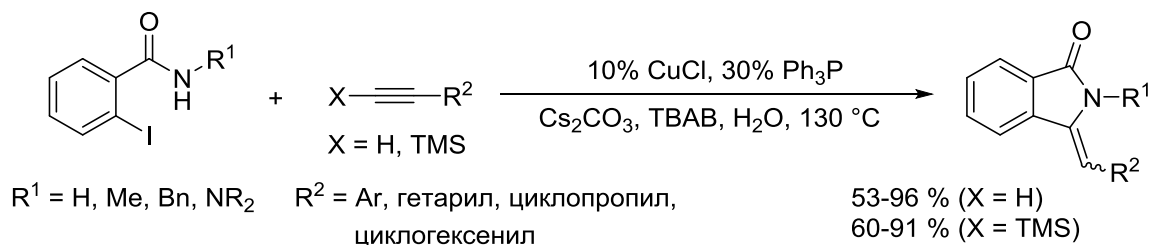


Позже было показано [203], что кросс-сочетание этинилсиланов с арилиодидами можно успешно провести и в каталитическом варианте при использовании Ph_3P в качестве лиганда:



Существенным для повышения выходов оказалось добавление карбоксилатов, среди которых лучшие результаты достигались в случае бензоата калия.

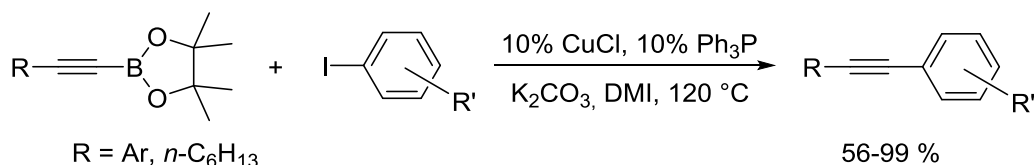
Наряду с терминальными ацетиленами, алкинилсиланы были использованы в кросс-сочетании с *o*-иодбензамидами, сопровождающемся тандемной гетероциклизацией [204]:



Реакция проводилась в присутствии катализатора межфазного переноса в водной среде, при этом полная конверсия достигалась при 130 °С за короткое время (30–90 мин).

Следует отметить, что использование 1-алкинов и соответствующих (триметилсилил)ацетиленов приводило к сравнимым выходам изоиндолин-1-онов.

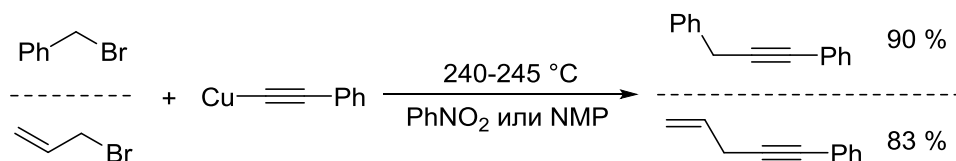
Та же каталитическая система на основе CuCl и Ph₃P оказалась эффективна в реакции арилиодидов с эфирами алкинилборных кислот [205]:



Вместо карбоксилатов в качестве добавки был использован карбонат калия.

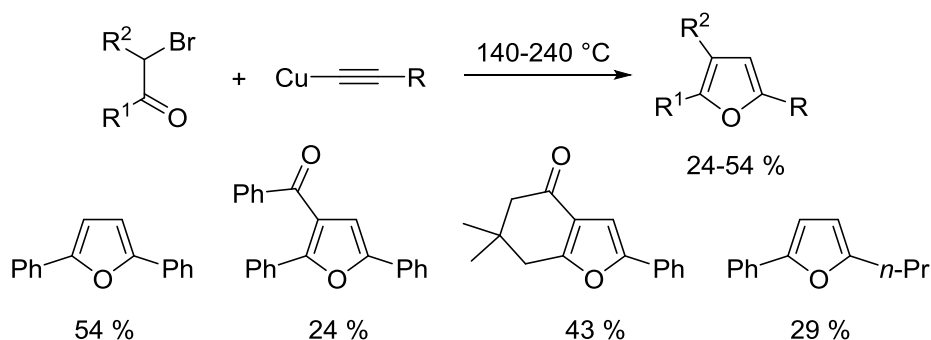
2.4.2. Замещение при насыщенном атоме углерода

При исследовании синтетических возможностей реакции Стефенса-Кастро, было показано, что ацетилениды меди, в отличие от диалкилкупратов лития, очень плохо реагируют с алкилгалогенидами [206]. К примеру, алкил и бензилбромиды оказываются инертными в реакции с ацетиленидами меди в условиях, в которых арилиодиды прекрасно реагируют [207]. Провести реакцию удаётся лишь при значительно более сильном нагревании до температур 240–245 °С в запаянной ампуле:



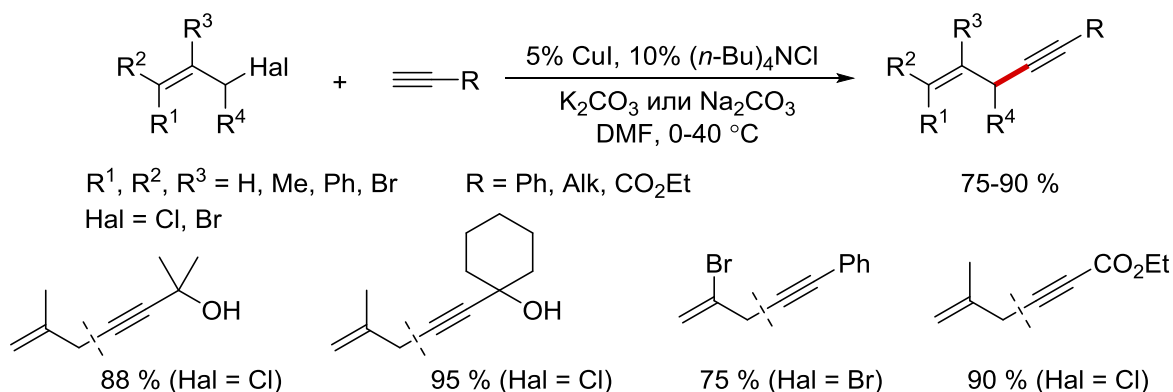
Различные инертные растворители, такие как нитробензол, NMP и α-метилнафталин, дают схожие результаты, проведение же реакции без растворителя несколько снижает выходы. Существует упоминание о том, что ацетилениды меди вступают в реакцию с аллилбромидом также в кипящем DMF при добавлении каталитических количеств медного порошка [57].

В жёстких условиях при 140–240 °С в нитробензоле или без растворителя протекает взаимодействие ацетиленидов меди также и с α-галогенкетонами, приводя в результате циклизации к замещённым фуранам [207]:

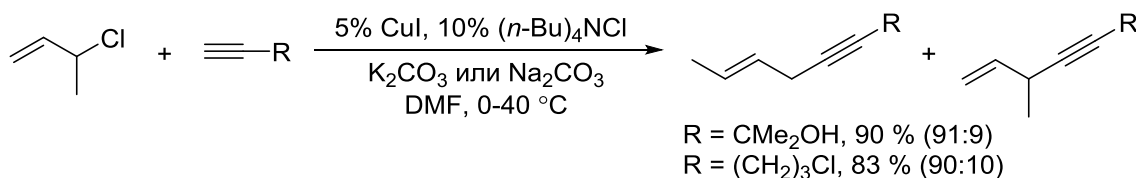


Выходы при этом оказываются достаточно невысокими (24–54 %).

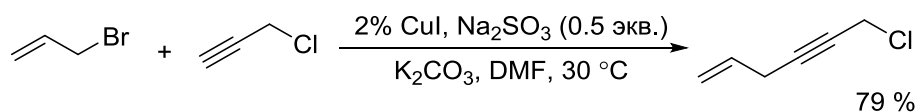
Вопреки низкой реакционной способности ацетиленидов меди по отношению к алкилгалогенидам, оказалось, что в каталитическом варианте реакция, наоборот, протекает чрезвычайно легко и просто. Медный катализ применим в реакции терминальных ацетиленов с галогенидами, в которых очень хорошо протекает нуклеофильное замещение, – аллил-, пропаргил- и бензилгалогенидами. Так, 1-алкины легко аллилируются в присутствии каталитических количеств CuI [208]:



Реакция может протекать при комнатной температуре или даже ещё в более мягких условиях при 0 °С. Поскольку в качестве оснований используются плохо растворимые в DMF карбонаты натрия и калия, скорость реакции значительно возрастает при добавлении катализатора межфазного переноса – (n-Bu)₄NCl. В случае несимметричной аллильной системы замещение сопровождается аллильной перегруппировкой и протекает преимущественно по стерически более доступному положению [208]:

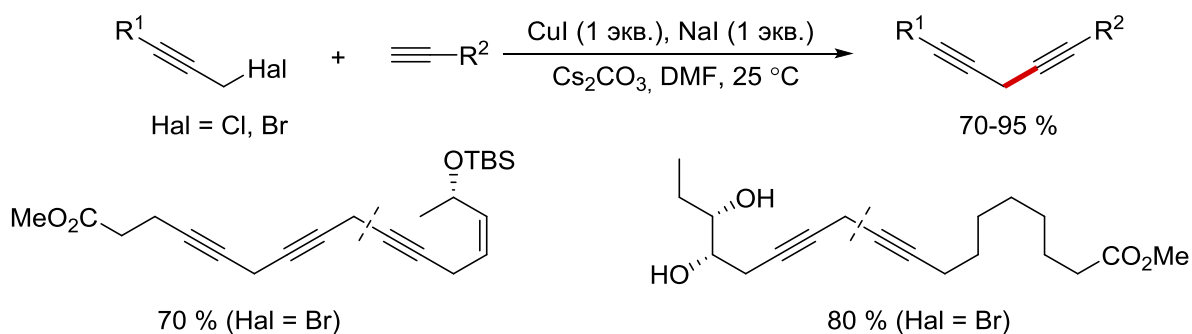


Синтетические возможности медь-катализируемого аллилирования ацетиленов были продемонстрированы на большом количестве примеров при использовании в качестве основания K₂CO₃ или KHCO₃ в среде DMF или DMSO [209]. Добавление 1 капли DBU, как правило, приводило к ускорению реакции, в то время как добавление Na₂SO₃ позволило подавить окислительную димеризацию 1-алкина при проведении реакции на воздухе. В качестве терминального ацетилена может быть использован даже пропаргилхлорид:



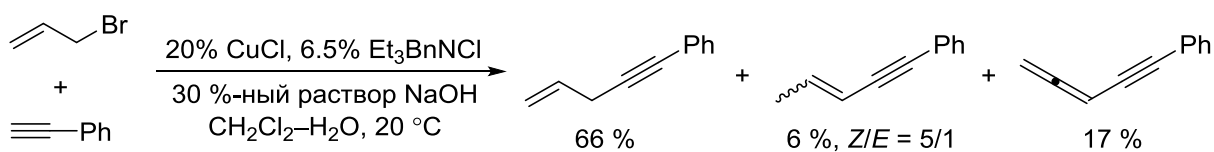
Кроме того, аллилирование в данных условиях не затрагивает OH-группу спиртов.

Схожие условия были использованы для проведения реакции терминальных алкинов с пропаргилхлоридами и бромидами в присутствии стехиометрических количеств CuI и NaI [210]:

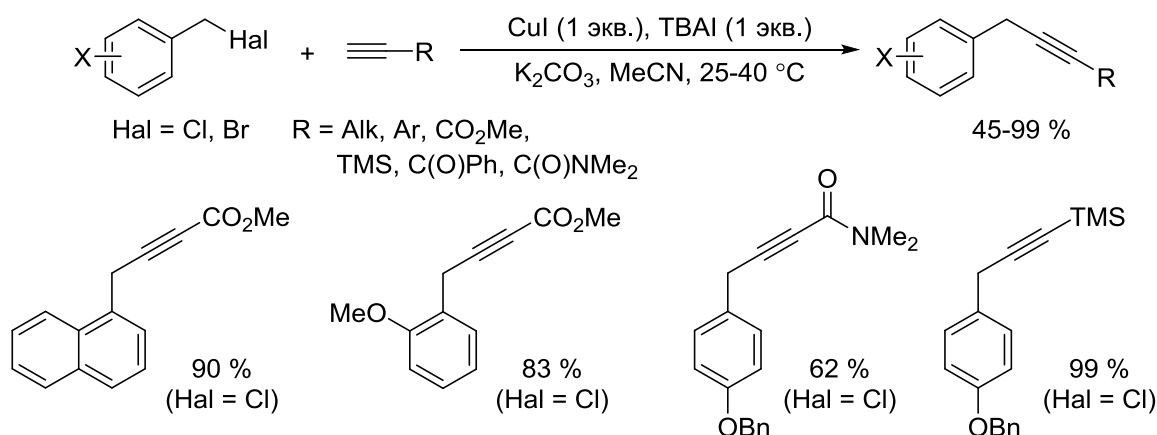


При этом авторы подчёркивают, что замена Na₂CO₃ и K₂CO₃ на Cs₂CO₃ позволяет существенно повысить выходы.

Медь-катализируемая реакция аллилбромидов с терминальными ацетиленами может быть проведена также в двухфазной системе CH₂Cl₂-H₂O при использовании 30–50 %-ных растворов NaOH и катализаторов межфазного переноса (Et₃BnNCl или др.) [211]. Выходы для большинства соединений оказываются достаточно хорошими (38–93 %), однако из-за присутствия сильного основания образующийся продукт в ряде случаев вступает в ацетилен-алленовую перегруппировку, приводящую к смеси изомеров:



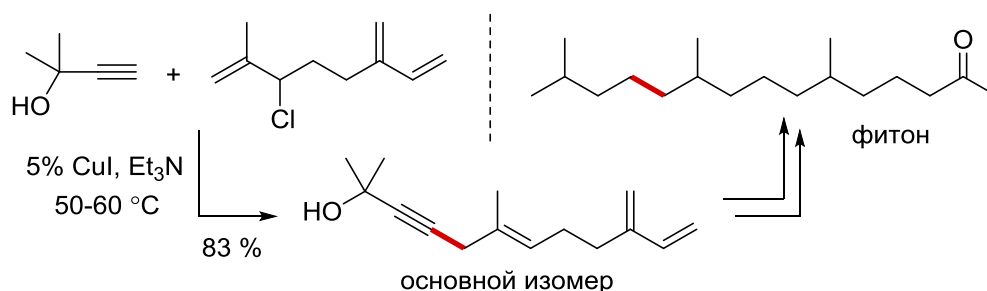
При использовании стехиометрических количеств CuI в ацетонитриле можно осуществить бензилирование терминальных ацетиленов при действии бензилхлоридов или бромидов с хорошими выходами, вплоть до количественных [212]:



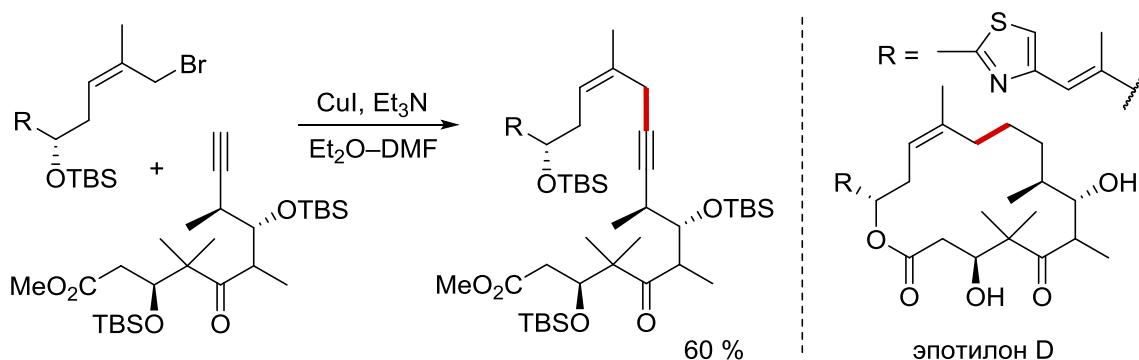
Метод даёт хорошие результаты, в том числе при использовании акцепторных ацетиленов, таких как метилпропионат. Ограничением является наличие

электроакцепторных групп в бензилгалогениде (F, CF₃), т.к. в случае этих соединений образуется сложная смесь продуктов из-за ацетилен-алленовой перегруппировки.

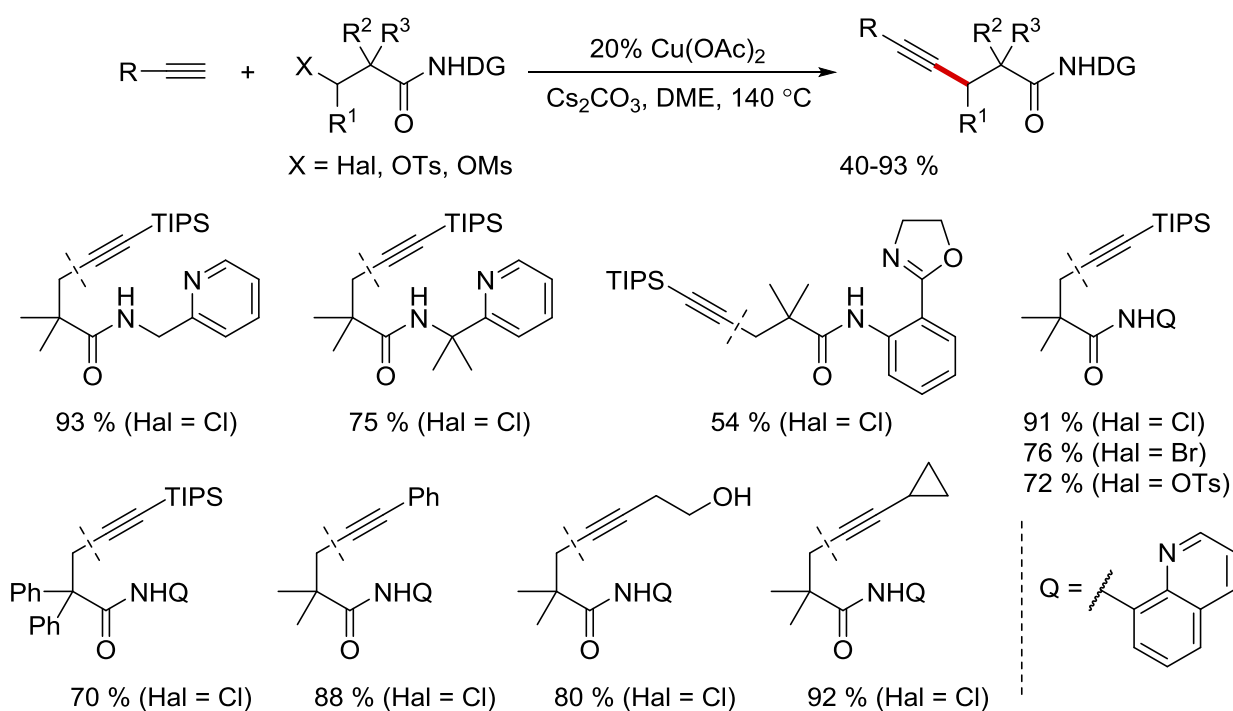
Реакция аллилхлоридов с терминальными ацетиленами может быть проведена при катализе CuI в триэтиламин, выступающем одновременно и растворителем, и основанием [213]. Авторы отмечают, что выделение продукта путём экстракции диэтиловым эфиром позволяет регенерировать катализатор и использовать его повторно. Данный метод был использован для получения фитона – одного из интермедиатов в синтезе витамина E:



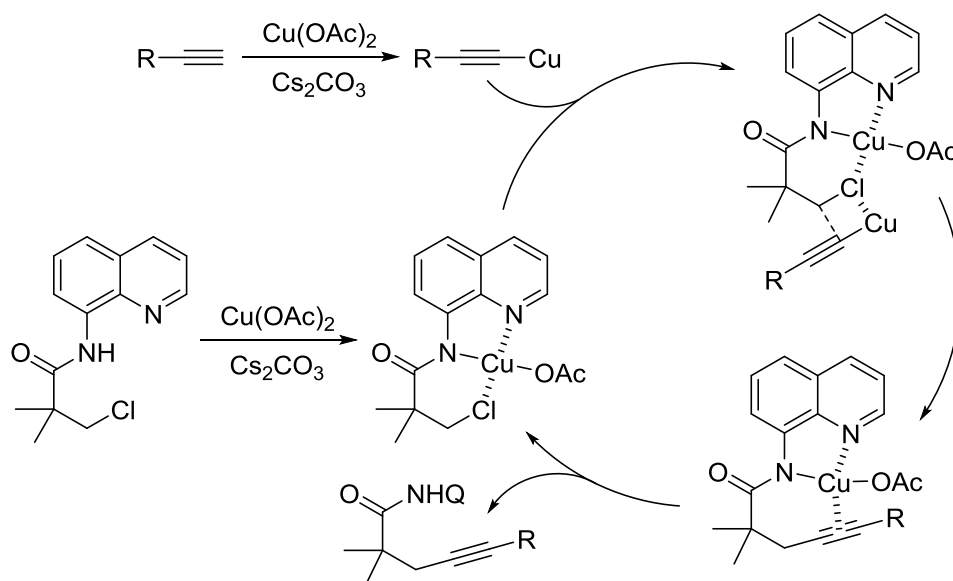
Схожие условия были применены на одной из стадий синтеза эпотилонов – потенциальных противораковых препаратов [214, 215]:



Недавно в 2016 г. было проведено медь-катализируемое кросс-сочетание терминальных ацетиленов с неактивированными алкилгалогенидами и сульфатами [216]. Реализовать этот процесс удалось путём введения в молекулу направляющих групп (DG = directing group), способных образовывать комплексы с Cu(II). Наилучшие результаты были получены, как правило, в тех случаях, когда в качестве направляющей группы выступал 8-хинолиламид (Q). 2-Пиколиламидная, а также ряд других групп, использованных ранее в реакциях CН-активации, дают несколько более низкие выходы. Возможности этого подхода продемонстрированы на широком круге алкилхлоридов и различных ароматических и алифатических ацетиленов, в том числе содержащих ряд функциональных групп (NH₂, OH, Hal, CO₂Et).



По предположению авторов, эффект направляющей группы заключается в образовании хелатного комплекса меди(II), в котором происходит координация уходящей группы с катионом металла и тем самым облегчается нуклеофильное замещение при действии ацетиленида меди:

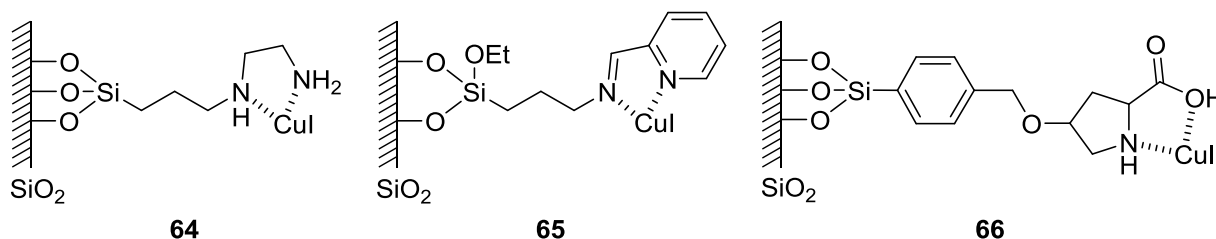


2.5. Гетерогенные и иммобилизованные катализаторы

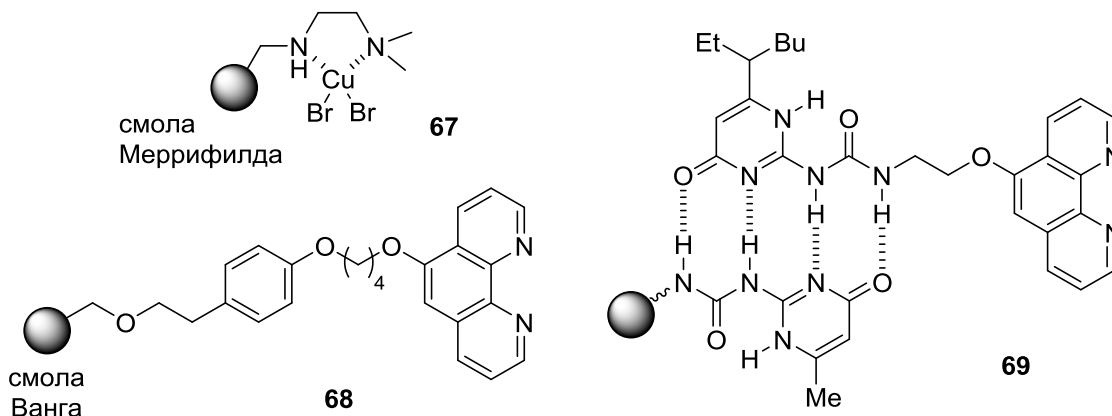
В силу как экономических, так и экологических причин важным направлением развития металл-катализуемых реакций в целом и, в частности, медь-катализуемой реакции Соногаширы является разработка катализаторов, которые можно регенерировать и использовать повторно. Поскольку выделение растворимых в реакционной среде

комплексов меди, как правило, оказывается невозможным, большинство предложенных рециклизуемых систем представляет собой гетерогенные катализаторы, которые можно подразделить на две категории. К первой категории относятся комплексы Cu(I) или Cu(II), химически иммобилизованные на неорганических или полимерных носителях, ко второй – нерастворимые медь-содержащие фазы (соли, оксиды или сам металл), часто в диспергированном состоянии.

Была продемонстрирована возможность закреплять лиганды на поверхности силикагеля путём химической модификации поверхности. Иммобилизованные катализаторы **64** и **65** были использованы в качестве источника меди и в присутствии Ph_3P проявили высокую активность в реакции алкинилирования арилиодидов и некоторых арилбромидов [217, 218]. Комплекс на основе пролина **66** даже без дополнительного фосфинового лиганда показал хорошую активность в аналогичной реакции, которая практически не уменьшалась при повторном (до шести циклов) использовании катализатора [219].



Ряд иммобилизованных лигандов и комплексов был получен при использовании полимерных носителей. Так, путём модификации полистирола получены катализаторы на основе диамина **67** [220] и фенантролина **68** [221].



Альтернативный оригинальный подход, разработанный авторами [222], заключается в удерживании лиганда на поверхности носителя не путём образования ковалентных связей, а за счёт нескольких водородных связей. Обратимость этого связывания позволяет комплексу участвовать в гомогенном катализе, а его выделение и повторное использование аналогично гетерогенному типу катализаторов. Комплекс **69** был испытан

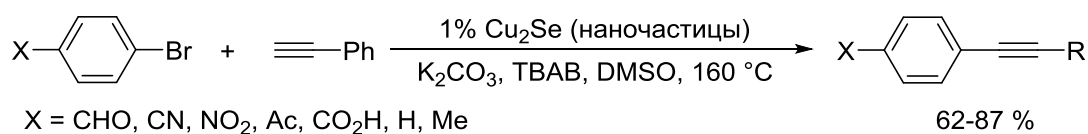
в реакции *o*-иодфенола с фенилацетиленом, приводящей к образованию 2-фенилбензофурана [222]. В первом цикле работы катализатора продукт выделен с количественным выходом (> 99 %), но при дальнейшем использовании активность уменьшается – 91 % и 68 % на втором и третьем циклах соответственно.

Нанесённые гетерогенные катализаторы CuO/Al₂O₃ и Cu/Al₂O₃ проявили активность в кросс-сочетании фенилацетилена с арилиодидами, однако низкие выходы наблюдались для арилбромидов и алифатических алкинов [223]. Кроме того, в процессе реакции происходило вымывание 62.7 % активной фазы катализатора, поэтому его рециклизация оказалась невозможна. Нанесение CuI на гидроксипатит позволило получить катализатор, проявивший активность в реакции арилацетиленов с (*E*)-β-бромстиролами [224]. Катализатор был рециклизован 4 раза, однако выход енина снижался (с 82 % в первом цикле до 52 % в четвёртом) из-за постепенного вымывания меди (34 % за 4 цикла).

Интересный вариант гетерогенных катализаторов осуществлён [225, 226] в результате использования фаз, обладающих магнитными свойствами, – это наночастицы CuFe₂O₄ и нанесённые катализаторы CuO/Fe₃O₄. Такие катализаторы легко удалить из реакционной смеси с помощью магнита, а также они могут сохранять свою активность при повторном применении (до 10 циклов) [226].

Медь-катализируемая реакция Соногаширы была осуществлена в проточном режиме, катализатором при этом выступали медные стенки реактора [227]. Недостатком метода является высокая температура (170 °C), но зато он не требует добавления лиганда и позволяет сократить время реакции до 30 мин.

Поскольку активность гетерогенного катализатора зависит от площади его поверхности, наиболее эффективные варианты основаны на использовании высокодисперсных систем, в частности, Cu-содержащих наночастиц. Так, на примере кросс-сочетания фенилацетилена с *n*-иоданизолом показано, что наночастицы CuI обладают большей каталитической активностью по сравнению со стандартной фазой, не находящейся в диспергированном состоянии [228]. Использование 1% наночастиц Cu₂Se позволяет достичь умеренных или хороших выходов при алкинировании ряда арилбромидов [229]:

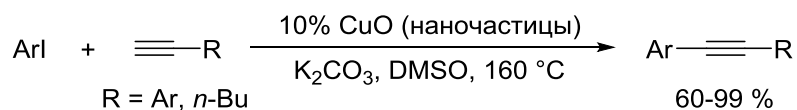


Тем не менее, предлагаемые условия являются достаточно жёсткими (160 °C), а для достижения приемлемой скорости реакции необходимо добавлять 1 экв. ТВАВ. Кроме

того, попытка рециклизации наночастиц Cu_2Se приводит к резкому падению активности – выход снижается с 87 до 42 % в реакции *n*-бромбензальдегида с фенилацетиленом.

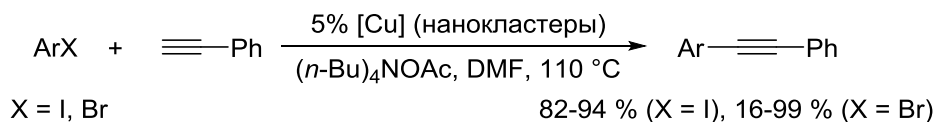
Ранее в разделе 2.3.1 было упомянуто об эффективности наночастиц Cu_2O в присутствии Rh_3P [84]. Позже было показано, что использование частиц более сложной структуры, в которых фаза Cu_2O покрыта оболочкой из металлической меди, позволяет достичь высоких выходов (85–94 %) в кросс-сочетании арилиодидов с арилацетиленами в «безлигандных условиях» в DMF при 110 °C [230].

Коммерчески доступные наночастицы CuO предложены в качестве катализатора в реакции арилиодидов с арил- и алкилацетиленами [231].



Высокие выходы при этом достигаются в «безлигандных» условиях в DMSO, однако используемая температура достаточно высока – 160 °C. Авторы не обсуждают возможность рециклизации, но отмечают, что по данным электронной микроскопии морфология катализатора кардинально меняется после реакции, а именно происходит весьма существенная агрегация наночастиц.

Нанокластеры меди, стабилизированные катионами тетраалкиламмония, прекрасно катализируют кросс-сочетание фенилацетилена с арилиодидами и некоторыми арилбромидами, активированными электроноакцепторными заместителями [232]:



Катализатор не теряет активность при повторном использовании в течение 3 циклов, демонстрируя суммарное значение TON 73.

Практически беспрецедентная каталитическая активность сообщается для наночастиц меди, нанесённых на Al_2O_3 [233]. Алкинирование арилхлоридов, обладающих обычно крайне низкой реакционной способностью, удаётся провести с высокими выходами (85–99 %) уже при комнатной температуре. Что ещё более удивительно, этот же катализатор $\text{Cu}(0)/\text{Al}_2\text{O}_3$ позволяет ввести арилхлориды в реакции Сузуки, Стилле и Хека, обычно протекающие со столь проблемными субстратами только в присутствии катализаторов на основе палладия.

Подводя итог проведенному обзору литературы, можно заключить, что беспалладиевый вариант реакции Соногаширы интенсивно исследуется в течение двух

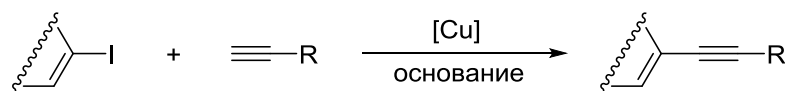
последних десятилетий с момента своего открытия. Предложено большое количество новых каталитических систем на основе комплексов меди не только с фосфинами, но и с N- и O-донорными лигандами, многие из которых являются простыми и доступными соединениями. В ряде случаев неплохих результатов удаётся достичь даже в безлигандных условиях, при проведении реакции в воде или без растворителя. Закрепление комплексов меди на различных носителях, а также использование самого металла и его оксидов, позволяет создавать эффективные гетерогенные катализаторы, пригодные к рециклизации. Помимо синтеза енинов и арилацетиленов, беспалладиевая реакция Соногаширы успешно применяется в качестве одной из стадий новых каскадных подходов к различным гетероциклам, таким как индолы, бензофураны, изокумарины, а также другим конденсированным системам. Однако возможности этого метода в синтезе веществ достаточно сложной структуры, в частности, при модификации полифункциональных природных соединений, остаются на данный момент изученными не в полной мере. Отсутствие литературных данных о применении медь-катализируемой реакции Соногаширы в химии стероидов послужило одной из предпосылок к проведению исследования, результаты которого легли в основу данной диссертационной работы.

3. Обсуждение результатов

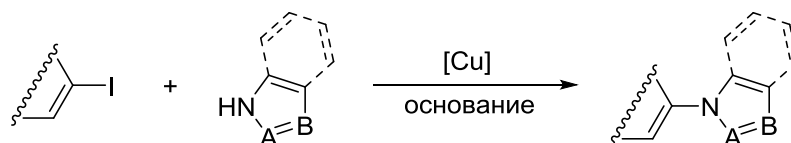
Данная работа посвящена исследованию стероидных молекул в качестве субстратов для современных реакций, катализируемых комплексами меди. Основной целью при этом являлась разработка эффективных и удобных подходов к модификации стероидного каркаса и синтезу ряда новых стероидных производных, представляющих интерес в качестве потенциальных противораковых препаратов. Наибольшее внимание уделялось изучению методов, позволяющих вводить различные гетероциклические заместители, наиболее востребованные в свете биомедицинских приложений.

В ходе данной работы в качестве методов функционализации стероидных молекул были исследованы три типа медь-катализируемых реакций:

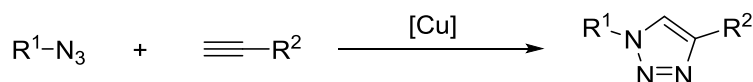
- 1) беспалладиевый вариант реакции Соногаширы на примере кросс-сочетания стероидных винилиодидов с терминальными ацетиленами;



- 2) медь-катализируемое C–N сочетание стероидных винилиодидов с азотсодержащими гетероциклами;



- 3) медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к терминальным ацетиленам (Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition – CuAAC).



В тексте работы последовательно обсуждаются результаты, полученные при развитии каждой из трёх вышеуказанных стратегий модификации. Учитывая существенную общность реакций медь-катализируемого кросс-сочетания, приводящих к образованию связей C–C и C–N, материал исследований по этим направлениям рассматривается в рамках одной главы 3.1.

Основными этапами работы при изучении каждого подхода были:

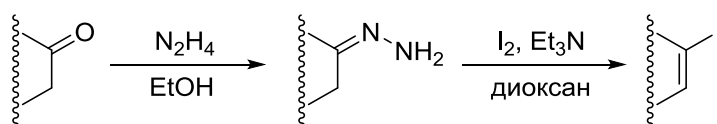
- синтез субстратов для исследуемых реакций путём предварительной модификации доступных стероидов с целью введения необходимых функциональных групп;
- оптимизация условий проведения выбранной модельной реакции, в частности, поиск наиболее активных катализаторов;

- интерпретация полученных данных об активности и селективности подобранных каталитических систем на основании гипотез о механизме исследуемых медь-катализируемых реакций, сопоставление результатов с литературой;
- демонстрация синтетических возможностей и определение границ применимости разработанных подходов, синтез серий соединений с различными заместителями.

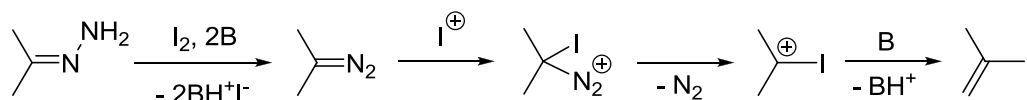
3.1. Медь-катализируемое кросс-сочетание стероидных винилиодидов

3.1.1. Синтез 3- и 17-иодстероидов

Стероидные винилиодиды, необходимые для проведения медь-катализируемого кросс-сочетания, были получены по методикам, отработанным ранее в нашей лаборатории [14, 15]. Кетостероиды превращались в гидразоны, которые далее обрабатывались иодом в присутствии основания по методу Бартона [234]:

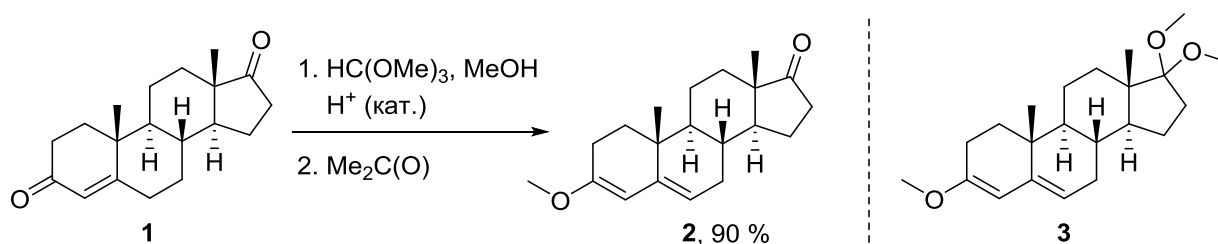


Для данной реакции в литературе предложен следующий механизм:

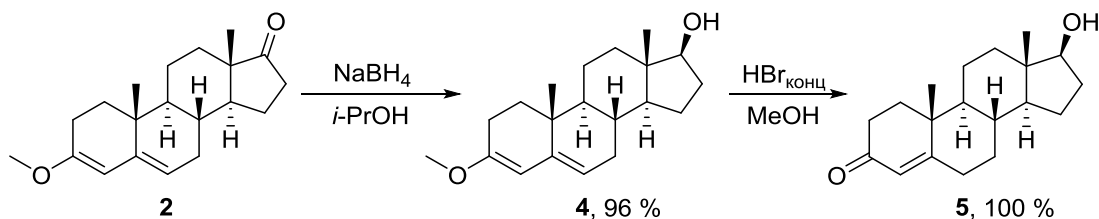


При действии иода гидразон окисляется до диазосоединения, которое реагирует с электрофильной галоидной частицей. Дальнейшая потеря молекулы азота приводит к образованию карбокатиона, который стабилизируется путём выброса протона, в результате чего получается винильный иодид. В качестве основания, необходимого для связывания иодоводорода, использовался триэтиламин.

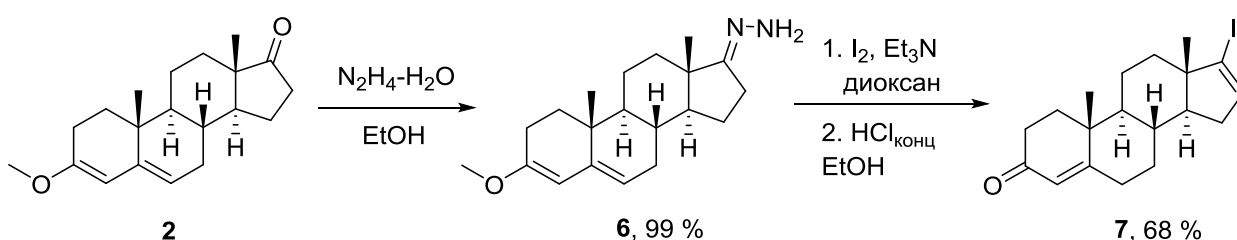
В качестве исходного вещества для синтеза 3- и 17-иодзамещённых андростанов использовался доступный стероид – андрост-4-ен-3,17-дион (**1**). Обработка дикетона **1** избытком триметилортоформиата в присутствии каталитического количества сульфосалициловой кислоты в абсолютном метаноле приводит к смеси метилового эфира енола **2** и его 17-диметилкетала **3**, который вступает в перекетализацию с безводным ацетоном, приводя к целевому продукту **2** с высоким выходом (90 %).



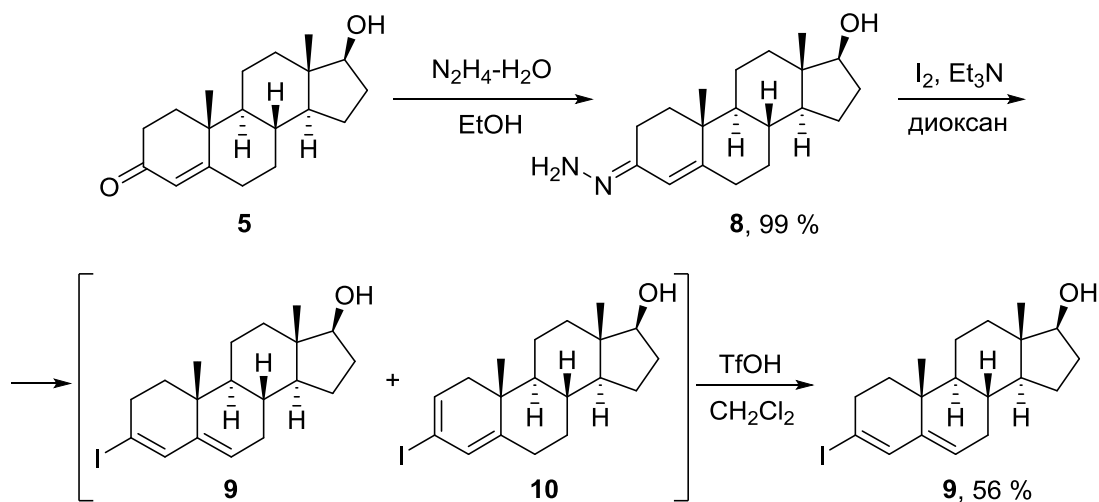
Путём диастереоселективного восстановления 17-кетогруппы в соединении **2** при действии борогидрида натрия с последующим гидролизом енолэфира в присутствии кислоты был синтезирован тестостерон **5**.



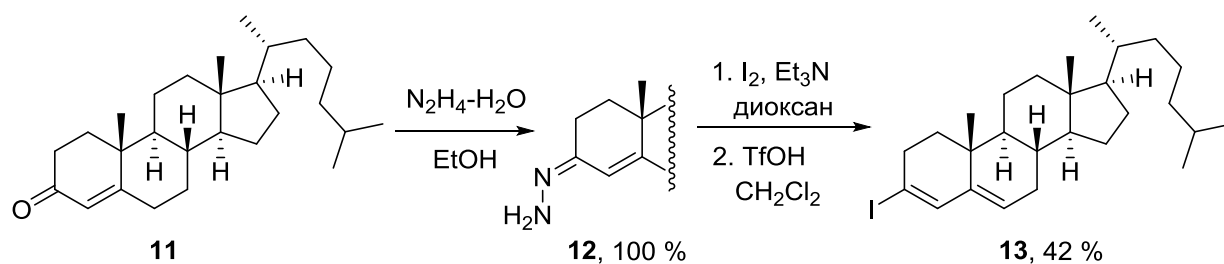
Енолэфир **2** количественно превратили в 17-гидразон **6**, из которого в результате взаимодействия с иодом и дальнейшего удаления енолэфирной защитной группы получили 17-иодстероид **7** с хорошим выходом (68 %).



Взаимодействие с иодом гидразона **8**, полученного из тестостерона **5**, первоначально приводит к смеси изомерных винилиодидов **9** и **10** [13]. При добавлении к раствору этой смеси каталитических количеств трифторметансульфокислоты постепенно протекает изомеризация, что позволяет выделить термодинамически более стабильный 3-иодстероид **9** в чистом виде с умеренным выходом (56 %).



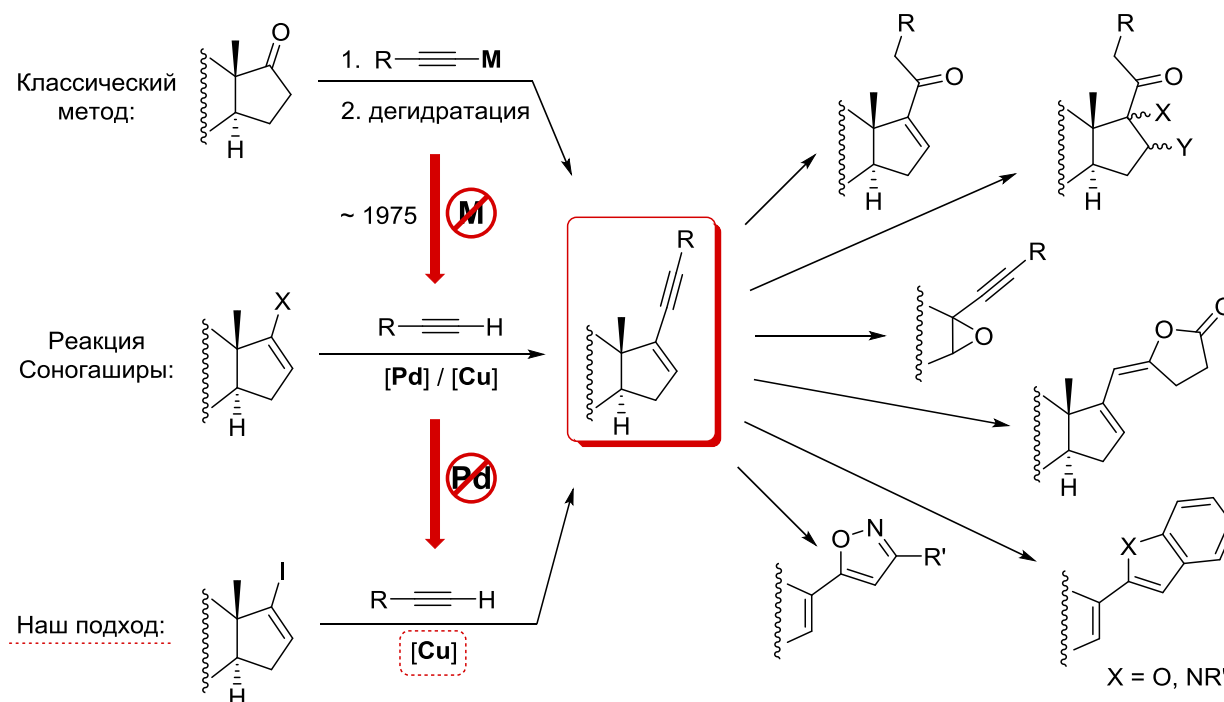
Аналогично по вышеописанной схеме из холест-4-ен-3-она **11** был синтезирован 3-гидразон **12**. Иодирование и последующая кислотнo-катализируемая изомеризация образующихся иоддиенов позволили получить 3-иодстероид **13** с умеренным выходом.



Полученные 17-йодстероид **7** и 3-йодстероиды **9** и **13** были исследованы в качестве субстратов для медь-катализируемого кросс-сочетания.

3.1.2. Кросс-сочетание йодстероидов с терминальными ацетиленами

Реакция Соногаширы открывает удобный подход к стероидным енинам, которые являются ценными промежуточными соединениями и с помощью небольшого числа стадий могут быть превращены в фармакологически важные 20-кетопроизводные [235–239], а также в целый ряд разнообразных гетероциклов [240–244].



Реакция Соногаширы со стероидами успешно и интенсивно исследуется для синтеза новых биологически активных веществ противоракового [245–249] и противовирусного действия [250], супрамолекулярных структур (таких как дендримеры [251], макроциклы [252] и молекулярные машины [253, 254]), конъюгатов с порфиринами [255], нуклеозидами [256, 257] и олигосахаридами [258]. Аналогичный синтетический подход стал популярен для введения в стероидные молекулы различных радиоактивных [259–261], электрохимических [262, 263] и люминесцентных [264] меток, позволяющих изучать

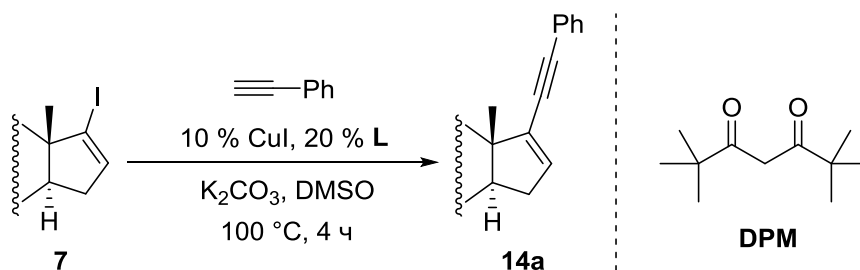
взаимодействие биомолекулы с рецептором и выступающих в качестве контрастов при визуализации биологических объектов.

До настоящего времени все каталитические системы, предложенные для синтеза алкинилстероидов по реакции Соногаширы, были основаны на комплексах палладия. Более того, в некоторых случаях в кросс-сочетании с трифлатами и бромидами высоких выходов удавалось достичь лишь при совместном катализе соединениями палладия и серебра [13, 265]. В данной работе исследован метод синтеза стероидных енинов в условиях беспалладиевого варианта реакции Соногаширы.

Иодстероид **7** был выбран в качестве модельного субстрата для предварительной оптимизации условий медь-катализируемой реакции Соногаширы. Известно, что **7** является проблемным субстратом в реакциях кросс-сочетания, обладающим достаточно низкой реакционной способностью в силу стерических препятствий. Попытки ввести иодстероид **7** в Pd-катализируемое кросс-сочетание нередко приводят к соответствующим продуктам с умеренными или низкими выходами [266]. Отметим, что особая чувствительность медь-катализируемых реакций к стерическим препятствиям подтверждается многочисленными примерами [267] и существенно ограничивает применение этих методов.

Таблица 1.

Влияние природы лиганда на выход продукта реакции **7** с фенилацетиленом.



№	Лиганд	Выход 14a, % ^a	№	Лиганд	Выход 14a, % ^a
1	—	39	6	20 % Ph ₃ P	100
2	20 % DMEDA	36	7	10 % BINAP	0
3	20 % Pro	52	8	10 % dppe	0
4	20 % <i>N,N</i> -диэтил-салициламида	63	9	10 % dppp	15
5	20 % DPM	84	10	10 % dppf	21

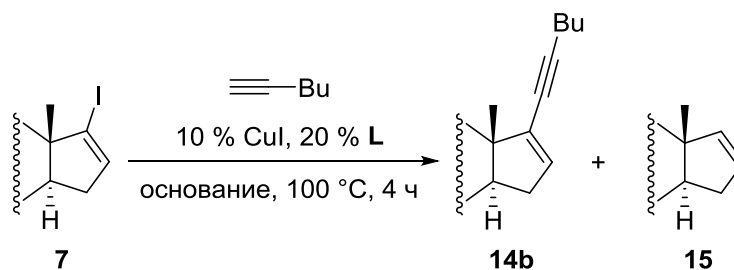
^a – по данным ЯМР ¹H.

Учитывая довольно большое количество предложенных лигандов для каталитического комплекса меди в беспалладиевой реакции Соногаширы, представляло

интерес провести сравнение различных катализаторов (табл. 1). Несмотря на то, что реакция винилиодида **7** с фенилацетиленом протекает в присутствии CuI даже в безлигандных условиях (табл. 1, № 1), выход целевого продукта **14a** значительно возрастает при добавлении ряда N- и O-донорных бидентатных лигандов (табл. 1, № 3–5). Однако лучшим лигандом оказался Ph₃P (табл. 1, № 6), при использовании которого реакция прошла полностью за 4 ч в DMSO при 100 °С с K₂CO₃ в качестве основания. В отличие от Ph₃P, бидентатные фосфины продемонстрировали крайне низкую эффективность (табл. 1, № 7–10) – выход меньше безлигандного варианта, а в случае BINAP и dppe реакция не идёт совсем. Возможно, хелатные дифосфиновые лиганды образуют с ионами меди(I) слишком устойчивые и/или инертные комплексы, занимая все координационные места и таким образом прекращая реакцию.

Таблица 2.

Влияние условий реакции на выход продукта реакции **7** с 1-гексином.



№	Лиганд	Основание	Растворитель	Выход 14b/15 , % ^a
1	Ph ₃ P	K ₂ CO ₃	DMSO	40/<5
2	Ph ₃ P	K ₂ CO ₃	DMF	40/<5
3	Ph ₃ P	K ₃ PO ₄	DMSO	37/4
4	Ph ₃ P	KOH	DMF	22/13
5	Ph ₃ P	Cs ₂ CO ₃	DMSO	0/8
6	Ph ₃ P	Py	DMSO	0/0
7	Cy ₃ P	K ₂ CO ₃	DMSO	6/<5
8	(<i>t</i> -Bu) ₃ P ^b	K ₂ CO ₃	DMSO	30/0

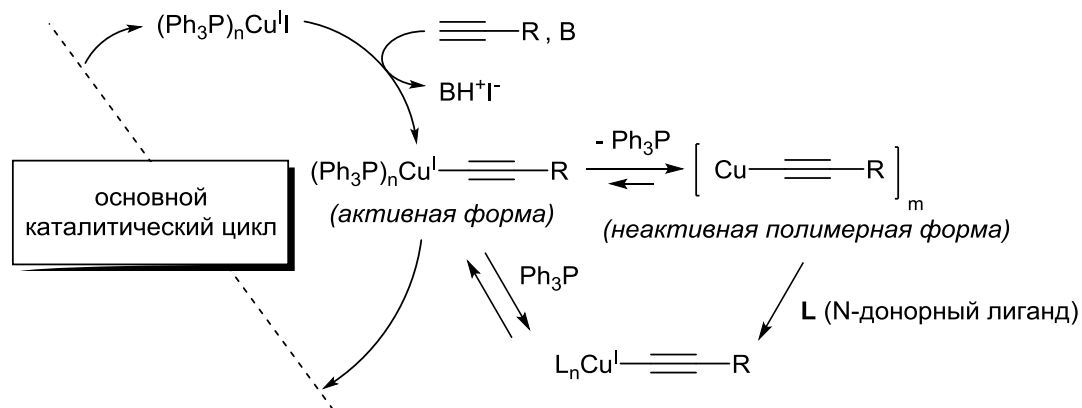
^a – по данным ЯМР ¹H; ^b – в качестве источника использовался (*t*-Bu)₃P·HBF₄.

Известно, что алифатические 1-алкины проявляют более низкую реакционную способность по сравнению с фенилацетиленом, и их не всегда удаётся ввести в медь-катализируемое кросс-сочетание с галогенидами. Действительно, 1-гексин вступал в реакцию с иодстероидом **7** гораздо медленнее фенилацетилена (табл. 2). Кроме того, помимо целевого продукта **14b** наблюдалось образование побочного продукта восстановления (протодеиодирования) **15**. Этот побочный процесс является известным для медь-катализируемого кросс-сочетания, в частности, для реакции аминирования, и

начинает вносить большой вклад при возрастании стерических препятствий [268, 269]. Несмотря на то, что механизм восстановительного дегалогенирования на данный момент остаётся неясным, возможные реакционные пути могут включать либо протонирование интермедиатных комплексов меди(III), либо их разложение с образованием радикальных частиц.

Замена растворителя с DMSO на DMF никак не отражается на выходе продуктов (табл. 2, № 1 и 2). Использование K_3PO_4 вместо K_2CO_3 даёт сходный результат, КОН значительно увеличивает долю продукта восстановления, а с CS_2CO_3 и пиридином кросс-сочетание совсем не протекает (№ 3–6). Замена Ph_3P на фосфины с донорными алкильными заместителями Cy_3P и $(t-Bu)_3P$ приводит к снижению выходов (№ 7 и 8). Таким образом, первоначальное варьирование условий не позволило увеличить скорость и селективность реакции с 1-гексином.

Поскольку ацетиленидные комплексы меди(I) склонны к ассоциации и часто переходят в низкорастворимые полимерные или олигомерные формы, мы предположили, что введение дополнительных N-донорных лигандов (**L**) может увеличить количество растворимых моноядерных комплексов. Дальнейший лигандный обмен с Ph_3P должен приводить к образованию каталитически активных мономерных ацетиленидных комплексов меди(I).

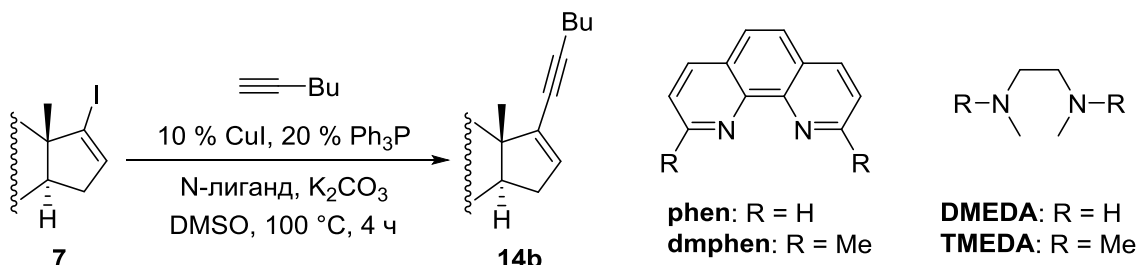


Таким образом, мы решили добавить вместе с Ph_3P дополнительный N-донорный лиганд (табл. 3). Использование пиридина не позволило улучшить результат (№ 2), хотя этот лиганд является традиционным растворителем для реакции ацетиленидов меди в некаталитическом варианте Стефенса-Кастро [56]. В случае же Et_3N конверсия даже снизилась (№ 3), подтверждая факт ингибирования аминами данного варианта кросс-сочетания [70, 71]. Однако применение N,N-донорных хелатных лигандов привело к значительному улучшению селективности (№ 4–8). Так, добавление TMEDA не только существенно повышает выход енина **14b** с 40 до 89 % (см. № 1 и № 8), но и практически

полностью подавляет образование нежелательного продукта **15**. Следует отметить, что использование TMEDA как единственного лиганда в отсутствие Ph₃P приводит к неудовлетворительному результату (№ 9).

Таблица 3.

Влияние природы дополнительного лиганда на выход продукта реакции иодстероида **7** с 1-гексином.



№	Лиганд	Дополнительный N-лиганд	Выход 14b , % ^a
1	20 % Ph ₃ P	—	40
2	20 % Ph ₃ P	100 % Py	41
3	20 % Ph ₃ P	100 % Et ₃ N	23
4	20 % Ph ₃ P	10 % DMEDA	48
5	20 % Ph ₃ P	10 % dmphen	50
6	20 % Ph ₃ P	10 % EDTA	54
7	20 % Ph ₃ P	10 % phen	61
8	20 % Ph ₃ P	10 % TMEDA	89
9	—	10 % TMEDA	7

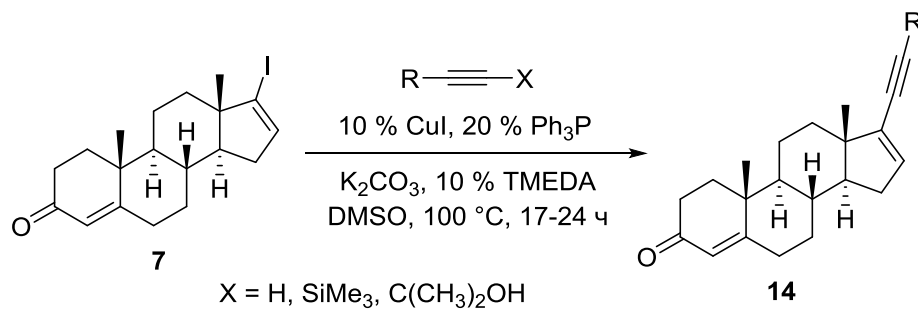
^a — по данным ЯМР ¹H.

