

А. Г. Гасанов (д.х.н., проф., зав. лаб.), И. Г. Аюбов (к.х.н., доц.),
Ф. С. Гурбанова (м.н.с.), Г. Э. Гаджиева (с.н.с.)

РЕАКЦИЯ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА В СИНТЕЗЕ СТЕРОИДОВ

*Институт нефтехимических процессов Национальной Академии наук Азербайджана,
лаборатория «Циклоолефины»
AZ1025, Республика Азербайджан, г. Баку, пр. Ходжалы 30; тел. +994124902476, e-mail: ilgar.ayyubov@mail.ru*

A. G. Gasanov, I. H. Ayyubov, F. S. Qurbanova, G. E. Hajiyeva

DIELS-ALDER REACTIONS IN THE SYNTHESIS OF STEROIDS

*Institute of Petrochemical Processes of National Academy of Sciences of Azerbaijan
30, Prospekt Khodzhaly Str., AZ 1025, Baku, Azerbaijan Republic; e-mail: ilgar.ayyubov@mail.ru*

Представлен обзор результатов научных исследований в области применения реакции диенового синтеза (реакции Дильса-Альдера) в процессе получения стероидных препаратов. Стероиды имеют животное или растительное происхождение и обладают высокой биологической активностью, поэтому синтетические методы получения стероидов, безусловно, имеют важный как научный, так и практический интерес. Одним из удобных методов получения стероидов в условиях синтетического анализа, является реакция Дильса-Альдера. В обзоре приведены основные закономерности этих реакций, показаны факторы, влияющие на выход и энантиоселективность полученных аддуктов.

Ключевые слова: диеновый синтез; диены и диенофилы; реакция Дильса-Альдера; регио- и диастереоселективность; стероиды; тетрациклические структуры.

An overview of the results of scientific research in the field of application of the diene synthesis reaction (Diels-Alder reaction) in the process of obtaining steroidal preparations is presented. It has been shown that steroids are of animal or plant origin and have high biological activity. Therefore, synthetic methods of obtaining steroids, of course, are important as a scientific one, so is the practical interest. It is reported that one of the convenient methods for obtaining steroids under the conditions of synthetic analysis is the Diels-Alder reaction. The review summarizes the main regularities of these reactions and shows that they affect the yield and enantioselectivity of the obtained adducts.

Key words: Diels-Alder reaction; diene synthesis; dienes and dienophiles; regio- and diastereoselectivity; steroids; tetracyclic structures.

Стероиды – это вещества животного или растительного происхождения, обладающие высокой биологической активностью. Стероиды образуются в природе из изопреноидных предшественников. Особенностью строения стероидов является наличие конденсированной тетрациклической системы гонана (прежнее название – стеран). Ядро гонана в стероидах может быть насыщенным или частично ненасыщенным, содержать алкильные и некоторые функциональные группы – гидроксильные, карбонильные или карбоксильную. В регуляции обмена веществ и некоторых физиологических функций организма участвуют стероидные гормоны. Ряд синтетических гормонов, например, преднизолон, по действию на организм превосходит природные аналоги. В группу стероидов входят содержащиеся в организме человека

стероидный спирт холестерин, а также желчные кислоты – соединения, имеющие в боковой цепи карбоксильную группу, например холевая кислота.

Значение стероидов для организма, несомненно, велико. Поэтому синтез этих соединений представляет важный как научный, так и практический интерес. В этой работе представлены результаты исследований в области синтеза стероидов на основе реакции Дильса-Альдера (Д-А).

Так, в обзоре¹ исследуются многочисленные способы использования реакции Д-А для создания тетрациклического стероидного ядра. Систематический анализ возможных подходов подчеркивает как синтетическую универсальность этой повсеместной реакции, так и возможности для новых путей к слитым тетракарбоциклическим стероидным каркасам.

Дата поступления 27.08.21

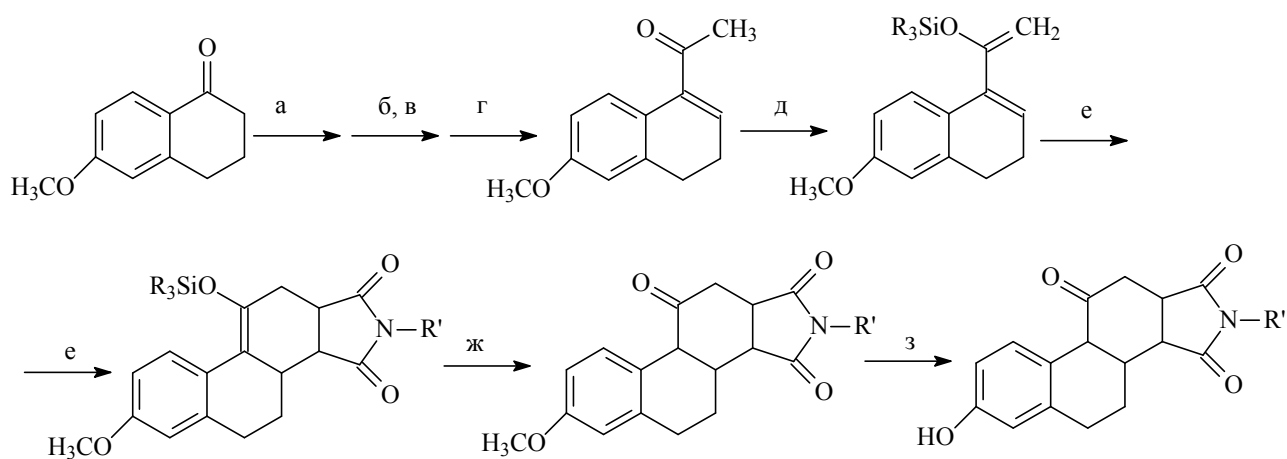


Схема 1. Общая схема получения стероидов с использованием реакции Д-А. Условия реакции: а – $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$, ZnI_2 , диметиловый эфир; б – CH_3Li ; в – NaHCO_3 ; г – $\text{HCl}_{\text{раб}}$; д – диеновый синтез при -78°C и R_3SiCl ; е – малеимид, толуол; ж – MeOH , H^+ ; з – BBr_3 , CH_2Cl_2

Отмечается ², что реакция Д-А продолжает доминировать в развитии синтеза стероидов. Представлен обзор литературы о пути Д-А к стероидам. Так, авторы представили синтез некоторых стероидов посредством реакции Д-А согласно схеме 1.

