

На правах рукописи



Котовщиков Юрий Николаевич

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

02.00.03 – органическая химия
02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научные руководители: доктор химических наук, профессор
Лукашев Николай Вадимович

кандидат химических наук
Латышев Геннадий Владимирович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Лермонтов Сергей Андреевич, заведующий лабораторией новых синтетических методов ФГБУН Институт физиологически активных веществ РАН

кандидат химических наук
Чусов Денис Александрович, старший научный сотрудник ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Ведущая организация: ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится 21 декабря 2016 года в 12.00 в аудитории 446 Химического факультета МГУ на заседании диссертационного совета Д 501.001.69 при МГУ имени М.В. Ломоносова (119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте Химического факультета: <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат диссертации размещён на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» 2016 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 501.001.69
доктор химических наук, профессор



Магдесиева Т.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. 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.

Современные методы металлокомплексного катализа открывают широкие возможности в синтезе разнообразных функциональных производных стероидов. В то время как применение Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания в химии стероидов уже изучено достаточно хорошо, использование Cu-катализируемых реакций в данной области упоминается крайне редко. Учитывая отсутствие литературных данных по применению медь-катализируемого кросс-сочетания в химии стероидов, а также существенный прогресс в области так называемой «пост-ульмановской» химии, достигнутый в последние годы, исследование стероидов в качестве субстратов для медь-катализируемых реакций является актуальным и весьма перспективным.

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-C17,20-лиазы (CYP17), используемые при лечении рака предстательной железы. Примерами подобных препаратов являются ацетат абиратерона, допущенный к применению в 2011 г., и галетерон. Однако существующие методы синтеза вышупомянутых 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.

Введение в молекулы стероидов 1,2,3-триазольного фрагмента представляет отдельный интерес как альтернативный подход к ингибиторам CYP17, поскольку эти гетероциклы могут быть легко получены из азидов и терминальных ацетиленов с помощью Cu-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов с терминальными ацетиленами (CuAAC). Поэтому одним из направлений данной работы был синтез новых типов 1,2,3-триазолилстероидов, содержащих гетероциклический заместитель как в боковой цепи, так и непосредственно в цикле D стероидного каркаса.

Целью работы является раскрытие синтетического потенциала современных медь-катализируемых реакций в химии стероидов и разработка в результате новых эффективных приёмов, основанных на реакциях кросс-сочетания и CuAAC, для модификации стероидного

каркаса. Особое внимание уделялось подходам к введению гетероциклических заместителей с целью синтеза аналогов галетерона, являющихся потенциальными ингибиторами CYP17.

Научная новизна. В результате изучения Cu-катализируемой реакции Соногаширы разработан новый эффективный метод синтеза фармакологически значимых алкинилстероидов, позволяющий избежать использования дорогостоящих палладиевых катализаторов. Обнаружено, что активность фосфиновых комплексов меди существенно возрастает при добавлении в систему дополнительного N,N-лиганда TMEDA, выступающего катализатором межфазного переноса для плохо растворимого неорганического основания.

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.

С помощью реакции CuAAC осуществлён синтез новых типов 1,2,3-триазолилстероидов, содержащих гетероциклический фрагмент как в боковой цепи, так и в положении 16-C стероидного каркаса. Обнаружено, что 16 β -триазолилстероиды легко вступают в D-гомо перегруппировку в присутствии солей меди(II). Показано, что путём изменения состава каталитической системы можно проводить синтез 1,2,3-триазольного цикла как с тандемной D-гомо перегруппировкой 17 α -гидрокси-20-кетостероидов, так и при её отсутствии.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основе ряда медь-катализируемых реакций, а именно C–C и C–N кросс-сочетания, а также реакции CuAAC, разработаны новые подходы к синтезу различных производных стероидов, содержащих алкиновый или гетероциклический фрагмент. 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.

Публикации. По материалам работы опубликованы 13 печатных работ, среди которых 3 научные статьи и 10 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Апробация работы. 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).

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 194 страницах и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 358 ссылок.

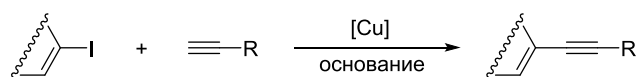
Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 11-03-00265-а) и Российского научного фонда (грант № 14-23-00186). Регистрация спектров ЯМР проводилась, в том числе, на приборе «Agilent 400MR», приобретённом в рамках программы развития Московского университета.

Нумерация соединений в автореферате идентична нумерации, использованной в диссертации.

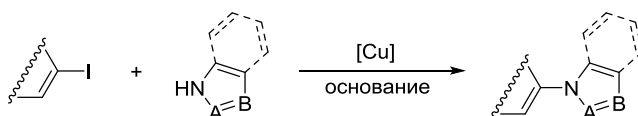
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

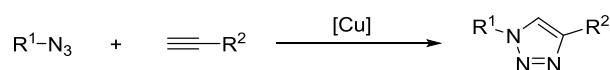
- 1) беспалладиевый вариант реакции Соногаширы на примере кросс-сочетания стероидных винилиодидов с терминальными ацетиленами;



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



- 3) медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к алкинам.