В отличие от беспалладиевой реакции Соногаширы, в большинстве остальных медь-катализируемых реакций Ph₃P и другие фосфины используются довольно редко и практически никогда не превосходят N- и O-лиганды. Этот факт заставляет сомневаться в том, является ли именно медь истинным катализатором этого процесса. В нескольких работах [74, 75] утверждается, что медь-катализируемая реакция Соногаширы на самом деле катализируется микропримесями Pd (достаточно 100 ppb), содержащимися в реагентах. Однако проведение кросс-сочетания иодстероида **7** с 1-гексином в присутствии 100 ppb Pd(Ph₃P)₂Cl₂ (10⁻⁵ мол. %) не выявило никакого эффекта Pd. Таким образом, мы не склонны считать, что вклад Pd в катализ данной реакции является существенным.

Эффективность найденной оптимальной билигандной каталитической системы (CuI:Ph₃P:TMEDA = 10:20:10 мол. %) была исследована в реакции иодстероида **7** с различными терминальными ацетиленами (табл. 4).

Таблица 4.

Выходы продуктов алкинилирования в реакции 7 с различными ацетиленами.



№	Алкин	Продукт	Выход, % ^a	№	Алкин	Продукт	Выход, % ^a
1		14a	100 ^b	11		14k , R=Me 14l , R=Cl	85 90
2		14b	86	12		14m + 16d (46:54)	96 ^c
3		14c	75	13		14n	0 ^d
4		14d	99	14		14o	68 ^e
5		14e	(34)	15		14a	100
6		14f	0	16		14p	92
7		14g	85	17		14q	0
8		14h	87	18		14r	0
9		14i	86	19		14s	0
10		14j	94	20		14c	(59)

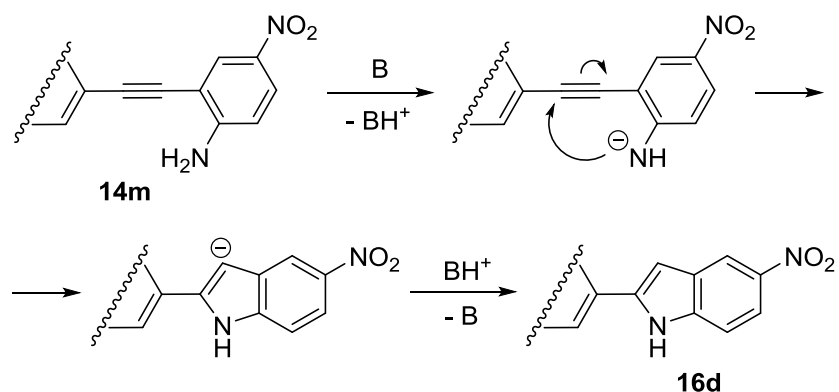
^a – препаративный выход (выход по данным ЯМР ¹H указан в скобках); ^b – реакция в течение 4 ч;
^c – суммарный выход **14m** и **16d**; ^d – наблюдалась циклизация исходного алкина в 5-хлорбензофуран;
^e – реакция в течение 48 ч.

Во многих случаях стероидные енины **14** получены с достаточно высокими выходами, несмотря на уже отмеченную низкую реакционную способность выбранного субстрата, обусловленную стерическими препятствиями. Реакция особенно легко и быстро протекает в случае ароматических ацетиленов (**14a**, **14c**, **14d**), содержащих электронодонорные (**14c**) или слабые электроноакцепторные (**14d**) заместители. Гораздо более низкая реакционная способность связи С–Br по сравнению со связью С–I позволяет не затрагивать атом брома фенильного фрагмента, благодаря чему продукт **14d** получен практически с количественным выходом. Полученный арилбромид представляет собой удобный фрагмент для дальнейшей модификации стероидной боковой цепи с помощью ставших уже стандартными палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания.

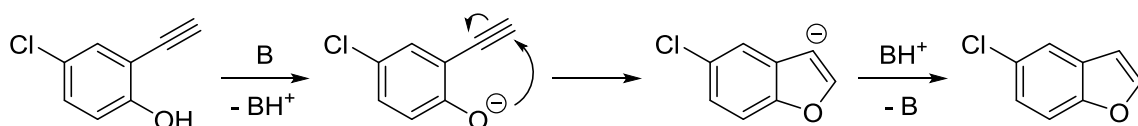
Напротив, наличие сильных электроноакцепторных групп приводит либо к значительному снижению выхода (**14e**) до 34 %, либо к полному отсутствию целевого продукта (**14f**). Подобная тенденция, вероятно, связана с тем, что исходные алкины и соответствующие продукты сочетания активированы к нуклеофильному присоединению и при длительном нагревании в основной среде превращаются в сложную смесь продуктов. Тем не менее, реакция с достаточно электроноакцепторным 2-этинилпиридином привела к енину **14g** с выходом 85 %. Другие гетарилацетилены с менее электроноакцепторными (**14h**) или электронодонорными (**14i**) заместителями также вступали в реакцию с высокими выходами (86–87 %).

Помимо различных арил- и гетарилацетиленов разработанная методика позволила ввести в реакцию с иодстероидом **7** и алифатические 1-алкины. В частности, высокого препаративного выхода удалось достичь в случае 1-гексина (**14b**, 86 %). С хорошим выходом получен продукт, содержащий диалкиламиногруппу (**14o**, 68 %). Однако пропаргиловый спирт, крайне редко вступающий в беспалладиевую реакцию Соногаширы, в наших условиях тоже не реагировал (**14r**).

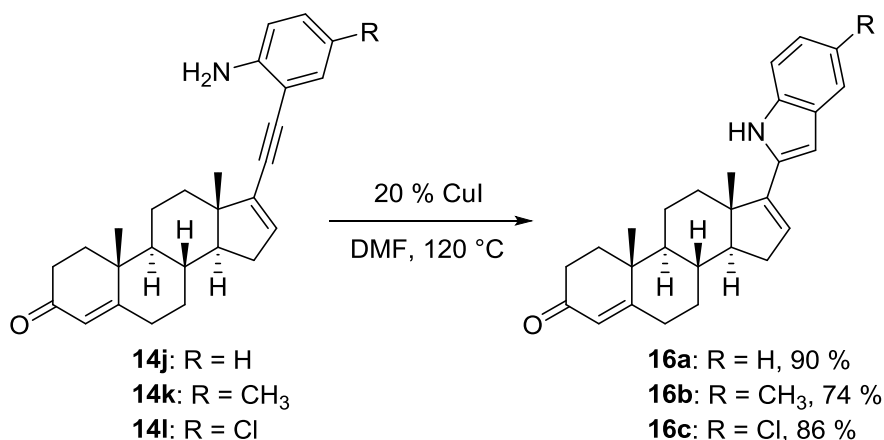
Серия *o*-этиниланилинов прекрасно вступала в реакцию с винилиодидом **7**, приводя к продуктам сочетания **14j-m** с высокими выходами (85–96 %). Как электронодонорные (CH₃), так и слабые электроноакцепторные (Cl) заместители в исходном анилине не приводили к снижению реакционной способности. В случае сильной электроноакцепторной группы (NO₂) также наблюдалась полная конверсия исходных соединений, при этом образовавшийся енин **14m** частично претерпевал циклизацию с образованием индольного фрагмента.



Наблюдаемую циклизацию енина **14m** в индолилстероид **16d** можно объяснить повышенной NH-кислотностью анилина, обусловленной сильными электроноакцепторными свойствами нитрогруппы в *p*-положении к группе NH₂. В случае *o*-этинилфенола, обладающего ещё более высокой кислотностью, попытка провести кросс-сочетание оказалась безуспешной (**14n**), поскольку депротонирование фенольной группы исходного ацетилена полностью приводило к внутримолекулярной циклизации с образованием 5-хлорбензофурана.



В случае же остальных анилинов **14j-l**, в силу меньшей NH-кислотности, циклизация могла бы происходить лишь при содействии кислоты Льюиса, способной координироваться по тройной связи. Поскольку Ph₃P значительно снижает льюисовскую кислотность меди(I), подобная циклизация в индол для енинов **14j-l** в условиях кросс-сочетания не наблюдалась. В то же время нагревание этих же енинов **14j-l** с CuI в безлигандных условиях приводило к индолилстероидам **16a-c** с хорошими выходами (74–90 %).

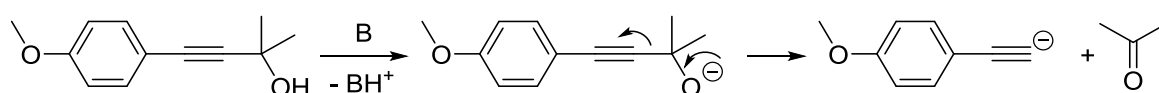


В качестве катализаторов исследованной циклизации были испытаны и другие соединения меди(I) и меди(II), такие как [Cu(MeCN)₄]BF₄, (CuOTf)₂·C₆H₆, Cu(OTf)₂, тоже

приводившие к полной конверсии в соответствующий индол. Интересно отметить, что *o*-этиниланилин **14m**, содержащий электроноакцепторную нитрогруппу, в аналогичных условиях не претерпевал циклизации, вероятно, вследствие значительно меньшей нуклеофильности группы NH₂.

Учитывая возможность протекания в основной среде десилилирования, мы попробовали провести кросс-сочетание с доступными (триметилсилил)алкинами (табл. 4, № 15, 16). Образовавшиеся в результате арил- (**14a**, № 15) и гетариленины (**14s**, № 16) были выделены с высокими выходами (92–100 %). Таким образом, разработанная методика пригодна для проведения реакции с силилацетиленами и не требует предварительного удаления силильной защитной группы. Вполне ожидаемо, при использовании этинилтриметилсилана (№ 17) и бис(триметилсилил)ацетилена реакция не прошла, поскольку образование летучего ацетилена должно протекать гораздо быстрее по сравнению с кросс-сочетанием.

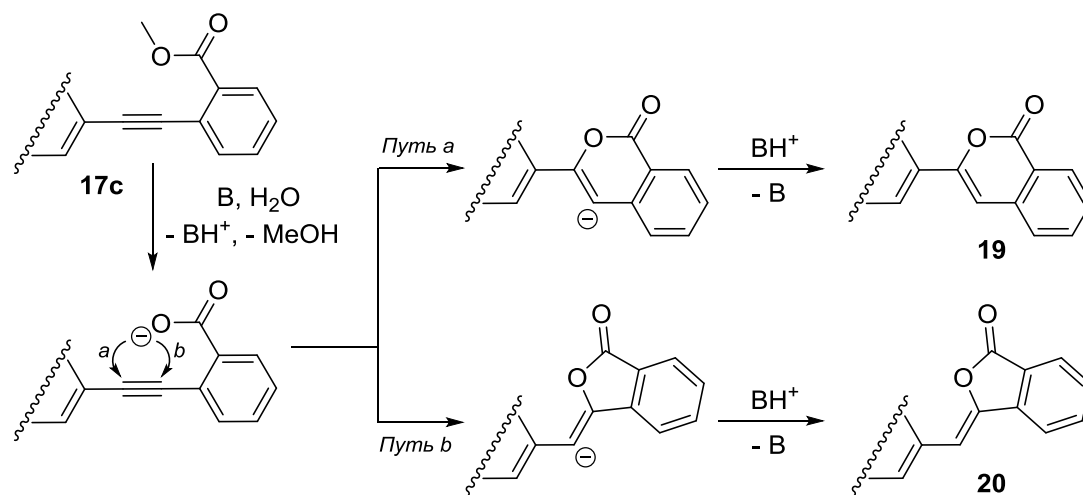
Другие интернальные алкины, способные *in situ* превращаться в терминальные ацетилены, были также изучены в нашей реакции. Так, пропаргиловые спирты являются удобными предшественниками терминальных алкинов, благодаря способности вступать в катализируемую основаниями ретро-реакцию Фаворского. В то время как 3-арилпропаргиловый спирт не реагировал (табл. 4, № 19), в случае 3-арил-1,1-диметилпропаргилового спирта (№ 20) наблюдалось образование значительного количества продукта сочетания **14c**. Депротонирование OH-группы в условиях реакции приводило к фрагментации соединения с образованием ацетона и арилацетиленида, вступавшего в реакцию с иодстероидом **7** с образованием **14c**.



Подобный подход позволит сократить число стадий, благодаря возможности вводить соответствующие предшественники терминальных ацетиленов в беспалладиевую реакцию Соногаширы без предварительного удаления гидроксизопропильной группы.

Синтетические возможности разработанного варианта беспалладиевой реакции Соногаширы были также изучены на стероидных иоддиенах **9** и **13**, полученных из тестостерона и холестерона соответственно (табл. 5). Как правило, реакции с этими субстратами протекали с большей скоростью и селективностью по сравнению с винилиодидом **7**, что обусловлено меньшими стерическими препятствиями. Так, ни в одной из реакций не был зафиксирован побочный продукт протодеиодирования. Арилацетилены с электронодонорными (NMe₂, NH₂) и слабыми электроноакцепторными

(Br) группами реагировали особенно легко, приводя к соответствующим енинам **17a-b**, **18a-d** с выходами 80–100 %. Так же, как и в аналогичных реакциях с иодстероидом **7**, связь C–Br не затрагивалась (**17b**, **18b**), а циклизация *o*-этиниланилина в индол не происходила (**18d**). Весьма высокого выхода (83 %) удалось достичь в реакции с электроноакцепторным *o*-замещённым арилацетиленом (**17c**). Помимо енина **17c** в этой реакции было также получено небольшое количество (10 %) побочного продукта, образовавшегося в результате гидролиза метилового эфира и последующей циклизации. Вода, необходимая для гидролиза, вероятно, является продуктом термического разложения гидрокарбоната, образующегося в процессе реакции. Поскольку нуклеофильная атака карбоксилат-аниона на тройную связь может приводить как к шести- (*путь a*), так и пятичленному (*путь b*) циклу, структура побочного продукта должна содержать либо изокумариновый (**19**), либо фталидный (**20**) фрагмент. Исходя из имеющихся спектральных данных (ЯМР ^1H) нельзя сделать однозначный выбор между двумя возможными изомерами.

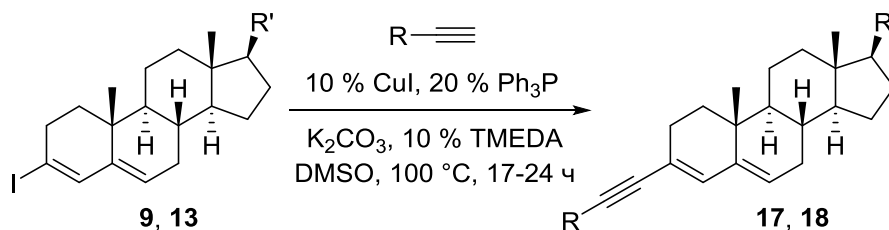


Реакция с этинилферроценом также эффективно проходит в оптимизированных условиях, приводя к **18e**, что может быть использовано для введения электрохимически активной метки в молекулы стероидов. Заметим, что полученный выход (84 %) для соединения **18e** практически не уступает значению, достигнутому при его синтезе из аналогичного трифлата в условиях палладиевого катализа (87 %) [262]. Высокие выходы наблюдались даже для алифатических алкинов (**17d**, **17e**), проявляющих, как правило, достаточно низкую реакционную способность. Наличие диалкиламиногруппы (**17e**) не вызвало ожидаемых проблем, несмотря на известный факт ингибирования исследуемой реакции третичными аминами [70, 71]. Хотя в случае алкина, содержащего свободную карбоксильную группу (табл. 5, № 6), скорость кросс-сочетания существенно снизилась,

соответствующий продукт **17f** удалось выделить с выходом 79 %, увеличив время реакции до 66 ч.

Таблица 5.

Выходы продуктов алкинилирования в реакции **9** и **13** с различными ацетиленами.



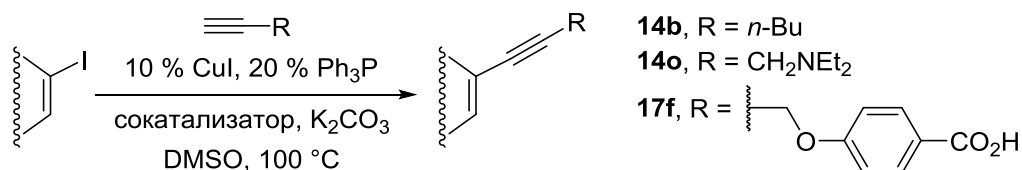
№	Иодстероид	Алкин	Продукт	Выход, % ^a
1	9 : R' = OH		17a	100
2	9 : R' = OH		17b	98
3	9 : R' = OH		17c	83
4	9 : R' = OH		17d	95
5	9 : R' = OH		17e	97
6	9 : R' = OH		17f	79 ^b
7	13 : R' =		18a	90
8	13 : R' =		18b	87
9	13 : R' =		18c	87
10	13 : R' =		18d	80
11	13 : R' =		18e	84

^a – препаративный выход; ^b – реакция в течение 66 ч.

Обсуждая причины ускорения медь-катализируемого кросс-сочетания в присутствии TMEDA, следует учитывать тот факт, что диамины в подобных реакциях могут выступать не только лигандами для меди, но также и катализаторами межфазного переноса [270]. Для выяснения истинной роли TMEDA в нашей реакции мы провели кросс-сочетание

иодстероида **7** с 1-гексином в присутствии различных катализаторов межфазного переноса (табл. 6).

Таблица 6.
Влияние катализаторов межфазного переноса.



№	Катализатор межфазного переноса	Продукт	Время, ч	Выход, % ^a
1	–	14b	1	4
2	10 % TMEDA	14b	4	89
3	10 % Et ₃ BnNCl	14b	1	29
4	20 % Et ₃ BnNCl	14b	1	19
5	10 % TBAB	14b	1	97
6	20 % TBAB	14b	4	41
7	10 % Me(Oct) ₃ NCl	14b	1	79
8	10 % (n-Bu) ₄ NHSO ₄	14b	1	9
9	10 % 18-краун-6	14b	1	23
10	100 % PEG-1500	14b	1	23
11	10 % TBAI	14b	1	0
12	10 % TMEDA	14o	17	66
13	10 % TBAB	14o	17	66
14	10 % TMEDA	17f	17	53
15	10 % TBAB	17f	17	33
16	10 % Me(Oct) ₃ NCl	17f	17	17

^a – по данным ЯМР ¹H.

Ускорение реакции наблюдалось во всех случаях, за исключением TBAI (№ 11), добавление которого приводило к полному подавлению кросс-сочетания. Наиболее значительный эффект наблюдался при добавлении TBAB (№ 5) и Me(Oct)₃NCl (№ 7), которые оказались даже более эффективны, чем TMEDA (№ 2). Однако оказалось, что эффект различных катализаторов межфазного переноса сильно зависит от природы субстрата. К примеру, добавление TBAB и TMEDA приводило к одинаковому выходу в реакции иодстероида **7** с 3-диэтиламинопропином (№ 12 и 13). В случае же довольно медленного кросс-сочетания иодстероида **9** с 4-пропаргиллоксибензойной кислотой

использование ТВАВ (№ 15) или Me(Oct)₃NCl (№ 16) было менее эффективным по сравнению с TMEDA (№ 14).

Как ни странно, увеличение количества добавляемого межфазного катализатора приводило к замедлению реакции (см. № 3 и 4; № 5 и 6). Поскольку ТВАI ингибировал реакцию (№ 11), наблюдаемый эффект, вероятно, связан с образованием иодида тетраалкиламмония в результате обмена с иодид-анионом, который образуется в процессе реакции кросс-сочетания.

Заметное ускорение реакции наблюдалось также при добавлении 18-краун-6 (см. № 1 и 9, табл. 6), который является хорошим лигандом на катионы калия. Увеличение растворимости K₂CO₃ и таким образом повышение концентрации карбонат-аниона в растворе должно ускорять образование ацетиленида меди. На основании этого факта можно предположить, что стадия образования ацетиленида меди может являться скоростью-лимитирующей в медь-катализируемой реакции Соногаширы. Действительно, добавление Ph₃P к стехиометрической реакции CuI с терминальным алкином (2-(4-нитрофенилокси)проп-1-ином) в присутствии K₂CO₃ привело к сильному замедлению реакции образования ацетиленида меди. Так, неполная конверсия исходного ацетилена наблюдалась даже через 5 ч после начала реакции (контроль с помощью ВЭЖХ), в то время как при отсутствии Ph₃P полная конверсия достигалась в течение нескольких минут.

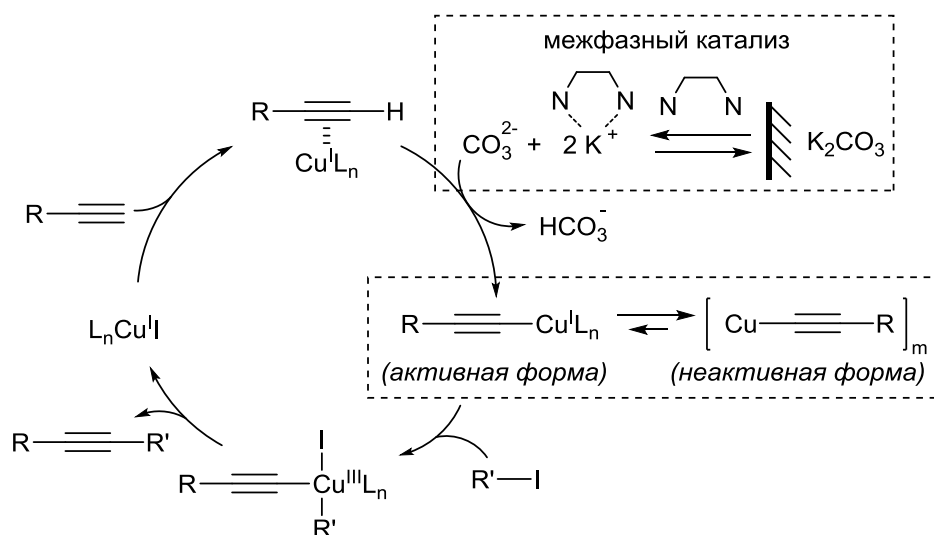


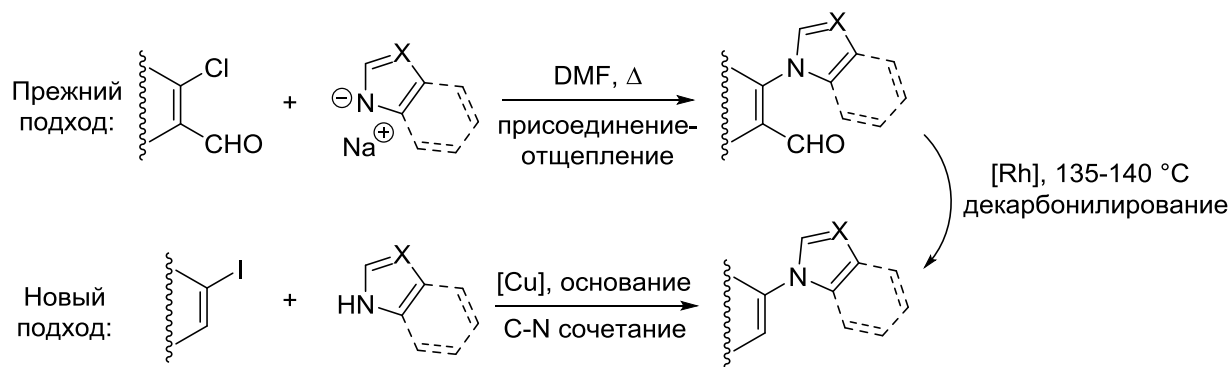
Рис 1. Предполагаемый механизм медь-катализируемой реакции Соногаширы.

Добавление TMEDA (1 экв.) приводило на начальном этапе к 40 %-ному увеличению скорости образования ацетиленида меди в присутствии Ph₃P. При этом наличие TMEDA не оказывало никакого эффекта на реакцию иодстероида **7** с предварительно полученным фенилацетиленидом меди. Основываясь на полученных результатах, мы предполагаем

каталитический цикл, изображённый на рис. 1. Мы склонны считать, что добавление дополнительных лигандов в медь-катализируемую реакцию Соногаширы улучшает растворимость неорганического основания, что увеличивает количество каталитически активных ацетиленидных комплексов меди.

3.1.3. Кросс-сочетание иодстероидов с азолами

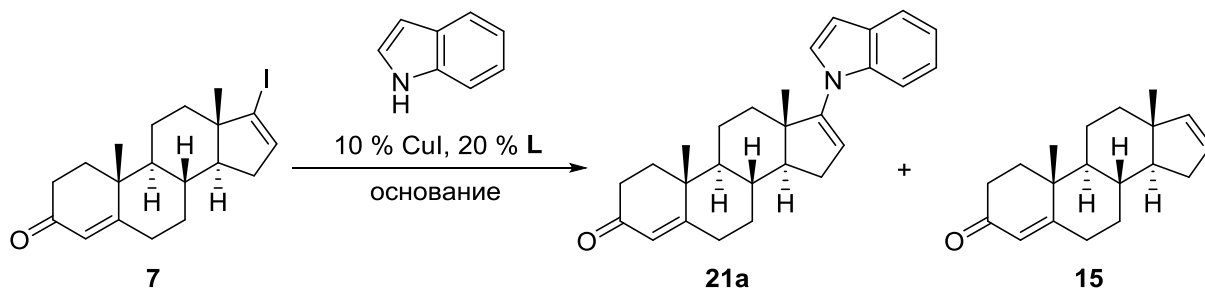
Практический интерес для синтеза биологически активных соединений представляют методы образования связи между атомом C(sp²) стероидного каркаса и атомом N ароматического гетероцикла. До настоящего времени единственным общим методом синтеза подобных азолилзамещённых стероидов [32–34] являлось присоединение по Михаэлю солей азолов к соответствующим стероидным β-хлореналям с последующим элиминированием хлорид-аниона. Для удаления вспомогательной формильной группы необходима дополнительная стадия каталитического декарбонилирования.



Однако для ряда субстратов процесс присоединения-элиминирования не всегда протекает селективно [271], а реакция декарбонилирования требует использования дорогостоящих комплексов благородных металлов (Rh, Pd). Учитывая недостатки вышеописанного метода, в настоящей работе мы решили разработать альтернативный подход, заключающийся в прямом винилировании NH-гетероциклов и не требующий введения и удаления активирующей формильной группы. Для реализации такого подхода мы решили исследовать возможности металлокомплексного катализа в осуществлении C-N сочетания с участием стероидных субстратов.

Реакция иодстероида **7** с индолом была использована в качестве модельной для оптимизации условий кросс-сочетания винилиодидов с азолами. Применение стандартных условий для Pd-катализируемого аминирования (4 % Pd(dba)₂ / 5 % BINAP / 2 экв. Cs₂CO₃ / диоксан / 100 °C / 24 ч) привело лишь к образованию 9 % продукта восстановления **15** при полном отсутствии целевого соединения **21a**. Поскольку каталитические системы на основе меди, как правило, оказываются более эффективными

по сравнению с палладием в кросс-сочетании арил- и винилгалогенидов с азолами [267], мы остановились на медь-катализируемом варианте кросс-сочетания и изучили факторы, влияющие на активность каталитической системы.



Применение безлигандного варианта привело к образованию смеси, содержащей 5 % продукта сочетания **21a** и 30 % нежелательного продукта **15**. Восстановительное дегалогенирование иодстероида **7**, приводящее к образованию **15**, наблюдалось также и при нагревании **7** с CuI и карбонатом калия в DMSO при отсутствии индола.

Учитывая отрицательный результат, полученный при использовании безлигандного варианта, мы решили исследовать достаточно широкий круг различных N,N- (**L1–L7**), N,O- (**L8–L11**) и O,O-донорных (**L12–L20**) лигандов для каталитического комплекса меди (рис. 2, табл. 7). Как выяснилось, лигандное окружение оказывает очень сильное влияние на активность катализатора. Так, в зависимости от лиганда конверсия иодстероида **7** менялась в широких пределах (от 14 до 93 %, табл. 7), при этом наблюдалась различная селективность по отношению к продуктам **21a** и **15**.

Среди N,N-лигандов (**L1–L7**) лучший результат был получен при использовании диамина **L3** [272]. Любопытно, что введение в лиганды дополнительных заместителей, обычно повышающее выходы в медь-катализируемом аминировании [273, 274], в нашем случае, напротив, приводило к уменьшению количества целевого продукта **21a** и потере селективности (см. **L2** и **L1**, **L4** и **L3** в табл. 7). Использование лигандов **L6** и **L7** позволило достичь высокой конверсии иодстероида **7**, но образовывался при этом почти исключительно лишь нежелательный продукт **15**.

Среди N,O-лигандов (**L8–L11**) неожиданно хороший результат показал 8-оксихинолин **L11** [275], что, учитывая простоту и доступность этого соединения, делает вариант его использования весьма перспективным. Производные салициловой кислоты **L8** [276] и **L9** [277] оказались неэффективны.

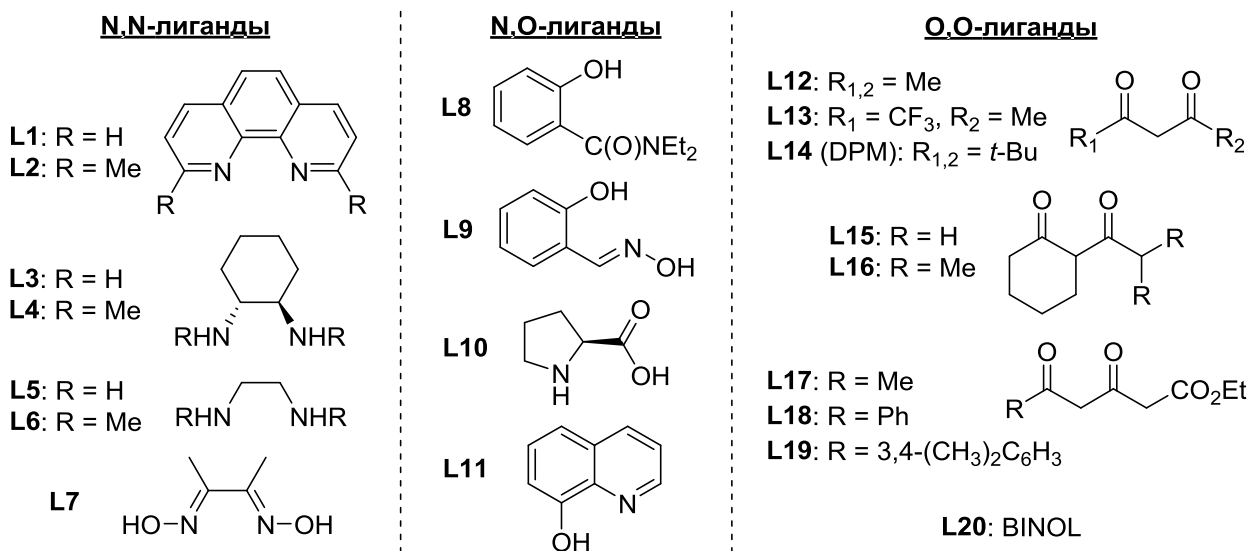
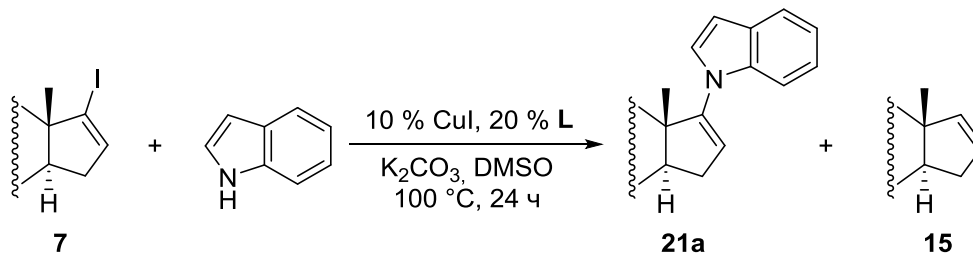


Рис. 2. Использованные лиганды для Cu-катализируемого аминирования.

Таблица 7.

Влияние природы лиганда на выходы продуктов реакции иодстероида **7** с индолом.



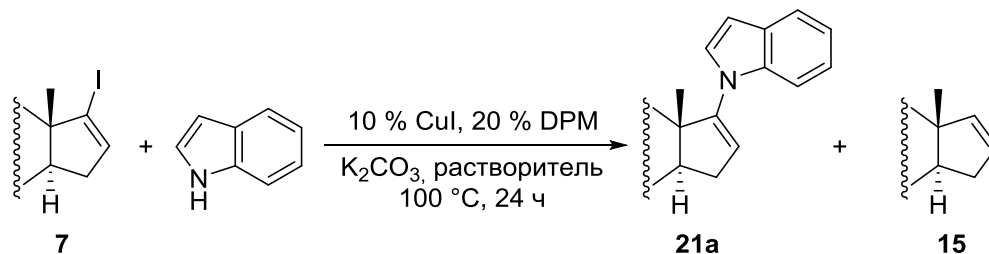
Лиганд	Выход, % ^a		Лиганд	Выход, % ^a	
	21a	15		21a	15
L1	22	14	L11	72	21
L2	4	12	L12 ^b	41	30
L3	68	13	L13	7	23
L4	14	15	L14 (DPM)	79	10
L5	8	8	L15	9	7
L6	<5	60	L16	7	7
L7	8	72	L17	21	11
L8	5	27	L18	25	13
L9	4	16	L19	23	12
L10	24	20	L20	13	12

^a – по данным ЯМР ¹H; ^b – использовался готовый комплекс Cu(асас)₂.

Группу O,O-лигандов (**L12–L20**) составляли в основном 1,3-дикетоны. Лиганд с электроноакцепторной CF₃-группой **L13** и циклические кетоны **L15** и **L16** [278] приводили к низкой конверсии, чуть лучше были дикетозефире (**L17–L19**) [279]. Довольно неплохой результат был получен в реакции предварительно приготовленного комплекса меди(II) с простейшим 1,3-дикетоном – ацетилацетоном **L12**. Наибольший выход целевого

индолилстероида **21a** был достигнут в случае дипивалоилметана (DPM) **L14** [280], который и использовался нами в качестве лиганда при дальнейшей оптимизации.

Таблица 8.
Влияние природы растворителя на выходы продуктов реакции
иодстероида **7** с индолом.

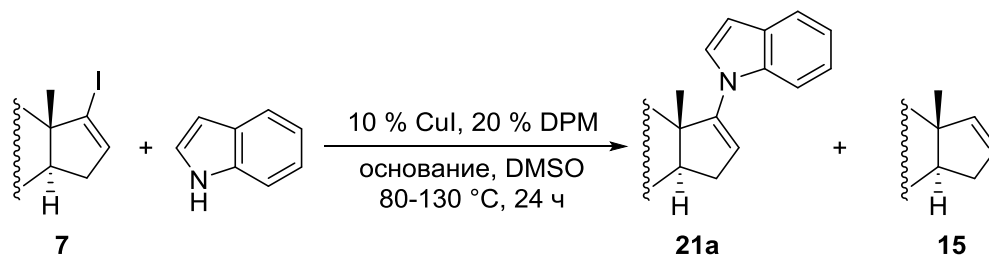


№	Растворитель	Выход, % ^a		№	Растворитель	Выход, % ^a	
		21a	15			21a	15
1	толуол	0	0	4	DMF	58	3
2	диоксан	0	0	5	DMSO–H ₂ O (9:1)	77	6
3	MeCN	21	1	6	DMSO	79	10

^a – по данным ЯМР ¹H.

Как видно из данных табл. 8, реакция не протекала в неполярных растворителях, таких как толуол и диоксан (табл. 8, № 1 и 2). Наибольший выход наблюдался при проведении реакции в DMSO, при этом присутствие воды незначительно уменьшает конверсию (№ 5 и 6). В менее полярных растворителях, таких как ацетонитрил и DMF, реакция протекала медленнее (№ 3 и 4).

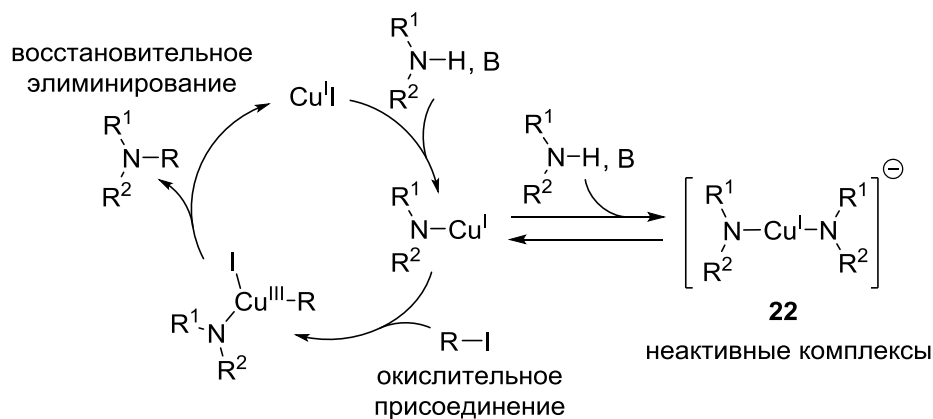
Таблица 9.
Влияние природы основания и температуры на выходы продуктов реакции
иодстероида **7** с индолом.



№	Основание	T, °C	Выход, % ^a		№	Основание	T, °C	Выход, % ^a	
			21a	15				21a	15
1	K ₃ PO ₄	100	7	3	6	Et ₃ N	100	78	6
2	Cs ₂ CO ₃	100	9	2	7	K ₂ CO ₃	100	79	10
3	AcONa	100	15	10	8	K ₂ CO ₃	130	74	15
4	Na ₂ CO ₃	100	26	2	9	K ₂ CO ₃	80	29	0
5	KHCO ₃	100	49	4	10	<i>t</i> -BuOK(Na) или KOH	100	0	0

^a – по данным ЯМР ¹H.

Среди оснований значительно лучше остальных оказались K_2CO_3 и неожиданно Et_3N (табл. 9, № 6, 7). Следует отметить, что последний практически никогда не использовался для проведения C–N кросс-сочетания, как в случае палладиевого, так и медного катализа, и рассматривался обычно как неподходящее основание. Как ни странно, крайне низкая конверсия иодстероида **7** наблюдалась в случае наиболее часто применяемых неорганических оснований K_3PO_4 и Cs_2CO_3 (табл. 9, № 1, 2). Возможно, эти основания являются слишком сильными и приводят к образованию неактивных анионных комплексов меди(I) **22** [281–283], таким образом прерывая каталитический цикл.



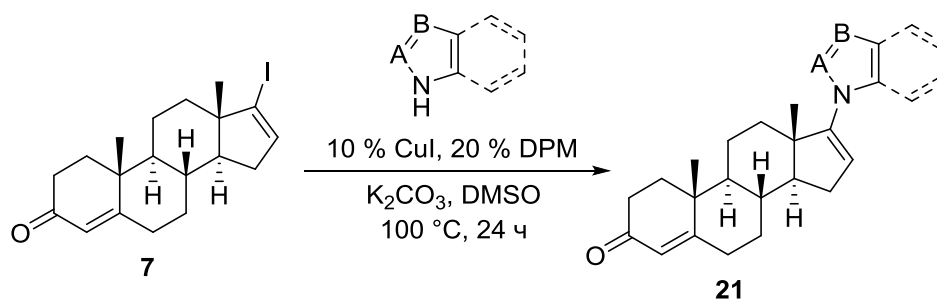
Для подтверждения этой гипотезы мы провели реакцию индолилнатрия, полученного из индола и димсилнатрия, с иодстероидом **7**. Действительно, оказалось, что в оптимизированных условиях (10% CuI , 20% DPM) кросс-сочетание практически полностью подавляется.

Варьирование температуры в системе 10 % CuI / 20 % DPM / 2 экв. K_2CO_3 / DMSO / 24 ч выявило следующую закономерность: увеличение температуры со 100 до 130 °С, практически не меняя конверсии (89 %), приводит к увеличению доли побочного продукта восстановления **15** с 10 до 15 %, а уменьшение температуры до 80 °С резко уменьшает конверсию до 29 %. Таким образом, температура 100 °С была принята как оптимальная.

В целом иодстероид **7** оказался достаточно сложным субстратом в реакции медь-катализируемого аминирования, проявляющим невысокую реакционную способность. Несмотря на то, что по данным ЯМР 1H выход **21a** составил 79 %, образование побочного продукта **15** значительно усложнило хроматографическую очистку. Тем не менее, продукт **21a** всё же удалось выделить в чистом виде с выходом 55 % (табл. 10, № 1).

Таблица 10.

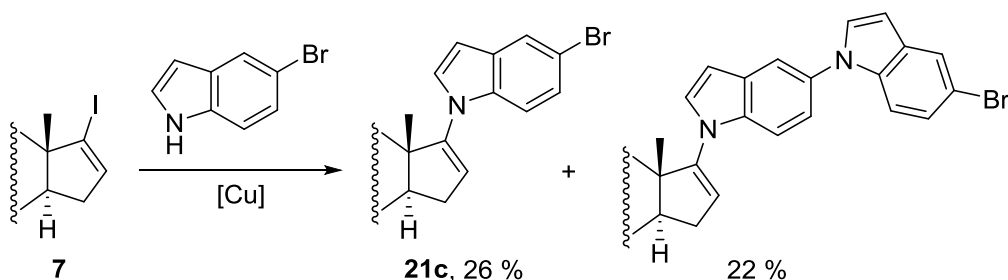
Выходы продуктов аминирования в реакции 7 с различными азолами.



№	Азолильный заместитель	Продукт	Выход, % ^a	№	Азолильный заместитель	Продукт	Выход, % ^a
1		21a	55 (79)	6		21f	(<5)
2		21b	55 (67)	7		21g	(32)
3		21c	26	8		21h	0
4		21d	52 (54) ^b	9		21i	0
5		21e	(22)	10		21j	(<10)

^a – препаративный выход (в скобках указан выход по данным ЯМР ¹H); ^b – реакция в течение 48 ч.

Реакция 7 с 5-броминдолом осложнялась конкурирующим аминированием образующегося продукта непрореагировавшим индолом.



В результате выход целевого соединения **21c** снизился до 26 % по сравнению с незамещённым индолом (55 %), при этом продукт повторного аминирования тоже удалось выделить хроматографически. Проведённый эксперимент позволяет утверждать, что связь C–I субстрата 7 обладает приблизительно той же реакционной способностью в медь-

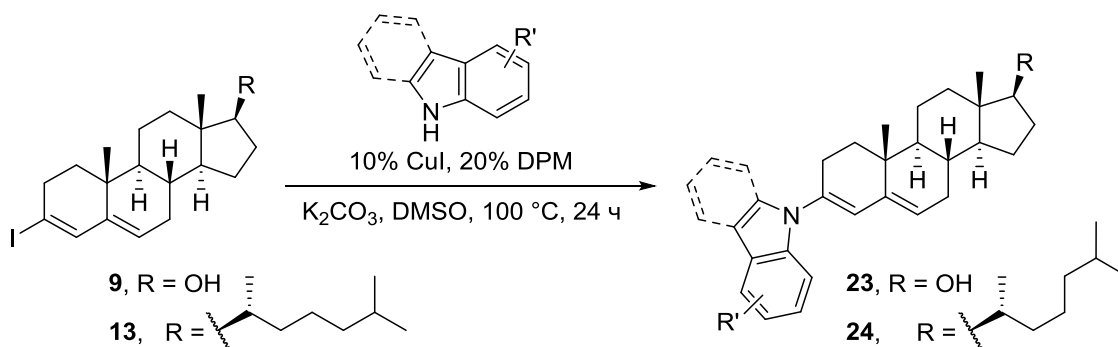
катализируемом аминировании, что и связь С–Br 5-броминдола. Таким образом, наличие стерических препятствий в винилиодиде **7** снижает его реакционную способность практически до уровня арилбромида.

Аминирование иодстероида **7** оказалось очень чувствительно к пространственным препятствиям в NH-гетероцикле. Так, продукт сочетания не был обнаружен в реакции с 2-метил-5-хлориндолом (табл. 10, № 8). Другие азолы также привели к продуктам сочетания с более низкими выходами по сравнению с незамещённым индолом. К примеру, в реакции с пиразолом образовалось 22 % продукта сочетания по данным ЯМР ¹H (табл. 10, № 5), в то время как менее 10 % азолилстероида было зафиксировано в реакции с более стерически затруднённым индазолом (№ 10). Кросс-сочетание иодстероида **7** с имидазолом оказалось достаточно успешным, и продукт аминирования **21d** удалось выделить с умеренным выходом (52 %). Однако выяснилось, что реакция в этом случае ингибируется самим имидазолом. Так, при добавлении 3 экв. NH-гетероцикла конверсия была значительно ниже (31 %) по сравнению со стандартными условиями, при которых использовались 1.2 экв. (65 %). Вполне закономерно, что в реакции **7** с бензимидазолом целевого продукта обнаружено не было (табл. 10, № 9).

Таким образом, введение гетероциклического заместителя в положение 17-С стероидного каркаса посредством медь-катализируемого аминирования оказалось не столь эффективным по сравнению с введением ацетиленового фрагмента при помощи беспалладиевой реакции Соногаширы. С умеренным выходом в этой реакции удалось выделить лишь продукты сочетания с ограниченным набором азолов (**21a-d**). Однако при увеличении стерических препятствий, либо при повышении кислотности NH-связи выход продукта аминирования очень резко падает.

Возможности разработанной каталитической системы были исследованы в реакции аминирования с участием стерически менее затруднённых 3-иодстероидов **9** и **13**. Как выяснилось, в этом случае кросс-сочетание протекает гораздо более гладко, и с различными NH-гетероциклами соответствующие продукты **23** и **24** были выделены с выходами от хороших до почти количественных (табл. 11 и 12). В отличие от субстрата **7**, в случае винилиодидов **9** и **13** не наблюдалось образование побочных продуктов протодеиодирования, что существенно повышало выход и облегчало хроматографическую очистку. В целом, с производным холестадиена **13** выходы были заметно ниже, что, вероятно, связано с более низкой растворимостью этого субстрата в DMSO.

Таблица 11.
Выходы продуктов аминирования в реакции **9** и **13**
с различными индолами и карбазолом.

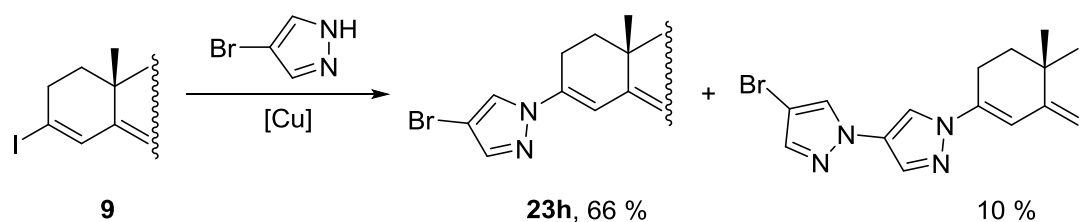


№	Иодстероид	Азолильный заместитель	Продукт	Выход, % ^a
1	9 : R = OH		23a	97
2	13 : R =		24a	67
3	9 : R = OH		23b	82
4	13 : R =		24b	56
5	9 : R = OH		23c	82 (90)
6	9 : R = OH		23d	99
7	9 : R = OH		23e	90
8	9 : R = OH		23f	92
9	13 : R =		24c	82
10	9 : R = OH		23g	(46)
11	13 : R =		24d	(13)

^a – препаративный выход (в скобках указан выход по данным ЯМР ¹H).

Помимо незамещённого индола (табл. 11, № 1 и 2) в реакцию с 3-иодстероидами **9** и **13** прекрасно вступали многие функциональные производные этого гетероцикла. Так, диметиламинная группа грамина (№ 3) наряду с карбонильной группой 3-ацетилиндола (№ 4) вполне выдерживали условия протекания реакции. Наличие электроноакцепторных групп в азоле приводило к некоторому замедлению кросс-сочетания и снижению выходов, однако эффект не был столь существенным, как в случае субстрата **7** (табл. 10, № 6 и 7), и в результате продукт реакции с 3-цианоиндолом был выделен с достаточно высоким препаративным выходом (табл. 11, № 5). Вопреки ожиданиям, увеличение стерических препятствий не оказало заметного влияния на протекание аминирования, что позволило выделить продукты сочетания с 2-метил-5-хлориндолом (№ 6), 2-фенилиндолом (№ 7) и карбазолом (№ 8 и 9) с весьма высокими выходами (82–99 %). Значительное падение скорости медь-катализируемого аминирования наблюдалось только в случае комбинации негативных факторов, а именно стерических препятствий и повышенной NH-кислотности азола за счёт электроноакцепторных групп. Так, в реакции 2-метил-5-хлор-3-цианоиндола с иодидами **9** и **13** по данным ЯМР ^1H было зафиксировано образование лишь 46 и 13 % продукта сочетания соответственно (табл. 11, № 10 и 11).

Помимо индолов, реакция иодстероида **9** с другими азолами также в большинстве случаев протекала весьма хорошо (табл. 12). К примеру, продукты сочетания с имидазолом (№ 4) и бензимидазолом (№ 6) были выделены с высокими выходами (95 и 94 % соответственно). Реакция с 4-бромпиразолом тоже привела к полной конверсии исходного субстрата **9**, однако была осложнена последующим аминированием продукта сочетания **23h** избытком использованного пиразола. Несмотря на этот факт, целевой продукт был выделен в чистом виде хроматографически с хорошим выходом 66 % (табл. 12, № 1).



Введение в реакцию амбидентных производных пиразола и имидазола привело к винилированию исключительно по стерически более доступному атому азота (табл. 12, № 2 и 5). В случае 2-метил-4-нитроимидазола (табл. 12, № 5) структура образующегося региоизомера **23m** была установлена путём сопоставления полученных данных ЯМР ^{13}C с литературными данными для N-метилзамещённых аналогов [284]. Наибольшее различие

(около 11 м.д.) наблюдается для химического сдвига третичного атома углерода имидазольного цикла.

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C (δ , м.д.):

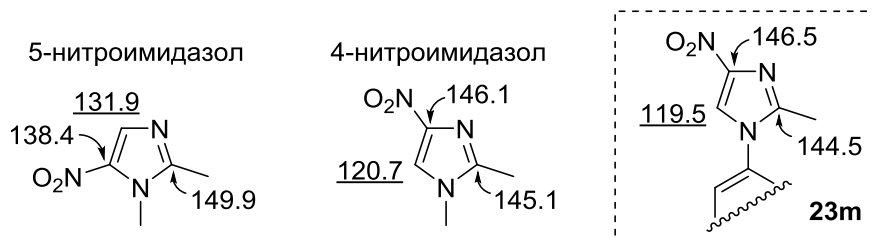
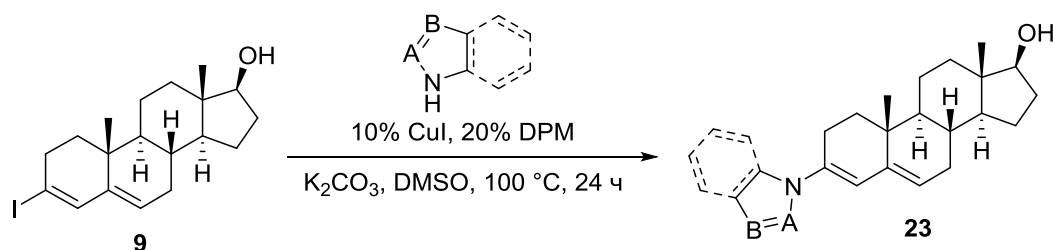


Таблица 12.

Выходы продуктов аминирования в реакции **9** с различными азолами и амидами.



№	Азолильный заместитель	Продукт	Выход, % ^a	№	Азолильный заместитель	Продукт	Выход, % ^a
1		23h	66	6		23n	94
2		23i	90	7		23o	89 (93)
3		23j:23k (9:1)	100	8		23p	60 (80)
4		23l	95	9		23q	73 (88)
5		23m	54 (77)	10		23r	(<5)

^a – препаративный выход (в скобках указан выход по данным ЯМР ^1H).

Определение структуры региоизомера **23i** (табл. 12, № 2), полученного в реакции иодстероида **9** с 3-нитропиразолом, было проведено при помощи экспериментов по ядерному эффекту Оверхаузера. На рис. 3 представлены спектры ЯМР ^1H и 1D ^1H NOESY полученного пиразолилстероида **23i** с указанием наблюдавшихся откликов.

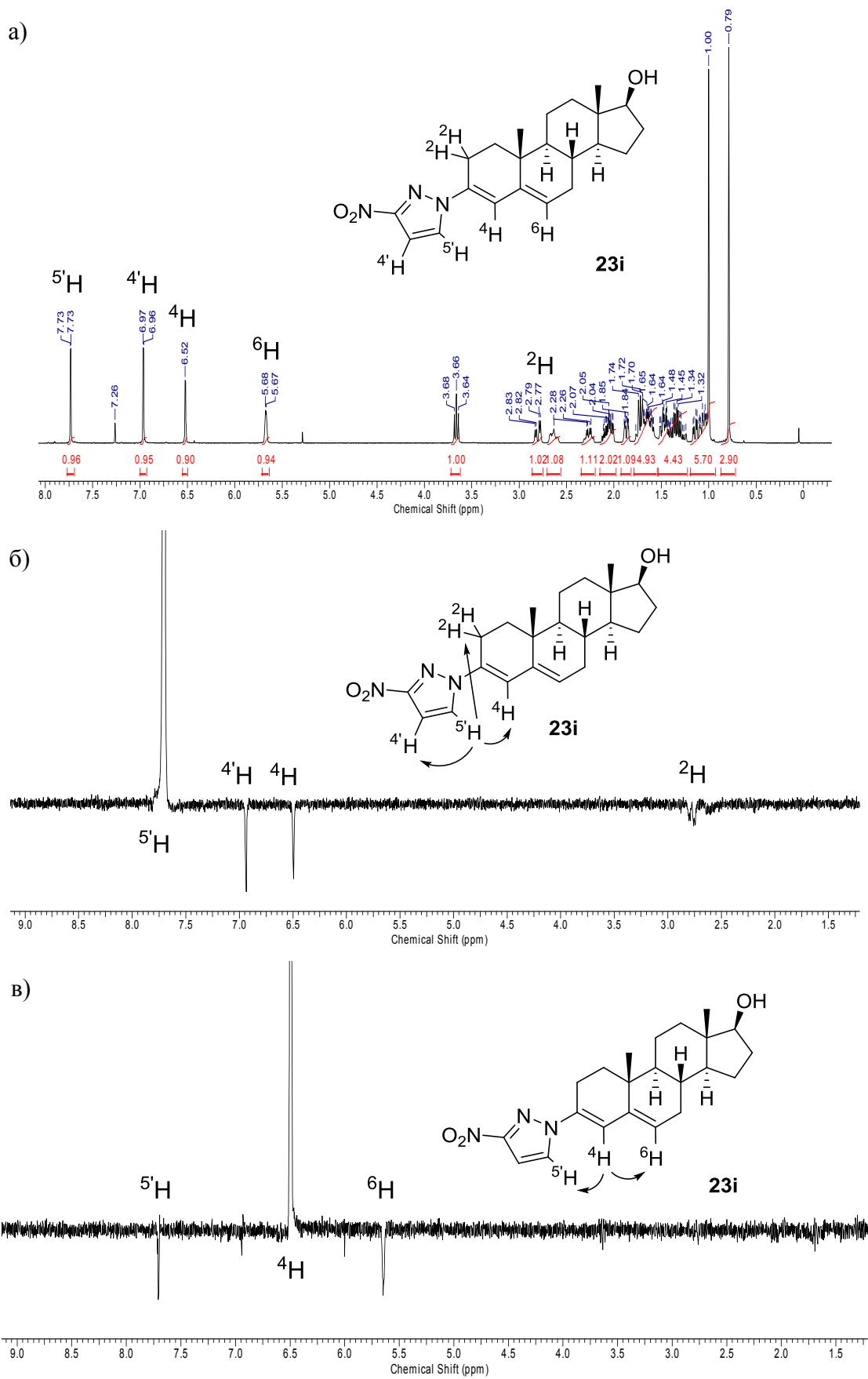
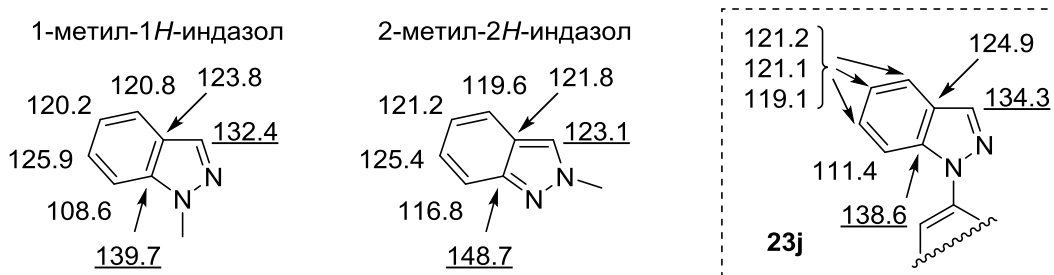


Рис. 3. Спектры ЯМР ^1H (а) и 1D ^1H NOESY (б, в) для соединения **23i**.

Реакция иодстероида **9** с бензотриазолом привела к образованию единственного более стабильного изомера **23o** с высоким выходом 89 % (табл. 12, № 7). В случае индазола (№ 3) с количественным выходом была получена неразделимая смесь двух изомерных 1- и 2-замещённых индазолов (**23j** и **23k** соответственно) в соотношении 9:1. Строение основного и минорного изомеров было определено на основании сравнения спектра ЯМР ^{13}C с литературными данными для 1- и 2-метилиндазолов [285]. Ключевыми сигналами для установления строения изомеров выступили сигналы третичного 3-С и четвертичного 7а-С атомов, отличавшиеся для двух региоизомерных метилиндазолов на 11 и 9 м.д. соответственно.