Опосредованное кислотой Льюиса присоединение по Д-А 1,8-бис(триметилсилил)окта-2,6-диена к янтарному ангидриду привело к спиролактону типа [(±)-6,9-дивинил-1-оксаспиро[4.4]нонан-2-он]. Метоксикарбонилирование с последующим стереоселективным алкилированием различными бензоциклобутенами дало замещенные предшественники стероидов бензоциклобутена ³. Термоллиз последних привел к образованию стероидов с *транс-анти-цис* конфигурацией в пять стадий и высокостереоселективным образом. Модификации последовательности позволили приготовить стероиды с *транс-анти-транс* конфигурацией. Общий процесс получения целевого продукта показан на схеме 2:

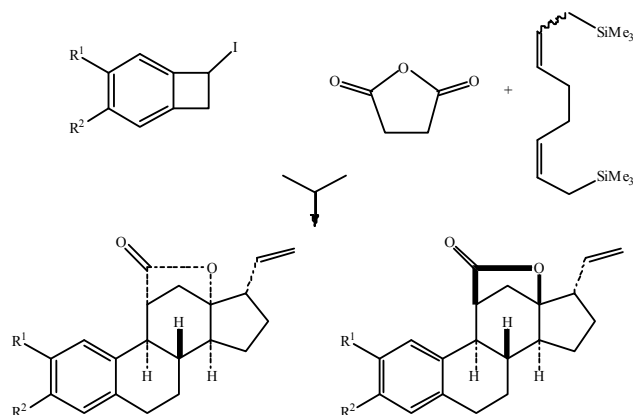
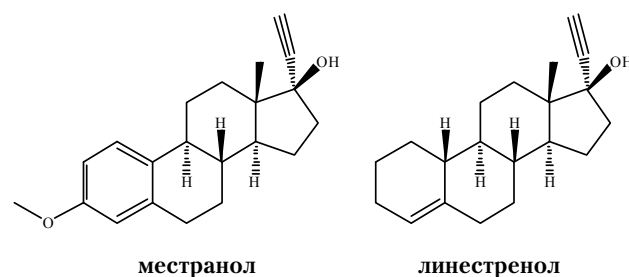


Схема 2. Синтез [(±)-6,9-дивинил-1-оксаспиро[4.4]нонан-2-она]

Описан новый региоселективный и диастереоселективный подход к одностадийному синтезу стероидного скелета, основанный на реакции Д-А под высоким давлением 3-метил-2-циклопентен-1-она. Приведен структурный анализ продуктов реакции методом ЯМР-спектроскопии ⁴.

Подход ⁵, ориентированный на разнообразие, был использован для функционализации 17-этинил-17-гидроксистероидов посредством одnoreакторной процедуры, включающей метатезис енина с замыканием цикла и реакцию Д-А на полученном диене под воздействием микроволнового облучения. Используя преимущество пропаргильного спирта, присутствующего в коммерчески доступных стероидах, эта классическая стратегия была применена к местранолу и линестренолу, приводящая к образованию новых сложных 17-спиростероидов:



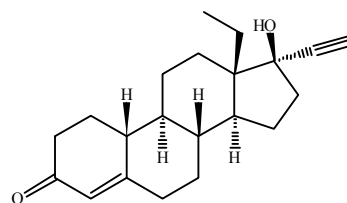
В синтетической органической химии имеются очень ценные основные соединения, известные как строительные блоки ⁶. Одна из основных реакций, в которой они применяются для синтеза сложных молекул – это циклоприсоединение по Д-А. Эта реакция происходит между диеном и диенофилом. Наиболее важными являются циклические диены, поскольку они облегчают реакцию. В этом обзоре рассматривается синтез и реакционная способность одного из этих диенов с особы-

ми характеристиками – он циклический и имеет электроноакцепторную группу. Этот строительный блок использовался для синтеза биологически активных соединений, в том числе стероидов, и присутствует в природных соединениях с практически интересными свойствами. Так, авторы работы описывают синтез известного каротиноида сафранала, являющегося эффективным противосудорожным средством (схема 3).

Показано ⁷, что реакция 2,4-холестадиена, 2,4-андростадиен-17-она или 3-триметилсилокси-2,4-холестадиена с диметилацетилендикарбоксилатом или метилпропионатом в кипящем ксилоле приводит к расщеплению колец А и В и образованию производных 4-(2-арилэтил)-5-изопропенил-7а-метилтетрагидроиндана. Считается, что они образуются в результате присоединения ацетилен к стероидному диену по Д-А с последующим ретро-расщеплением Д-А полученной бицикло[2.2.2]-октадиеновой системы. Авторы отмечают, что попытки выделить аддукты Д-А путем добавления при более низкой температуре оказались безуспешными, поскольку реакции не происходило. Однако, когда 2,4-андростадиен-17-он обрабатывали дицианоацетиленом в кипящем бензоле, можно было выделить смесь двух стереоизомерных аддуктов Д-А, содержащих бицикло[2.2.2]-октадиеновую систему в кольце А. На схеме 4 представлен вариант получения указанного стероида с применением реакции Д-А

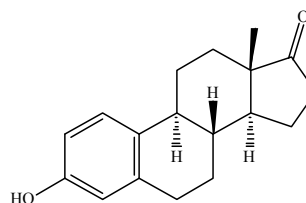
Сообщается ⁸, что реакция Д-А играет ключевую синтетическую роль в синтезе хирального тетрациклического стероида (–)-норгестрела. Авторы отмечают, что реакция Д-А станет одним из

наиболее контролируемых структурных преобразований для энантиоселективного получения молекулярной хиральности в условиях катализа.