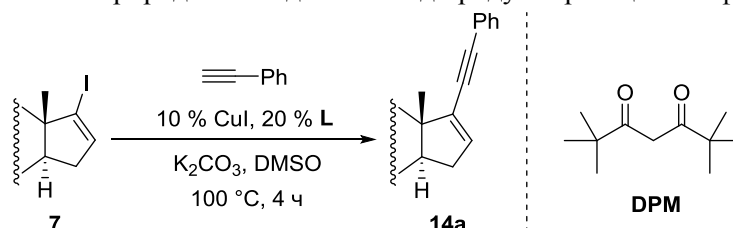
1. Кросс-сочетание подстероидов с терминальными ацетиленами

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, а также в целый ряд разнообразных гетероциклов. До настоящего времени все каталитические системы, предложенные для синтеза алкинилстероидов по реакции Соногаширы, были основаны на

комплексах палладия. В данной работе исследован метод синтеза стероидных енинов в условиях беспалладиевого варианта реакции Соногаширы.

Таблица 1.

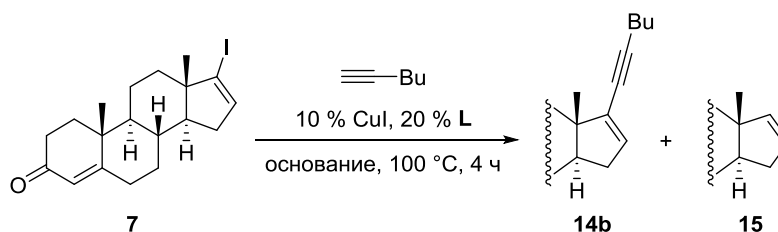
Влияние природы лиганда на выход продукта реакции **7** с фенилацетиленом.



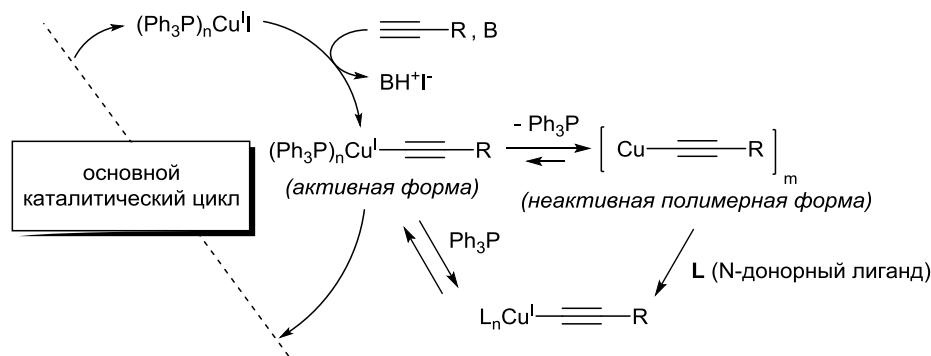
№	Лиганд	Выход 14a , % ^a	№	Лиганд	Выход 14a , % ^a
1	–	39	6	20 % Ph ₃ P	100
2	20 % DMEDA	36	7	10 % BINAP	0
3	20 % Pro	52	8	10 % dppe	0
4	20 % <i>N,N</i> -диэтил-салициламида	63	9	10 % dppp	15
5	20 % DPM	84	10	10 % dppf	21

^a – по данным ЯМР ¹H.

Иодстероид **7** был выбран в качестве модельного субстрата для предварительной оптимизации условий медь-катализируемой реакции Соногаширы. 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). Лучшим лигандом оказался Ph₃P (табл. 1, № 6), при использовании которого реакция прошла полностью за 4 ч в DMSO при 100 °C с K₂CO₃ в качестве основания.



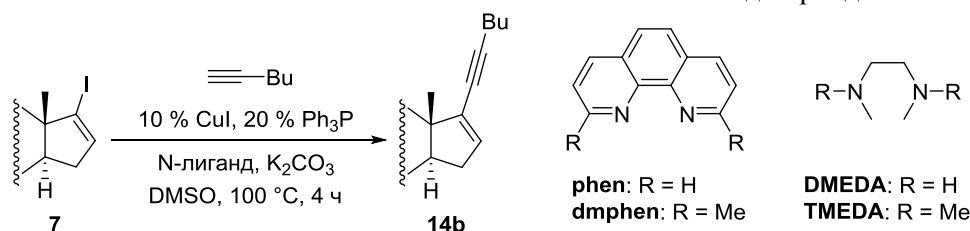
В отличие от фенилацетилена, 1-гексин вступал в реакцию с иодстероидом **7** гораздо медленнее. Кроме того, помимо целевого енина **14b** наблюдалось образование побочного продукта восстановления (протодеиодирования) **15**. Первоначальное варьирование условий (катализатор, основание, растворитель) не позволило увеличить скорость и селективность реакции с 1-гексином. Поскольку ацетиленидные комплексы меди(I) склонны к ассоциации и часто переходят в полимерные или олигомерные формы, обладающие низкой растворимостью, мы предположили, что введение дополнительных N-донорных лигандов (**L**) может увеличить количество растворимых моноядерных комплексов. Дальнейший лигандный обмен с Ph₃P 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. 2). Применение N,N-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**. Отметим, что использование TMEDA как единственного лиганда в отсутствие Ph_3P приводит к образованию лишь 7 % целевого продукта.

Таблица 2.

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



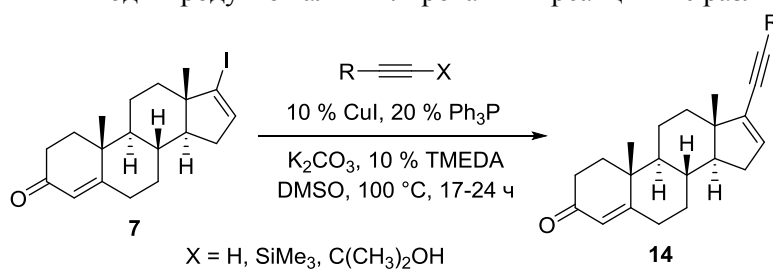
№	Дополнительный N-лиганд	Выход 14b , % ^a	№	Дополнительный N-лиганд	Выход 14b , % ^a
1	–	40	5	10 % dmphen	50
2	100 % Py	41	6	10 % EDTA	54
3	100 % Et ₃ N	23	7	10 % phen	61
4	10 % DMEDA	48	8	10 % TMEDA	89

^a – по данным ЯМР ¹H.