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C (δ , м.д.):

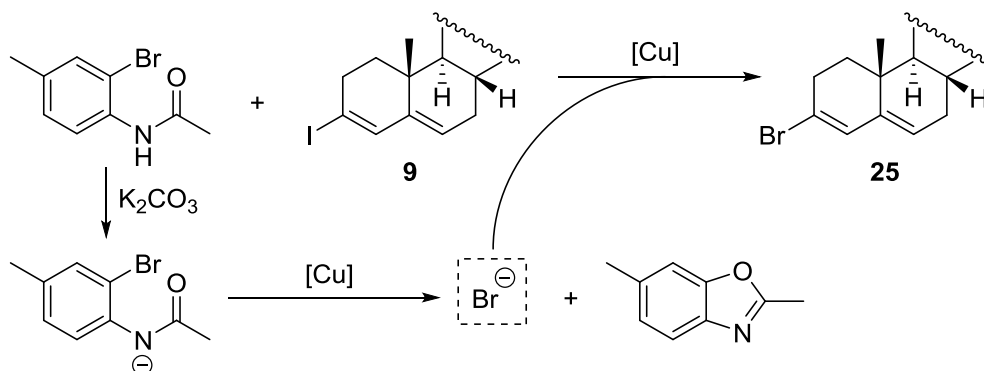


Следует отметить, что подобная региоселективность при медь-катализируемом арилировании индазола и бензотриазола, приводящая к образованию преимущественно 1-замещённых изомеров, была ранее отмечена в литературе [274].

Помимо азолов, другие N-нуклеофилы были также исследованы в реакции с иодстероидом **9** (табл. 12, № 8–10). Хотя продукт сочетания не был обнаружен при использовании пирролидина, разработанная методика оказалась применима к синтезу енамидов. Так, хорошие выходы (60–73 %) были достигнуты в реакции со вторичными амидами, такими как ацетанилид (№ 8) и пирролидин-2-он (№ 9), несмотря на то, что по сравнению с большинством азолов реакция протекала медленнее и за стандартное время (24 ч) полная конверсия исходного винилиодида **9** достигнута не была. Однако в случае фталимида (табл. 12, № 10), обладающего более высокой NH-кислотностью, продукт сочетания **23r** образовывался лишь в следовых количествах (< 5 %).

При попытке провести кросс-сочетание иодстероида **9** с *o*-бромацетанилидом вместо ожидаемого продукта аминирования был выделен бромдиен **25** [286, 287]. В условиях медного катализа исходный *o*-бромацетанилид вступал во внутримолекулярную циклизацию, приводящую к бензоксазолу, а образующийся при этом бромид-анион замещал иодид в стероидном субстрате **9**. Предложенная интерпретация полученного результата подтверждается литературными данными о медь-катализируемом обмене

галогена в арил- и винилгалогенидах [288, 289], а также образованием бензоксазолов из *o*-галогенацетанилидов в схожих условиях [290–293].



3.2. Медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидостероидов с терминальными ацетиленами

Открытие в начале XXI века эффективного медного катализа в реакции Хьюстена – 1,3-диполярном циклоприсоединении азидов к терминальным ацетиленам – привело к необычайному росту интереса исследователей к этому превращению. Разработанный метод позволил осуществлять синтез 1,4-дизамещённых 1,2,3-триазолов с великолепной региоселективностью, высоким выходом, в мягких условиях, а также при практически полном отсутствии побочных продуктов [294]. Уникальные достоинства этой реакции полностью удовлетворяют концепции «click chemistry», сформулированной Шарплессом в 2001 г. [295]. Благодаря простоте и эффективности, данный синтетический подход нашёл применение в синтезе новых медицинских препаратов и производных природных веществ, супрамолекулярных структур, полимеров и новых материалов [296, 297].

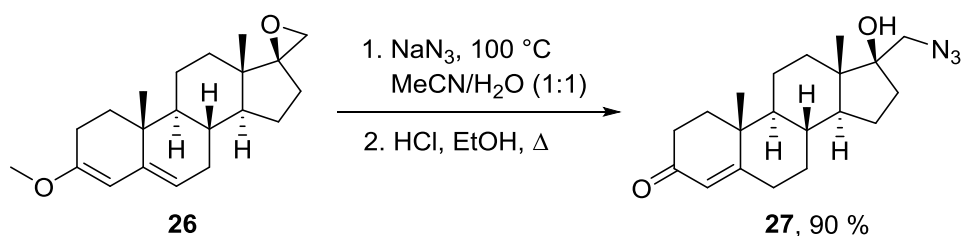
Не так давно реакцию медь-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения азидов к терминальным ацетиленам (Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition – CuAAC) начали применять в синтезе новых функциональных производных стероидов и родственных соединений. Данное превращение с успехом использовано для создания разнообразных архитектур на основе желчных кислот: димеров [298], олигомеров линейного [299] и разветвлённого [300] строения, макроциклов [301]. Подобные соединения находят применение в качестве солюбилизаторов [302], моделей мембранных каналов [303], селективных сенсоров как на катионы металлов [304], так и на неорганические анионы [305] и др. С помощью CuAAC синтезированы стероидные лиганды для комплексов иридия [306], проявляющих люминесцентные свойства, и комплексов гадолиния [307], которые служат контрастом в магнитно-резонансной томографии.

Введение 1,2,3-триазольного фрагмента в молекулы стероидов было использовано в синтезе новых биологически активных веществ. Варьирование природы и положения заместителя приводит к соединениям, обладающим противоопухолевым [308, 309], противовоспалительным [310], противогрибковым [311], противомикробным [312] действием, а также анти-ВИЧ активностью [313].

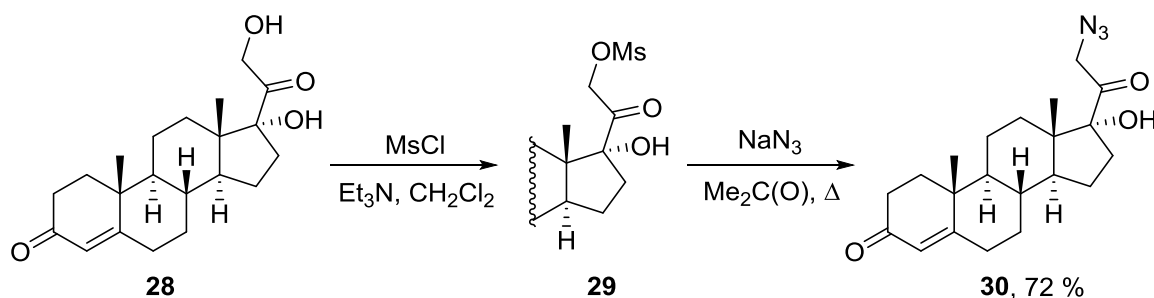
Одно из направлений данной работы было посвящено синтезу новых типов 1,2,3-триазолилстероидов, содержащих гетероциклический заместитель как в боковой цепи, так и в положении 16-С стероидного каркаса. Полученные соединения представляют интерес для медицинской химии, т.к. являются потенциальными ингибиторами 17 α -гидроксилазы, которые могут применяться при лечении андрогензависимого рака предстательной железы.

3.2.1. Синтез азидостероидов

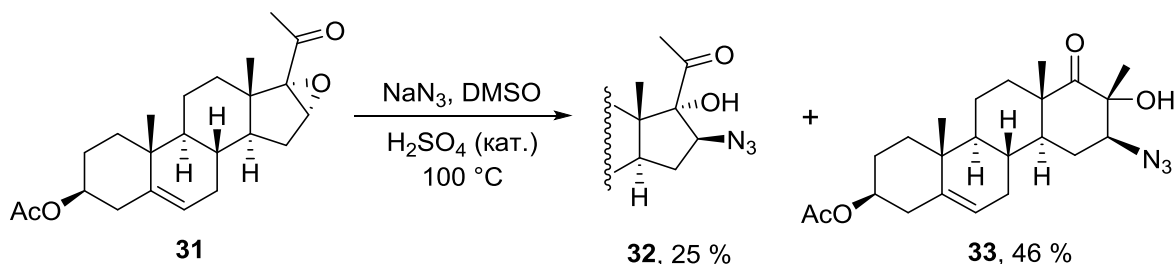
Введение в стероидный каркас азидной группы, необходимой для синтеза 1,2,3-триазольного цикла, осуществлялось по модифицированным литературным методикам. В качестве одного из подходов к данной модификации было использовано нуклеофильное раскрытие эпоксидов азидом натрия [314, 315]. Взаимодействие эпоксида **26** с азидом натрия в смеси растворителей MeCN–H₂O (1:1) при температуре 100 °С в течение 16 ч и последующий кислотный гидролиз метилового эфира енола привели к азидостероиду **27** с высоким выходом (90 %).



Введение азидной группы в положение 21-С стероидного каркаса было осуществлено в две стадии. Мезилирование кортексолона **28** с последующим замещением мезилоксигруппы при действии азиды натрия позволило синтезировать 21-азидопроизводное **30** с хорошим выходом 72 %. Известно, что нуклеофильное замещение 21-мезилоксигруппы на азид может протекать в ацетоне при комнатной температуре [316], однако в нашем случае для достижения полной конверсии реакция была проведена при кипячении, что позволило сократить время синтеза без снижения выхода.

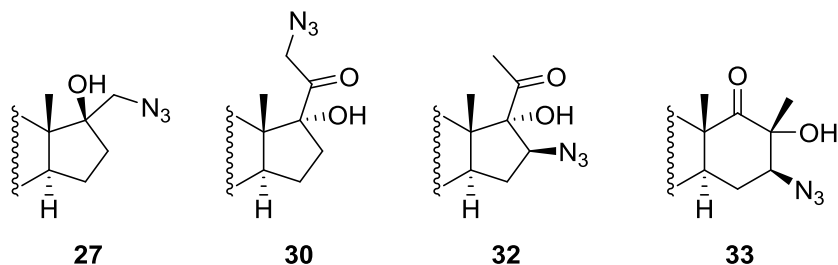


Условия, успешно применённые для раскрытия оксирана **26**, оказались совершенно не пригодными для реакции с более замещённым и стерически затруднённым эпоксидом **31**. Для его раскрытия потребовалось более длительное нагревание в DMSO в течение 5.5 суток в присутствии каталитического количества серной кислоты [315].



Азидостероид **32**, образующийся при раскрытии эпоксида **31**, в условиях реакции частично вступал в α -кетольную перегруппировку, приводящую к расширению пятичленного цикла *D* стероидного каркаса в шестичленный, с образованием изомера **33**. Такой процесс является довольно типичным для 17α -гидрокси-20-кетостероидов (так называемая *D*-гомо перегруппировка) и может протекать в условиях как кислотного, так и основного катализа [317]. Смесь изомеров **32** и **33** была получена с хорошим выходом (71%), а индивидуальные соединения были выделены в чистом виде после колоночной хроматографии.

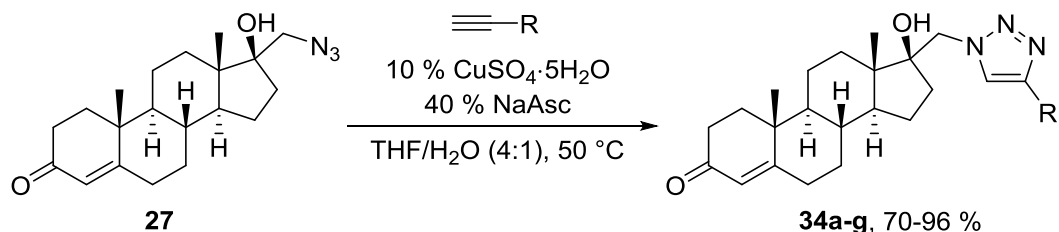
Таким образом, была синтезирована серия азидостероидов, относящихся к андростановому (**27**), прегнановому (**30**, **32**) и *D*-гомоандростановому (**33**) рядам.



Помимо отличий в строении стероидного каркаса, синтезированные азиды, выбранные в качестве исходных субстратов для синтеза стероидных 1,2,3-триазолов, содержали азидную группу в различных положениях – как в боковой цепи (**27**, **30**), так и непосредственно в цикле *D* (**32**, **33**).

3.2.2. Синтез 1,2,3-триазолилстероидов

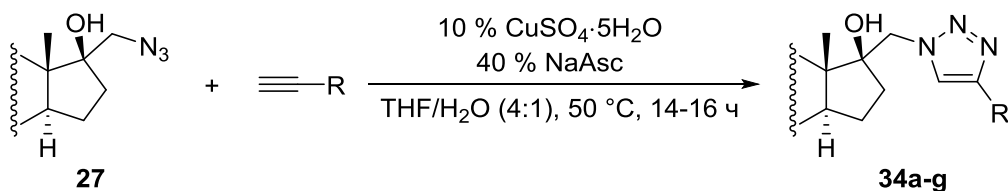
Азидостероид **27** был успешно введён в реакцию с рядом терминальных ацетиленов в стандартной каталитической системе в водном THF в присутствии сульфата меди (II) и аскорбата натрия (NaAsc) в качестве восстановителя.



Все реакции субстрата **27** проходили в мягких условиях и приводили к продуктам **34** с высокими выходами (табл. 13). В результате были получены 1,4-дизамещённые 1,2,3-триазолы как с алифатическими (№ 1–4), так и с ароматическими (№ 5–7) заместителями. Наличие гидроксильной (№ 1 и 2), а также амино-группы (№ 3) не приводило к снижению выходов или замедлению реакции.

Таблица 13.

Выходы продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения азидостероида **27** к различным терминальным ацетиленам.^a



№	R	Продукт	Выход, % ^a	№	R	Продукт	Выход, % ^a
1		34a	81	5		34e	93
2		34b	93	6		34f	89
3		34c	70	7		34g	91
4		34d	96				

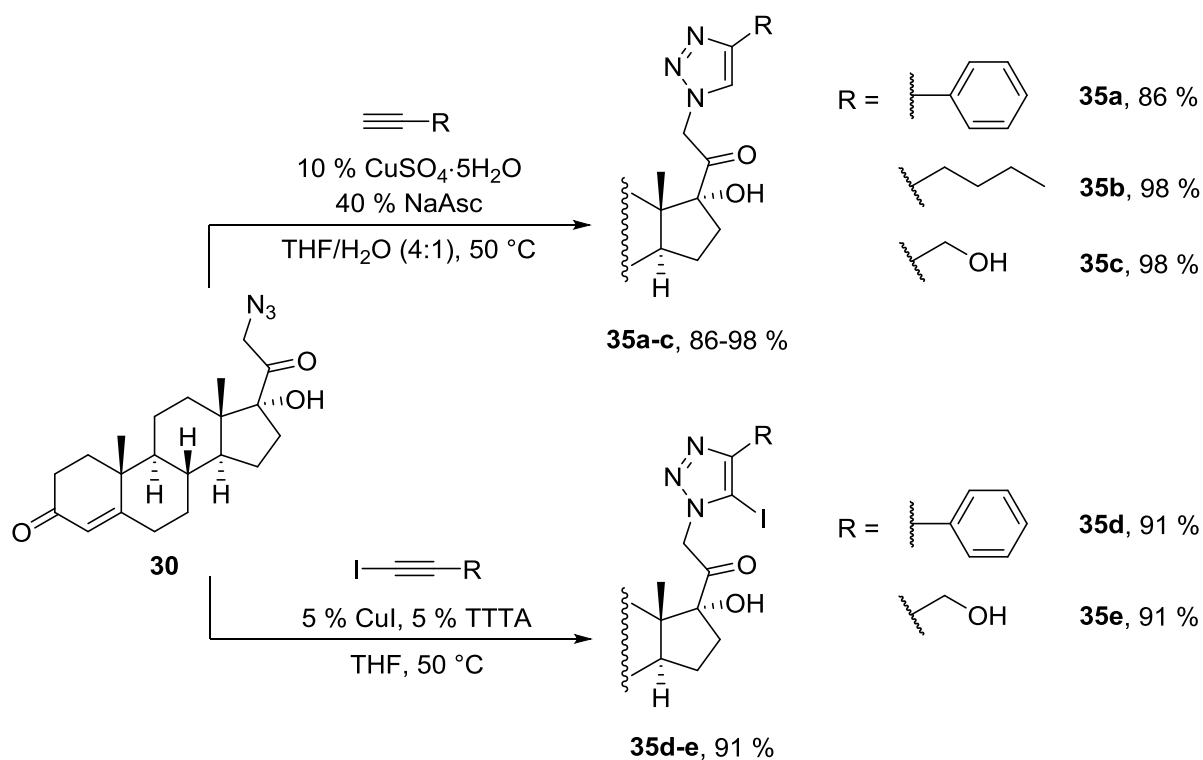
^a – препаративный выход.

Никаких сложностей не возникло при проведении реакции с чувствительным к нуклеофильному присоединению 4-нитрофенилацетиленом (№ 6). Следует отметить, что высокий выход (91 %) был достигнут в реакции азидостероида **27** также и с этинилферроценом (№ 7), хотя реакционная способность азидостероидов не всегда оказывается высока по отношению к алкинам, содержащим объёмный заместитель. Например, согласно литературным данным [318], 2-азидостероид реагирует с

этинилферроценом с выходом 64 %, а при использовании стерически более затруднённого 6-азидостероида продукт образуется лишь в следовых количествах.

Для протона триазольного цикла наблюдается характеристичный синглет в ароматической области спектров ЯМР ^1H : в случае фенильных заместителей при 8.19 м.д. (**34e**) и 8.22 м.д. (**34f**), а для алифатических – в области 7.58–7.87 м.д. (**34a-d**). Наличие донорного ферроценильного заместителя приводит к сдвигу этого сигнала в сильное поле (7.68 м.д., **34g**).

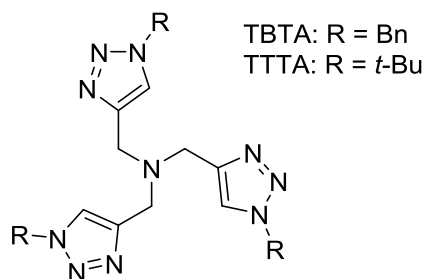
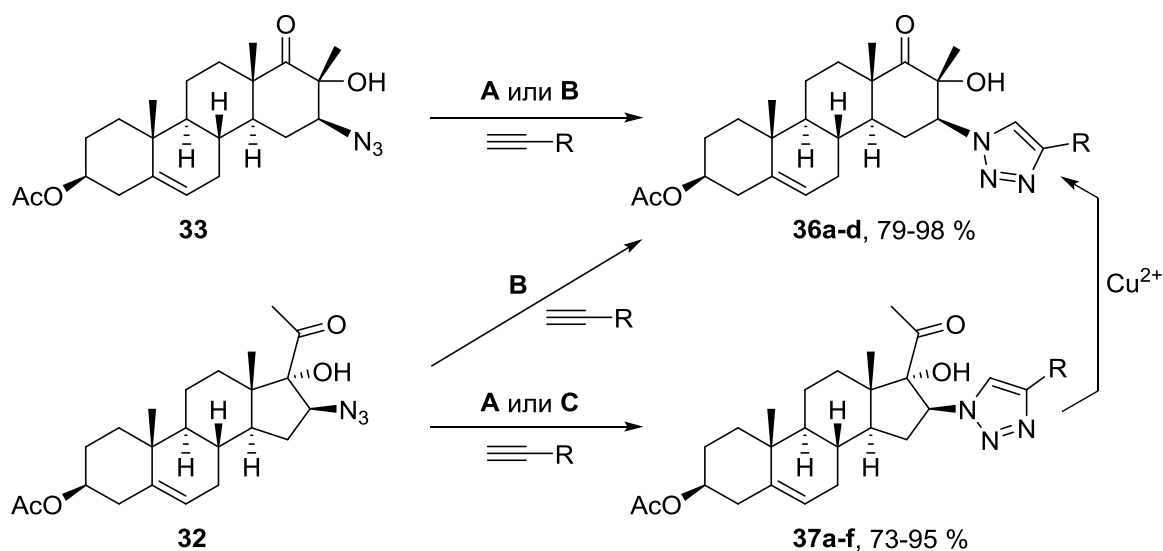
Стандартная каталитическая система на основе $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и NaAsc в водном THF была успешно применена для введения 1,2,3-триазольного заместителя в положение 21-С стероидного каркаса. Соответствующие 21-производные 17 α -гидроксипрогестерона **35a-c** были выделены с высокими выходами (86–98 %).



Азидостероид **30** удалось ввести в реакцию также и с легкодоступными 1-иодалкинами, применив в качестве катализатора CuI в присутствии политриазольного хелатирующего лиганда ТТТА, эффективность которого в этой реакции известна из литературных данных [319]. Таким образом региоселективный синтез стероидных 5-иод-1,2,3-триазолов **35d** и **35e** был осуществлён с высоким выходом (91 %). Фрагмент иодтриазола представляет особый интерес, поскольку наличие атома галогена оставляет возможность дальнейшей модификации молекулы путём введения различных заместителей с помощью разнообразных Pd- и Cu-катализируемых реакций [320–327], в том числе кросс-сочетания.

Таким образом, оба субстрата **27** и **30**, содержащие азидную группу в боковой цепи, реагировали с ацетиленами достаточно легко, и стероидный каркас не оказывал заметного стерического эффекта на их реакционную способность. Исследовать влияние стерических факторов позволил переход к субстратам **32** и **33**, в структуре которых азидная группа непосредственно связана со стероидным каркасом.

Введение триазольного кольца в положение 16-С представляет собой другой удобный способ введения в молекулу атома азота, способного к координации с активным центром 17 α -гидроксилазы. Принимая во внимание известную фармакологическую активность *D*-гомостероидов, а также тот факт, что *D*-гомо перегруппировка является одним из ожидаемых путей метаболизма 17 α -гидрокси-20-кетопрегнанов [328–330], оба субстрата – и азидостероид **32**, и соответствующий *D*-гомоандростан **33** – были изучены в реакции CuAAC.



Метод **A**:
CuSO₄·5H₂O (10 %), NaAsc (40 %),
THF/H₂O, 50 °C

Метод **B**:
Cu(OAc)₂·H₂O (5 %), Et₃N, CH₂Cl₂, 50 °C

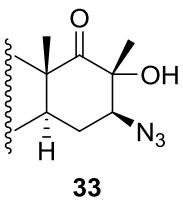
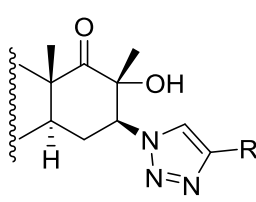
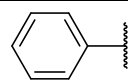
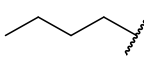
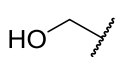
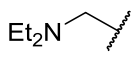
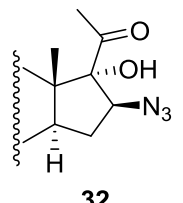
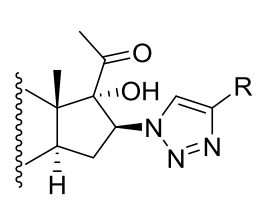
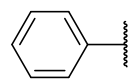
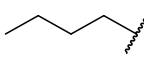
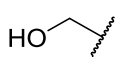
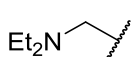
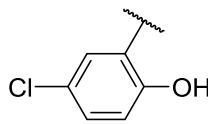
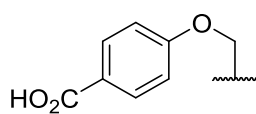
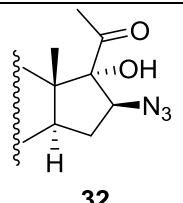
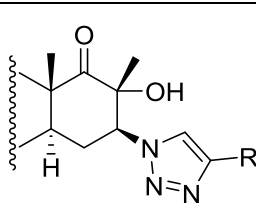
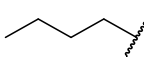

Метод **C**:
CuSO₄·5H₂O (10 %), NaAsc (40 %),
TBTA (10 %), THF/H₂O, 50 °C

Как и ожидалось, стерически более затруднённые азидостероиды **32** и **33** продемонстрировали более низкую реакционную способность, и реакция с ними оказалась значительно более чувствительна к составу каталитической системы. Так, использование CuSO₄·5H₂O и NaAsc в водном THF (метод **A**) позволило получить продукт **36c** при взаимодействии азидостероида **33** с пропаргиловым спиртом (табл. 14, № 3), однако в случае фенилацетилена за 14 ч конверсия достигла лишь 48 %. Поскольку известно, что

карбоксилаты меди ускоряют протекание реакции CuAAC [331, 332], мы решили применить предположительно более активный катализатор – Cu(OAc)₂·H₂O. В реакционную смесь был также добавлен триэтиламин для увеличения растворимости катализатора в CH₂Cl₂ и ускорения образования ацетиленида меди. Эта каталитическая система (метод **B**) оказалась эффективна для фенилацетилена и 1-гексина (табл. 14, № 1 и 2). Алкин с диэтиламино-группой также реагировал хорошо (№ 4), но в случае пропаргилового спирта конверсия за 22 ч составила всего 51 % (№ 3).

Таблица 14.

Выходы продуктов 1,3-диполярного циклоприсоединения азидостероидов **32** и **33** к различным терминальным ацетиленам.

№	Субстрат	Продукт	R	Метод	Выход, % ^a
1	 33	 R		A	(48)
2				B	79
3				A	84
4				B	(51)
5	 32	 R		A	81
6				B	84
7				A	84
8				B	(51)
9				C	87
10				C	73
11	 32	 R		B	90
12				B	98

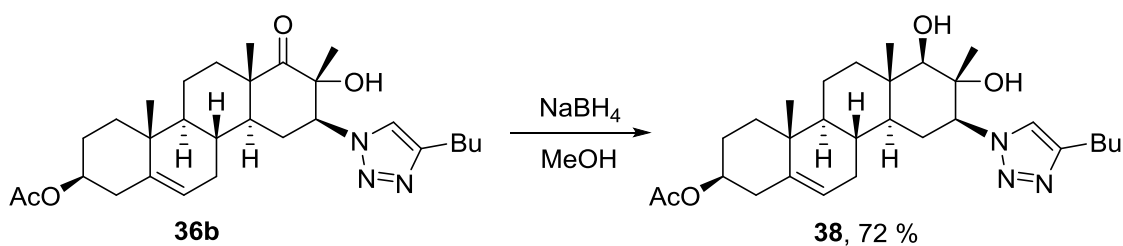
^a – препаративный выход (в скобках указан выход по данным ЯМР ¹H).

Реакция азидостероида **32** с фенилацетиленом полностью прошла за 14 ч при использовании метода **A** (табл. 14, № 5), применение же метода **B** привело к неожиданному результату. Было обнаружено, что проведение реакции азидостероида **32**

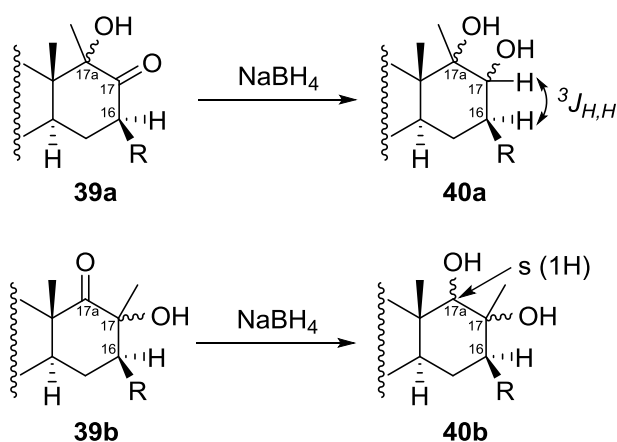
согласно методу **B** приводит вместо предполагаемого продукта **37** к продукту *D*-гомо перегруппировки **36**, в то время как при использовании метода **A** этого не наблюдается. Так, реакция азидостероида **32** с 1-гексином и пропаргиловым спиртом в каталитической системе на основе $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ и Et_3N (метод **B**) прошла полностью за 22 ч и привела к продуктам **36b** и **36c** соответственно (табл. 14, № 11 и 12). Выходы при этом оказались даже несколько лучше, чем при получении тех же соединений из азидостероида **33** (табл. 14, № 2 и 3).

Поскольку метод **A** оказался не пригоден для проведения реакции азидостероида **32** с некоторыми алкинами (к примеру, в случае пропаргилового спирта конверсия была всего лишь 16 % – табл. 14, № 7), представляло интерес найти более эффективную каталитическую систему, которая одновременно позволит избежать протекания *D*-гомо перегруппировки. Очевидно, что следует предотвратить присутствие в реакционной смеси ионов Cu^{2+} , которые являются более сильной кислотой Льюиса по сравнению с Cu^+ , т.е. реакцию необходимо проводить в присутствии восстановителя – аскорбата натрия. Для увеличения выхода в реакции с участием субстрата **32** мы решили применить хелатирующие лиганды на основе триазолов (ТТТА и ТВТА), часто используемые для ускорения реакции CuAAC и стабилизации ионов меди(I) [333–335]. Так, каталитическая система, состоящая из $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, трис(бензилтриазолилметил)амин (ТВТА) и NaAsc (метод **C**), позволила достичь полной конверсии азидостероида **32**, подавить *D*-гомо перегруппировку и получить соответствующие продукты **37b** и **37c** с высокими выходами (табл. 14, № 6 и 7). Использование трис(*трет*-бутилтриазолилметил) амина (ТТТА) тоже предотвращало протекание *D*-гомо перегруппировки, но не приводило к полной конверсии исходного вещества. Проведение реакции с алкином, содержащим диэтиламино-группу (№ 8), которая могла бы стабилизировать окислительное состояние Cu^{2+} , тем самым способствуя *D*-гомо перегруппировке, привело исключительно к продукту **37d** с высоким выходом 95 %. Наличие в ацетилене функциональных групп, обладающих существенной кислотностью, например, фенольной (№ 9) и карбоксильной (№ 10), не создало никаких проблем, и соответствующие продукты **37e** и **37f** были получены с высокими выходами.

Для подтверждения структуры продукта *D*-гомо перегруппировки, которая протекала при использовании метода **B**, карбонильная группа в кольце *D* была восстановлена при действии NaBH_4 , что привело к образованию диола **38**.

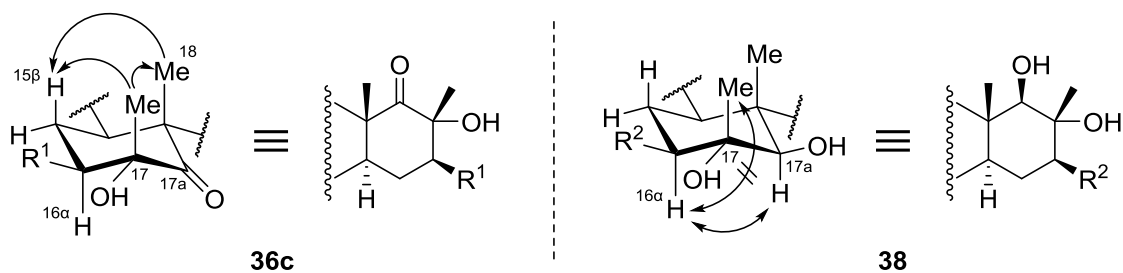


Согласно литературным данным [317], *D*-гомо перегруппировка 17 α -гидрокси-20-кетостероидов может приводить к одному из двух региоизомеров **39a** или **39b** в зависимости от строения субстрата, относительной стабильности продуктов и условий проведения реакции. Поскольку в спектре ЯМР ^1H полученного 1,2-диола **38** наблюдается синглет при 3.36 м.д., соответствующий протону *CHOH*, то карбонильная группа находится в положении 17 α , т.е. образуется региоизомер **39b**.

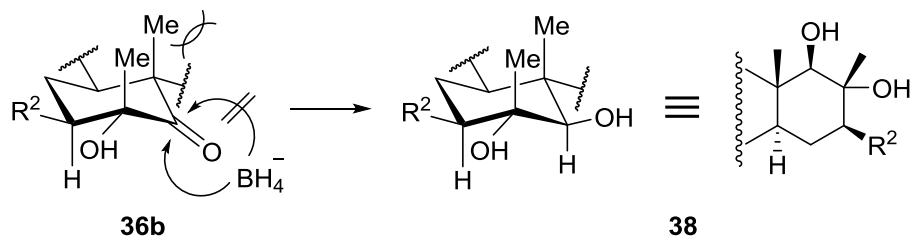


Абсолютная конфигурация стереоцентров 17-С и 17 α -С продуктов тандемной реакции CuAAC и *D*-гомо перегруппировки была установлена с помощью ядерного эффекта Оверхаузера. Наличие отклика от метильной группы в положении 17-С к протону 15 β -H и ангулярной метильной группе 18-CH $_3$ для соединения **36c** свидетельствует, что они находятся с одной стороны шестичленного цикла *D*. В свою очередь, отсутствие отклика между аксиальным протоном 16-CH(триазол) и метильной группой в положении 17-С, а также наличие отклика между протонами 16-CH и 17 α -*CHOH* подтверждают структуру 1,2-диола, отображаемую формулой **38**.

Стереохимия продуктов *D*-гомо перегруппировки (1D ^1H NOESY):



Данная конфигурация соответствует атаке NaBH_4 «снизу» при восстановлении карбонильной группы, т.к. атака «сверху» затруднена в силу значительных стерических препятствий, создаваемых двумя метильными группами.



Регио- и стереохимия продукта *D*-гомо перегруппировки была также подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа монокристалла соединения **41**, полученного путём деацетилирования продукта **36a** (рис. 4).

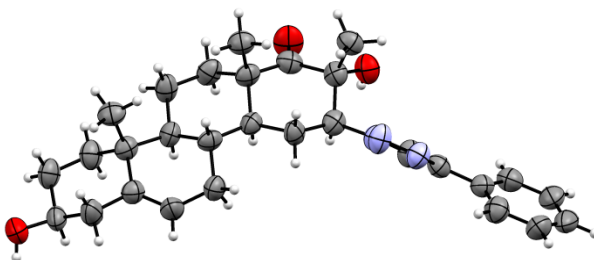
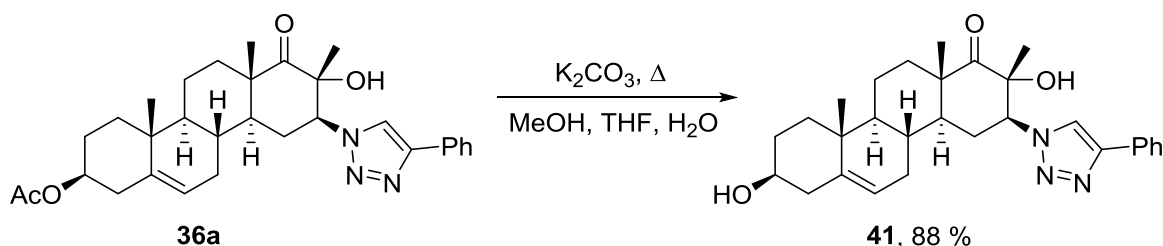


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **41**

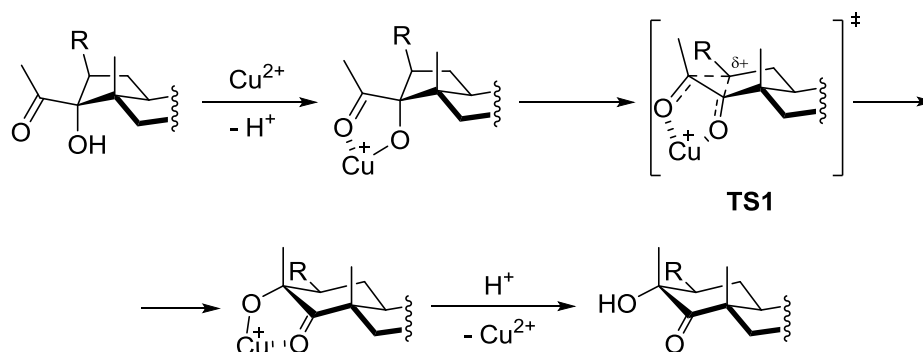
по данным рентгеноструктурного анализа монокристалла (CCDC 994279)

в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50 %-ной вероятностью.

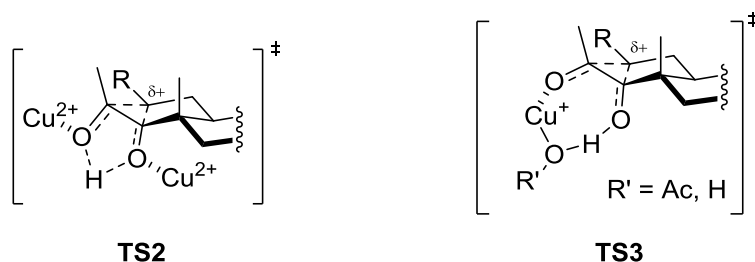
Структура изомеризованных продуктов **36** находится в соответствии с представлениями о кислотнo-катализируемой *D*-гомо перегруппировке. Действительно, полная изомеризация **37a** в **36a** наблюдалась после 18 ч не только в условиях, использованных в методе **B** (5 % $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 2 экв. Et_3N , CH_2Cl_2 , 50 °C), но и в присутствии только $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$.

Несмотря на то, что детальный механизм *D*-гомо перегруппировки не до конца ясен даже для «традиционных» кислот Льюиса, все предложенные реакционные пути являются весьма схожими. Координация иона металла (в нашем случае – Cu^{2+}) или образование водородной связи обеспечивает конформацию с необходимым относительным расположением карбонильной и гидроксильной групп и ускоряет 1,2-миграцию из

положения 16-С через креслообразное переходное состояние (**TS1**), что приводит к более стабильному шестичленному циклу.



Помимо «классического» механизма, предполагающего переходное состояние в виде 5-членного хелатного комплекса (**TS1**) [336–342], существуют и альтернативные гипотезы о структуре переходного состояния. К примеру, координация двух молекул BF_3 с карбонильной и гидроксильной группами, связанными водородной связью, была предложена на основании данных спектроскопии ЯМР и кинетических измерений для *D*-гомо перегруппировки, протекающей в присутствии BF_3 [343]. Также 7-членное циклическое переходное состояние, содержащее водородную связь между гидроксильной группой и кислородным лигандом на ионе металла, было предсказано на основании данных квантовохимических расчётов для алюминий-катализируемого 1,2-гидридного сдвига в гидратированном глиоксале [344]. Таким образом, аналогичные переходные состояния **TS2** и **TS3** можно ожидать для медь-катализируемой *D*-гомо перегруппировки, протекающей в наших условиях.

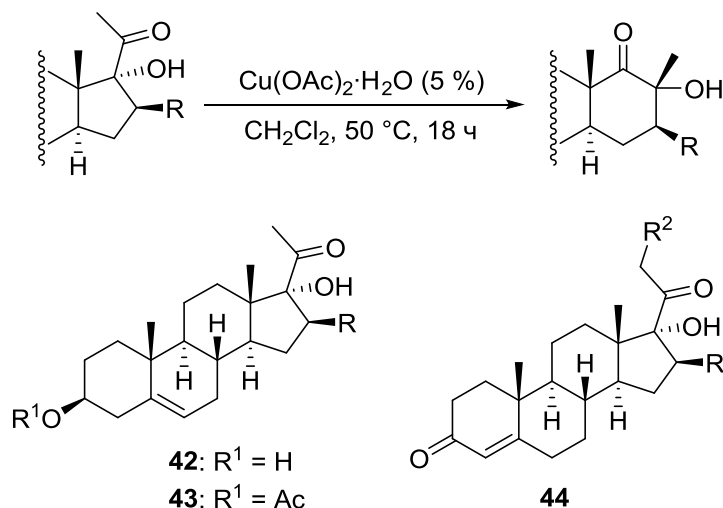


С целью выяснения того, носит ли ускорение *D*-гомо перегруппировки в присутствии Cu^{2+} общий характер, был исследован ряд других субстратов, содержащих 17 α -гидрокси-20-кетофрагмент (табл. 15). Оказалось, что перегруппировка не наблюдается для соединений **30** и **35a** (№ 3 и 4), содержащих соответственно азидную и 1,2,3-триазольную группы в положении 21-С. Другие 16-незамещённые стероиды **44a** и **28** (№ 1 и 2) также не претерпевали изменений при нагревании в CH_2Cl_2 в присутствии 5 % $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при температуре 50 °С в течение 18 ч. Таким образом, мы полагаем, что природа заместителя на мигрирующем центре 16-С является ключевым фактором,

определяющим протекание *D*-гомо перегруппировки. Для того чтобы разобраться в причине, по которой полученные соединения **37** так легко претерпевают изомеризацию в **36** при катализе Cu^{2+} , мы исследовали стероиды, содержащие различные гетероатомы в положении 16-С.

Таблица 15.

Cu(II) -катализируемая *D*-гомо перегруппировка 16-замещённых стероидов.



№	Субстрат	Родоначальная структура	R^2	R	Конверсия, % ^a
1	44a	44	H	H	0
2	28	44	OH	H	0
3	30	44	N_3	H	0
4	35a	44		H	0
5	32	43	—	N_3	100
6	37a	43	—		100
7	42a	42	—	Cl	6 23 ^b
8	43a	43	—	OAc	0
9	42b	42	—	SPh	50 66 ^b
10	44b	44	H	SCN	0

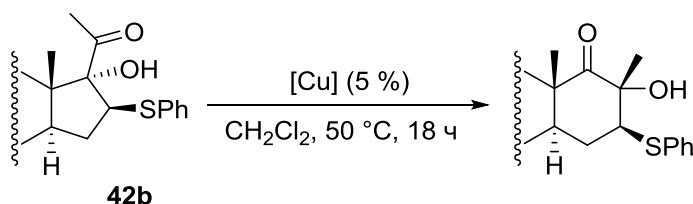
^a – по данным ЯМР ^1H ; ^b – для увеличения растворимости субстрата использовалась смесь растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMSO}$ (4:1).

Вне зависимости от истинной структуры переходного состояния, стягивание электронной плотности, обусловленное координацией кислоты Льюиса по α -гидроксикетону, увеличивает частичный положительный заряд на мигрирующем центре

16-С. Принято считать, что заместители в положении 16-С, способные стабилизировать этот положительный заряд в переходном состоянии, ускоряют *D*-гомо перегруппировку [345]. К примеру, 16β-метил- [346, 347] и 16β-фенилстероиды [329] перегруппировываются в более мягких условиях по сравнению с соответствующими незамещёнными производными. Аналогичная тенденция наблюдается для перегруппировки *para*-замещённых 16α-бензоилоксистероидов [347].

Мы полагаем, что неподелённая пара атома азота может стабилизировать соседний катионоидный центр, поэтому полная конверсия была достигнута для 16β-азидо и 16β-триазол-1-ил замещённых стероидов **32** и **37a** (табл. 15, № 5 и 6). Тем не менее, 16β-ацетоксистероид **43a** не претерпевал изомеризации при обработке ацетатом меди(II), вероятно, в силу более высокой электроотрицательности кислорода и электроноакцепторных свойств ацетильной группы (№ 8). Наличие фенилтио-группы приводило к значительному количеству продукта перегруппировки, при этом замена практически электронейтральной фенильной группы на сере (№ 9) на сильно электроноакцепторную циано-группу (№ 10) полностью подавила *D*-гомо перегруппировку. Таким образом, ацетат меди(II) можно рассматривать как достаточно слабую кислоту Льюиса, которая способна вызывать *D*-гомо перегруппировку только в «активированных» субстратах.

Таблица 16.
Эффект катализатора
в Cu(II)-катализируемой *D*-гомо перегруппировке.



№	Катализатор	Конверсия, % ^a
1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	50
2	Cu(OTf) ₂	19
3	CuCl ₂	<5
4	CuCl ₂ ·2H ₂ O	47
5	Cu(OAc) ₂	58

^a – по данным ЯМР ¹H.

Различные катализаторы на основе меди(II) были исследованы на примере перегруппировки фенилтиостероида **42b** (табл. 16). Как ни странно, при использовании более электрофильного трифлата меди(II) (№ 2) выход продукта снизился до 19 %.

Поскольку увеличение электрофильности меди должно способствовать перегруппировке через переходное состояние **TS2**, этот вариант механизма представляется маловероятным. В тех же условиях безводный CuCl_2 (№ 3) привёл к образованию продукта перегруппировки лишь в следовых количествах, в то время как 47 % *D*-гомостероида образовалось при использовании соответствующего гидрата $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (№ 4). Напротив, безводный $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (№ 5) позволил достичь даже чуть большей конверсии исходного субстрата по сравнению с $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (58 % и 50 % соответственно).

Таким образом, кислородные лиганды оказывают весьма существенное влияние на каталитическую активность комплексов меди(II) в *D*-гомо перегруппировке. Полученные данные в большей степени согласуются со структурой переходного состояния **TS3**, в котором образование водородной связи между α -гидроксикетоном и лигандом, связанным с ионом меди(II), является неотъемлемой частью механизма. Тем не менее, нельзя отрицать и «классическое» переходное состояние **TS1**.

4. Экспериментальная часть

4.1. Реагенты и оборудование

Все работы, связанные с использованием чувствительных к кислороду и влаге воздуха соединений, проводились в атмосфере сухого аргона.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) ^1H и ^{13}C регистрировались при комнатной температуре на приборах «Bruker Avance 400» и «Agilent 400MR» (^1H 400 МГц, ^{13}C 100.6 МГц). Химические сдвиги приведены в δ -шкале и измерены в спектрах ЯМР ^1H относительно гексаметилдисилоксана ($\delta = 0.05$ м.д.), а в спектрах ЯМР ^{13}C – относительно растворителя.

ИК спектры регистрировались в виде таблеток KBr на спектрометре «IR 200» фирмы «ThermoNicolet» и в виде суспензии в вазелиновом масле на спектрометре «UR-2» фирмы «Carl Zeiss».

Спектры MALDI-TOF регистрировались на приборе «Bruker Daltonics UltraFlex» в матрице дитранола с использованием полиэтиленгликоля (ПЭГ 400 или ПЭГ 600) в качестве внутреннего стандарта.

Анализ элементного состава проводился на приборе «Elementar Vario MICRO cube».

Тонкослойная хроматография (ТСХ) осуществлялась на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ. Колоночная хроматография выполнялась с использованием силикагеля Macherey-Nagel 60 (0.040–0.063 мм).

Температуры плавления измеряли в блоке с открытым капилляром, приведены неисправленные значения.

Рентгеноструктурный анализ проводился на дифрактометре STOE STADIVARI с детектором Dectris PILATUS 100K.

Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили на хроматографе Knauer Smartline в системе ацетонитрил:вода с использованием неподвижной фазы Kromasil® 100-5C18.

Использованные растворители абсолютировались по стандартным методикам:

Тетрагидрофуран (Т.кип. 65 °С) и диоксан (Т.кип. 100–102 °С) выдерживали над щёлочью, последовательно перегоняли над щёлочью, затем над металлическим натрием с добавлением небольшого количества бензофенона в токе аргона, предварительно кипятили до появления синей окраски кетила бензофенона.

Триэтиламин (Т.кип. 89 °С) выдерживали над щёлочью, затем кипятили несколько часов над металлическим натрием, перегоняли.

Ацетонитрил (Т.кип. 80–81 °С) кипятили несколько часов над СаН₂, перегоняли.

Диметилсульфоксид (Т.кип. 72 °С/12 мм. рт. ст.) кипятили несколько часов над СаН₂ и перегоняли в вакууме.

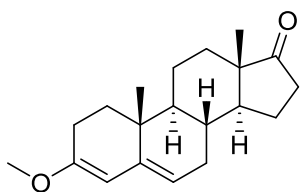
Ацетон (Т.кип. 56 °С) перегоняли над Р₂О₅.

Хлористый метилен (Т.кип. 40 °С) кипятили над Р₂О₅ и перегоняли.

Метанол (Т.кип. 65 °С) кипятили над метилатом магния и перегоняли.

4.2. Синтез иодстероидов

Синтез 3-метоксиандроста-3,5-диен-17-она (2)

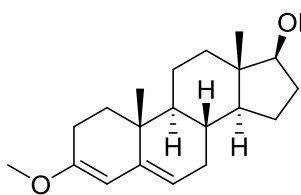


В трёхгорлую колбу вместимостью 1 л, снабжённую капельной воронкой и термометром, поместили 160 мл абсолютного метанола и 23.6 мл (0.215 моль) триметилортоформиата. При перемешивании в атмосфере аргона добавили 75.0 г (0.262 моль) андрост-4-ен-3,17-диона (1). К полученной суспензии в течение 45 мин при 18–20 °С и перемешивании прикапывали раствор 0.15 г (0.69 ммоль) сульфосалициловой кислоты в смеси 131 мл абсолютного метанола и 34 мл (0.314 моль) триметилортоформиата. Реакционную массу перемешивали 1 ч 15 мин при комнатной температуре, за это время наблюдалось полное растворение исходного вещества, а затем выпадение осадка продукта. После исчезновения исходного вещества (ТСХ в СН₂Сl₂) реакционную массу светло-сиреневого цвета охладили до 10–12 °С и добавили 56 мл абсолютного ацетона. Через 1 ч в реакционную смесь добавили 0.6 мл триэтиламина и выдержали 10 мин, затем при 0 °С прилили 390 мл 0.57 %-ного водного раствора NaOH. Выпавший осадок отфильтровали и промыли на фильтре сначала 75 мл 0.57 %-ного водного раствора NaOH, затем 75 мл 0.25 %-ного охлаждённого раствора триэтиламина в метаноле. Продукт сушили до постоянной массы в течение 6 ч при 40 °С на воздухе.

Выход 71.0 г (90 %). Белый порошок. Т.пл. 171–172 °С (лит. 169–173 °С [348]).

ЯМР ¹H (CDCl₃): 5.24 (м, 1H, 6-CH), 5.13 (д, J = 1.1 Гц, 1H, 4-CH), 3.56 (с, 3H, OCH₃), 2.45 (м, 1H), 2.35–2.22 (м, 2H), 2.14–1.20 (м, 13H), 1.07 (м, 1H), 0.98 (с, 3H, 19-CH₃), 0.90 (с, 3H, 18-CH₃).

Синтез 3-метоксиандроста-3,5-диен-17 β -ола (4) [349]

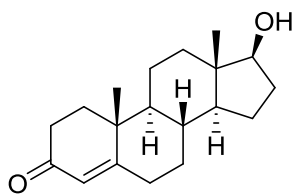


В одnogорлую колбу вместимостью 100 мл, снабжённую обратным холодильником, поместили 6.008 г (20.0 ммоль) 3-метоксиандроста-3,5-диен-17-она (2), 1.52 г (40.0 ммоль) NaBH_4 и 50 мл изопропанола. Полученную суспензию кипятили при перемешивании в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охладили до 5 °С, добавили 5 мл конц. соляной кислоты (**осторожно:** сильное выделение газа), разбавили водой и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , затем двумя порциями воды и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Полученный продукт без дополнительной очистки был использован на следующей стадии.

Выход 5.812 г (96 %). Белый порошок.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.22 (м, 1H, 6-CH), 5.12 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, 4-CH), 3.64 (м, 1H, 17-CHОН), 3.56 (с, 3H, OCH_3), 2.28 (м, 1H), 2.19–2.01 (м, 3H), 1.87–1.78 (м, 2H), 1.72–0.91 (м, 12H), 0.97 (с, 3H, 19- CH_3), 0.77 (с, 3H, 18- CH_3).

Синтез 17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-она (5)



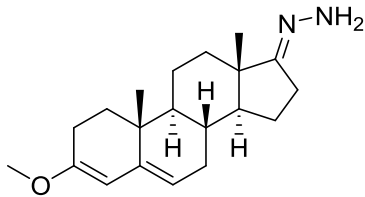
В одnogорлую колбу вместимостью 50 мл поместили 3.563 г (11.8 ммоль) 3-метоксиандроста-3,5-диен-17 β -ола (4), 10 мл метанола и 1 мл конц. бромоводородной кислоты. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , затем двумя порциями воды и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Полученный продукт без дополнительной очистки был использован на следующей стадии. Данные ЯМР соответствуют литературным [350].

Выход 3.391 г (100 %). Белый порошок.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.72 (с, 1H, 4-CH), 3.63 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H, 17-CHОН), 2.47–2.22 (м, 4H), 2.12–1.98 (м, 2H), 1.90–1.79 (м, 3H), 1.74–1.23 (м, 7H), 1.18 (с, 3H, 19- CH_3), 1.13–0.87 (м, 4H), 0.78 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.6 (C=O), 171.3 (5-C), 123.8 (4-CH), 81.5 (17-CHОН), 53.8, 50.4, 42.7 (четв.), 38.6 (четв.), 36.4, 35.64, 35.58, 33.9, 32.7, 31.5, 30.3, 23.3, 20.6, 17.3, 11.0.

Синтез гидразона 3-метоксиандроста-3,5-диен-17-она (6) [15]



В одnogорлую колбу вместимостью 250 мл, снабжённую обратным холодильником, поместили 15.00 г (49.9 ммоль) 3-метоксиандроста-3,5-диен-17-она (2), 104 мл этанола, 25 мл триэтиламина и 28.5 мл (0.586 моль) гидразингидрата.

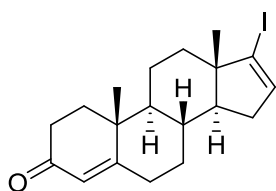
Полученную смесь кипятили при перемешивании в течение 2 ч. При этом образовался прозрачный раствор. Окончание реакции контролировали методом ТСХ в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Et}_2\text{O} = 4:1$. Раствор охладили до комнатной температуры и упарили при пониженном давлении до половинного объёма. Остаток перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли тремя порциями воды и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Полученное вещество без дополнительной очистки использовали на следующей стадии.

Выход 15.49 г (99 %). Белый порошок. Т.пл. 133–134 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.22 (м, 1H, 6-CH), 5.12 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, 4-CH), 4.75 (уш. с, 2H, NH_2), 3.56 (с, 3H, OCH_3), 2.34–2.03 (м, 5H), 1.95–1.64 (м, 6H), 1.54–1.02 (м, 6H), 0.98 (с, 3H, 19- CH_3), 0.88 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 165.9 ($\text{C}=\text{NNH}_2$), 155.4 (3- COMe), 141.0 (5-C), 117.7 (6-CH), 98.4 (4-CH), 54.3, 54.1, 48.6, 43.9 (четв.), 35.3 (четв.), 34.1, 33.7, 31.2, 25.2, 24.4, 23.3, 20.8, 18.9, 16.9.

Синтез 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7)



В одnogорлую колбу вместимостью 500 мл поместили 15.49 г (49.3 ммоль) гидразона 3-метоксиандроста-3,5-диен-17-она (6), 300 мл абсолютного диоксана, 66 мл триэтиламина и при

интенсивном перемешивании добавили небольшими порциями 25.3 г (99.7 ммоль) иода. В ходе реакции наблюдалось выделение газа. После окончания добавления иода реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавили водный раствор Na_2SO_3 для восстановления избытка иода. Перемешивание продолжали в течение 10 мин, после чего смесь перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли тремя порциями воды и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. К остатку добавили 130 мл этанола, 1.05 мл конц. соляной кислоты и перемешивали при кипячении в течение 2.5 ч. Окончание реакции контролировали методом ТСХ в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH} = 50:1$. Затем смесь перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , затем двумя

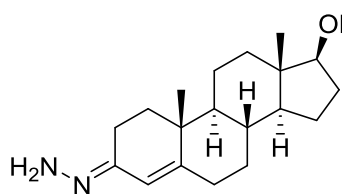
порциями воды и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при $45\text{ }^\circ\text{C}$ и пониженном давлении. Остаток тёмного цвета элюировали на силикагеле (элюент – $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Et}_2\text{O} = 20:1$). Продукт после упаривания элюата перекристаллизовали из метанола.

Выход 13.27 г (68 %). Жёлтые игольчатые кристаллы. Т.пл. $169\text{ }^\circ\text{C}$ (лит. $165\text{--}168\text{ }^\circ\text{C}$ [266]).

ЯМР ^1H (CDCl_3): 6.12 (дд, $J = 3.1, 1.6$ Гц, 1H, 16-CH), 5.73 (м, 1H, 4-CH), 2.49–2.25 (м, 4H), 2.16 (ддд, $J = 14.9, 6.6, 3.3$ Гц, 1H), 2.05–1.93 (м, 2H), 1.87 (м, 1H), 1.81–1.60 (м, 4H), 1.56–1.41 (м, 2H), 1.29–0.94 (м, 3H), 1.20 (с, 3H, 19- CH_3), 0.77 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.3 (C=O), 170.6 (5-C), 137.4 (16-CH), 124.0 (4-CH), 112.1 (17-CI), 54.0, 53.9, 49.8 (четв.), 38.6 (четв.), 35.9, 35.5, 34.6, 33.9, 33.6, 32.6, 31.3, 20.7, 17.1, 15.2.

Синтез гидразона 17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-она (8)



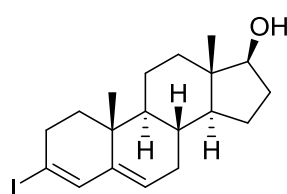
Вещество получено по методике, использованной для синтеза гидразона 3-метоксиандроста-3,5-диен-17-она (6), из 3.391 г (11.8 ммоль) 17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-она (5) и 6.7 мл (0.14 моль) гидразингидрата. Полученный продукт без дополнительной очистки был использован на следующей стадии.

Выход 3.520 г (99 %). Белый порошок. Т.пл. $116\text{--}118\text{ }^\circ\text{C}$ (лит. $117\text{--}118\text{ }^\circ\text{C}$ [351]).

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.75 (уш. с, 1H, 4-CH), 5.02 (уш. с, 2H, NH_2), 3.61 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H, 17- CHON), 2.55 (м, 1H), 2.42–0.71 (м, 19H), 1.04 (с, 3H, 19- CH_3), 0.76 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 151.7 (3- или 5-C), 150.8 (3- или 5-C), 121.0 (4-CH), 81.5 (17- CHON), 53.7, 50.6, 42.7 (четв.), 37.5 (четв.), 36.5, 35.8, 34.8, 32.0, 31.7, 30.3, 23.3, 21.0, 18.8, 17.8, 11.0.

Синтез 3-иодандроста-3,5-диен-17 β -ола (9)



В одnogорлую колбу вместимостью 250 мл поместили 3.520 г (11.6 ммоль) гидразона 17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-она (8), 81 мл абсолютного диоксана, 18 мл триэтиламина и при интенсивном перемешивании добавили небольшими порциями 6.9 г (27 ммоль) иода. В ходе реакции наблюдалось выделение газа. После окончания добавления иода реакцию массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавили водный раствор Na_2SO_3 для восстановления избытка иода. Перемешивание продолжали в течение 10 мин, после чего смесь перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли тремя порциями воды и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при $45\text{ }^\circ\text{C}$ и пониженном давлении. Остаток тёмного цвета элюировали на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2).

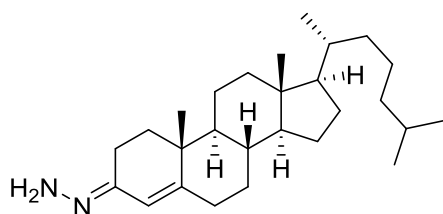
Полученный продукт растворили в 10 мл абсолютного CH_2Cl_2 , добавили 20 мг (2 мольн. %) трифторметансульфокислоты и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем добавили 1 мл триэтиламина и перемешивали 10 мин. Реакционную смесь перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли водой и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Остаток перекристаллизовали из метанола.

Выход 2.60 г (56 %). Светло-жёлтые кристаллы. Т.пл. 154–155 °С (лит. 155–157 °С [14]).