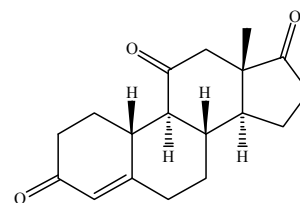


норгестрел

Влияние заместителя на диастереоселективность внутримолекулярной реакции Д-А *о*-хинодиметанов было изучено и осуществлен высоко диастереоселективный синтез *транс*-бензопергидриндана, который является ключевым промежуточным продуктом для синтеза стероидов, достигнутый за счет термоллиза 2-[2-(1,2-дигидро-4-метоксибензоциклобутен-1-ил)этил]-2-изопропенил-1,3-диоксолан с последующим кислотным гидролизом исходного продукта с количественным выходом. *Транс*-бензопергидриндан впоследствии превращался в (±)-эстрон и (+)-адреностерон ⁹.



эстрон



адреностерон

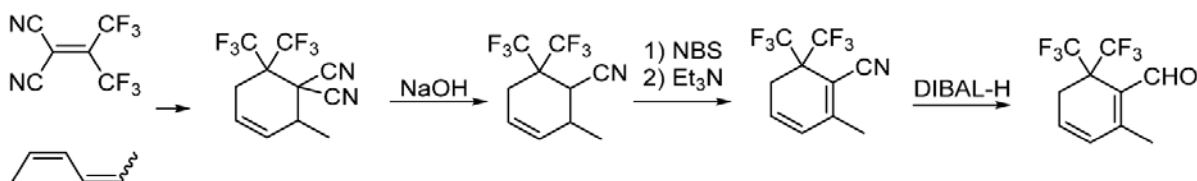


Схема 3. Синтез стероидов с использованием внутримолекулярной реакции Д-А

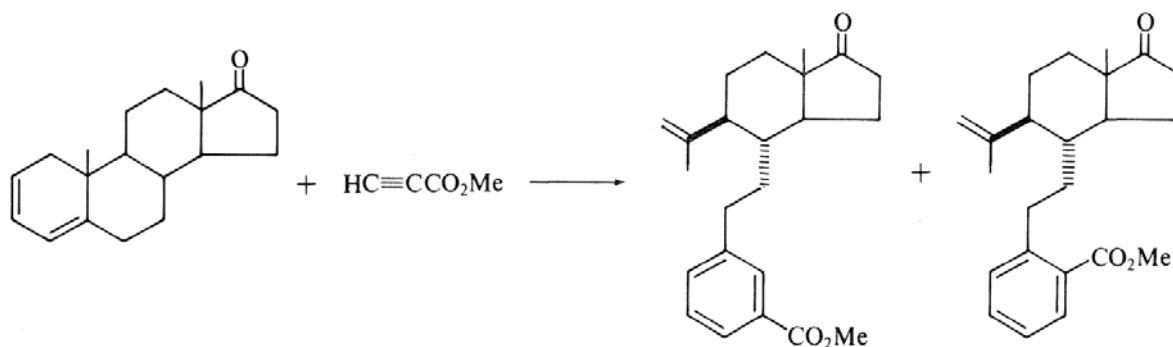


Схема 4. Синтез стероидов бицикло[2.2.2]-октадиенового ряда на основе реакции Д-А 2,4-андростадиен-17-она и дицианоацетилена

Ионные жидкости использовались для улучшения, а также для повторного использования катализатора Макмиллана для реакции Д-А в работе ¹⁰. Используя разработанный авторами метод, аддукты Д-А были получены с хорошими выходами и селективностью при 6-кратной рециркуляции имидазолидинового катализатора Макмиллана. Синтез стероида является основным результатом разработанного авторами метода и протекает по схеме 5.

Эстрогенные и кардиотонические стероидные скелеты были кратко сконструированы с помощью реакций Мизороки-Хека и внутримолекулярных реакций Д-А ¹¹. Простая модификация диенофильной ненасыщенности предшественника Д-А позволила получить доступ к репрезентативным АВ-кольцевым системам обоих стероидных классов из одного и того же промежуточного продукта. Было обнаружено, что диастереоселективность реакции Д-А, используемой для доступа к кардиотоническому стероидному каркасу, значительно повышается при проведении реакции в воде (схема 6).

Стереоселективное построение полициклических колец с полностью углеродными четвертичными центрами и вицинальными полностью углеродными четвертичными стереоцентрами остается серьезной проблемой в органическом синтезе. Эти структуры можно найти в широком спектре полициклических природных продуктов и молекул лекарств. В работе ¹² авторы сообщают о $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ -промотируемой фотоенолизации реакции Д-А с образованием гидроантраценола и родственных полициклических колец, содержащих полностью углеродные четвертичные центры. Показано, что этот фотолиз протекает в мягких условиях и генерирует множество продуктов фото-циклоприсоединения с хорошей реакционной эффективностью и стереоселективностью и успешно используется при построении основного скелета онкокаликсонов, тетрациклина и плевротина. Он также обеспечивает надежный метод поздней модификации натуральных продуктов, содержащих еноновые группы, таких как стероиды. Отмечается, что полный синтез онкокаликсона В был успешно достигнут с использованием этого метода.

