

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского
Российской академии наук
(ИОХ РАН)



На правах рукописи

Суханова Анна Алексеевна

**ДИФТОРБОРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ – ИСХОДНЫЕ ВЕЩЕСТВА
ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ СТЕРОИДНЫХ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

1.4.3. – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н, Заварзин И.В.

МОСКВА-2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. Синтез и свойства дифторборных комплексов β -дикетон (литературный обзор)	7
1. Введение	7
2. Синтез дифторборных комплексов β -дикарбонильных соединений, их термическая и гидролитическая устойчивость.	8
3. Химические свойства дифторборных комплексов β -дикарбонильных соединений	15
3.1. Реакции с нуклеофильными реагентами.....	15
3.1.1. Образование аддуктов	16
3.1.2. Реакции восстановления.....	16
3.1.3. Реакции с N-нуклеофилами.....	18
3.2. Реакции с электрофильными реагентами.....	25
3.2.1. Реакции по эндоциклическим реакционным центрам	25
3.2.2. Реакции по экзоциклическим реакционным центрам	29
Заключение	34
ГЛАВА 2. Обсуждение результатов.....	35
1. Синтез гетероциклических производных с использованием методологии хелатного синтеза.....	35
1.1. Синтез бипиразолов.....	35
1.2. Синтез пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещённых производных 1-фенилпиразол-3-она	39
1.3. Синтез пиримидинилпиразолонов	42
2. Синтез гетероциклических производных 13α -эстрогена с использованием методологии хелатного синтеза.....	43
2.1. Получение дифторборных комплексов на основе 13α -эстрогена и внутримолекулярная циклизация	43
2.2. Реакции с гидрохлоридом гидросиламина и гидразином	56
2.3. Реакции дифторборных комплексов на основе 13α -эстрогена с фенилгидразинами	57
2.4. Реакции дифторборных комплексов на основе 13α -эстрогена с 3- аминоазолами.....	60

2.5. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона с гуанидинами 63	
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть	65
Экспериментальная часть к главе 1.1. Синтез бипиразолов.....	67
Экспериментальная часть к главе 1.2. Синтез пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещённых производных 1-фенилпиразол-3-она	72
Экспериментальная часть к главе 1.3. Синтез пиримидинилпиразолонов	76
Экспериментальная часть к главе 2.1. Получение дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона.....	81
Экспериментальная часть к главе 2.2. Реакции с гидрохлоридом гидроксиламина и гидразином.....	112
Экспериментальная часть к главе 2.3. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона с фенилгидразинами	117
Экспериментальная часть к главе 2.4. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона с 3-аминоазолами.	123
Экспериментальная часть к главе 2.5. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона с гуанидинами	132
ВЫВОДЫ.....	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	139

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых полусинтетических противоопухолевых препаратов с пониженным гормональным эффектом и с новым механизмом действия на основе биологически активных веществ природного происхождения является одной из наиболее актуальных задач современной медицинской химии. Известно, что стероиды, содержащие гетероциклические фрагменты, обладают высокой противоопухолевой активностью и, вследствие значительно измененной стероидной структуры, гормональное действие таких веществ снижено по сравнению с природными аналогами. В клинической практике применяют препараты на основе стероидов, соединенных с гетероциклическими кольцами, такие как абиратерон и галетерон, содержащие пиридиновое и бензимидазольное кольца, соответственно. В настоящее время эти соединения используются для лечения прогрессирующего рака предстательной железы. Были также получены стероиды, содержащие гетероциклические фрагменты, показавшие эффективность в качестве противоопухолевых агентов против рака груди и других видов опухолей. В литературе публикуются многочисленные работы по синтезу новых гетероциклических производных стероидов. При этом следует отметить, что методы синтеза таких соединений весьма разнообразны и, зачастую, трудоемки. Отсутствие удобного метода получения препятствует развитию данного направления медицинской химии. Подход с использованием дифторборных комплексов в хелатной методологии позволит в значительной мере восполнить этот пробел.

Цель работы. Разработка метода введения гетероциклов в стероидную структуру через образование дифторборных комплексов.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Разработан метод получения не известных ранее дифторборных комплексов (*E*)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-1*H*-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она.

Разработаны удобные методы синтеза пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещённых производных пиразол-3-она

взаимодействием впервые полученных дифторборных комплексов (*E*)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-1*H*-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она с гидразинами, гидроксиламином, с производными 3-аминопиразола, 3-амино-1,2,4-триазола и 2-аминотиазолом.

Разработан ранее не известный подход к конструированию стероидов, содержащих гетероциклические фрагменты с использованием методологии хелатного синтеза через образование дифторборных комплексов. Установлено что дифторборные комплексы служат для защиты одних функциональных групп и активации других.

Показано, что предложенный метод позволяет вводить гетероциклические заместители как в кольцо А, так и в кольцо D, что дало возможность получить широкий ряд производных пиразолов, пиримидинов и пиразолопиримидинов в боковой цепи стероидной системы.

Впервые синтезированы новые 16-азогетерилэстроны, аннелированные к эстроноу по 16 и 17 положениям различные гетероциклы, такие как пиразолы и пиразолопиримидины.

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 4 статьи в международных и отечественных журналах и 5 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (Москва, 2019); Всероссийской конференций «VIII молодежная конференция ИОХ РАН» (Москва, 2019); The International Conference "Catalysis and Organic Synthesis" (Москва, 2019); Всероссийской конференции «IX молодежная конференция ИОХ РАН» (Москва, 2021); The Sixth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (Москва, 2022).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, трех глав (литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части),

выводов, списка сокращений и списка литературы (130 наименований). Работа изложена на 152 страницах, включая 17 рисунков, 60 схем, 5 таблиц.

ГЛАВА 1. Синтез и свойства дифторборных комплексов β -дикетонатов (литературный обзор)

1. Введение

Борные комплексы органических лигандов привлекают внимание исследователей за их высокий потенциал применения в медицине, биохимии и сельском хозяйстве. Борные комплексы часто проявляют большую активность по сравнению с соответствующими лигандами [1-5].

Методология хелатного синтеза является полезной для таких популярных реагентов, как β -дикетонаты, применение которых в виде их борных комплексов заметно расширяет их синтетические возможности и открывает альтернативные пути конструирования гетероциклических систем. Наиболее доступными среди β -дикетонатов бора являются стабильные дифторборные комплексы β -дикетонатов, которые легко получают из эфира трехфтористого бора и β -дикетонатов в апротонном растворителе.

В связи с тем, что к настоящему времени методы синтеза, физические и спектральные характеристики комплексов бора довольно хорошо изучены, нам представлялось более целесообразным проанализировать химические свойства дифторборных комплексов 1,3-дикарбонильных соединений, акцентируя внимание на потенциале их применения в органическом синтезе.

В литературе отсутствуют подробные обзоры по этой проблеме. Однако, в литературе представлен подробный обзор Васильева с соавт. [6] в котором рассмотрены четырёхкоординированные шестичленные кетиминаты и дикетиминаты бора, а также затронуты методы синтетического применения борных комплексов β -дикетонатов. В монографии В.Е. Карасёва с соавт. [7] “Фотофизика и фотохимия β -дикетонатов дифторида бора” вместе с тем частично затронуты вопросы реакционной способности дифторборных комплексов β -дикетонатов, однако, основное внимание уделено их спектрально-люминесцентным характеристикам. Помимо этого, в ряде работ [8-11] изучены флуоресцентные свойства дифторборных комплексов различных β -дикарбонильных соединений.

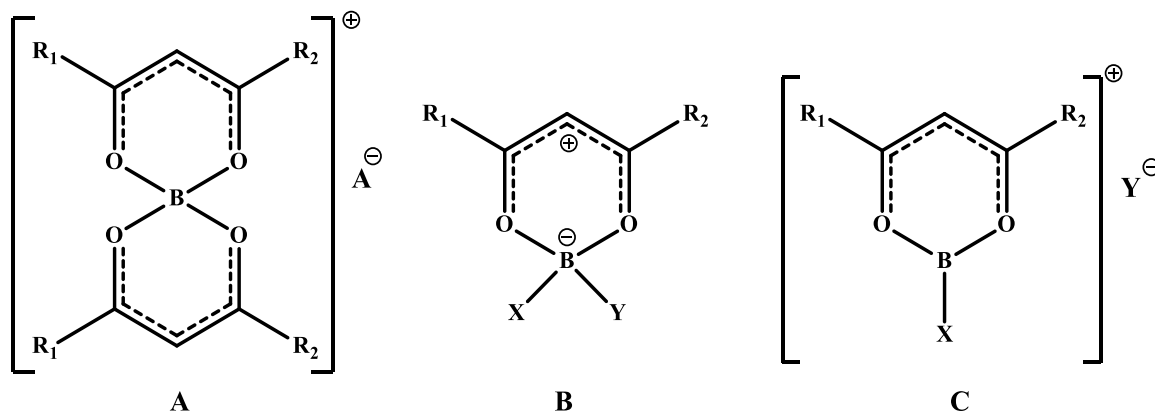
В данном обзоре не будут рассмотрены свойства борных комплексов *o*-гидроксиацетофенонов и родственных соединений, несмотря на их схожесть по структуре с β -дикетонами, поскольку, строго говоря, в этих соединениях хелатирующие лиганды не являются β -дикарбонильными.

2. Синтез дифторборных комплексов β -дикарбонильных соединений, их термическая и гидролитическая устойчивость.

Один из первых случаев образования комплексов бора с β -дикетонами был описан еще в 1905г. Дильтеем [12]. Согласно этой работе, при пропускании газообразного BCl_3 через раствор соответствующего дикетона в эфире образуются так называемые "соли Дильтея" имеющие структуру, в которой катионная часть образована двумя молекулами лиганда, спиро-сочленёнными на атоме В (тип А, Рис.1).

Позже [13], Морган и Тансталл определили, что при применении BF_3 вместо BCl_3 , образуются дифторборные хелаты (тип В, $X=Y$, Рис.1). В 1965 г. Балабан получил соединения, структуру которых ошибочно принимал за борксапирилиеые соли [14] (тип С, Рис.1), однако, исследования с использованием метода ЯМР ^{11}B установили [15], что атом бора в этих соединениях является четырехкоординированным и они представляют собой комплексы с несимметричной структурой определенного типа, в которых отличаются друг от друга длины связей В-Х и В-У (тип В, $X \neq Y$, Рис.1).

Рисунок 1 Типы борных комплексов

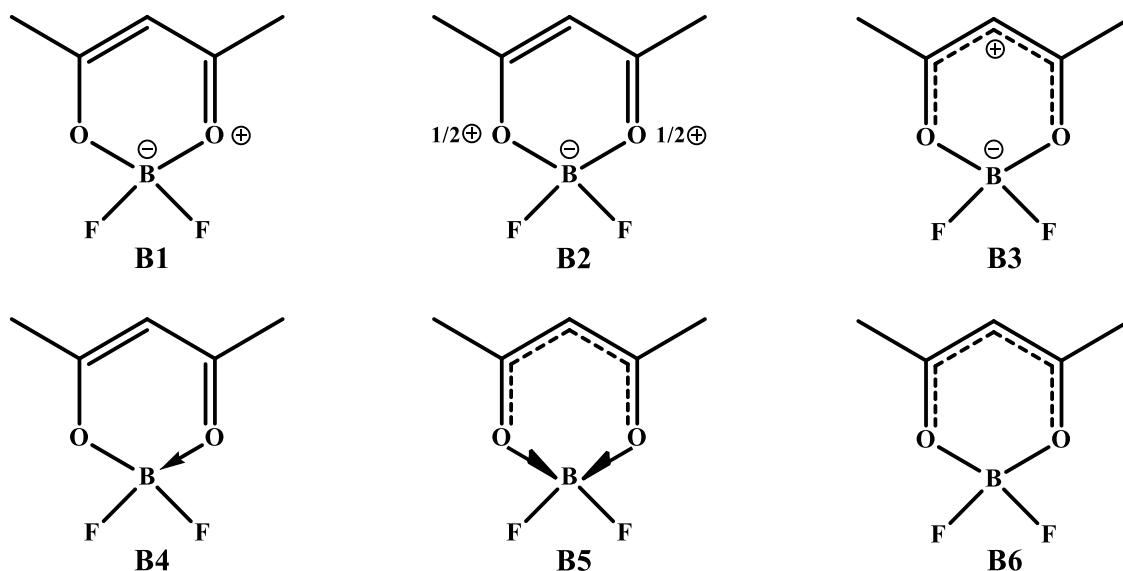


Строение ДФБК β -дикетонов формально может быть изображено

различными видами структурных формул (**B1-B6**, Рис.2):

- с указанием зарядов, без делокализации двойных связей (**B1**);
- с указанием зарядов, с делокализованными двойными связями (**B2** и **B3**);
- с одной донорно-акцепторной связью В-О (**B4**);
- с двумя полукоординационными связями $O \rightarrow B$, (предложено Б.М.Михайловым [16]) (**B5**);
- с системой делокализованных двойных связей в хелатном кольце, но без указания зарядов (**B6**).

Рисунок 2 Виды структурных формул для дифторборных комплексов



В данной работе мы принимаем наиболее удобное, на наш взгляд, изображение β -дикетонатов — **B6**, характерное для переходных металлов.

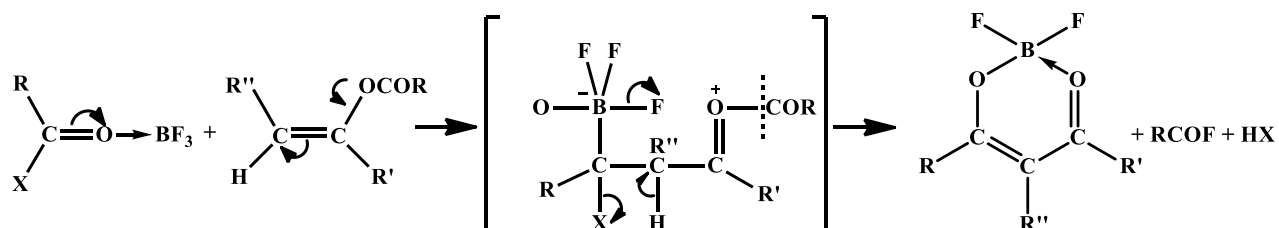
В литературе представлены разные способы получения самих дифторборных комплексов β -дикетонатов. В рамках данного обзора мы хотим рассмотреть такие методы образования дифторборных комплексов, как ацилирование ароматических соединений уксусным ангидридом и ацилирование кетонов ангидридами карбоновых кислот [17] под действием трифторида бора [18], а также прямое воздействие на 1,3-дикетоны борсодержащими соединениями (например, эфират трёхфтористого бора [19] и

трибутилборат [20]).

Так, Меервейн предполагал [21], что при пропускании газообразного BF_3 в реакциях кетонов с ангидридами карбоновых кислот, получаются борные комплексы, которые при разрушении дают продукты реакции ацилирования.

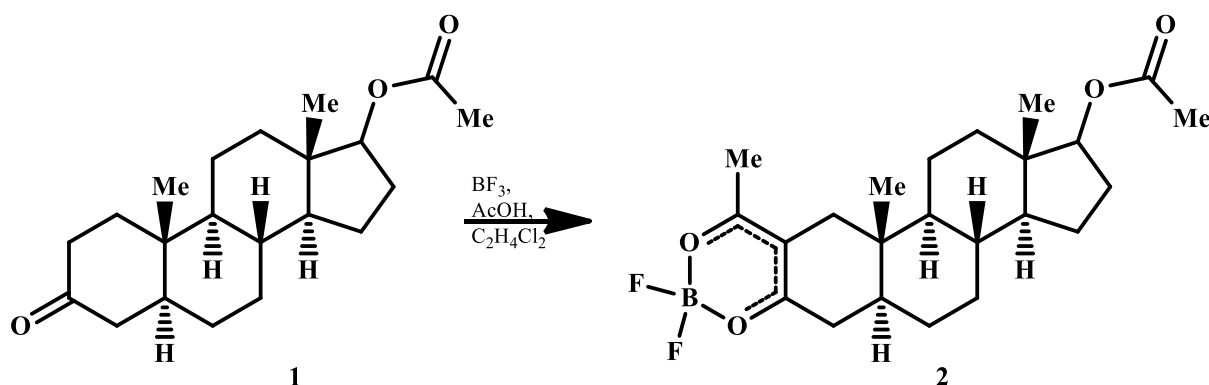
В 50-х годах 20 века внимание исследователей привлекла возможность применения борных комплексов β -дикетонов в качестве промежуточных интермедиатов в разного рода реакциях алкилирования, ацилирования и конденсации, промотируемых газообразным BF_3 . Хаусер и сотр. [22,23] смогли выделить и охарактеризовать соответствующие комплексы (Схема 1).

Схема 1 Механизм образования дифторборного комплекса



Аналогичным образом в работе Фуджимото [24] был получен и описан дифторборный комплекс 2-ацетил-17 β -5 α -андростан-3-она **2**, использованный в качестве интермедиата в процессе ацилирования стероидной структуры по положению **2** (Схема 2).

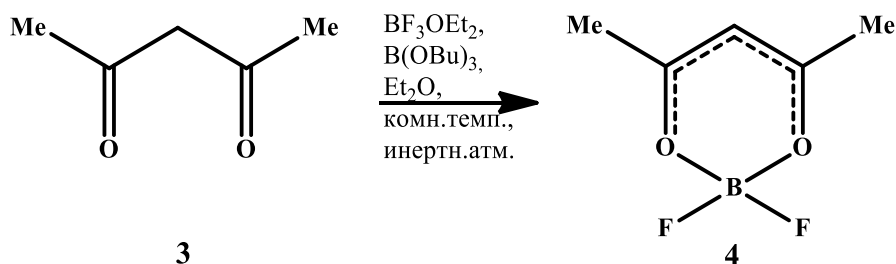
Схема 2 Получение дифторборного комплекса 2-ацетил-17 β -5 α -андростан-3-она



Уже в 1980 вместо газообразного BF_3 стали применять более удобные в работе борсодержащие соединения [19]. Так, авторами [20] показан метод генерации дифторборного комплекса ацетилацетона **4** под действием эфирата

трифторида бора в присутствии трибутил бората (Схема 3).

Схема 3 Синтез дифторборного комплекса ацетилацетона **4**

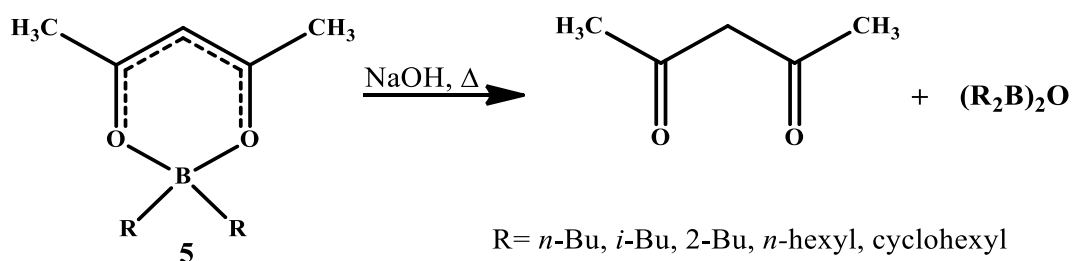


В настоящее время наиболее хорошо исследованы дифторборные комплексы β -дикетонных, так как они могут быть легко получены непосредственно из самих β -дикарбонильных соединений под действием трёхфтористого бора или его эфирата. Однако, для понимания преимуществ и возможностей использования борных комплексов необходимо проанализировать стабильность этих соединений. Так, Морган и Тунсталл [13], синтезировав первые представители такого рода соединений, произвели тщательное исследование влияния на них различных реагентов. Было установлено, что дифторборный комплекс ацетилацетона в чистом виде достаточно устойчив на воздухе, однако, в сыром виде постепенно разрушается до исходного ацетилацетона и HF. При добавлении концентрированного раствора NH_3 и $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ к $(\text{acac})\text{BF}_2$ выпадает осадок CaF_2 . В то же время, при действии на хелат спиртовым раствором NaI, осадок NaF не образуется, а при обработке K_2CO_3 получается желатинообразный осадок, подтверждающий реакцию на F и B. Нагревание в запаянной ампуле приводит к разложению хелата. Однако, комплекс можно перегонять без деструкции при температуре 116-117 °C и пониженном, до 2 мм. рт. ст [25], давлении. Стабильные под действием холодной воды, дифторборные хелаты гидролизуются при щелочном и кислотном катализе. Гидролиз в водном растворе NaOAc [26,27] или щелочи [28] приводит к образованию исходных лигандов, а при гидролизе дифторборного комплекса дибензоилметана образуется бензойная кислота.

Диалкилборилацетилацетонаты **5**, как и их дифторборные аналоги, устойчивы к воздействию воды и воздуха, но в присутствии водной щёлочи они

разлагаются до соответствующих ангидридов диалкилборных кислот и ацетилаcetона [29,30] (Схема 4).

Схема 4 Разрушение диалкилборилацетонатов **5** в присутствии щелочи

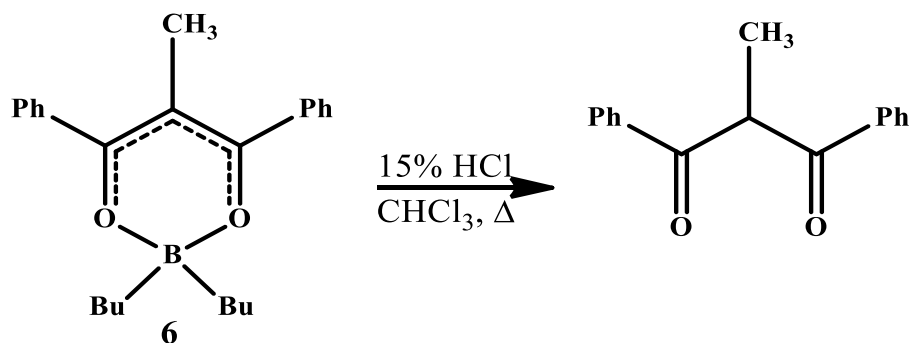


Хелаты несимметричного строения, имеющие ацетокси-группы вместо одной из алкильных групп при атоме В, легко гидролизуются под действием воды, содержащейся в воздухе, оставаясь при этом термически стабильными соединениями, которые легко перегоняются в вакууме без разложения [31]. Подобными свойствами обладают диацетоксиборные хелаты [32].