ЯМР ^1H (CDCl_3): 6.54 (уш. с, 1H, 4-CH), 5.35 (м, 1H, 6-CH), 3.64 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17- CHOH), 2.70–2.53 (м, 2H), 2.22–2.00 (м, 2H), 1.83 (м, 1H), 1.74–1.22 (м, 10H), 1.15–0.91 (м, 3H), 0.96 (с, 3H, 19- CH_3), 0.76 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 142.3 (5-C), 139.2 (4-CH), 124.3 (6-CH), 94.9 (3-C), 81.8 (17- CHOH), 51.4, 48.2, 42.9 (четв.), 37.2, 36.4, 36.3, 34.3 (четв.), 31.6, 31.1, 30.5, 23.3, 20.6, 18.9, 11.0.

Синтез гидразона холест-4-ен-3-она (12) [352]



Вещество получено по методике, использованной для синтеза гидразона 3-метоксиандроста-3,5-диен-17-она (6), из 2.070 г (5.20 ммоль) холест-4-ен-3-она (11) и 2.0 мл (42 ммоль) гидразингидрата. Полученный продукт без дополнительной очистки был использован на следующей стадии.

Выход 2.070 г (100 %). Белый порошок. Т.пл. 242–244 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.73 (уш. с, 1H, 4-CH), 4.99 (уш. с, 2H, NH_2), 2.59–2.49 (м, 2H), 2.38–2.12 (м, 3H), 2.05–0.76 (м, 23H), 1.03 (с, 3H, 19- CH_3), 0.89 (д, $J = 6.3$ Гц, 3H, 21- CH_3), 0.850 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.846 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.68 (с, 3H, 18- CH_3).

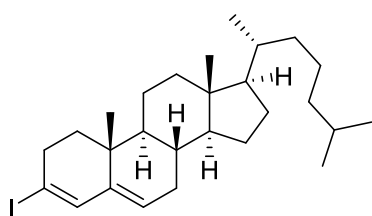
ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 152.1 (3- или 5-C), 150.9 (3- или 5-C), 121.0 (4-CH), 56.2, 56.1, 53.7, 42.4 (четв.), 39.8, 39.5, 37.5 (четв.), 36.1, 35.9, 35.8, 34.8, 32.2 (2C), 28.2, 28.0, 24.2, 23.8, 22.8, 22.6, 21.5, 18.9, 18.7, 17.8, 12.0.

Синтез 3-иодхолеста-3,5-диена (13)

Вещество получено по методике, использованной для синтеза 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9), из 2.000 г (5.19 ммоль) гидразона холест-4-ен-3-она (12) и 2.667 г (10.5 ммоль) иода. Элюент – петролейный эфир.

Выход 1.085 г (42 %). Светло-коричневый порошок. Т.пл. 86–88 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 6.53 (уш. с, 1H, 4-CH), 5.35 (м, 1H, 6-CH), 2.70–2.52 (м, 2H), 2.13 (м, 1H), 2.00 (м, 1H), 1.82 (м, 1H), 1.72–0.62 (м, 21H), 0.94 (с, 3H, 19- CH_3), 0.90 (д, $J = 6.4$ Гц,



3H, 21-CH₃), 0.850 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.847 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.68 (с, 3H, ¹⁸CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 142.3 (5-C), 139.3 (4-CH), 124.8 (6-CH), 94.8 (3-CI), 56.8, 56.1, 48.0, 42.4 (четв.), 39.6, 39.5, 37.3, 36.3, 36.2, 35.8, 34.2 (четв.), 31.6 (2C), 28.2, 28.0, 24.1, 23.8,

22.8, 22.6, 21.0, 18.9, 18.7, 11.9.

Найдено: С 65.52 %; Н 8.63 %; C₂₇H₄₃I. Вычислено: С 65.57 %; Н 8.76 %.

4.3. Кросс-сочетание иодстероидов с терминальными ацетиленами

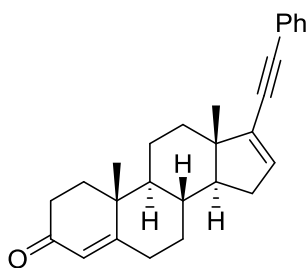
В герметично закрывающийся стеклянный сосуд в атмосфере аргона поместили 0.15 ммоль иодстероида, 2.9 мг (15 мкмоль, 10 мол. %) CuI, 7.9 мг (30 мкмоль, 20 мол. %) трифенилфосфина, 41.5 мг (0.3 ммоль) безводного K₂CO₃, 0.5 мл диметилсульфоксида, 0.18 ммоль терминального ацетилена и 2.2 мкл (15 мкмоль, 10 мол. %) N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамина (TMEDA). Реакционную массу перемешивали при температуре 100 °С в течение 4–48 ч. Затем сосуд охладили до комнатной температуры, содержимое перенесли в делительную воронку и экстрагировали 25 мл CH₂Cl₂. Экстракт промыли водой (4 × 25 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Выделение продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

4.4. Медь-катализируемая циклизация *o*-этиниланилинов

В герметично закрывающийся стеклянный сосуд в атмосфере аргона поместили 0.15 ммоль стероидного *o*-этиниланилина, 5.7 мг (30 мкмоль, 20 мол. %) CuI, 0.5 мл диметилформамида. Реакционную массу перемешивали при температуре 100 °С в течение 24 ч. Затем сосуд охладили до комнатной температуры, содержимое перенесли в делительную воронку и экстрагировали 25 мл CH₂Cl₂. Экстракт промыли водой (4 × 25 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Выделение продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

17-(фенилэтинил)андроста-4,16-диен-3-он (14a):

Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 19.8 мкл (0.18 ммоль) фенилацетилена без добавления TMEDA; нагревание 4 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 100:1.



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 35.4 мкл (0.18 ммоль) (триметилсилил)фенил-ацетилена; нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 100:1.

Выход 55.8 мг (100 %). Светло-коричневый порошок. Т.пл. 209–210 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.44–7.39 [м, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.32–7.23 [м, 3H, 3,4,5-CH(Ph)], 6.07 (м, 1H, 16-CH), 5.72 (с, 1H, 4-CH), 2.48–2.20 (м, 5H), 2.11–1.36 (м, 10H), 1.20 (с, 3H, 19- CH_3), 1.18–0.97 (м, 2H), 0.94 (с, 3H, 18- CH_3).

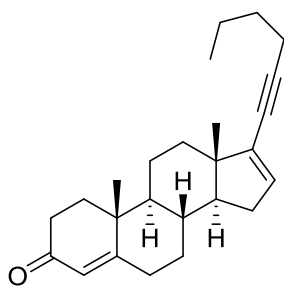
ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.3 [C(3)=O], 170.8 (5-C), 137.0 (17-C), 135.5 (16-CH), 131.5 [2C, 2,6-CH(Ph)], 128.2 [2C, 3,5-CH(Ph)], 127.9 [4-CH(Ph)], 123.9 (4-CH), 123.5 [1-C(Ph)], 92.9 (C≡C), 84.8 (C≡C), 55.4, 54.1, 47.9 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.33, 34.30, 33.9, 32.7, 32.0, 31.7, 20.8, 17.2, 16.2.

ИК (ν , cm^{-1}): 2195 (C≡C), 1668 (C=O), 760 (Ph).

MALDI-TOF (дитранол): 371.2373 [M+H]⁺. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{O}$: 371.2375.

Найдено: C 87.12 %; H 8.07 %; $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}$. Вычислено: C 87.52 %; H 8.16 %.

17-гекс-1-ин-1-иландроста-4,16-диен-3-он (14b):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 20.7 мкл (0.18 ммоль) гекс-1-ина; нагревание 17 ч; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 100:1.

Выход 45.1 мг (86 %). Светло-жёлтое масло.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.86 (м, 1H, 16-CH), 5.72 (с, 1H, 4-CH), 2.47–2.24 (м, 6H), 2.17 (ддд, $J = 15.9, 6.6, 3.5$ Гц, 1H), 2.04–1.93 (м, 2H), 1.89–1.80 (м, 2H), 1.78–1.22 (м, 10H), 1.20 (с, 3H, 19- CH_3), 1.16–0.95 (м, 2H), 0.91 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH_2CH_3), 0.86 (с, 3H, 18- CH_3).

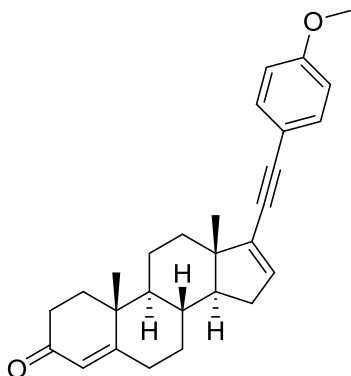
ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.4 [C(3)=O], 171.1 (5-C), 137.6 (17-C), 133.3 (16-CH), 123.9 (4-CH), 93.9 (C≡C), 75.6 (C≡C), 55.3, 54.1, 47.6 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.33, 34.26, 33.9, 32.7, 31.74, 31.68, 30.9, 21.8, 20.8, 19.2, 17.2, 16.0, 13.6 (CH_2CH_3).

MALDI-TOF (дитранол): 351.2697 [M+H]⁺. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}$: 351.2688.

17-[(4-метоксифенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-он (14c):

Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 23.3 мкл (0.18 ммоль) (4-метоксифенил)-ацетилена; нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 100:1.

Выход 44.8 мг (75 %). Белый порошок. Т.пл. 221–223 °С.

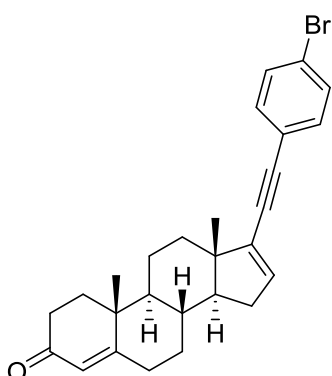


ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.36 [д, $J = 8.6$ Гц, 2H, 2,6-CH(Ar)], 6.82 [д, $J = 8.6$ Гц, 2H, 3,5-CH(Ar)], 6.03 (м, 1H, 16-CH), 5.73 (с, 1H, 4-CH), 3.79 (с, 3H, CH_3O), 2.48–2.20 (м, 5H), 2.11–1.35 (м, 10H), 1.21 (с, 3H, 19- CH_3), 1.18–0.98 (м, 2H), 0.93 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.4 [C(3)=O], 171.0 (5-C), 159.4 [4-C(Ar)], 137.2 (17-C), 134.7 (16-CH), 132.9 [2C, 2,6-CH(Ar)], 123.9 (4-CH), 115.6 [1-C(Ar)], 113.8 [2C, 3,5-CH(Ar)], 92.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 83.4 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 55.4, 55.2 (CH_3O), 54.1, 47.9 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.3 (2C), 33.9, 32.7, 32.0, 31.7, 20.8, 17.2, 16.2.

MALDI-TOF (дитранол): 401.2482 [M+H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{O}_2$: 401.2481.

17-[(4-бромфенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-он (14d):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 32.6 мг (0.18 ммоль) (4-бромфенил)ацетилен; нагревание 17 ч; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 100:1.

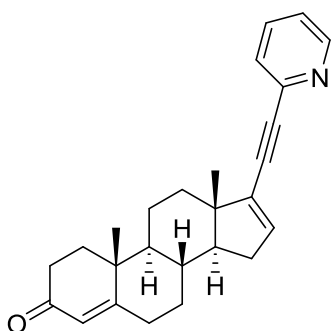
Выход 67.0 мг (99 %). Белый порошок. Т.пл. 219–222 °С (с разл.).

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.44–7.40 [м, 2H, CH(Ar)], 7.30–7.26 [м, 2H, CH(Ar)], 6.10 (дд, $J = 3.0, 2.0$ Гц, 1H, 16-CH), 5.73 (с, 1H, 4-CH), 2.48–2.21 (м, 5H), 2.11–1.37 (м, 10H), 1.21 (с, 3H, 19- CH_3), 1.19–0.97 (м, 2H), 0.93 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.4 [C(3)=O], 170.8 (5-C), 136.8 (17-C), 136.3 (16-CH), 132.9 [2C, CH(Ar)], 131.5 [2C, CH(Ar)], 124.0 (4-CH), 122.5 [1- или 4-C(Ar)], 122.1 [1- или 4-C(Ar)], 91.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 86.0 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 55.5, 54.1, 48.0 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.3 (2C), 33.9, 32.7, 32.1, 31.7, 20.8, 17.2, 16.3.

MALDI-TOF (дитранол): 449.1494 [M+H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrO}$: 449.1480.

17-(пиридин-2-илэтинил)андроста-4,16-диен-3-он (14g):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 18.6 мг (0.18 ммоль) 2-этинилпиридина; нагревание 20 ч; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 2:1.

Выход 47.2 мг (85 %). Белый порошок. Т.пл. 204–205 °С.

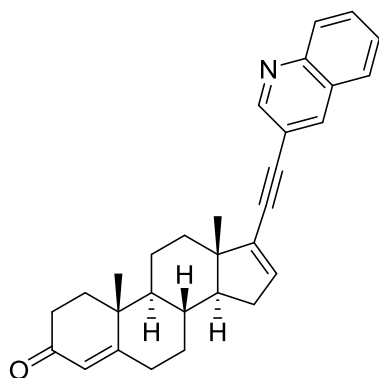
ЯМР ^1H (CDCl_3): 8.57 [д, $J = 4.6$ Гц, 1H, 6-CH(пиридин)], 7.62 [тд, $J = 7.7, 1.8$ Гц, 1H, 4-CH(пиридин)], 7.41 [д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 3-CH(пиридин)], 7.18 [дд, $J = 7.7, 4.6$ Гц, 1H, 5-

CH(пиридин)], 6.22 (м, 1H, 16-CH), 5.73 (с, 1H, 4-CH), 2.49–2.23 (м, 5H), 2.14–1.39 (м, 10H), 1.21 (с, 3H, 19-CH₃), 1.19–0.98 (м, 2H), 0.96 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 199.3 [C(3)=O], 170.8 (5-C), 150.0 [6-CH(пиридин)], 143.7 [2-C(пиридин)], 138.1 [16-CH или 6-CH(пиридин)], 136.3 (17-C), 135.9 [16-CH или 6-CH(пиридин)], 127.1 [3-CH(пиридин)], 124.0 (4-CH), 122.4 [5-CH(пиридин)], 92.2 (C≡C), 84.9 (C≡C), 55.5, 54.1, 48.1 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.33, 34.27, 33.9, 32.7, 32.2, 31.7, 20.7, 17.2, 16.2.

MALDI-TOF (дитранол): 372.2318 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₆H₃₀NO: 372.2327.

17-(хинолин-3-илэтинил)андроста-4,16-диен-3-он (14h):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 27.6 мг (0.18 ммоль) 3-этинилхинолина; нагревание 24 ч; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 2:1.

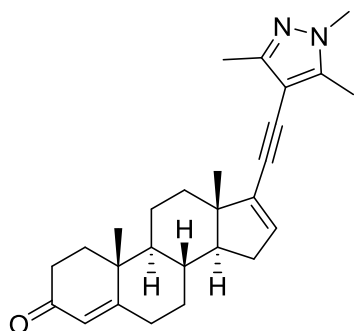
Выход 55.1 мг (87 %). Белый порошок. Т.пл. 170–173 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 8.90 [уш. с, 1H, 2-CH(хинолин)], 8.20 [с, 1H, 4-CH(хинолин)], 8.07 [д, J = 7.8 Гц, 1H, 5- или 8-CH(хинолин)], 7.76 [д, J = 7.8 Гц, 1H, 5- или 8-CH(хинолин)], 7.70 [т, J = 7.8 Гц, 1H, 6- или 7-CH(хинолин)], 7.54 [т, J = 7.8 Гц, 1H, 6- или 7-CH(хинолин)], 6.19 (м, 1H, 16-CH), 5.74 (с, 1H, 4-CH), 2.49–2.25 (м, 5H), 2.16–1.40 (м, 10H), 1.22 (с, 3H, 19-CH₃), 1.20–1.00 (м, 2H), 0.98 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 199.3 [C(3)=O], 170.7 (5-C), 152.2 [2-CH(хинолин)], 146.7 [8a-C(хинолин)], 137.9 [16-CH или 4-CH(хинолин)], 137.2 [16-CH или 4-CH(хинолин)], 136.6 (17-C), 129.9, 129.4, 127.5, 127.2 [2C, CH(хинолин) + 4a-C(хинолин)], 124.0 (4-CH), 117.7 [3-C(хинолин)], 90.2 (C≡C), 88.2 (C≡C), 55.5, 54.1, 48.1 (четв.), 38.7 (четв.), 35.6, 34.4 (2C), 33.9, 32.7, 32.2, 31.8, 20.8, 17.2, 16.3.

MALDI-TOF (дитранол): 422.2486 [M+H]⁺. Вычислено для C₃₀H₃₂NO: 422.2484.

17-[(1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)этинил]андроста-4,16-диен-3-он (14i):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 24.2 мг (0.18 ммоль) 4-этинил-1,3,5-триметил-1H-пиразола; нагревание 24 ч; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 1:1.

Выход 51.7 мг (86 %). Белый порошок. Т.пл. 190–193 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 5.95 (м, 1H, 16-CH), 5.72 (с, 1H, 4-CH), 3.68 (с, 3H, CH₃N), 2.48–2.18 (м, 5H), 2.26 [с, 3H,

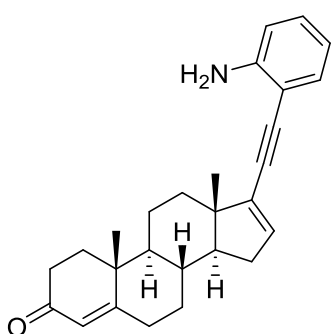
$\text{CH}_3\text{C}(\text{пиразол})$], 2.23 [с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{пиразол})$], 2.09–1.35 (м, 10H), 1.21 (с, 3H, 19- CH_3), 1.18–0.96 (м, 2H), 0.93 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.3 [C(3)=O], 170.9 (5-C), 149.2 [3-C(пиразол)], 141.4 [5-C(пиразол)], 137.4 (17-C), 133.1 (16-CH), 123.9 (4-CH), 102.0 [4-C(пиразол)], 87.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 84.9 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 55.4, 54.1, 47.8 (четв.), 38.7 (четв.), 36.0 (CH_3N), 35.5, 34.3 (2C), 33.9, 32.7, 31.9, 31.7, 20.8, 17.1, 16.2, 12.3 [$\text{CH}_3\text{C}(\text{пиразол})$], 10.4 [$\text{CH}_3\text{C}(\text{пиразол})$].

MALDI-TOF (дитранол): 403.2757 [M+H]⁺. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$: 403.2749.

Найдено: С 80.26 %; Н 8.65 %; N 6.71 %; $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: С 80.55 %; Н 8.51 %; N 6.96 %.

17-[(2-аминофенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-он (14j):



Синтезировано из 118.8 мг (0.30 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 41.0 мкл (0.36 ммоль) 2-этиниланилина; нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 200:1.

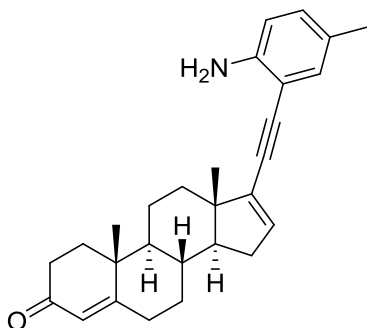
Выход 108.3 мг (94 %). Белый порошок. Т.пл. 217–219 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.27 [дд, $J = 7.6, 1.1$ Гц, 1H, 6-CH(Ar)], 7.13–7.06 [м, 1H, 4-CH(Ar)], 6.74–6.65 [м, 2H, 3- и 5-CH(Ar)], 6.07 (дд, $J = 2.8, 2.0$ Гц, 1H, 16-CH), 5.73 (с, 1H, 4-CH), 4.36 (уш. с, 2H, NH_2), 2.49–2.21 (м, 5H), 2.13–1.38 (м, 10H), 1.21 (с, 3H, 19- CH_3), 1.19–0.97 (м, 2H), 0.95 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.5 [C(3)=O], 171.0 (5-C), 147.4 [2-C(Ar)], 136.9 (17-C), 135.1 (16-CH), 132.0 [4- или 6-CH(Ar)], 129.4 [4- или 6-CH(Ar)], 124.0 (4-CH), 117.9 [3- или 5-CH(Ar)], 114.2 [3- или 5-CH(Ar)], 108.3 [1-C(Ar)], 90.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 89.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 55.4, 54.1, 47.9 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.4, 34.3, 33.9, 32.7, 32.1, 31.7, 20.8, 17.2, 16.3.

MALDI-TOF (дитранол): 386.2479 [M+H]⁺. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{NO}$: 386.2484.

17-[(2-амино-5-метилфенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-он (14k):



Синтезировано из 118.8 мг (0.30 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 47.2 мг (0.36 ммоль) 2-этинил-4-метиланилина; нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 200:1.

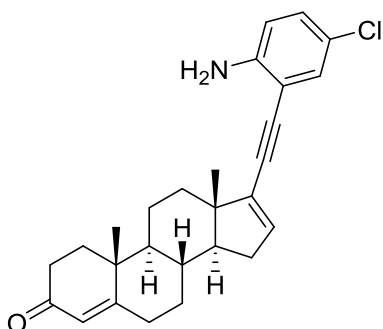
Выход 101.6 мг (85 %). Белый порошок. Т.пл. 160–163 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.07 [д, $J = 2.4$ Гц, 1H, 6-CH(Ar)], 6.89 [дд, $J = 8.2, 2.4$ Гц, 1H, 4-CH(Ar)], 6.59 [д, $J = 8.2$ Гц, 1H, 3-CH(Ar)], 6.03 (дд, $J = 3.1, 2.0$ Гц, 1H, 16-CH), 5.72 (с, 1H, 4-CH), 4.08 (уш. с, 2H, NH_2), 2.47–2.19 (м, 5H), 2.18 [с, 3H, $\text{CH}_3\text{C}(\text{Ar})$], 2.10–1.36 (м, 10H), 1.19 (с, 3H, 19- CH_3), 1.16–0.96 (м, 2H), 0.93 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.3 [C(3)=O], 170.9 (5-C), 145.1 [2-C(Ar)], 136.9 (17-C), 134.8 (16-CH), 132.0 [4- или 6-CH(Ar)], 130.2 [4- или 6-CH(Ar)], 127.0 [5-C(Ar)], 123.9 (4-CH), 114.3 [3-CH(Ar)], 108.2 [1-C(Ar)], 89.8 (C \equiv C), 89.5 (C \equiv C), 55.3, 54.0, 47.8 (четв.), 38.6 (четв.), 35.4, 34.4, 34.3, 33.9, 32.7, 32.0, 31.7, 20.8, 20.2 [$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}(\text{Ar})$], 17.1, 16.2.

MALDI-TOF (дитранол): 400.2632 [M+H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}$: 400.2640.

17-[(2-амино-5-хлорфенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-он (14l):



Синтезировано из 118.8 мг (0.30 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 54.6 мг (0.36 ммоль) 2-этинил-4-хлоранилина; нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 200:1.

Выход 113.0 мг (90 %). Белый порошок. Т.пл. 148–150 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.21 [д, $J = 2.5$ Гц, 1H, 6-CH(Ar)], 7.02 [дд, $J = 8.6, 2.5$ Гц, 1H, 4-CH(Ar)], 6.60 [д, $J = 8.6$ Гц, 1H, 3-CH(Ar)], 6.08 (дд, $J = 3.1, 2.0$ Гц, 1H, 16-CH), 5.72 (с, 1H, 4-CH), 4.23 (уш. с, 2H, NH_2), 2.47–2.21 (м, 5H), 2.12–1.36 (м, 10H), 1.20 (с, 3H, 19- CH_3), 1.17–0.96 (м, 2H), 0.93 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.4 [C(3)=O], 170.8 (5-C), 146.0 [2-C(Ar)], 136.5 (17-C), 136.0 (16-CH), 131.1 [4- или 6-CH(Ar)], 129.3 [4- или 6-CH(Ar)], 123.9 (4-CH), 122.0 [5-CCl(Ar)], 115.2 [3-CH(Ar)], 109.5 [1-C(Ar)], 91.1 (C \equiv C), 88.0 (C \equiv C), 55.4, 54.0, 47.9 (четв.), 38.6 (четв.), 35.4, 34.3, 34.2, 33.9, 32.6, 32.1, 31.6, 20.7, 17.1, 16.2.

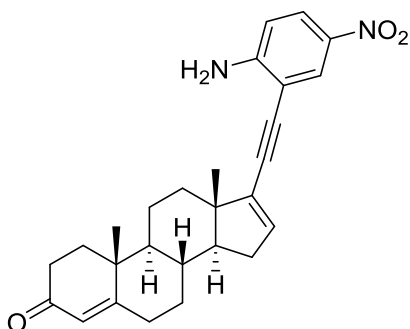
MALDI-TOF (дитранол): 420.2102 [M+H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{ClNO}$: 420.2094.

17-[(2-амино-5-нитрофенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-он (14m) и 17-(5-нитро-1H-индол-2-ил)андроста-4,16-диен-3-он (16d):

Синтезировано из 118.8 мг (0.30 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 58.4 мг (0.36 ммоль) 2-этинил-4-нитроанилина; нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1. Получена неразделимая смесь **14m** и **16d** в соотношении 46:54.

Выход 124.5 мг (96 %). Жёлтое масло.

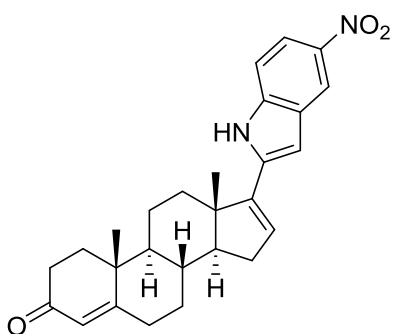
17-[(2-амино-5-нитрофенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-он (**14m**):



ЯМР ^1H (CDCl_3): 8.18 [д, $J = 2.6$ Гц, 1H, 6-CH(Ar)], 7.98 [дд, $J = 9.0, 2.6$ Гц, 1H, 4-CH(Ar)], 6.67 [д, $J = 9.0$ Гц, 1H, 3-CH(Ar)], 6.15 (дд, $J = 3.3, 2.0$ Гц, 1H, 16-CH), 5.74 (с, 1H, 4-CH), 5.04 (уш. с, 2H, NH_2), 2.50–2.25 (м, 5H), 2.15–1.38 (м, 10H), 1.22 (с, 3H, 19- CH_3), 1.17–0.98 (м, 2H), 0.95 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.6 [$\text{C}(3)=\text{O}$], 171.1 (5-C), 152.7 [$2-\text{C}(\text{Ar})$], 138.3 [$17-\text{C}$ или 5-C(Ar)], 137.2, 136.1 [$17-\text{C}$ или 5-C(Ar)], 128.5 [4- или 6- $\text{CH}(\text{Ar})$], 125.7 [4- или 6- $\text{CH}(\text{Ar})$], 123.9 (4- CH), 112.7 [3- $\text{CH}(\text{Ar})$], 107.5 [1- $\text{C}(\text{Ar})$], 91.8 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 86.8 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 55.4, 54.1, 48.0 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.4, 34.3, 33.9, 32.7, 32.2, 31.7, 20.8, 17.2, 16.3.

17-(5-нитро-1*H*-индол-2-ил)андроста-4,16-диен-3-он (**16d**):

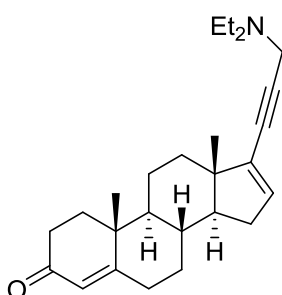


ЯМР ^1H (CDCl_3): 9.11 (уш. с, 1H, NH), 8.48 [д, $J = 2.2$ Гц, 1H, 4- $\text{CH}(\text{индол})$], 8.03 [дд, $J = 8.9$, 2.2 Гц, 1H, 6- $\text{CH}(\text{индол})$], 7.32 [д, $J = 8.9$ Гц, 1H, 7- $\text{CH}(\text{индол})$], 6.62 [д, $J = 1.1$ Гц, 1H, 3- $\text{CH}(\text{индол})$], 6.13 (дд, $J = 3.0$, 1.8 Гц, 1H, 16- CH), 5.74 (с, 1H, 4- CH), 2.51–2.25 (м, 6H), 2.16–1.38 (м, 9H), 1.24 (с, 3H, 19- CH_3), 1.17–0.98 (м, 2H), 1.08 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.7 [$\text{C}(3)=\text{O}$], 171.1 (5-C), 145.4 (четв.), 141.7 (четв.), 139.3 (четв.), 137.1 (четв.), 128.3 (четв.), 127.3, 123.9 (4- CH), 117.8, 117.4, 110.2 [7- $\text{CH}(\text{индол})$], 101.3 [3- $\text{CH}(\text{индол})$], 56.3, 54.0, 46.9 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 35.3, 33.9 (2C), 32.7, 31.7, 31.6, 20.9, 17.2, 16.6.

MALDI-TOF (дитранол): 431.2342 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$: 431.2335.

17-[3-(диэтиламино)проп-1-ин-1-ил]андроста-4,16-диен-3-он (14o):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (**7**) и 25.0 мкл (0.18 ммоль) диэтилпропаргиламина; нагревание 48 ч; элюент: CH_2Cl_2 – $\text{MeOH} = 20:1$.

Выход 38.8 мг (68 %). Жёлтое масло.

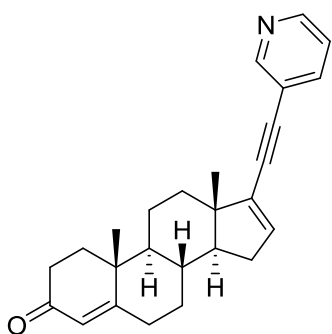
ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.93 (м, 1H, 16- CH), 5.73 (с, 1H, 4- CH), 3.60 (с, 2H, CH_2NEt_2), 2.55 [кв, $J = 7.2$ Гц, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2.47–2.25 (м, 4H), 2.20 (ддд, $J = 16.0$, 6.6, 3.4 Гц, 1H), 2.06–1.96 (м, 2H), 1.90–1.81 (м, 2H), 1.79–1.61 (м, 3H), 1.52 (квд, $J = 12.8$, 4.3 Гц, 1H), 1.42–1.31 (м, 2H), 1.20 (с, 3H, 19- CH_3), 1.17–0.95 (м, 2H), 1.08 [т, $J = 7.2$ Гц, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 0.88 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.4 [$\text{C}(3)=\text{O}$], 170.9 (5-C), 136.9 (17-C), 134.5 (16- CH), 123.9 (4- CH), 87.1 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 80.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 55.3, 54.1, 47.6 (четв.), 47.2 [2C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 41.2 (CH_2NEt_2), 38.7 (четв.), 35.5, 34.3 (2C), 33.9, 32.7, 31.8, 31.7, 20.8, 17.1, 16.1, 12.6 [2C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$].

MALDI-TOF (дитранол): 380.2970 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{NO}$: 380.2953.

17-(пиридин-3-илэтинил)андроста-4,16-диен-3-он (14p):

Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (**7**) и 34.2 мкл (0.18 ммоль) 3-[(триметилсилил)-этинил]пиридина; нагревание 24 ч; элюент: петролейный эфир– $\text{EtOAc} = 2:1$.



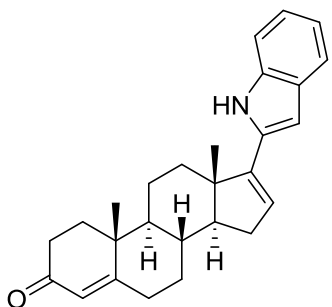
Выход 51.1 мг (92 %). Белый порошок. Т.пл. 214–215 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 8.66 [уш. с, 1H, 2-CH(пиридин)], 8.50 [уш. д, $J = 5.0$ Гц, 1H, 6-CH(пиридин)], 7.70 [д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 4-CH(пиридин)], 7.23 [дд, $J = 7.6, 5.0$ Гц, 1H, 5-CH(пиридин)], 6.15 (м, 1H, 16-CH), 5.73 (с, 1H, 4-CH), 2.49–2.23 (м, 5H), 2.15–1.38 (м, 10H), 1.22 (с, 3H, 19- CH_3), 1.19–0.98 (м, 2H), 0.95 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.3 [C(3)=O], 170.7 (5-C), 152.1 [2-CH(пиридин)], 148.2 [6-CH(пиридин)], 138.3 [16-CH или 4-CH(пиридин)], 137.1 [16-CH или 4-CH(пиридин)], 136.5 (17-C), 124.0 (4-CH), 122.9 [5-CH(пиридин)], 120.7 [3-C(пиридин)], 89.4 (C≡C), 88.2 (C≡C), 55.4, 54.1, 48.0 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.32, 34.28, 33.9, 32.7, 32.2, 31.7, 20.8, 17.2, 16.2.

MALDI-TOF (дитранол): 372.2330 [M+H]⁺. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}$: 372.2327.

17-1H-индол-2-иландроста-4,16-диен-3-он (16a):



Синтезировано из 57.8 мг (0.15 ммоль) 17-[(2-аминофенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-она (**14j**); нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 100:1.

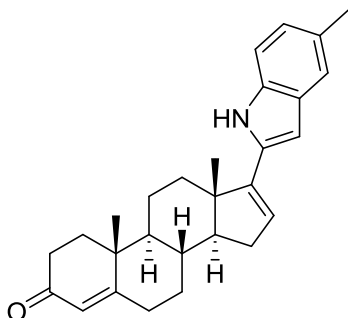
Выход 52.2 мг (90 %). Белый порошок. Т.пл. 195–198 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 8.88 (уш. с, 1H, NH), 7.52 [д, $J = 7.7$ Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.31–7.27 [м, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.13–7.07 [м, 1H, 5- или 6-CH(индол)], 7.05–6.99 [м, 1H, 5- или 6-CH(индол)], 6.48 [д, $J = 1.5$ Гц, 1H, 3-CH(индол)], 6.01 (дд, $J = 3.0, 1.9$ Гц, 1H, 16-CH), 5.73 (с, 1H, 4-CH), 2.48–2.23 (м, 6H), 2.11–1.48 (м, 9H), 1.21 (с, 3H, 19- CH_3), 1.17–0.97 (м, 2H), 1.06 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.5 [C(3)=O], 171.2 (5-C), 146.1 (четв.), 136.1 (четв.), 133.8 (четв.), 128.7 [3a-C(индол)], 124.7, 123.7, 121.8, 120.1, 119.4, 110.3 [7-CH(индол)], 99.5 [3-CH(индол)], 56.1, 53.8, 46.7 (четв.), 38.5 (четв.), 35.30, 35.28, 33.8 (2C), 32.6, 31.6, 31.3, 20.8, 17.0, 16.5.

MALDI-TOF (дитранол): 385.2397 [M]⁺. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}$: 385.2406.

17-(5-метил-1H-индол-2-ил)андроста-4,16-диен-3-он (16b):



Синтезировано из 59.9 мг (0.15 ммоль) 17-[(2-амино-5-метилфенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-она (**14k**); нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 100:1.

Выход 44.3 мг (74 %). Желтоватое масло.

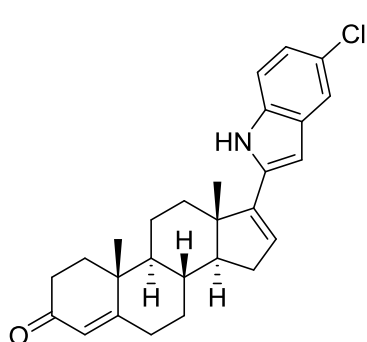
ЯМР ^1H (CDCl_3): 8.08 (уш. с, 1H, NH), 7.31 [с, 1H, 4-CH(индол)], 7.17 [д, $J = 7.9$ Гц, 1H, 6- или 7-CH(индол)], 6.94

[д, $J = 7.9$ Гц, 1Н, 6- или 7-СН(индол)], 6.41 [с, 1Н, 3-СН(индол)], 5.91 (м, 1Н, 16-СН), 5.73 (с, 1Н, 4-СН), 2.51–2.19 (м, 6Н), 2.39 [с, 3Н, СН₃С(индол)], 2.11–1.46 (м, 9Н), 1.21 (с, 3Н, 19-СН₃), 1.17–0.96 (м, 2Н), 1.05 (с, 3Н, 18-СН₃).

ЯМР ¹³С (CDCl₃): 199.6 [C(3)=O], 171.1 (5-С), 146.4 (четв.), 134.4 (четв.), 133.9 (четв.), 129.1 [3а- или 5-С(индол)], 128.9 [3а- или 5-С(индол)], 124.3, 123.9, 123.8, 120.0, 110.0 [7-СН(индол)], 99.6 [3-СН(индол)], 56.2, 54.0, 46.9 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 35.4, 34.0, 33.9, 32.7, 31.7, 31.4, 21.4 [СН₃С(индол)], 21.0, 17.2, 16.6.

MALDI-TOF (дитранол): 400.2651 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₈H₃₄NO: 400.2640.

17-(5-хлор-1H-индол-2-ил)андроста-4,16-диен-3-он (16с):



Синтезировано из 63.0 мг (0.15 ммоль) 17-[(2-амино-5-хлорфенил)этинил]андроста-4,16-диен-3-она (**14**); нагревание 24 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 100:1.

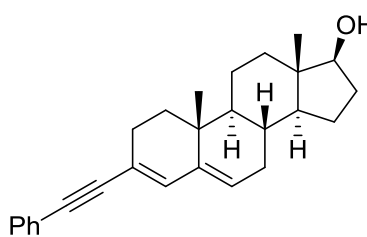
Выход 54.2 мг (86 %). Желтоватое масло.

ЯМР ¹Н (CDCl₃–DMSO-d⁶): 10.10 (уш. с, 1Н, NH), 7.44 [д, $J = 2.0$ Гц, 1Н, 4-СН(индол)], 7.24 [д, $J = 8.5$ Гц, 1Н, 7-СН(индол)], 7.01 [дд, $J = 8.5, 2.0$ Гц, 1Н, 6-СН(индол)], 6.39 [д, $J = 1.5$ Гц, 1Н, 3-СН(индол)], 6.16 (дд, $J = 3.1, 2.0$ Гц, 1Н, 16-СН), 5.71 (с, 1Н, 4-СН), 2.51–2.22 (м, 6Н), 2.12–1.98 (м, 2Н), 1.94–1.86 (м, 1Н), 1.81 (квд, $J = 11.1, 3.2$ Гц, 1Н), 1.74–1.47 (м, 5Н), 1.23 (с, 3Н, 19-СН₃), 1.20–0.97 (м, 2Н), 1.05 (с, 3Н, 18-СН₃).

ЯМР ¹³С (CDCl₃–DMSO-d⁶): 198.8 [C(3)=O], 170.7 (5-С), 145.5 (четв.), 135.2 (четв.), 134.5 (четв.), 129.4 [3а-С(индол)], 125.6, 124.0 [5-С(индол)], 123.3, 121.2, 118.8, 111.2 [7-СН(индол)], 98.2 [3-СН(индол)], 55.8, 53.4, 46.3 (четв.), 38.2 (четв.), 35.0, 34.9, 33.44, 33.41, 32.2, 31.2, 31.0, 20.5, 16.7, 16.1.

MALDI-TOF (дитранол): 419.2028 [M]⁺. Вычислено для C₂₇H₃₀ClNO: 419.2016.

3-(фенилэтинил)андроста-3,5-диен-17β-ол (17а):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 19.8 мкл (0.18 ммоль) фенилацетилена без добавления TMEDA; нагревание 14 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 100:1.

Выход 55.8 мг (100 %). Белый порошок. Т.пл. 192–193 °С.

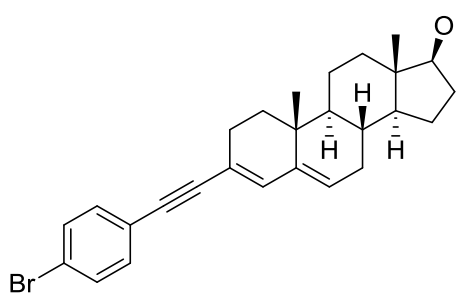
ЯМР ¹Н (CDCl₃): 7.44–7.38 [м, 2Н, 2,6-СН(Ph)], 7.32–7.22 [м, 3Н, 3,4,5-СН(Ph)], 6.36 (с, 1Н, 4-СН), 5.52 (м, 1Н, 6-СН), 3.64 (т, $J = 8.4$ Гц, 1Н, 17-СНОН), 2.45–2.16 (м, 3Н), 2.06 (м, 1Н), 1.89–1.79 (м, 2Н), 1.75–1.55 (м, 4Н), 1.50–0.92 (м, 8Н), 0.97 (с, 3Н, 19-СН₃), 0.77 (с, 3Н, 18-СН₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 141.4 (5-C), 135.5 (4-CH), 131.4 [2C, 2,6-CH(Ph)], 128.2 [2C, 3,5-CH(Ph)], 127.8 [4-CH(Ph)], 126.1 (6-CH), 123.7 [1-C(Ph)], 117.2 (3-C), 91.5 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 89.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 81.8 (17-CHОН), 51.4, 48.2, 42.8 (четв.), 36.5, 34.6 (четв.), 33.6, 31.8, 31.6, 30.5, 27.0, 23.3, 20.6, 19.1, 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 372.2446 $[\text{M}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}$: 372.2453.

Найдено: С 87.27 %; Н 8.66 %; $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}$. Вычислено: С 87.05 %; Н 8.66 %.

3-[(4-бромфенил)этинил]андроста-3,5-диен-17 β -ол (17b):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17 β -ола (**9**) и 32.6 мг (0.18 ммоль) (4-бромфенил)ацетилена; нагревание 17 ч; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 100:1.

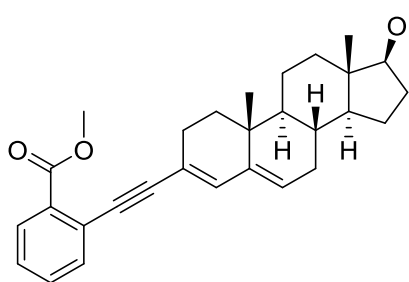
Выход 66.4 мг (98 %). Белый порошок. Т.пл. 109–113 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.44–7.38 [м, 2H, CH(Ar)], 7.29–7.23 [м, 2H, CH(Ar)], 6.36 (с, 1H, 4-CH), 5.53 (м, 1H, 6-CH), 3.64 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17-CHОН), 2.45–2.17 (м, 3H), 2.06 (м, 1H), 1.90–1.79 (м, 2H), 1.76–0.93 (м, 12H), 0.96 (с, 3H, 19- CH_3), 0.77 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 141.4 (5-C), 135.9 (4-CH), 132.8 [2C, CH(Ar)], 131.5 [2C, CH(Ar)], 126.5 (6-CH), 122.7 [1- или 4-C(Ar)], 121.9 [1- или 4-C(Ar)], 116.9 (3-C), 92.7 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 88.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 81.8 (17-CHОН), 51.4, 48.2, 42.9 (четв.), 36.5, 34.6 (четв.), 33.5, 31.8, 31.7, 30.5, 26.8, 23.3, 20.6, 19.1, 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 451.1676 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{BrO}$: 451.1637.

3-[2-(метоксикарбонил)фенил]этинил]андроста-3,5-диен-17 β -ол (17c):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17 β -ола (**9**) и 28.8 мг (0.18 ммоль) метил 2-этинилбензоата; нагревание 24 ч; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1.

Выход 53.6 мг (83 %). Белый порошок. Т.пл. 149–151 °С.

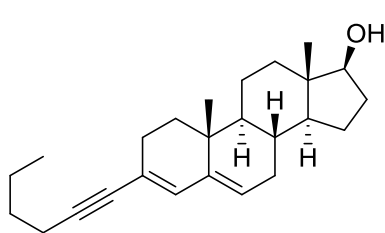
ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.91 [д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 3-CH(Ar)], 7.52 [д, $J = 7.6$ Гц, 1H, 6-CH(Ar)], 7.46–7.38 [м, 1H, 4- или 5-CH(Ar)], 7.34–7.28 [м, 1H, 4- или 5-CH(Ar)], 6.41 (с, 1H, 4-CH), 5.55 (м, 1H, 6-CH), 3.92 (с, 3H, CH_3O), 3.65 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H, 17-CHОН), 2.49–2.17 (м, 3H), 2.06 (м, 1H), 1.90–1.81 (м, 2H), 1.76–0.95 (м, 12H), 0.98 (с, 3H, 19- CH_3), 0.77 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 166.8 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$), 141.5 (5-C), 136.2, 133.8, 131.53, 131.46 [2-C(Ar)], 130.4, 127.3, 126.5, 124.2 [1-C(Ar)], 117.4 (3-C), 96.7 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 88.3 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 81.8 (17-CHОН),

52.0 (CH₃O), 51.5, 48.2, 42.9 (четв.), 36.5, 34.6 (четв.), 33.6, 31.8, 31.7, 30.5, 26.8, 23.3, 20.6, 19.1, 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 431.2593 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₉H₃₅O₃: 431.2586.

3-гекс-1-ин-1-иландроста-3,5-диен-17β-ол (17d):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9) и 20.7 мкл (0.18 ммоль) гекс-1-ина; нагревание 17 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 100:1.

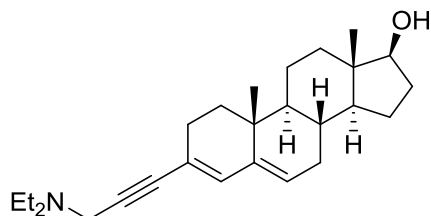
Выход 50.1 мг (95 %). Светло-жёлтое масло.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 6.16 (с, 1H, 4-CH), 5.42 (м, 1H, 6-CH), 3.63 (т, *J* = 8.5 Гц, 1H, 17-CHОН), 2.31 (т, *J* = 6.9 Гц, 2H, CH₂Pr), 2.28–2.00 (м, 4H), 1.86–1.75 (м, 2H), 1.72–0.94 (м, 16H), 0.93 (с, 3H, 19-CH₃), 0.90 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H, CH₂CH₃), 0.76 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 141.4 (5-C), 133.9 (4-CH), 124.6 (6-CH), 117.9 (3-C), 90.1 (C≡C), 82.4 (C≡C), 81.8 (17-CHОН), 51.5, 48.2, 42.9 (четв.), 36.5, 34.6 (четв.), 33.7, 31.8, 31.5, 31.0, 30.5, 27.4, 23.3, 21.9, 20.6, 19.2, 19.0, 13.6 (CH₂CH₃), 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 352.2760 [M]⁺. Вычислено для C₂₅H₃₆O: 352.2766.

3-[3-(диэтиламино)проп-1-ин-1-ил]андроста-3,5-диен-17β-ол (17e):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9) и 25.0 мкл (0.18 ммоль) диэтилпропаргиламина; нагревание 24 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 20:1.

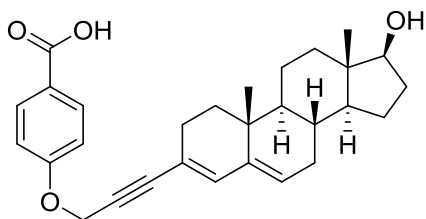
Выход 55.7 мг (97 %). Светло-жёлтый порошок. Т.пл. 151–153 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 6.21 (с, 1H, 4-CH), 5.45 (м, 1H, 6-CH), 3.63 (т, *J* = 8.5 Гц, 1H, 17-CHОН), 3.56 (с, 2H, CH₂NEt₂), 2.57 [кв, *J* = 7.1 Гц, 4H, N(CH₂CH₃)₂], 2.35–2.12 (м, 3H), 2.05 (м, 1H), 1.87–1.76 (м, 2H), 1.73–1.54 (м, 4H), 1.50–0.91 (м, 8H), 1.08 [т, *J* = 7.1 Гц, 6H, N(CH₂CH₃)₂], 0.93 (с, 3H, 19-CH₃), 0.77 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 141.3 (5-C), 134.7 (4-CH), 125.3 (6-CH), 117.2 (3-C), 87.1 (C≡C), 83.5 (C≡C), 81.7 (17-CHОН), 51.4, 48.2, 47.2 [2C, N(CH₂CH₃)₂], 42.8 (четв.), 41.4 (CH₂NEt₂), 36.5, 34.5 (четв.), 33.6, 31.7, 31.5, 30.5, 27.2, 23.3, 20.6, 19.0, 12.4 [2C, N(CH₂CH₃)₂], 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 382.3104 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₆H₄₀NO: 382.3110.

3-[3-(4-карбоксивенокси)проп-1-ин-1-ил]андроста-3,5-диен-17β-ол (17f):



Синтезировано из 29.9 мг (0.075 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 15.9 мг (0.090 ммоль) 4-(проп-2-ин-1-илокси)бензойной кислоты в присутствии 31.1 мг (0.225 ммоль, 3 экв.) K_2CO_3 ; нагревание 66 ч; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 10:1.

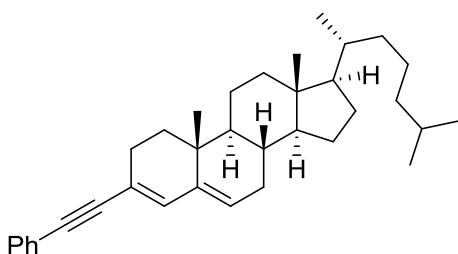
Выход 26.4 мг (79%). Белый порошок. Т.пл. 205–208 °С.

ЯМР 1H ($CDCl_3$ – CD_3OD): 8.03–7.97 [м, 2H, 3,5-CH(Ar)], 7.02–6.96 [м, 2H, 2,6-CH(Ar)], 6.26 (с, 1H, 4-CH), 5.49 (м, 1H, 6-CH), 4.87 (с, 2H, CH_2O), 3.64 (т, $J = 8.6$ Гц, 1H, 17-CHОН), 2.46 (уш. с, 2H, OH), 2.33–1.94 (м, 4H), 1.86–1.75 (м, 2H), 1.72–0.93 (м, 11H), 0.91 (с, 3H, 19- CH_3), 0.75 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$ – CD_3OD): 168.7 (CO_2H), 161.6 [1-C(Ar)], 141.0 (5-C), 136.5 (4-CH), 131.8 [2C, 3,5-CH(Ar)], 126.7 (6-CH), 123.1 [4-C-(Ar)], 116.0 (3-C), 114.5 [2C, 2,6-CH(Ar)], 89.7 ($C\equiv C$), 82.6 ($C\equiv C$), 81.5 (17-CHОН), 56.8 (CH_2O), 51.4, 48.1, 42.8 (четв.), 36.4, 34.5 (четв.), 33.4, 31.7, 31.5, 30.1, 26.6, 23.2, 20.5, 19.0, 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 491.2158 [$M-H+2Na$] $^+$. Вычислено для $C_{26}H_{33}Na_2O_4$: 491.2180.

3-(фенилэтинил)холеста-3,5-диен (18a):



Синтезировано из 74.2 мг (0.15 ммоль) 3-иодхолеста-3,5-диена (**13**) и 19.8 мкл (0.18 ммоль) фенилацетилена без добавления TMEDA; нагревание 20 ч; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 50:1.

Выход 63.5 мг (90%). Светло-жёлтый порошок. Т.пл. 147–148 °С.

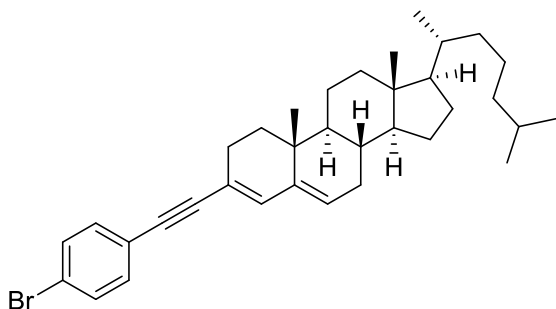
ЯМР 1H ($CDCl_3$): 7.45–7.37 [м, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.31–7.21 [м, 3H, 3,4,5-CH(Ph)], 6.36 (с, 1H, 4-CH), 5.53 (м, 1H, 6-CH), 2.45–2.15 (м, 3H), 2.01 (м, 1H), 1.89–1.77 (м, 2H), 1.76–0.79 (м, 20H), 0.95 (с, 3H, 19- CH_3), 0.91 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, 21- CH_3), 0.854 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, $CH(CH_3)_2$], 0.851 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, $CH(CH_3)_2$], 0.69 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 141.4 (5-C), 135.6 (4-CH), 131.4 [2C, 2,6-CH(Ph)], 128.2 [2C, 3,5-CH(Ph)], 127.7 [4-CH(Ph)], 126.6 (6-CH), 123.8 [1-C(Ph)], 117.1 (3-C), 91.7 ($C\equiv C$), 89.2 ($C\equiv C$), 56.8, 56.1, 48.1, 42.5 (четв.), 39.7, 39.5, 36.2, 35.8, 34.5 (четв.), 33.6, 32.1, 31.7, 28.2, 28.0, 27.0, 24.2, 23.8, 22.8, 22.6, 21.0, 19.1, 18.7, 12.0.

MALDI-TOF (дитранол): 468.3769 [M] $^+$. Вычислено для $C_{35}H_{48}$: 468.3756.

Найдено: С 89.78 %; Н 10.16 %; $C_{35}H_{48}$. Вычислено: С 89.68 %; Н 10.32 %.

3-[4-бромфенил]этинил]холеста-3,5-диен (18b):



Синтезировано из 74.2 мг (0.15 ммоль) 3-иодхолеста-3,5-диена (**13**) и 32.6 мг (0.18 ммоль) (4-бромфенил)ацетилена; нагревание 24 ч; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 50:1.

Выход 71.5 мг (87 %). Светло-жёлтый порошок.

Т.пл. 146–148 °С.

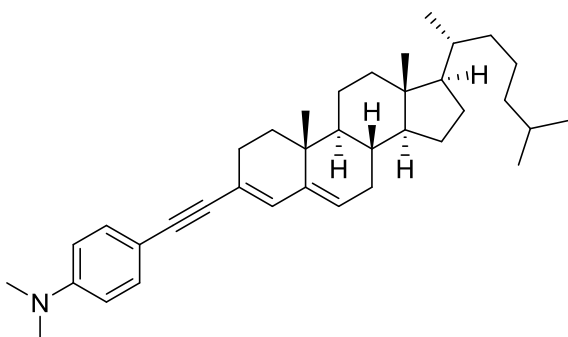
ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.43–7.37 [м, 2H, CH(Ar)], 7.29–7.23 [м, 2H, CH(Ar)], 6.36 (с, 1H, 4-CH), 5.54 (м, 1H, 6-CH), 2.43–2.16 (м, 3H), 2.01 (м, 1H), 1.89–1.77 (м, 2H), 1.75–0.80 (м, 20H), 0.94 (с, 3H, 19-CH₃), 0.91 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, 21-CH₃), 0.854 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.850 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.69 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 141.3 (5-C), 136.1 (4-CH), 132.8 [2C, CH(Ar)], 131.5 [2C, CH(Ar)], 127.0 (6-CH), 122.8 [1- или 4-C(Ar)], 121.8 [1- или 4-C(Ar)], 116.8 (3-C), 92.8 (C≡C), 88.1 (C≡C), 56.8, 56.1, 48.1, 42.4 (четв.), 39.7, 39.5, 36.2, 35.8, 34.5 (четв.), 33.5, 32.1, 31.7, 28.2, 28.0, 26.9, 24.2, 23.9, 22.8, 22.6, 21.0, 19.1, 18.7, 12.0.

MALDI-TOF (дитранол): 547.2944 [M+H]⁺. Вычислено для C₃₅H₄₈Br: 547.2939.

Найдено: C 76.38 %; H 8.52 %; C₃₅H₄₇Br. Вычислено: C 76.76 %; H 8.65 %.

3-{4-(диметиламино)фенил}этинил}холеста-3,5-диен (18c):



Синтезировано из 74.2 мг (0.15 ммоль) 3-иодхолеста-3,5-диена (**13**) и 26.1 мг (0.18 ммоль) [4-(диметиламино)фенил]-ацетилена; нагревание 21 ч; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 4:1.

Выход 67.0 мг (87 %). Белый порошок. Т.пл. 217–220 °С.

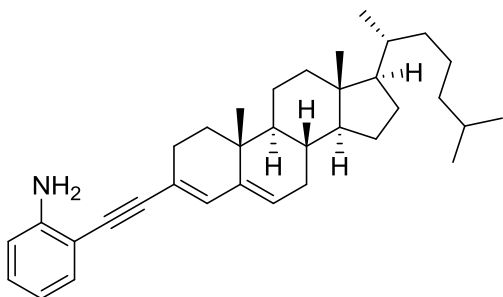
ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.32–7.27 [м, 2H, 2,6-CH(Ar)], 6.65–6.58 [м, 2H, 3,5-CH(Ar)], 6.29 (с, 1H, 4-CH), 5.48 (м, 1H, 6-CH), 2.95 [с, 6H, N(CH₃)₂], 2.43–2.14 (м, 3H), 2.01 (м, 1H), 1.87–1.77 (м, 2H), 1.75–0.77 (м, 20H), 0.95 (с, 3H, 19-CH₃), 0.91 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H, 21-CH₃), 0.854 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.850 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.69 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 149.7 [4-C(Ar)], 141.6 (5-C), 134.1 (4-CH), 132.5 [2C, 2,6-CH(Ar)], 125.4 (6-CH), 117.8 (3-C), 111.9 [2C, 3,5-CH(Ar)], 110.7 [1-C(Ar)], 90.3 (C≡C), 89.5 (C≡C), 56.9, 56.2, 48.1, 42.5 (четв.), 40.2 [2C, N(CH₃)₂], 39.8, 39.5, 36.2, 35.8, 34.6 (четв.), 33.7, 32.1, 31.8, 28.2, 28.0, 27.2, 24.2, 23.9, 22.8, 22.6, 21.0, 19.1, 18.7, 12.0.

MALDI-TOF (дитранол): 511.4117 [M]⁺. Вычислено для C₃₇H₅₃N: 511.4178.

Найдено: С 86.47 %; Н 10.35 %; N 2.53 %; C₃₇H₅₃N. Вычислено: С 86.83 %; Н 10.44 %; N 2.74 %.

3-[(2-аминофенил)этинил]холеста-3,5-диен (18d):



Синтезировано из 74.2 мг (0.15 ммоль) 3-иодхолеста-3,5-диена (**13**) и 20.5 мкл (0.18 ммоль) *o*-этиниланилина; нагревание 24 ч; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 15:1.

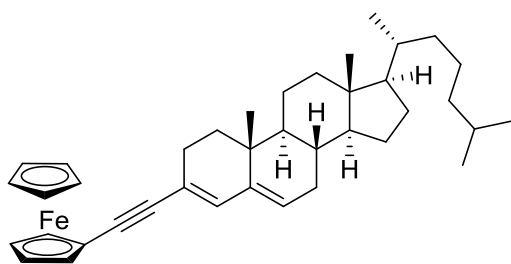
Выход 58.3 мг (80 %). Белый порошок. Т.пл. 203–205 °С (лит. 207–209 °С [353]).