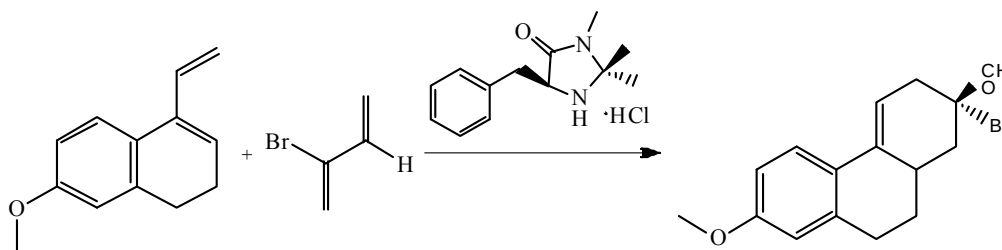


Схема 5. Синтез стероида на основе реакции Д-А с участием 7-метокси-4-винил-1,2-дигидронафталина и 2-бромакролеина в присутствии катализатора Макмиллана

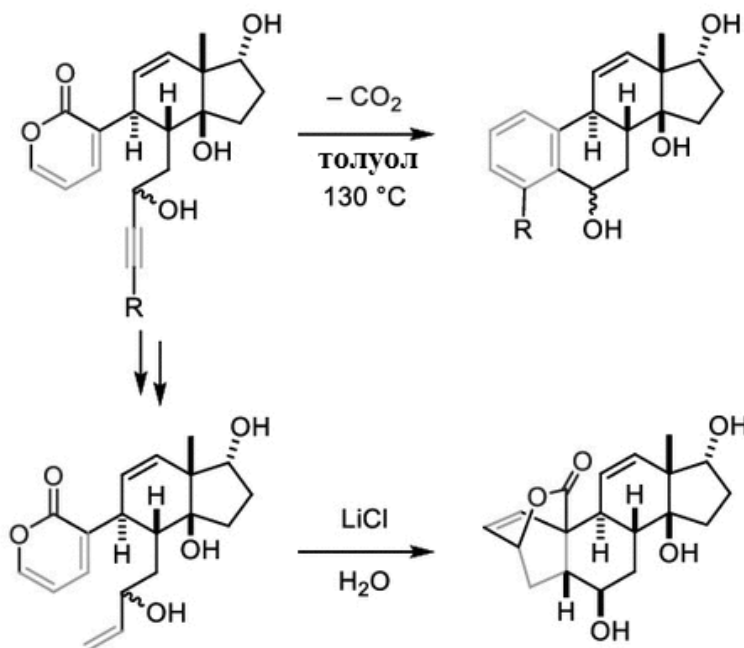
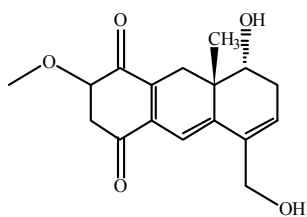


Схема 6. Синтез кардиотонического стероидального каркаса с применением реакций Мизороки-Хека и Д-А



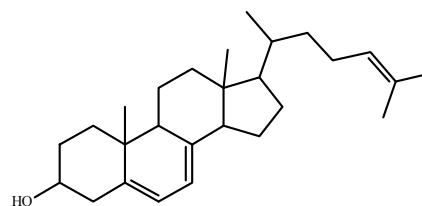
онкокаликсон В

Описан эффективный подход к новым стероидным аналогам, обладающим $C-5 \beta$ конфигурацией и отмечено, что он начинается с кросс-соединения Стилла энантиомерно чистого циклоалкилстаннана *транс*-енолтрифлата¹³. Полученные в результате диенового синтеза *транс*-аддукты могут участвовать в реакциях циклоприсоединения Д-А с различным диапазоном диенофилов, приводя после удаления защитных групп к образованию биологически интересных 6,7-дизамещенных стероидных аналогов (схема 7).

Рассмотрены различные аспекты трансаннулярной реакции Д-А для разработки в конечном счете общего метода синтеза большого разнообразия полициклических соединений, относящихся к дитерпенам, терпенам и стероидам¹⁴. Акцент делается на контролировании относительной и абсолютной конфигурации полициклического продукта. Авторы также представили предварительную работу по синтезу конкретных целевых природных продуктов. На схеме 8 представлена трансаннулярная реакция Д-А, приводящая к синтезу полициклических стероидов.

Предложен способ выделения 5,7-диенсодержащих стероидов, в частности 3β -олов и сложных эфиров 3β -олов, из смеси стеролов¹⁵. Способ

включает обработку смеси диенофилом или окисляемым предшественником диенофила в сочетании с окислителем, чтобы получить аддукт Д-А 5,7-диена, который необходимо выделить, с последующим удалением аддукта из смеси и регенерацией 5,7-диена подходящим восстанавливающим агентом. Изобретение также включает последующие стадии очистки и модификацию промежуточного соединения Д-А, в частности, когда химическое превращение аддукта Д-А осуществляется до регенерации 5,7-диена. Также предложены новые соединения, которые являются аддуктами Д-А 5,7-диенсодержащих стероидов, например холеста-5,7,24-триен-3- β -ол.



холеста-5,7,24-триен-3- β -ол

Новый гибрид стероида и пирролидиноизохинолинового алкалоида был успешно синтезирован с помощью последовательности циклизации N-ацилиминий-иона по реакции Д-А в работе¹⁶.