Была предпринята попытка [33] определить корреляцию гидролитической стабильности отдельных β-дикетонатов бора со значениями химических сдвигов (ХС) четырёхкоординированного атома бора в спектрах ЯМР ¹¹В. Установлено, что для комплексов (асас)BR₂ в ряду R=Et<Ph<F<(C≡C-Ph) повышается устойчивость хелатов к гидролизу, а также в более сильное поле смещается сигнал атома В.

Как установил Б.М. Михайлов с сотр. [34], на гидролитическую устойчивость борных комплексов β-дикетонатов может влиять строение самого лиганда, а не только заместители у атома бора. В частности, после кипячения дибутилборного хелата α-бензоилпропиофенона **6** в течение 30 мин. в хлороформе с 15% HCl, с выходом 64% был выделен 1,1-дibenzoилэтан (Схема 5).

Схема 5 Разрушение борного комплекса **6** в кислых условиях

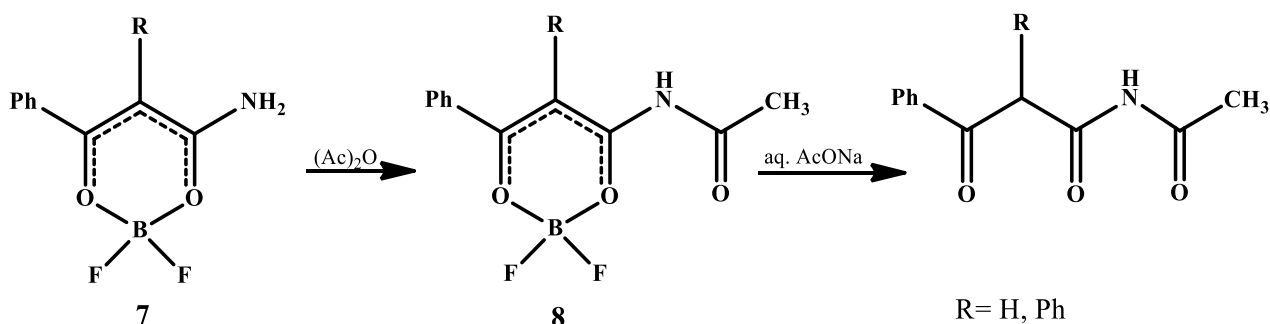


Однако, в результате аналогичной трёхчасовой обработки дибутилборного хелата α -ацетилпропиофенона, в реакционной смеси было осталось 47.5% исходного хелата.

Об устойчивости дифторборных комплексов 1,3-кетоальдегидов упоминается только в одной работе [35], в которой установлено, что соответствующие хелаты разрушаются в этаноле и при хроматографировании на силикагеле, но достаточно стабильны на воздухе в апротонных растворителях. Комплексы бора с β -кетоэфирами так же обладают малой устойчивостью к гидролизу. Известно [36], что дибутилборный хелат ацетоуксусного эфира устойчив к влаге воздуха, в то же время этот комплекс медленно гидролизует холодной водой. При этом дифенилборный комплекс ацетоуксусного эфира не подвергается изменениям под действием холодной воды и разбавленной HCl в течение 5 ч.

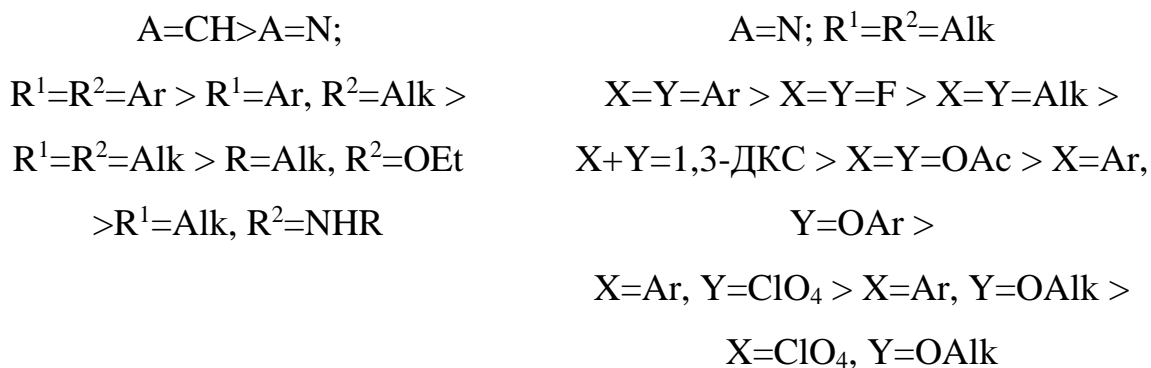
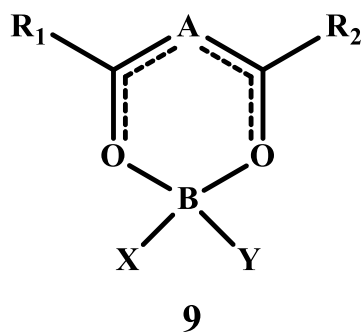
Сообщалось [37], что дифторборные комплексы β -кетоамидов, стабильны на воздухе и при хроматографировании на силикагеле, но при комнатной температуре гидролизуются соляной кислотой за 16 ч. Комплексы β -кетоамидов разрушаются при кипячении с метанолом в нейтральной среде, а образующиеся при ацилировании исходных хелатов β -кетоамидов **7**, дифторбор-N-ацетил- β -кетоамидаты **8** гидролизуются под действием водного раствора ацетата натрия [38] (Схема 6).

Схема 6 Ацилирование дифторборных комплексов β -кетоамидов **7** с последующим гидролизом



На основании работ вышеупомянутых исследований, а также работ [39,40], мы предприняли попытку составить примерные ряды устойчивости (в первую очередь к гидролизу) комплексов 1,3-дикарбонильных соединений (ДКС) **9** в зависимости от заместителей у атома В и строения лиганда. Стабильность в рядах уменьшается слева направо и, очевидно, коррелирует с электроноакцепторными свойствами заместителей у В с одной стороны, и заместителями в хелатном кольце с другой (Рис.3).

Рисунок 3 Ряды устойчивости комплексов 1,3-дикарбонильных соединений в зависимости от заместителей у атома В и строения лиганда



Резюмируя вышеизложенное, стоит отметить: несмотря на то, что

большинство борных хелатов 1,3-дикарбонильных соединений устойчивы на воздухе и в нейтральной среде, эти хелаты могут легко гидролизироваться до свободных лигандов как в кислой, так и в щелочной среде. Из этого следует, что при работе с ними желательно избегать применения основного и, в меньшей степени, кислотного катализа. В особых случаях предпочтительно работать в атмосфере инертного газа. Однако, этими ограничениями можно пренебречь в зависимости от природы самого лиганда.

3. Химические свойства дифторборных комплексов β -дикарбонильных соединений

Применение борных комплексов заметно расширяет синтетические возможности β -дикетонов. В литературе широко представлены химические превращения дифторборных комплексов, среди которых мы хотели бы выделить два наиболее часто используемых типа реакций — с нуклеофильными и электрофильными реагентами. В свою очередь, в реакции дифторборных комплексов с нуклеофильными реагентами делятся на следующие виды:

- образование различных аддуктов;
- восстановление карбонильных групп;
- взаимодействие с азотсодержащими нуклеофилами, которое может протекать как с сохранением, так и с разрушением хелатного кольца.

В реакциях дифторборных комплексов β -дикетонов с электрофильными реагентами можно выделить следующие виды:

- протекающие с участием эндоциклических реакционных центров хелатирующего лиганда;
- протекающие с участием экзоциклических реакционных центров хелатирующего лиганда.

Далее мы подробнее рассмотрим каждый тип взаимодействия дифторборных комплексов β -дикетонов.

3.1. Реакции с нуклеофильными реагентами

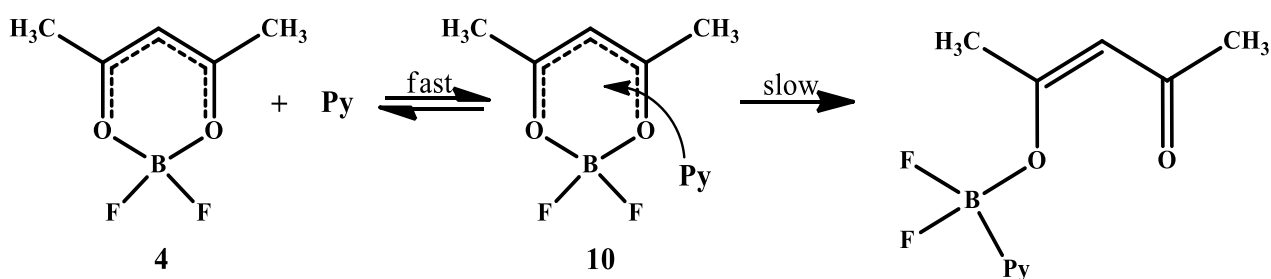
ДФБК β -дикетонов, в зависимости от строения исходного лиганда и

условий реакции, могут подвергаться атаке нуклеофильными реагентами как по хелатному кольцу, так и по атому В.

3.1.1. Образование аддуктов

Комплексы β -дикарбонильных соединений могут давать аддукты с различными основаниями Льюиса. К примеру, при растворении дифторборного комплекса ацетилацетона **4** в пиридине наблюдалось [41] появление новых полос поглощения в УФ-спектрах с максимумами при 392 и 420 нм. В то же время на спектрах ЯМР ^{11}B , ^{19}F и ^1H картина практически не изменялась. Из этого следует вывод, что образующиеся аддукты близки по своей природе к π -комплексам, являющиеся весьма неустойчивыми соединениями (Схема 7).

Схема 7 Схема взаимодействия пиридина с дифторборным комплексом ацетилацетона **4**



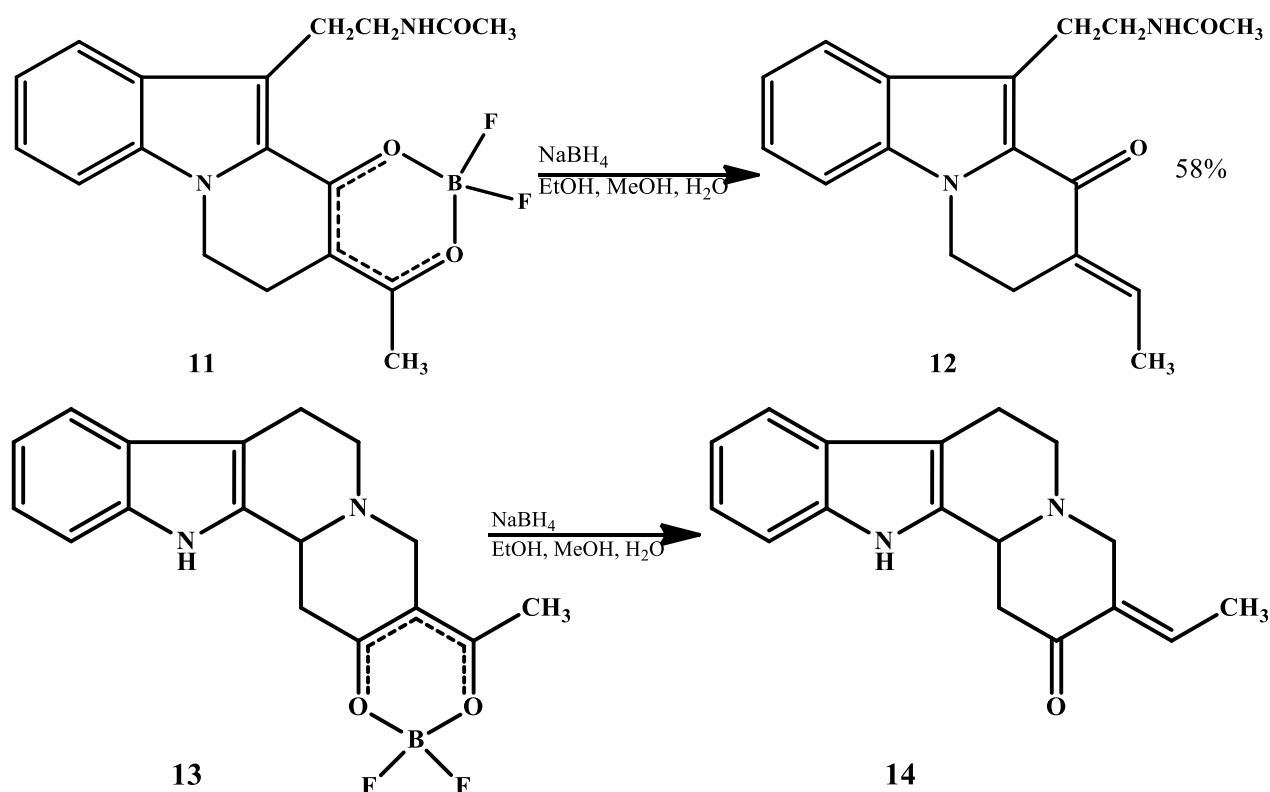
В то же время, подобные аддукты ДФБК ароилацетонов с пиридином удалось выделить в индивидуальном состоянии [42]. Между тем, ДФБК диароилметанов инертны по отношению к таким основаниям Льюиса, как пиридин, ацетонитрил, а также алкоголятам щелочных металлов и бутиллитию. В работе [43] показано применение композитов, полученных на основе ДФБК дибензоилметана и оснований Льюиса (трифениламин и поливинилкарбазол), в качестве материалов для фотопроводящих плёнок. По словам авторов, эти желты являются комплексами с переносом заряда.

3.1.2. Реакции восстановления

Под действием борогидрида натрия дифторборные комплексы β -дикетонов могут подвергаться восстановлению, при этом реакция направлена по хелатированным карбонильным группам и, должно быть, в зависимости от условий, возможно восстановление как одной, так и сразу двух карбонильных

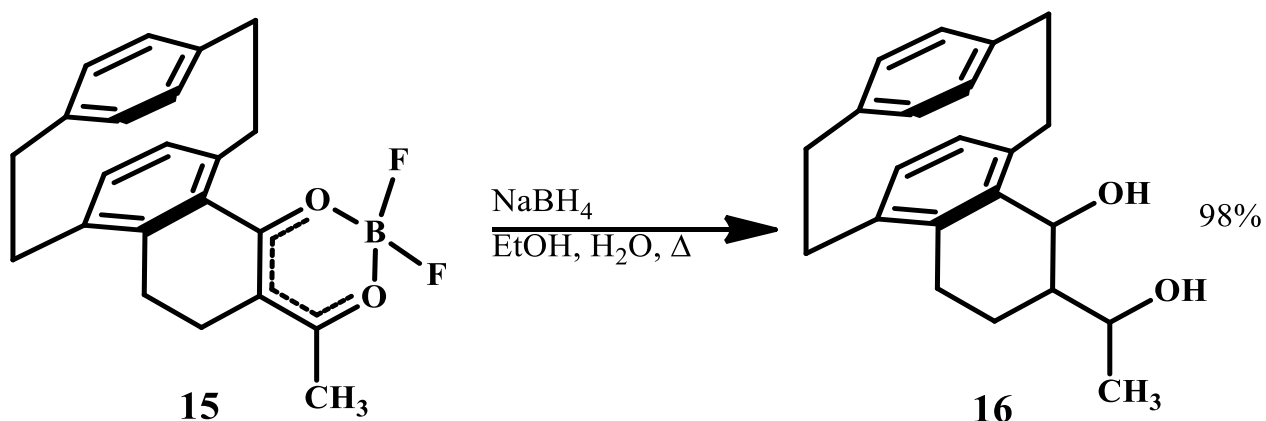
групп. Данный процесс сочетается с деборированием хелата. Установлено [44], что при действии борогидридом натрия на хелат **11** с в смеси этанола, метанола и воды при 0 °С с выходом 58%, исключительно в виде *E*-изомера, образуется соответствующий алкилиденкетон **12**. Скорее всего, в первую очередь идет восстановление одной карбонильной группы с образованием β-гидроксикетона, который в дальнейшем при данных условиях реакции или при выделении из реакционной массы, отщепляет молекулу воды, превращаясь в соответствующий α,β-непредельный кетон. Подобным образом было синтезировано производное индоло[2,3-а]хинолизина **14** (Схема 8).

Схема 8 Восстановление дифторборных комплексов **11** и **13** под действием борогидрида натрия до соответствующих кетонов



Из сообщения [45] можно сделать вывод, что в более жёстких условиях (кипячение в течение 2.5 ч в водном этаноле комплекса **15** с борогидридом натрия) восстанавливаются обе хелатированные карбонильные группы, давая практически с количественным выходом диол **16** в виде смеси изомеров (Схема 9).

Схема 9 Восстановление дифторборного комплекса **15** до соответствующего диола **16**

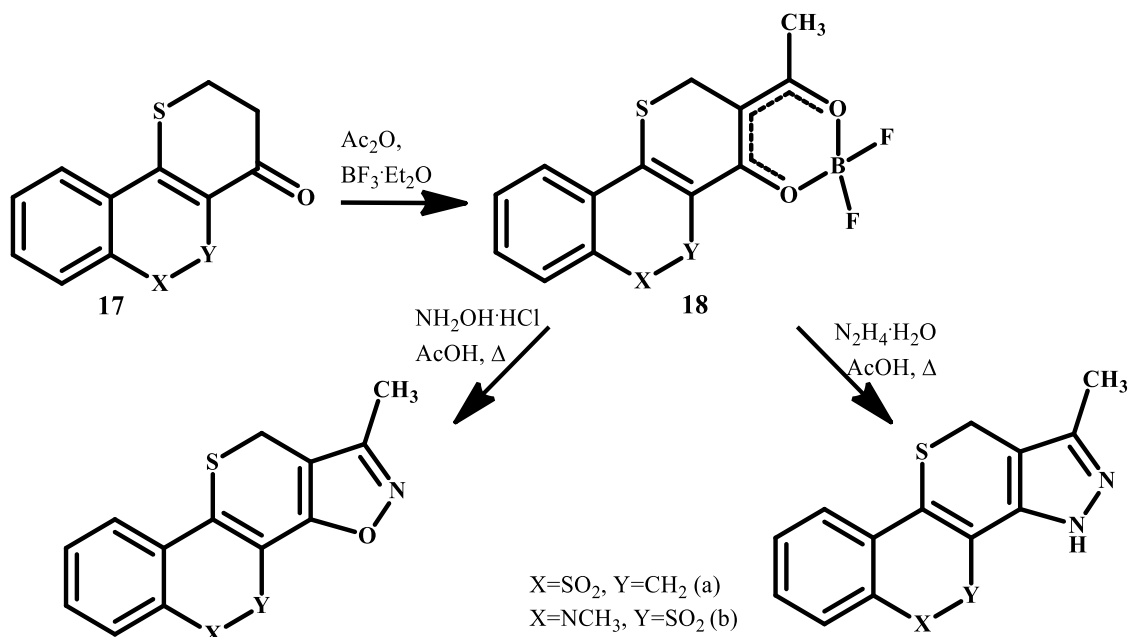


3.1.3. Реакции с N-нуклеофилами

Широко распространенным методом тонкого органического синтеза является рециклизация гетероциклических соединений под действием азотсодержащих нуклеофильных реагентов, позволяющим переходить от одного класса гетероциклов к другому [46,47]. Борные комплексы можно также рассматривать как своего рода гетероциклические системы, следовательно, стоит уделить внимание некоторым их превращениям под действием азотсодержащих нуклеофилов.

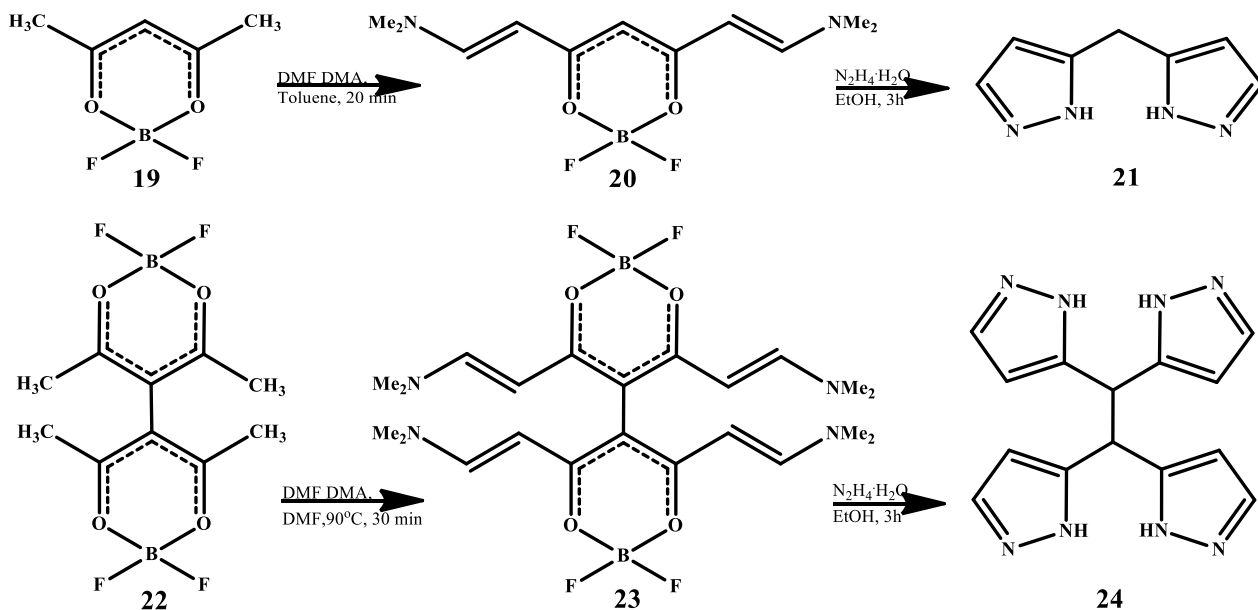
Обнаружено [48,49], что при ацилировании уксусным ангидридом кетонов **17** в присутствии эфирата BF₃ в качестве интермедиатов выделены комплексы **18**, действуя на которые в кипящей уксусной кислоте гидразином или гидроксиламином, можно получить соответственно пиразольную и изоксазольную системы (Схема 10).