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.25 [дд, *J* = 7.6, 1.5 Гц, 1H, 6-CH(Ar)], 7.25 [ддд, *J* = 8.2, 7.4, 1.5 Гц, 1H, 4-CH(Ar)], 6.72–6.64 [м, 2H, 3- и 5-CH(Ar)], 6.35 (м, 1H, 4-CH), 5.52 (м, 1H, 6-CH), 4.30 (уш. с, 2H, NH₂), 2.46–2.15 (м, 3H), 2.01 (м, 1H), 1.88–1.77 (м, 2H), 1.75–0.81 (м, 20H), 0.95 (с, 3H, 19-CH₃), 0.91 (д, *J* = 6.5 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.855 [д, *J* = 6.7 Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.851 [д, *J* = 6.7 Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.69 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 146.9 [2-C(Ar)], 141.3 (5-C), 135.1 (4-CH), 131.8 [4- или 6-CH(Ar)], 129.1 [4- или 6-CH(Ar)], 126.4 (6-CH), 118.1 [3- или 5-CH(Ar)], 117.0 (3-C), 114.3 [3- или 5-CH(Ar)], 108.8 [1-C(Ar)], 97.0 (C≡C), 85.4 (C≡C), 56.8, 56.0, 48.0, 42.4 (четв.), 39.6, 39.4, 36.1, 35.7, 34.4 (четв.), 33.5, 32.0, 31.6, 28.1, 27.9, 27.1, 24.1, 23.8, 22.7, 22.5, 20.9, 19.0, 18.6, 11.9.

MALDI-TOF (дитранол): 483.3856 [M]⁺. Вычислено для C₃₅H₄₉N: 483.3865.

3-(ферроценилэтинил)холеста-3,5-диен (18e):



Синтезировано из 74.2 мг (0.15 ммоль) 3-иодхолеста-3,5-диена (**13**) и 37.8 мг (0.18 ммоль) этинилферроцена; нагревание 24 ч; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 50:1.

Выход 72.5 мг (84 %). Оранжевый порошок. Т.пл. 136–138 °С (лит. 134–136 °С [262]).

ЯМР ¹H (CDCl₃): 6.29 (с, 1H, 4-CH), 5.49 (м, 1H, 6-CH), 4.41–4.37 (м, 2H, C₅H₄), 4.22–4.14 (м, 7H, 5H C₅H₅ + 2H C₅H₄), 2.42–2.12 (м, 3H), 2.01 (м, 1H), 1.88–1.76 (м, 2H), 1.73–0.78 (м, 20H), 0.95 (с, 3H, 19-CH₃), 0.91 (д, *J* = 6.4 Гц, 3H, 21-CH₃), 0.854 [д, *J* = 6.6 Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.850 [д, *J* = 6.6 Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.69 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 141.5 (5-C), 134.5 (4-CH), 125.7 (6-CH), 117.7 (3-C), 87.9 (C≡C), 87.7 (C≡C), 71.22 (1C, C₅H₄), 71.20 (1C, C₅H₄), 69.9 (5C, C₅H₅), 68.5 (2C, C₅H₄), 66.0 (четв.,

C₅H₄), 56.9, 56.2, 48.2, 42.5 (четв.), 39.8, 39.5, 36.2, 35.8, 34.5 (четв.), 33.7, 32.1, 31.8, 28.2, 28.0, 27.2, 24.2, 23.9, 22.8, 22.6, 21.0, 19.1, 18.7, 12.0.

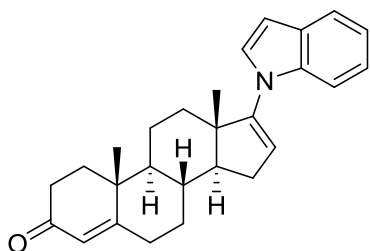
MALDI-TOF (дитранол): 576.3407 [M]⁺. Вычислено для C₃₉H₅₂Fe: 576.3418.

Найдено: С 81.58 %; Н 9.17 %; C₃₉H₅₂Fe. Вычислено: С 81.23 %; Н 9.09 %.

4.5. Кросс-сочетание иодстероидов с азолами

В герметично закрывающийся стеклянный сосуд в атмосфере аргона поместили 0.15 ммоль иодстероида, 0.18 ммоль азола, 2.9 мг (15 мкмоль, 10 мольн. %) CuI, 41.5 мг (0.3 ммоль) безводного K₂CO₃, 0.5 мл диметилсульфоксида и 6.3 мкл (30 мкмоль, 20 мольн. %) дипивалоилметана (DPM). Реакционную массу перемешивали при температуре 100 °С в течение 24 ч. Затем сосуд охладили до комнатной температуры, содержимое перенесли в делительную воронку и экстрагировали 25 мл CH₂Cl₂. Экстракт промыли водой (5 × 25 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Выделение продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

17-(1*H*-индол-1-ил)андроста-4,16-диен-3-он (21a):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 21.1 мг (0.18 ммоль) индола; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 4:1.

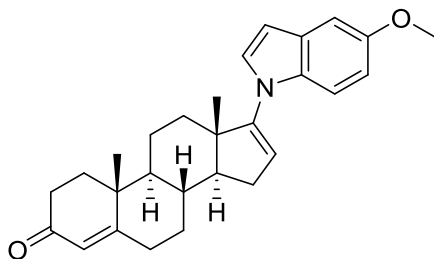
Выход 23.4 мг (55 %). Светло-коричневый порошок. Т.пл. 183–184 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.60 [д, *J* = 7.8 Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.48 [д, *J* = 8.2 Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.18 [м, 1H, 5- или 6-CH(индол)], 7.14 [д, *J* = 3.3 Гц, 1H, 2-CH(индол)], 7.10 [м, 1H, 5- или 6-CH(индол)], 6.54 [д, *J* = 3.3 Гц, 1H, 3-CH(индол)], 5.84 (дд, *J* = 2.9, 1.7 Гц, 1H, 16-CH), 5.75 (м, 1H, 4-CH), 2.51–2.28 (м, 5H), 2.18 (ддд, *J* = 15.2, 11.2, 1.6 Гц, 1H), 2.04–1.43 (м, 8H), 1.31–1.02 (м, 3H), 1.20 (с, 3H, 19-CH₃), 0.99 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 199.3 (C=O), 170.7 (5-C), 149.4 (17-C), 137.1 [7a-C(индол)], 128.4 [3a-C(индол)], 126.7, 124.1, 122.0, 121.6, 120.6, 120.0, 111.2 [7-CH(индол)], 102.5 [3-CH(индол)], 55.0, 54.1, 47.3 (четв.), 38.7 (четв.), 35.5, 34.8, 34.1, 33.9, 32.7, 31.3, 30.0, 20.7, 17.2, 16.0.

Найдено: С 84.17 %; Н 8.29 %; N 3.70 %; C₂₇H₃₁NO. Вычислено: С 84.11 %; Н 8.10 %; N 3.63 %.

17-(5-метокси-1*H*-индол-1-ил)андроста-4,16-диен-3-он (21b):



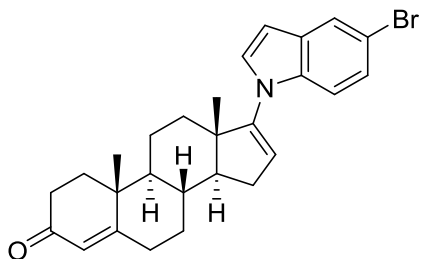
Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 26.5 мг (0.18 ммоль) 5-метоксииндола; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 4:1. Выход 34.2 мг (55 %). Белый порошок. Т.пл. 147–150 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.37 [д, $J = 8.9$ Гц, 1H, 7-CH(индол)], 7.12 [д, $J = 3.3$ Гц, 1H, 2-CH(индол)], 7.05 [д, $J = 2.4$ Гц, 1H, 4-CH(индол)], 6.83 [дд, $J = 8.9, 2.4$ Гц, 1H, 6-CH(индол)], 6.46 [д, $J = 3.3$ Гц, 1H, 3-CH(индол)], 5.80 (дд, $J = 3.1, 1.7$ Гц, 1H, 16-CH), 5.75 (уш. с, 1H, 4-CH), 3.83 (с, 3H, CH_3O), 2.51–2.28 (м, 4H), 2.16 (ддд, $J = 15.2, 11.2, 1.7$ Гц, 1H), 2.03–1.42 (м, 9H), 1.27–1.03 (м, 3H), 1.20 (с, 3H, 19- CH_3), 1.00 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.3 (C=O), 170.6 (5-C), 154.3 [5-C(индол)], 149.5 (17-C), 132.3 [7a-C(индол)], 128.8 [3a-C(индол)], 127.1 [2-CH(индол)], 124.1 (4-CH), 120.7 (16-CH), 112.2 [6- или 7-CH(индол)], 112.0 [6- или 7-CH(индол)], 102.3 [3- или 4-CH(индол)], 102.2 [3- или 4-CH(индол)], 55.8 (CH_3O), 55.0, 54.1, 47.2 (четв.), 38.7 (четв.), 35.6, 34.9, 34.1, 33.9, 32.7, 31.3, 29.9, 20.8, 17.2, 16.1.

MALDI-TOF (дитранол): 415.2574 [M] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_2$: 415.2511.

17-(5-бром-1*H*-индол-1-ил)андроста-4,16-диен-3-он (21c):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 35.3 мг (0.18 ммоль) 5-броминдола; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 4:1.

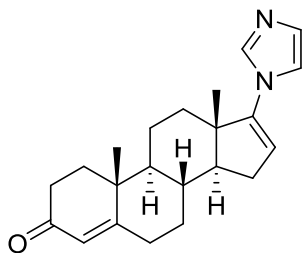
Выход 17.8 мг (26 %). Белый порошок. Т.пл. 187–188 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.71 [д, $J = 1.5$ Гц, 1H, 4-CH(индол)], 7.33 [д, $J = 8.8$ Гц, 1H, 7-CH(индол)], 7.24 [дд, $J = 8.8, 1.5$ Гц, 1H, 6-CH(индол)], 7.13 [д, $J = 3.0$ Гц, 1H, 2-CH(индол)], 6.48 [д, $J = 3.0$ Гц, 1H, 3-CH(индол)], 5.82 (дд, $J = 3.0, 1.5$ Гц, 1H, 16-CH), 5.75 (уш. с, 1H, 4-CH), 2.51–2.29 (м, 5H), 2.18 (м, 1H), 2.04–1.43 (м, 8H), 1.27–1.04 (м, 3H), 1.21 (с, 3H, 19- CH_3), 0.98 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.3 (C=O), 170.5 (5-C), 149.2 (17-C), 135.9 [7a-C(индол)], 130.1 [3a-C(индол)], 127.9, 124.9, 124.1, 123.1, 122.4, 113.2 [5-CBr(индол)], 112.6 [7-CH(индол)], 102.1 [3-CH(индол)], 55.1, 54.1, 47.3 (четв.), 38.7 (четв.), 35.6, 34.8, 34.1, 33.9, 32.6, 31.3, 30.0, 20.7, 17.2, 16.0.

MALDI-TOF (дитранол): 463.1535 [M] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{BrNO}$: 463.1511.

17-(1*H*-имидазол-1-ил)андроста-4,16-диен-3-он (21d):



Синтезировано из 59.4 мг (0.15 ммоль) 17-иодандроста-4,16-диен-3-она (7) и 12.3 мг (0.18 ммоль) имидазола; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 20:1.

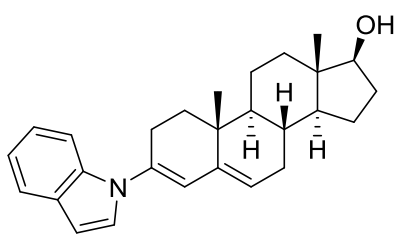
Выход 26.2 мг (52 %). Светло-коричневый порошок. Т.пл. 168–171 °С (лит. 147–150 °С [32]).

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.67 [уш. с, 1H, CH(имидазол)], 7.15 [уш. с, 2H, CH(имидазол)], 5.74 (уш. с, 1H, 4-CH), 5.68 (дд, *J* = 3.3, 1.5 Гц, 1H, 16-CH), 2.51–2.23 (м, 5H), 2.11–1.46 (м, 9H), 1.27–1.03 (м, 3H), 1.22 (с, 3H, 19-CH₃), 1.01 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 199.2 (C=O), 170.2 (5-C), 148.6 (17-C), 137.0 [уш., 2C, CH(имидазол)], 129.7 [уш., CH(имидазол)], 124.2 (4-CH), 118.9 (16-CH), 55.4, 53.9, 46.2 (четв.), 38.6 (четв.), 35.5, 34.6, 33.84, 33.82, 32.5, 31.2, 29.6, 20.7, 17.1, 15.9.

MALDI-TOF (дитранол): 337.2311 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₂H₂₉N₂O: 337.2280.

3-(1*H*-индол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23a):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9) и 26.4 мг (0.225 ммоль) индола; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 100:1.

Выход 56.2 мг (97 %). Белый порошок. Т.пл. 153–155 °С.

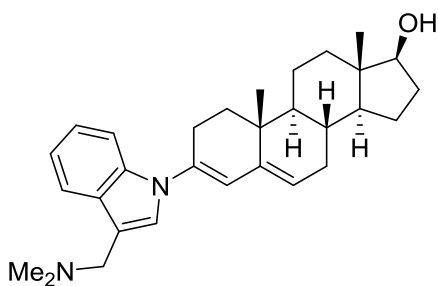
ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.60 [д, *J* = 7.8 Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.52 [д, *J* = 8.3 Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.22–7.15 [м, 2H, CH(индол)], 7.10 [т, *J* = 7.4 Гц, 1H, CH(индол)], 6.55 [дд, *J* = 3.3, 0.6 Гц, 1H, 3-CH(индол)], 6.19 (м, 1H, 4-CH), 5.50 (м, 1H, 6-CH), 3.66 (т, *J* = 8.4 Гц, 1H, 17-CHОН), 2.71–2.50 (м, 2H), 2.24 (м, 1H), 2.15–1.96 (м, 2H), 1.87 (м, 1H), 1.79–1.57 (м, 4H), 1.54–0.98 (м, 8H), 1.10 (с, 3H, 19-CH₃), 0.80 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 140.3 (5-C), 135.6 [7a-C(индол)], 133.2 (3-C), 129.0 [3a-C(индол)], 126.3 (4-CH), 124.2 [2-CH(индол)], 121.94 [6-CH или 5-CH(индол)], 121.85 [6-CH или 5-CH(индол)], 120.9 [4-CH(индол)], 119.9 [6-CH(индол)], 111.4 [7-CH(индол)], 102.7 [3-CH(индол)], 81.8 (17-CHОН), 51.4, 48.2, 42.9 (четв.), 36.5, 35.0 (четв.), 33.9, 31.9, 31.5, 30.5, 26.4, 23.4, 20.8, 19.1, 11.1.

Найдено: С 83.60 %; Н 8.56 %; N 3.61 %; C₂₇H₃₃NO. Вычислено: С 83.68 %; Н 8.58 %; N 3.61 %.

3-{3-[(диметиламино)метил]-1*H*-индол-1-ил}андроста-3,5-диен-17β-ол (23b):

Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9) и 31.4 мг (0.18 ммоль) 3-[(диметиламино)метил]индола; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 10:1.



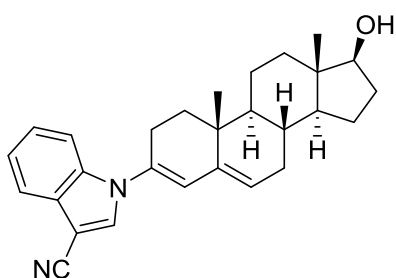
Выход 54.7 мг (82 %). Светло-коричневый порошок.
Т.пл. 208–210 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.63 [д, $J = 7.8$ Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.52 [д, $J = 8.2$ Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.31 [с, 1H, 2-CH(индол)], 7.20 [т, $J = 7.6$ Гц, 1H, 5- или 6-CH(индол)], 7.13 [т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 5- или 6-CH(индол)], 6.19 (м, 1H, 4-CH), 5.50 (м, 1H, 6-CH), 3.80 (уш. с, 2H, CH_2NMe_2), 3.66 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17- CH_2OH), 2.71–2.51 (м, 2H), 2.40 [уш. с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 2.24 (м, 1H), 2.13–1.95 (м, 2H), 1.87 (м, 1H), 1.78–0.76 (м, 12H), 1.09 (с, 3H, 19- CH_3), 0.80 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 140.2 (5-C), 135.9 [7a-C(индол)], 132.8 (3-C), 128.8 [3a-C(индол)], 126.8, 124.4, 122.2, 122.0, 120.2, 119.0, 111.6 [7-CH(индол)], 81.7 (17- CH_2OH), 53.7 (CH_2NMe_2), 51.5, 48.2, 44.4 [2C, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$], 42.9 (четв.), 36.5, 35.0 (четв.), 33.9, 31.9, 31.6, 30.5, 26.4, 23.4, 20.8, 19.1, 11.1.

MALDI-TOF (дитранол): 445.3207 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}$: 445.3219.

3-(3-циано-1H-индол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23c):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9) и 25.6 мг (0.18 ммоль) 3-цианоиндола; элюент: CH_2Cl_2 – $\text{MeOH} = 100:1$.

Выход 50.7 мг (82 %). Белый порошок. Т.пл. 197–199 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.74 [дд, $J = 6.8, 2.0$ Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.65 [с, 1H, 2-CH(индол)], 7.50 [дд, $J = 6.6, 1.9$ Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.35–7.25 [м, 2H, 5- и 6-CH(индол)], 6.21 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H, 4-CH), 5.59 (м, 1H, 6-CH), 3.67 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17- CH_2OH), 2.65 (м, 1H, 2β-CH), 2.47 (дд, $J = 17.6, 4.9$ Гц, 1H, 2α-CH), 2.26 (м, 1H), 2.15–1.97 (м, 2H), 1.88 (м, 1H), 1.81–0.98 (м, 12H), 1.09 (с, 3H, 19- CH_3), 0.81 (с, 3H, 18- CH_3).

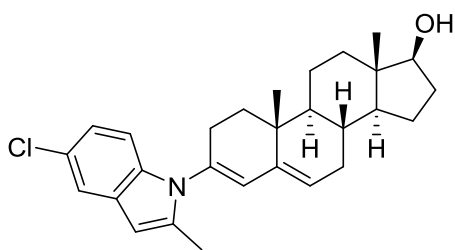
ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 139.5 (5-C), 135.3 [7a-C(индол)], 133.5 [2-CH(индол)], 131.6 (3-C), 127.8 [3a-C(индол)], 127.0, 125.4, 124.1, 122.4, 119.9, 115.6 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 112.1 [7-CH(индол)], 87.1 [3-CH(индол)], 81.7 (17- CH_2OH), 51.4, 48.2, 42.9 (четв.), 36.5, 34.9 (четв.), 33.8, 31.8, 31.6, 30.5, 26.4, 23.3, 20.8, 19.1, 11.1.

MALDI-TOF (дитранол): 412.2542 [M] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: 412.2515.

3-(2-метил-5-хлор-1H-индол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23d):

Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9) и 29.8 мг (0.18 ммоль) 2-метил-5-хлориндола; элюент: CH_2Cl_2 – $\text{MeOH} = 100:1$.

Выход 65.0 мг (99 %). Белый порошок. Т.пл. 208–210 °С.

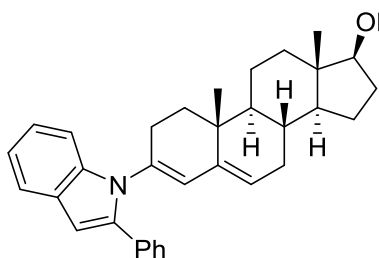


ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.44 [д, $J = 1.7$ Гц, 1H, 4-CH(индол)], 7.05 [д, $J = 8.7$ Гц, 1H, 7-CH(индол)], 7.01 [дд, $J = 8.7, 1.7$ Гц, 1H, 6-CH(индол)], 6.20 (м, 1H, 4-CH), 6.05 [д, $J = 2.0$ Гц, 1H, 3-CH(индол)], 5.54 (м, 1H, 6-CH), 3.67 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17-CHОН), 2.50–2.38 (м, 1H), 2.32 [уш. с, 3H, CH_3C (индол)], 2.30–2.19 (м, 2H), 2.09 (м, 1H), 1.97 (м, 1H), 1.87 (м, 1H), 1.79–0.99 (м, 12H), 1.11 (с, 3H, 19- CH_3), 0.81 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 140.1 (5-C), 138.1 [7а-C(индол)], 135.6 [2-C(индол)], 131.9 (3-C), 129.7 (4-CH), 129.2 [3а-C(индол)], 126.4 (6-CH), 125.1 [5-CCl(индол)], 120.8 [4-CH(индол)], 118.9 [6-CH(индол)], 110.8 [7-CH(индол)], 100.0 [3-CH(индол)], 81.8 (17-CHОН), 51.4, 48.2, 42.9 (четв.), 36.5, 34.8 (четв.), 34.0, 31.9, 31.5, 30.5, 26.7, 23.4, 20.8, 19.1, 12.9, 11.1.

Найдено: С 76.98 %; Н 7.94 %; N 3.30 %; $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{ClNO}$. Вычислено: С 77.13 %; Н 7.86 %; N 3.21 %.

3-(2-фенил-1H-индол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23e):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 34.8 мг (0.18 ммоль) 2-фенилиндола; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 100:1.

Выход 62.7 мг (90 %). Белый порошок. Т.пл. 198–199 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.60 [д, $J = 7.3$ Гц, 3H, 2,6-CH(Ph), 4- или 7-CH(индол)], 7.41–7.33 [м, 3H, 3,5-CH(Ph), 4- или 7-CH(индол)], 7.29 [м, 1H, 4-CH(Ph)], 7.17 [т, $J = 7.2$ Гц, 1H, 5- или 6-CH(индол)], 7.11 [т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 5- или 6-CH(индол)], 6.67 [с, 1H, 3-CH(индол)], 6.32 (м, 1H, 4-CH), 5.55 (м, 1H, 6-CH), 3.64 (т, $J = 8.4$ Гц, 1H, 17-CHОН), 2.25 (м, 1H), 2.16–2.00 (м, 2H), 1.94–0.90 (м, 15H), 0.99 (с, 3H, 19- CH_3), 0.77 (с, 3H, 18- CH_3).

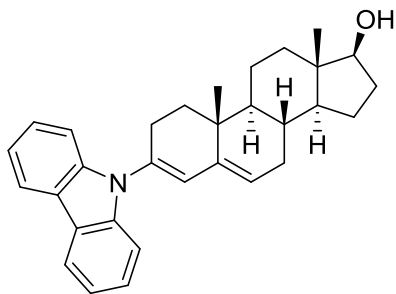
ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 140.5 (5-C), 139.8 (четв.), 138.4 (четв.), 133.4 (четв.), 133.3 (четв.), 128.6, 128.4 [2C, CH(Ph)], 128.2 (четв.), 127.8 [2C, CH(Ph)], 127.5, 125.3, 121.9, 120.4, 120.3, 110.6 [7-CH(индол)], 102.9 [3-CH(индол)], 81.8 (17-CHОН), 51.4, 48.0, 42.8 (четв.), 36.5, 34.8 (четв.), 33.9, 31.8, 31.5, 30.4, 27.0, 23.3, 20.7, 19.1, 11.0.

Найдено: С 85.07 %; Н 8.17 %; N 2.73 %; $\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{NO}$. Вычислено: С 85.48 %; Н 8.04 %; N 3.02 %.

3-(9H-карбазол-9-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23f):

Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 30.1 мг (0.18 ммоль) карбазола; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 100:1.

Выход 60.5 мг (92 %). Белый порошок. Т.пл. 268–269 °С.

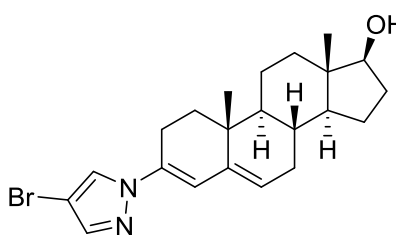


ЯМР ^1H (CDCl_3 -DMSO- d^6): 8.06 [д, $J = 7.7$ Гц, 2H, 4,5-CH(карбазол)], 7.39 [м, 2H, CH(карбазол)], 7.34 [д, $J = 8.0$ Гц, 2H, 1,8-CH(карбазол)], 7.20 [м, 2H, CH(карбазол)], 6.24 (м, 1H, 4-CH), 5.58 (м, 1H, 6-CH), 4.24 (м, 1H, OH), 3.56 (м, 1H, 17-CHОН), 2.61–2.39 (м, 2H), 2.25 (м, 1H), 2.07–1.84 (м, 3H), 1.81–0.97 (м, 11H), 1.19 (с, 3H, 19- CH_3), 0.78 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 -DMSO- d^6): 138.7 [2C, 8a,9a-C(карбазол)], 138.5 (5-C), 129.8 (3-C), 127.5 (4-CH), 124.6 (6-CH), 124.3 [2C, 2,7-CH(карбазол)], 121.2 [2C, 4a,4b-C(карбазол)], 118.6 [2C, CH(карбазол)], 117.9 [2C, CH(карбазол)], 108.4 [2C, 1,8-CH(карбазол)], 79.0 (17-CHОН), 49.8, 46.6, 41.3 (четв.), 35.1, 33.3 (четв.), 32.3, 30.2, 30.0, 28.6, 23.4, 21.8, 19.2, 17.6, 9.9.

Найдено: С 85.29 %; Н 8.20 %; N 3.17 %; $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}$. Вычислено: С 85.08 %; Н 8.06 %; N 3.20 %.

3-(4-бром-1H-пиразол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23h):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9) и 26.5 мг (0.18 ммоль) 4-бром-1H-пиразола; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 100:1.

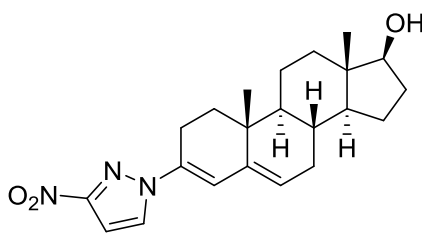
Выход 41.4 мг (66 %). Белый порошок. Т.пл. 204–206 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.67 [уш. с, 1H, CH(пиразол)], 7.53 [уш. с, 1H, CH(пиразол)], 6.36 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H, 4-CH), 5.55 (м, 1H, 6-CH), 3.65 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17-CHОН), 2.73 (дд, $J = 17.6, 4.9$ Гц, 1H, 2α-CH), 2.56 (м, 1H, 2β-CH), 2.23 (м, 1H), 2.13–1.95 (м, 2H), 1.86 (м, 1H), 1.77–0.96 (м, 12H), 0.99 (с, 3H, 19- CH_3), 0.78 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 140.4 [CH(пиразол)], 139.6 (5-C), 133.1 (3-C), 126.1, 125.6, 115.6, 94.4 [4-CBr(пиразол)], 81.8 (17-CHОН), 51.4, 48.1, 42.9 (четв.), 36.5, 35.0 (четв.), 33.4, 31.8, 31.6, 30.5, 23.3, 23.0, 20.8, 19.0, 11.1.

MALDI-TOF (дитранол): 417.1544 [M+H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{BrN}_2\text{O}$: 417.1542.

3-(3-нитро-1H-пиразол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23i):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (9) и 20.4 мг (0.18 ммоль) 3-нитро-1H-пиразола; элюент: CH_2Cl_2 -MeOH = 50:1.

Выход 51.7 мг (90 %). Жёлтый порошок. Т.пл. 208–209 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.73 [д, $J = 2.6$ Гц, 1H, 5-CH(пиразол)], 6.96 [д, $J = 2.6$ Гц, 1H, 4-CH(пиразол)], 6.52 [д, $J = 1.9$ Гц, 1H, 4-CH], 5.67 (м, 1H, 6-CH), 3.66 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17-СНОН), 2.80 (дд, $J = 17.7, 5.0$ Гц, 1H, 2 α -CH), 2.63 (м, 1H, 2 β -CH), 2.27 (м, 1H), 2.13–1.99 (м, 2H), 1.87 (м, 1H), 1.78–0.98 (м, 12H), 1.00 (с, 3H, 19-CH₃), 0.79 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 156.0 [3-С(пиразол)], 139.2 (5-С), 132.8 (3-С), 128.3, 128.0, 119.1, 103.5 [4-CH(пиразол)], 81.7 (17-СНОН), 51.4, 48.0, 42.8 (четв.), 36.4, 34.9 (четв.), 33.2, 31.7, 31.7, 30.4, 23.3, 23.0, 20.7, 18.9, 11.0.

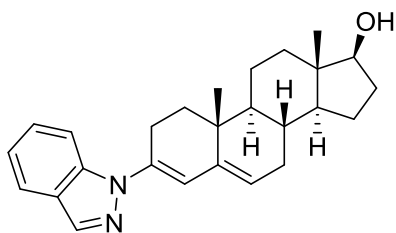
MALDI-TOF (дитранол): 383.2275 [M]⁺. Вычислено для C₂₂H₂₉N₃O₃: 383.2209.

3-(1H-индазол-1-ил)андроста-3,5-диен-17 β -ол (23j) и 3-(2H-индазол-2-ил)андроста-3,5-диен-17 β -ол (23k):

Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17 β -ола (9) и 21.3 мг (0.18 ммоль) индазола; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 100:1. Получена смесь изомеров 23j и 23k в соотношении 9:1 (по данным ЯМР ^1H).

Выход 58.2 мг (100 %). Белый порошок. Т.пл. 146–151 °С.

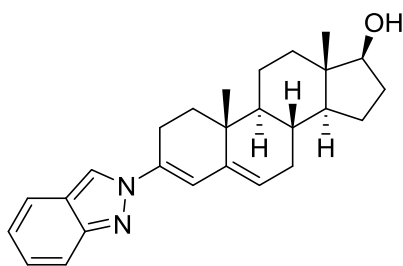
3-(1H-индазол-1-ил)андроста-3,5-диен-17 β -ол (23j, основной изомер):



ЯМР ^1H (CDCl_3): 8.07 [с, 1H, 3-CH(индазол)], 7.72 [д, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH(индазол)], 7.69 [д, $J = 8.6$ Гц, 1H, CH(индазол)], 7.37 [т, $J = 8.1$ Гц, 1H, CH(индазол)], 7.16 [т, $J = 7.5$ Гц, 1H, CH(индазол)], 6.31 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H, 4-CH), 5.54 (м, 1H, 6-CH), 3.67 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17-СНОН), 3.00 (дд, $J = 18.2, 5.1$ Гц, 1H), 2.70 (м, 1H), 2.25 (м, 1H), 2.14–1.99 (м, 2H), 1.87 (м, 1H), 1.79–1.57 (м, 4H), 1.55–0.99 (м, 8H), 1.10 (с, 3H, 19-CH₃), 0.80 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 140.3 (5-С), 138.6 [7a-С(индазол)], 134.5 (3-С), 134.3 [3-CH(индазол)], 126.6 (4-CH), 124.9 [3a-С(индазол)], 124.5 (6-CH), 121.2 [CH(индазол)], 121.1 [CH(индазол)], 119.1 [CH(индазол)], 111.4 [7-CH(индазол)], 81.8 (17-СНОН), 51.5, 48.2, 42.9 (четв.), 36.5, 35.1 (четв.), 33.7, 31.9, 31.6, 30.5, 25.1, 23.4, 20.8, 19.1, 11.1.

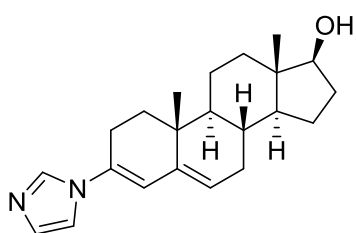
3-(2H-индазол-2-ил)андроста-3,5-диен-17 β -ол (23k):



ЯМР ^1H (CDCl_3) (основные сигналы): 8.15 [с, 1H, 3-CH(индазол)], 7.62 [д, $J = 8.5$ Гц, 1H, CH(индазол)], 7.69 [д, $J = 8.3$ Гц, 1H, CH(индазол)], 7.26 [дд, $J = 8.6, 6.9$ Гц, 1H, CH(индазол)], 7.04 [дд, $J = 8.0, 7.0$ Гц, 1H, CH(индазол)], 6.78 (м, 1H, 4-CH), 5.68 (м, 1H, 6-CH), 3.67 (т, $J = 8.5$ Гц, 1H, 17-СНОН), 2.94 (дд, $J = 17.7, 5.2$ Гц, 1H), 2.79 (м, 1H), 1.05 (с, 3H, 19-CH₃), 0.79 (с, 3H, 18-CH₃).

Найдено: С 80.18 %; Н 8.34 %; N 7.39 %; C₂₆H₃₂N₂O. Вычислено: С 80.37 %; Н 8.30 %; N 7.21 %.

3-(1*H*-имидазол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23l):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 12.3 мг (0.18 ммоль) имидазола; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 20:1.

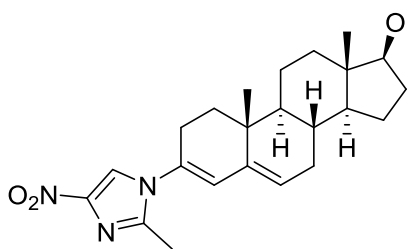
Выход 48.1 мг (95 %). Белый порошок. Т.пл. 224–225 °С.

ЯМР ¹H (DMSO-d⁶): 8.01 [уш. с, 1H, CH(имидазол)], 7.56 [уш. с, 1H, CH(имидазол)], 7.00 [уш. с, 1H, CH(имидазол)], 6.28 (м, 1H, 4-CH), 5.53 (м, 1H, 6-CH), 4.46 [д, *J* = 4.6 Гц, 1H, OH], 3.45 (м, 1H, 17-CHОН), 2.67–2.51 (м, 2H), 2.17 (м, 1H), 1.99–0.99 (м, 14H), 0.94 (с, 3H, 19-CH₃), 0.67 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (DMSO-d⁶): 139.5 (5-C), 134.6 [2-CH(имидазол)], 130.6 (3-C), 129.1 [5-CH(имидазол)], 124.5 (4-CH), 116.6 [4-CH(имидазол)], 115.4 (6-CH), 79.9 (17-CHОН), 51.0, 47.8, 42.4 (четв.), 36.3, 34.3 (четв.), 32.9, 31.4, 31.1, 29.8, 23.6, 23.0, 20.4, 18.7, 11.3.

Найдено: С 78.14 %; Н 8.80 %; N 8.11 %; C₂₂H₃₀N₂O. Вычислено: С 78.06 %; Н 8.93 %; N 8.28 %.

3-(2-метил-4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23m):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 22.9 мг (0.18 ммоль) 2-метил-4-нитро-1*H*-имидазола; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 50:1.

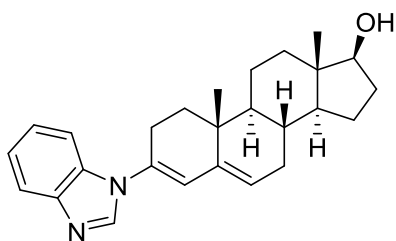
Выход 32.3 мг (54 %). Белый порошок. Т.пл. > 300 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃ + CD₃OD): 7.72 [уш. с, 1H, 5-CH(имидазол)], 6.07 (д, *J* = 1.6 Гц, 1H, 4-CH), 5.66 (м, 1H, 6-CH), 3.65 (т, *J* = 8.6 Гц, 1H, 17-CHОН), 2.55 (м, 1H, 2β-CH), 2.38 [уш. с, 3H, CH₃C(имидазол)], 2.34–2.19 (м, 3H), 2.12–1.97 (м, 2H), 1.88 (м, 1H), 1.78–1.57 (м, 4H), 1.54–0.98 (м, 7H), 1.03 (с, 3H, 19-CH₃), 0.80 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃ + CD₃OD): 146.5 [2- или 4-C(имидазол)], 144.6 [2- или 4-C(имидазол)], 138.7 (5-C), 129.9 (3-C), 129.3 (4- или 6-CH), 128.5 (4- или 6-CH), 119.5 [5-CH(имидазол)], 81.4 (17-CHОН), 51.3, 47.9, 42.8 (четв.), 36.3, 34.6 (четв.), 33.5, 31.6, 31.5, 30.1, 26.8, 23.2, 20.7, 18.9, 13.6 [CH₃C(имидазол)], 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 398.2452 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₃H₃₂N₃O₃: 398.2444.

3-(1*H*-бензимидазол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23n):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 21.3 мг (0.18 ммоль) бензимидазола; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 50:1.

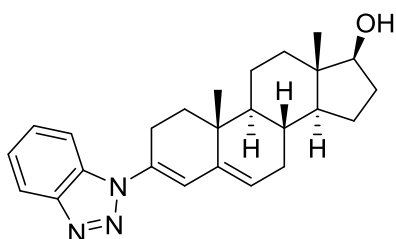
Выход 55.0 мг (94 %). Белый порошок. Т.пл. 245–247 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 8.11 [уш. с, 1H, 2-CH(бензимидазол)], 7.85 [уш. с, 1H, 4-CH(бензимидазол)], 7.60 [уш. с, 1H, 7-CH(бензимидазол)], 7.27 [м, 2H, 5- и 6-CH(бензимидазол)], 6.23 (д, *J* = 1.5 Гц, 1H, 4-CH), 5.59 (м, 1H, 6-CH), 3.66 (т, *J* = 8.5 Гц, 1H, 17-СНОН), 2.70 (м, 1H, 2β-CH), 2.56 (дд, *J* = 17.9, 5.1 Гц, 1H, 2α-CH), 2.32–1.98 (м, 4H), 1.89 (м, 1H), 1.79–1.41 (м, 7H), 1.32 (квд, *J* = 12.1, 5.9 Гц, 1H), 1.19–0.98 (м, 3H), 1.09 (с, 3H, 19-CH₃), 0.81 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 141.8 [уш., 2- и 3а-С(бензимидазол)], 139.6 (5-С), 135.1 [уш., 7а-С(бензимидазол)], 130.4 (3-С), 126.4 (6-CH), 123.3 [5- или 6-CH(бензимидазол)], 123.2 [5- или 6-CH(бензимидазол)], 122.3 (4-CH), 120.4 [4-CH(бензимидазол)], 111.5 [уш., 7-CH(бензимидазол)], 81.6 (17-СНОН), 51.4, 48.2, 42.9 (четв.), 36.5, 34.9 (четв.), 33.7, 31.8, 31.5, 30.4, 26.1, 23.3, 20.7, 19.0, 11.1.

MALDI-TOF (дитранол): 389.2582 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₆H₃₃N₂O: 389.2593.

3-(1*H*-1,2,3-бензотриазол-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23o):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 21.4 мг (0.18 ммоль) бензотриазола; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 100:1.

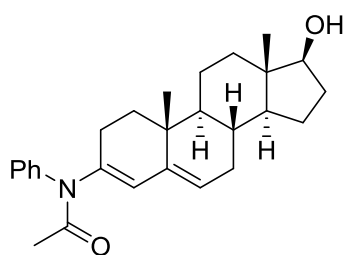
Выход 52.0 мг (89 %). Белый порошок. Т.пл. 202–204 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃ + DMSO-d₆): 8.07 [д, *J* = 7.8 Гц, 1H, 4-CH(бензотриазол)], 7.72 [д, *J* = 7.8 Гц, 1H, 7-CH(бензотриазол)], 7.48 [т, *J* = 7.8 Гц, 1H, 5- или 6-CH(бензотриазол)], 7.36 [т, *J* = 7.8 Гц, 1H, 5- или 6-CH(бензотриазол)], 6.43 (уш. с, 1H, 4-CH), 5.65 (м, 1H, 6-CH), 3.66 (т, *J* = 8.5 Гц, 1H, 17-СНОН), 3.08 (дд, *J* = 18.4, 4.9 Гц, 1H, 2α-CH), 2.86 (м, 1H, 2β-CH), 2.28 (м, 1H), 2.15–1.42 (м, 11H), 1.32 (м, 1H), 1.20–0.98 (м, 3H), 1.11 (с, 3H, 19-CH₃), 0.81 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃ + DMSO-d₆): 146.4 [3а-С(бензотриазол)], 139.6 (5-С), 132.2 (3-С), 132.0 [7а-С(бензотриазол)], 127.6, 127.1, 124.1, 121.0, 120.0, 111.2 [7-CH(бензотриазол)], 81.6 (17-СНОН), 51.4, 48.1, 42.8 (четв.), 36.5, 35.0 (четв.), 33.5, 31.8, 31.6, 30.4, 25.0, 23.3, 20.7, 19.0, 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 390.2454 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₅H₃₂N₃O: 390.2545.

3-[ацетил(фенил)амино]андроста-3,5-диен-17β-ол (23p):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 24.3 мг (0.18 ммоль) *N*-фенилацетамида; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 50:1.

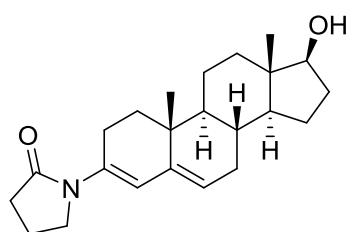
Выход 36.6 мг (60 %). Белый порошок. Т.пл. 237–238 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.43–7.10 [м, 5H, CH(Ph)], 6.03 (уш. с, 1H, 4-CH), 5.53 (уш. с, 1H, 6-CH), 3.64 (т, *J* = 8.4 Гц, 1H, 17-CHОН), 2.21 [уш. с, 3H, CH₃C(O)], 2.15–0.90 (м, 18H), 0.95 (с, 3H, 19-CH₃), 0.77 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 170.0 (C=O), 140.4 (5-C), 129.0 (уш.), 126.1 (уш.), 81.8 (17-CHОН), 51.5, 48.1, 42.9 (четв.), 36.5, 34.7 (четв.), 33.9, 31.8, 31.5, 30.5, 25.4, 23.3 (2C), 20.8, 19.0, 11.1 [сигналы ядер 3-C, 1-C(Ph) и 5-C не были обнаружены из-за уширения].

MALDI-TOF (дитранол): 406.2723 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₇H₃₆NO₂: 406.2746.

3-(2-оксопирролидин-1-ил)андроста-3,5-диен-17β-ол (23q):



Синтезировано из 59.7 мг (0.15 ммоль) 3-иодандроста-3,5-диен-17β-ола (**9**) и 13.7 мкл (0.18 ммоль) 2-пирролидинона; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 20:1.

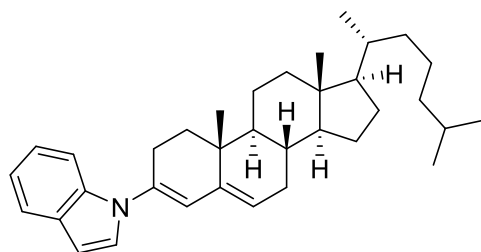
Выход 39.0 мг (73 %). Белый порошок. Т.пл. 214–217 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 5.65 (д, *J* = 1.4 Гц, 1H, 4-CH), 5.35 (м, 1H, 6-CH), 3.68–3.51 (м, 3H, 17-CHОН, CH₂N), 2.81–2.63 (м, 2H, 2-CH₂), 2.46 [т, *J* = 8.0 Гц, 2H, CH₂C(O)], 2.18 (м, 1H), 2.11–1.97 (м, 3H), 1.90–1.81 (м, 2H), 1.74–0.94 (м, 12H), 0.97 (с, 3H, 19-CH₃), 0.77 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 174.1 (C=O), 140.7 (5-C), 135.2 (3-C), 122.4 (6-CH), 114.5 (4-CH), 81.8 (17-CHОН), 51.5, 48.5 (CH₂N), 48.3, 42.9 (четв.), 36.5, 34.6 (четв.), 33.9, 32.9 [CH₂C(O)], 31.8, 31.5, 30.5, 24.2, 23.3, 20.7, 18.9, 18.0 [4-CH₂(пирролидин)], 11.0.

MALDI-TOF (дитранол): 356.2490 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₃H₃₄NO₂: 356.2590.

3-(1*H*-индол-1-ил)холеста-3,5-диен (24a):



Синтезировано из 74.2 мг (0.15 ммоль) 3-иодхолеста-3,5-диена (**13**) и 21.1 мг (0.18 ммоль) индола; элюент: петролейный эфир.

Выход 48.5 мг (67 %). Белый порошок. Т.пл. 144–145 °С.

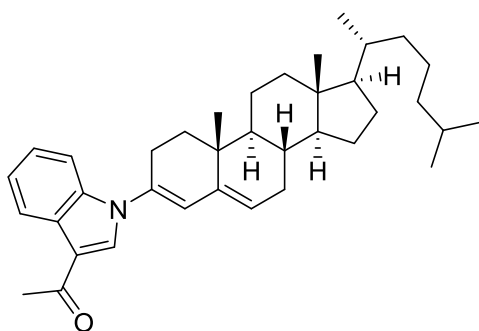
ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.60 [д, *J* = 7.8 Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.52 [д, *J* = 8.2 Гц, 1H, 4- или 7-CH(индол)], 7.22–7.14 [м, 2H, CH(индол)], 7.09 [т, *J* = 7.5 Гц, 1H, CH(индол)], 6.54 [д, *J* = 3.2 Гц, 1H, 3-CH(индол)], 6.18 (с, 1H, 4-CH), 5.50 (м, 1H, 6-CH), 2.69–2.48 (м, 2H),

2.22 (м, 1H), 2.09–1.93 (м, 2H), 1.84 (м, 1H), 1.77–0.96 (м, 20H), 1.08 (с, 3H, 19-CH₃), 0.92 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, 21-CH₃), 0.859 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.856 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.72 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 140.2 (5-C), 135.6 [7a-C(индол)], 133.1 (3-C), 129.0 [3a-C(индол)], 126.3 (4-CH), 124.7 [2-CH(индол)], 122.1 [6-CH или 5-CH(индол)], 121.8 [6-CH или 5-CH(индол)], 120.9 [4-CH(индол)], 119.9 [6-CH(индол)], 111.4 [7-CH(индол)], 102.6 [3-CH(индол)], 56.9, 56.1, 48.1, 42.5 (четв.), 39.7, 39.5, 36.2, 35.8, 34.9 (четв.), 33.9, 32.0, 31.8, 28.2, 28.0, 26.4, 24.2, 23.8, 22.8, 22.6, 21.2, 19.1, 18.7, 12.0.

Найдено: С 86.69 %; Н 10.09 %; N 2.77 %; C₃₅H₄₉N. Вычислено: С 86.90 %; Н 10.21 %; N 2.90 %.

3-(3-ацетил-1H-индол-1-ил)холеста-3,5-диен (24b):



Синтезировано из 74.2 мг (0.15 ммоль) 3-иодхолеста-3,5-диена (**13**) и 28.7 мг (0.18 ммоль) 3-ацетилиндола; элюент: CH₂Cl₂.

Выход 44.2 мг (56 %). Белый порошок. Т.пл. 186–187 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 8.38 [м, 1H, CH(индол)], 7.79 [с, 1H, 2-CH(индол)], 7.45 [м, 1H, CH(индол)], 7.31–7.21 [м, 2H, CH(индол)], 6.23 (с, 1H, 4-CH), 5.59 (м, 1H, 6-CH), 2.74–2.46 (м, 2H), 2.53 [с, 3H, CH₃C(O)], 2.25 (м, 1H), 2.09–1.96 (м, 2H), 1.85 (м, 1H), 1.79–0.96 (м, 20H), 1.10 (с, 3H, 19-CH₃), 0.93 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H, 21-CH₃), 0.862 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.857 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂], 0.73 (с, 3H, 18-CH₃).

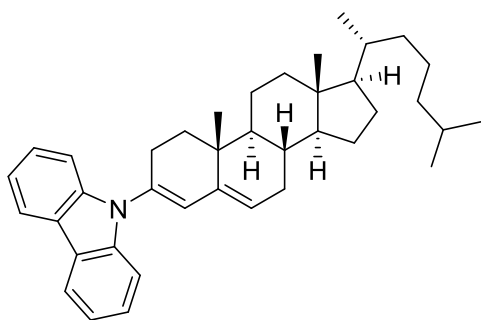
ЯМР ¹³C (CDCl₃) (АРТ): 193.1 (C=O), 139.6 (5-C), 136.8 [7a-C(индол)], 133.5, 132.0 (3-C), 127.0, 126.4 [3a-C(индол)], 125.3, 123.5, 122.8, 122.6, 117.8 [3-C(индол)], 111.4 [7-CH(индол)], 56.8 (CH), 56.1 (CH), 48.1 (CH), 42.5 (четв.), 39.7 (CH₂), 39.5 (CH₂), 36.2 (CH₂), 35.8 (CH), 34.9 (четв.), 33.8 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.8, 28.2 (CH₂), 28.0, 27.7 [CH₃C(O)], 26.5 (CH₂), 24.2 (CH₂), 23.8 (CH₂), 22.8, 22.6, 21.2 (CH₂), 19.1, 18.7, 12.0.

Найдено: С 84.84 %; Н 9.89 %; N 2.58 %; C₃₇H₅₁NO. Вычислено: С 84.52 %; Н 9.78 %; N 2.66 %.

3-(9H-карбазол-9-ил)холеста-3,5-диен (24c):

Синтезировано из 74.2 мг (0.15 ммоль) 3-иодхолеста-3,5-диена (**13**) и 30.1 мг (0.18 ммоль) карбазола; элюент: петролейный эфир–EtOAc = 50:1.

Выход 65.4 мг (82 %). Белый порошок. Т.пл. 148–151 °С.



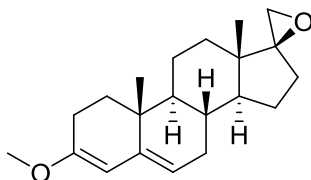
ЯМР ^1H (CDCl_3): 8.06 [д, $J = 7.7$ Гц, 2H, 4,5-CH(карбазол)], 7.39 [м, 2H, CH(карбазол)], 7.34 [д, $J = 7.8$ Гц, 2H, 1,8-CH(карбазол)], 7.20 [м, 2H, CH(карбазол)], 6.26 (м, 1H, 4-CH), 5.55 (м, 1H, 6-CH), 2.60–2.42 (м, 2H), 2.23 (м, 1H), 2.09–1.94 (м, 2H), 1.84 (м, 1H), 1.78–0.97 (м, 20H), 1.17 (с, 3H, 19- CH_3), 0.92 (д, $J = 6.6$ Гц, 3H, 21- CH_3), 0.863 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.859 [д, $J = 6.6$ Гц, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 0.73 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 140.5 [2C, 8a,9a-C(карбазол)], 140.3 (5-C), 131.7 (3-C), 129.1 (4-CH), 126.2 (6-CH), 125.6 [2C, 2,7-CH(карбазол)], 123.1 [2C, 4a,4b-C(карбазол)], 120.2 [2C, CH(карбазол)], 119.3 [2C, CH(карбазол)], 109.9 [2C, 1,8-CH(карбазол)], 56.9, 56.1, 48.2, 42.5 (четв.), 39.7, 39.5, 36.2, 35.8, 34.9 (четв.), 34.0, 32.0, 31.8, 28.2, 28.0, 25.0, 24.2, 23.8, 22.8, 22.6, 21.2, 19.2, 18.7, 12.0.

Найдено: С 87.74 %; Н 9.73 %; N 2.43 %; $\text{C}_{39}\text{H}_{51}\text{N}$. Вычислено: С 87.75 %; Н 9.63 %; N 2.62 %.

4.6. Синтез азидостероидов

Синтез 3-метокси-17 β ,20-эпокси-21-норпрегна-3,5-диена (26)



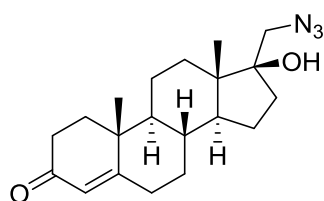
Трёхгорлую колбу вместимостью 250 мл, снабжённую термометром, соединили через газоотводную трубку с промывалкой, заполненной водным раствором хлорамина Б. В колбу поместили 60 мл DMSO, 3.2 мл воды и 3.33 г (83.3 ммоль) NaOH. Полученную суспензию перемешивали при температуре 90 °С до полного растворения щёлочи. Затем охладили смесь до 60 °С, при этом образовался рыхлый осадок. В атмосфере аргона поместили в колбу 5.40 г (34.4 ммоль) триметилсульфоний бромида, 0.64 г (2.8 ммоль) триэтилбензиламмоний хлорида и 6.00 г (20.0 ммоль) 3-метоксиандроста-3,5-диен-17-она (2). Реакционную массу перемешивали при 60 °С в течение 5 ч до исчезновения исходного вещества (ТСХ в CH_2Cl_2). Охладили полученную смесь до комнатной температуры, вылили в 90 мл воды, охлаждённой до 10 °С, и перемешивали при температуре 2 °С в течение 1 ч. Выпавший осадок отфильтровали, растворили в CH_2Cl_2 и элюировали на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2). Вещество получено в виде белого порошка.

Выход 5.91 г (94 %). Т.пл. 124–126 °С (лит. 126–128 °С [354]).

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.24 (м, 1H, 6-CH), 5.12 (с, 1H, 4-CH), 3.56 (с, 3H, OCH_3), 2.90 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, 20- CH_2O), 2.60 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H, 20- CH_2O), 2.34–2.15 (м, 2H), 2.12–1.95 (м, 2H), 1.87–1.57 (м, 6H), 1.50–1.18 (м, 5H), 1.14–0.99 (м, 2H), 0.97 (с, 3H, 19- CH_3), 0.91 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 155.4 ($\underline{\text{COMe}}$), 140.9 (5-C), 117.9 (6-CH), 98.4 (4-CH), 70.5 (17-C), 54.3, 53.6, 53.3, 48.3, 40.0 (четв.), 35.2 (четв.), 33.85, 33.80, 32.0, 31.3, 29.0, 25.3, 23.5, 20.6, 18.9, 14.2.

Синтез 17 α -(азидометил)-17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-она (27)



В герметично закрывающийся стеклянный сосуд поместили 1.572 г (5.00 ммоль) 3-метокси-17 β ,20-эпокси-21-норпрегна-3,5-диена (**26**), 1.30 г (20.0 ммоль) азид натрия, 5 мл ацетонитрила и 5 мл воды. Реакционную массу перемешивали при температуре 100 °С в течение 16 ч. Затем сосуд охладили до комнатной температуры, содержимое перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли водой и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении.

К полученному продукту в одногорлой колбе, снабжённой обратным холодильником, добавили 20 мл этанола и 1 мл конц. соляной кислоты. Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 30 мин. Окончание реакции контролировали методом ТСХ в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--Et}_2\text{O} = 20:1$. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH_2Cl_2 . Экстракт промыли насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , затем двумя порциями воды и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Остаток элюировали на силикагеле (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--MeOH} = 50:1$).

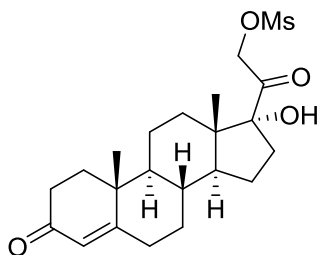
Выход 1.551 г (90 %). Белый порошок. Т.пл. 154–156 °С (лит. 153–155 °С [314]).

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.72 (с, 1H, 4-CH), 3.52 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2N_3), 3.23 (д, $J = 12.1$ Гц, 1H, CH_2N_3), 2.47–2.23 (м, 4H), 2.05–1.94 (м, 3H), 1.84 (м, 1H), 1.76–1.56 (м, 6H), 1.51–1.29 (м, 2H), 1.25–1.08 (м, 2H), 1.18 (с, 3H, 19- CH_3), 1.05–0.85 (м, 2H), 0.93 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.4 (C=O), 170.8 (5-C), 123.9 (4-CH), 83.2 (17- CHOH), 58.2 (20- CH_2N_3), 53.6, 50.7, 45.7 (четв.), 38.6 (четв.), 36.3, 35.7, 34.7, 33.9, 32.7, 31.7, 31.6, 23.5, 20.6, 17.3, 14.1.

ИК (ν , cm^{-1}): 3414 (OH), 2094 (N_3), 1657 (C=O).

Синтез 21-мезилокси-17 α -гидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (29)



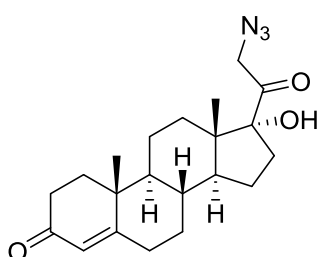
В одnogорлую колбу, вместимостью 100 мл, в атмосфере аргона поместили 1.386 г (4.00 ммоль) 21,17 α -дигидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (28), 40 мл абсолютного CH₂Cl₂ и 1.23 мл (8.80 ммоль) триэтиламина. Полученный раствор охладили до 0 °С на бане со льдом и при перемешивании по каплям добавили 0.341 мл (4.40 ммоль) мезилхлорида. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После окончания реакции (ТСХ в системе CH₂Cl₂–MeOH = 20:1) раствор перенесли в делительную воронку, разбавили 50 мл CH₂Cl₂, промыли последовательно 100 мл 10 %-ной соляной кислоты, 100 мл насыщенного водного раствор Na₂CO₃ и 100 мл воды. Экстракт высушили над безводным Na₂SO₄. Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Полученный продукт использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Выход 1.645 г (97 %). Белый порошок.

ЯМР ¹H (CDCl₃–DMSO-d⁶): 5.70 (с, 1H, 4-CH), 5.39 (д, *J* = 18.1 Гц, 1H, 21-CH₂OMs), 5.36 (д, *J* = 18.1 Гц, 1H, 21-CH₂OMs), 3.18 (с, 3H, SO₂CH₃), 2.63 (м, 1H), 2.47–2.21 (м, 4H), 2.03 (м, 1H), 1.94–1.24 (м, 12H), 1.18 (с, 3H, 19-CH₃), 1.08 (квд, *J* = 13.0, 4.0 Гц, 1H), 0.97 (м, 1H), 0.66 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃–DMSO-d⁶): 204.9 [C(20)=O], 199.1 [C(3)=O], 170.9 (5-C), 123.3 (4-CH), 89.0 (17-COH), 72.8 (21-CH₂OMs), 52.8, 49.9, 47.7 (четв.), 38.6 (CH₃SO₃), 38.1(четв.), 35.2 (2C), 33.9, 33.5, 32.4, 31.6, 29.8, 23.2, 20.3, 16.9, 14.2.

Синтез 21-азидо-17 α -гидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (30)



В одnogорлую колбу, вместимостью 100 мл, снабжённую обратным холодильником, в атмосфере аргона поместили 1.645 г (3.87 ммоль) 21-мезилокси-17 α -гидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (29), 50 мл абсолютного ацетона и 1.040 г (16.0 ммоль) азид натрия. Полученную суспензию кипятили при перемешивании в течении 6 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH₂Cl₂. Экстракт промыли двумя порциями воды и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Остаток элюировали на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 20:1).

Выход 1.071 г (74 %). Белый порошок. Т.разл. 201–203 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃–DMSO-d⁶): 5.69 (с, 1H, 4-CH), 4.48 (д, *J* = 18.7 Гц, 1H, 21-CH₂N₃), 3.95 (д, *J* = 18.7 Гц, 1H, 21-CH₂N₃), 2.67 (ддд, *J* = 14.7, 11.6, 3.2 Гц, 1H), 2.49–2.22 (м, 4H),

2.03 (м, 1H), 1.94–1.22 (м, 12H), 1.18 (с, 3H, 19-CH₃), 1.08 (квд, $J = 13.0, 4.0$ Гц, 1H), 0.97 (тд, $J = 11.4, 4.2$ Гц, 1H), 0.65 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶): 206.9 [C(20)=O], 198.8 [C(3)=O], 170.7 (5-C), 123.1 (4-CH), 88.8 (17-COH), 55.5 (21-CH₂N₃), 52.6, 49.7, 47.1 (четв.), 38.0 (четв.), 35.0 (2C), 33.5, 33.3, 32.2, 31.4, 29.9, 23.0, 20.1, 16.8, 14.3.