Сообщается о новом пути к 11-кетостероидам, включающему высокопроизводительную стереоселективную внутримолекулярную реакцию Д-А фуран-диена в воде как ключевой шаг¹⁷. Диенофильная боковая цепь легко вводится через последовательность, включающую алкилирование этил (*E*)-3-этоксид-4-иод-2-бутеноата, восстановление и кислотный гидролиз. Восстановлен-

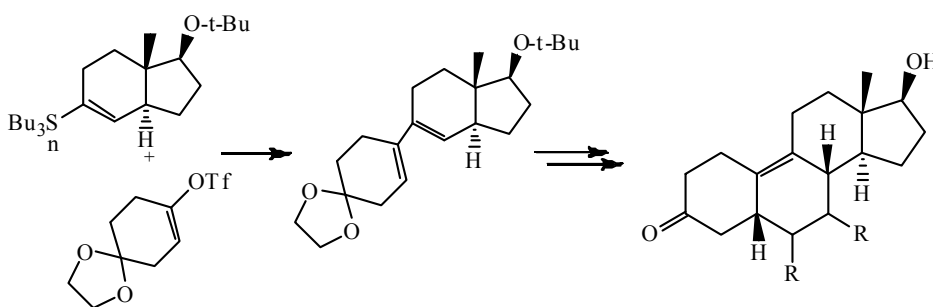


Схема 7. Синтез 6,7-дизамещенных тетрациклических стероидных аналогов на основе реакции Д-А

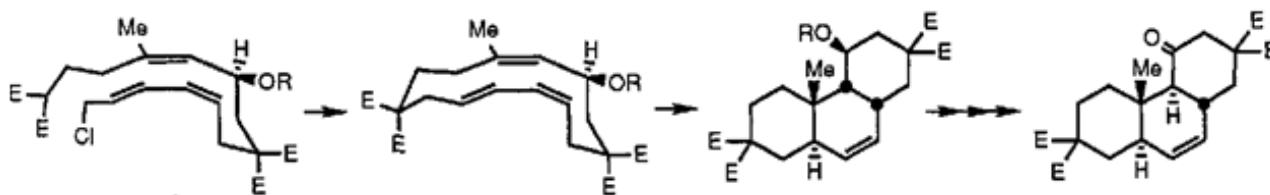
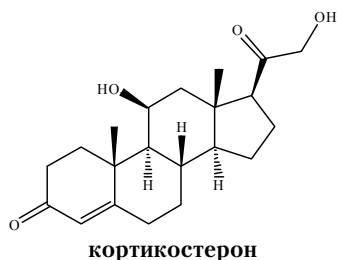


Схема 8. Трансаннулярная реакция Д-А для синтеза полициклических соединений стероидного типа

ный аддукт далее превращается в ($\pm$)-адреностерон, эквивалент диендиолата которого является известным промежуточным продуктом в синтезе кортикостероидов, строение которых показано ниже на примере кортикетерона.



Достигнут полный синтез (+)-канногенола, агликона, общего для различных биологически важных кардиотонических гликозидов. Синтез универсального интермедиата включает реакции Мизороки-Хека и внутримолекулярные реакции Д-А из энантиомерно чистого сегмента CD-кольца. На схеме 9 показан полный синтез тетрациклического стероида (+)-канногенола на основе реакции Мизороки-Хека и внутримолекулярной реакции Д-А¹⁸.

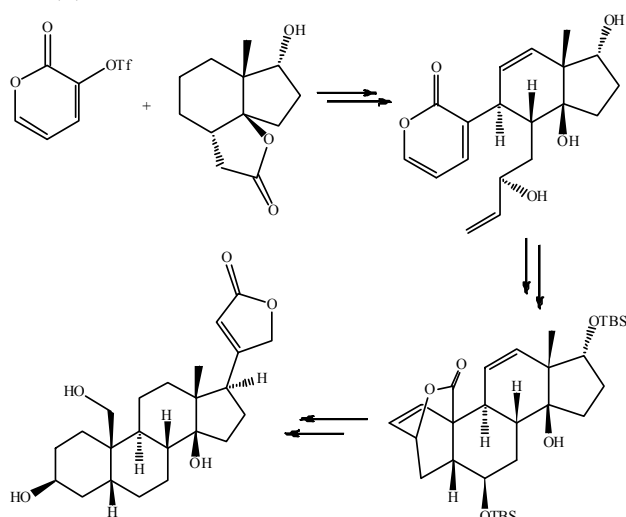


Схема 9. Полный синтез тетрациклического стероида (+)-канногенола

Обращенный диеновый синтез представляет собой новую биоортогональную реакцию лигирования, которая находит применение во всех облас-

тях химии и химической биологии. В работе¹⁹ авторы освещают применение этой методологии в метаболической гликоинженерии (MGE). MGE – это универсальный инструмент для введения в клеточные гликаны неестественных производных сахара, модифицированных с помощью химической репортерной группы. Затем реакцию Д-А можно использовать для модификации химической репортерной группы, что позволяет, например, визуализировать или изолировать гликоконъюгаты. А также использовать этот метод для получения биологически активных продуктов, в том числе стероидов.

Применение реакции Д-А в синтезе стероидов также сообщалось в работах^{20–25}. Так, в работе²⁰ сообщается, что введение гетероциклов в стероиды часто является причиной модификации их физиологических свойств, активности и, таким образом, позволяет формировать новые биологически интересные молекулы. Отмечены последние достижения в области синтеза стероидов с использованием катализируемого медью азид-алкинового циклоприсоединения по Д-А. Ниже представлена схема получения стероидного каркаса с использованием реакции Д-А (схема 10).

Реакция 17,17-дихлорандрост-16(*E*)-хлорметилена с основанием вторичного амина приводит к продуктам замещения экзо-циклическими кетонами *D*-кольца, в отличие от реакции щелочного основания, расщепляющего стероидное *D*-кольцо до дез-*D*-формила. алкин. Дез-*D*-формилалкин использовали для получения изоксазолостероида с аннелированным *D*-кольцом посредством реакции циклоприсоединения 1,3-диполярного нитрилоксида²¹.