Эффективность найденной оптимальной билигандной каталитической системы ($\text{CuI}:\text{Ph}_3\text{P}:\text{TMEDA} = 10:20:10$ мол. %) была исследована в реакции иодстероида **7** с различными терминальными ацетиленами (табл. 3). Во многих случаях стероидные енины **14** получены с достаточно высокими выходами, несмотря на 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 C–Br по сравнению со связью C–I позволяет не затрагивать атом брома фенильного фрагмента, благодаря чему продукт **14d** выделен 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.

Таблица 3.

Выходы продуктов алкинирования 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)

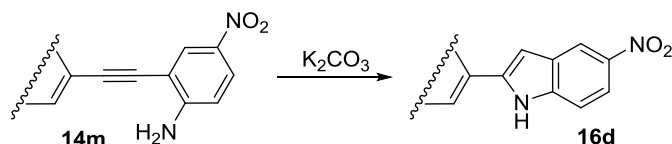
^a – препаративный выход (выход по данным ЯМР ¹H указан в скобках); ^b – реакция в течение 4 ч;^c – суммарный выход **14m** и **16d**; ^d – наблюдалась циклизация исходного алкина в 5-хлорбензофуран;^e – реакция в течение 48 ч.

Наличие сильных электроноакцепторных групп приводит либо к значительному снижению выхода (**14e**) до 34 %, либо к полному подавлению реакции (**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

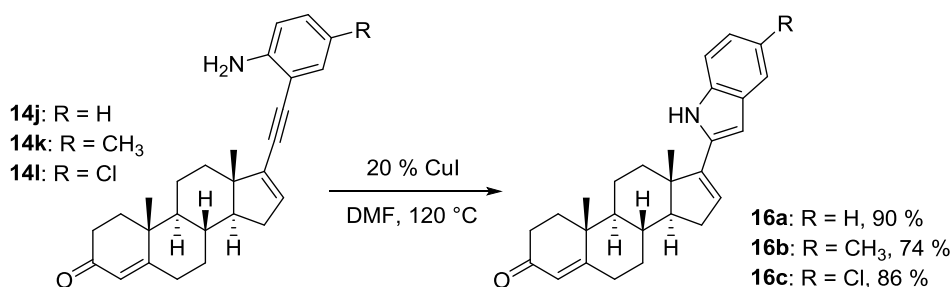
гетарилацетилены с менее электроноакцепторными (**14h**) или электронодонорными (**14i**) заместителями также вступали в реакцию с высокими выходами (86–87 %).

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 электроноакцепторные (Cl) заместители в исходном анилине не приводили к снижению реакционной способности. В случае сильного акцептора (NO₂) реакция Соногаширы также прошла хорошо, 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 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 %).

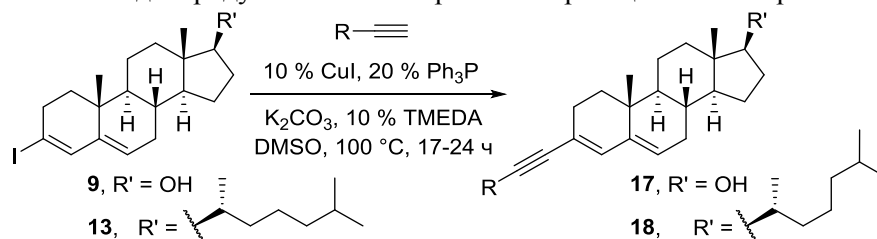


Учитывая возможность протекания в основной среде десилилирования, мы попробовали провести кросс-сочетание с доступными (триметилсилил)алкинами (табл. 3, № 15, 16). Образовавшиеся в результате арил- (**14a**, № 15) и гетариленины (**14s**, № 16) были выделены с высокими выходами (92–100 %). Таким образом, разработанная методика пригодна для проведения реакции с силилацетиленами и не требует предварительного удаления силильной защитной группы.

Синтетические возможности разработанного варианта беспалладиевой реакции Соногаширы были также изучены на стероидных иоддиенах **9** и **13** (табл. 4). Как правило, реакции с этими субстратами протекали с большей скоростью и селективностью по сравнению с винилиодидом **7**, что обусловлено меньшими стерическими препятствиями. Арилацетилены с электронодонорными (NMe₂, NH₂) и слабыми электроноакцепторными (Br) группами реагировали особенно легко, приводя к соответствующим единам **17a-b**, **18a-d** с выходами 80–100 %. Весьма высокого выхода (83 %) удалось достичь в реакции с электроноакцепторным *o*-замещённым арилацетиленом (**17c**), а также с этинилферроценом (**18e**, 84 %), используемым для введения электрохимически активной метки в молекулы стероидов. Высокие выходы наблюдались даже для алифатических алкинов (**17d**, **17e**), проявляющих, как правило, достаточно низкую реакционную способность. Хотя в случае соединения, содержащего свободную карбоксильную группу (табл. 4, № 6), скорость кросс-сочетания существенно снизилась, тем не менее, соответствующий продукт **17f** удалось выделить с выходом 79 %, увеличив время реакции до 66 ч.