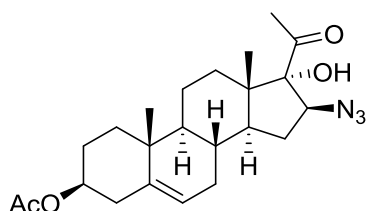
ИК (ν, см⁻¹): 3506 (OH), 2109 (N₃), 1718 [C(20)=O], 1654 [C(3)=O].

Найдено: С 67.92 %; Н 7.79 %; N 11.52 %; C₂₁H₂₉N₃O₃. Вычислено: С 67.90 %; Н 7.87 %; N 11.31 %.

Синтез 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-она (32) и 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидрокси-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17а-она (33)

В однокорную колбу вместимостью 100 мл в атмосфере аргона поместили 1.128 г (3.00 ммоль) 3β-ацетокси-16α,17α-эпоксипрегн-5-ен-20-она (31), 3.942 г (60.6 ммоль) азид натрия, 36 мл диметилсульфоксида и 186 мкл конц. серной кислоты. Реакционную массу перемешивали при температуре 100 °С в течение 5.5 суток. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры, перенесли в делительную воронку и экстрагировали CH₂Cl₂. Экстракт промыли насыщенным водным раствором Na₂CO₃, затем тремя порциями воды и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Остаток тёмного цвета элюировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир:EtOAc = 4:1).

3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-он (32):



Выход 310 мг (25 %). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 141–143 °С (лит. 142.5–144.5 °С [315]).

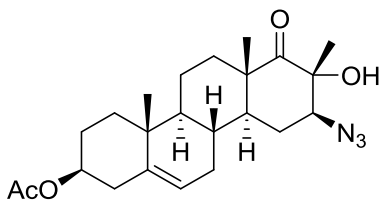
ЯМР ¹H (CDCl₃): 5.37 (д, $J = 4.0$ Гц, 1H, 6-CH), 4.58 (м, 1H, 3-CH₂OAc), 3.95 (дд, $J = 8.0, 6.2$ Гц, 1H, 16-CHN₃), 3.62 (с, 1H, OH), 2.44–2.25 (м, 3H), 2.38 (с, 3H, 21-CH₃), 2.06–1.94 (м, 1H), 2.02 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.90–1.80 (м, 2H), 1.72–1.36 (м, 9H), 1.17–0.93 (м, 2H), 1.02 (с, 6H, 18-CH₃, 19-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 208.3 [C(20)=O], 170.5 [OC(O)CH₃], 139.7 (5-C), 122.0 (6-CH), 89.1 (17-COH), 73.7 (3-CH₂OAc), 69.5 (16-CHN₃), 49.4, 48.6, 47.6 (четв.), 38.0, 36.9, 36.6 (четв.), 33.1, 31.7, 31.1, 30.5, 29.5, 27.6, 21.4, 19.9, 19.3, 15.3.

ИК (ν, см⁻¹): 3330–3490 (OH), 2125 (N₃), 1740 (C=O, сложный эфир), 1715 (C=O, кетон).

3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидрокси-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17а-он (33):

Выход 571.2 мг (46 %). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 208–210 °С (лит. 209–210 °С [315]).



ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.36 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H, 6-CH), 4.58 (м, 1H, 3-CH₂OAc), 4.18 (с, 1H, OH), 3.52 (дд, $J = 12.5, 4.6$ Гц, 1H, 16-CHN₃), 2.39–2.13 (м, 3H), 2.02 [с, 3H, OC(O)CH₃], 2.01–1.82 (м, 3H), 1.72–0.93 (м, 11H), 1.40 (с, 3H, 17-CCH₃), 1.10 (с, 3H, 18-CH₃), 1.01 (с, 3H, 19-CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 215.3 [C(17a)=O], 170.4 [OC(O)CH₃], 139.6 (5-C), 121.4 (6-CH), 79.7 (17-COH), 73.5 (3-CH₂OAc), 69.6 (16-CHN₃), 48.8, 47.2, 46.3 (четв.), 37.7, 36.8 (четв.), 36.5, 32.6, 31.5, 30.6, 27.5, 27.1, 22.7, 21.4, 19.2 (2C), 15.8.

ИК (ν , cm^{-1}): 3505 (OH), 2130 (N₃), 1730 (C=O, сложный эфир), 1700 (C=O, кетон).

4.7. Синтез 1,2,3-триазолилстероидов

Метод А

В герметично закрывающийся стеклянный сосуд поместили 0.2 ммоль азидостероида, 5.0 мг (20 мкмоль, 10 мольн. %) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 0.2 мл воды. После перемешивания добавили 0.8 мл тетрагидрофурана, 0.24 ммоль терминального ацетилена и 16.7 мг (80 мкмоль, 40 мольн. %) аскорбата натрия. Реакционную массу перемешивали при температуре 50 °С в течение 12–24 ч. Затем сосуд охладили до комнатной температуры, содержимое перенесли в делительную воронку и экстрагировали 25 мл CH_2Cl_2 . Экстракт промыли водой (2 × 25 мл), профильтровали от осадка ацетиленида меди и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Выделение продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

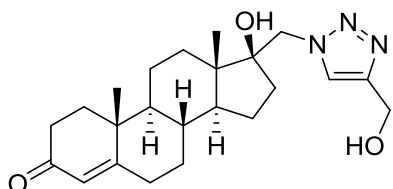
Метод В

В герметично закрывающийся стеклянный сосуд в атмосфере аргона поместили 0.2 ммоль азидостероида, 2.0 мг (10 мкмоль, 5 мольн. %) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 1 мл абсолютного CH_2Cl_2 , 0.24 ммоль терминального ацетилена и 27.8 мкл (0.2 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивали при температуре 50 °С в течение 12–24 ч. Затем сосуд охладили до комнатной температуры, содержимое перенесли в делительную воронку и экстрагировали 25 мл CH_2Cl_2 . Экстракт промыли водой (2 × 25 мл) и высушили над безводным Na_2SO_4 . Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Выделение продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле.

Метод С

Синтез проводится аналогично методу А, но в реакционную смесь добавляется 10 мольн. % ТВТА.

17β-гидрокси-17α-{[4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил}андрост-4-ен-3-он (34a):



Синтезировано по методу А из 17α-(азидометил)-17β-гидроксиандрост-4-ен-3-она (**27**) (68.7 мг, 0.200 ммоль) и пропаргилового спирта (14.0 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 15 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 10:1.

Выход 65.0 мг (81 %). Белый порошок. Т.пл. 236 °С.

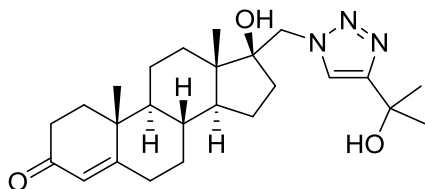
ЯМР ¹H (CDCl₃-DMSO-d⁶): 7.87 [с, 1H, CH(триазол)], 5.66 (с, 1H, 4-CH), 5.00 (уш.т, J = 5.8 Гц, 1H, OH), 4.64 (м, 3H, CH₂OH, OH), 4.44 (д, J = 13.7 Гц, 1H, CH₂N), 4.25 (д, J = 13.7 Гц, 1H, CH₂N), 2.48–2.22 (м, 4H), 2.04 (ддд, J = 13.5, 5.0, 3.2 Гц, 1H), 1.88 (м, 1H), 1.76–1.17 (м, 11H), 1.21 (с, 3H, 19-CH₃), 1.09 (тд, J = 12.5, 4.4 Гц, 1H), 1.01–0.96 (м, 1H), 0.94 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃-DMSO-d⁶): 197.4 [C(3)=O], 169.6 (5-C), 146.6 [C(триазол)], 122.9 [CH(триазол)], 122.3 (4-CH), 80.7 (17-COH), 54.9, 54.6, 52.1, 49.0, 44.8 (четв.), 37.2 (четв.), 35.0, 34.2, 32.6, 31.3, 30.3 (2C), 29.5, 22.1, 19.2, 16.0, 13.1.

MALDI-TOF (дитранол): 400.2598 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₃H₃₄N₃O₃: 400.2595.

Найдено: 69.00 %; Н 8.38 %; N 10.37 %; C₂₃H₃₃N₃O₃. Вычислено: С 69.14 %; Н 8.33 %; N 10.52 %.

17β-гидрокси-17α-{[4-(1-гидрокси-1-метилэтил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил}андрост-4-ен-3-он (34b):



Синтезировано по методу А из 17α-(азидометил)-17β-гидроксиандрост-4-ен-3-она (**27**) (68.7 мг, 0.200 ммоль) и 2-метилбут-3-ин-2-ола (23.3 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 15 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 10:1.

Выход 79.4 мг (93 %). Белый порошок. Т.пл. 129 °С.

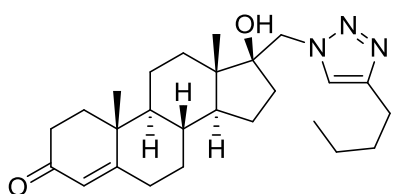
ЯМР ¹H (CCl₄-DMSO-d⁶): 7.70 [с, 1H, CH(триазол)], 5.58 (с, 1H, 4-CH), 4.80 (с, 1H, OH), 4.62 (с, 1H, OH), 4.36 (д, J = 13.7 Гц, 1H, CH₂N), 4.14 (д, J = 13.7 Гц, 1H, CH₂N), 2.45–2.13 (м, 4H), 2.00 (м, 1H), 1.85 (м, 1H), 1.73–0.81 (м, 13H), 1.46 [с, 3H, C(CH₃)₂OH], 1.44 [с, 3H, C(CH₃)₂OH], 1.19 (с, 3H, 19-CH₃), 0.88 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ^{13}C ($\text{CCl}_4\text{-DMSO-}d^6$): 196.8 [C(3)=O], 169.5 (5-C), 155.2 [C(триазол)], 123.2 (4-CH), 121.4 [CH(триазол)], 81.4 (17-COH), 67.1 [C(CH₃)₂OH], 55.5, 52.9, 49.6, 45.7 (четв.), 38.0 (четв.), 36.0, 35.1, 33.4, 32.1, 31.2, 30.9, 30.7, 30.4, 30.3, 23.0, 20.1, 16.9, 14.0.

MALDI-TOF (дитранол): 450.2732 [M+Na]⁺. Вычислено для C₂₅H₃₇N₃NaO₃: 450.2733.

Найдено: 69.88 %; Н 8.65 %; N 9.62 %; C₂₅H₃₇N₃O₃. Вычислено: С 70.22 %; Н 8.72 %; N 9.83 %.

17β-гидрокси-17α-[(4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]андрост-4-ен-3-он (34c):



Синтезировано по методу А из 17α-(азидометил)-17β-гидроксиандрост-4-ен-3-она (27) (68.7 мг, 0.200 ммоль) и гекс-1-ина (27.6 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 15 ч; элюент: CH₂Cl₂-Et₂O = 4:1.

Выход 59.8 мг (70 %). Белый порошок. Т.пл. 95–96 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.58 [с, 1H, CH(триазол)], 5.72 (с, 1H, 4-CH), 4.42 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H, CH₂N), 4.32 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H, CH₂N), 2.69 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H, CH₂Pr), 2.47–2.28 (м, 3H), 2.27 (ддд, $J = 15.1, 4.7, 3.1$ Гц, 1H), 2.02 (ддд, $J = 13.4, 5.0, 3.2$ Гц, 1H), 1.86 (м, 1H), 1.76–1.12 (м, 14H), 1.20 (с, 3H, 19-CH₃), 1.10–0.86 (м, 2H), 1.11–0.89 (м, 2H), 0.94 (с, 3H, 18-CH₃), 0.91 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₂CH₃).

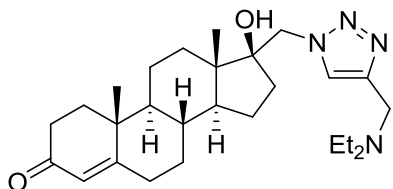
ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.3 [C(3)=O], 170.9 (5-C), 147.8 [C(триазол)], 123.8 (4-CH), 122.9 [CH(триазол)], 82.6 (17-COH), 56.2, 53.5, 50.2, 46.0 (четв.), 38.5 (четв.), 36.2, 35.5, 33.7, 32.6 (2C), 31.4, 31.3, 30.8, 25.2, 23.4, 22.1, 20.4, 17.2, 14.0, 13.7.

ИК (ν , см⁻¹): 3311 (OH), 1660 (C=O).

MALDI-TOF (дитранол): 426.3110 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₆H₄₀N₃O₂: 426.3115.

Найдено: 73.32 %; Н 9.10 %; N 9.72 %; C₂₆H₃₉N₃O₂. Вычислено: С 73.37 %; Н 9.24 %; N 9.87 %.

17β-гидрокси-17α-({4-[(диэтиламино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}метил)андрост-4-ен-3-он (34d):



Синтезировано по методу А из 17α-(азидометил)-17β-гидроксиандрост-4-ен-3-она (27) (68.7 мг, 0.200 ммоль) и N,N-диэтилпропаргиламина (33.3 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 16 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 10:1.

Выход 87.3 мг (96 %). Светло-жёлтое масло.

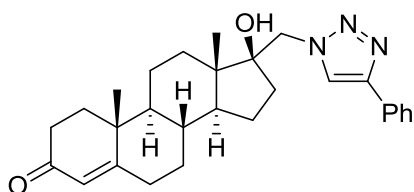
ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.80 [с, 1H, CH(триазол)], 5.73 (с, 1H, 4-CH), 4.43 [д, $J = 13.8$ Гц, 1H, CH₂N(триазол)], 4.33 [д, $J = 13.8$ Гц, 1H, CH₂N(триазол)], 3.84 (с, 2H, CH₂NEt₂), 3.20 (уш. с, 1H, OH), 2.59 [кв, $J = 7.0$ Гц, 4H, N(CH₂CH₃)₂], 2.47–2.24 (м, 4H), 2.02 (ддд, $J = 13.5,$

4.9, 3.4 Гц, 1H), 1.86 (м, 1H), 1.76–0.77 (м, 14H), 1.20 (с, 3H, 19-CH₃), 1.10 [т, *J* = 7.0 Гц, 6H, N(CH₂CH₃)₂], 0.98 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 199.3 [C(3)=O], 170.7 (5-C), 143.6 [C(триазол)], 125.2 [4-CH или CH(триазол)], 123.9 [4-CH или CH(триазол)], 82.7 (17-COH), 56.4, 53.6, 50.3, 47.4 (CH₂NEt₂), 46.6 [2C, N(CH₂CH₃)₂], 46.1 (четв.), 38.5 (четв.), 36.3, 35.6, 33.8, 33.0, 32.6, 31.5, 30.9, 23.5, 20.5, 17.3, 14.1 [2C, N(CH₂CH₃)₂], 11.4.

MALDI-TOF (дитранол): 455.3387 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₇H₄₃N₄O₂: 455.3381.

17β-гидрокси-17α-[(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]андрост-4-ен-3-он (34e):



Синтезировано по методу А из 17α-(азидометил)-17β-гидроксиандрост-4-ен-3-она (**27**) (68.7 мг, 0.200 ммоль) и фенилацетилена (26.4 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 14 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 50:1.

Выход 82.9 мг (93 %). Белый порошок. Т.пл. 282 °С (разл.).

ЯМР ¹H (CDCl₃–DMSO-d₆): 8.19 [с, 1H, CH(триазол)], 7.81 [д, *J* = 7.8 Гц, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.40 [т, *J* = 7.8 Гц, 2H, 3,5-CH (Ph)], 7.29 [т, *J* = 7.6 Гц, 1H, 4-CH(Ph)], 5.69 (с, 1H, 4-CH), 4.56 (с, 1H, OH), 4.51 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H, CH₂N), 4.32 (д, *J* = 13.7 Гц, 1H, CH₂N), 2.48–2.24 (м, 4H), 2.04 (ддд, *J* = 13.4, 5.0, 3.1 Гц, 1H), 1.88 (м, 1H), 1.78–0.92 (м, 13H), 1.21 (с, 3H, 19-CH₃), 0.97 (с, 3H, 18-CH₃).

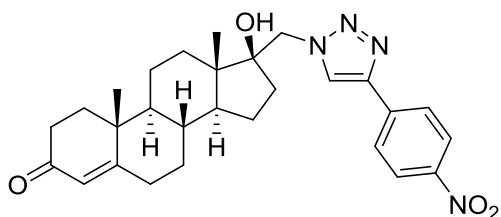
ЯМР ¹³C (CDCl₃–DMSO-d₆): 198.1 [C(3)=O], 170.1 (5-C), 145.9 [C(триазол)], 130.1 [1-C(Ph)], 127.9 [2C, 3,5-CH(Ph)], 126.9 [4-CH(Ph)], 124.5 [2C, 2,6-CH(Ph)], 122.8 (4-CH), 121.4 [CH(триазол)], 81.3 (17-COH), 55.6, 52.7, 49.5, 45.4 (четв.), 37.7 (четв.), 35.5, 34.7, 33.0, 31.8, 31.0, 30.7, 30.1, 22.6, 19.7, 16.5, 13.5.

ИК (ν, см⁻¹): 3630–3200 (OH), 1676 (C=O), 771 (Ar).

MALDI-TOF (дитранол): 446.2798 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₈H₃₆N₃O₂: 446.2802.

Найдено: 75.62 %; H 7.63 %; N 9.22 %; C₂₈H₃₅N₃O₂. Вычислено: C 75.47 %; H 7.92 %; N 9.43 %.

17β-гидрокси-17α-{[4-(4-нитрофенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]метил}андрост-4-ен-3-он (34f):



Синтезировано по методу А из 17α-(азидометил)-17β-гидроксиандрост-4-ен-3-она (**27**) (68.7 мг, 0.200 ммоль) и (4-нитрофенил)ацетилена (35.3 мг, 0.240 ммоль); нагревание 15 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 50:1.

Выход 87.7 мг (89 %). Белый порошок. Т.пл. 249 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 8.26 [д, $J = 8.7$ Гц, 2H, 3,5-CH(Ar)], 8.22 [с, 1H, CH(триазол)], 7.99 [д, $J = 8.7$ Гц, 2H, 2,6-CH(Ar)], 5.72 (с, 1H, 4-CH), 4.56 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H, CH_2N), 4.39 (д, $J = 13.7$ Гц, 1H, CH_2N), 2.60 (м, 1H), 2.47–2.24 (м, 4H), 2.03 (ддд, $J = 13.3, 4.9, 3.3$ Гц, 1H), 1.87 (м, 1H), 1.82–1.61 (м, 6H), 1.51 (квд, $J = 12.9, 3.8$ Гц, 1H), 1.57–1.17 (м, 4H), 1.20 (с, 3H, 19- CH_3), 1.10–0.91 (м, 2H), 1.01 (с, 3H, 18- CH_3).

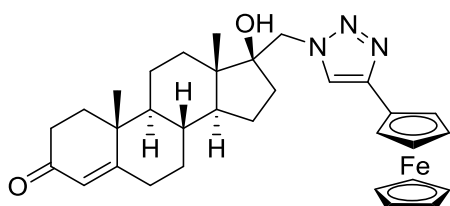
ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.4 [C(3)=O], 170.7 (5-C), 147.1 [C(триазол) или 4-C(Ar)], 145.2 [C(триазол) или 4-C(Ar)], 137.0 [1-C(Ar)], 126.0 [2C, CH(Ar)], 124.2 [2C, CH(Ar)], 124.0 [CH(триазол) или 4-CH], 123.5 [CH(триазол) или 4-CH], 82.9 (17-COH), 56.5, 53.6, 50.3, 46.1 (четв.), 38.5 (четв.), 36.4, 35.6, 33.8, 33.3, 32.6, 31.5, 30.9, 23.5, 20.5, 17.3, 14.0.

ИК (ν , cm^{-1}): 3400 (OH), 1654 (C=O), 1517 (NO_2), 1334 (NO_2), 852 (C–N).

MALDI-TOF (дитранол): 513.2473 [M+Na] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 513.2478.

Найдено: 68.26 %; H 6.93 %; N 11.41 %; $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено: C 68.55 %; H 6.99 %; N 11.42 %.

17 β -гидрокси-17 α -[(4-ферроценил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]андрост-4-ен-3-он (34g):



Синтезировано по методу А из 17 α -(азидометил)-17 β -гидроксиандрост-4-ен-3-она (**27**) (68.7 мг, 0.200 ммоль) и этинилферроцена (50.4 мг, 0.240 ммоль); нагревание 16 ч; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 50:1.

Выход 101.2 мг (91 %). Оранжевый порошок. Т.пл. 235 °C (разл.).

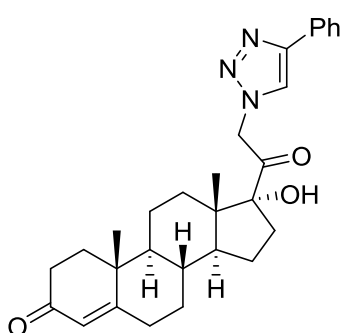
ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.68 [с, 1H, CH(триазол)], 5.73 (с, 1H, 4-CH), 4.77 (уш. с, 1H, C_5H_4), 4.73 (уш. с, 1H, C_5H_4), 4.42 (д, $J = 13.8$ Гц, 1H, CH_2N), 4.32 (м, 3H, 1H CH_2N + 2H C_5H_4), 4.07 (с, 5H, C_5H_5), 2.91 (с, 1H, 17-COH), 2.48–2.24 (м, 4H), 2.01 (ддд, $J = 13.5, 4.6, 3.8$ Гц, 1H), 1.90–0.87 (м, 14H), 1.19 (с, 3H, 19- CH_3), 1.00 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 199.4 [C(3)=O], 170.7 (5-C), 146.4 [C(триазол)], 124.0 (4-CH), 121.2 [CH(триазол)], 83.0 (17-COH), 75.9 (четв., C_5H_4), 69.8 (5C, C_5H_5), 68.9 (2C, C_5H_4), 66.74 (1C, C_5H_4), 66.69 (1C, C_5H_4), 56.3, 53.6, 50.3, 46.1 (четв.), 38.6 (четв.), 36.4, 35.7, 33.9, 33.3, 32.7, 31.5, 31.0, 23.5, 20.5, 17.3, 14.1.

MALDI-TOF (дитранол): 576.2292 [M+Na] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FeN}_3\text{NaO}_2$: 576.2289.

Найдено: 69.61 %; H 7.21 %; N 7.57 %; $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено: C 69.44 %; H 7.10 %; N 7.59 %.

21-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-17α-гидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (35a):



Синтезировано по методу А из 21-азидо-17α-гидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (**30**) (74.3 мг, 0.200 ммоль) и фенилацетилен (26.4 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 14 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 20:1.

Выход 81.2 мг (86 %). Белый порошок. Т.пл. 254–255 °С.

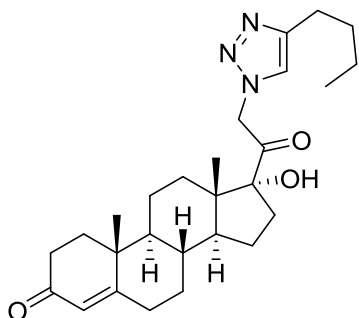
ЯМР ¹H (CDCl₃–DMSO-d⁶): 7.89 [с, 1H, CH(триазол)], 7.83 [д, *J* = 7.2 Гц, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.41 [т, *J* = 7.2 Гц, 2H, 3,5-CH(Ph)], 7.32 [т, *J* = 6.9 Гц, 1H, 4-CH(Ph)], 5.74 (д, *J* = 18.4 Гц, 1H, 21-CH₂N), 5.71 (с, 1H, 4-CH), 5.38 (д, *J* = 18.4 Гц, 1H, 21-CH₂N), 4.57 (уш. с, 1H, OH), 2.68 (т, *J* = 12.9 Гц, 1H), 2.49–2.20 (м, 4H), 2.11–1.97 (м, 2H), 1.94–0.79 (м, 12H), 1.18 (с, 3H, 19-CH₃), 0.66 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃–DMSO-d⁶): 204.0 [C(20)=O], 199.2 [C(3)=O], 170.9 (5-C), 147.1 [C(триазол)], 130.1 [1-C(Ph)], 128.5 [2C, 3,5-CH(Ph)], 127.8 [4-CH(Ph)], 125.4 [2C, 2,6-CH(Ph)], 123.4 (4-CH), 121.4 [CH(триазол)], 89.3 (17-COH), 56.6 (21-CH₂N), 52.8, 50.1, 47.6 (четв.), 38.2 (четв.), 35.3 (2C), 33.9, 33.6, 32.4, 31.7, 30.3, 23.3, 20.4, 17.0, 14.6.

MALDI-TOF (дитранол): 474.2748 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₉H₃₆N₃O₃: 474.2751.

Найдено: 73.36 %; Н 7.31 %; N 8.71 %; C₂₉H₃₅N₃O₃. Вычислено: С 73.54 %; Н 7.45 %; N 8.87 %.

21-(4-бутил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-17α-гидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (35b):



Синтезировано по методу А из 21-азидо-17α-гидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (**30**) (74.3 мг, 0.200 ммоль) и гекс-1-ина (27.6 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 22 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 20:1.

Выход 88.8 мг (98 %). Белый порошок. Т.пл. 115–117 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.32 [с, 1H, CH(триазол)], 5.72 (с, 1H, 4-CH), 5.71 (д, *J* = 18.4 Гц, 1H, 21-CH₂N), 5.30 (д, *J* = 18.4 Гц, 1H, 21-CH₂N), 4.62 (уш. с, 1H, OH), 2.70 [т, *J* = 7.6 Гц, 2H, CH₂Pr], 2.67 (м, 1H), 2.48–2.23 (м, 4H), 2.09–1.97 (м, 2H), 1.92–1.56 (м, 9H), 1.51–0.80 (м, 7H), 1.18 (с, 3H, 19-CH₃), 0.91 (т, *J* = 7.3 Гц, 3H, CH₂CH₃), 0.66 (с, 3H, 18-CH₃).

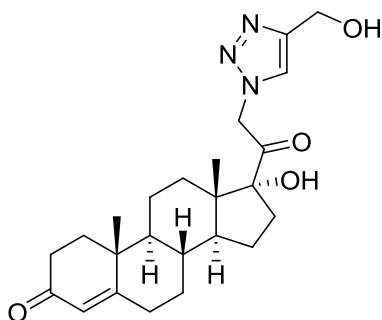
ЯМР ¹³C (CDCl₃): 204.1 [C(20)=O], 199.8 [C(3)=O], 171.5 (5-C), 148.1 [C(триазол)], 123.7 (4-CH), 122.6 [CH(триазол)], 89.8 (17-COH), 56.8 (21-CH₂N), 53.2, 50.4, 48.1 (четв.), 38.5 (четв.), 35.6 (2C), 34.4, 33.8, 32.7, 31.9, 31.3, 30.6, 25.1, 23.5, 22.2, 20.6, 17.3, 14.9, 13.7.

MALDI-TOF (дитранол): 476.2888 [M+Na]⁺. Вычислено для C₂₇H₃₉N₃NaO₃: 476.2889.

Найдено: 71.70 %; Н 8.86 %; N 8.70 %; C₂₇H₃₉N₃O₃. Вычислено: С 71.49 %; Н 8.67 %; N 9.26 %.

21-[4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-17α-гидроксипрегн-4-ен-3,20-дион

(35c):



Синтезировано по методу А из 21-азидо-17α-гидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (**30**) (74.3 мг, 0.200 ммоль) и пропаргилового спирта (14.0 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 22 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 10:1.

Выход 84.2 мг (98 %). Белый порошок. Т.пл. 248–251 °С.

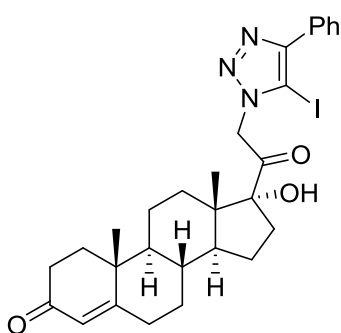
ЯМР ¹H (CDCl₃–DMSO-d⁶): 7.65 [с, 1H, CH(триазол)], 5.68 (с, 1H, 4-CH), 5.66 (д, J = 18.6 Гц, 1H, 21-CH₂N), 5.30 (д, J = 18.6 Гц, 1H, 21-CH₂N), 4.70 (с, 2H, CH₂OH), 4.22 (уш. с, 2H, OH), 2.63 (м, 1H), 2.49–2.22 (м, 4H), 2.11–1.95 (м, 2H), 1.93–0.78 (м, 12H), 1.19 (с, 3H, 19-CH₃), 0.63 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃–DMSO-d⁶): 203.5 [C(20)=O], 198.1 [C(3)=O], 170.2 (5-C), 147.4 [C(триазол)], 122.9 [4-CH или CH(триазол)], 122.7 [4-CH или CH(триазол)], 88.4 (17-COH), 55.7 (21-CH₂N), 55.0 (CH₂OH), 52.2, 49.3, 46.8 (четв.), 37.5 (четв.), 34.6 (2C), 33.0, 32.9, 31.7, 31.0, 29.6, 22.6, 19.7, 16.4, 13.9.

MALDI-TOF (дитранол): 428.2544 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₄H₃₄N₃O₄: 428.2544.

Найдено: 67.33 %; Н 7.77 %; N 9.77 %; C₂₄H₃₃N₃O₄. Вычислено: С 67.42 %; Н 7.78 %; N 9.83 %.

21-(5-иод-4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17α-гидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (35d):



В герметично закрывающийся стеклянный сосуд в атмосфере аргона поместили 0.4 ммоль 21-азидо-17α-гидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (**30**), 0.42 ммоль (иодэтинил)бензола, 5 мольн. % CuI, 5 мольн. % трис[(1-*трет*-бутил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил]амин (ТТТА) и 2 мл абсолютного THF. Реакционную массу перемешивали при температуре 50 °С в течение 48 ч. Затем сосуд охладил до комнатной температуры, содержимое перенесли в делительную воронку и экстрагировали 25 мл CH₂Cl₂. Экстракт промыли водой (25 мл) и высушили над безводным Na₂SO₄. Растворители упарили при 45 °С и пониженном давлении. Выделение продукта производили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 20:1).

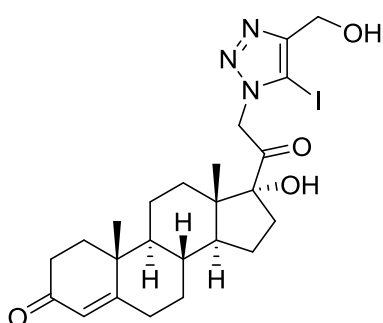
Выход 218.2 мг (91 %). Белый порошок.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.99–7.91 [м, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.51–7.37 [м, 3H, 3,4,5-CH(Ph)], 6.00 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H, 21- CH_2), 5.74 (с, 1H, 4-CH), 5.34 (д, $J = 18.2$ Гц, 1H, 21- CH_2), 2.81–2.70 (м, 1H), 2.48–2.24 (м, 4H), 2.09–1.94 (м, 2H), 1.91–0.96 (м, 13H), 1.19 (с, 3H, 19- CH_3), 0.79 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 203.1 [C(20)=O], 199.8 [C(3)=O], 171.3 (5-C), 149.8 [C(триазол)], 129.9 [1-C(Ph)], 128.7 [4-CH(Ph)], 128.5 [2C, CH(Ph)], 127.5 [2C, CH(Ph)], 123.8 (4-CH), 90.0 (17-COH), 78.6 (C1), 58.0 (21- CH_2), 53.2, 50.6, 48.7 (четв.), 38.5 (четв.), 35.6 (2C), 35.1, 33.9, 32.8, 31.9, 30.5, 23.5, 20.7, 17.3, 14.9.

MALDI-TOF (дитранол): 600.1728 [M+H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{IN}_3\text{O}_3$: 600.1723.

21-[4-(гидроксиметил)-5-иод-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-17 α -гидроксипрегн-4-ен-3,20-дион (35e):



Синтезировано по методике, использованной для получения **35d**, из 21-азидо-17 α -гидроксипрегн-4-ен-3,20-диона (**30**) (0.4 ммоль) и 3-иодпроп-2-ин-1-ола (0.42 ммоль); нагревание 64 ч; элюент: CH_2Cl_2 –MeOH = 20:1.

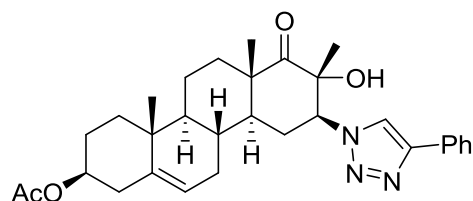
Выход 203.0 мг (91 %). Белый порошок. Т.пл. 190–192 °C (с разл.).

ЯМР ^1H (CDCl_3 – CD_3OD): 5.86 (д, $J = 18.7$ Гц, 1H, 21- CH_2), 5.73 (уш. с, 1H, 4-CH), 5.23 (д, $J = 18.7$ Hz, 1H, 21- CH_2), 4.68 (с, 2H, CH_2OH), 2.77 (уш. с, 2H, OH), 2.70–2.61 (м, 1H), 2.49–2.25 (м, 4H), 2.08–1.96 (м, 2H), 1.91–0.97 (м, 12H), 1.19 (с, 3H, 19- CH_3), 0.74 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – CD_3OD) 203.5 [C(20)=O], 200.2 [C(3)=O], 171.9 (5-C), 150.9 [4-C(триазол)], 123.6 (4-CH), 89.5 (17-COH), 81.4 (C1), 57.5 (21- CH_2 или CH_2OH), 55.9 (21- CH_2 или CH_2OH), 53.1, 50.5, 48.4 (четв.), 38.5 (четв.), 35.6, 35.5, 34.5, 33.7, 32.7, 31.9, 30.5, 23.5, 20.7, 17.2, 14.7.

MALDI-TOF (дитранол): 554.1511 [M+H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{IN}_3\text{O}_4$: 554.1516.

3 β -ацетокси-16 β -(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17 α -гидрокси-17 β -метил-D-гомоандрост-5-ен-17 α -он (36a):



Синтезировано по методу В из 3 β -ацетокси-16 β -азидо-17 α -гидрокси-17 β -метил-D-гомоандрост-5-ен-17 α -она (**33**) (41.6 мг, 0.100 ммоль) и фенилацетилена (13.2 мкл, 0.120 ммоль); нагревание 18 ч; элюент: CH_2Cl_2 –Et $_2\text{O}$ = 20:1.

Выход 40.7 мг (79 %). Белый порошок. Т.пл. >300 °C.

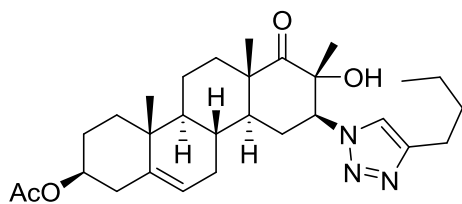
ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.99 [с, 1H, CH(триазол)], 7.85 [д, $J = 7.8$ Гц, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.41 [т, $J = 7.6$ Гц, 2H, 3,5-CH(Ph)], 7.31 [т, $J = 7.2$ Гц, 1H, 4-CH(Ph)], 5.36 (м, 1H, 6-CH), 4.59 (тт, $J = 11.7, 4.5$ Гц, 1H, 3-CHOAc), 4.41 (дд, $J = 12.6, 3.8$ Гц, 1H, 16-CH), 4.31 (уш. с, 1H, OH), 2.65 (кв, $J = 12.9$ Гц, 1H, 15 β -CH), 2.51 (м, 1H, 15 α -CH), 2.40–2.23 (м, 3H), 2.04 (м, 1H), 2.02 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.92–1.83 (м, 2H), 1.80–1.42 (м, 6H), 1.37–0.98 (м, 3H), 1.23 (с, 3H, 17-CCN₃), 1.08 (с, 3H, 18-CH₃), 1.05 (с, 3H, 19-CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 215.1 [C(17a)=O], 170.5 [OC(O)CH₃], 147.2 [C(триазол)], 139.5 (5-C), 130.6 [1-C(Ph)], 128.8 [2C, CH(Ph)], 128.1 [4-CH(Ph)], 125.7 [2C, CH(Ph)], 121.5 [2C, 6-CH, CH(триазол)], 78.6 (17-COH), 73.5 (3-CHOAc), 68.9 (16-CH), 48.9, 48.0, 46.7 (четв.), 37.7, 36.8 (четв.), 36.6, 32.7, 31.6, 30.8, 27.6, 25.6, 22.9, 21.4, 19.3 (2C), 15.9.

MALDI-TOF (дитранол): 518.3018 [M+H]⁺. Вычислено для C₃₁H₄₀N₃O₄: 518.3013.

Найдено: 71.71 %; H 7.57 %; N 7.74 %; C₃₁H₃₉N₃O₄. Вычислено: C 71.93 %; H 7.59 %; N 8.12 %.

3 β -ацетокси-16 β -(4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17 α -гидрокси-17 β -метил-D-гомоандрост-5-ен-17a-он (36b):



Синтезировано по методу В из 3 β -ацетокси-16 β -азидо-17 α -гидрокси-17 β -метил-D-гомоандрост-5-ен-17a-она (**33**) (41.6 мг, 0.100 ммоль) и гекс-1-ина (27.6 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 22 ч.

Выход 83.5 мг (84 %).

Синтезировано по методу В из 3 β -ацетокси-16 β -азидо-17 α -гидрокси-прегн-5-ен-20-она (**32**) (83.1 мг, 0.200 ммоль) и гекс-1-ина (27.6 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 22 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 100:1.

Выход 89.2 мг (90 %). Белый порошок. Т.пл. 234–236 °С.

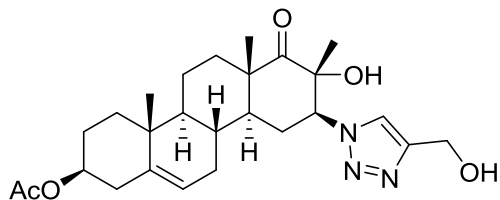
ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.48 [с, 1H, CH(триазол)], 5.35 (м, 1H, 6-CH), 4.58 (м, 1H, 3-CHOAc), 4.32 (дд, $J = 12.9, 4.3$ Гц, 1H, 16-CH), 4.29 (с, 1H, OH), 2.72 (м, 2H, CH₂Pr), 2.61 (кв, $J = 13.5$ Гц, 1H, 15 β -CH), 2.45 (м, 1H, 15 α -CH), 2.38–2.22 (м, 3H), 2.05–1.97 (м, 1H), 2.02 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.93–1.83 (м, 2H), 1.79–1.43 (м, 8H), 1.37 (секстет, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.32–0.98 (м, 3H), 1.22 (с, 3H, 17-CCN₃), 1.04 (с, 3H, 18-CH₃), 1.03 (с, 3H, 19-CH₃), 0.92 (т, $J = 7.4$ Гц, 3H, CH₂CH₃).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 215.2 [C(17a)=O], 170.4 [OC(O)CH₃], 147.8 [C(триазол)], 139.5 (5-C), 122.4 [CH(триазол)], 121.4 (6-CH), 78.6 (17-COH), 73.5 (3-CHOAc), 68.5 (16-CH), 48.9, 47.9, 46.7 (четв.), 37.7, 36.8 (четв.), 36.5, 32.7, 31.6, 31.5, 30.7, 27.5, 25.5, 25.3, 22.8, 22.2, 21.3, 19.23, 19.18, 15.8, 13.8.

MALDI-TOF (дитранол): 520.3153 [M+Na]⁺. Вычислено для C₂₉H₄₃N₃NaO₄: 520.3151.

Найдено: 70.12 %; Н 8.94 %; N 8.27 %; C₂₉H₄₃N₃O₄. Вычислено: С 69.99 %; Н 8.71 %; N 8.44 %.

3β-ацетокси-16β-[4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-17α-гидрокси-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17а-он (36с):



Синтезировано по методу А из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидрокси-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17а-она (**33**) (83.1 мг, 0.200 ммоль) и пропаргилового спирта (14.0 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 14 ч.

Выход 79.0 мг (84 %).

Синтезировано по методу В из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидрокси-прегн-5-ен-20-она (**32**) (83.1 мг, 0.200 ммоль) и пропаргилового спирта (14.0 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 22 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 20:1.

Выход 92.1 мг (98 %). Белый порошок. Т.пл. 274–275 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.76 [с, 1H, СН(триазол)], 5.35 (м, 1H, 6-CH), 4.80 (уш. с, 2H, CH₂OH), 4.58 (тт, *J* = 12.1, 4.8 Гц, 1H, 3-CH₂OAc), 4.38 (с, 1H, OH), 4.37 (дд, *J* = 12.6, 4.2 Гц, 1H, 16-CH), 3.03 (с, 1H, OH), 2.60 (кв, *J* = 13.4 Гц, 1H, 15β-CH), 2.44 (м, 1H, 15α-CH), 2.38–2.21 (м, 3H), 2.05–1.98 (м, 1H), 2.02 [с, 3H, ОС(О)CH₃], 1.95–1.83 (м, 2H), 1.77–1.41 (м, 6H), 1.34–0.98 (м, 3H), 1.22 (с, 3H, 17-ССH₃), 1.04 (уш. с, 6H, 18-СH₃, 19-СH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 214.9 [C(17a)=O], 170.5 [OC(O)CH₃], 147.0 [C(триазол)], 139.6 (5-С), 123.5 [CH(триазол)], 121.4 (6-CH), 78.5 (17-СОH), 73.5 (3-СH₂OAc), 68.8 (16-CH), 56.4 (СH₂OH), 48.9, 47.9, 46.7 (четв.), 37.7, 36.8 (четв.), 36.5, 32.7, 31.6, 30.7, 27.6, 25.6, 22.8, 21.3, 19.2 (2С), 15.9.

ЯМР ¹H (CDCl₃-CD₃OD): 7.79 [с, 1H, СН(триазол)], 5.35 (м, 1H, 6-CH), 4.73 (с, 2H, CH₂OH), 4.57 (тт, *J* = 11.1, 4.9 Гц, 1H, 3-СH₂OAc), 4.38 (с, 1H, OH), 4.43 (дд, *J* = 12.9, 4.1 Гц, 1H, 16-CH), 3.08 (уш. с, 2H, OH), 2.57 (кв, *J* = 13.4 Гц, 1H, 15β-CH), 2.40 (м, 1H, 15α-CH), 2.37–2.20 (м, 3H), 2.04–1.98 (м, 1H), 2.02 [с, 3H, ОС(О)CH₃], 1.93–1.83 (м, 2H), 1.78–1.40 (м, 6H), 1.32 (ддд, *J* = 12.9, 10.3, 2.7 Гц, 1H, 14-CH), 1.26–0.98 (м, 2H), 1.21 (с, 3H, 17-ССH₃), 1.04 (с, 3H, 19-СH₃), 1.03 (с, 3H, 18-СH₃).

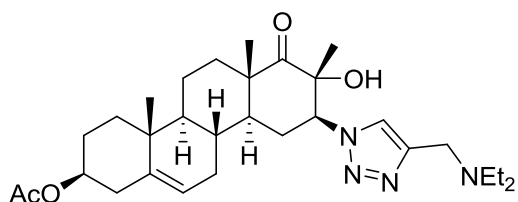
ЯМР ¹³C (CDCl₃-CD₃OD): 214.8 [C(17a)=O], 170.6 [OC(O)CH₃], 147.0 [C(триазол)], 139.3 (5-С), 123.7 [CH(триазол)], 121.3 (6-CH), 78.3 (17-СОH), 73.5 (3-СH₂OAc), 68.5 (16-CH), 55.7 (СH₂OH), 48.7 (9-CH), 47.6 (14-CH), 46.6 (13-С), 37.5, 36.6 (10-С), 36.3, 32.5, 31.4,

30.5, 27.4, 25.5 (15-CH или 17-CCH₃), 22.6 (15-CH или 17-CCH₃), 21.2, 19.1, 19.0, 15.8 (18-CH₃).

MALDI-TOF (дитранол): 494.2614 [M+Na]⁺. Вычислено для C₂₆H₃₇N₃NaO₅: 494.2631.

Найдено: 66.10 %; Н 8.12 %; N 8.79 %; C₂₆H₃₇N₃O₅. Вычислено: С 66.22 %; Н 7.91 %; N 8.91 %.

3β-ацетокси-16β-{4-[(диэтиламино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-17α-гидрокси-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17а-он (36d):



Синтезировано по методу В из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидрокси-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17а-она (33) (62.3 мг, 0.150 ммоль) and *N,N*-диэтилпропаргиламина (24.7 мкл, 0.180 ммоль);

нагревание 20 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 10:1.

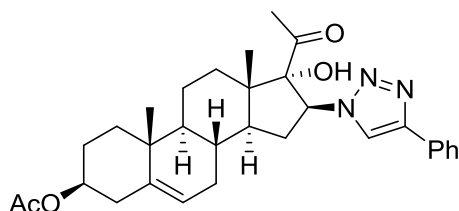
Выход 63.7 мг (81 %). Белый порошок. Т.пл. 249–250 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.85 [с, 1H, CH(триазол)], 5.35 (м, 1H, 6-CH), 4.58 (тт, *J* = 11.5, 4.8 Гц, 1H, 3-CH₂OAc), 4.38 (дд, *J* = 12.9, 4.0 Гц, 1H, 16-CH), 3.98 (д, *J* = 14.2 Гц, 1H, CH₂NEt₂), 3.92 (д, *J* = 14.2 Гц, 1H, CH₂NEt₂), 2.74–2.62 [м, 4H, N(CH₂CH₃)₂], 2.58 (кв, *J* = 13.2 Гц, 1H, 15β-CH), 2.44 (м, 1H, 15α-CH), 2.39–2.21 (м, 3H), 2.06–1.97 (м, 1H), 2.02 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.92–1.83 (м, 2H), 1.78–1.42 (м, 6H), 1.34–0.98 (м, 4H), 1.22 (с, 3H, 17-CCH₃), 1.10 [т, *J* = 7.1 Гц, 6H, N(CH₂CH₃)₂], 1.04 (с, 3H, 18-CH₃), 1.03 (с, 3H, 19-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 214.9 [C(17a)=O], 170.4 [OC(O)CH₃], 142.2 [C(триазол)], 139.5 (5-C), 125.2 [CH(триазол)], 121.4 (6-CH), 78.4 (17-COH), 73.4 (3-CH₂OAc), 68.7 (16-CH), 48.8, 47.9, 47.0, 46.7 (четв.), 46.5 [2C, N(CH₂CH₃)₂], 37.7, 36.8 (четв.), 36.5, 32.7, 31.5, 30.7, 27.5, 25.5, 22.8, 21.3, 19.2 (2C), 15.9, 11.1 [2C, N(CH₂CH₃)₂].

MALDI-TOF (дитранол): 549.3425 [M+Na]⁺. Вычислено для C₃₀H₄₆N₄NaO₄: 549.3417.

3β-ацетокси-16β-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-он (37a):



Синтезировано по методу А из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-она (32) (83.1 мг, 0.200 ммоль) и фенилацетилена (26.4 мкл, 0.240 ммоль); нагревание 14 ч; элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 50:1.

Выход 98.1 мг (95 %). Белый порошок. Т.пл. >300 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.81 [д, *J* = 7.3 Гц, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.79 [с, 1H, CH(триазол)], 7.41 [т, *J* = 7.5 Гц, 2H, 3,5-CH(Ph)], 7.32 [т, *J* = 7.4 Гц, 1H, 4-CH(Ph)], 5.39 (д, *J* = 4.7 Гц, 1H, 6-CH), 4.97 (т, *J* = 9.0 Гц, 1H, 16-CH), 4.61 (м, 1H, 3-CH₂OAc), 4.50 (с, 1H, OH), 2.61 (тт, *J* = 12.5, 9.7 Гц, 1H, 15β-CH), 2.48 (ддд, *J* = 12.5, 8.4, 5.2 Гц, 1H, 15α-CH), 2.39–2.26 (м, 2H),

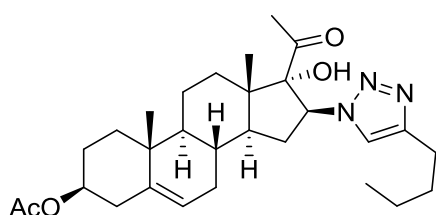
2.08 (м, 1H), 2.03 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.92–1.55 (м, 8H), 1.59 (квд, $J = 13.4$, 4.3 Гц, 1H), 1.67 (с, 3H, 21-CH₃), 1.33–1.01 (м, 3H), 1.14 (с, 3H, 18-CH₃), 1.06 (с, 3H, 19-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 208.8 [C(20)=O], 170.5 [OC(O)CH₃], 147.9 [C(триазол)], 139.8 (5-C), 130.2 [1-C(Ph)], 128.8 [2C, CH(Ph)], 128.3 [4-CH(Ph)], 125.7 [2C, CH(Ph)], 121.9 (6-CH), 120.9 [CH(триазол)], 90.4 (17-COH), 73.7 (3-CHOAc), 71.3 (16-CH), 49.3, 49.2 (четв.), 48.7, 38.0, 36.9, 36.6 (четв.), 31.9, 31.7, 30.9, 30.6, 27.9, 27.6, 21.4, 20.1, 19.3, 15.9.

MALDI-TOF (дитранол): 518.3020 [M+H]⁺. Вычислено для C₃₁H₄₀N₃O₄: 518.3013.

Найдено: 72.02 %; Н 7.78 %; N 8.12 %; C₃₁H₃₉N₃O₄. Вычислено: С 71.93 %; Н 7.59 %; N 8.12 %.

3β-ацетокси-16β-(4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-он (37b):



Синтезировано по методу С из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-она (32) (58.2 мг, 0.140 ммоль) и гекс-1-ина (19.3 мкл, 0.168 ммоль); нагревание 19 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 50:1.

Выход 62.4 мг (90 %). Белый порошок. Т.пл. 164–166 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.42 [с, 1H, CH(триазол)], 5.38 (д, $J = 3.9$ Гц, 1H, 6-CH), 4.92 (т, $J = 8.7$ Гц, 1H, 16-CH), 4.60 (тт, $J = 11.7$, 4.6 Гц, 1H, 3-CH₂Pr), 2.71 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH₂Pr), 2.60 (тд, $J = 12.8$, 9.3 Гц, 1H, 15β-CH), 2.43 (ддд, $J = 12.8$, 8.6, 5.2 Гц, 1H, 15α-CH), 2.38–2.25 (м, 2H), 2.07 (м, 1H), 2.03 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.91–1.54 (м, 10H), 1.62 (с, 3H, 21-CH₃), 1.48 (квд, $J = 13.0$, 4.5 Гц, 1H), 1.36 (секстет, $J = 7.3$ Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.29–1.13 (м, 4H), 1.10 (с, 3H, 18-CH₃), 1.05 (с, 3H, 19-CH₃), 0.91 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₂CH₃).

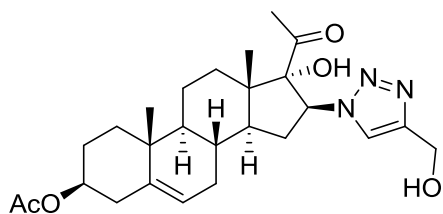
ЯМР ¹³C (CDCl₃): 209.0 [C(20)=O], 170.5 [OC(O)CH₃], 148.1 [4-C(триазол)], 139.7 (5-C), 122.3 [CH(триазол)], 121.8 (6-CH), 89.7 (17-COH), 73.6 (3-CHOAc), 71.0 (16-CH), 49.2, 48.7 (четв.), 48.4, 37.9, 36.8, 36.5 (четв.), 31.9, 31.6, 31.4, 30.9, 30.7, 28.1, 27.6, 25.1, 22.2, 21.3, 20.1, 19.2, 15.6, 13.7.

MALDI-TOF (дитранол): 520.3147 [M+Na]⁺. Вычислено для C₂₉H₄₃N₃NaO₄: 520.3151.

Найдено: 69.84 %; Н 8.79 %; N 8.19 %; C₂₉H₄₃N₃O₄. Вычислено: С 69.99 %; Н 8.71 %; N 8.44 %.

3β-ацетокси-16β-[4-(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-он (37c):

Синтезировано по методу С из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-она (32) (58.2 мг, 0.140 ммоль) и пропаргилового спирта (9.8 мкл, 0.168 ммоль); нагревание 20 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 20:1.



Выход 62.0 мг (94 %). Белый порошок. Т.пл. 219–221 °С.

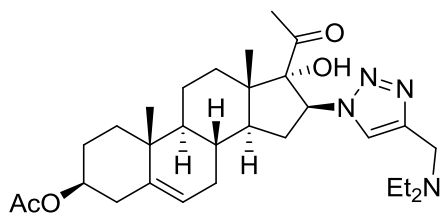
ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.73 [уш. с, 1H, CH(триазол)], 5.37 (м, 1H, 6-CH), 4.98 (м, 1H, 16-CH), 4.74 (уш. с, 2H, CH_2OH), 4.60 (тт, $J = 11.3, 4.9$ Гц, 1H, 3- CHOAc), 3.86 (уш. с, 2H, OH), 2.54–2.24 (м, 4H), 2.05 (м, 1H), 2.03 [с, 3H, OC(O)CH_3], 1.92–1.40 (м, 8H), 1.82 (с, 3H, 21- CH_3), 1.38–0.78 (м, 4H), 1.04 (с, 3H, 19- CH_3), 0.98 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 209.9 [C(20)=O], 170.6 [OC(O)CH_3], 147.7 [4-C(триазол)], 139.7 (5-C), 129.1 [CH(триазол)], 121.8 (6-CH), 89.1 (17- COH), 73.7 (3- CHOAc), 71.5 (16-CH), 55.8 (CH_2OH), 49.2, 48.4 (четв.), 48.2, 37.9, 36.8, 36.5 (четв.), 31.9, 31.7, 31.1 (2C), 28.8, 27.6, 21.4, 20.3, 19.2, 15.4.

MALDI-TOF (дитранол): 472.2802 [M+H] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5$: 472.2806.

Найдено: 66.18 %; H 8.06 %; N 8.74 %; $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено: C 66.22 %; H 7.91 %; N 8.91 %.

3β-ацетокси-16β-4-[(диэтиламино)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}-17α-гидрокси-прегн-5-ен-20-он (37d):



Синтезировано по методу С из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидрокси-прегн-5-ен-20-она (32) (62.3 мг, 0.150 ммоль) и *N,N*-диэтилпропаргиламина (24.7 мкл, 0.180 ммоль); нагревание 20 ч; элюент: CH_2Cl_2 – $\text{MeOH} = 10:1$.

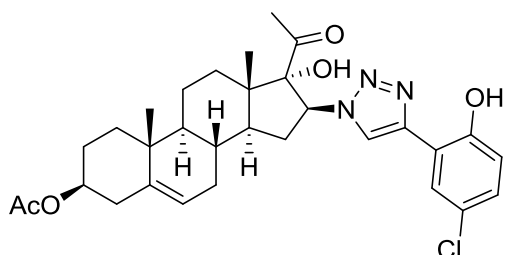
Выход 74.9 мг (95 %). Белый порошок. Т.пл. 163–166 °С.

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.93 [с, 1H, CH(триазол)], 5.38 (м, 1H, 6-CH), 5.12 (уш. с, 1H, OH), 4.97 (т, $J = 9.0$ Гц, 1H, 16-CH), 4.60 (м, 1H, 3- CHOAc), 4.02 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H, CH_2NEt_2), 3.96 (д, $J = 14.1$ Гц, 1H, CH_2NEt_2), 2.78 [кв, $J = 7.0$ Гц, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 2.59–2.26 (м, 4H), 2.12–1.98 (м, 1H), 2.03 [с, 3H, OC(O)CH_3], 1.93–1.53 (м, 7H), 1.52 (квд, $J = 13.2, 8.8$ Гц, 1H), 1.85 (с, 3H, 21- CH_3), 1.38–0.79 (м, 4H), 1.21 [т, $J = 7.0$ Гц, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 1.04 (с, 3H, 19- CH_3), 0.98 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 209.3 [C(20)=O], 170.4 [OC(O)CH_3], 141.4 [4-C(триазол)], 139.7 (5-C), 125.7 [CH(триазол)], 121.9 (6-CH), 89.3 (17- COH), 73.7 (3- CHOAc), 71.2 (16-CH), 49.2, 48.4 (четв.), 48.2, 47.1 (CH_2NEt_2), 46.5 [2C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$], 38.0, 36.8, 36.5 (четв.), 31.9, 31.4, 31.10, 31.05, 28.8, 27.6, 21.3, 20.3, 19.2, 15.3, 10.6 [2C, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$].

MALDI-TOF (дитранол): 549.3423 [M+Na] $^+$. Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 549.3417.

3β-ацетокси-16β-[4-(5-хлор-2-гидроксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-он (37e):



Синтезировано по методу С из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-она (**32**) (62.3 мг, 0.150 ммоль) и 4-хлор-2-этинилфенола (27.5 мг, 0.180 ммоль); нагревание 20 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 50:1.

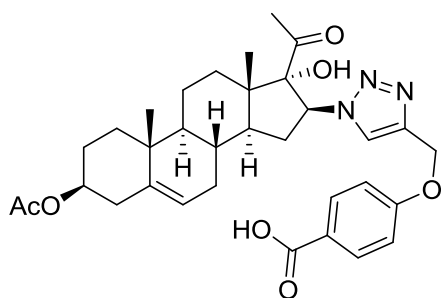
Выход 74.5 мг (87 %). Белый порошок. Т.пл. 157–159 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃): 10.70 [уш. с, 1H, 2-COH(Ar)], 7.88 [с, 1H, CH(триазол)], 7.37 [д, *J* = 2.3 Гц, 1H, 6-CH(Ar)], 7.37 [дд, *J* = 8.7, 2.3 Гц, 1H, 4-CH(Ar)], 7.37 [д, *J* = 8.7 Гц, 1H, 3-CH(Ar)], 5.38 (м, 1H, 6-CH), 5.00 (т, *J* = 8.9 Гц, 1H, 16-CH), 4.61 (тт, *J* = 11.6, 4.7 Гц, 1H, 3-CHOAc), 4.24 (уш. с, 1H, 17-COH), 2.56–2.45 (м, 2H), 2.40–2.27 (м, 2H), 2.13–1.99 (м, 1H), 2.04 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.93–1.56 (м, 7H), 1.51 (квд, *J* = 13.1, 4.3 Гц, 1H), 1.76 (с, 3H, 21-CH₃), 1.34 (м, 1H), 1.26–0.98 (м, 3H), 1.08 (с, 3H, 18-CH₃ или 19-CH₃), 1.06 (с, 3H, 18-CH₃ или 19-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 208.3 [C(20)=O], 170.7 [OC(O)CH₃], 154.3 [2-COH(Ar)], 146.3 [4-C(триазол)], 139.7 (5-C), 129.4, 125.4, 124.1 (четв.), 121.7 (6-CH), 120.5, 119.0, 115.0 (четв.), 89.9 (17-COH), 73.7 (3-CHOAc), 71.7 (16-CH), 49.2, 48.8 (четв.), 48.5, 37.9, 36.8, 36.6 (четв.), 31.9, 31.8, 30.9, 30.8, 28.3, 27.6, 21.4, 20.2, 19.2, 15.7.