В работах^{22–24} для синтеза стероидов была использована реакция Д-А с участием фурановых диенов. Так, в работах^{22, 23} сообщается о новом пути 11-кетостероидам, включающем стереоселективную внутримолекулярную реакцию Д-А с высоким выходом фурандиена в воде в качестве ключевого этапа. Диенофильная боковая цепь легко вводится, начиная с последовательности, включающей алкилирование этил-4-иодо-3-этоксикротонатом, восстановление и кислотный гидролиз. Восстановленный аддукт, полученный с

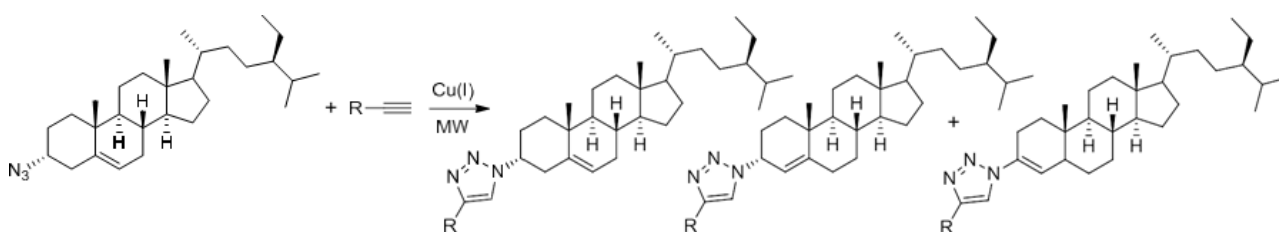
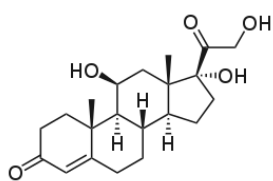
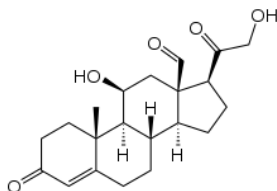


Схема 10. Синтез ситостероидного производного, содержащего 1,2,3-триазольного заместителя

общим выходом 24% из 2-метил-1,3-циклопентадiona, превращается в ($\pm$)-адреностерон (через открытие основания и дальнейшее превращение в диендиолатный эквивалент которого является известным промежуточным продуктом в синтезе кортикостероидов, основные представители которых показаны ниже:



кортизол (гидрокортизон)



альдостерон

Внутримолекулярное циклоприсоединение по Д-А с хлоридом диметилалюминия в качестве катализатора и под кинетическим контролем приводит к *экзо*-аддукту, который является интермедиатом в дальнейшей конверсии к образованию *D*-гомо-10-эпи-адреностерона²⁴ по схеме 11.

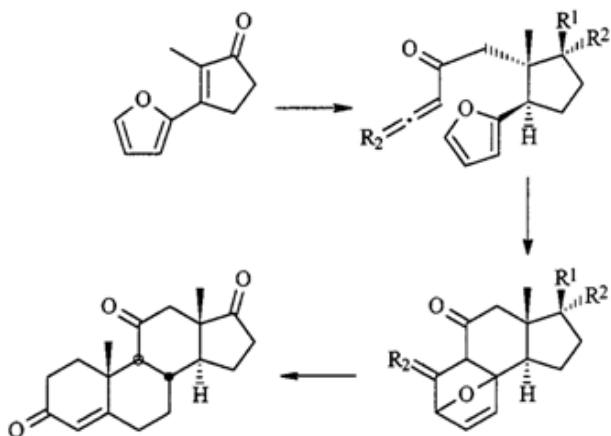
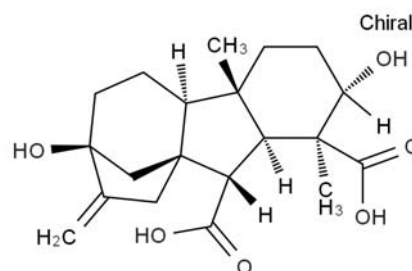


Схема 11. Синтез адреностерона посредством внутримолекулярной реакции Д-А

В работе²⁵ описан краткий синтез функционализированного гиббана. Ключевой этап включает внутримолекулярную реакцию Д-А фурандиена, что приводит к соотношению к образованию двух диастереоизомеров в соотношении 3:1.



гиббан – (1*S*,2*S*,3*S*,4*S*,6*S*,8*S*,9*S*,12*S*)-5,12-дигидрокси-4,8-диметил-13-метилендотетрацикло[10.2.1.0^{1,9}.0^{3,8}]-пентадекан-2,4-дикарбоновая кислота

Таким образом, приведенный обзор результатов в области применения реакции Д-А в синтезе стероидов показывает, что эти исследования берут свое начало со второй половины прошлого столетия и получают дальнейшее развитие. Количество работ, посвященных этим исследованиям непрерывно растет и с каждым годом их актуальность не ослабевает. Поиск новых стероидальных препаратов и применение реакции Д-А для синтеза этих соединений, а также определение новых областей их применения в биохимии и биоинженерии не теряет своей значимости и по сегодняшний день.

Литература

1. Mackay E.G., Sherburn M.S. The Diels-Alder Reaction in Steroid Synthesis // *Synthesis*.– 2015.– V.47, №1.– Pp.1-21.
2. Ibrahim-Ouali M. Diels-Alder route to steroids and associated structures // *Steroids*.– 2009.– V.74, №2.– Pp.133-162.
3. Michellys P-Y., Maurin P., Toupef L., Pellissier H. A Very Short Synthesis of Steroids from 1,3-Butadiene and Benzocyclobutenes // *J. Org. Chem.*– 2001.– V.66, №1.– Pp.115-122.
4. Gacs-baitz E., Marrocchi A., Minuti L., Scheeren H. Steroid Synthesis by High Pressure Diels-Alder Reaction of 3-methyl-2-cyclopenten-1-one // *Natural Products Letters*.– 1994.– V.5, №3.– Pp.165-170.