Таблица 4.

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



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

^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. Для выяснения истинной роли TMEDA мы провели кросс-сочетание иодстероида **7** с 1-гексином в присутствии различных катализаторов межфазного переноса (табл. 5).

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

Таблица 5.



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

^a – по данным ЯМР ¹H; ^b – время реакции 4 ч; ^c – время реакции 17 ч.

Как ни странно, увеличение количества добавляемого межфазного катализатора приводило к замедлению реакции (см. № 3 и 4; № 5 и 6). Поскольку TBAI 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. 5), 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 Cu-катализируемой реакции Соногаширы. Действительно, добавление Ph₃P к стехиометрической реакции CuI с терминальным алкином (2-(4-нитрофенилокси)проп-1-ином) в присутствии K₂CO₃ привело к очень сильному замедлению реакции образования ацетиленида меди. Так, неполная конверсия исходного ацетилена наблюдалась даже через 5 ч после начала реакции (контроль по ВЭЖХ), в то время как при отсутствии Ph₃P полная конверсия достигалась в течение нескольких минут.

Добавление TMEDA (1 экв.) приводило на начальном этапе к 40 %-ному увеличению скорости образования ацетиленида меди в присутствии Ph₃P. При этом присутствие TMEDA не оказывало никакого эффекта на реакцию иодстероида **7** с предварительно полученным фенилацетиленидом меди. Основываясь на вышеизложенных данных, мы предполагаем каталитический цикл, изображённый на рис. 1. Мы склонны считать, что добавление дополнительных лигандов в Cu-катализируемую реакцию Соногаширы улучшает растворимость неорганического основания, что увеличивает количество каталитически активных ацетиленидных комплексов меди.

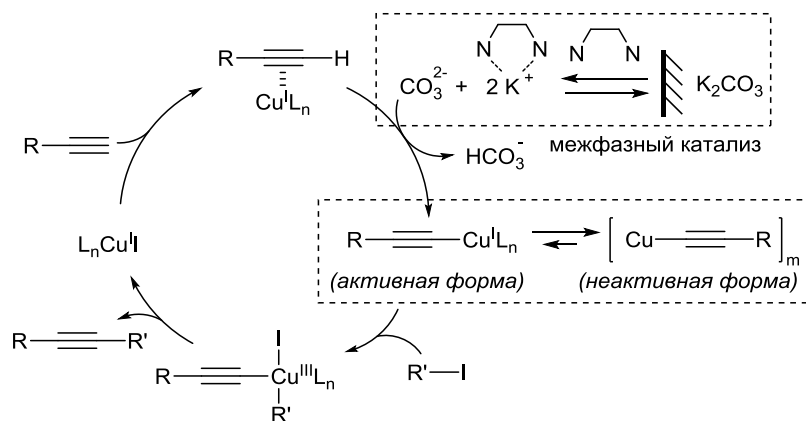


Рис 1. Предполагаемый механизм медь-катализируемой реакции Соногаширы.

2. Кросс-сочетание иодстероидов с азолами

Практический интерес для синтеза биологически активных соединений представляют методы образования связи атома C(sp²) стероидного каркаса с атомом N ароматического гетероцикла. Одной из задач данной работы была разработка прямого каталитического подхода к созданию данной связи.

Реакция иодстероида **7** с индолом была использована в качестве модельной для оптимизации условий кросс-сочетания винилиодидов с азолами. Применение безлигандного варианта привело к образованию смеси, содержащей 5 % продукта сочетания **21a** и 30 % побочного продукта **15**. Учитывая этот отрицательный результат, 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. 6). 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 %, как видно из табл. 6), при этом наблюдалась различная селективность по отношению к продуктам **21a** и **15**. Наибольший выход целевого индолилстероида **21a** был достигнут в случае дипивалоилметана (DPM) **L14**, который и использовался нами в качестве лиганда при дальнейшей оптимизации.

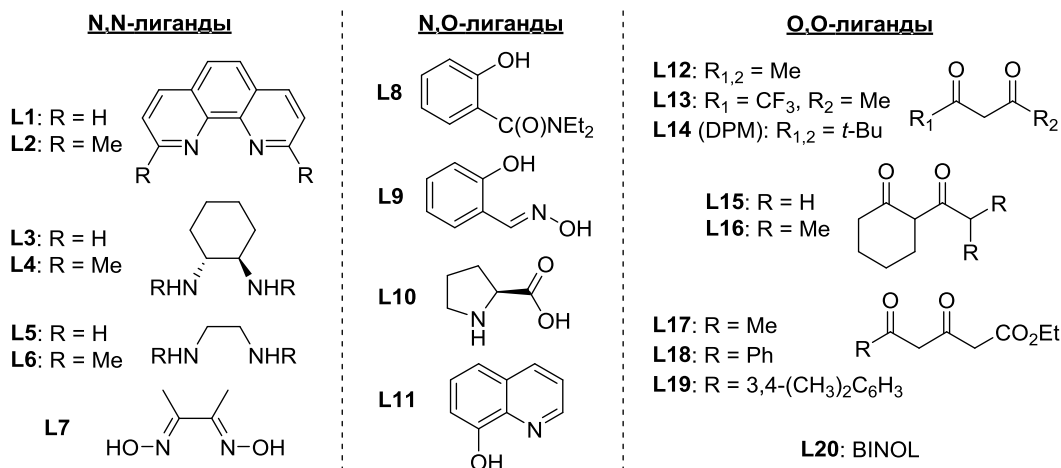
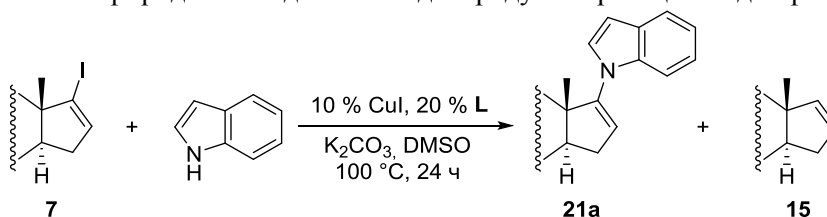


Рис. 2. Используемые лиганды для Cu-катализируемого аминирования.