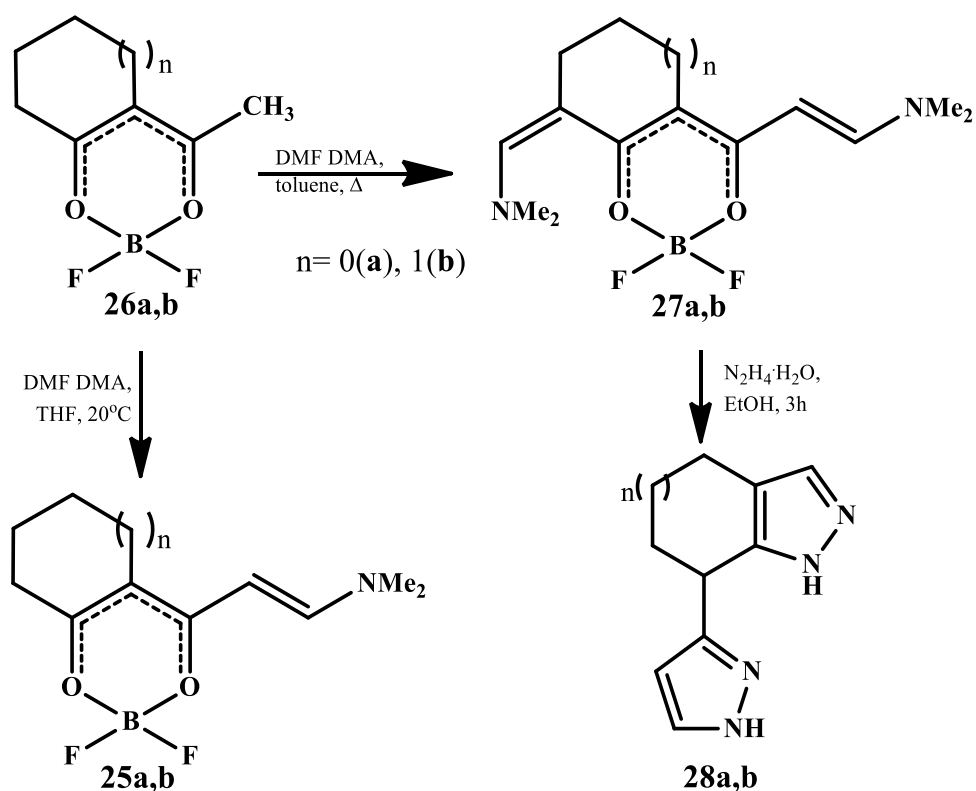
Схема 10 Получение изоксазольного и пиразольного производного из дифторборного комплекса **18**



В работах показано [50,51], что при действии гидразингидрата на дифторборные комплексы, имеющие диметиламиновинильные фрагменты при хелатном кольце **20, 24, 27a,b**, образуются соответствующие пиразолы **21, 24, 28a,b** (Схема 11).

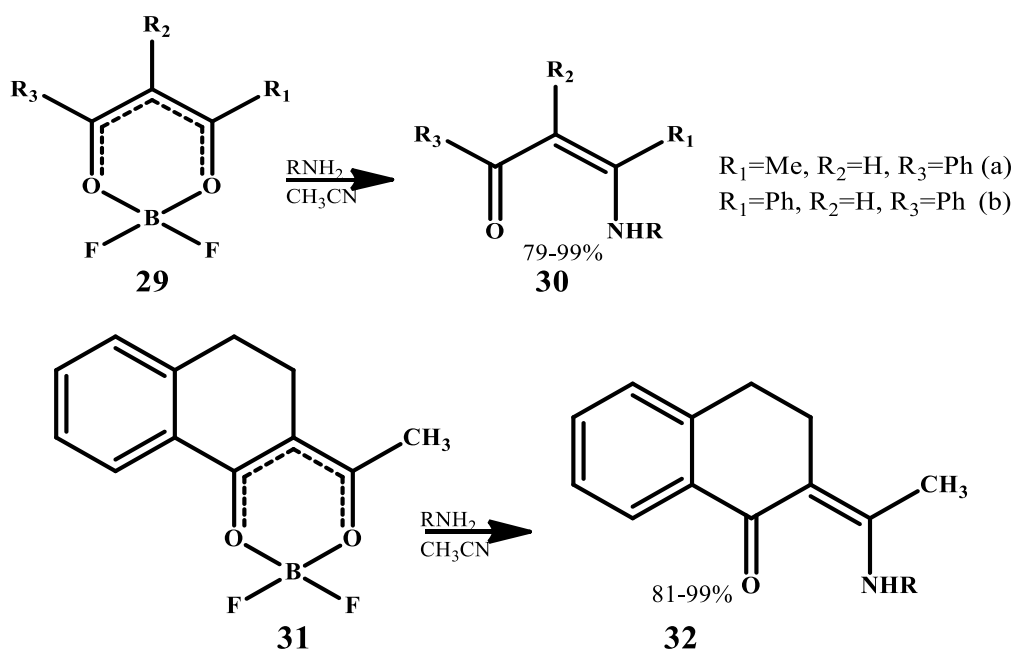
Схема 11 Реакции дифторборных комплексов **20, 24, 27a,b** с гидразингидратом

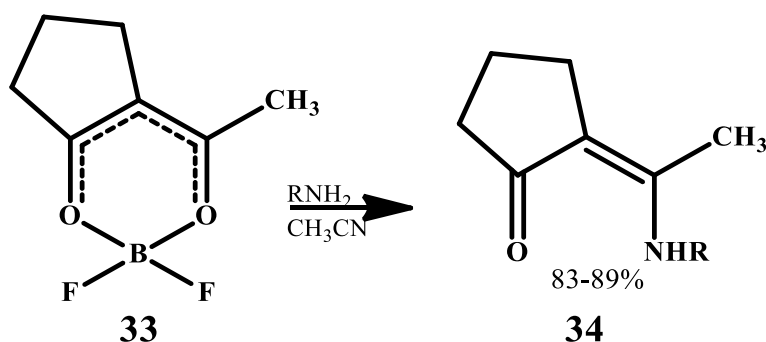




Известно, что в результате реакции несимметричных β -дикетонов с первичными аминами образуется смесь изомерных енаминов, с разделением которой имеются определённые трудности. Но использование дифторборных комплексов тех же β -дикетонов [52] **29**, **31**, **33**, дает возможность проводить региоселективный синтез соответствующих енаминов **30**, **32**, **34** (Схема 12).

Схема 12 Региоселективный синтез енаминов **30**, **32**, **34** через образование дифторборных комплексов

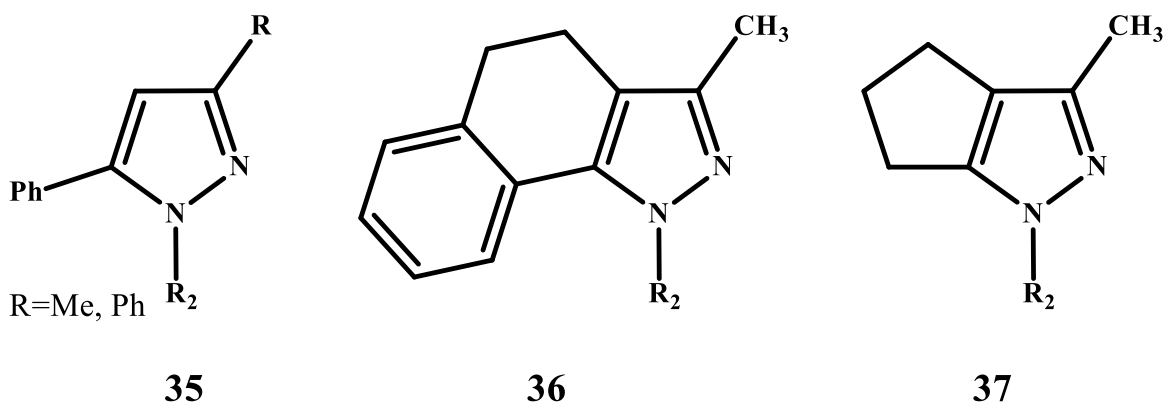




С выходами продуктов близкими к количественным, реакция идет в течение 0.25-1.5 ч при комнатной температуре. В качестве нуклеофильных реагентов были использованы аммиак, метиламин, изопропиламин, цистеамин, 3-пиколиламин и 3-амино-2,2-диметилэтанол.

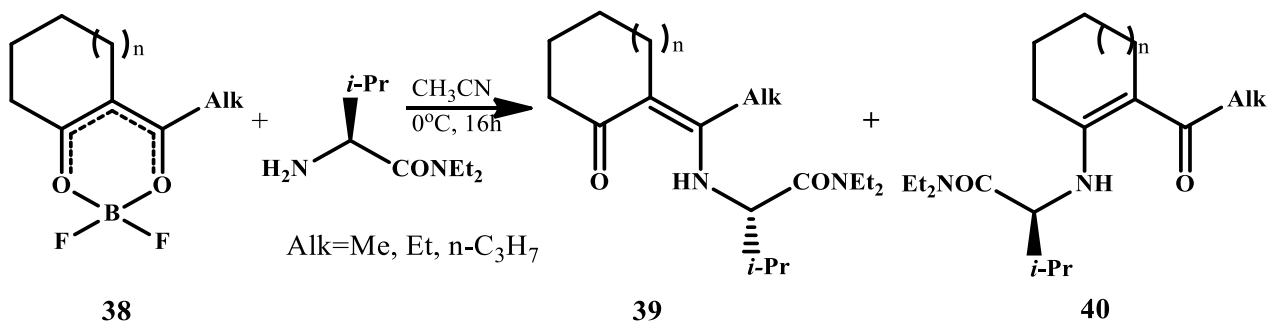
Комплексы **29**, **31** и **33** вступают в реакцию с бинуклеофильными реагентами, такими как метил- и фенилгидразин также региоселективно, давая содержащие пиразольный фрагмент соединения **35**, **36** и **37** (Рис. 4).

Рисунок 4 Производные комплексов в реакциях с бинуклеофилами



На примере реакции дифторборных комплексов α -ацетилциклоалканонов **38** с диэтиламидом L-валина было отмечено [37,53], что при взаимодействии с борными комплексами региоселективность и выход соответствующих енаминов зависит от размера цикла в исходных дикетонах (Схема 13).

Схема 13 Региоселективный синтез енаминонов 39 и 40

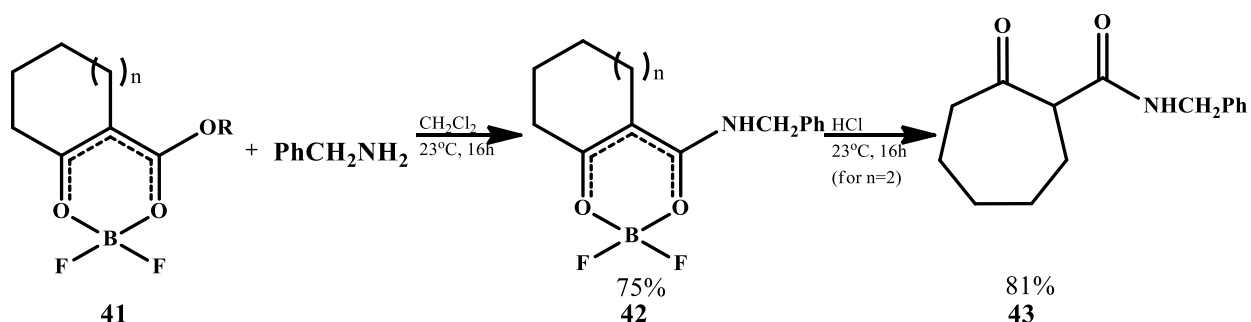


Для Alk=Me:

n	Выход, %	Соотношение 39:40
0	93	100:0
1	87	97:3
2	66	70:30

Образование хелатов бора с β-кетоэфирами приводит к активированию эфирного карбонила по отношению к атаке нуклеофильных реагентов [37]. Таким образом, взаимодействие комплексов **41** с бензиламином протекает с сохранением хелатного цикла и образованием дифторборных комплексов, соответствующих β-кетоамидов **42**, превращающихся в свободные лиганды **43** под действием соляной кислоты.

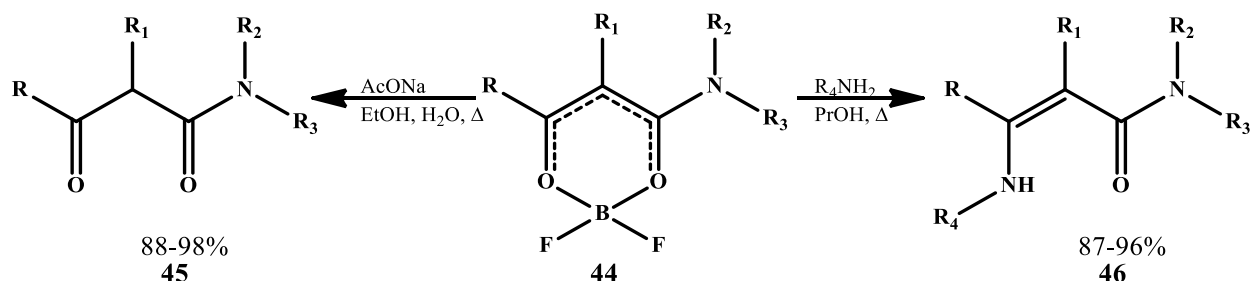
Схема 14 Схема превращения комплексов **41** через образование дифторборных комплексов в свободные лиганды **43**



В превращениях такого типа, кроме бензиламина, в качестве нуклеофилов могут применяться первичные и вторичные амины различного строения [54,55]. Полученные дифторборные комплексы β-кетоамидов **45** гидролизуются до свободных β-кетоамидов под действием ацетата натрия в водном этаноле или

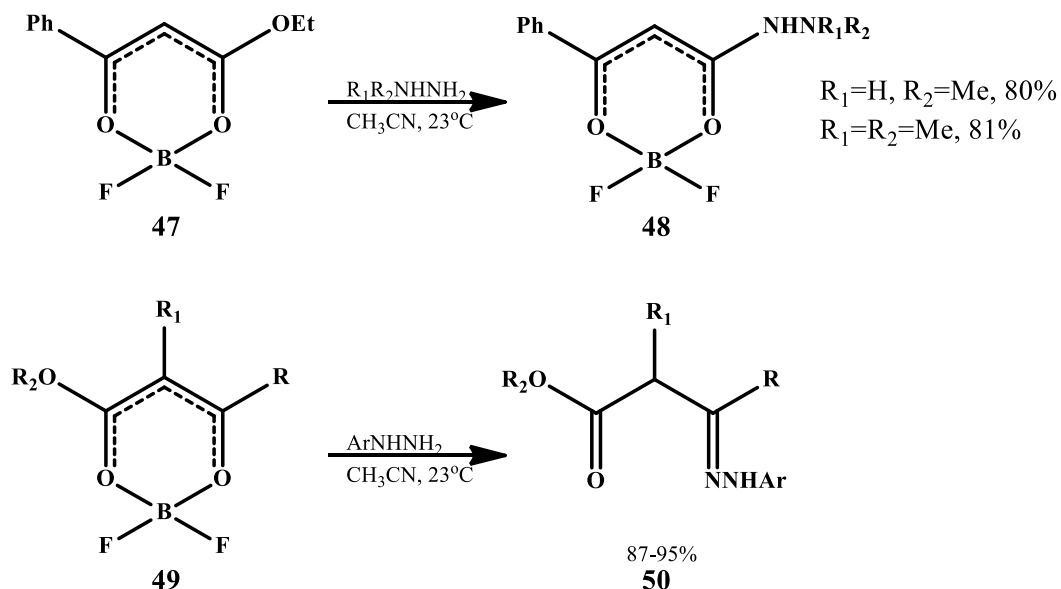
используются для хемоселективного замещения β -карбонильной группы различными аминами. Последняя реакция протекает в пропаноле при нагревании реагентов в запаянной ампуле при 130°C (Схема 15).

Схема 15 Хемоселективное замещение β -карбонильной группы кетоамидов



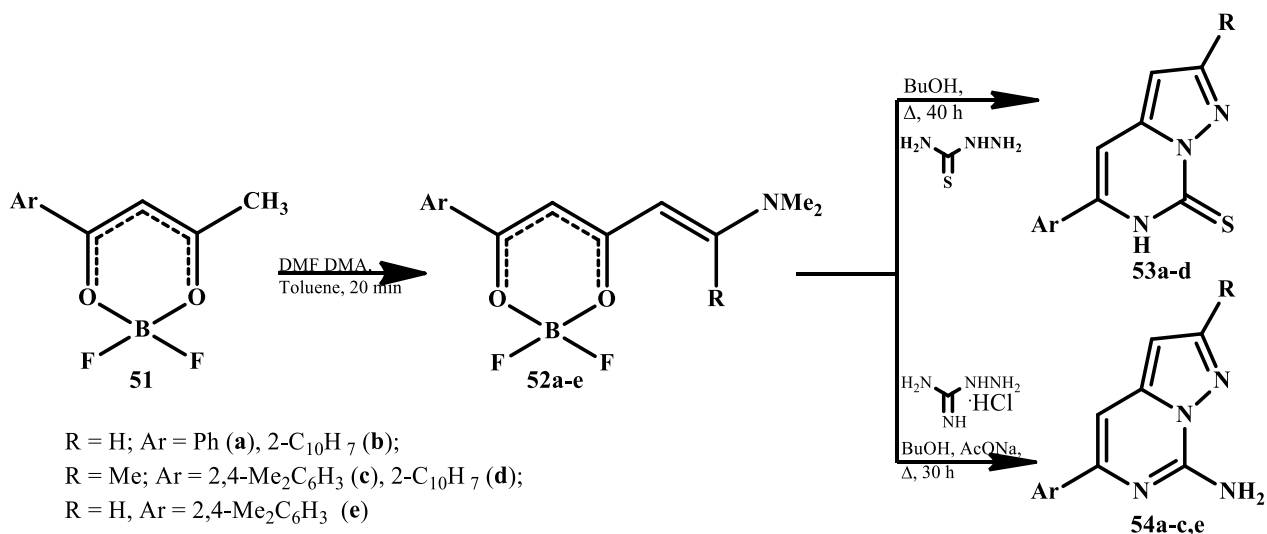
Алкилгидразины реагируют аналогично аминам с дифторборными комплексами β -кетозэфиров **47**, с образованием комплексов соответствующих β -кетогидразидов **48**. Напротив, в реакциях комплексов **49** с арилгидразинами происходит разрушение хелатного цикла с образованием соответствующих гидразонов **50** (Схема 16).

Схема 16 Различия в реакциях комплексов с алкил- и арилгидразинами



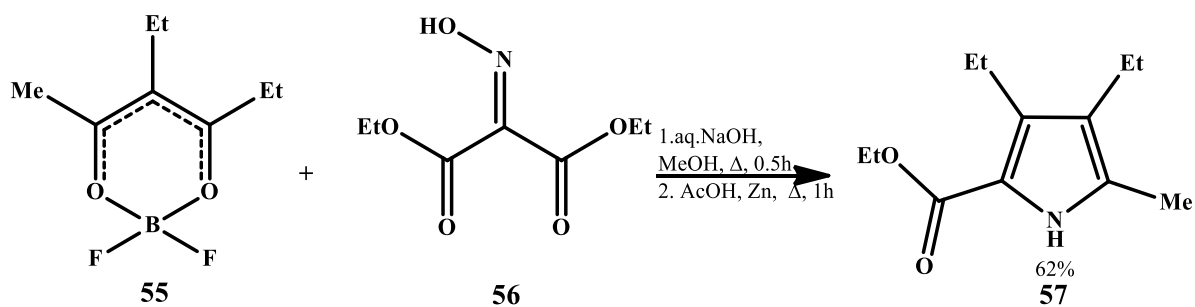
Так, комплексы **52a-e**, включающие диметиламиновинильную группу, могут вступать в реакции с такими бинулеофилами, как тиосемикарбазиды и гуанидины, давая соответствующие пиразолопиримидины **53a-d** и **54a-c,e** (Схема 17). [56]

Схема 17 Взаимодействие дифторборных комплексов **52a-e** с тиосемикарбазидами и гуанидинами



Интересный случай применения дифторборного комплекса **55** на ключевой стадии синтеза производных гемирубина, аналогов природного соединения - билирубина, предложенный в работе [57], следует, как мы считаем, относить к реакции самого свободного лиганда, который, очевидно, получается при кипячении комплекса в течение 30 мин. с водно-спиртовым раствором щёлочи, вступая после этого в реакцию Кнорра с оксимом диэтилмалоната **56** с образованием пиррола **57** (Схема 18).

Схема 18 Применение дифторборного комплекса **55** в синтезе производных гемирубина



Из вышеизложенного можно сделать вывод, что использование β -дикетонов в виде дифторборных комплексов существенно расширяет их синтетические возможности как с классическими, так и с нестандартными нуклеофилами. Так, органический синтез через образование дифторборных комплексов β -дикетонов может быть хемо- и региоселективным, в сравнении с

аналогичными реакциями свободных лигандов.

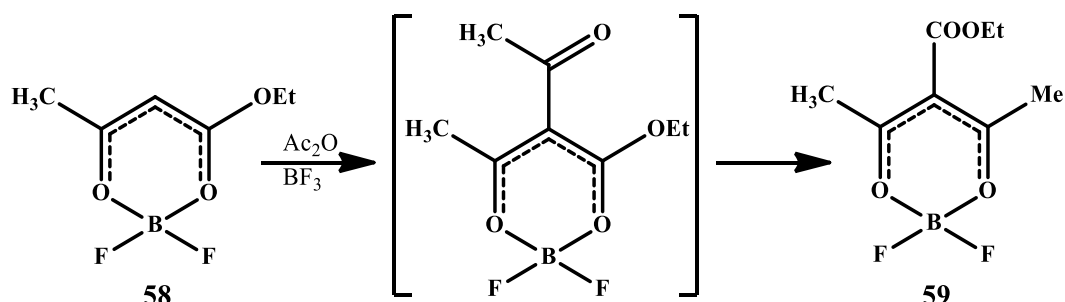
3.2. Реакции с электрофильными реагентами

3.2.1. Реакции по эндоциклическим реакционным центрам

Одним из весомых химических свойств дифторборных комплексов β -дикетонов является их способность вступать в реакции электрофильного замещения.