References

1. Mackay E.G., Sherburn M.S. [The Diels-Alder Reaction in Steroid Synthesis]. *Synthesis*, 2015, vol.47, no.1, pp.1-21.
2. Ibrahim-Ouali M. [Diels-Alder route to steroids and associated structures]. *Steroids*, 2009, vol.74, no.2, pp.133-162.
3. Michellys P-Y., Maurin P., Toupef L., Pellissier H. [A Very Short Synthesis of Steroids from 1,3-Butadiene and Benzocyclobutenes]. *J. Org. Chem.*, 2001, vol.66, no.1, pp.115-122.
4. Gacs-baitz E., Marrocchi A., Minuti L., Scheeren H. [Steroid Synthesis by High Pressure Diels-Alder Reaction of 3-methyl-2-cyclopenten-1-one]. *Natural Products Letters*, 1994, vol.5, no.3, pp.165-170.

5. Laroche B., Bonvarel T., Louis-Sylvestre M., Nay B. Diversity-oriented synthesis of 17-spirosteroids // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2020. – V.16. – Pp.880-887.
6. Tobal I., Bautista R., Diez D., Garrido N. 1,3-Cyclohexadien-1-Als: Synthesis, Reactivity and Bioactivities // *Molecules*. – 2021. – V.26. – Pp.1772-1804.
7. Yates P., Walliser F. The reaction of steroid 2,4-dienes with acetylenes // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1976. – V.54, №22. – Pp.116-123.
8. Quinkert C., Del Grosso M. Progress in the Diels-Alder Reaction Means Progress in Steroid Synthesis // *Stereoselective Synthesis*. – 2015. – V.2. – Pp.109-134.
9. Nemoto H., Nagai M., Moizumi M., Kohzuki K. High diastereoselection in the intramolecular Diels-Alder reaction of *o*-quinodimethanes: an expedient entry to *trans*-benzoperhydrindans. A highly stereoselective total synthesis of (±)-estrone and (±)-adrenosterone // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1989. – №1. – Pp.1639-1645.
10. Srivastava V. Ionic-Liquid-Mediated MacMillan's Catalyst for Diels-Alder Reaction // *Journal of Chemistry*. – 2013. – V.1. – Pp.174-196.
11. Watanabe S., Nishikawa T., Nakazaki A. Synthesis of Oxy-Functionalized Steroidal Skeletons via Mizoroki-Heck and Intramolecular Diels-Alder Reactions // *Org. Letters*. – 2019. – V.21, №18. – Pp.7410-7414.
12. Yang B., Kuaikuai L., Shi Y., Gao S. Ti(Oi-Pr)₄-promoted photoenolization Diels-Alder reaction to construct polycyclic rings and its synthetic applications // *Nature Communications*. – 2017. – V.8. – Pp.622-628.
13. Sunnemann H-W., Hofmeister A., Maquill A., Banwell M. Stille/Diels-Alder Reaction Sequences: Diversity-Oriented Access to Novel Steroids // *Org. Letters*. – 2007. – V.9, №3. – Pp.517-520.
14. Deslongchamps P. Transannular [Diels-Alder reaction on macrocycles. A general strategy for the synthesis of polycyclic compounds] // *Pure and Applied Chemistry*, 1992, vol.84, no.12, pp.1831-1847.
15. Patent WO №19930121205A1. Isolation of steroids containing a 5,7-diene functionality from a sterol mixture / Tanabe M., Johansson J., Jasuda D. // 1993.
16. Sarang P., Yadav A., Trivedi G., Salunkhe M. Synthesis and X-ray diffraction structure of a novel steroid-pyrrolidinoisoquinoline alkaloid hybrid // *Indian Journal of Chemistry – Section B*. – 2021. – №1. – Pp.189-194.
17. van Royer L., Mingheer R., Clercq P. Intramolecular diels-alder reaction with furan-diene: Total synthesis of (±)-11-ketotestosterone and (±)-adrenosterone // *Tetrahedron*. – 1985. – V.41, №20. – Pp.4667-4680.
18. Watanabe S., Nishikawa T., Nakazaki A. Total Synthesis of the Cardiotonic Steroid (+)-Cannogenol // *J. Org. Chem.* – 2021. – V.86, №4. – Pp.3605-3614.
19. Haiber L-M., Kufleitner M., Wittmann V. Application of the Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction for Metabolic Glycoengineering // *Frontiers in Chemistry*. – 2021. – V.13, №4. – Pp.148-162.
20. Dumur F., Ibrahim M. Recent syntheses of steroid derivatives using the CuAAC «click» reaction // *ARKIVOC*. – 2021. – V.9. – Pp.130-149.
21. Singh G-N., Boruah R. D-Ring modification of steroids: synthesis of isoxazole annulated steroids from
5. Laroche B., Bonvarel T., Louis-Sylvestre M., Nay B. [Diversity-oriented synthesis of 17-spirosteroids] *Beilstein J. Org. Chem.*, 2020, vol.16, pp.880-887.
6. Tobal I., Bautista R., Diez D., Garrido N. [1,3-Cyclohexadien-1-Als: Synthesis, Reactivity and Bioactivities] *Molecules*, 2021, vol.26, pp.1772-1804.
7. Yates P., Walliser F. [The reaction of steroid 2,4-dienes with acetylenes]. *Canadian Journal of Chemistry*, 1976, vol. 54, no.22, pp.116-123.
8. Quinkert C., Del Grosso M. [Progress in the Diels-Alder Reaction Means Progress in Steroid Synthesis] *Stereoselective Synthesis*, 2015, vol.2, pp.109-134.
9. Nemoto H., Nagai M., Moizumi M., Kohzuki K. [High diastereoselection in the intramolecular Diels-Alder reaction of *o*-quinodimethanes: an expedient entry to *trans*-benzoperhydrindans. A highly stereoselective total synthesis of (±)-estrone and (±)-adrenosterone]. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1989, no.1, pp.1639-1645.
10. Srivastava V. [Ionic-Liquid-Mediated MacMillan's Catalyst for Diels-Alder Reaction]. *Journal of Chemistry*, 2013, vol.1, pp.174-196.
11. Watanabe S., Nishikawa T., Nakazaki A. [Synthesis of Oxy-Functionalized Steroidal Skeletons via Mizoroki-Heck and Intramolecular Diels-Alder Reactions]. *Org. Letters*, 2019, vol.21, no.18, pp.7410-7414.
12. Yang B., Kuaikuai L., Shi Y., Gao S. [Ti(Oi-Pr)₄-promoted photoenolization Diels-Alder reaction to construct polycyclic rings and its synthetic applications]. *Nature Communications*, 2017, vol.8, pp.622-628.
13. Sunnemann H-W., Hofmeister A., Maquill A., Banwell M. [Stille/Diels-Alder Reaction Sequences: Diversity-Oriented Access to Novel Steroids]. *Org. Letters*, 2007, vol.9, no.3, pp.517-520.
14. Deslongchamps P. Transannular [Diels-Alder reaction on macrocycles. A general strategy for the synthesis of polycyclic compounds]. *Pure and Applied Chemistry*, 1992, vol.84, no.12, pp.1831-1847.
15. Tanabe M., Johansson J., Jasuda D. [Isolation of steroids containing a 5,7-diene functionality from a sterol mixture]. Patent WO no.19930121205A1, 1993.
16. Sarang P., Yadav A., Trivedi G., Salunkhe M. [Synthesis and X-ray diffraction structure of a novel steroid-pyrrolidinoisoquinoline alkaloid hybrid]. *Indian Journal of Chemistry – Section B*, 2021, no.1, pp.189-194.
17. van Royer L., Mingheer R., Clercq P. [Intramolecular diels-alder reaction with furan-diene: Total synthesis of (±)-11-ketotestosterone and (±)-adrenosterone]. *Tetrahedron*, 1985, vol.41, no.20, pp.4667-4680.
18. Watanabe S., Nishikawa T., Nakazaki A. [Total Synthesis of the Cardiotonic Steroid (+)-Cannogenol]. *J. Org. Chem.*, 2021, vol.86, no.4, pp.3605-3614.
19. Haiber L-M., Kufleitner M., Wittmann V. [Application of the Inverse-Electron-Demand Diels-Alder Reaction for Metabolic Glycoengineering]. *Frontiers in Chemistry*, 2021, vol.13., no.4, pp.148-162.
20. Dumur F., Ibrahim M. [Recent syntheses of steroid derivatives using the CuAAC «click» reaction]. *ARKIVOC*, 2021, vol.9, pp.130-149.
21. Singh G-N., Boruah R. [D-Ring modification of steroids: synthesis of isoxazole annulated steroids from