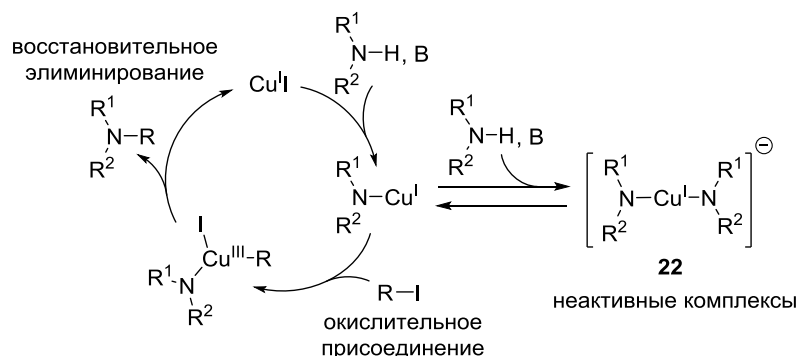
Таблица 6. Влияние природы лиганда на выходы продуктов реакции иодстероида **7** с индолом.



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

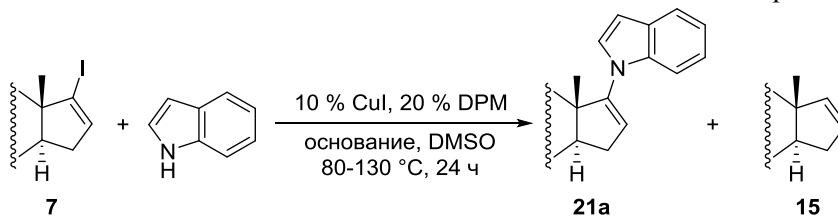
^a – по данным ЯМР ¹H; ^b – использовался готовый комплекс Cu(асас)₂.

Наиболее эффективным основанием оказался K₂CO₃ (табл. 7, № 7). Как ни странно, крайне низкая конверсия иодстероида **7** наблюдалась в случае наиболее часто применяемых неорганических оснований K₃PO₄ и Cs₂CO₃ (табл. 7, № 1, 2). Возможно, эти основания являются слишком сильными и приводят к образованию неактивных анионных комплексов меди(I) **22**, таким образом прерывая каталитический цикл.



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

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

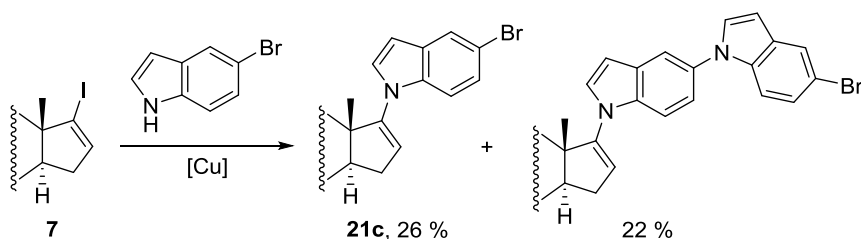


№	Основание	T, °C	Выход, % ^a		№	Основание	T, °C	Выход, % ^a	
			21a	15				21a	15
1	K ₃ PO ₄	100	7	3	6	Et ₃ N	100	78	6
2	Cs ₂ CO ₃	100	9	2	7	K ₂ CO ₃	100	79	10
3	AcONa	100	15	10	8	K ₂ CO ₃	130	74	15
4	Na ₂ CO ₃	100	26	2	9	K ₂ CO ₃	80	29	0
5	KHCO ₃	100	49	4	10	<i>t</i> -BuOK(Na) или KOH	100	0	0

^a – по данным ЯМР ¹H.

В целом иодстероид **7** оказался достаточно сложным субстратом в реакции Cu-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, индолилстероид **21a** всё же удалось выделить в чистом виде с выходом 55 %.

В найденных оптимальных условиях мы исследовали кросс-сочетание иодстероида **7** с различными азолами (табл. 8). Реакция **7** с 5-броминдолом осложнялась конкурирующим аминированием образующегося продукта непрореагировавшим индолом.



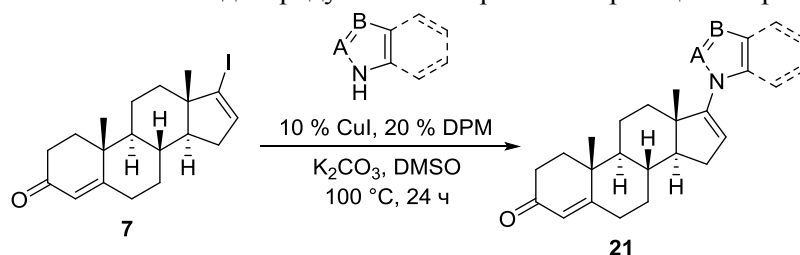
В результате выход целевого соединения **21c** снизился до 26 % по сравнению с незамещённым индолом (55 %), при этом продукт второго аминирования тоже удалось выделить хроматографически.