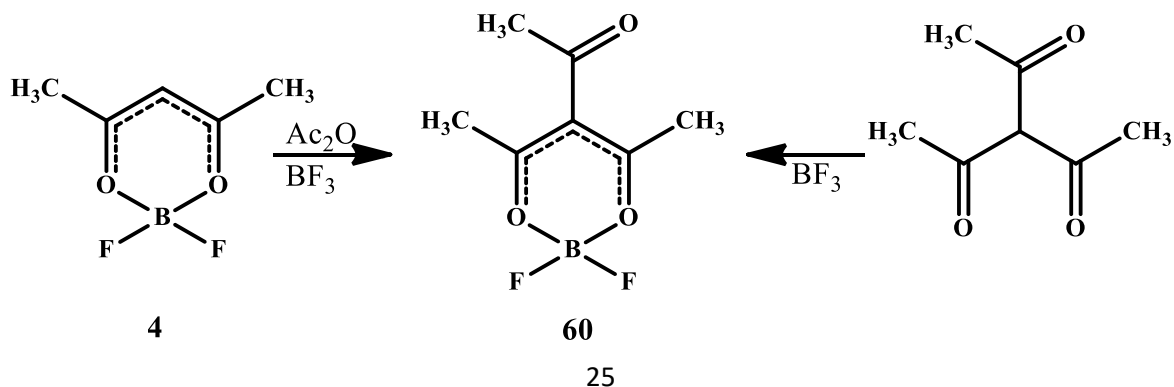
Ацилирование дифторборных комплексов ацетоуксусного эфира и ацетилацетона протекает по положению 3. Стоит отметить, что в ряде случаев наблюдается реорганизация хелатирующего лиганда с образованием более устойчивого комплекса в ходе реакции. Так [58], при ацилировании комплекса **58** замещение протона эндоциклической СН-группы на ацетильную происходит одновременно с перегруппировкой, образуя хелат **59** (Схема 19).

Схема 19 Ацилирование дифторборного комплекса ацетоуксусного эфира



В подобных условиях [25] получен ДФБК **60**, сходный по температуре плавления с веществом, полученным при взаимодействии триацетилметана с BF_3 (Схема 20).

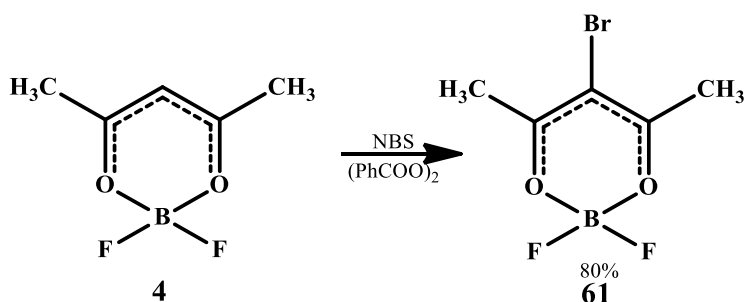
Схема 20 Два пути синтеза дифторборного комплекса триацетилметана **60**



Однако, реакционная способность дифторборного комплекса бензоилацетона **29a**, по сравнению с аналогичным комплексом ацетилацетона **4**, в реакциях с электрофильными реагентами, судя по всему, значительно снижена. Отмечена [59] неудачная попытка бензоилирования ДФБК бензоилацетона **29a** бензоилхлоридом в присутствии эфирата BF_3 . Даже после нагревания реакционной смеси в течение 6.5 ч при 100 °С был выделен лишь исходный хелат с выходом 47%. Попытки нитрования указанного комплекса нитратом меди в уксусном ангидриде не привели к успеху, а использование более жёсткого нитрующего агента - смеси серной и азотной кислот - привело к разложению хелата.

Для дифторборного комплекса ацетилацетона **4** под действием N-бромсукцинимид (NBS) бромирование идёт в положение 3, в присутствии перекиси бензоила [27], образуя соответствующее 3-бром-производное **61** (Схема 21).

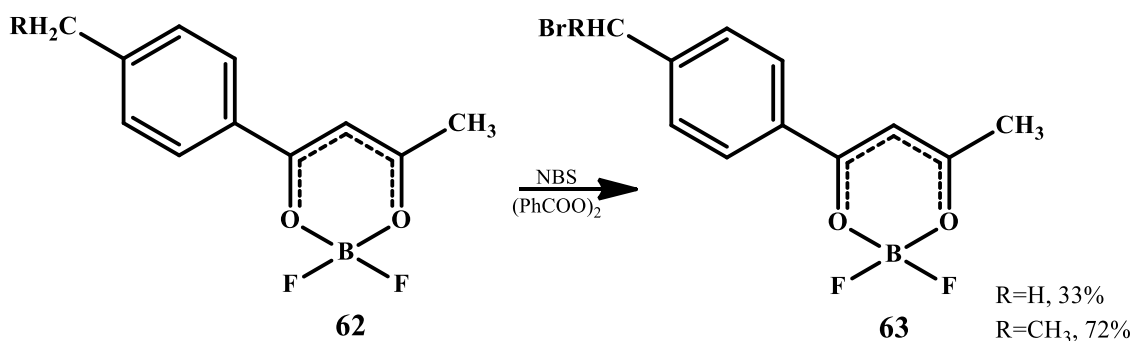
Схема 21 Бромирование дифторборного комплекса ацетилацетона



В работе [58] более подробно исследована реакция бромирования $(\text{acac})\text{BF}_2$ **4**. Установлено, что при использовании NBS вместо Br_2 , выход продукта повышается в 2 раза, а увеличение выхода продукта реакции ещё в 2-2.5 раза происходит при введении источника свободных радикалов перекиси бензоила, при этом время реакции сокращается в 3.5 раза. Данные результаты свидетельствуют о том, что реакция бромирования протекает по радикальному механизму. Подобным образом происходит взаимодействие **4** с N-йодфталимидом, но при попытке выделения продукта реакции (образование которого зафиксировано методом ТСХ) смесь осмолялась. Эти данные дают

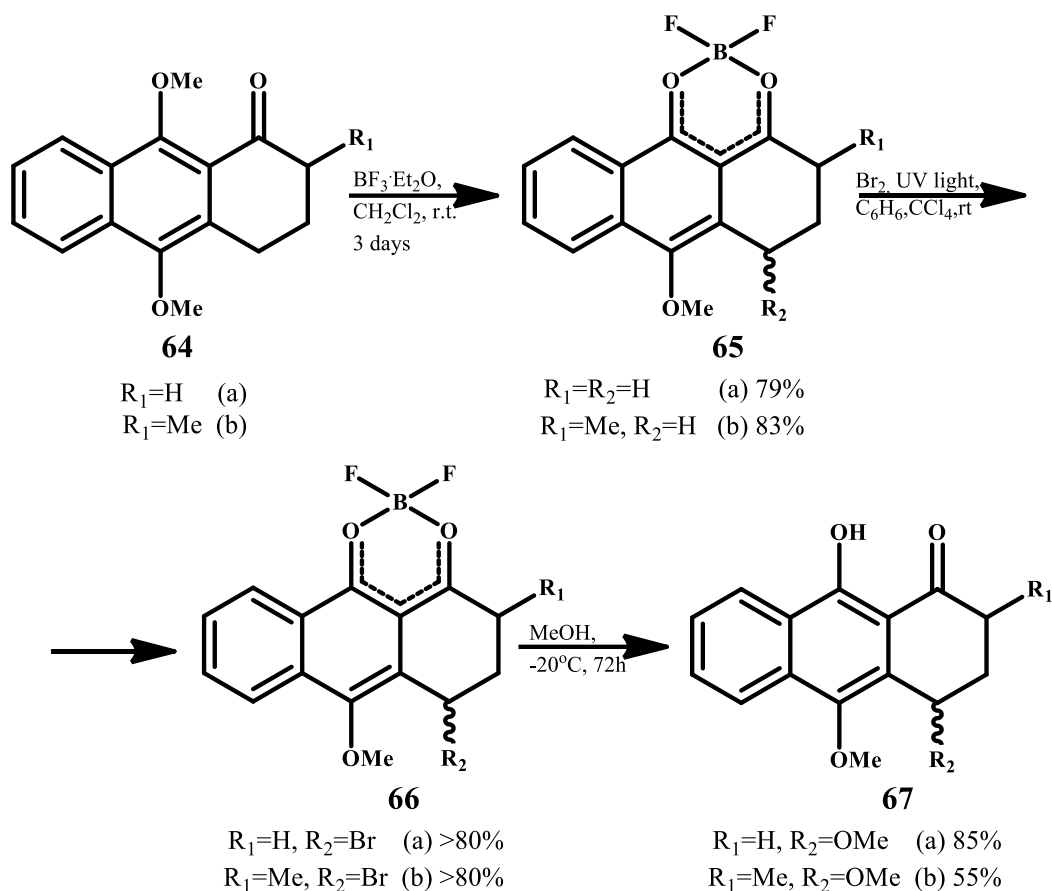
основание для установления зависимости устойчивости галогензамещённых ацетилацетонатов дифторида бора, которая уменьшается в ряду $Cl > Br > I$. Так, хлорацетилацетонат может в течение месяца храниться без разложения при комнатной температуре, бромацетилацетонат - несколько дней, а йодацетилацетонат разлагается при получении. При замене на фенильную одной метильной группы время реакции возрастает в 10 раз, а при замене двух метильных групп на фенильные - продукт реакции фиксируется только в следовых количествах методом ТСХ. В дополнение следует отметить, что бромирование дифторборных комплексов *p*-алкиламещённого ароилацетона **62** NBS происходит не в положение 3 хелата [60], а исключительно по алкильной группе (Схема 22).

Схема 22 Бромирование дифторборных комплексов *p*-алкиламещённого ароилацетона



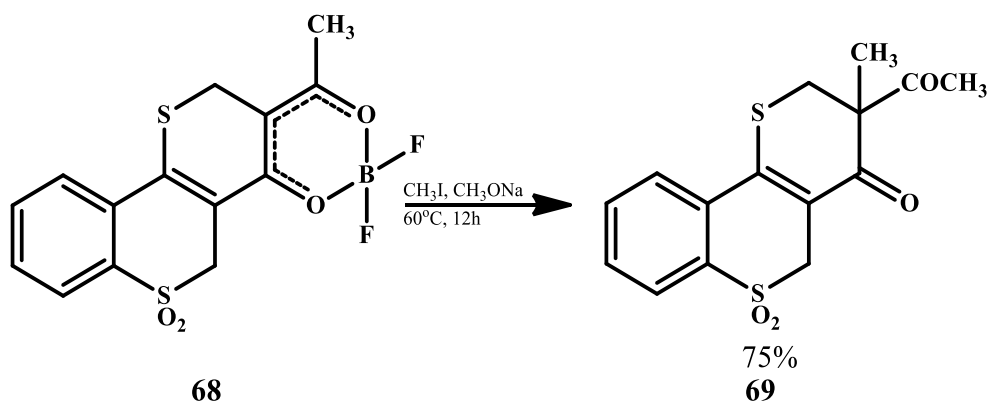
В ряде работ [61-63] использование дифторборных комплексов β-дикарбонильных соединений позволяет осуществить региоселективный синтез ряда замещённых антрахинонов. Например, авторами [61] описана методика фотохимического региоселективного бромирования в бензильном положении через образование дифторборных комплексов конденсированных тетралонов с соответствующей функциональностью. Бромирование комплексов **65** осуществлялось под действием ультрафиолетового излучения в смеси бензола и четыреххлористого углерода при комнатной температуре. Полученные соответствующие продукты бромирования **66** без выделения подвергались обработке метанолом в течение 72 ч при -20°C давая прекурсоры антрахиноновых производных **67** (Схема 23).

Схема 23 Фотохимическое региоселективное бромирование через образование дифторборных комплексов



В литературе описан ещё один пример реакции дифторборных комплексов β -дикетонов с электрофильными реагентами: алкилирование метилйодидом в присутствии метилата натрия при $60^\circ C$ комплекса **68** (Схема 24). Тем не менее, в такой основной среде, судя по всему, в первую очередь происходит разрушение хелата, и в реакцию вступает уже свободный лиганд [48].

Схема 24 Алкилирование метилйодидом

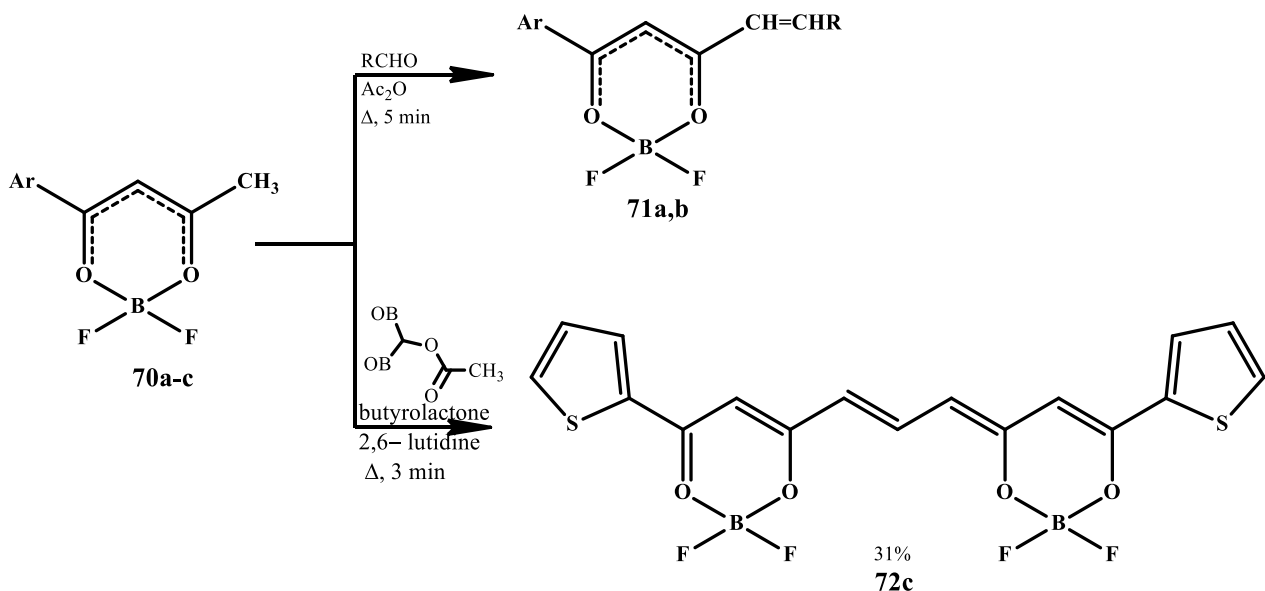


3.2.2. Реакции по экзоциклическим реакционным центрам

Внимание исследователей в последнее время всё больше привлекают реакции с участием экзоциклической метильной (метиленовой) группы, связанной непосредственно с хелатным кольцом. Ранее это были, в основном, реакции конденсации с различными формильными производными, дающие в результате яркоокрашенные продукты, интерес к которым объясняется, преимущественно их спектрально-люминесцентными свойствами [64].

Первый наглядный пример такой конденсации был описан в 1971 г. в американском патенте [65]. При кратковременном нагревании дифторборных комплексов ароилацетонов **70** в уксусном ангидриде с ароматическими и гетероароматическими альдегидами происходит образование винил производных **71** с хорошими выходами. В более жёстких условиях протекает реакция комплекса **70c** с диэтоксиметилацетатом и приводит к продукту **72c** (Схема 25).

Схема 25 Реакции по метильной группе дифторборных комплексов ароилацетонов

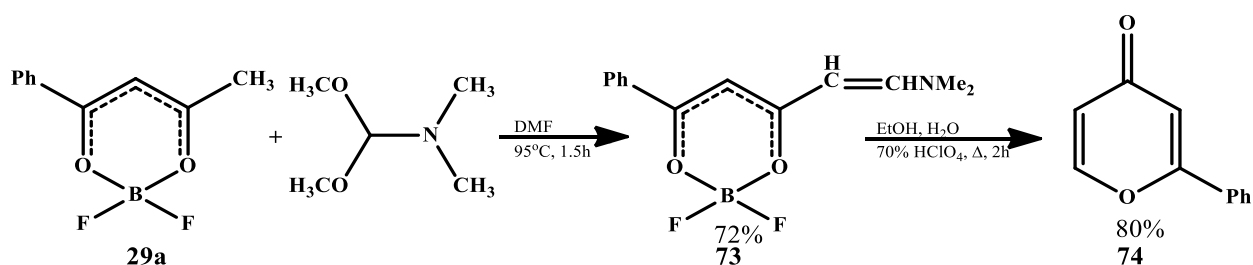


№	Ar	R	Выход, %
71a	Ph	(Me) ₂ NC ₆ H ₄	70
71b	4-NO ₂ C ₆ H ₄	N-метил-2-фенилиндол-3-ил	57
72c	Тиофен-1 -ил		31

В реакциях конденсации по экзоциклическим атомам хелатного кольца используются такие реагенты, как О-метиллактамы [66], ароматические альдегиды [67], коричная кислота [68].

Аналогично альдегидам, в реакции с дифторборными комплексами бензоилацетона **29a** могут быть использованы и ацетали амидов в качестве электрофилов, что показано Рейнольдсом и Ван-Алланом [69-71] на примере схемы синтеза 2-фенилпиран-4-она **74** (Схема 26). Позже в работах Морриса и соавт. на основе этой методологии были расширены синтетические возможности для получения ряда 2-аминохромонов через образование дифторборных комплексов β-дикетонатов [72,73].

Схема 26 Синтез 2-фенилпиран-4-она **74**

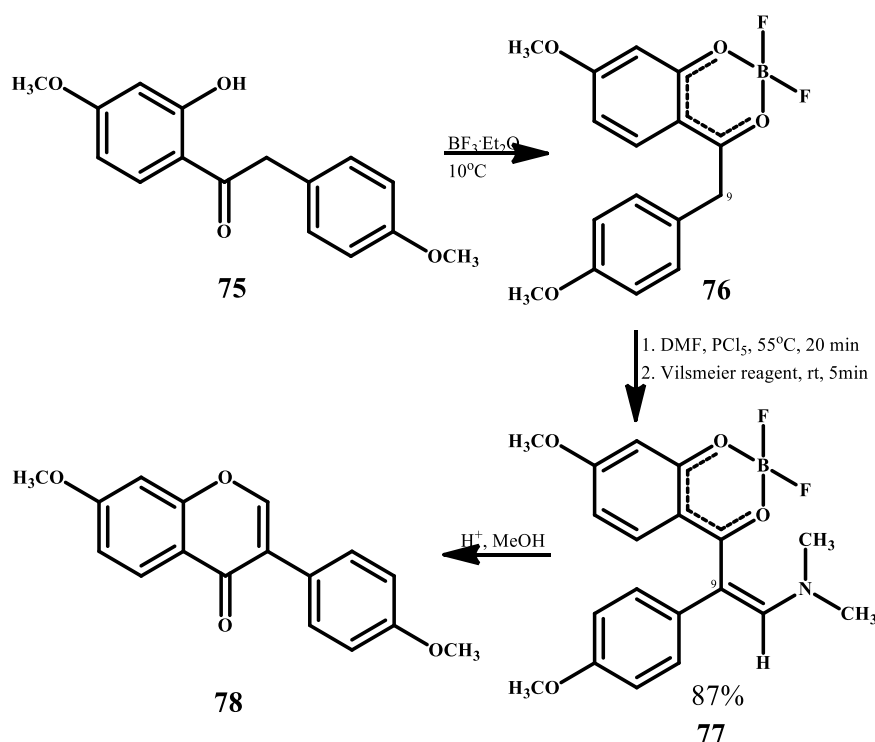


Применение хелатной методологии для синтеза соединений, включающих в структуру пирановые и пираноновые фрагменты, продолжает оставаться актуальным для исследователей в ряде публикаций [67,68,74].

Введение дифторборного фрагмента в структуру органических лигандов активирует не только свободную метильную группу у хелатного кольца, но и метиленовую группу, связанную с комплексом. Так, в работе [75] сообщается об электрофильном присоединении диметиламиновинильного заместителя по СН₂ группе у хелатного кольца в процессе синтеза изофлавонов. Однако, из ряда проведенных экспериментов выделить и охарактеризовать удалось только в одном случае, что связано с нестабильностью большинства из образующихся комплексов. Так, комплекс **77** был образован в две стадии из 1-(2-гидрокси-4-метоксифенил)-2-(4-метоксифенил)этанона **75**, который можно рассматривать в качестве аналога β-дикетона, без выделения промежуточного продукта **76**,

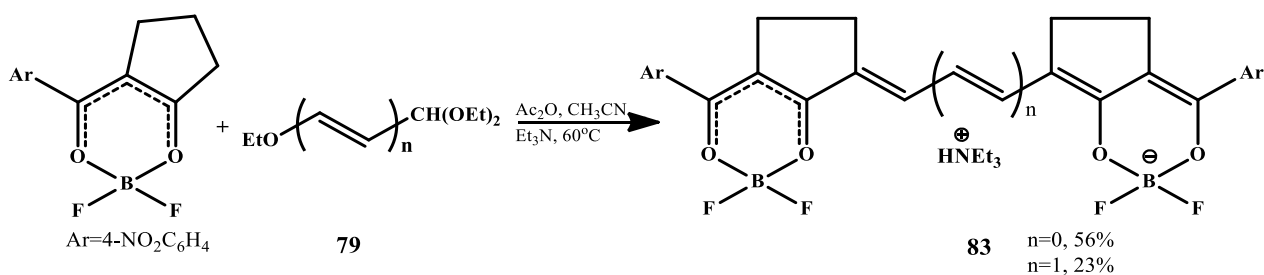
при последовательной обработке эфиром трехфтористого бора, и дальнейшей атакой электрофильным реагентом Вильсмейера по положению 9 (Схема 27). По мнению авторов, образование комплексов 66 и 77 является ключевым этапом в синтезе изофлавонов, что подтверждается их исследованием возможности образования конечных продуктов без использования борилирующих агентов.