des *D*-formyl alkyne via 1,3-dipolar cycloaddition reaction // *Synthetic Communications*. – 2021. – V.51, №18. – Pp.1-9.

22. Avan L., Roelan R., Minghr P., Clercg J-D. Intramolecular Diels-Alder reaction with furan diene. A new synthesis of 11-ketosteroids. – 1983. – V.24, №30. – Pp.3145-3148.
23. Royen L., Mingheer R., Clercg J-D. Intramolecular Diels-Alder Reaction with Furan-Diene. 1. A Novel Entry to the BCD-Ring System of 11-Ketosteroids // *Bulleten des Societes Chimiques Belges*. – 1984. – V.93, №11. – Pp.1019-1036.
24. Clayes S., Haver D., Clercg P., Mitanesio M. An Intramolecular Furan-Diene Diels-Alder Approach to 11-Oxo 10 α -Steroids // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – №6. – Pp.1051-1062.
25. Grootaert M.W., Clercg P. Intramolecular Diels-Alder reaction with furan-diene. An expeditious entry into a functionalized gibbane // *Tetrahedron Letters*. – 1982. – V.23, №32. – Pp.3291-3294.

des *D*-formyl alkyne via 1,3-dipolar cycloaddition reaction]. *Synthetic Communications*, 2021, vol.51, no.18, pp.1-9.

22. Avan L., Roelan R., Minghr P., Clercg J-D. [Intramolecular Diels-Alder reaction with furan diene. A new synthesis of 11-ketosteroids]. *Tetrahedron Letters*, 1983, vol.24, no.30, pp.3145-3148.
23. Royen L., Mingheer R., Clercg J-D [Intramolecular Diels-Alder Reaction with Furan-Diene. 1. A Novel Entry to the BCD-Ring System of 11-Ketosteroids]. *Bulleten des Societes Chimiques Belges*, 1984, vol.93, no.11, pp.1019-1036.
24. Clayes S., Haver D., Clercg P., Mitanesio M. [An Intramolecular Furan-Diene Diels-Alder Approach to 11-Oxo 10 α -Steroids]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2002, no.6, pp.1051-1062.
25. Grootaert M.W., Clercg P. [Intramolecular Diels-Alder reaction with furan-diene. An expeditious entry into a functionalized gibbane]. *Tetrahedron Letter*, 1982, vol.23, no.32, pp.3291-3294.