В то время как 5-метоксииндол привёл к продукту сочетания **21b** с умеренным выходом (55 %), в случае 3-формил и 4-цианоиндолов удалось достичь лишь низкого выхода соответствующих продуктов сочетания, при этом наблюдалось образование существенного количества продукта восстановления **15** (табл. 8, № 6 и 7). Вероятно, это связано с повышением NH-кислотности азолов за счёт электроноакцепторных групп, что приводит к большей

концентрации депротонированной формы и образованию неактивных анионных комплексов меди(I) **22** в соответствии с рассмотренным механизмом.

Таблица 8.

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.

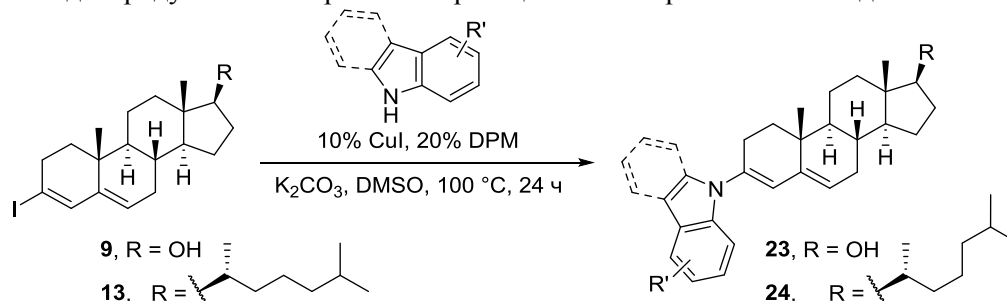
Аминирование иодстероида **7** оказалось очень чувствительно к пространственным препятствиям в NH-гетероцикле. Так, продукт сочетания не был обнаружен в реакции с 2-метил-5-хлориндолом (табл. 8, № 8). Другие азолы также привели к продуктам сочетания с более низкими выходами по сравнению с незамещённым индолом. К примеру, в реакции с пиразолом образовалось 22 % продукта сочетания по данным ЯМР ¹H (табл. 8, № 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. 8, № 9).

Таким образом, введение гетероциклического заместителя в 17 положение стероидного каркаса посредством Cu-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.

Таблица 9.

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



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

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

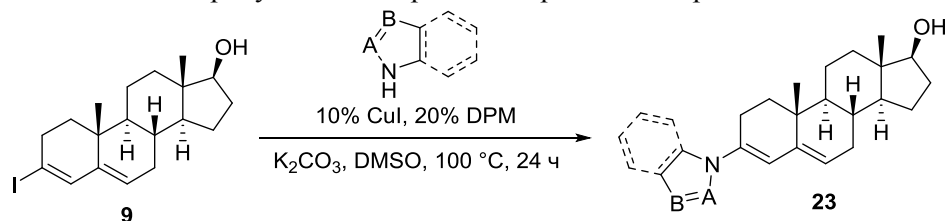
Возможности разработанной каталитической системы были исследованы в реакции с менее стерически затруднёнными 3-иодстероидами **9** и **13**. Как выяснилось, в этом случае кросс-сочетание протекает гораздо более гладко, и с различными NH-гетероциклами соответствующие продукты **23** и **24** были выделены с выходами от хороших до почти количественных (табл. 9 и 10). 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.

Помимо индолов, реакция иодстероида **9** с другими азолами также в большинстве случаев протекала весьма хорошо (табл. 10). 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 взятого пиразола. Несмотря на этот факт, целевой продукт был выделен в чистом виде хроматографически с хорошим выходом 66 % (табл. 10, № 1).

Таблица 10.

Выходы продуктов аминирования в реакции **9** с различными азолими 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).

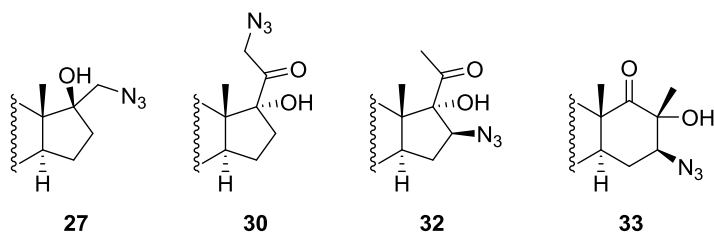
Введение в реакцию амбидентных производных пиразола и имидазола привело к исключительному винилированию по более стерически доступному атому азота (табл. 10, № 2 и 5). В случае 2-метил-4-нитроимидазола (№ 5) структура образующегося региоизомера **23m** была установлена путём сопоставления полученных данных ЯМР ¹³C с литературными данными для N-метилзамещённых аналогов. Определение структуры региоизомера **23i** (№ 2), полученного в реакции иодстероида **9** с 3-нитропиразолом, было проведено при помощи ядерного эффекта Оверхаузера. Реакция иодстероида **9** с бензотриазолом привела к образованию единственного более стабильного изомера **23o** с высоким выходом 89 % (№ 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.