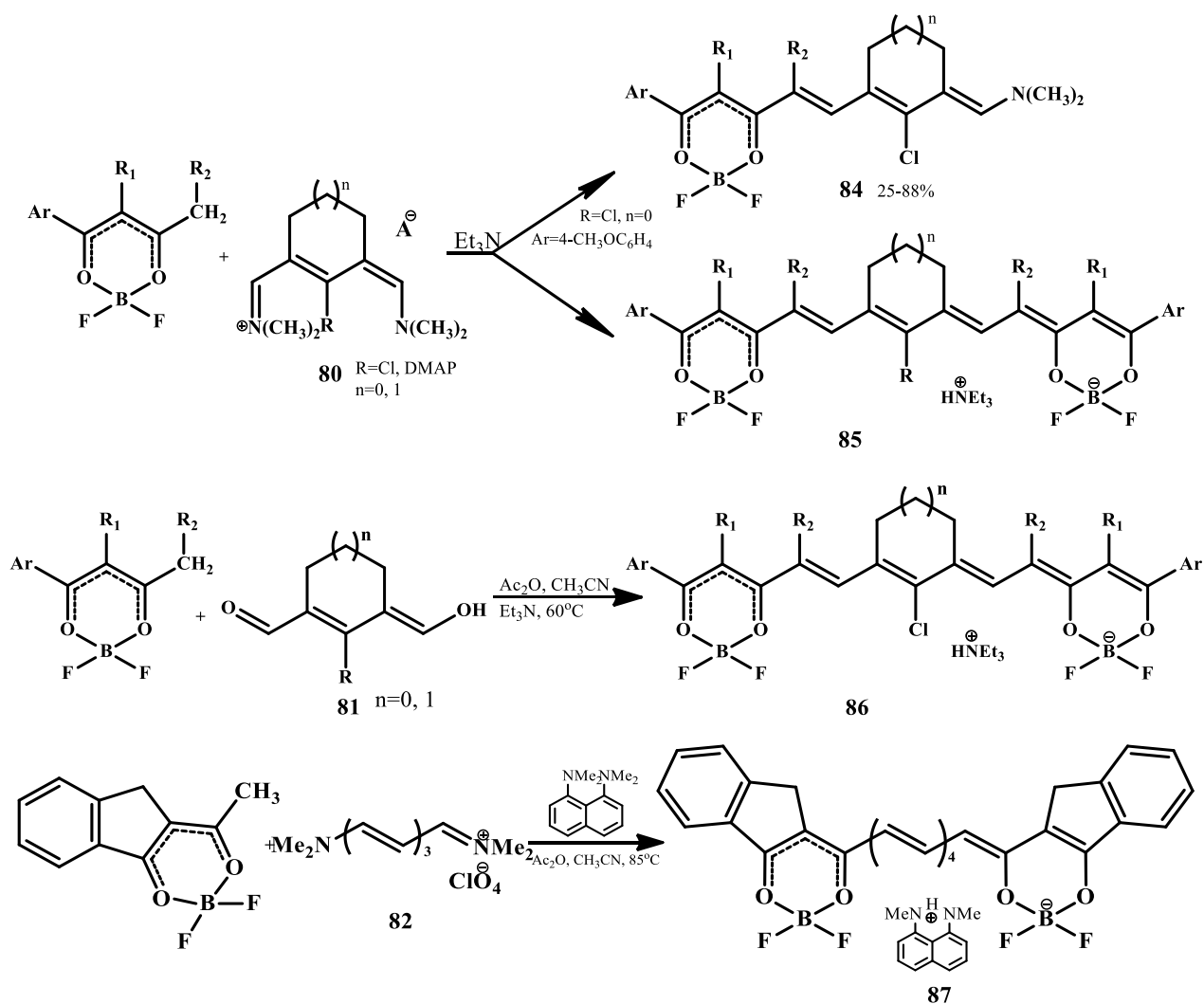
Схема 27 Синтез изофлавона через образование дифторборного комплекса



Использование в качестве электрофилов различных соединений **79-82**, имеющих два реакционных центра, дает возможность получать полиметиленовые красители **83-87** [76-80] (Схема 28).

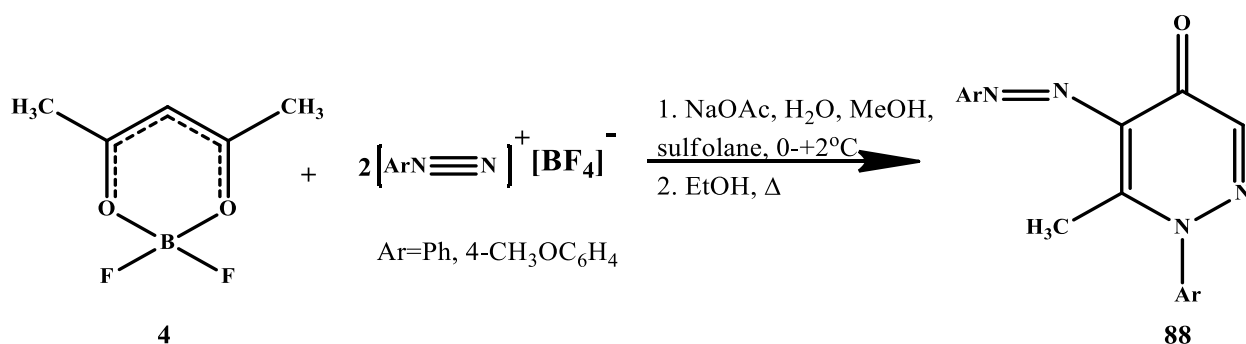
Схема 28 Взаимодействие дифторборных комплексов с реагентами, имеющими два реакционных центра





Дороховым и Гордеевым [81] был представлен метод синтеза новых производных пиридазин-4-она **88**, основанный на реакции азосочетания дифторборного комплекса ацетилаcetона **4** с тетрафторборатами арилдиазония (Схема 29).

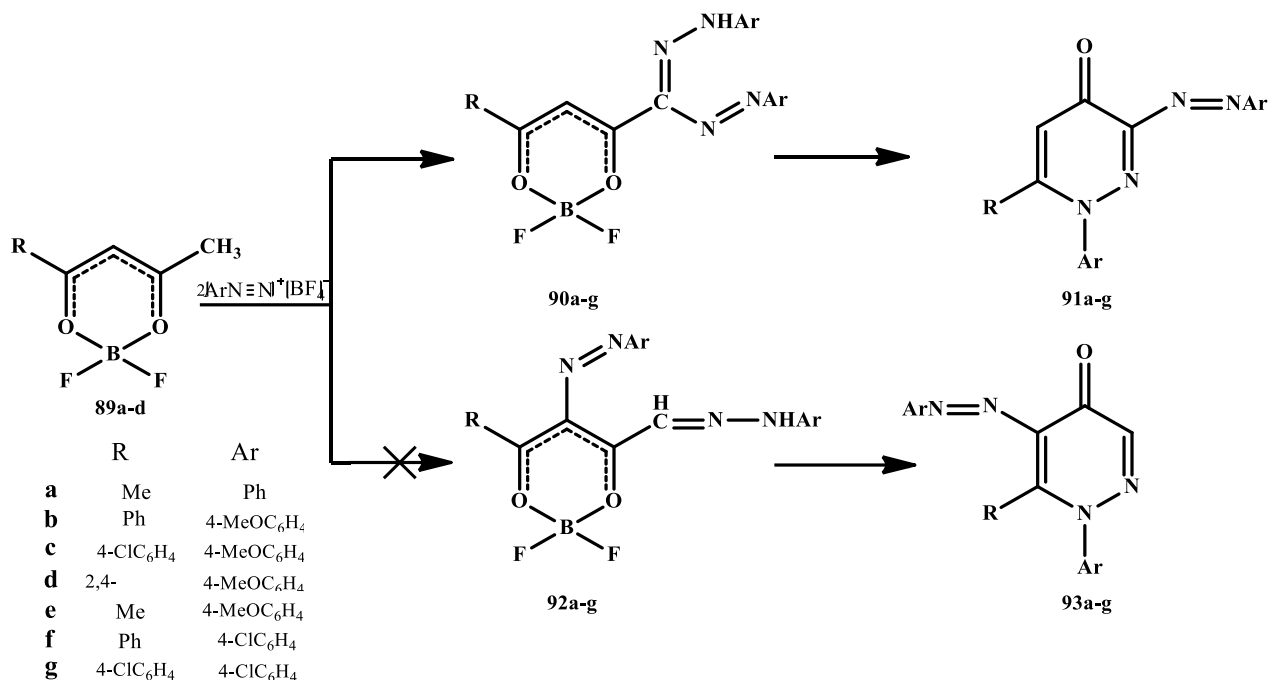
Схема 29 Синтез производных пиридазин-4-она



Детальное рассмотрение этой реакции показало, что процесс протекает через образование промежуточных дифторборных комплексов **90a-g**, молекулы

которых включают в себя формазановый фрагмент (Схема 30). При этом конечными продуктами являются, в действительности, 3-арилазо-1*H*-пиридазин-4-оны **91a-g**, а не их 5-арилазо-изомеры **93a-g** [20].

Схема 30 Два пути реакции дифторборных комплексов с тетраборатами арилдиазония



В результате образования хелатного кольца в дифторборных комплексах β -дикетонных активизируются как эндоциклические, так и экзоциклические реакционные центры, действуя на которые электрофильными реагентами, можно расширить синтетические возможности исходных β -дикетонных.

Заключение

Таким образом, хелатная методология может применяться для синтеза новых структур, содержащих гетероциклические фрагменты из легкодоступных β -дикетонов и их аналогов, особенно в случаях, когда подобные превращения сложно совершить без участия бора. В связи с тем, что в последние годы растет интерес к синтезу через образование дифторборных потенциал комплексов, очевидно, что возможности химических превращений с участием дифторборных хелатов далеко не исчерпаны.

В дополнение, немаловажными факторами в пользу использования в органическом синтезе преобразования β -дикетонов в дифторборные комплексы, является возможность проведения хемо- и региоселективного синтеза в соответствии с поставленными задачами, а также удобство работы непосредственно с самими дифторборными комплексами β -дикетонов, связанное с их устойчивостью и стабильностью.

Нужно отметить, что в литературе имеется только один пример получения дифторборного комплекса стероида [24]. Большой синтетический потенциал использования дифторборных комплексов в хелатной методологии для введения гетероциклических заместителей в стероидные системы ранее не использовался.

ГЛАВА 2. Обсуждение результатов

1. Синтез гетероциклических производных с использованием методологии хелатного синтеза.

1.1. Синтез бипиразолов

Ряд структур небольших молекул, включающих фрагменты пиразола или 1-арилпиразола, проявляет широкий спектр сельскохозяйственной и фармацевтической активности [82-86]. Кроме того, некоторые пиразолы нашли применение в супрамолекулярной химии, химии полимеров, а также координационной химии [87], в пищевой промышленности, а также в качестве косметических красителей и УФ-стабилизаторов, в то же время отдельные производные пиразолов обладают свойствами жидких кристаллов [88,89]. За последние два-три десятилетия особую популярность приобрели соединения, содержащие два и более пиразольных фрагмента, поскольку они служили основой для различных металлокомплексов, в том числе многоядерных. Среди них поли(пиразол-1-ил)алканы [90,91], бис(пиразол-4-ил)метан [92], поли(пиразол-1-ил)бораты [93], ди- и три(пиразол-1-илметил)амины [94], поли(пиразол-1-илметил)-бензолы [95], 2,6-ди(пиразол-1-ил)пиримидин и 4,6-ди(пиразол-1-ил)пиримидин [96].

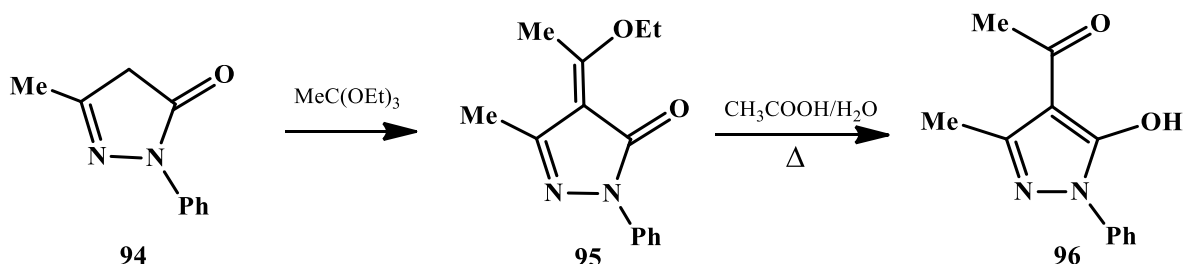
Ранее [55] сообщалось о новых лигандах, содержащих два пиразольных кольца, а именно 1-арил-2-(пиразол-3-ил)этаноназины. Синтез этих соединений включает конденсацию ацеталей амидов с метильной группой дифторборных хелатов ароилацетонов и последующую циклизацию продуктов, полученных под действием гидразина.

Для изучения способности дифторборных комплексов β -дикетонов вступать в реакции гетероциклизации, в качестве модельной структуры был выбран дифторборный комплекс 4-ацетил-5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразола **98**.

Пиразолон **96** был получен в соответствии с литературным методом [97] через реакцию фенилгидразина с ацетоуксусным эфиром. Затем путем известной реакции [98] соединения **94** и триэтилортоацетата с последующим

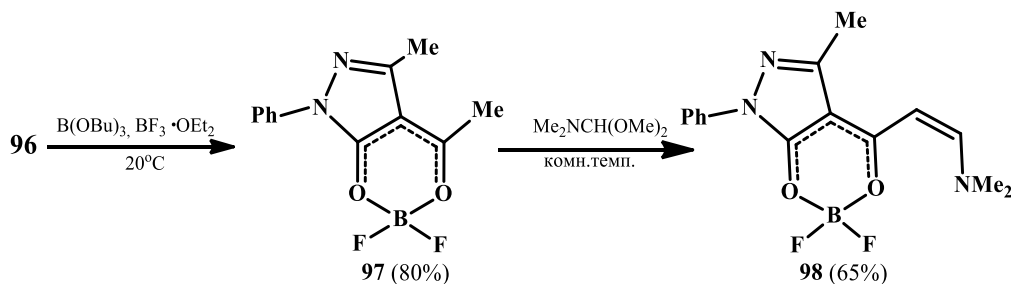
ацидолизом эфира **95** уксусной кислотой был выделен исходный аналог β-дикетона — 4-ацетил-5-гидрокси-пиразол **96** [99] (Схема 31).

Схема 31 Синтез 4-ацетил-5-гидрокси-пиразола **96**



Дифторборный комплекс 4-ацетил-5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразола **97** образуется в мягких условиях (~20°C) под действием бутоксидифторборана, полученного *in situ* из эфирата трифторида бора и трибутилбората [100] на пиразол **96**. Оказалось, что конденсация диметилацетала диметилформамида (ДМА ДМФА) с комплексом **97** в тетрагидрофуране протекает при комнатной температуре (Схема 32), в реакции участвует только метильная группа хелатного кольца, с образованием дифторборного комплекса (*E*)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она **98**. Следует отметить, что не наблюдалось взаимодействия исходного пиразола **96** с ДМА ДМФА даже при кипячении в ТГФ или толуоле, а в относительно жестких условиях (кипячение в ксилоле) происходило осмоление реакционной смеси, из которой выделить какие-либо продукты реакции оказалось невозможным.

Схема 32 Синтез дифторборных комплексов **97** и **98**

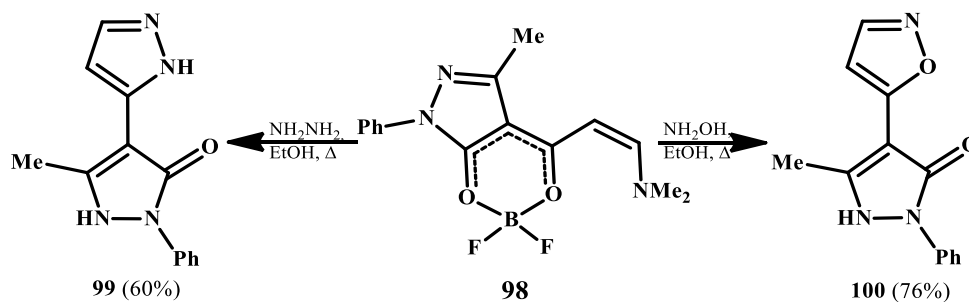


Комплексы **97** и **98** были выделены с выходом 80 и 65% соответственно. Это белые (**97**) и оранжевые (**98**) кристаллические соединения, стабильные на

воздухе. В спектрах ЯМР ^{11}B комплексов **97** и **98** наблюдаются сигналы в области четырехкоординированного атома бора. В спектре ЯМР ^1H комплекса **97** (в CDCl_3) наблюдаются два синглета для протонов метильных групп при δ 2.52 м.д. и δ 2.67 м.д. Спектр ЯМР ^1H хелата **98** (в $\text{DMCO-}d_6$) характеризуется одним набором сигналов с синглетами для протонов группы Me_2N при δ 3.21 м.д. и группы Me при δ 3.3 м.д. Константа связи дублетов для протонов при двойной связи диметиламиновинильной группы соединения **98** (δ 5.53 м.д. и δ 8.38 м.д.) составляет ~ 9 Гц, что соответствует *E*-конфигурации этих енаминов.

При кипячении в этаноле хелата **98** как с гидразингидратом, так и с гидроксиламином, легко образуются бипиразол **99** и изоксазол-пиразолон **100** соответственно (Схема 33). Спектр ЯМР ^1H соединения **99** в $\text{DMCO-}d_6$ характеризуется наличием сигналов для протонов пиразольного кольца ($\delta \sim 6.5$ м.д. и $\delta \sim 7.6$ м.д.). В спектре ЯМР ^1H производного **100** (CDCl_3) сигналы для протонов изоксазольного кольца наблюдаются при $\delta \sim 6.5$ м.д. и $\delta \sim 8.1$ м.д.

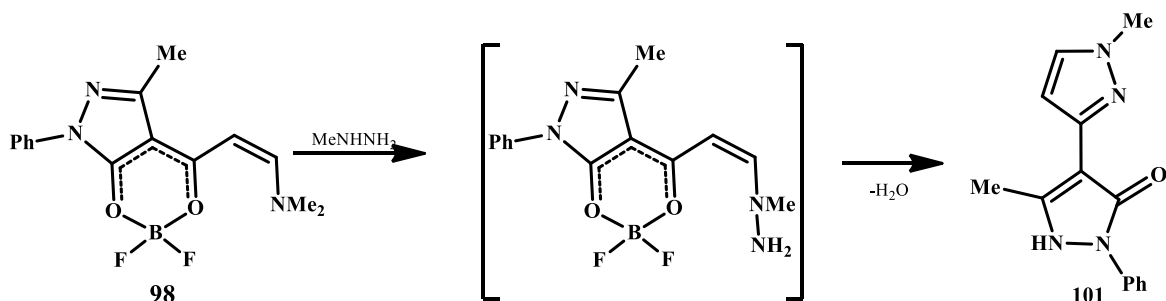
Схема 33 Синтез 5'-метил-2'-фенил-1*H*,2*H*-[3,4'-бипиразол]-3'(2'*H*)-она **99** и 4-(изоксазол-5-ил)-5-метил-2-фенил-1*H*-пиразол-3(2*H*)-она **100**



Метилгидразин вступает в реакцию с асимметричными β -дикарбонильными соединениями, в результате чего образуются два региоизомерных производных пиразола [101]. Таким образом, циклизация могла бы включать первоначальную замену группы Me_2N на MeNH метилгидразина с получением соединения **101** (Схема 34), которое является изомерным с пиразолом **102d**. Однако, реакция метилгидразина с комплексом

98 приводит к образованию (1-метилпиразол-5-ил)-замещенного пиразолона **102d** по схеме 35.

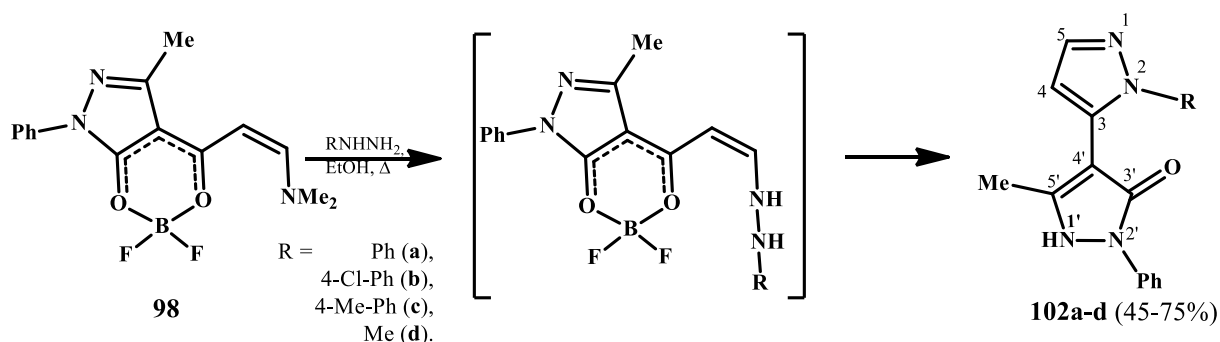
Схема 34 Синтез 1,5'-диметил-2'-фенил-1*H*,1'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'(2'*H*)-она **101**



Положение группы N-Me было подтверждено с помощью спектра ЯМР 2D ^1H - ^{13}C НМВС соединения **102d** в ДМСО- d_6 , в котором наблюдается корреляция между протонами N-Me и атомом углерода C-3, и отсутствует корреляция между протонами N-Me и атомом углерода C-5.

Дифторборный комплекс (*E*)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она **98** реагирует с одним эквивалентом арилгидразинов при кипячении в этаноле с образованием соответствующих 2-арил-5'-метил-2'-фенил-1',2'-дигидро-2*H*,3'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'-онов **102a-c** и выходом 53-75% (Схема 35).