MALDI-TOF (дитранол): 568.2588 [M+H]⁺. Вычислено для C₃₁H₃₉ClN₃O₅: 568.2573.

3β-ацетокси-16β-[4-[(4-карбоксифенокси)метил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-он (37f):



Синтезировано по методу С из 3β-ацетокси-16β-азидо-17α-гидроксипрегн-5-ен-20-она (**32**) (62.3 мг, 0.150 ммоль) и 4-(проп-2-ин-1-илокси)бензойной кислоты (31.7 мг, 0.180 ммоль); нагревание 20 ч; элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 50:1.

Выход 64.8 мг (73 %). Белый порошок. Т.пл. 247–248 °С.

ЯМР ¹H (CDCl₃–CD₃OD): 8.00 [д, *J* = 8.9 Гц, 2H, 3,5-CH(Ar)], 7.75 [с, 1H, CH(триазол)], 7.00 [д, *J* = 8.9 Гц, 2H, 2,6-CH(Ar)], 5.38 (м, 1H, 6-CH), 5.25 (с, 2H, CH₂O), 4.96 (т, *J* = 9.1 Гц, 1H, 16-CH), 4.60 (м, 1H, 3-CHOAc), 2.91 (уш. с, 2H, OH), 2.47–2.26 (м, 3H), 2.17 (тд, *J* = 13.1, 9.9 Гц, 1H, 15β-CH), 2.08–1.99 (м, 1H), 2.03 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.93–

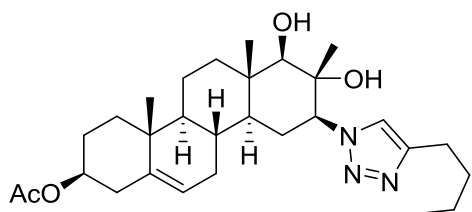
1.54 (м, 7H), 1.48 (квд, $J = 13.1, 4.7$ Гц, 1H), 1.42–1.36 (м, 1H), 1.93 (с, 3H, 21-CH₃), 1.27–0.99 (м, 3H), 1.04 (с, 3H, 19-CH₃), 0.88 (с, 3H, 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃–CD₃OD): 209.5 [C(20)=O], 170.8 [OC(O)CH₃], 169.0 (COOH), 162.0 [1-C(Ar)], 142.8 [4-C(триазол)], 139.6 (5-C), 132.0 [2C, 3,5-CH(Ar)], 123.7 [CH(триазол)], 122.9 [4-C(Ar)], 121.7 (6-CH), 114.3 [2C, 2,6-CH(Ar)], 88.9 (17-COH), 73.8 (3-CHOAc), 71.5 (16-CH), 61.8 (CH₂O), 49.1, 48.2 (четв.), 48.1, 37.8, 36.7, 36.5 (четв.), 31.9, 31.8, 31.0, 30.9, 28.6, 27.5, 21.3, 20.3, 19.2, 15.5.

MALDI-TOF (дитранол): 592.3021 [M+H]⁺. Вычислено для C₃₃H₄₂N₃O₇: 592.3017.

Найдено: 67.31 %; Н 6.88 %; N 6.83 %; C₃₃H₄₁N₃O₇. Вычислено: С 66.99 %; Н 6.98 %; N 7.10 %.

3β-ацетокси-16β-(4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17α,17β-диол (38):



К суспензии 3β-ацетокси-16β-(4-бутил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17α-гидрокси-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17α-она (**36b**) (104.3 мг, 0.210 ммоль) в абсолютном метаноле (5.0 мл) постепенно добавили NaBH₄ (104 мг, 2.79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. По окончании реакции (контроль по ТСХ) полученную смесь разбавили CH₂Cl₂ (25 мл), промыли водой (2 × 25 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили при пониженном давлении. Остаток элюировали на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂–MeOH = 20:1).

Выход 75.5 мг (72 %). Белый порошок. Т.пл. >250 °С.

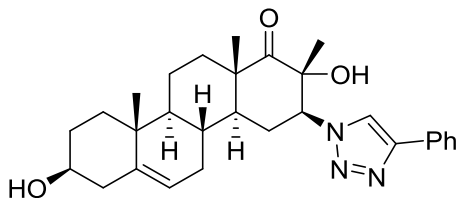
ЯМР ¹H (CDCl₃): 7.44 [с, 1H, CH(триазол)], 5.34 (м, 1H, 6-CH), 4.58 (тт, $J = 11.1, 4.7$ Гц, 1H, 3-CHOAc), 4.34 (дд, $J = 12.8, 3.5$ Гц, 1H, 16-CH), 3.36 (с, 1H, 17α-CHOH), 3.06 (уш. с, 2H, OH), 2.71 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H, CH₂Pr), 2.37–2.24 (м, 2H), 2.21–2.09 (м, 2H), 2.07–1.82 (м, 4H), 2.02 [с, 3H, OC(O)CH₃], 1.69–1.44 (м, 6H), 1.36 (секстет, $J = 7.5$ Гц, 2H, CH₂CH₃), 1.30–1.20 (м, 1H), 1.17–0.96 (м, 4H), 1.02 (с, 3H, 19-CH₃), 0.92 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H, CH₂CH₃), 0.889 (с, 3H, 17-CCH₃ или 18-CH₃), 0.886 (с, 3H, 17-CCH₃ или 18-CH₃).

ЯМР ¹³C (CDCl₃): 170.6 [OC(O)CH₃], 147.3 [4-C(триазол)], 139.6 (5-C), 121.64 (6-CH), 121.56 [CH(триазол)], 84.0 (17α-CHOH), 76.2 (17-COH), 73.7 (3-CHOAc), 67.5 (16-CH), 49.3, 48.6, 38.2 (четв.), 37.8, 37.2, 36.8 (четв.), 36.6, 31.8, 31.5, 30.2, 27.6, 26.5, 25.2, 22.3, 21.4, 19.2 (2C), 17.4, 13.8, 11.3.

MALDI-TOF (дитранол): 500.3476 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₉H₄₆N₃O₄: 500.3483.

Найдено: 70.09 %; Н 9.25 %; N 8.19 %; C₂₉H₄₅N₃O₄. Вычислено: С 69.71 %; Н 9.08 %; N 8.41 %.

3β,17α-Дигидрокси-16β-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17а-он (41):



Суспензию 3β-ацетокси-16β-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-17α-гидрокси-17β-метил-D-гомоандрост-5-ен-17а-она (36а) (15.9 мг, 30.7 мкмоль) и K₂CO₃ (8.6 мг, 62 мкмоль) в смеси MeOH (1.0 мл), THF (0.3 мл) и воды (0.1 мл) перемешивали при кипячении в течение 20 мин. Полученный раствор охладили до комнатной температуры, разбавили CH₂Cl₂ (20 мл), промыли водой (2 × 20 мл), высушили над безводным Na₂SO₄ и упарили при пониженном давлении. Остаток элюировали на силикагеле (элюент: CH₂Cl₂-MeOH = 30:1).

Выход 12.9 мг (88 %). Белый порошок. Т.пл. 291–293 °С.

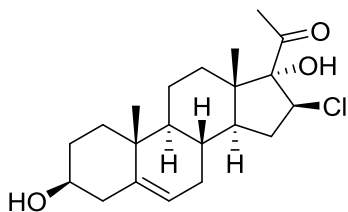
ЯМР ¹H (CD₂Cl₂-CD₃OD): 7.97 [с, 1H, CH(триазол)], 7.78–7.73 [м, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.39–7.32 [м, 2H, 3,5-CH(Ph)], 7.26 [тт, J = 7.4, 1.7 Гц, 1H, 4-CH(Ph)], 5.27 (м, 1H, 6-CH), 4.39 (дд, J = 12.8, 4.3 Гц, 1H, 16-CH), 3.37 (тт, J = 11.1, 4.7 Гц, 1H, 3-CHОН), 2.54 (кв, J = 13.3 Гц, 1H, 15β-CH), 2.45–2.33 (м, 3H, 15α-CH + 2 OH), 2.26–2.08 (м, 3H), 1.93 (м, 1H), 1.84–1.62 (м, 4H), 1.59–1.34 (м, 4H), 1.26 (ддд, J = 13.0, 10.5, 2.8 Гц, 1H), 1.17 (с, 3H, 17-ССH₃), 1.05–0.91 (м, 2H), 1.02 (с, 3H, 18-CH₃), 0.97 (с, 3H, 19-CH₃).

ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂-CD₃OD): 215.7 [C(17а)=O], 147.5 [4-C(триазол)], 141.5 (5-C), 131.2 [1-C(Ph)], 129.4 [2C, CH(Ph)], 128.7 [4-CH(Ph)], 126.2 [2C, CH(Ph)], 122.3 [6-CH или CH(триазол)], 120.9 [6-CH или CH(триазол)], 79.0 (17-СОН), 71.7 (3-СНОН), 69.5 (16-CH), 49.7, 48.5, 47.4 (четв.), 42.3, 37.41, 37.37 (четв.), 33.4, 32.2, 31.9, 31.4, 26.3, 23.3, 19.9, 19.7, 16.4.

MALDI-TOF (дитранол): 476.2911 [M+H]⁺. Вычислено для C₂₉H₃₈N₃O₃: 476.2913.

4.8. Синтез 16-замещённых 17α-гидрокси-20-кетостероидов

3β,17α-дигидрокси-16β-хлорпрегн-5-ен-20-он (42а):



Раствор 3β-гидрокси-16α,17α-эпоксипрегн-5-ен-20-она (200.0 мг, 0.605 ммоль) в смеси ацетона (12 мл) и конц. HCl (2.0 мл) перемешивали при кипячении в течение 6 ч. Реакционную массу разбавили CH₂Cl₂ (30 мл), последовательно промыли

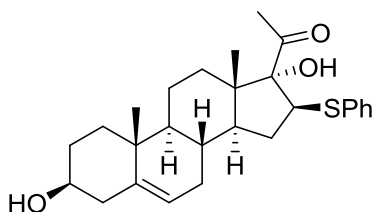
насыщенным раствором Na_2CO_3 (30 мл), водой (30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили при пониженном давлении. Остаток элюировали на силикагеле (элюент: петролейный эфир– EtOAc = 2:1).

Выход 154.2 мг (69 %). Белый порошок. Т.пл. 222–224 °С (лит. 208–212 °С [355]).

ЯМР ^1H (CDCl_3 – CD_3OD): 5.32 (д, J = 4.6 Гц, 1H, 6-CH), 4.12 (м, 1H, 16-CHCl), 3.89 (уш. с, 2H, OH), 3.45 (м, 1H, 3-CHОН), 2.60–2.52 (м, 1H), 2.30 (с, 3H, 21- CH_3), 2.29–2.16 (м, 2H), 2.00–1.91 (м, 1H), 1.87–1.76 (м, 2H), 1.69–1.41 (м, 9H), 1.19 (с, 3H, 18- CH_3), 1.10–0.90 (м, 2H), 1.01 (с, 3H, 19- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – CD_3OD): 206.4 [C(20)=O], 140.8 (5-C), 120.7 (6-CH), 89.5 (17-C), 71.0 (3-CHОН), 62.6 (16-CHCl), 49.4, 48.9, 46.6 (четв.), 41.6, 37.7, 37.0, 36.3 (четв.), 31.5, 30.9 (2C), 30.8, 27.7, 19.7, 19.1, 14.8.

3 β ,17 α -дигидрокси-16 β -(фенилтио)прегн-5-ен-20-он (42b):



Смесь 3 β -гидрокси-16 α ,17 α -эпоксипрегн-5-ен-20-она (220.0 мг, 0.666 ммоль), тиофенола (0.20 мл, 1.94 ммоль) и безводного K_2CO_3 (84.0 мг, 0.608 ммоль) в ацетоне (2.0 мл) перемешивалась при кипячении в течение 2 дней.

Реакционную массу разбавили CH_2Cl_2 (25 мл), последовательно промыли насыщенным раствором Na_2CO_3 (25 мл), водой (25 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили при пониженном давлении. Остаток элюировали на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 – MeOH = 100:1).

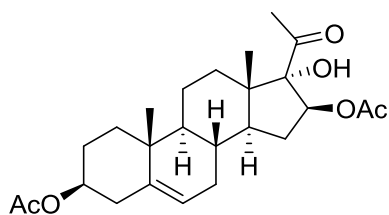
Выход 255.0 мг (87 %). Белый порошок. Т.пл. 175–177 °С (лит. 178–180 °С [356]).

ЯМР ^1H (CDCl_3): 7.26–7.20 [м, 2H, 3,5-CH(Ph)], 7.19–7.15 [м, 2H, 2,6-CH(Ph)], 7.14–7.09 [м, 1H, 4-CH(Ph)], 5.33 (д, J = 5.1 Гц, 1H, 6-CH), 3.70 (т, J = 8.6 Гц, 1H, 16-CHSPh), 3.51 (тт, J = 11.3, 4.6 Гц, 1H, 3-CHОН), 2.44 (ддд, J = 14.7, 8.4, 6.3 Гц, 1H), 2.33 (с, 3H, 21- CH_3), 2.32–2.17 (м, 2H), 2.05–1.94 (м, 1H), 1.87–1.37 (м, 11H), 1.29–1.22 (м, 2H), 1.11–0.94 (м, 2H), 1.07 (с, 3H, 18- CH_3), 1.01 (с, 3H, 19- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 209.9 [C(20)=O], 140.7 (5-C), 137.5 [1-C(Ph)], 129.0 [2C, CH(Ph)], 127.7 [2C, CH(Ph)], 125.7 [4-C(Ph)], 121.1 (6-CH), 90.8 (17-C), 71.6 (3-CHОН), 53.6 (16-CHSPh), 49.6, 49.4, 49.2 (четв.), 42.2, 37.2, 36.5 (четв.), 35.5, 31.9, 31.5, 31.2, 30.6, 30.0, 20.1, 19.4, 16.2.

17 α -гидрокси-3 β ,16 β -диацетоксипрегн-5-ен-20-он (43a):

Раствор 3 β -ацетокси-16 α ,17 α -эпоксипрегн-5-ен-20-она (**31**) (360.0 мг, 0.966 ммоль) в смеси уксусной кислоты (13.4 мл) и конц. H_2SO_4 (0.67 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную массу разбавили CH_2Cl_2 (50 мл),



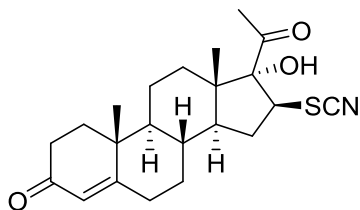
последовательно промыли водой (50 мл), насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×50 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили при пониженном давлении. Остаток элюировали на силикагеле (элюент: петролейный эфир– $\text{EtOAc} = 4:1$).

Выход 140.6 мг (34 %). Белый порошок. Т.пл. 170–172 °С (лит. 168–170 °С [357]).

ЯМР ^1H (CDCl_3): 5.36 (д, $J = 4.2$ Гц, 1H, 6-CH), 4.81 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H, 16-CH OAc), 4.59 (м, 1H, 3-CH OAc), 3.42 (с, 1H, OH), 2.37–2.36 (м, 3H), 2.22 (с, 3H, 21- CH_3), 2.05 [с, 3H, OC(O)CH_3], 2.02 [с, 3H, OC(O)CH_3], 2.02–1.94 (м, 1H), 1.90–1.81 (м, 2H), 1.75–1.35 (м, 9H), 1.19–0.96 (м, 2H), 1.02 (с, 3H, 19- CH_3), 0.93 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 208.7 [$\text{C}(20)=\text{O}$], 171.2 [OC(O)CH_3], 170.5 [OC(O)CH_3], 139.7 (5-C), 122.0 (6-CH), 88.0 (17-C), 83.4 (16-CH OAc), 73.7 (3-CH OAc), 49.4, 47.7, 47.3 (четв.), 38.0, 36.9, 36.6 (четв.), 33.1, 31.8, 31.1, 30.7, 29.1, 27.7, 21.4, 21.2, 20.2, 19.3, 15.1.

17 α -гидрокси-16 β -тиоцианатопрегн-4-ен-3,20-дион (44b):



Смесь 16 α ,17 α -эпоксипрегн-4-ен-3,20-диона (227.9 мг, 0.694 ммоль) и KSCN (900 мг, 9.26 ммоль) в уксусной кислоте (5.0 мл) перемешивалась при температуре 100 °С в течение 5 ч.

Реакционную массу охладили до комнатной температуры, разбавили CH_2Cl_2 (30 мл), последовательно промыли водой (30 мл), насыщенным раствором Na_2CO_3 (2×30 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили при пониженном давлении. Остаток элюировали на силикагеле (элюент: CH_2Cl_2 – $\text{MeOH} = 50:1$).

Выход 102.0 мг (38 %). Белый порошок. Т.пл. 236–238 °С (разл.) (лит. 237–239 °С [358]).

ЯМР ^1H (CDCl_3 – CD_3OD): 5.68 (с, 1H, 4-CH), 3.59–3.52 (м, 1H, 16-CHSCN), 2.78 (уш. с, 1H, OH), 2.63–2.55 (м, 2H), 2.43–2.20 (м, 3H), 2.15 (с, 3H, 21- CH_3), 2.02–1.55 (м, 8H), 1.47–1.30 (м, 2H), 1.21–0.90 (м, 2H), 1.13 (с, 3H, 19- CH_3), 0.70 (с, 3H, 18- CH_3).

ЯМР ^{13}C (CDCl_3 – CD_3OD): 211.7 [$\text{C}(20)=\text{O}$], 200.3 [$\text{C}(3)=\text{O}$], 171.7 (5-C), 123.6 (4-CH), 115.4 (SCN), 88.7 (17-C), 53.8, 52.8, 48.3, 48.1 (четв.), 38.4 (четв.), 37.4, 35.3, 35.0, 33.6, 32.5, 31.7, 30.9, 27.4, 20.4, 17.1, 15.1.

5. Выводы

1. Продемонстрирована эффективность медного катализа в синтезе стероидных енинов, являющихся важными интермедиатами при получении биологически активных веществ. Впервые проведен синтез 3- и 17-алкинилстероидов в условиях медь-катализируемой реакции Соногаширы.
2. Предложена новая билигандная каталитическая система на основе CuI, Ph₃P и TMEDA, позволяющая увеличить селективность и выход реакции иодстероидов с терминальными ацетиленами. Выяснено, что TMEDA выступает катализатором межфазного переноса, увеличивая растворимость неорганического основания и тем самым скорость образования ацетиленидного комплекса меди.
3. Разработан беспалладиевый вариант введения в стероидный каркас NH-индольного фрагмента путём кросс-сочетания винилиодидов с *o*-этиниланилинами и последующей медь-катализируемой гетероциклизации.
4. Систематически изучены условия проведения медь-катализируемого кросс-сочетания иодстероидов с NH-гетероциклами. Предложен альтернативный каталитический подход к синтезу аналогов противоракового препарата галетерона, не требующий использования активирующей формильной группы и дорогостоящих катализаторов, содержащих родий или палладий.
5. На основе катализатора, состоящего из CuI и дипивалоилметана, разработана высокоэффективная методика C–N сочетания 3-иодстероидов с широким кругом азотсодержащих гетероциклов, среди которых индол, карбазол, ди- и триазолы, а также их бензоаналоги. Показано, что метод применим, в том числе, и к ряду вторичных амидов.
6. Осуществлён синтез новых типов 1,2,3-триазолилстероидов с помощью реакции медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения азидостероидов с терминальными ацетиленами. Оптимизация каталитической системы позволила добиться высоких выходов в реакции со стерически затруднёнными стероидными азидами.
7. Обнаружено, что в присутствии солей меди(II) 16β-триазолилстероиды в мягких условиях вступают в тандемную *D*-гомо перегруппировку.

6. Список литературы

1. Hanson J. R. Steroids: partial synthesis in medicinal chemistry. // *Nat. Prod. Rep.* **2007**. V. 24. № 6. P. 1342–1349.
2. Hanson J. R. Steroids: partial synthesis in medicinal chemistry. // *Nat. Prod. Rep.* **2010**. V. 27. № 6. P. 887–899.
3. Stéphan E. Synthesis of modified steroids in the androstane and androstene series. // *Org. Prep. Proced. Int.* **2006**. V. 38. № 3. P. 217–305.
4. Cepa M. M. D. S., da Silva E. J. T., Correia-da-Silva G., Roleira F. M. F., Teixeira N. A. A. Structure–Activity Relationships of New A,D-Ring Modified Steroids as Aromatase Inhibitors: Design, Synthesis, and Biological Activity Evaluation. // *J. Med. Chem.* **2005**. V. 48. № 20. P. 6379–6385.
5. Varela C., da Silva E. J. T., Amaral C., da Silva G. C., Baptista T., Alcaro S., Costa G., Carvalho R. A., Teixeira N. A. A., Roleira F. M. F. New Structure–Activity Relationships of A- and D-Ring Modified Steroidal Aromatase Inhibitors: Design, Synthesis, and Biochemical Evaluation. // *J. Med. Chem.* **2012**. V. 55. № 8. P. 3992–4002.
6. Bansal R., Acharya P. C. Man-Made Cytotoxic Steroids: Exemplary Agents for Cancer Therapy. // *Chem. Rev.* **2014**. V. 114. № 14. P. 6986–7005.
7. Khan M. O. F., Lee H. J. Synthesis and Pharmacology of Anti-Inflammatory Steroidal Antedrgs. // *Chem. Rev.* **2008**. V. 108. № 12. P. 5131–5145.
8. Skoda-Földes R., Kollár L. Transition-Metal-Catalyzed Reactions in Steroid Synthesis. // *Chem. Rev.* **2003**. V. 103. № 10. P. 4095–4130.
9. Kotora M., Hessler F., Eignerová B. Transition-Metal-Mediated or -Catalyzed Syntheses of Steroids and Steroid-Like Compounds. // *Eur. J. Org. Chem.* **2012**. № 1. P. 29–42.
10. Czajkowska-Szczykowska D., Morzycki J. W., Wojtkielewicz A. Pd-catalyzed steroid reactions. // *Steroids*. **2015**. V. 97. P. 13–44.
11. Lukashev N. V., Latyshev G. V., Donez P. A., Skryabin G. A., Beletskaya I. P. A Facile Synthesis of 4- and 6-Aryl-Substituted Steroids by the Suzuki-Miyaura- Cross-Coupling Reaction. // *Synthesis*. **2005**. № 10. P. 1578–1580.
12. Lukashev N. V., Latyshev G. V., Donez P.A., Skryabin G.A., Beletskaya I. P. 6-Chloro- and 6-Bromo-Substituted Steroids in the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling Reaction. A Convenient Route to Potential Aromatase Inhibitors. // *Synthesis*. **2006**. № 3. P. 533–539.

13. Donets P. A., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Catalytic alkynylation of 6-bromosteroids. // *Russ. Chem. Bull.* **2007**. V. 56. № 3. P. 504–508.
14. Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Palladium-Catalyzed Synthesis of 3-Arylsteroids. // *Russ. J. Org. Chem.* **2007**. V. 43. № 6. P. 933–935.
15. Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Pd-Catalyzed Alkylation of Halogen-Substituted Steroids with Organozinc Compounds. // *Russ. J. Org. Chem.* **2008**. V. 44. № 6. P. 785–790.
16. Ley S. V., Thomas A. W. Modern Synthetic Methods for Copper-Mediated C(aryl)–O, C(aryl)–N, and C(aryl)–S Bond Formation. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**. V. 42. № 44. P. 5400–5449.
17. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. Copper in Cross-Coupling Reactions: The Post-Ullmann Chemistry. // *Coord. Chem. Rev.* **2004**. V. 248. № 21–24. P. 2337–2364.
18. Evano G., Blanchard N., Toumi M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. // *Chem. Rev.* **2008**. V. 108. № 8. P. 3054–3131.
19. Monnier F., Taillefer M. Catalytic C–C, C–N, and C–O Ullmann-Type Coupling Reactions. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**. V. 48. № 38. P. 6954–6971.
20. Surry D. S., Buchwald S. L. Diamine ligands in copper-catalyzed reactions. // *Chem. Sci.* **2010**. V. 1. № 1. P. 13–31.
21. Rao H., Fu H. Copper-Catalyzed Coupling Reactions. // *Synlett.* **2011**. № 6. P. 745–769.
22. Lin H., Sun D. Recent Synthetic Developments and Applications of the Ullmann Reaction. A Review. // *Org. Prep. Proced. Int.* **2013**. V. 45. № 5. P. 341–394.
23. Sambigiagio C., Marsden S. P., Blacker A. J., McGowan P. C. Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development. // *Chem. Soc. Rev.* **2014**. V. 43. № 10. P. 3525–3550.
24. O'Donnell A., Judson I., Dowsett M., Raynaud F., Dearnaley D., Mason M., Harland S., Robbins A., Halbert G., Nutley B., Jarman M. Hormonal impact of the 17 α -hydroxylase/C_{17,20}-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. // *Br. J. Cancer.* **2004**. V. 90. № 12. P. 2317–2325.
25. Logothetis C. J., Efstathiou E., Manuguid F., Kirkpatrick P. Abiraterone acetate. // *Nat. Rev. Drug Discov.* **2011**. V. 10. № 8. P. 573–574.

26. Rehman Y., Rosenberg J. E. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer. // *Drug Des. Devel. Ther.* **2012**. V. 6. P. 13–18.
27. Bryce A., Ryan C. J. Development and clinical utility of abiraterone acetate as an androgen synthesis inhibitor. // *Clin. Pharmacol. Ther.* **2012**. V. 91. № 1. P. 101–108.
28. Vasaitis T., Belosay A., Schayowitz A., Khandelwal A., Chopra P., Gediya L. K., Guo Z., Fang H. B., Njar V. C., Brodie A. M. Androgen receptor inactivation contributes to antitumor efficacy of 17 α -hydroxylase/17,20-lyase inhibitor 3 β -hydroxy-17-(1*H*-benzimidazole-1-yl)androsta-5,16-diene in prostate cancer. // *Mol. Cancer Ther.* **2008**. V. 7. № 8. P. 2348–2357.
29. Bruno R. D., Gover T. D., Burger A. M., Brodie A. M., Njar V. C. 17 α -Hydroxylase/17,20 lyase inhibitor VN/124-1 inhibits growth of androgen-independent prostate cancer cells via induction of the endoplasmic reticulum stress response. // *Mol. Cancer Ther.* **2008**. V. 7. № 9. P. 2828–2836.
30. Vasaitis T. S., Njar V. C. Novel, potent anti-androgens of therapeutic potential: recent advances and promising developments. // *Future Med. Chem.* **2010**. V. 2. № 4. P. 667–680.
31. Molina A., Belldegrun A. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. // *J. Urol.* **2011**. V. 185. № 3. P. 787–794.
32. Njar V. C. O., Kato K., Nnane I. P., Grigoryev D. N., Long B. J., Brodie A. M. H. Novel 17-Azolyl Steroids, Potent Inhibitors of Human Cytochrome 17 α -Hydroxylase-C_{17,20}-lyase (P450_{17 α}): Potential Agents for the Treatment of Prostate Cancer. // *J. Med. Chem.* **1998**. V. 41. № 6. P. 902–912.
33. Bastona E., Leroux F. R. Inhibitors of Steroidal Cytochrome P450 Enzymes as Targets for Drug Development. // *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* **2007**. V. 2. № 1. P. 31–58.
34. Handratta V. D., Vasaitis T. S., Njar V. C., Gediya L. K., Kataria R., Chopra P., Newman D. Jr., Farquhar R., Guo Z., Qiu Y., Brodie A. M. Novel C-17-heteroaryl steroidal CYP17 inhibitors/antiandrogens: synthesis, in vitro biological activity, pharmacokinetics, and antitumor activity in the LAPC4 human prostate cancer xenograft model. // *J. Med. Chem.* **2005**. V. 48. № 8. P. 2972–2984.
35. Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. An Efficient Approach to Azolyl-Substituted Steroids through Copper-Catalyzed Ullmann C–N Coupling. // *Eur. J. Org. Chem.* **2013**. № 34. P. 7823–7832.

36. Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Synthesis of novel 1,2,3-triazolyl derivatives of pregnane, androstane and D-homoandrostane. Tandem «click» reaction/Cu-catalyzed D-homo rearrangement. // *Org. Biomol. Chem.* **2014**. V. 12. № 22. P. 3707–3720.
37. Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Alkynylation of steroids via Pd-free Sonogashira coupling. // *Org. Biomol. Chem.* **2015**. V. 13. № 19. P. 5542–5555.
38. Котовщиков Ю. Н. Модификация стероидов с помощью медь-катализируемых реакций. // Международная конференция студентов и аспирантов по фундаментальным наукам «Ломоносов-2012». Секция «Химия». Москва (9–12 апреля, 2012). С. 349.
39. Erzunov D. A., Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. CuAAC reaction in steroid chemistry. New amphiphilic ligands and potential drugs. // International Conference «Catalysis in Organic Synthesis». Moscow (September 15–20, 2012). Book of Abstracts. P. 169.
40. Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Modification of steroids by copper-catalyzed cross-coupling reactions. // International Conference «Catalysis in Organic Synthesis». Moscow (September 15–20, 2012). Book of Abstracts. P. 225.
41. Kotovshchikov Y., Latyshev G., Lukashev N., Beletskaya I. Catalytic approach to steroids bearing heterocyclic moiety. // XVth International Conference «Heterocycles in Bio-organic Chemistry». Riga, Latvia (May 27–30, 2013). Program and Abstract Book. P. 95.
42. Котовщиков Ю. Н., Латышев Г. В., Лукашёв Н. В., Белецкая И. П. Новые методы функционализации стероидов на основе медь-катализируемых реакций кросс-сочетания. // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013», «III Всероссийская конференция по органической химии» (посвящённая 200-летию со дня рождения Н.Н. Зинина). Санкт-Петербург, пос. Репино, Россия (17–21 июня, 2013). Тезисы докладов. С. 149–150.
43. Lukashev N. V., Latyshev G. V., Erzunov D. A., Grabovyi G. A., Kotovshchikov Y. N. Metal-catalyzed reactions of steroids. Macrocycles & Molecular pockets. // 20th EuCheMS Conference on Organometallic Chemistry. St. Andrews, Scotland (June 30 – July 4, 2013). Program and Abstracts. P. 153.
44. Котовщиков Ю. Н., Латышев Г. В., Лукашёв Н. В., Белецкая И. П. Новые подходы для введения фрагментов азолов в стероидный каркас с помощью медь-

катализируемых реакций. // Зимняя конференция молодых учёных по органической химии «WSOC2015». Красновигово, Россия (18–21 января, 2015). Сборник тезисов. С. 59.

45. Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V., Lukashev N. V., Beletskaya I. P. Synthesis of novel 1,2,3-triazolyl derivatives of steroids. Tandem “click” reaction/Cu-catalyzed ring expansion. // International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015». Moscow (October 18–23, 2015). Book of Abstracts. P. 312.

46. Lukashev N. V., Kotovshchikov Y. N., Latyshev G. V. Copper-catalyzed reactions for steroid modification. // First International Sultan Qaboos University Chemistry Conference «Recent Trends in Drug Development». Muscat, Sultanate of Oman (November 10–12, 2015). Book of Abstracts. P. 77.

47. Lukashev N., Kotovshchikov Yu., Erzunov D., Latyshev G., Savinova T., Beletskaya I. From Palladium to Copper catalyzed reactions and rediscovering the potential of microbiological transformations: new and revisited trends in Steroid Chemistry? // Dombay Organic Conference Cluster (DOCC-2016). Dombay, Russia (May 29 – June 4, 2016). Book of Abstracts. P. 88.

48. Nicolaou K. C., Bulger P. G., Sarlah D. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in Total Synthesis. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**. V. 44. № 29. P. 4442–4489.

49. Wang D., Gao S. Sonogashira coupling in natural product synthesis. // *Org. Chem. Front.* **2014**. V. 1. № 5. P. 556–566.

50. Bunz U. H. F. Poly(aryleneethynylene)s: Syntheses, Properties, Structures, and Applications. // *Chem. Rev.* **2000**. V. 100. № 4. P. 1605–1644.

51. Chinchilla R., Nájera C. The Sonogashira Reaction: A Booming Methodology in Synthetic Organic Chemistry. // *Chem. Rev.* **2007**. V. 107. № 3. P. 874–922.

52. Chinchilla R., Najera C. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**. V. 40. № 11. P. 5084–5121.

53. Doucet H., Hierso J.-C. Palladium-Based Catalytic Systems for the Synthesis of Conjugated Enynes by Sonogashira Reactions and Related Alkynylations. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**. V. 46. № 6. P. 834–871.

54. Karak M., Barbosa L. C. A., Hargaden G. C. Recent mechanistic developments and next generation catalysts for the Sonogashira coupling reaction. // *RSC Adv.* **2014**. V. 4. № 96. P. 534442–53466.

55. Castro C. E., Stephens R. D. Substitutions by Ligands of Low Valent Transition Metals. A Preparation of Tolanes and Heterocyclics from Aryl Iodides and Cuprous Acetylides. // *J. Org. Chem.* **1963**. V. 28. № 8. P. 2163.
56. Stephens R. D., Castro C. E. The Substitution of Aryl Iodides with Cuprous Acetylides. A Synthesis of Tolanes and Heterocyclics. // *J. Org. Chem.* **1963**. V. 28. № 12. P. 3313–3315.
57. Sladkov A. M., Ukhin L. Y., Korshak V. V. Reaction of copper acetylides with halogen derivatives. // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*. **1963**. V. 12. № 12. P. 2043–2045.
58. Сладков А. М., Гольдинг И. Р. Реакции органоацетиленидов меди и серебра. // *Успехи химии*. **1979**. Т. 48. № 9. С. 1625–1683.
59. Burdon J., Coe P. L., Marsh C. R., Tatlow J. C. Reactions of Organocopper Compounds with Halogeno-olefins. // *Chem. Commun. (London)*. **1967**. № 24. P. 1259–1260.
60. Campbell I. D., Eglinton G., Henderson W., Raphael R. A. 1,2;5,6;9,10-Tribenzocyclododeca-1,5,9-triene-3,7,11-triayne and 1,2;5,6;9,10;13,14-tetrabenzocyclohexadeca-1,5,9,13-tetraene-3,7,11,15-tetraayne. // *Chem. Commun. (London)*. **1966**. № 4. P. 87–89.
61. Solooki D., Ferrara J. D., Malaba D., Bradshaw J. D., Tessier C. A., Youngs W. J., John J. A., Tour J. M. Tribenzocyclyne (TBC) and Tetrabenzocyclyne (QBC). // *Inorg. Synth.* **1997**. V. 31. P. 122–128.
62. Kinder J. D., Tessier C. A., Youngs W. J. Synthesis of a para-Methoxy Substituted Tribenzocyclotriayne. // *Synlett*. **1993**. № 11. P. 149–150.
63. Staab H. A., Neunhoeffer K. [2.2.2.2.2.2]Metacyclophane-1,9,17,25,33,41-hexayne from m-Iodophenylacetylene by Sixfold Stephens-Castro Coupling. // *Synthesis*. **1974**. № 6. P. 424.
64. Castro C. E., Gaughan E. J., Owsley D. C. Indoles, Benzofurans, Phthalides, and Tolanes via Copper(I) Acetylides. // *J. Org. Chem.* **1966**. V. 31. № 12. P. 4071–4078.
65. Malte A. M., Castro C. E. Copper(I) Substitutions. Benzo[b]thiophenes. // *J. Am. Chem. Soc.* **1967**. V. 89. № 25. P. 6770.
66. Dieck H. A., Heck F. R. Palladium Catalyzed Synthesis of Aryl, Heterocyclic and Vinylic Acetylene Derivatives. // *J. Organomet. Chem.* **1975**. V. 93. № 2. P. 259–263.
67. Cassar L. Synthesis of Aryl- and Vinyl-Substituted Acetylene Derivatives by the Use of Nickel and Palladium Complexes. // *J. Organomet. Chem.* **1975**. V. 93. № 2. P. 253–257.

68. Sonogashira K., Tohda Y., Hagihara N. A Convenient Synthesis of Acetylenes: Catalytic Substitutions of Acetylenic Hydrogen with Bromoalkenes, Iodoarenes and Bromopyridines. // *Tetrahedron Lett.* **1975**. V. 16. № 50. P. 4467–4470.
69. Ogawa T., Kusume K., Tanaka M., Hayami K., Suzuki H. An Alternative Method for the Stereospecific Synthesis of Conjugated Alkynes Via the Copper (I) Iodide Assisted Cross-Coupling Reaction of 1-Alkynes with Haloalkenes. // *Synth. Commun.* **1989**. V. 19. № 11–12. P. 2199–2207.
70. Okuro K., Furuune M., Miura M., Nomura M. Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl and Vinyl Halides with Terminal Alkynes. // *Tetrahedron Lett.* **1992**. V. 33. № 37. P. 5363–5364.
71. Okuro K., Furuune M., Enna M., Miura M., Nomura M. Synthesis of Aryl- and Vinylacetylene Derivatives by Copper-Catalyzed Reaction of Aryl and Vinyl Iodides with Terminal Alkynes. // *J. Org. Chem.* **1993**. V. 58. № 17. P. 4716–4721.
72. Sperotto E., van Klink G. P. M., van Koten G., de Vries J. G. The Mechanism of the Modified Ullmann Reaction. // *Dalton Trans.* **2010**. V. 39. № 43. P. 10338–10351.
73. Wang Z.-L., Zhao L., Wang M.-X. Construction of C_{aryl}–C_{alkynyl} Bond from Copper-Mediated Arene–Alkyne and Aryl Iodide–Alkyne Cross-Coupling Reactions: A Common Aryl–Cu^{III} Intermediate in Arene C–H Activation and Castro-Stephens Reaction. // *Org. Lett.* **2012**. V. 14. № 6. P. 1472–1475.
74. Wang R., Mo S., Lu Y., Shen Z. Domino Sonogashira Coupling/Cyclization Reaction Catalyzed by Copper and ppb Levels of Palladium: A Concise Route to Indoles and Benzo[*b*]furans. // *Adv. Synth. Catal.* **2011**. V. 353. № 5. P. 713–718.
75. Gonda Z., Tolnai G. L., Novák Z. Dramatic Impact of ppb Levels of Palladium on the «Copper-Catalyzed» Sonogashira Coupling. // *Chem. – Eur. J.* **2010**. V. 16. № 39. P. 11822–11826.
76. Plenio H. Catalysts for the Sonogashira Coupling—The Crownless Again Shall Be King. // *Ang. Chem. Int. Ed.* **2008**. V. 47. № 37. P. 6954–6956.
77. Passarella D., Lesma G., Deleo M., Martinelli M., Silvani A. Convenient Synthesis of Methyl Indol-2-ylpropionate. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1999**. № 19. P. 2669–2670.
78. Wang J.-X., Hu Z. L. Y., Wei B. Copper-catalysed cross coupling reaction under microwave irradiation conditions. // *J. Chem. Res., Synop.* **2000**. № 11. P. 536–537.

79. Wang J.-X., Liu Z., Hu Y., Wei B., Kang L. Microwave-Assisted Copper Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with Terminal Alkynes. // *Synth. Commun.* **2002**. V. 32. № 13. P. 1937–1945.
80. Chen G., Zhu X., Cai J., Wan Y. Palladium-Free Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Iodides and Terminal Acetylenes in Water. // *Synth. Commun.* **2007**. V. 37. № 8. P. 1355–1361.
81. Chen G., Xie J., Weng J., Zhu X., Zheng Z., Cai J., Wan Y. CuI/PPh₃/PEG–Water: An Efficient Catalytic System for Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides and Alkynes. // *Synth. Commun.* **2011**. V. 41. № 21. P. 3123–3133.
82. Guan J. T., Yu G.-A., Chen L., Weng T. Q., Yuan J. J., Liu S. H. CuI/PPh₃-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction of Aryl Iodides with Terminal Alkynes in Water in the Absence of Palladium. // *Appl. Organometal. Chem.* **2009**. V. 23. № 2. P. 75–77.
83. Sun P., Yan H., Lu L., Liu D., Rong G., Mao J. Ligand-accelerating low-loading copper-catalyzed effective synthesis of (E)-1,3-enynes by coupling between vinyl halides and alkynes performed in water. // *Tetrahedron.* **2013**. V. 69. № 34. P. 6969–6974.
84. Tang B.-X., Wang F., Li J.-H., Xie Y.-X., Zhang M.-B. Reusable Cu₂O/PPh₃/TBAB System for the Cross-Couplings of Aryl Halides and Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes. // *J. Org. Chem.* **2007**. V. 72. № 16. P. 6294–6297.
85. He T., Ge Y., Wu L., Fu H., Chen H., Li X. CuI/P(OCH₂CH₃)₃ Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Alkynes. // *Chin. J. Catal.* **2011**. V. 32. № 8. P. 1376–1379.
86. Lin C.-H., Wang Y.-J., Lee C.-F. Efficient Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkynes with Aryl Iodides. // *Eur. J. Org. Chem.* **2010**. № 23. P. 4368–4371.
87. Chen H.-P., Wang C.-Y., Liu Y.-H., Peng S.-M., Liu S.-T. Preparation and Catalysis of a Tri-coordinated Copper(I) Complex with Bulky P~N Ligand. // *J. Chin. Chem. Soc. (Weinheim, Ger.)*. **2005**. V. 52. № 4. P. 687–691.
88. Lin Y.-Y., Wang Y.-J., Cheng J.-H., Lee C.-F. Copper-Catalyzed Coupling of Alkynes with Alkenyl Halides. // *Synlett.* **2012**. № 23. P. 930–934.
89. Tsai W.-T., Lin Y.-Y., Wang Y.-J., Lee C.-F. Microwave-Assisted Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkynes with Aryl Iodides and Vinyl Halides. // *Synthesis.* **2012**. V. 44. № 10. P. 1507–1510.

90. Lin C.-X., Zhu J.-F., Li Q.-S., Ao L.-H., Jin Y.-J., Xu F.-B., Hu F.-Z., Yuan Y.-F. 2,5-Bis(2-(diphenylphosphino)phenyl)-1,3,4-oxadiazole ligands and their Cu(I) complexes for Sonogashira coupling reaction. // *Appl. Organometal. Chem.* **2014**. V. 28. № 4. P. 298–303.
91. Kim G., Hong H. W., Lee S. H. Syntheses of Anisomycin Derivatives. // *Bull. Korean Chem. Soc.* **1999**. V. 20. № 3. P. 321–324.
92. Vasilevsky S. F., Krivenko O. L., Alabugin I. V. Oxidative coupling of alkynes mediated by nitroxyl radicals under Sonogashira conditions and Pd-free catalytic approach to stable radicals of 3-imidazoline family with triple bonds. // *Tetrahedron Lett.* **2007**. V. 48. № 46. P. 8246–8249.
93. Vasilevsky S. F., Krivenko O. L., Gorelik V. R., Alabugin I. V. Synthetic and mechanistic aspects of cross-coupling of nitroxyl radicals of 3-imidazoline series with terminal alkynes. // *Tetrahedron.* **2008**. V. 64. № 37. P. 8807–8814.
94. Iyoda M., Sirinintasak S., Nishiyama Y., Vorasingha A., Sultana F., Nakao K., Kuwatani Y., Matsuyama H., Yoshida M., Miyake Y. Copper-Mediated Simple and Efficient Synthesis of Tribenzohexadehydro[12]annulene and Its Derivatives. // *Synthesis.* **2004**. № 9. P. 1527–1531.
95. Tahara K., Furukawa S., Uji-i H., Uchino T., Ichikawa T., Zhang J., Mamdouh W., Sonoda M., De Schryver F. C., De Feyter S., Tobe Y. Two-Dimensional Porous Molecular Networks of Dehydrobenzo[12]annulene Derivatives via Alkyl Chain Interdigitation. // *J. Am. Chem. Soc.* **2006**. V. 128. № 51. P. 16613–16625.
96. Zhang L., Hughes D. L., Cammidge A. N. Discotic Triphenylene Twins Linked through Thiophene Bridges: Controlling Nematic Behavior in an Intriguing Class of Functional Organic Materials. // *J. Org. Chem.* **2012**. V. 77. № 9. P. 4288–4297.
97. Coleman R. S., Garg R. Stereocontrolled Synthesis of the Diene and Triene Macrolactones of Oximidines I and II: Organometallic Coupling versus Standard Macrolactonization. // *Org. Lett.* **2001**. V. 3. № 22. P. 3487–3490.
98. Haack T., Kurtkaya S., Snyder J. P., Georg G. I. Studies toward the Synthesis of Oximidines I and II. // *Org. Lett.* **2003**. V. 5. № 26. P. 5019–5022.
99. Schneider C. M., Khownum K., Li W., Spletstoser J. T., Haack T., Georg G. I. Synthesis of Oximidine II by a Copper-Mediated Reductive Ene–Yne Macrocyclization. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**. V. 50. № 34. P. 7855–7857.

100. Li W., Schneider C. M., Georg G. I. Synthesis of Strained 1,3-Diene Macrocycles via Copper-Mediated Castro–Stephens Coupling/Alkyne Reduction Tandem Reactions. // *Org. Lett.* **2015**. V. 17. № 15. P. 3902–3905.
101. Li W., Georg G. I. A concise formal total synthesis of lactimidomycin. // *Chem. Commun.* **2015**. V. 51. № 41. P. 8634–8636.
102. Saejueng P., Bates C. G., Venkataraman D. Copper(I)-Catalyzed Coupling of Terminal Acetylenes with Aryl or Vinyl Halides. // *Synthesis*. **2005**. № 10. P. 1706–1712.
103. Gujadhur R. K., Bates C. G., Venkataraman D. Formation of Aryl-Nitrogen, Aryl-Oxygen, and Aryl-Carbon Bonds Using Well-Defined Copper(I)-Based Catalysts. // *Org. Lett.* **2001**. V. 3. № 26. P. 4315–4317.
104. Bates C. G., Saejueng P., Venkataraman D. Copper-Catalyzed Synthesis of 1,3-Enynes. // *Org. Lett.* **2004**. V. 6. № 9. P. 1441–1444.
105. Bates C. G., Saejueng P., Murphy J. M., Venkataraman D. Synthesis of 2-Arylbenzo[*b*]furans via Copper(I)-Catalyzed Coupling of *o*-Iodophenols and Aryl Acetylenes. // *Org. Lett.* **2002**. V. 4. № 26. P. 4727–4729.
106. Cacchi S., Fabrizi G., Parisi L. M. 2-Aryl and 2-Heteroaryl Indoles from 1-Alkynes and *o*-Iodotrifluoroacetanilide through a Domino Copper-Catalyzed Coupling-Cyclization Process. // *Org. Lett.* **2003**. V. 5. № 21. P. 3843–3846.
107. Cacchi S., Fabrizi G., Parisi L. M., Bernini R. 2-Aryl and 2-Heteroaryl Pyrrolo[2,3-*b*]quinoxalines via Copper-Catalyzed Reaction of 1-Alkynes with 2-Bromo-3-trifluoroacetamidoquinoxaline. // *Synlett*. **2004**. № 2. P. 287–290.
108. Gaumet V., Moreau E., Taleb A., Leal F., Neyts J., Paeshuyse J., Lartigue C., Chavignon O., Gueiffier A., Teulade J.-C., Métin J., Chezal J.-M. Short and efficient access to imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[3,2-*c*]pyridine derivatives. // *Tetrahedron Lett.* **2010**. V. 51. № 47. P. 6082–6085.
109. Indu S., Subramanian P., Kaliappan K. P. Transition-Metal-Catalyzed Selective Cyclization Strategy to 2-Substituted Benzofurans and Indoles en Route to the Oxa Analogues of Isocryptolepine. // *Eur. J. Org. Chem.* **2014**. № 32. P. 7193–7202.
110. Subramanian P., Kaliappan K. P. A One-Pot, Copper-Catalyzed Cascade Route to 2-Indolyl-C-glycosides. // *Eur. J. Org. Chem.* **2013**. № 3. P. 595–604.

111. Mitrofanov A. Y., Bessmertnykh-Lemeune A. G., Beletskaya I. P. Cu(I) complexes with diethoxyphosphoryl-1,10-phenanthrolines in catalysis of C–C and C–heteroatom bonds formation. // *Inorg. Chim. Acta.* **2015**. V. 431. P. 297–301.
112. Liu Y., Yang J., Bao W. Palladium-Free Synthesis of Conjugated Enynes by Direct Olefination of Terminal Alkynes Using Vinyl Bromides. // *Eur. J. Org. Chem.* **2009**. № 31. P. 5317–5320.
113. Yang D., Li B., Yang H., Fu H., Hu L. Efficient Copper-Catalyzed Sonogashira Couplings of Aryl Halides with Terminal Alkynes in Water. // *Synlett.* **2011**. № 5. P. 702–706.
114. Mahendar L., Reddy A. G. K., Krishna J., Satyanarayana G. [Cu]-Catalyzed Domino Sonogashira Coupling Followed by Intramolecular 5-exo-dig Cyclization: Synthesis of 1,3-Dihydro-2-benzofurans. // *J. Org. Chem.* **2014**. V. 79. № 18. P. 8566–8576.
115. Dhara S., Singha R., Nuree Y., Ray J. K. One-pot synthesis of isoquinoline and related compounds via Cu-mediated tandem cross-coupling and cyclization. // *Tetrahedron Lett.* **2014**. V. 55. № 4. P. 795–798.
116. Probst N. P., Deprez B., Willand N. Palladium-free Sonogashira-type cross-coupling reaction of bromoisoxazolines or N-alkoxyimidoyl bromides and alkynes. // *Tetrahedron Lett.* **2016**. V. 57. № 10. P. 1066–1070.
117. Ugajin K., Takahashi E., Yamasaki R., Mutoh Y., Kasama T., Saito S. Synthesis of [2]Rotaxanes by the Copper-Mediated Threading Reactions of Aryl Iodides with Alkynes. // *Org. Lett.* **2013**. V. 15. № 11. P. 2684–2687.
118. Santandrea J., Bédard A.-C., Collins S. K. Cu(I)-Catalyzed Macrocyclic Sonogashira-Type Cross-Coupling. // *Org. Lett.* **2014**. V. 16. № 15. P. 3892–3895.
119. Wang Y. F., Deng W., Liu L., Guo Q. X. Cu(I)/Diamine-Catalyzed Aryl-alkyne Coupling Reactions. // *Chin. Chem. Lett.* **2005**. V. 16. № 9. P. 1197–1200.
120. Zuidema E., Bolm C. Sub-Mol % Catalyst Loading and Ligand-Acceleration in the Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Iodides and Terminal Alkynes. // *Chem. – Eur. J.* **2010**. V. 16. № 14. P. 4181–4185.
121. Zou L. H., Johansson A. J., Zuidema E., Bolm C. Mechanistic Insights into Copper-Catalyzed Sonogashira–Hagihara-Type Cross-Coupling Reactions: Sub-Mol% Catalyst Loadings and Ligand Effects. // *Chem. – Eur. J.* **2013**. V. 19. № 25. P. 8144–8152.

122. Deng C.-L., Xie Y.-X., Yin D.-L., Li J.-H. Copper(II) Acetate/1,4-Diphenyl-1,4-diazabuta-1,3-diene Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling of Aryl Halides with Terminal Alkynes under Aerobic and Solvent-Free Conditions. // *Synthesis*. **2006**. № 20. P. 3370–3376.
123. Xie Y.-X., Deng C.-L., Pi S.-F., Li J.-H., Yin D.-L. Cu(OAc)₂/Pyrimidines-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Aryl Iodides and Activated Aryl Bromides with Alkynes under Aerobic, Solvent-Free and Palladium-Free Conditions. // *Chin. J. Chem.* **2006**. V. 24. № 10. P. 1290–1294.
124. Wang Z., Wang X., Sun H., Zhu Z., Zhang G., Zhang W., Gao Z. Triazine-Triazole Conjugates as Potent Ligands for Cu-Catalyzed Sonogashira Reaction. // *ChemistrySelect*. **2016**. V. 1. № 3. P. 391–395.
125. Thakur K. G., Sekar G. Copper(I)-Catalyzed C_{aryl}-C_{alkynyl} Bond Formation of Aryl Iodides with Terminal Alkynes. // *Synthesis*. **2009**. № 16. P. 2785–2789.
126. Li J.-H., Li J.-L., Wang D.-P., Pi S.-F., Xie Y.-X., Zhang M.-B., Hu X.-C. CuI-Catalyzed Suzuki-Miyaura and Sonogashira Cross-Coupling Reactions Using DABCO as Ligand. // *J. Org. Chem.* **2007**. V. 72. № 6. P. 2053–2057.
127. Zhang L., Zhang Y., Wang X., Shen J. Efficient Synthesis of a (Z)-3-Methyleneisindolin-1-one Library Using Cu(OAc)₂·H₂O/DBU under Microwave Irradiation. // *Molecules*. **2013**. V. 18. № 1. P. 654–665.
128. Rani P., Srivastava R. Cu(I) metal organic framework catalyzed C–C and C–N coupling reactions. // *Tetrahedron Lett.* **2014**. V. 55. № 38. P. 5256–5260.
129. Wang B.-B., Ye Y.-M., Chen J.-J., Zhou X.-X., Lu J.-M., Shao L.-X. 2,2'-Diamino-6,6'-dimethylbiphenyl as an Efficient Ligand in the CuI-Catalyzed Sonogashira Reaction of Aryl Iodides and Bromides with Terminal Alkynes. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2011**. V. 84. № 5. P. 526–530.
130. Thakur K. G., Jaseer E. A., Naidu A. B., Sekar G. An Efficient Copper(I) Complex Catalyzed Sonogashira Type Cross-Coupling of Aryl Halides with Terminal Alkynes. // *Tetrahedron Lett.* **2009**. V. 50. № 24. P. 2865–2869.
131. Jaseer E. A., Prasad D. J. C., Sekar G. Domino synthesis of 2-arylbenzo[b]furans by copper(II)-catalyzed coupling of o-iodophenols and aryl acetylenes. // *Tetrahedron*. **2010**. V. 66. № 11. P. 2077–2082.
132. Jiang H., Fu H., Qiao R., Jiang Y., Zhao Y. Palladium-Free Copper-Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling at Room Temperature. // *Synthesis*. **2008**. № 15. P. 2417–2426.

133. Pan J., Xu Z., Zeng R., Zou J. Copper(II)-Catalyzed Tandem Synthesis of Substituted 3-Methyleneisoindolin-1-ones. // *Chin. J. Chem.* **2013**. V. 31. № 8. P. 1022–1026.
134. Moegling J., Benischke A. D., Hammann J. M., Vepřek N. A., Zoller F., Rendenbach B., Hoffmann A., Sievers H., Schuster M., Knochel P., Herres-Pawlis S. Bis(pyrazolyl)methane Copper Complexes as Robust and Efficient Catalysts for Sonogashira Couplings. // *Eur. J. Org. Chem.* **2015**. № 34. P. 7475–7483.
135. Wu M., Mao J., Guo J., Ji S. The Use of a Bifunctional Copper Catalyst in the Cross-Coupling Reactions of Aryl and Heteroaryl Halides with Terminal Alkynes. // *Eur. J. Org. Chem.* **2008**. № 23. P. 4050–4054.
136. Ma D., Liu F. CuI-Catalyzed Coupling Reaction of Aryl Halides with Terminal Alkynes in the Absence of Palladium and Phosphine. // *Chem. Commun.* **2004**. № 17. P. 1934–1935.
137. Liu F., Ma D. Assembly of Conjugated Enynes and Substituted Indoles via CuI/Amino Acid-Catalyzed Coupling of 1-Alkynes with Vinyl Iodides and 2-Bromotrifluoroacetanilides. // *J. Org. Chem.* **2007**. V. 72. № 13. P. 4844–4850.
138. Arcadi A., Blesi F., Cacchi S., Fabrizi G., Goggiamani A. 2,5,7-Trisubstituted Benzo[b]furans through a Copper- and/or Palladium-Catalyzed Assembly and Functionalization Process. // *Tetrahedron Lett.* **2011**. V. 52. № 40. P. 5149–5152.
139. Arcadi A., Blesi F., Cacchi S., Fabrizi G., Goggiamani A., Marinelli F. Multisubstituted benzo[b]furans through a copper- and/or palladium-catalyzed assembly and functionalization process. // *Tetrahedron.* **2013**. V. 69. № 7. P. 1857–1871.
140. Wang Y., Xu L., Ma D. Cu^I/L-Proline-Catalyzed Coupling of Substituted 3-Iodoprop-2-en-1-ols with 1-Alkynes and Subsequent Cyclization: A Convenient Approach for Synthesizing Polysubstituted Furans. // *Chem. – Asian J.* **2010**. V. 5. № 1. P. 74–76.
141. Li L., Wang M., Zhang X., Jiang Y., Ma D. Assembly of Substituted 3-Methyleneisoindolin-1-ones via a CuI/L-Proline-Catalyzed Domino Reaction Process of 2-Bromobenzamides and Terminal Alkynes. // *Org. Lett.* **2009**. V. 11. № 6. P. 1309–1312.
142. Hajipour A. R., Mohammadsaleh F. Methionine: a green and efficient promoter for copper-catalyzed Sonogashira cross-coupling reactions. // *Appl. Organometal. Chem.* **2015**. V. 29. № 12. P. 787–792.

143. Hosseinzadeh R., Mohadjerani M., Tavakoli R. Efficient Sonogashira Coupling Reaction Catalyzed by Copper (I) Iodide in the Presence of $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. // *J. Semnan Appl. Chem.* **2009**. V. 4. № 10. P. 3–8.
144. Hosseinzadeh R., Mohadjerani M., Tavakoli R., Alikarami M. Copper-Catalyzed Coupling of Aryl Halides with Terminal Alkynes in the Presence of $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$. // *Synth. Commun.* **2010**. V. 40. № 2. P. 282–288.
145. Sarkar S., Pal R., Sen A. K. Efficient synthesis of 3-benzyl-3-(indol-3-yl)-2-phenyl-2,3-dihydroisoindolinone derivatives via a simple and convenient MCR in aqueous micellar system. // *Tetrahedron Lett.* **2013**. V. 54. № 32. P. 4273–4276.
146. Sarkar S., Chatterjee N., Roy M., Pal R., Sarkar S., Sen A. K. Nanodomain cubic cuprous oxide as reusable catalyst in one-pot synthesis of 3-alkyl/aryl-3-(pyrrole-2-yl/indole-3-yl)-2-phenyl-2,3-dihydroisoindolinones in aqueous medium. // *RSC Adv.* **2014**. V. 4. № 14. P. 7024–7029.
147. Mao J., Guo J., Ji S.-J. CuBr/rac -BINOL-Catalyzed Sonogashira Reaction of Terminal Alkynes with Aryl Halides or Arylboronic acids. // *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**. V. 284. № 1–2. P. 85–88.
148. Chen H.-J., Lin Z.-Y., Li M.-Y., Lian R.-J., Xue Q.-W., Chung J.-L., Chen S.-C., Chen Y.-J. A New, Efficient, and Inexpensive Copper(II)/Salicylic Acid Complex Catalyzed Sonogashira-Type Cross-Coupling of Haloarenes and Iodoheteroarenes with Terminal Alkynes. // *Tetrahedron.* **2010**. V. 66. № 39. P. 7755–7761.
149. Monnier F., Turtaut F., Duroure L., Taillefer M. Copper-Catalyzed Sonogashira-Type Reactions Under Mild Palladium-Free Conditions. // *Org. Lett.* **2008**. V. 10. № 15. P. 3203–3206.
150. Xu W., Yu B., Sun H., Zhang G., Zhang W., Gao Z. Organophosphate-accelerated coppercatalyzed $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp})$ Sonogashira-type cross couplings. // *Appl. Organometal. Chem.* **2015**. № 5. P. 301–304.
151. Xu W., Yu B., Sun H., Zhang G., Zhang W., Gao Z. Copper-catalyzed $\text{C}(\text{sp}^2)\text{--C}(\text{sp})$ Sonogashira-type cross-coupling reactions accelerated by polycyclic aromatic hydrocarbons. // *Appl. Organometal. Chem.* **2015**. V. 29. № 6. P. 353–356.
152. Wang X., Wang Z., Wu Y., Luo Y., Zhang G., Jian Y., Sun H., Zhang W., Gao Z. Highly modulated bisindoles: ligands for copper-catalyzed Sonogashira reaction. // *Appl. Organometal. Chem.* **2016**. V. 30. № 10. P. 831–834.