Помимо азолов, другие N-нуклеофилы были также исследованы в реакции с иодстероидом **9** (табл. 10, № 8–10). Хотя продукт сочетания не был обнаружен при использовании пирролидина, разработанная методика оказалась применима к синтезу

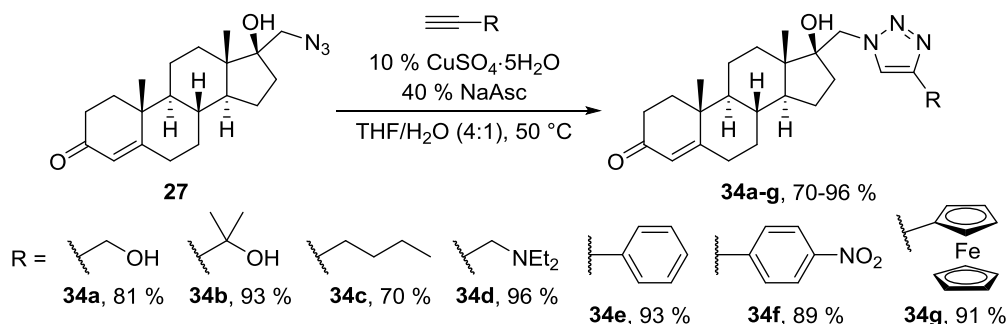
енамидов. Так, хорошие выходы (60–73 %) были получены в реакции со вторичными амидами, такими как ацетанилид (№ 8) и пирролидин-2-он (№ 9), несмотря на то, что по сравнению с большинством азолов реакция протекала медленнее и за стандартное время (24 ч) полная конверсия исходного винилиодида **9** достигнута не была. Однако в случае фталимида (№ 10), обладающего более высокой NH-кислотностью, продукт сочетания образовывался лишь в следовых количествах (< 5 %).

3. Медь-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение азидостероидов с терминальными ацетиленами (CuAAC)

Одно из направлений данной работы было посвящено синтезу новых типов 1,2,3-триазилилстероидов путём медь-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения. Предварительно была получена 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**).

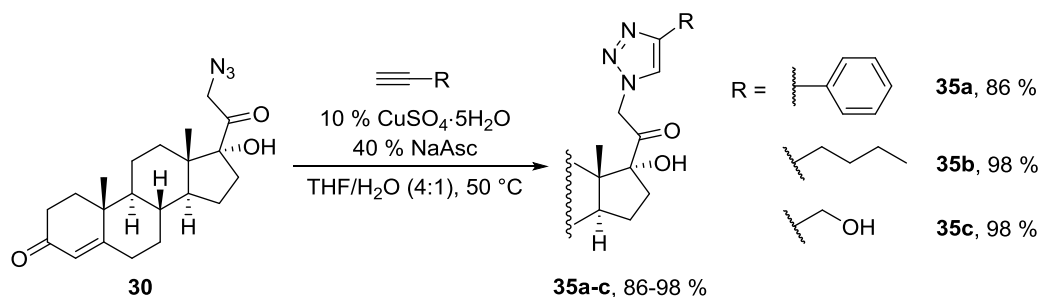


Азидостероид **27** был успешно введён в реакцию с рядом терминальных ацетиленов в стандартной каталитической системе в водном THF в присутствии сульфата меди (II) и аскорбата натрия (NaAsc) в качестве восстановителя.



Все реакции субстрата **27** проходили с высоким выходом и в мягких условиях. В результате были получены 1,4-дизамещённые 1,2,3-триазолы как с алифатическими (**34a-d**), так и с ароматическими заместителями (**34e-g**). Наличие гидроксильной (**34a**, **34b**), а также аминной (**34d**) группы не приводило к снижению выходов или замедлению реакции. Никаких сложностей не возникло при проведении реакции с чувствительным к нуклеофильному присоединению 4-нитрофенилацетиленом (**34f**).

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 %).



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. Использование $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и NaAsc в водном THF (метод **A**) позволило получить продукт **36c** при взаимодействии азидостероида **33** с пропаргиловым спиртом (табл. 11, № 3), однако в случае фенилацетилена за 14 ч конверсия достигла лишь 48 %. Поскольку известно, что карбоксилаты меди ускоряют протекание реакции CuAAC, мы решили применить предположительно более активный катализатор – $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. В реакционную смесь был также добавлен триэтиламин для увеличения растворимости катализатора в CH_2Cl_2 и ускорения образования ацетиленида меди. Эта каталитическая система (метод **B**) оказалась эффективна для фенилацетилена и 1-гексина (табл. 11, № 1 и 2). Алкин с диэтиламинной группой также реагировал хорошо (№ 4), но в случае пропаргилового спирта конверсия за 22 ч составила всего лишь 51 % (№ 3).

Реакция азидостероида **32** с фенилацетиленом полностью прошла за 14 ч при использовании метода **A** (табл. 11, № 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. 11, № 11 и 12). Выходы при этом оказались даже несколько лучше, чем при получении тех же соединений из азидостероида **33** (табл. 11, № 2 и 3).

Поскольку метод **A** оказался не пригоден для проведения реакции азидостероида **32** некоторыми алкинами (к примеру, в случае пропаргилового спирта конверсия была всего лишь 16 % – табл. 11, № 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 субстрата **32** мы решили применить хелатирующие лиганды на основе триазолов (ТТТА и ТВТА), часто используемые для ускорения реакции CuAAC и стабилизации ионов меди(I). Так, каталитическая система, состоящая из $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, ТВТА и NaAsc (метод C), позволила достичь полной конверсии азидостероида **32**, подавить *D*-гомо перегруппировку и выделить соответствующие продукты **37b** и **37c** с высокими выходами (табл. 11, № 6 и 7).