Схема 35 Синтез 1-метил-2'-фенил-1*H*,1'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'(2'*H*)-онов **102a-d**



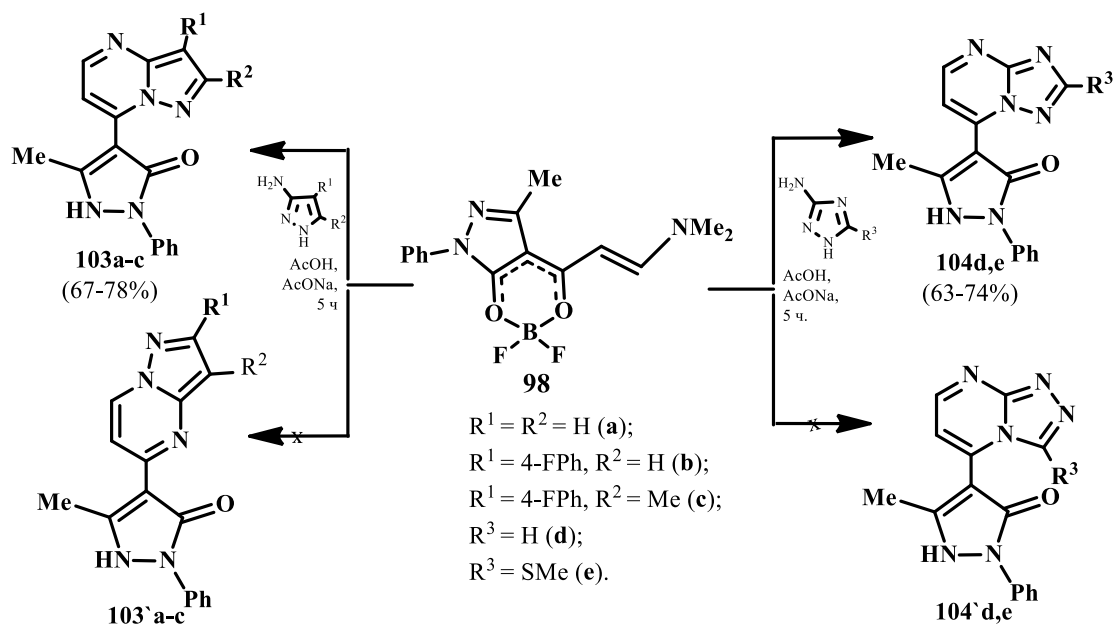
Начальной стадией процесса является замена группы Me_2N на группу NH_2 арилгидразинов. Следующий этап включает циклизацию с раскрытием хелатного кольца и деборированием. Таким образом, комплекс **98** подвергается региоселективному преобразованию в соответствии со схемой 35 с образованием пиразолонов **102a-c**, структура которых была подтверждена методом 2D ЯМР-спектроскопии. В спектре NOESY соединения **102b** наблюдаются перекрестные пики, обусловленные взаимодействием протонов метильной группы и орто-протонов арильной группы. Это означает, что арильный заместитель расположен на атоме N-2 образовавшегося пиразольного кольца. Ранее [55] было показано, что реакция фенилгидразина и дифторборного комплекса бензоилацетона, приводящая к образованию пиразольного кольца, протекает по той же схеме 35.

1.2. Синтез пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещённых производных 1-фенилпиразол-3-она

Следующим этапом было изучение взаимодействия комплекса **98** с производными 3-аминопиразола, 3-амино-1,2,4-триазола и 2-аминотиазолом. Было найдено, что реакции протекают при кипячении в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия с образованием соответствующих (пиразол-3-он-4-ил)-замещённых производных пиримидина **103a-c** и **104d,e**, выходы которых составляют 63-78% (Схема 36).

Соединения **103a-c** и **104d,e** – жёлтые порошки, растворимые в хлороформе, ДМФА, ДМСО, умеренно в эфире и нерастворимы в гексане. В спектрах ЯМР ^1H соединений **103a-c** и **104d,e** присутствуют сигналы пиразолонового цикла в областях δ 2.57-2.59 м.д. для Me-группы, δ 13.81-14.99 м.д. для NH и протонов фенила, а также дублеты протонов C-5 и C-6 конденсированного пиридинового кольца в области δ 8.49-8.75 м.д. и δ 6.74-7.25 м.д. соответственно.

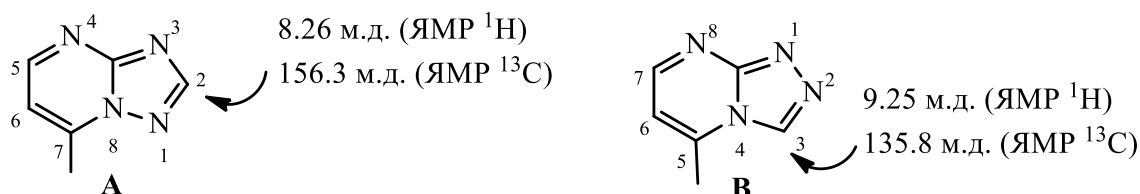
Схема 36 Синтез (пиразол-3-он-4-ил)-замещённых производных пириимидина **103a-c** и **104d-e**



Ранее было установлено [55], что при реакциях хелата **98** с гидразинами первоначально происходит замещение диметиламиногруппы на аминогруппу последних и далее, в условиях реакции, деборирование и внутримолекулярная циклизация с образованием пиразольного или пириимидинового кольца соответственно. Аналогично, по-видимому, протекает реакция комплекса **98** с производными 3-аминопиразола, 3-амино-1,2,4-триазола и 2-аминотиазолом. Так, в результате взаимодействия хелата **98** с 3-аминопиразолами получены 4-(пиразоло[1,5-а]пириимидин-7-ил)-замещённые пиразол-3-оны **103a-c**. Их строение подтверждено спектрами ЯМР ^{13}C , ^{15}N , а также спектрами ^1H - ^{15}N НМВС, в которых наблюдается корреляция слабополюсного протона Н-5 с атомом азота N-4. Отсутствие корреляции сильнополюсного протона Н-6 с атомом азота N-4, которая должна была бы наблюдаться в альтернативных структурах – 4-(пиразоло[1,5-а]пириимидин-5-ил)-замещённых пиразол-3-онах **103'a-c** (Схема 36), отсутствует. Таким образом образование изомерных соединений **103''a-c**, которые могли бы получиться в случае нуклеофильной атаки аминогруппы 3-аминопиразолов по хелатному кольцу комплекса **98** можно исключить.

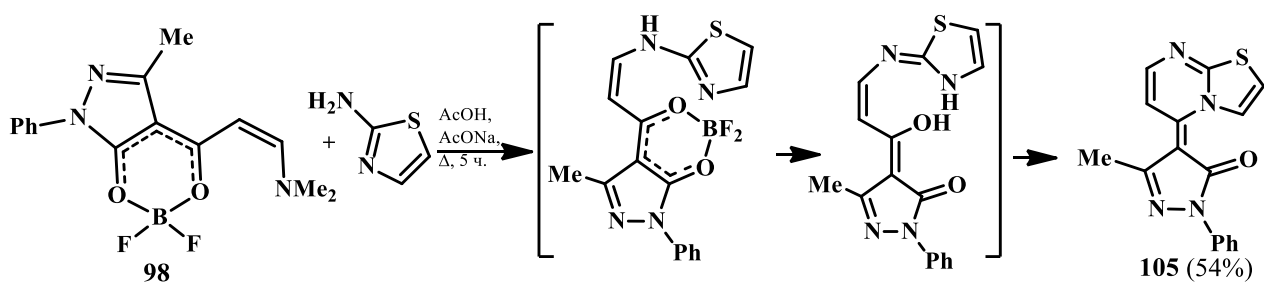
Образование альтернативных структур **104'd,e** в результате реакции хелата **98** с 3-аминотриазолом также можно исключить на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , полученных для соединений **104** (Схема 36), и литературных данных [102]. В спектрах ЯМР ^1H соединений **104d,e** присутствуют синглет протона Н-2 триазолопиримидиновой системы при δ 8.55 м.д. (**104d**), дублеты протонов Н-5 при δ 8.75 м.д. (**104d**), δ 8.63 м.д. (**104e**) и Н-6 при δ 7.25 м.д. (**104d**) и δ 7.14 м.д. (**104e**) (Рис.5, структура А). В их спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атомов С-2 при δ 155.6 м.д. (**104d**) и δ 153.56 м.д. (**104e**), С-5 при δ 153.6 м.д. (**104d**) и δ 154.5 м.д. (**104e**) и С-6 при δ 93.6 м.д. (**104d,e**). Отнесение сигналов было выполнено на основании корреляций в двумерных спектрах ^1H - ^{13}C HSQC. Отсутствие в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналов характерных для альтернативной структуры **В** (Рис.5) [102] триазолопиримидинового заместителя подтверждает строение продуктов **104d,e**.

Рисунок 5. Литературные данные [102] ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии для изомерных структур [1,2,4]триазолопиримидинового заместителя



Реакция хелата **98** с 2-аминотиазолом протекает по аналогичному механизму реакции с 3-аминопиразолом, приводя к образованию 4-(триазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-илиден)пиразол-3-она **105** (Схема 37).

Схема 37 Синтез (*Z*)-3-метил-1-фенил-4-(5*H*-триазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-илиден)-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она **105**



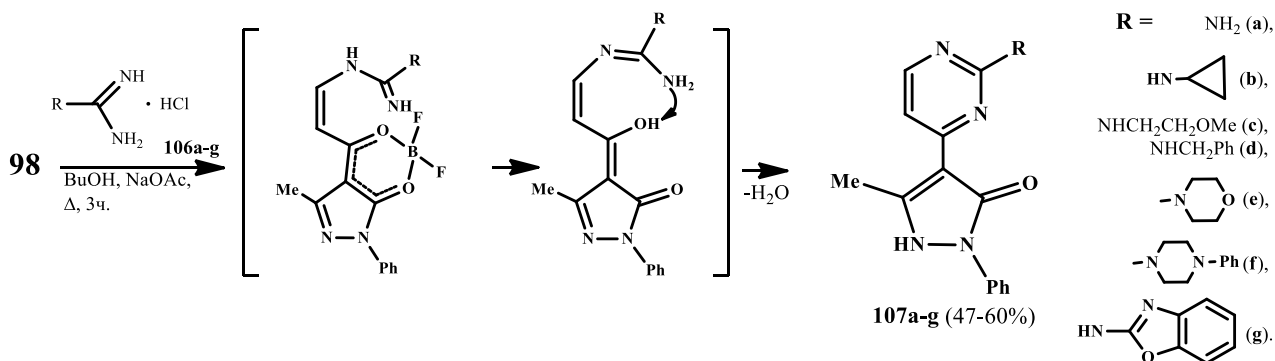
В одномерном спектре соединения **105** ЯМР NOESY при предоблучении протонов группы 5-Ме пиразолонового цикла (δ 2.45 м.д.) наблюдается положительный эффект Оверхаузера на протоне Н-6 (δ 7.24 м.д.) пиридинового кольца, что свидетельствует о *Z*-конфигурации полученного 4-(триазоло[3,2-*a*]пиридин-5-илиден)пиразол-3-она **105**.

1.3. Синтез пиридинилпиразолонов

В заключительной части исследования реакционной способности комплекса **98** (продукта конденсации дифторборного комплекса 4-ацетил-5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразола с диметилацеталем диметилформаида [55]) мы изучили реакции с динуклеофильными реагентами, в частности, с гуанидином и гидрохлориды его производных (**106a-g**) с целью получения пиридинилзамещенного пиразолонового ряда. Было обнаружено, что хелат **98** реагирует с вышеуказанными гидрохлоридами **106a-g** при кипячении в бутаноле и в присутствии ацетата натрия, что приводит к получению соответствующих пиридинилпиразолонов **107a-g** (Схема 38).

Спектры ЯМР ^1H соединений **107a-j** в ДМСО- d_6 характеризуются наличием синглетов для протонов метильной группы пиразолона при δ ~2.32-2.39 м.д., дублетов для протонов Н-5 пиридиновых колец в области δ ~6.51-6.98 м.д.

Схема 38. Синтез 4-(2-аминопиридин-4-ил)-5-метил-2-фенил-1*H*-пиразол-3(2*H*)-онов **107a-g**



Представленные выше синтезы производных являются показательными примерами эффективного применения методологии хелатного синтеза для конструирования гетероциклов. На основе продукта конденсации дифторборного хелата 4-ацетил-5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразола с ДМА ДМФА разработаны эффективные методы синтеза новых производных бипиразола, изоксазолилпиразола и пиримидинилпиразолона, а также пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещённых 1-фенилпиразол-3-она, которые также могут представлять интерес для биологического скрининга.

2. Синтез гетероциклических производных 13 α -эстрона с использованием методологии хелатного синтеза

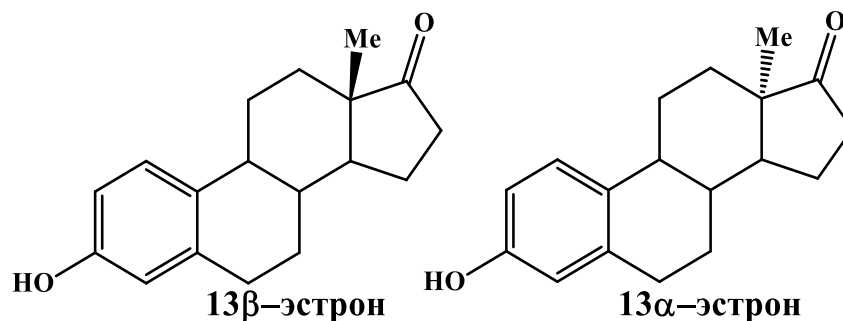
2.1. Получение дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона и внутримолекулярная циклизация

Анализ литературных данных показал, что методология хелатного синтеза практически не использовалась ранее для модификации природных веществ, в частности, стероидов. Имеется единственное упоминание о получении дифторборного комплекса на основе 2-ациландростана [24]. В то же время известно, что стероиды, содержащие гетероциклические фрагменты, обладают разнообразной биологической активностью [103]. Так, в клинической практике применяют препараты на основе стероидов, конденсированных с гетероциклическими кольцами, а именно, абиратерон [104-106] и галетерон [107-108], содержащие пиридиновое и бензимидазольное кольца, соответственно. В настоящее время эти соединения используются в клинике для лечения прогрессирующего рака предстательной железы. Известны также 2-замещённые стероиды, проявляющие противоопухолевую активность [109]. Вместе с тем, отсутствие удобного метода получения таких веществ препятствует развитию этого направления медицинской химии.

При этом мы учитывали, что в литературе подавляющее число гетероциклосодержащих стероидов получены на основе нативного 13 β -изомера,

что связано с его большей доступностью. Тогда как синтезу производных 13 α -изомера уделялось значительно меньше внимания (Рис.6).

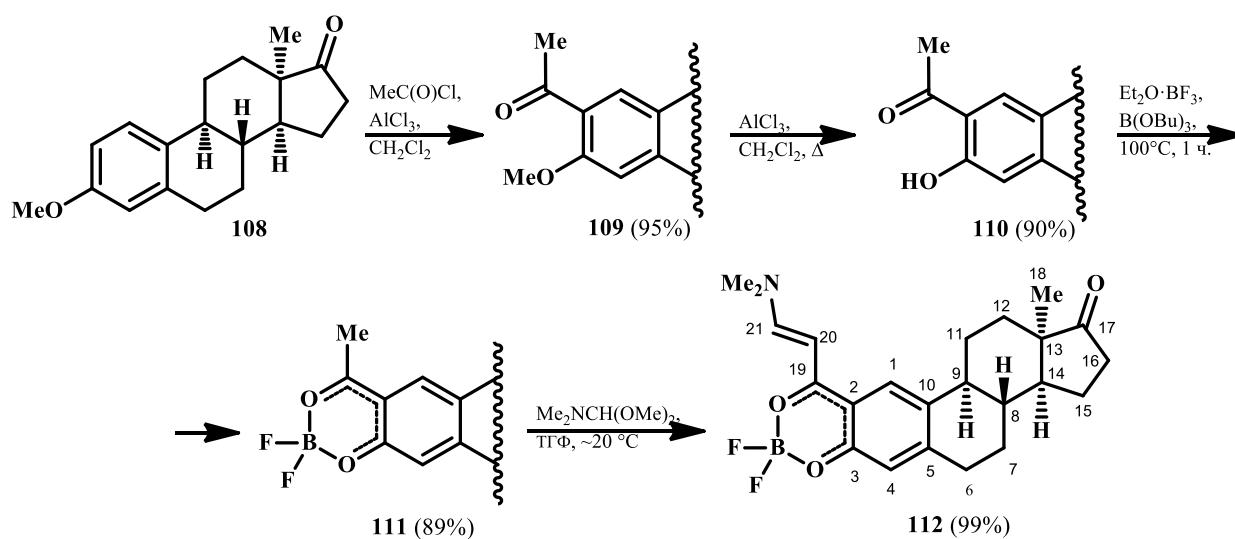
Рисунок 6. Конфигурации метильной группы в 13 положении стероидного каркаса



Мы исследовали возможность применения методологии хелатного синтеза через образование дифторборных комплексов для введения гетероциклов в структуру стероидов на примере (13 α)-эстрона и его производных, решая таким образом одновременно две задачи: разработку нового метода и получения новых недоступных ранее веществ.

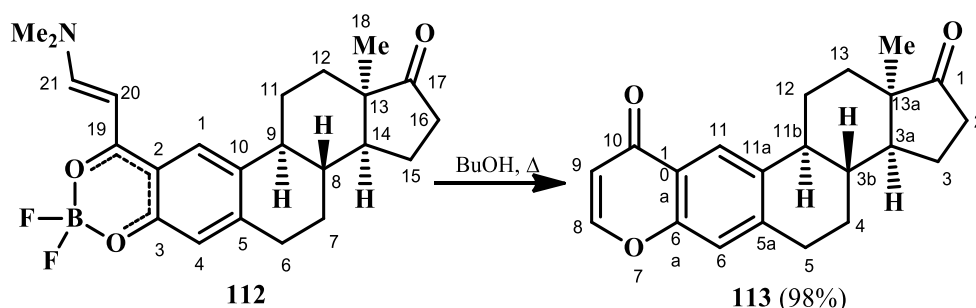
Цель настоящей работы – на основе хелатной методологии с использованием дифторборных комплексов разработать удобный подход к синтезу производных эстрона, содержащих гетероциклические фрагменты. Исходя из метилового эфира 13 α -эстрона **108** по известным методикам [110,111] были получены производные **109** и **110** (Схема 39). Установлено, что при нагревании до 100 °С в течение 1 ч из (13 α)-2-ацетил-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она (**110**) при действии бутоксидифторборана, генерируемого *in situ* из эфирата трифторида бора и трибутилбората, образуется дифторборный комплекс (13 α)-2-ацетил-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она **111**. При последующей обработке комплекса **111** диметилацеталем диметилформаида в тетрагидрофуране при комнатной температуре образуется комплекс **112**, содержащий диметиламиновинильную группу при хелатном кольце (Схема 39).

Схема 39 Синтез дифторборных комплексов **111** и **112**



Дифторборный комплекс (13 α)-2-(3-диметиламиноакрилоил)-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она **112** представляется перспективным исходным соединением для синтеза различных гетероциклических производных эстрогена по кольцу А, как конденсированных, так и содержащих гетероциклические фрагменты в боковой цепи. Установлено, что при кипячении в бутаноле комплекс **112** разрушается с последующей циклизацией в производное эстрогена **113** с аннелированным по положениям 2,3 пирановым кольцом (Схема 40).

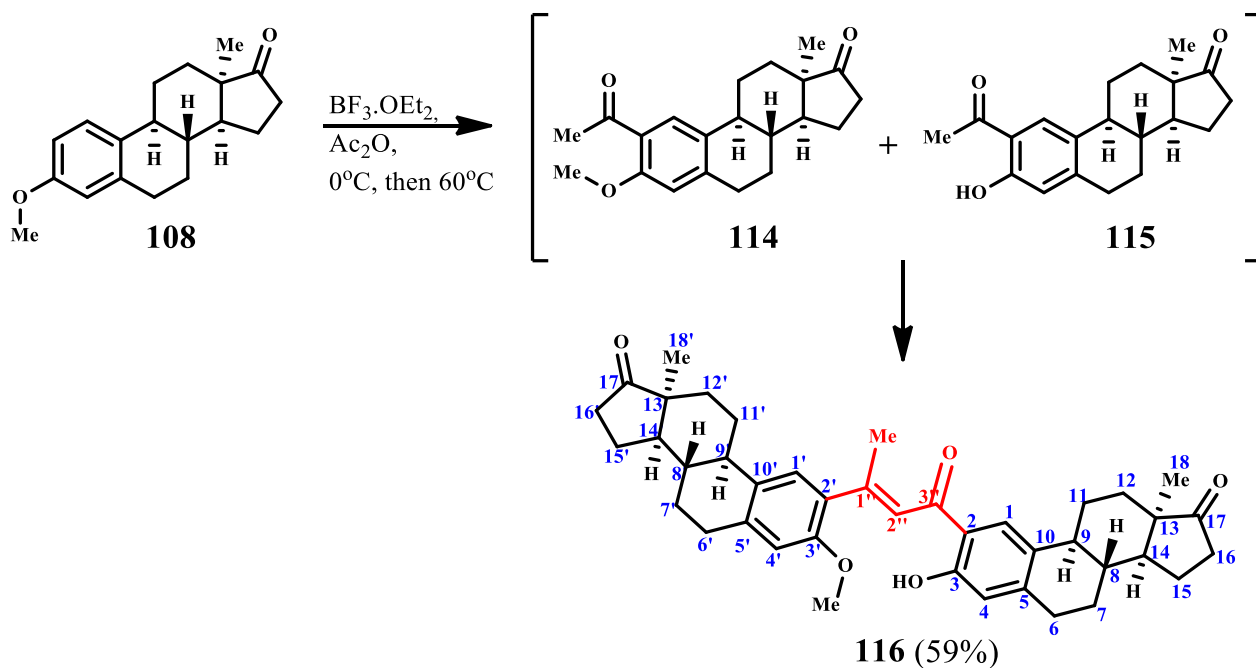
Схема 40 Внутримолекулярная циклизация комплекса **112** с образованием (3 α S,3 β R,11 β S,13 α R)-13 α -Метил-2,3,3 α ,3 β ,4,5,11 β ,12,13,13 α -декагидроциклопента[5,6]нафто[1,2-g]хромен-1,10-диона **113**



Помимо получения дифторборных комплексов, аннелированных по 2,3 положениям, интерес также представляет изучение возможности образования дифторборных комплексов в боковой цепи стероидного каркаса. В качестве

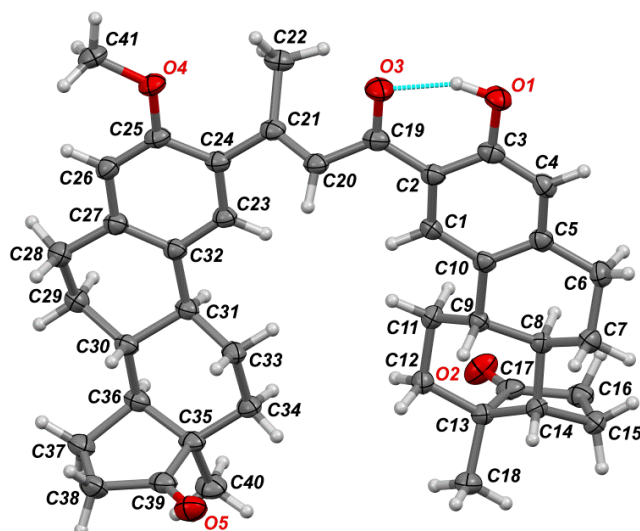
объекта был выбран тот же метиловый эфир 13 α -эстрона **108**. Было обнаружено, что обработка метилового эфира 13 α -эстрона **108** предложенной системой Ac₂O/BF₃•(OEt)₂ (3:1) при 60°C приводит к образованию асимметричного ациклического “димера” **116**. Очевидно, произошло ацилирование в положении 2 и внутримолекулярная конденсация, сопровождающаяся ацидолизом одной метоксигруппы (Схема 21). В спектре ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆, по сравнению со спектром исходного метилового эфира (13 α)-эстрона **108** наблюдается дополнительный набор сигналов протонов ненасыщенной линкерной цепи при δ 7.17 м.д., δ 7.71 м.д., а также двойной набор частично наложенных сигналов эстроновых фрагментов.