153. Priyadarshini S., Joseph P. J. A., Srinivas P., Maheswaran H., Kantam M. L., Bhargava S. Bis(μ -iodo)bis((-)-sparteine)dicopper(I) Catalyzed Sonogashira-Type Reaction under Palladium and Phosphine-Free Conditions. // *Tetrahedron Lett.* **2011**. V. 52. № 14. P. 1615–1618.
154. Yu L., Jiang X., Wang L., Li Z., Wu D., Zhou X. Catalytic Alkynylation Coupling Reactions by Copper(II) Complex in Water and Its Applications to Domino Synthesis of 2-Arylindoles. // *Eur. J. Org. Chem.* **2010**. № 29. P. 5560–5562.
155. Moure M. J., SanMartin R., Domínguez E. Copper Pincer Complexes as Advantageous Catalysts for the Heteroannulation of ortho-Halophenols and Alkynes. // *Adv. Synth. Catal.* **2014**. V. 356. № 9. P. 2070–2080.
156. Li T., Qu X., Xie G., Mao J. [Cu(acac)₂] \cdot H₂O-Catalyzed Sonogashira-Type Couplings of Aryl Halides and Terminal Alkynes. // *Chem. – Asian J.* **2011**. V. 6. № 6. P. 1325–1330.
157. Tambade P. J., Patil Y. P., Nandurkar N. S., Bhanage B. M. Copper-Catalyzed, Palladium-Free Carbonylative Sonogashira Coupling Reaction of Aliphatic and Aromatic Alkynes with Iodoaryls. // *Synlett.* **2008**. № 6. P. 886–888.
158. Nakane T., Tanioka Y., Tsukada N. Synthesis of Multinuclear Copper Complexes Bridged by Diquinolylamidinates and Their Application to Copper-Catalyzed Coupling of Terminal Alkynes and Aryl, Allyl, and Benzyl Halides. // *Organometallics.* **2015**. V. 34. № 7. P. 1191–1196.
159. Biffis A., Tubaro C., Scattolin E., Basato M., Papini G., Santini C., Alvarez E., Conejero S. Trinuclear copper(I) complexes with triscarbene ligands: catalysis of C–N and C–C coupling reactions. // *Dalton Trans.* **2009**. № 35. P. 7223–7229.
160. Hajipour A. R., Nazemzadeh S. H., Mohammadsaleh F. Choline chloride/CuCl as an effective homogeneous catalyst for palladium-free Sonogashira cross-coupling reactions. // *Tetrahedron Lett.* **2014**. V. 55. № 3. P. 654–656.
161. Hajipour A. R., Mohammadsaleh F. Sonogashira reactions catalyzed by a new and efficient copper(I) catalyst incorporating N-benzyl DABCO chloride. // *Tetrahedron Lett.* **2014**. V. 55. № 24. P. 3459–3462.
162. Hajipour A. R., Boostani E., Mohammadsaleh F. Copper(I) catalyzed Sonogashira reactions promoted by monobenzyl nicotinium chloride, a N-donor quaternary ammonium salt. // *RSC Adv.* **2015**. V. 5. № 114. P. 94369–94374.

163. Guo S. M., Deng C. L., Li J. H. Cu(OAc)₂ Catalyzed Sonogashira Cross-Coupling Reaction in Amines. // *Chin. Chem. Lett.* **2007**. V. 18. № 1. P. 13–16.
164. He H., Wu Y.-J. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Iodides and Aryl Acetylenes Using Microwave Heating. // *Tetrahedron Lett.* **2004**. V. 45. № 16. P. 3237–3239.
165. Colacino E., Daïch L., Martinez J., Lamaty F. Microwave-Assisted Copper-Catalyzed Sonogashira Reaction in PEG Solvent. // *Synlett.* **2007**. № 8. P. 1279–1283.
166. Tsai W.-T., Lin Y.-Y., Chen Y.-A., Lee C.-F. Ligand-Free Copper-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkynes with Aryl Iodides and Vinyl Halides. // *Synlett.* **2014**. V. 25. № 3. P. 443–447.
167. Shao L.-X., Shi M. Copper-Catalyzed Coupling Reactions of Alkenyl Halides with Alkynes in the Absence of Palladium and Ligand. // *Tetrahedron.* **2007**. V. 63. № 48. P. 11938–11942.
168. Zhu Y., Li T., Qu X., Sun P., Yang H., Mao J. Copper(I)-catalyzed Synthesis of 1,3-Enynes *via* Coupling between Vinyl Halides and Alkynes or Domino Coupling of Vinyl Halides. // *Org. Biomol. Chem.* **2011**. V. 9. № 21. P. 7309–7312.
169. Kang S.-K., Yoon S.-K., Kim Y.-M. Copper-Catalyzed Coupling Reaction of Terminal Alkynes with Aryl- and Alkenyliodonium Salts. // *Org. Lett.* **2001**. V. 3. № 17. P. 2697–2699.
170. Sagadevan A., Hwang K. C. Photo-Induced Sonogashira C–C Coupling Reaction Catalyzed by Simple Copper(I) Chloride Salt at Room Temperature. // *Adv. Synth. Catal.* **2012**. V. 354. № 18. P. 3421–3427.
171. Bakunov S. A., Bakunova S. M., Wenzler T., Barszcz T., Werbovets K. A., Brun R., Tidwell R. R. Synthesis and Antiprotozoal Activity of Cationic 2-Phenylbenzofurans. // *J. Med. Chem.* **2008**. V. 51. № 21. P. 6927–6944.
172. Saha P., Naskar S., Paira R., Mondal S., Maity A., Sahu K. B., Paira P., Hazra A., Bhattacharya D., Banerjee S., Mondal N. B. One-Pot Tandem Synthesis of Furo[3,2-*h*]quinolines by a Sonogashira Cross-Coupling and Cyclization Reaction Supported by Basic Alumina Under Microwave Irradiation. // *Synthesis.* **2010**. № 3. P. 486–492.
173. Inack-Ngi S., Rahmani R., Commeiras L., Chouraqui G., Thibonnet J., Duchêne A., Abarbri M., Parrain J.-L. Copper-Catalyzed Preparation of γ -Alkylidenebutenolides and Isocoumarins under Mild Palladium-Free Conditions. // *Adv. Synth. Catal.* **2009**. V. 351. № 5. P. 779–788.

174. Inack Ngi S., Cherry K., Héran V., Commeiras L., Parrain J.-L., Duchêne A., Abarbri M., Thibonnet J. Carboxylate-Directed Tandem Functionalizations of α,β -Dihaloalkenoic Acids with 1-Alkynes: A Straightforward Access to (*Z*)-Configured, α,β -Substituted γ -Alkylidenebutenolides. // *Chem. – Eur. J.* **2011**. V. 17. № 49. P. 13692–13696.
175. Inack Ngi S., Petrignet J., Duwald R., El Hilali E. M., Abarbri M., Duchêne A., Thibonnet J. Copper-Catalyzed Domino Route to Natural Nostoclidides and Analogues: A Total Synthesis of Nostoclidides I and II. // *Adv. Synth. Catal.* **2013**. V. 355. № 14–15. P. 2936–2941.
176. Rodier F., Parrain J.-L., Chouraqui G., Commeiras L. First studies directed towards the diastereoselective synthesis of the BCD tricyclic core of brownin F. // *Org. Biomol. Chem.* **2013**. V. 11. № 25. P. 4178–4185.
177. Mardjan M. I. D., Parrain J.-L., Commeiras L. Copper(I)-Catalysed Multicomponent Reaction: Straightforward Access to 5-Hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones. // *Adv. Synth. Catal.* **2016**. V. 358. № 4. P. 543–548.
178. Petrignet J., Inack Ngi S., Abarbri M., Thibonnet J. Short and convenient synthesis of two natural phthalides by a copper(I) catalysed Sonogashira/oxacyclisation copper(I) process. // *Tetrahedron Lett.* **2014**. V. 55. № 5. P. 982–984.
179. Chary R. G., Reddy G. R., Ganesh Y. S. S., Prasad K. V., Chandra S. K. P., Mukherjee S., Pal M. Cu-catalyzed coupling-cyclization in PEG 400 under ultrasound: a highly selective and greener approach towards isocoumarins. // *RSC Adv.* **2013**. V. 3. № 25. P. 9641–9644.
180. Chary R. G., Dhananjaya G., Prasad K. V., Vaishaly S., Ganesh Y. S. S., Dulla B., Kumar K. S., Pal M. A simple access to *N*-(un)substituted isoquinolin-1(2*H*)-ones: unusual formation of regioisomeric isoquinolin-1(4*H*)-ones. // *Chem. Commun.* **2014**. V. 50. № 51. P. 6797–6800.
181. Inack Ngi S., Guilloteau V., Abarbri M., Thibonnet J. Regioselective Copper-Mediated Synthesis of Thieno[2,3-*c*]pyrane-7-one, Indolo[2,3-*c*]pyrane-1-one, and Indolo[3,2-*c*]pyrane-1-one. // *J. Org. Chem.* **2011**. V. 76. № 20. P. 8347–8354.
182. Rao M. S., Haritha M., Chandrasekhar N., Rao M. V. B., Pal M. Pd/ligand-free synthesis of thienopyranones via Cu-catalyzed coupling-cyclization in PEG 400 under ultrasound. // *Tetrahedron Lett.* **2014**. V. 55. № 9. P. 1660–1663.
183. Bahlaouan Z., Abarbri M., Duchêne A., Thibonnet J., Henry N., Enguehard-Gueiffier C., Gueiffier A. Copper(I)-mediated preparation of new pyrano[3',4':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-

1-one compounds under mild palladium-free conditions. // *Org. Biomol. Chem.* **2011**. V. 9. № 4. P. 1212–1218.

184. Shi L., Wang R., Yang H., Jiang Y., Fu H. Efficient copper-catalyzed domino synthesis of tetrazoloisoquinolines. // *RSC Adv.* **2013**. V. 3. № 18. P. 6278–6281.

185. Yang Y., Ren H., Wang D., Shi F., Wu C. Cu-Catalyzed alkynylation–cyclization cascade for the construction of the pyrazolo[5,1-*a*]isoquinoline skeleton. // *RSC Adv.* **2013**. V. 3. № 26. P. 10434–10441.

186. Hu Y.-Y., Hu J., Wang X.-C., L.-N. Shu X.-Z., Niu Y.-N., Liang Y.-M. Copper-catalyzed tandem synthesis of [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolines and their transformation to 1,3-disubstituted isoquinolines. // *Tetrahedron.* **2010**. V. 66. № 1. P. 80–86.

187. Chatterjee N., Pal R., Sarkar S., Sen A. K. Synthesis of triazole-fused tetracyclic glycosides in aqueous medium: Application of nanodomain cubic cuprous oxide as reusable catalyst in one-pot domino Sonogashira-cyclization. // *Tetrahedron Lett.* **2015**. V. 56. № 25. P. 3886–3889.

188. Li S., Zhu J., Xie H., Chen Z., Wu Y. Cu(I)-catalyzed coupling reactions of fluorinated imidoyl halides with terminal alkynes: Convenient synthesis of fluorinated alkynyl imines. // *J. Fluorine Chem.* **2011**. V. 132. № 3. P. 196–201.

189. Li S., Yuan Y., Zhu J., Xie H., Chen Z., Wu Y. Efficient Synthesis of 2-Fluoromethylated Quinolines via Copper-Catalyzed Alkynylation and Cyclization of Fluorinated Imidoyl Iodides. // *Adv. Synth. Catal.* **2010**. V. 352. № 10. P. 1582–1586.

190. Volla C. M. R., Vogel P. Iron/Copper-Catalyzed C–C Cross-Coupling of Aryl Iodides with Terminal Alkynes. // *Tetrahedron Lett.* **2008**. V. 49. № 41. P. 5961–5964.

191. Mao J., Xie G., Wu M., Guo J., Ji S. Ligand-Free Iron/Copper Cocatalyzed Alkynylation Coupling Reactions. // *Adv. Synth. Catal.* **2008**. V. 350. № 16. P. 2477–2482.

192. Tran N. T., Cho C. S., Sohn H.-S., Shim S. C. Iron Powder-CuI Cooperative Catalytic System in Sonogashira Cross-Coupling Reaction. // *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**. V. 32. № 3. P. 1080–1082.

193. Huang H., Jiang H., Chen K., Liu H. Efficient Iron/Copper Cocatalyzed Alkynylation of Aryl Iodides with Terminal Alkynes. // *J. Org. Chem.* **2008**. V. 73. № 22. P. 9061–9064.

194. Xie X., Xu X., Li H., Xu X., Yang J., Li Y. Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Terminal Alkynes with Vinyl Iodides. // *Adv. Synth. Catal.* **2009**. V. 351. № 9. P. 1263–1267.

195. Sawant D. N., Tambade P. J., Wagh Y. S., Bhanage B. M. FeCl₃/PPh₃-catalyzed Sonogashira coupling reaction of aryl iodides with terminal alkynes. // *Tetrahedron Lett.* **2010**. V. 51. № 20. P. 2758–2761.
196. Sindhu K. S., Thankachan A. P., Thomas A. M., Anilkumar G. Iron-Catalyzed Sonogashira Type Cross-Coupling Reaction of Aryl Iodides with Terminal Alkynes in Water under Aerobic Conditions. // *ChemistrySelect.* **2016**. V. 1. № 3. P. 556–559.
197. Qu X., Li T., Sun P., Zhu Y., Yang H., Mao J. Highly Effective Copper-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Aryl Halides with Alkynyl Carboxylic Acids. // *Org. Biomol. Chem.* **2011**. V. 9. № 20. P. 6938–6942.
198. Li T., Sun P., Yang H., Zhu Y., Yan H., Lu L., Mao J. Copper-catalyzed decarboxylative coupling of aryl halides with alkynyl carboxylic acids performed in water. // *Tetrahedron.* **2012**. V. 68. № 32. P. 6413–6419.
199. Pan D., Zhang C., Ding S., Jiao N. Phosphane-Free Copper-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Alkynyl Carboxylic Acids with Aryl Halides under Aerobic Conditions. // *Eur. J. Org. Chem.* **2011**. № 25. P. 4751–4755.
200. Ponpandian T., Muthusubramanian S. Copper catalysed domino decarboxylative cross coupling-cyclisation reactions: synthesis of 2-arylindoles. // *Tetrahedron Lett.* **2012**. V. 53. № 32. P. 4248–4252.
201. Gogoi A., Guin S., Rout S. K., Majji G., Patel B. K. A Cu-catalysed synthesis of substituted 3-methyleneisoindolin-1-one. // *RSC Adv.* **2014**. V. 4. № 104. P. 59902–59907.
202. Marshall J. A., Chobanian H. R., Yanik M. M. Coupling of AlkynylTMS Derivatives with Vinylic Iodides. An Efficient Route to 1,3-Enynes and Dienes. // *Org. Lett.* **2001**. V. 3. № 25. P. 4107–4110.
203. Nishihara Y., Noyori S., Okamoto T., Suetsugu M., Iwasaki M. Copper-Catalyzed Sila-Sonogashira-Hagihara Cross-Coupling Reactions of Alkynylsilanes with Aryl Iodides under Palladium-Free Conditions. // *Chem. Lett.* **2011**. V. 40. № 9. P. 972–974.
204. Munoz S. B., Aloia A. N., Moore A. K., Papp A., Mathew T., Fustero S., Olah G. A., Prakash G. K. S. Synthesis of 3-substituted isoindolin-1-ones via a tandem desilylation, cross-coupling, hydroamidation sequence under aqueous phase-transfer conditions. // *Org. Biomol. Chem.* **2016**. V. 14. № 1. P. 85–92.

205. Ogawa D., Li J., Suetsugu M., Jiao J., Iwasaki M., Nishihara Y. Palladium-free synthesis of unsymmetrical diarylethynes by cross-coupling reaction of alkynylboronates with aryl iodides catalyzed by CuCl. // *Tetrahedron Lett.* **2013**. V. 54. № 6. P. 518–521.
206. Castro C. E., Havlin R., Honwad V. K., Malte A., Moje S. Copper(I) substitutions. Scope and mechanism of cuprous acetylide substitutions. // *J. Am. Chem. Soc.* **1969**. V. 91. № 23. P. 6464–6470.
207. Gump K., Moje S. W., Castro C. E. Copper(I) substitutions. Furans from α -halo ketones. // *J. Am. Chem. Soc.* **1967**. V. 89. № 25. P. 6770–6771.
208. Jefferu T. Copper(I) and phase transfer catalyzed allylic substitution by terminal alkynes. // *Tetrahedron Lett.* **1989**. V. 30. № 17. P. 2225–2228.
209. Bieber L. W., da Silva M. F. Copper catalyzed regioselective coupling of allylic halides and alkynes promoted by weak inorganic bases. // *Tetrahedron Lett.* **2007**. V. 48. № 40. P. 7088–7090.
210. Caruso T., Spinella A. Cs₂CO₃ Promoted coupling reactions for the preparation of skipped diynes. // *Tetrahedron.* **2003**. V. 59. № 39. P. 7787–7790.
211. Grushin V. V., Alper H. Copper(I) and Phase Transfer Catalyzed Allylation of Alkynes. // *J. Org. Chem.* **1992**. V. 57. № 7. P. 2188–2192.
212. Davies K. A., Abel R. C., Wulff J. E. Operationally Simple Copper-Promoted Coupling of Terminal Alkynes with Benzyl Halides. // *J. Org. Chem.* **2009**. V. 74. № 10. P. 3997–4000.
213. Mignani G., Chevalier C., Grass F., Allmang G., Morel D. Synthesis of new unsaturated enynes, catalysed by copper (I) complexes. // *Tetrahedron Lett.* **1990**. V. 31. № 36. P. 5161–5164.
214. White J. D., Sundermann K. F., Carter R. G. Improved Synthesis of Epothilone B Employing Alkylation of an Alkyne for Assembly of Subunits. // *Org. Lett.* **1999**. V. 1. № 9. P. 1431–1434.
215. White J. D., Carter R. G., Sundermann K. F., Wartmann M. Total Synthesis of Epothilone B, Epothilone D, and cis- and trans-9,10-Dehydroepothilone D. // *J. Am. Chem. Soc.* **2001**. V. 123. № 23. P. 5407–5413.
216. Luo F.-X., Xu X., Wang D., Cao Z.-C., Zhang Y.-F., Shi Z.-J. Cu-Catalyzed Alkynylation of Unactivated C(sp³)-X Bonds with Terminal Alkynes through Directing Strategy. // *Org. Lett.* **2016**. V. 18. № 9. P. 2040–2043.

217. Zhang L., Li P., Wang L. A Silica-Supported Copper(I) Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction. // *Lett. Org. Chem.* **2006**. V. 3. № 4. P. 282–285.
218. Zhao H., Huang B., Wu Y., Cai M. MCM-41-immobilized Schiff base-pyridine bidentate copper(I) complex as a highly efficient and recyclable catalyst for the Sonogashira reaction. // *J. Organomet. Chem.* **2015**. V. 797. P. 21–28.
219. Wang Z., Wang L., Li. P. Silica-Anchored Proline–Copper(I) as an Efficient and Recyclable Catalyst for the Sonogashira Reaction. // *Synthesis*. **2008**. V. 49. № 9. P. 1367–1372.
220. Kodicherla B., Perumgani C. P., Mandapati M. R. A reusable polystyrene-supported copper(II) catalytic system for N-arylation of indoles and Sonogashira coupling reactions in water. // *Appl. Catal., A*. **2014**. V. 483. P. 110–115.
221. Slough G. A., Krchňák V., Helquist P., Canham S. M. Synthesis of Readily Cleavable Immobilized 1,10-Phenanthroline Resins. // *Org. Lett.* **2004**. V. 6. № 17. P. 2909–2912.
222. Gruijters B. W. T., Broeren M. A. C., van Delft F. L., Sijbesma R. P., Hermkens P. H. H., Rutjes F. P. J. T. Catalyst Recycling via Hydrogen-Bonding-Based Affinity Tags. // *Org. Lett.* **2006**. V. 8. № 15. P. 3163–3166.
223. Biffis A., Scattolin E., Ravasio N., Zaccheria F. Supported Copper Precatalysts for Ligand-Free, Palladium-Free Sonogashira Coupling Reactions. // *Tetrahedron Lett.* **2007**. V. 48. № 49. P. 8761–8764.
224. Saha D., Chatterjee T., Mukherjee M., Ranu B. C. Copper(I) Hydroxyapatite Catalyzed Sonogashira Reaction of Alkynes with Styrenyl Bromides. Reaction of cis-Styrenyl Bromides Forming Unsymmetric Diynes. // *J. Org. Chem.* **2012**. V. 77. № 20. P. 9379–9383.
225. Panda N., Jena A. K., Mohapatra S. Ligand-Free Fe-Cu Cocatalyzed Cross-Coupling of Terminal Alkynes with Aryl Halides. // *Chem. Lett.* **2011**. V. 40. № 9. P. 956–958.
226. Cano R., Yus M., Ramón D. J. Impregnated copper or palladium–copper on magnetite as catalysts for the domino and stepwise Sonogashira-cyclization processes: a straightforward synthesis of benzo[*b*]furans and indoles. // *Tetrahedron*. **2012**. V. 68. № 5. P. 1393–1400.
227. Zhang Y., Jamison T. F., Patel S., Mainolfi N. Continuous Flow Coupling and Decarboxylation Reactions Promoted by Copper Tubing. // *Org. Lett.* **2011**. V. 13. № 2. P. 280–283.
228. Zhang M., Wang L., Tang B., Shen X., Hu R. Solvent Dependent Preparation of CuI Nanocrystals and the Catalysis in Sonogashira Coupling Reaction. // *Chin. J. Chem.* **2010**. V. 28. № 10. P. 1963–1966.

229. Singh V. V., Singh A. K. Tetragonal Cu₂Se nanoflakes: synthesis using selenated propylamine as Se source and activation of Suzuki and Sonogashira cross coupling reactions. // *Dalton Trans.* **2015**. V. 44. № 2. P. 725–732.
230. Kou J., Saha A., Bennett-Stamper C., Varma R. S. Inside-out core–shell architecture: controllable fabrication of Cu₂O@Cu with high activity for the Sonogashira coupling reaction. // *Chem. Commun.* **2012**. V. 48. № 47. P. 5862–5864.
231. Yuan Y., Zhu H., Zhao D., Zhang L. Ligand-Free Copper Oxide Nanoparticle-Catalyzed Sonogashira Coupling Reaction. // *Synthesis.* **2011**. № 11. P. 1792–1798.
232. Thathagar M. B., Beckers J., Rothenberg G. Palladium-Free and Ligand-Free Sonogashira Cross-Coupling. // *Green Chem.* **2004**. V. 6. № 4. P. 215–218.
233. Arundhathi R., Damodara D., Mohan K. V., Kantam M. L., Likhar P. R. Monodispersed and Stable Nano Copper(0) from Copper-Aluminium Hydrotalcite: Importance in CC Couplings of Deactivated Aryl Chlorides. // *Adv. Synth. Catal.* **2013**. V. 355. № 4. P. 751–756.
234. Barton H. R., Bashiardes G., Fourrey J. Studies on the Oxidation of Hydrazones with Iodine and with Phenylselenenyl Bromide in the Presence of Strong Organic Bases; an Improved Procedure for the Synthesis of Vinyl Iodides and Phenyl-Vinyl Selenides. // *Tetrahedron.* **1988**. V. 44. № 1. P. 147–162.
235. Arcadi A., Cacchi S., Marinelli F. The Conversion of Vinyl Triflates into γ^{\prime} -Hydroxy- α,β -enones. // *Tetrahedron.* **1993**. V. 49. № 22. P. 4955–4964.
236. Lökös M., Bakos T., Vincze I. Steroids 48. Synthesis of 16 α -ethyl-21-hydroxy-19-norpregn-4-ene-3,20-dione from 17-substituted 3-methoxyestradiols. // *Steroids.* **1993**. V. 58. № 4. P. 185–189.
237. Turuta A. M., Fadeeva T. M., Kamernitskii M. V. Synthesis of 16 α ,17 α -epoxycorticosterone from androsta-4,9-diene-3,17-dione. // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*. **1991**. V. 40. № 7. P. 1519.
238. Turuta A. M., Fadeeva T. M., Kamernitskii M. V., Chi L. D. Transformed steroids. 176. Paths of transformation of 17 α -ethynyl-17 β -hydroxyandrostenes into Δ 16-21-hydroxy-20-ketopregnenes. // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*. **1989**. V. 38. № 12. P. 2574–2579.
239. Turuta A. M., Fadeeva T. M., Kamernitskii M. V. Transformed steroids 188. Synthesis routes for 11 β -hydroxy-substituted 16-dehydro-, 17 β -hydroxy- and 16 α , 17 α -

epoxypregnanes based on 17 α -ethynyl-11 β -dihydroxyandrostanes. // *Pharm. Chem. J.* **1992**. V. 26. № 3. P. 285–289.

240. Arcadi A., Burini A., Cacchi S., Delmastro M., Marinelli F., Pietroni B. R. Palladium-Catalyzed Reaction of Vinyl Triflates and Vinyl/Aryl Halides with 4-Alkynoic Acids: Regio- and Stereoselective Synthesis of (E)- δ -Vinyl/aryl- γ -methylene- γ -butyrolactones. // *J. Org. Chem.* **1992**. V. 57. № 3. P. 976–982.

241. Kovács D., Kádár Z., Mótyán G., Schneider G., Wölfling J., Zupkó I., Frank É. Synthesis, characterization and biological evaluation of some novel 17-isoxazoles in the estrone series. // *Steroids*. **2012**. V. 77. № 11. P. 1075–1085.

242. Arcadi A., Cacchi S., Marinelli F. Palladium-catalysed coupling of aryl and vinyl triflates or halides with 2-ethynylaniline: An efficient route to functionalized 2-substituted indoles. // *Tetrahedron Lett.* **1989**. V. 30. № 19. P. 2581–2584.

243. Arcadi A., Cacchi S., Del Rosario M., Fabrizi G., Marinelli F. Palladium-Catalyzed Reaction of o-Ethynylphenols, o-((Trimethylsilyl)ethynyl)phenyl Acetates, and o-Alkynylphenols with Unsaturated Triflates or Halides: A Route to 2-Substituted-, 2,3-Disubstituted-, and 2-Substituted-3-acylbenzo[b]furans. // *J. Org. Chem.* **1996**. V. 61. № 26. P. 9280–9288.

244. Arcadi A., Cacchi S., Fabrizi G., Marinelli F. Propargyl Ethylmalonates as Useful Building Blocks for the Preparation of Functionalized Butenolides. // *Synlett*. **1993**. № 1. P. 65–68.

245. Wang C., Liu L., Xu H., Zhang Z., Wang X., Liu H. Novel and efficient synthesis of 22-alkynyl-13,24(23)-cyclo-18,21-dinorchol-22-en-20(23)-one analogues. // *Steroids*. **2011**. V. 76. № 5. P. 491–496.

246. Ruiz J., Rodríguez V., Cutillas N., Espinosa A., Hannon M. J. Novel C,N-chelate platinum(II) antitumor complexes bearing a lipophilic ethisterone pendant. // *J. Inorg. Biochem.* **2011**. V. 105. № 4. P. 526–531.

247. Gabano E., Cassino C., Bonetti S., Prandi C., Colangelo D., Ghiglia A., Osella D. Synthesis and characterisation of estrogenic carriers for cytotoxic Pt(II) fragments: biological activity of the resulting complexes. // *Org. Biomol. Chem.* **2005**. V. 3. № 19. P. 3531–3539.

248. Huxley M., Sanchez-Cano C., Browning M. J., Navarro-Ranninger C., Quiroga A. G., Rodger A., Hannon M. J. An androgenic steroid delivery vector that imparts activity to a non-conventional platinum(II) metallo-drug. // *Dalton Trans.* **2010**. V. 39. № 47. P. 11353–11364.

249. Ruiz J., Rodríguez V., Cutillas N., Espinosa A., Hannon M. J. A Potent Ruthenium(II) Antitumor Complex Bearing a Lipophilic Levonorgestrel Group. // *Inorg. Chem.* **2011**. V. 50. № 18. P. 9164–9171.
250. Danel K., Larsen L. M., Pedersen E. B., Sanna G., La Colla P., Loddo R. Synthesis and antiviral activity of new dimeric inhibitors against HIV-1. // *Bioorg. Med. Chem.* **2008**. V. 16. № 1. P. 511–517.
251. Kim S. H., Katzenellenbogen J. A. Hormone–PAMAM Dendrimer Conjugates: Polymer Dynamics and Tether Structure Affect Ligand Access to Receptors. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**. V. 45. № 43. P. 7243–7248.
252. Czajkowska-Szczykowska D., Rodríguez-Molina B., Magaña-Vergara N. E., Santillan R., Morzycki J. W., Garcia-Garibay M. A. Macrocyclic Molecular Rotors with Bridged Steroidal Frameworks. // *J. Org. Chem.* **2012**. V. 77. № 22. P. 9970–9978.
253. Rodríguez-Molina B., Pozos A., Cruz R., Romero M., Flores B., Farfán N., Santillan R., Garcia-Garibay M. A. Synthesis and solid state characterization of molecular rotors with steroidal stators: ethisterone and norethisterone. // *Org. Biomol. Chem.* **2010**. V. 8. № 13. P. 2993–3000.
254. Rodríguez-Molina B., Farfán N., Romero M., Méndez-Stivalet J. M., Santillan R., Garcia-Garibay M. A. Anisochronous Dynamics in a Crystalline Array of Steroidal Molecular Rotors: Evidence of Correlated Motion within 1D Helical Domains. // *J. Am. Chem. Soc.* **2011**. V. 133. № 19. P. 7280–7283.
255. Boyle R. W., Johnson C. K., Dolphin D. Iodination and Heck Alkynylation of 5,15-Diphenylporphyrin. A Convenient Entry to Asymmetrically meso-Substituted Porphyrins. // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**. № 5. P. 527–528.
256. Ali H., Ahmed N., Tessier G., van Lier J. E. Synthesis and biological activities of nucleoside–estradiol conjugates. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**. V. 16. № 2. P. 317–319.
257. Flasche C., Cismas C., Herrmann A., Liebscher J. Lipophilic Nucleosides by Sonogashira Coupling. // *Synthesis*. **2004**. № 4. P. 2335–2341.
258. Kim H. Y., Sohn J., Wijewickrama G. T., Edirisinghe P., Gherezghiher T., Hemachandra M., Lu P. Y., Chandrasena R. E., Molloy M. E., Tonetti D. A., Thatcher G. R. Click synthesis of estradiol–cyclodextrin conjugates as cell compartment selective estrogens. // *Bioorg. Med. Chem.* **2010**. V. 18. № 2. P. 809–821.

259. Neto C., Oliveira M. C., Gano L., Marques F., Thiemann T., Santos I. Novel estradiol based metal complexes of Tc-99m. // *J. Inorg. Biochem.* **2012**. V. 111. P. 1–9.
260. Ramesh C., Bryant B., Nayak T., Revankar C. M., Anderson T., Carlson K. E., Katzenellenbogen J. A., Sklar L. A., Norenberg J. P., Prossnitz E. R., Arterburn J. B. Linkage Effects on Binding Affinity and Activation of GPR30 and Estrogen Receptors ER α / β with Tridentate Pyridin-2-yl Hydrazine Tricarbonyl-Re/^{99m}Tc(I) Chelates. // *J. Am. Chem. Soc.* **2006**. V. 128. № 45. P. 14476–14477.
261. Arterburn J. B., Rao K. V., Perry M. C. Solid-Supported Hydrazine Substrate For Labeling Estradiol Ligands with Rhenium. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**. V. 39. № 4. P. 771–772.
262. Coutouli-Argyropoulou E., Tsitabani M., Petrantonakis G., Terzis A., Raptopoulou C. Labeling of organic biomolecules with ethynylferrocene. // *Org. Biomol. Chem.* **2003**. V. 1. № 8. P. 1382–1388.
263. Osella D., Nervi C., Milone L., Galeotti F., Vessières A., Gerard Jaouen G. The Co₃(CO)₉C moiety acts as an electroreducible marker for estradiol detection enhancement in the HPLC-ED technique. // *J. Organomet. Chem.* **2000**. V. 593–594. P. 232–239.
264. Lo K. K.-W., Zhang K. Y., Chung C.-K., Kwok K. Y. Synthesis, Photophysical and Electrochemical Properties, and Protein-Binding Studies of Luminescent Cyclometalated Iridium(III) Bipyridine Estradiol Conjugates. // *Chem. – Eur. J.* **2007**. V. 13. № 25. P. 7110–7120.
265. Sun Q., Jiang C., Xu H., Zhang Z., Liu L., Wang C. Pd(PPh₃)₄/AgOAc-catalyzed coupling of 17-steroidal triflates and alkynes: Highly efficient synthesis of D-ring unsaturated 17-alkynylsteroids. // *Steroids*. **2010**. V. 75. № 12. P. 936–943.
266. Chao J., Ling Y., Liu X., Luo X., Brodie A. M. H. A versatile synthesis of 17-heteroaryl androstenes via palladium-mediated Suzuki cross-coupling with heteroaryl boronic acids. // *Steroids*. **2006**. V. 71. № 7. P. 585–590.
267. Beletskaya I. P., Cheprakov A. V. The Complementary Competitors: Palladium and Copper in C-N Cross-Coupling Reactions. // *Organometallics*. **2012**. V. 31. № 22. P. 7753–7808.
268. Verma A. K., Singh J., Larock R. C. Benzotriazole: an efficient ligand for the copper-catalyzed N-arylation of indoles. // *Tetrahedron*. **2009**. V. 65. № 40. P. 8434–8439.
269. Wang H., Li Y., Jiang L., Zhang R., Jin K., Zhao D., Duan C. Ready synthesis of free N-H 2-arylandoles via the copper-catalyzed amination of 2-bromo-arylacetylenes with aqueous

ammonia and sequential intramolecular cyclization. // *Org. Biomol. Chem.* **2011**. V. 9. № 13. P. 4983–4986.

270. Larsson P.-F., Wallentin C.-J., Norrby P.-O. Mechanistic Aspects of Submol% Copper-Catalyzed C–N Cross-Coupling. // *ChemCatChem.* **2014**. V. 6. №. 5. P. 1277–1282.

271. Moreira V. M., Salvador J. A., Beja A. M., Paixão J. A. The Reaction of Azoles with 17-Chloro-16-formylandrosta-5,16-dien-3 β -yl-acetate: Synthesis and Structural Elucidation of Novel 16-Azolylmethylene-17-oxoandrostanes. // *Steroids.* **2011**. V. 76. № 6. P. 582–587.

272. Alcalde E., Dinarès I., Rodríguez S., Garcia de Miguel C. Synthetic Approaches to Sterically Hindered N-Arylimidazoles through Copper-Catalyzed Coupling Reactions. // *Eur. J. Org. Chem.* **2005**. № 8. P. 1637–1643.

273. Antilla J. C., Klapars A., Buchwald S. L. The Copper-Catalyzed N-Arylation of Indoles. // *J. Am. Chem. Soc.* **2002**. V. 124. № 39. P. 11684–11688.

274. Antilla J. C., Baskin J. M., Barder T. E., Buchwald S. L. Copper–Diamine-Catalyzed N-Arylation of Pyrroles, Pyrazoles, Indazoles, Imidazoles, and Triazoles. // *J. Org. Chem.* **2004**. V. 69. № 17. P. 5578–5587.

275. Liu L., Frohn M., Xi N., Dominguez C., Hungate R., Reider P. J. A Soluble Base for the Copper-Catalyzed Imidazole N-Arylations with Aryl Halides. // *J. Org. Chem.* **2005**. V. 70. № 24. P. 10135–10138.

276. Kwong F. Y., Buchwald S. L. Mild and Efficient Copper-Catalyzed Amination of Aryl Bromides with Primary Alkylamines. // *Org. Lett.* **2003**. V. 5. № 6. P. 793–796.

277. Cristau H. J., Cellier P. P., Spindler J. F., Taillefer M. Highly efficient and mild copper-catalyzed N- and C-arylations with aryl bromides and iodides. // *Chem. – Eur. J.* **2004**. V. 10. № 22. P. 5607–5622.

278. Shafir A., Buchwald S. L. Highly Selective Room-Temperature Copper-Catalyzed C–N Coupling Reactions. // *J. Am. Chem. Soc.* **2006**. V. 128. № 27. P. 8742–8743.

279. Lv X., Bao W. A β -Keto Ester as a Novel, Efficient, and Versatile Ligand for Copper(I)-Catalyzed C–N, C–O, and C–S Coupling Reactions. // *J. Org. Chem.* **2007**. V. 72. № 10. P. 3863–3867.

280. Purecha V. H., Nandurkar N. S., Bhanage B. M., Nagarkar J. M. Copper bis(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedionate) catalyzed synthesis of N-substituted ferrocenes. // *Tetrahedron Lett.* **2008**. V. 49. № 8. P. 1384–1387.

281. Strieter E. R., Blackmond D. G., Buchwald S. L. The Role of Chelating Diamine Ligands in the Goldberg Reaction: A Kinetic Study on the Copper-Catalyzed Amidation of Aryl Iodides. // *J. Am. Chem. Soc.* **2005**. V. 127. № 12. P. 4120–4121.
282. Tye J. W., Weng Z., Johns A. M., Incarvito C. D., Hartwig J. F. Copper Complexes of Anionic Nitrogen Ligands in the Amidation and Imidation of Aryl Halides. // *J. Am. Chem. Soc.* **2008**. V. 130. № 30. P. 9971–9983.
283. Giri R., Hartwig J. F. Cu(I)–Amido Complexes in the Ullmann Reaction: Reactions of Cu(I)–Amido Complexes with Iodoarenes with and without Autocatalysis by CuI. // *J. Am. Chem. Soc.* **2010**. V. 132. № 45. P. 15860–15863.
284. Katritzky A. R., Akhmedov N. G., Doskocz J., Hall C. D., Akhmedova R. G., Majumder S. Structural elucidation of nitro-substituted five-membered aromatic heterocycles utilizing GIAO DFT calculations. // *Magn. Reson. Chem.* **2007**. V. 45. № 1. P. 5–23.
285. Elguero J., Fruchier A., Tjiou E. M., Trofimenko S. ¹³C NMR of Indazoles. // *Chem. Heterocycl. Compd.* **1995**. V. 31. № 9. P. 1006–1026.
286. Baine N. H., Owings F. F., Kline D. N., Resnick T., Ping L.-J., Fox M., Mewshaw R. E., Tickner A. M., Kowalski C. J. Improved Syntheses of Epristeride, a Potent Human 5 α -Reductase Inhibitor. // *J. Org. Chem.* **1994**. V. 59. № 20. P. 5987–5989.
287. Aggarwal S., Mahapatra M. K., Kumar R., Bhardwaj T. R., Hartmann R. W., Hauptenthal J., Kumar M. Synthesis and biological evaluation of 3-tetrazolo steroidal analogs: Novel class of 5 α -reductase inhibitors. // *Bioorg. Med. Chem.* **2016**. V. 24. № 4. P. 779–788.
288. Klapars A., Buchwald S. L. Copper-Catalyzed Halogen Exchange in Aryl Halides: An Aromatic Finkelstein Reaction. // *J. Am. Chem. Soc.* **2002**. V. 124. № 50. P. 14844–14845.
289. Casitas A., Canta M., Miquel Solà M., Costas M., Ribas X. Nucleophilic Aryl Fluorination and Aryl Halide Exchange Mediated by a Cu^I/Cu^{III} Catalytic Cycle. // *J. Am. Chem. Soc.* **2011**. V. 133. № 48. P. 19386–19392.
- 290 Saha P., Ramana T., Purkait N., Ali M. A., Paul R., Punniyamurthy T. Ligand-Free Copper-Catalyzed Synthesis of Substituted Benzimidazoles, 2-Aminobenzimidazoles, 2-Aminobenzothiazoles, and Benzoxazoles. // *J. Org. Chem.* **2009**. V. 74. № 22. P. 8719–8725.
291. Evindar G., Batey R. A. Parallel Synthesis of a Library of Benzoxazoles and Benzothiazoles Using Ligand-Accelerated Copper-Catalyzed Cyclizations of ortho-Halobenzanilides. // *J. Org. Chem.* **2006**. V. 71. № 5. P. 1802–1808.

292. Viirre R. D., Evindar G., Batey R. A. Copper-Catalyzed Domino Annulation Approaches to the Synthesis of Benzoxazoles under Microwave-Accelerated and Conventional Thermal Conditions. // *J. Org. Chem.* **2008**. V. 73. № 9. P. 3452–3459.
293. Naidu A. B., Sekar G. Synthesis of Benzoxazoles by an Efficient Ullmann-Type Intramolecular C_(aryl)-O Bond-Forming Coupling Cyclization with a BINAM-Copper(II) Catalyst. // *Synthesis*. **2010**. № 4. P. 579–586.
294. Rostovtsev V. V., Green L. G., Fokin V. V., Sharpless K. B. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**. V. 41. № 14. P. 2596–2599.
295. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**. V. 40. № 11. P. 2004–2021.
296. Meldal M., Tornøe C.W. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. // *Chem. Rev.* **2008**. V. 108. № 8. P. 2952–3015.
297. Hein J.E., Fokin V.V. Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) and beyond: new reactivity of copper(I) acetylides. // *Chem. Soc. Rev.* **2010**. V. 39. № 4. P. 1302–1315.
298. Aher N.G., Pore V.S. Synthesis of Bile Acid Dimers Linked with 1,2,3-Triazole Ring at C-3, C-11, and C-24 Positions. // *Synlett*. **2005**. № 14. P. 2155–2158.
299. Pospieszny T., Małecka I., Paryzek Z. Synthesis and spectroscopic studies of new bile acid derivatives linked by a 1,2,3-triazole ring. // *Tetrahedron Lett.* **2012**. V. 53. № 3. P. 301–305.
300. Aher N.G., Pore V.S., Patil S.P. Design, synthesis, and micellar properties of bile acid dimers and oligomers linked with a 1,2,3-triazole ring. // *Tetrahedron*. **2007**. V. 63. № 52. P. 12927–12934.
301. Lатышев G.V., Баранов M.S., Казантсев A.V., Аверин A.D., Лукашев N.V., Беletzкая I.P. Copper-catalyzed [1,3]-dipolar cycloaddition for the synthesis of macrocycles containing acyclic, aromatic and steroidal moieties. // *Synthesis*. **2009**. № 15. P. 2605–2615.
302. Zhang Z., Ju Y., Zhao Y. Synthesis of 1,2,3-Triazole-containing Bile Acid Dimers and Properties of Inverse Micellar Mimic. // *Chem. Lett.* **2007**. V. 36. № 12. P. 1450–1451.
303. Cho H., Widanapathirana L., Zhao Y. Water-Templated Transmembrane Nanopores from Shape-Persistent Oligocholate Macrocycles. // *J. Am. Chem. Soc.* **2011**. V. 133. № 1. P. 141–147.

304. Kumar A., Pandey P.S. Steroidal 1,2,3-triazole-based sensors for Hg²⁺ ion and their logic gate behaviour. // *Tetrahedron Lett.* **2009**. V. 50. № 42. P. 5842–5845.
305. Chhatra R.K., Kumar A., Pandey P.S. Synthesis of a Bile Acid-Based Click-Macrocyclic and Its Application in Selective Recognition of Chloride Ion. // *J. Org. Chem.* **2011**. V. 76. № 21. P. 9086–9089.
306. Felici M., Contreras-Carballada P., Smits J.M.M., Nolte R.J.M., Williams R.M., De Cola L., Feiters M.C. Cationic Heteroleptic Cyclometalated Iridium^{III} Complexes Containing Phenyl-Triazole and Triazole-Pyridine Clicked Ligands. // *Molecules.* **2010**. V. 15. № 3. P. 2039–2059.
307. Verwilt P., Eliseeva S.V., Carron S., Elst L.V., Burtea C., Dehaen G., Laurent S., Binnemans K., Muller R.N., Parac-Vogt T.N., De Borggraeve W.M. A modular approach towards the synthesis of target-specific MRI contrastagents. // *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**. P. 3577–3585.
308. Kádár Z., Baji Á., Zupkó I., Bartók T., Wölfling J., Frank É. Efficient Approach to Novel 1 α -Triazolyl-5 α -androstane Derivatives as Potent Antiproliferative Agents. // *Org. Biomol. Chem.* **2011**. V. 9. № 23. P. 8051–8057.
309. Kádár Z., Molnár J., Schneider G., Zupkó I., Frank É. A Facile ‘Click’ Approach to Novel 15 β -Triazolyl-5 α -androstane Derivatives, and an Evaluation of Their Antiproliferative Activities in Vitro. // *Bioorg. Med. Chem.* **2012**. V. 20. № 4. P. 1396–1402.
310. Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Baev D.S., Tolstikov G.A., Mamatuyk V.I., Alabugin I.V. Rapid access to new bioconjugates of betulonic acid via click chemistry. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**. V. 21. № 1. P. 62–65.
311. Aher N.G., Pore V.S., Mishra N.N., Kumar A., Shukla P.K., Sharma A., Bhat M.K. Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**. V. 19. № 3. P. 759–763.
312. Vatmurge N.S., Hazra B.G., Pore V.S., Shirazi F., Deshpande M.V., Kadreppa S., Chattopadhyay S., Gonnade R.G. Synthesis and biological evaluation of bile acid dimers linked with 1,2,3-triazole and bis- β -lactam. // *Org. Biomol. Chem.* **2008**. V. 6. № 20. P. 3823–3830.
313. Bori I.D., Hung H.Y., Qian K., Chen C.H., Morris-Natschke S.L., Lee K.H. Anti-AIDS agents 88. Anti-HIV conjugates of betulin and betulinic acid with AZT prepared via click chemistry. // *Tetrahedron Lett.* **2012**. V. 53. № 15. P. 1987–1989.

314. Creger P. L. Metalated Carboxylic Acids. IV. Reactions of Metalated Carboxylic Acids with Epoxides. Substituted Steroidal Spiro γ -Lactones from Spiro β -Epoxides. // *J. Org. Chem.* **1972**. V. 37. № 12. P. 1907–1918.
315. Hernandez R., Leon E.I., Moreno P., Riesco-Fagundo C., Suarez E. Synthesis of Highly Functionalized Chiral Nitriles by Radical Fragmentation of β -Hydroxy Azides. Convenient Transformation of Aldononitriles into 1,4- and 1,5-Iminoalditols. // *J. Org. Chem.* **2004**. V. 69. № 24. P. 8437–8444.
316. Guzman A., Muchowski J.M., Strosberg A.M., Sims J.M. Replacement of the butenolide moiety of digitoxigenin by cyclic Michael acceptor systems. // *Can. J. Chem.* **1981**. V. 59. P. 3241–3247.
317. Paquette L. A., Hofferberth J. E. The α -Hydroxy Ketone (α -Ketol) and Related Rearrangements. // *Org. React.* **2003**. V. 62. P. 477–567.
318. Fehér K., Balogh J., Csók Z., Kégl T., Kollár L., Skoda-Földes R. Synthesis of ferrocene-labeled steroids via copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition. Reactivity difference between 2 β -, 6 β - and 16 β -azido-androstanes. // *Steroids*. **2012**. V. 77. № 7. P. 738–744.
319. Hein J. E., Tripp J. C., Krasnova L. B., Sharpless K. B., Fokin V. V. Copper(I)-catalyzed cycloaddition of organic azides and 1-iodoalkynes. // *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**. V. 48. № 43. P. 8018–8021.
320. Testa A., Piras M., Hickey M. J., Fleming I. N., Bushby N., Lenz E., Elmore C. S., Zanda M. Multifunctional Deuterated and Tritiated ‘Click’ Molecular Probes via Palladium-Mediated Reductive Deiodination of 5-Iodo-1,2,3-Triazoles. // *Synlett*. **2014**. V. 25. № 7. P. 1019–1025.
321. Carcenac Y., David-Quillot F., Abarbri M., Duchêne A., Thibonnet J. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of 1,4-Disubstituted 5-Iodo-1,2,3-triazoles with Organotin Reagents. // *Synthesis*. **2013**. V. 45. № 5. P. 633–638.
322. Bogdan A. R., James K. Synthesis of 5-Iodo-1,2,3-triazole-Containing Macrocycles Using Copper Flow Reactor Technology. // *Org. Lett.* **2011**. V. 13. № 15. P. 4060–4063.
323. Juríček M., Stout K., Kouwer P. H. J., Rowan A. E. Fusing Triazoles: Toward Extending Aromaticity. // *Org. Lett.* **2011**. V. 13. № 13. P. 3494–3497.
324. Dinér P., Andersson T., Kjellén J., Elbing K., Hohmann S., Grøtli M. Short cut to 1,2,3-triazole-based p38 MAP kinase inhibitors via [3+2]-cycloaddition chemistry. // *New J. Chem.* **2009**. V. 33. № 5. P. 1010–1016.

325. Schulman J. M., Friedman A. A., Panteleev J., Lautens M. Synthesis of 1,2,3-triazole-fused heterocycles via Pd-catalyzed cyclization of 5-iodotriazoles. // *Chem. Commun.* **2012**. V. 48. № 1. P. 55–57.
326. Fu D., Zhang J, Cao S. Copper-mediated trifluoromethylation of 5-iodotriazole with (trifluoromethyl)trimethylsilane promoted by silver carbonate. // *J. Fluorine Chem.* **2013**. V. 156. P. 170–176.
327. Li L., Shang T., Ma X., Guo H., Zhu A., Zhang G. 4-Trimethylsilyl-5-iodo-1,2,3-triazole: A Key Precursor for the Divergent Syntheses of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. // *Synlett.* **2015**. V. 26. № 5. P. 695–699.
328. Wölfling J. Recent developments in the isolation and synthesis of D-homosteroids and related compounds. // *ARKIVOC.* **2007**. № 5. P. 210–230.
329. Cabeza M., Heuze I., Bratoeff E., Ramírez E., R. Martínez R. Evaluation of New Pregnane Derivatives as 5 α -Reductase Inhibitor. // *Chem. Pharm. Bull.* **2001**. V. 49. № 5. P. 525–530.
330. Girdhar N. K., Ishar M. P. S., Kumar R., Singh R., Singh G. Highly efficient Lewis acid catalyzed, one step conversions of 16 α ,17 α -epoxy-3 β -hydroxypregn-5-en-20-one to D-homosteroid and Δ^{13} -steroids. // *Tetrahedron.* **2001**. V. 57. № 33. P. 7199–7204.
331. Shao C., Wang X., Xu J., Zhao J., Zhang Q., Hu Y. Carboxylic Acid-Promoted Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. // *J. Org. Chem.* **2010**. V. 75. № 20. P. 7002–7005.
332. Shao C., Wang X., Zhang Q., Luo S., Zhao J., Hu Y. Acid–Base Jointly Promoted Copper(I)-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition. // *J. Org. Chem.* **2011**. V. 76. № 16. P. 6832–6836.
333. Chan T. R., Hilgraf R., Sharpless K. B., Fokin V. V. Polytriazoles as Copper(I)-Stabilizing Ligands in Catalysis. // *Org. Lett.* **2004**. V. 6. № 17. P. 2853–2855.
334. Rodionov V. O., Presolski S. I., Díaz D. D., Fokin V. V., Finn M. G. Ligand-Accelerated Cu-Catalyzed Azide–Alkyne Cycloaddition: A Mechanistic Report. // *J. Am. Chem. Soc.* **2007**. V. 129. № 42. P. 12705–12712.
335. Hein J. E., Krasnova L. B., Iwasaki M., Fokin V. V. Cu-catalyzed azide-alkyne cycloaddition: Preparation of tris((1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazolyl)methyl)amine. // *Org. Synth.* **2011**. V. 88. P. 238–246.

336. Turner R. B. Stereospecificity in the Rearrangement of 17-Hydroxy-20-ketosteroids. // *J. Am. Chem. Soc.* **1953**. V. 75. № 14. P. 3484–3488.
337. Fukushima D. K., Dobriner S., Heffler M. S., Kritchevsky T. H., Herling F., Roberts G. The D-Homoannulation of 17 α -Hydroxy-20-ketosteroids. // *J. Am. Chem. Soc.* **1955**. V. 77. № 24. P. 6585–6591.
338. Wendler N. L., Taub D., Firestone R. Conformational control of bond migration in the D-homo rearrangement of 17-hydroxy-20-keto steroids. // *Experientia*. **1959**. V. 15. № 6. P. 237–239.
339. Brunner H., Stöhr F. Metal-Catalyzed Enantioselective α -Ketol Rearrangements. // *Eur. J. Org. Chem.* **2000**. № 15. P. 2777–2786.
340. Brunner H., Kagan H. B., Kreutzer G. Asymmetric catalysis. Part 153: Metal-catalysed enantioselective α -ketol rearrangement. // *Tetrahedron: Asymmetry*. **2003**. V. 14. № 15. P. 2177–2187.
341. Russell A. E., Miller S. P., Morken J. P. Efficient Lewis Acid Catalyzed Intramolecular Cannizzaro Reaction. // *J. Org. Chem.* **2000**. V. 65. № 24. P. 8381–8383.
342. Wang P., Tao W.-J., Sun X.-L., Liao S., Tang Y. A Highly Efficient and Enantioselective Intramolecular Cannizzaro Reaction under TOX/Cu(II) Catalysis. // *J. Am. Chem. Soc.* **2013**. V. 135. № 45. P. 16849–16852.
343. Kirk D. N., McHugh C. R. D-Homo-steroids. Part 7. Further studies on the mechanism of D-homoannulation of 17 α -hydroxypregnan-20-ones with Lewis acids. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1978**. № 2. P. 173–180.
344. Ohshima T., Yamamoto Y., Takaki U., Inoue Y., Saeki T., Itou K., Maegawa Y., Iwasaki T., Mashima K. Theoretical study of Al(III)-catalyzed conversion of glyoxal to glycolic acid: dual activated 1,2-hydride shift mechanism by protonated Al(OH)₃ species. // *Chem. Commun.* **2009**. № 19. P. 2688–2690.
345. Kirk D. N., Mudd A. D-homo-steroids. Part 6. 1-Acetyl-2,2-dimethylcyclopentanol: a monocyclic model for D-homoannulation of 17-hydroxypregnan-20-ones. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1977**. № 8. P. 893–897.
346. Taub D., Hoffsommer R. D., Slates H. L., Kuo C. H., Wendler N. L. 16 β -Methyl Cortical Steroids. // *J. Am. Chem. Soc.* **1960**. V. 82. № 15. P. 4012–4023.

347. Kirk D. N., Mudd A. D-Homo-steroids. Part V. A study of the mechanism of D-homoannulation of 17 α -hydroxypregnan-20-ones with boron trifluoride. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. **1975**. № 15. P. 1450–1455.
348. Burgess C., Burn B., Ducker J. W., Ellis B., Feather P., Hiscock A. C., Leftwick A. P., Mills J. S., Petrow V. 969. Modified Steroid Hormones. Part XXIX. Some 17 α -Chloroethynyl-17 β -hydroxy-derivatives. // *J. Chem. Soc.* **1962**. P. 4995–5004.
349. Burn D., Cooley G., Davies M. T., Ducker J. W., Ellis B., Feather P., Hiscock A. K., Kirk D. N., Leftwick A. P., Petrow V., Williamson D. M. Modified steroid hormones-XXXIII: Steroidal 6-formyl-3-alkoxy-3,5-dienes and some of their transformations. // *Tetrahedron*. **1964**. V. 20. № 3. P. 597–609.
350. Hayamizu K., Kamo O. Complete assignments of the ^1H and ^{13}C NMR spectra of testosterone and 17 α -methyltestosterone and the ^1H parameters obtained from 600 MHz spectra. // *Magn. Reson. Chem.* **1990**. V. 28. № 3. P. 250–256.
351. Piórko A., Sutherland R. G., Vessières-Jaouen A., Jaouen G. Metal-marked steroids of the estrane group from the reaction of steroidal functional groups with arene-iron(Cp) complexes. // *J. Organomet. Chem.* **1996**. V. 512. № 1–2. P. 79–84.
352. Grundon M. F., Henbest H. B., Scott M. D. 344. The reactions of hydrazones and related compounds with strong bases. Part I. A modified Wolff–Kishner procedure. // *J. Chem. Soc.* **1963**. P. 1855–1858.
353. Cacchi S., Carnicelli V., Marinelli F. Palladium-catalysed cyclization of 2-alkynylanilines to 2-substituted indoles under an acidic two-phase system. // *J. Organomet. Chem.* **1994**. V. 475. № 1–2. P. 289–296.
354. Gella I. M., Sergienko L. Yu., Cherevko A. N. Steroidal Spirooxetanes. I. Synthesis and Antiandrogenic Properties of Some 17-Spirooxetanoandrostanes. // *Pharm. Chem. J.* **1994**. V. 28. № 8. P. 561–565.
355. Schwarz V., Syhora K. Steroid-derivate XXIII. Über die reaktion von epoxyden mit wässrigen halogenwasserstoffsäuren. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1963**. V. 28. № 3. P. 637–643.
356. Bischofberger N., Walker K. A. M. Effects of 16-Heterosubstitution on the Regiochemistry of the D-Homo Rearrangement. // *J. Org. Chem.* **1985**. V. 50. № 19. P. 3604–3609.

357. Akhrem A. A., Dubrovskii V. A., Kamernitskii A. V., Skorova A. V. Transformed steroids. Communication 23. Acetolysis of the acetate of the 16 α ,17 α -oxide of dehydropregnenolone and the synthesis of Δ^5 -pregnenetriol-3 β ,16 β ,17 α -one-20. // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)*. **1969**. V. 18. № 12. P. 2620–2626.

358. Komeno T. Bile Acids and Steroids. XVII. Thiosteroids. (6). Synthesis of 16 β -Mercapto-17 α -hydroxyprogesterone and 16 β -Mercaptotestosterone. // *Chem. Pharm. Bull.* **1960**. V. 8. № 8. P. 680–687.