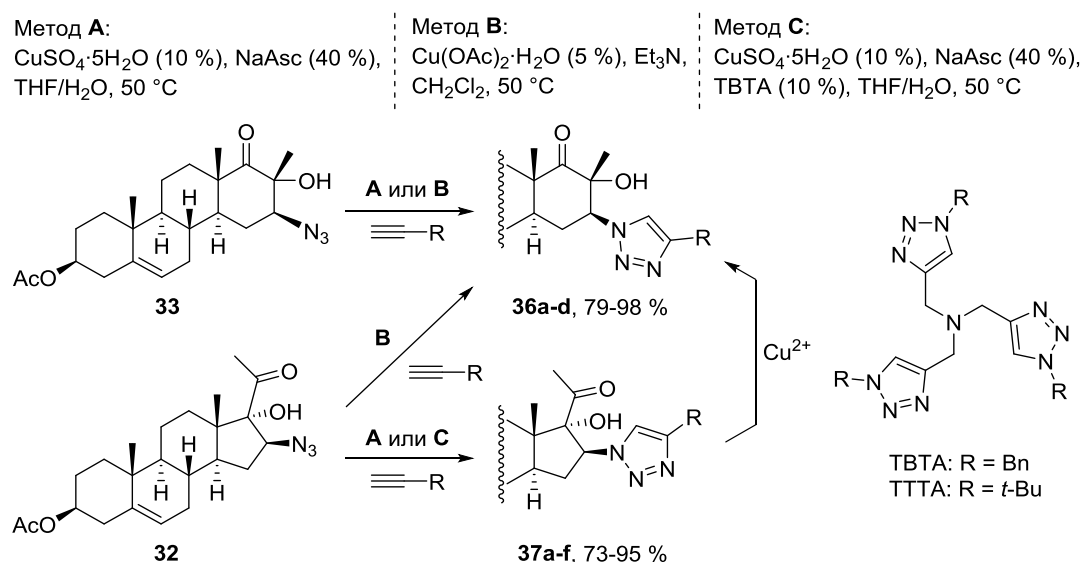


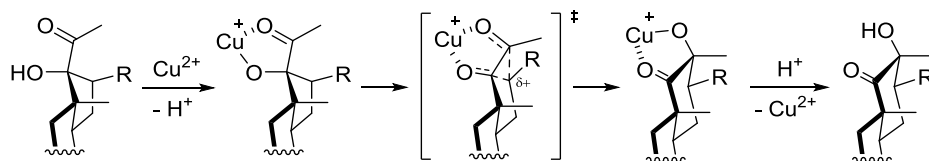
Таблица 11.
Выходы продуктов 1,3-дипольного циклоприсоединения азидостероидов **32** и **33**
к различным терминальным ацетиленам.

№	Субстрат	Продукт	R	Метод	Выход, % ^a
1	 33	 36a-d	36a	Ph	A (48)
2			36b	Bu	B 79
3			36c	CH_2OH	A 84
4			36d	CH_2NEt_2	B (51) 81
5	 32	 37a-f	37a	Ph	A 95
6			37b	Bu	C 90
7			37c	CH_2OH	A (16) 94
8			37d	CH_2NEt_2	C 95
9			37e		C 87
10			37f		C 73
11			36b	Bu	B 90
12			36c	CH_2OH	B 98

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

Использование ТТА тоже предотвращало протекание *D*-гомо перегруппировки, но не приводило к полной конверсии исходного вещества. Проведение реакции с алкином, содержащим диэтиламинную 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 выделены с высокими выходами.

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 одного лишь $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. 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 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, что приводит к более стабильному шестичленному циклу.



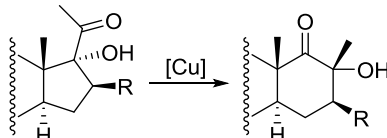
С целью выяснения того, носит ли ускорение *D*-гомо перегруппировки в присутствии Cu^{2+} общий характер, был исследован ряд других субстратов, содержащих 17 α -гидрокси-20-кетофрагмент (табл. 12). Оказалось, что перегруппировка не наблюдается для соединений **30** и **35a** (№ 3 и 4), содержащих соответственно 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 °C 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.

Мы полагаем, что неподелённая пара атома азота может стабилизировать соседний катионоидный центр, поэтому полная конверсия была достигнута для 16 β -азидо и 16 β -триазол-1-ил замещённых стероидов **32** и **37a** (табл. 12, № 6 и 7). Тем не менее, 16 β -ацетоксистероид **43a** не претерпевал изомеризации при обработке ацетатом меди(II), вероятно, в силу более

высокой электроотрицательности кислорода и электроноакцепторных свойств ацетильной группы (№ 9). Фенилтио-группа приводила к значительному количеству продукта перегруппировки, при этом замена практически электронейтральной фенильной группы на сере (№ 10) на сильно электроноакцепторную циано-группу (№ 5) 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 12.

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



№	Субстрат	R ¹	R ²	R	Конверсия, % ^b	
1		44a	–	H	0	
2		28	–	OH	0	
3		30	–	N ₃	0	
4		35a	–	4-Ph- триазилил	0	
5		44b	–	H	SCN	0
6		32	Ac	–	N ₃	100
7		37a	Ac	–	4-Ph- триазилил	100
8		42a	H	–	Cl	6
9		43a	Ac	–	OAc	0
10		42b	H	–	SPh	50

^a – 5 % Cu(OAc)₂·H₂O, CH₂Cl₂, 50 °C, 18 ч; ^b – по данным ЯМР ¹H.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И 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 Соногашеры.
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.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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»*. Красновидово, Россия (18–21 января, **2015**). Сборник тезисов. С. 59.
11. 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.
12. 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.
13. 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.