Схема 41 Синтез стероидного димера **116**



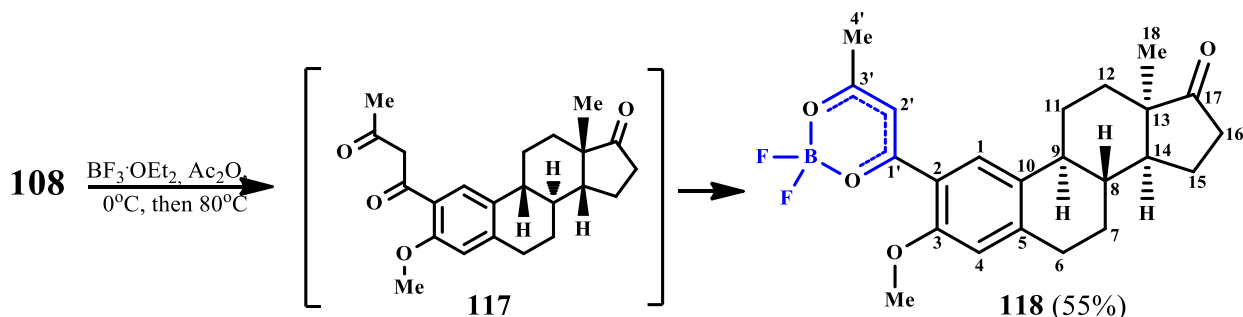
В спектре ЯМР соединения **116**, содержащего два фрагмента эстрона, соединенных через спейсер, наблюдается двойной набор сигналов, что затрудняло определение структуры и однозначное соотнесение сигналов. Для точного определения строения димера **116**, были проведены рентгеноструктурные исследования, которые полностью подтверждают его структуру, включая наличие внутримолекулярной водородной связи (рис. 7).

Рисунок 7. Структура димера **116** по данным РСА



Повышение температуры до 80°C радикально изменило путь реакции и, следовательно, структуры продуктов. Так, были получены новый дифторборный комплекс (13 α)-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он-(2-бутан-2,4-дион) **118** (Схема 42). Комплекс **118** был успешно выделен в виде индивидуального соединения путем колоночной хроматографии.

Схема 42 Синтез дифторборного комплекса (13 α)-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он-(2-бутан-2,4-диола) **118**



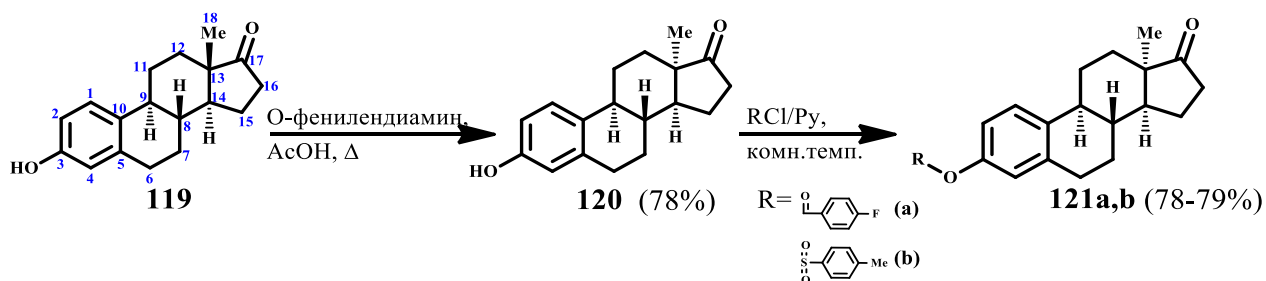
В спектре ЯМР ^1H комплекса **118** в CDCl_3 метильная группа, связанная с хелатным кольцом, дает синглетный сигнал при δ 2.35 м.д. и сигнал единственного протона хелатного цикла, который смещен в ароматическую область при δ 7.03 м.д. Сигнал в спектре ЯМР ^{11}B комплекса **118** при δ 1.0 м.д. указывает на наличие четырехкоординированного атома бора.

В рамках исследований дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрола не менее интересно было сконструировать новое кольцо E, соединенное с

кольцом D по 16 и 17 положениям. Однако, обработка природного 13β-эстрона, **119**, системой Ac₂O/BF₃·(OEt)₂ не привела к образованию желаемого комплекса, вероятно, из-за стерического препятствия, вызванного C18-метильной группой. Чтобы исключить этот стерический фактор, было принято решение использовать эстрон с обращенной конфигурацией 18-Me (13α-эстрон, **120**). Последний был легко образуется из коммерчески доступного природного эстрона **119** при кипячении с *o*-фенилендиамином в уксусной кислоте [112] (Схема 43).

На следующем этапе, для исключения возможности ацилирования по кольцу A, мы ввели защитную группу для гидроксильного заместителя в 3 положении, заменяя атом водорода сильным электроноакцепторным заместителем, таким как 4-фторбензоильная группа. Таким образом, полученные 4-фторбензоат **121a** 13α-эстрона и 4-тозилат **121b** оказались пригодными промежуточными продуктами для дальнейших преобразований. Мы выбрали именно эти заместители в связи с тем, что 4-фторбензоильная группа после необходимых преобразований легко уходит под действием поташа в метаноле, давая соответствующие производные со свободной гидроксильной группой, а ряд сульфонов эстрона проявляют ингибирующую активность эстронсульфатазы по сравнению с производными эстрона, не имеющими такой тип заместителей в структуре [113].

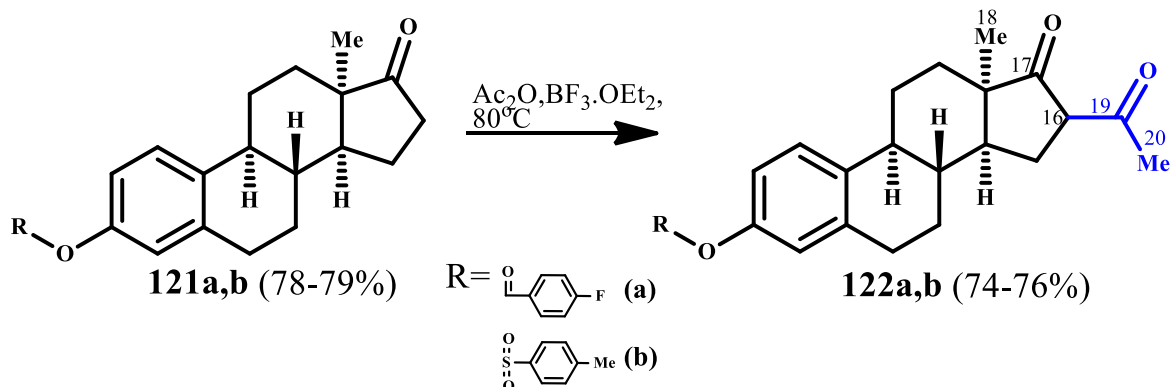
Схема 43 Схема получения защищенных производных 13α-эстрона **121a,b**



Обработка производных 13α-эстрона **121a** или **121b** системой Ac₂O/BF₃·(OEt)₂ в соотношении 3:1 при 80°C приводит к образованию 16-

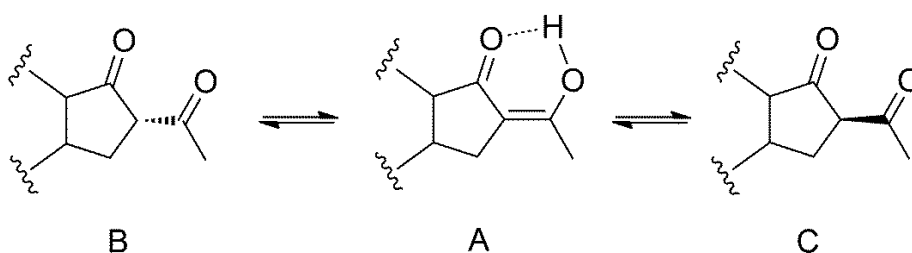
ацетил-люмиестронов **122a** или **122b** соответственно, которые являются потенциальными лигандами для получения комплексов бора. (Схема 44).

Схема 44 Схема получения лигандов **122a,b**



Согласно данным ЯМР (^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C НМВС и ^1H - ^{13}C HSQC), лиганд **122a** в растворе CDCl_3 существует как в виде основной енольной формы **122a-A** (83 %), так и в виде смеси диастереомерных дикетонов **122a-B** и **122a-C** (суммарно 17%) (Схема 45). Структура енола **122a-A** подтверждается наличием сигнала ОН-группы при δ 13.30 м.д. в спектре ЯМР ^1H и корреляциями протонных сигналов 20-Ме-группы с сигналами атомов углерода С-16 (δ 107.0 м.д.) и С-19 (δ 173.0 м.д.), в спектре ^1H - ^{13}C НМВС также присутствует корреляция 17-С=О (δ 210.7 м.д.) с протонами группы 18-Ме (δ 1.12 м.д.).

Схема 45 Таутомерные формы **122a** и **122b**

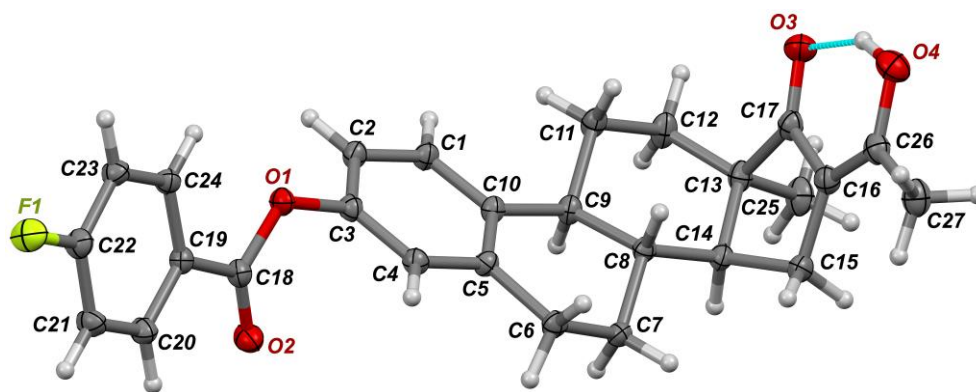


Структуры дикетонов **122a-B** и **122a-C** подтверждаются наличием мультиплета при δ 3.68-3.72 м.д. и широкого триплета при δ 3.50 м.д. (оба СН) в спектре ЯМР ^1H , а также в спектре ЯМР ^{13}C — сигналами карбонильных групп при δ 202.1 м.д., δ 210.7 м.д., δ 213.1 м.д., для которого существует корреляция с протонами 18-Ме (δ 1.01 м.д., δ 1.27 м.д.) и 19-Ме (δ 2.05 м.д., δ 2.38 м.д.) групп минорных форм.

Аналогичным образом было определено, что лиганд **122b** существует в растворе CDCl_3 как в виде основной енольной формы **122b-A**, так и в виде смеси диастереомерных дикетонов **122b-B** и **122b-C**. Структура енола **122b-A** подтверждается сигналом ОН-группы при δ 13.21 м.д. в спектре ЯМР ^1H , а присутствие дикетонов **122b-B** и **122b-C** подтверждается наличием триплета при δ 3.49 м.д. (16-CH).

Согласно данным рентгеноструктурного анализа кристалла лиганда **122a**, в структуре наблюдается внутримолекулярная водородная связь (рис. 8) за счет образования энергетически более выгодной енольной структуры, что согласуется с исследованиями ЯМР.

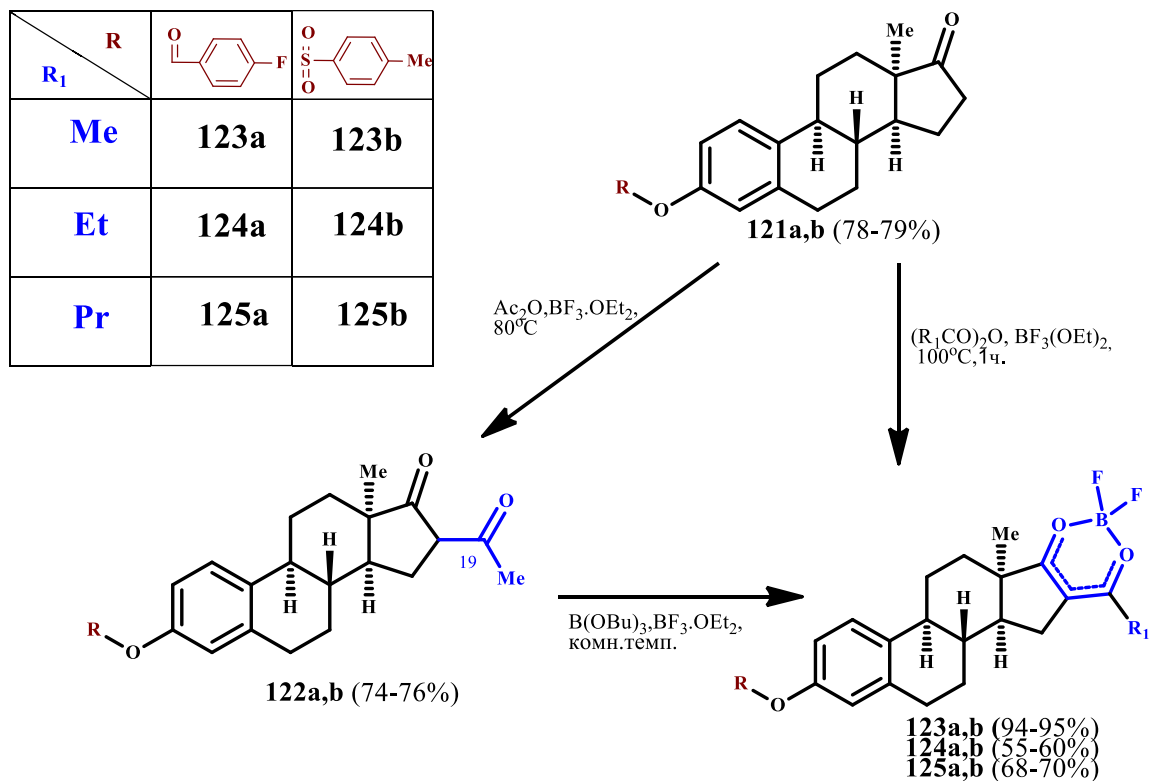
Рисунок 8. Структура лиганда **122a** по данным РСА



Добавление смеси $\text{B}(\text{O}i\text{Bu})_3/\text{BF}_3 \cdot (\text{OEt})_2$ в соотношении 2:1 к **122a** или **122b** в толуоле почти мгновенно приводит к образованию целевых хелатов **123a** или **123b**, соответственно, с высоким выходом. Комплексы **123a,b** могут быть непосредственно синтезированы производных из 13 α -эстронов **121a,b**, минуя стадию получения 16-ацетил-(13 α)-эстронов **122a,b**, путем нагревания реакционной смеси **121a,b** с $(\text{R}_1\text{CO})_2\text{O}/\text{BF}_3 \cdot (\text{OEt})_2$ до 100°C в течение 1 часа. Здесь стоит отметить, что на выход хелата помимо соотношения реагентов также влияют время выдержки и температура реакционной смеси. Данные условия были подобраны экспериментальным путем в качестве оптимальных. В таком случае мы получаем максимальный выход и чистоту конечного продукта. Сигналы при δ 1.21 м.д. и δ 1.19 м.д. в ЯМР-спектрах ^{11}B для **123a** и **123b**, соответственно, указывают на то, что атом бора в этих структурах

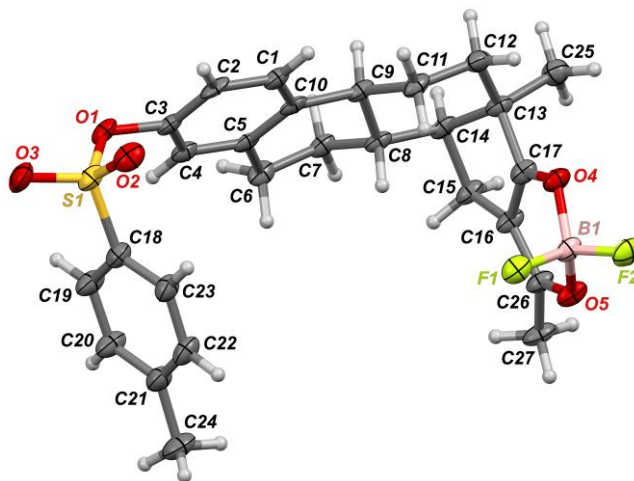
является четырехкоординированным. Используя пропионовый и масляный ангидрид, нам удалось получить комплексы **124a,b** и **125a,b**, соответственно, с хорошими выходами (Схема 46).

Схема 46 Схема получения ДФБК **123-125a,b**



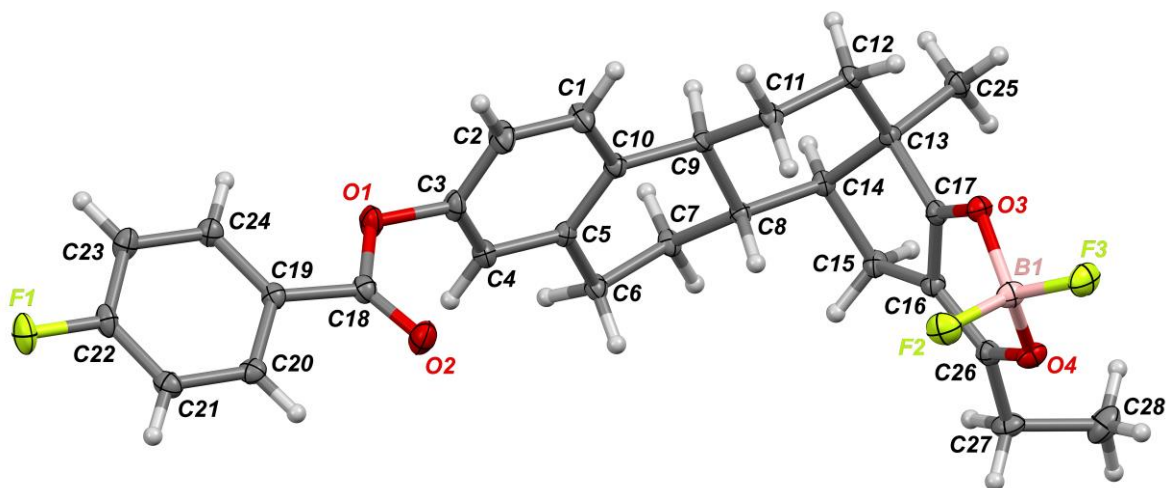
В структуре **123b** (рис. 9) тозилльная и O_2BF_2 группы расположены по одну сторону от стероидной системы, что, по-видимому, обусловлено наличием немногочисленных слабых нековалентных межмолекулярных взаимодействий, в которых обе группы участвуют в кристаллической структуре.

Рисунок 9. Структура комплекса **123b** по данным РСА



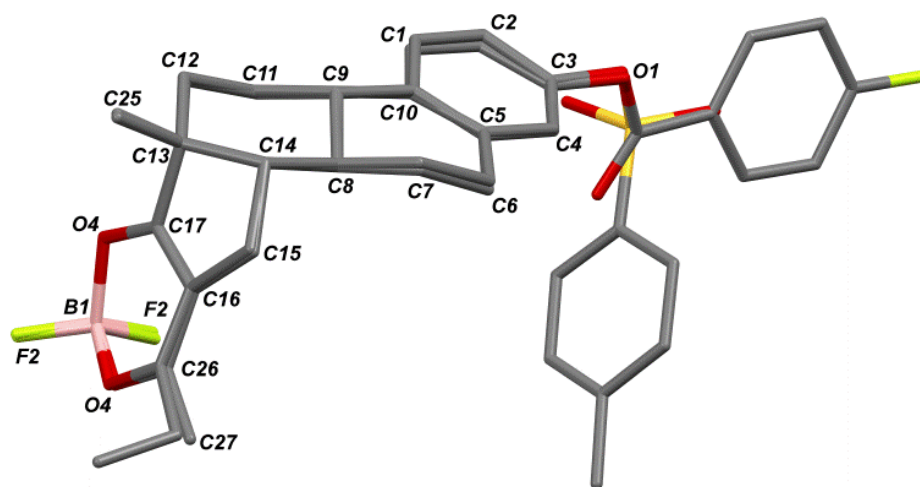
В дифторборном комплексе **124a** (рис. 10) структура пентациклического кольца очень похожа на структуру пентациклического ядра **123b**. Действительно, среднеквадратичное отклонение (RMSD) для одних и тех же атомов стероида, атома O1 и атомов фрагмента C₂O₂BF₂ (всего 26 пар атомов) составляет всего 0,106 Å (рис. 11).

Рисунок 10. Структура комплекса **124a** по данным РСА



Это указывает на ожидаемо жесткую конфигурацию пентациклического ядра, включая дополнительное гетероциклическое кольцо E, образованное фрагментом CO₂BF₂. Наибольшее отклонение 0,32 Å наблюдается для атома C27. Другие большие отклонения обнаружены в кольцах A, B и E для атомов C1 (0,20 Å), C2 (0,21 Å), C6 (0,18 Å), C7 (0,13 Å), C26 (0,16 Å) и O4(**124a**)/O5(**123b**) (0,15 Å) из-за небольших конформационных различий.

Рисунок 11. Наложение **124b** и **123a**. RMSD=0.106Å

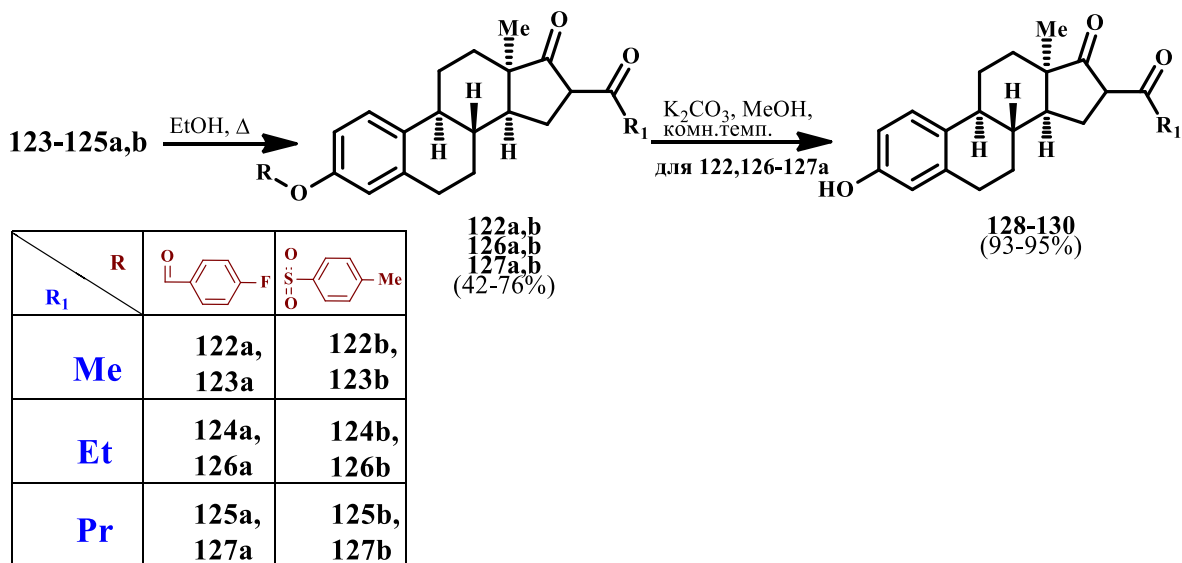


Также стоит отметить, что этот метод масштабируется до граммовых загрузок исходных соединений **121a,b**, что свидетельствует о возможности адаптации и применения данного метода к промышленным масштабам. Одним из немаловажных факторов в пользу получения комплексов в качестве интермедиатов для гетероциклизаций является легкость в обработке и выделении его из реакционной смеси. Реакционная смесь смешивается с изопропанолом, в результате чего сразу выделяется осадок, который далее фильтруем и промываем снова изопропанолом, затем гексаном. Получившийся осадок является спектрально чистым продуктом, который сразу же можно использовать в реакциях гетероциклизаций, либо отфасовать на хранение в таре из темного стекла. Такая обработка может быть использована для всех дифторборных комплексов 13α -эстрогена с алкильными группами при хелатном кольце, описанными в данной работе.

Стоит отметить, что при кипячении в этаноле комплексы **123-125a,b** ожидаемо разрушаются до соответствующих свободных лигандов **122, 126-127a,b**, с количественными выходами (Схема 47). Ранее в литературе были описаны методы [24] получения продуктов ацилирования стероидных соединений через образование дифторборного комплекса. Для получения результата, подобного нашему, комплекс подвергался кипячению в смеси метанола и уксусной кислоты в присутствии ацетата натрия, так как при кипячении в чистом метаноле выход продукта достигал только 40%.

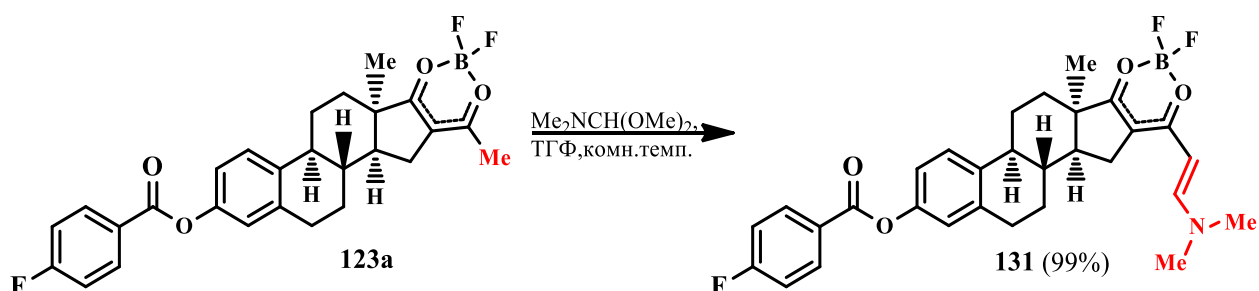
При перемешивании 16-алкиллюмистронов 4-фторбензоата **122a, 126a, 127a** с карбонатом калия в метаноле при комнатной температуре (Схема 47) происходит отщепление защитной группы с образованием 16-алкиллюмистронов **128-130** со свободной гидроксильной группой, сигнал которой наблюдается при δ 12-13 м.д. в ^1H ЯМР спектрах, тогда как сигналы арильной группы отсутствуют.

Схема 47 Схема получения 16-ацилпроизводных (13 α)-эстрона **128-130**



Ранее, на примерах дифторборных комплексов пиразолонов (см. п.1.1 главы 2 «Обсуждение результатов») и аналогичных хелатах эстрона по кольцу А, мы показали реакционную способность метильных групп хелатного кольца. Мы предполагаем, что алкильные группы хелатного кольца D обладают аналогичной реакционной способностью. Как было показано ранее, образование комплекса активирует новые реакционноспособные участки. Благодаря сильной π -акцепторной способности фрагмента BF_2 метильная группа хелатного кольца Е становится основным реакционным центром для атаки нуклеофилом. Таким образом, обработка комплекса **123a** ДМА ДМФА в тетрагидрофуране (ТГФ) при комнатной температуре приводит к образованию продукта конденсации **131**, содержащего N,N-диметиламиновинильный фрагмент (Схема 48).

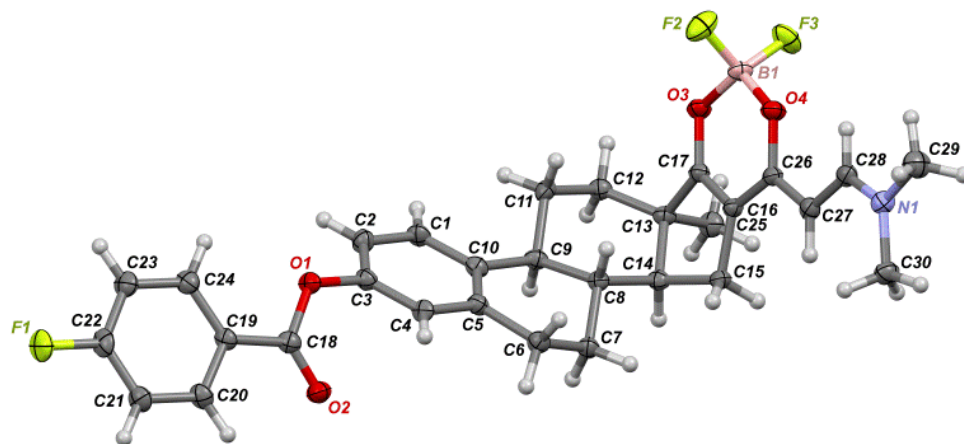
Схема 48 Схема получения дифторборного комплекса **131**



По данным рентгеноструктурного анализа, асимметричное звено **131**• CH_2Cl_2 содержит две кристаллографически независимые молекулы

стероидов и две молекулы дихлорметана. Обе молекулы **142** являются ротамерами за счет небольших вращений как вокруг связей C26–C27, так и вокруг связей C3–O1, однако имеют одинаковое жесткое пентациклическое ядро. Одна кристаллографически уникальная молекула **142** представлена на рис. 12.

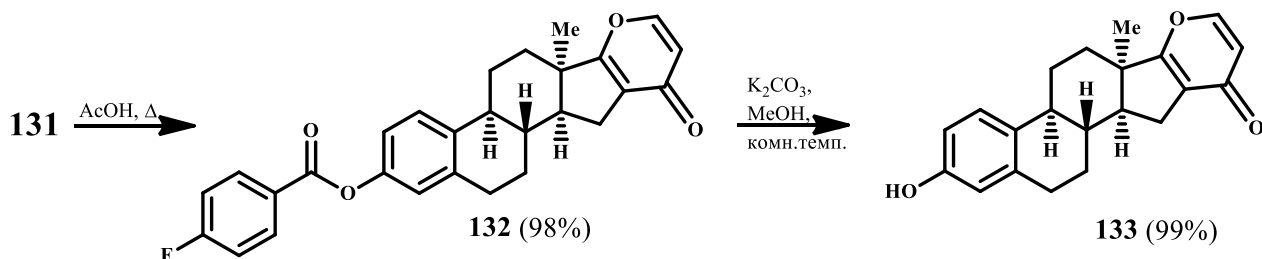
Рисунок 12. Структура комплекса **142** по данным РСА. Одна кристаллографически независимая молекула. Молекулы CH₂Cl₂ опущены.



Синтезированные хелаты **123-125a,b** и **131** могут быть использованы в дальнейших гетероциклизациях.

Аналогично комплексу **112**, аннелированному по 2,3 положениям кольца А, комплекс по кольцу D **131**, при кипячении в уксусной кислоте разрушается с последующей внутримолекулярной циклизацией в производное эстрона с аннелированным по 16,17 положениям пирановым кольцом **132** (Схема 49).

Схема 49 Внутримолекулярная циклизация



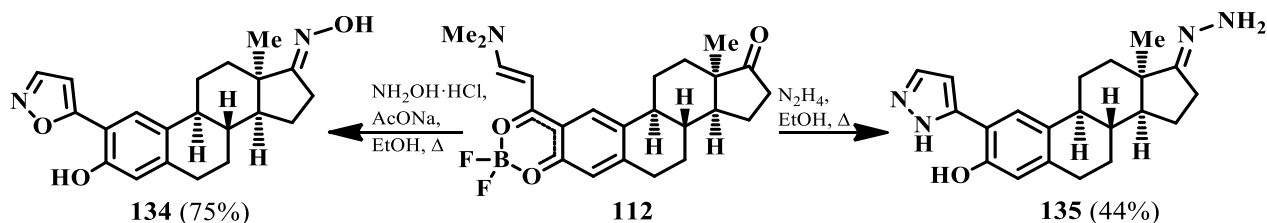
Далее при действии карбоната калия в метаноле на производное **132** при комнатной температуре происходит отщепление защитной 4-фторбензоильной группы с образованием пиранового производного со свободной гидроксильной

группой **133**. Обе стадии получения конечного продукта внутримолекулярной циклизации **133** из комплекса **131** протекают с количественными выходами.

2.2. Реакции с гидрохлоридом гидроксиламина и гидразином

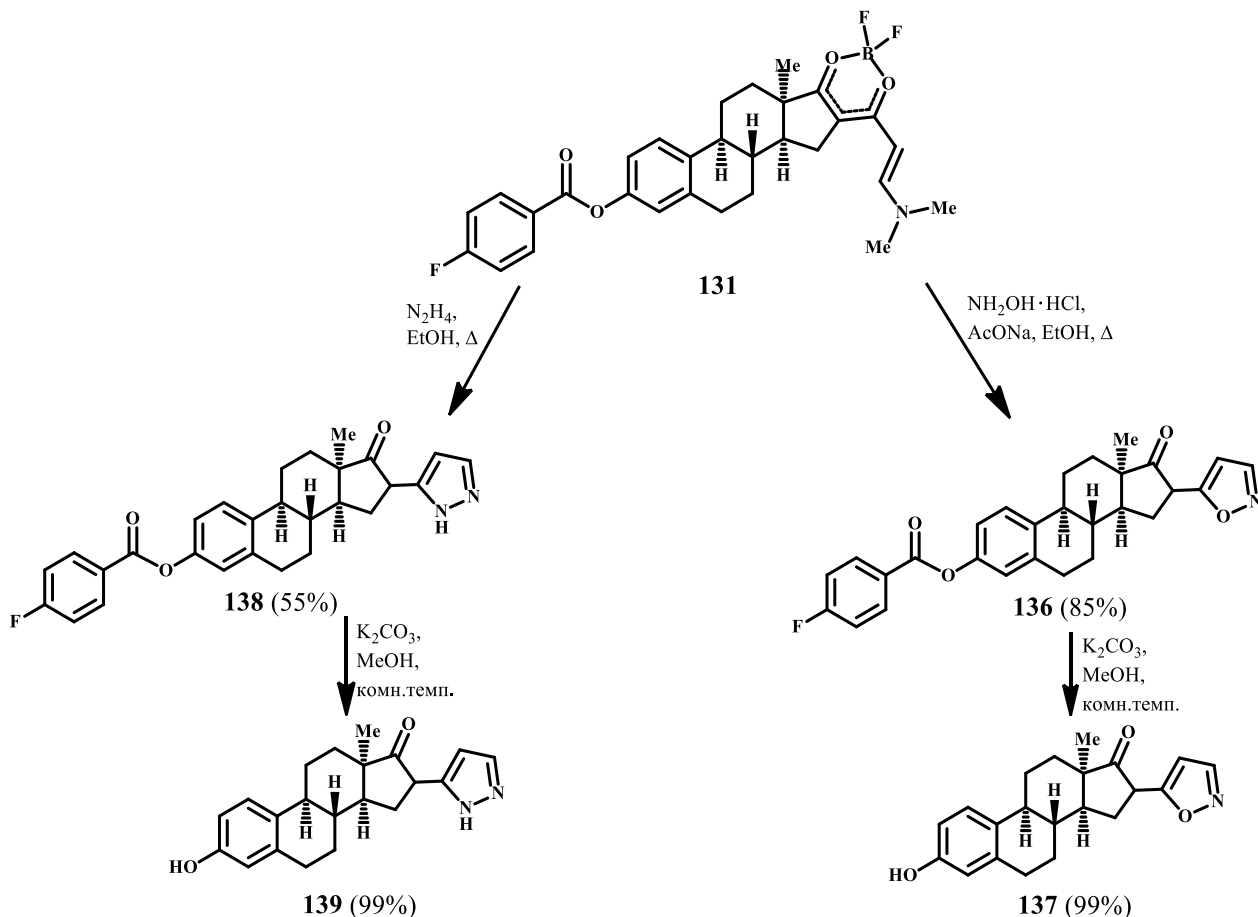
При кипячении с динуклеофилами, такими, как гидроксиламин или гидразин, в этаноле комплекс **112** превращается в производные эстрогена **134** или **135**, соответственно, содержащие изоксазольное или пиразольное кольца. Однако, в случае необходимости получить только гетероциклические производные в положении 2, стоит учитывать, что и кетонная группа в положении 17 цикла D при этом также вступает в реакции, давая оксимную или гидразонную функциональные группы (Схема 50). Для исключения возможности реакции по карбонильной группе в 17 положении, желательным будет введение защитной группы.

Схема 50 Синтез (13 α)-3-гидрокси-17-гидроксиимино-2-(1,2-оксазол-5-ил)эстра-1(10),2,4-триена **134** и (13 α)-17-гидразоно-3-гидрокси-2-(1H-пиразол-5-ил)эстра-1(10),2,4-триена **135**



Также в случае обработки гидразином или гидрохлоридом гидроксиламина комплекса **131** в присутствии ацетата натрия можно получить изоксазольные **136** и пиразольные **138** производные в боковой цепи в 16 положении кольца D с высокими выходами (Схема 51). И подобно снятию защитной 4-фторбензоильной группы для пиранового производного **132**, при действии карбоната калия в метаноле при комнатной температуре на **136** и **138**, образуются гетерилпроизводные эстрогена со свободной метильной группы с количественными выходами.

Схема 51 Реакции комплекса **131** с гидроксиламином и гидразином

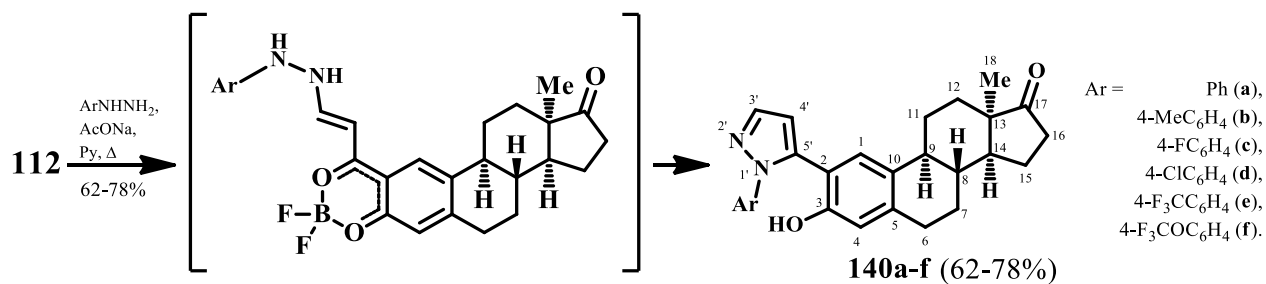


Реакции такого типа можно назвать классическими в отношении синтетического применения дифторборных комплексов с конденсированной при хелатном цикле диметиламиновинильной группой.

2.3. Реакции дифторборных комплексов на основе **13 α** -эстрона с фенолгидразинами

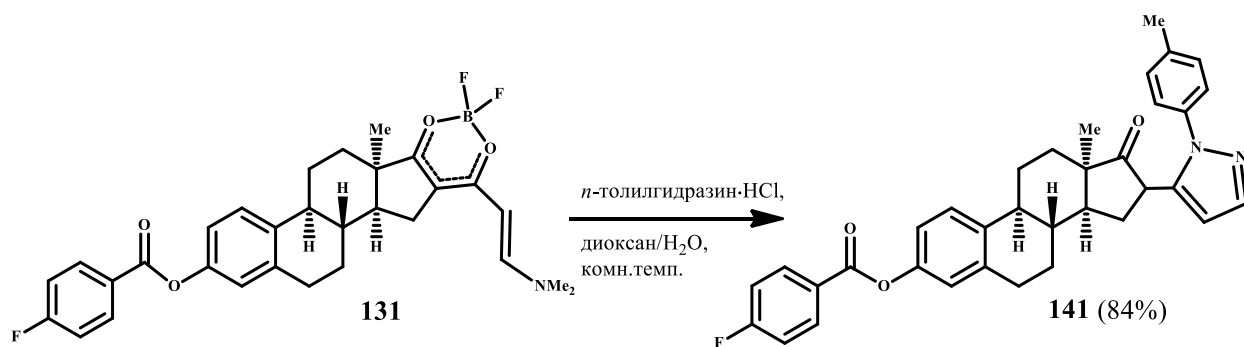
В случае арилгидразинов дифторборный комплекс **112** реагирует только по хелатному фрагменту, и кетонная группа сохраняется. Продуктами оказываются 2-(1-арилпиразол-5-ил)замещенные производные эстрона **140a-f** (Схема 52). Как было показано ранее, (в части 1, «Обсуждение результатов») при реакциях хелатов первоначально происходит замещение диметиламиногруппы на аминогруппу гидразинов с дальнейшим деборированием и внутримолекулярной циклизацией, в результате чего образуется пиразольный цикл в боковой цепи.

Схема 52 Синтез (13 α)-3-гидрокси-2-(1-арилпиразол-5-ил)эстра-1(10),2,4-триен-17-онов **140a-f**



Комплекс **131**, имеющий диметиламиновинильную группу при хелатном кольце, аналогично комплексам, аннелированным по 2,3 положениям, реагирует с *p*-толилгидразином, но уже при комнатной температуре, давая 8*R*,9*S*,13*R*,14*S*)-13-метил-17-оксо-16-(1-(*n*-толил)-1*H*-пиразол-5-ил)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ил 4-фторбензоат **141** с высоким выходом (Схема 53). Однако, стоит отметить, что полученный в данном случае продукт **141** является смесью 16 α -изомера (15%) и 16 β -изомера (85%).

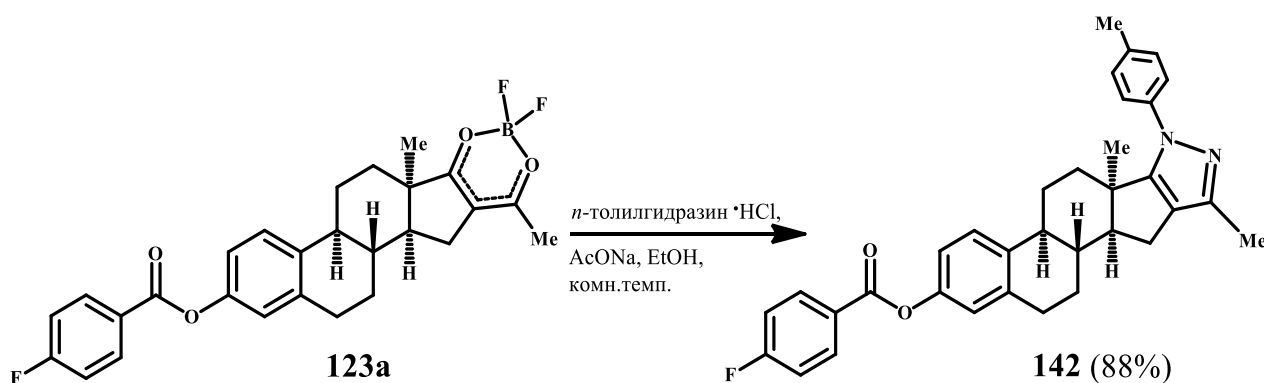
Схема 53 Синтез 8*R*,9*S*,13*R*,14*S*)-13-метил-17-оксо-16-(1-(*n*-толил)-1*H*-пиразол-5-ил)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ил 4-фторбензоата **141**



В работе [114] описан метод синтеза пиразольных производных с различными заместителями при пиразольном кольце, аннелированных по 16,17 положениям. Процесс протекает в несколько стадий, таких как ацилирование, образование пиразольного кольца и введение новых функциональных групп непосредственно в пиразольное кольцо. Выходы на последней стадии преимущественно невысокие.

В связи с этим нам было интересно попробовать использовать стероидные комплексы с метильной группой при хелатном цикле для такого типа гетероциклизаций в реакциях с фенилгидразинами. В качестве реагента нами был выбран гидрохлорид 4-метилфенилгидразина, при действии которого на комплекс **123a** в присутствии ацетата натрия в среде этанола уже при комнатной температуре мы смогли получить пиразол **142** аннелированный по 16,17 положениям, сохраняя при этом метильную группу от хелатного цикла с выходом 88% (Схема 54).

Схема 54 Синтез (6b*S*,8a*R*,12a*S*,12b*R*)-8a,11-диметил-9-(*n*-толил)-1,2,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b-декагидронафто[2',1':4,5]индено[1,2-*c*]пиразол-4-ил 4-фторбензоата **142**

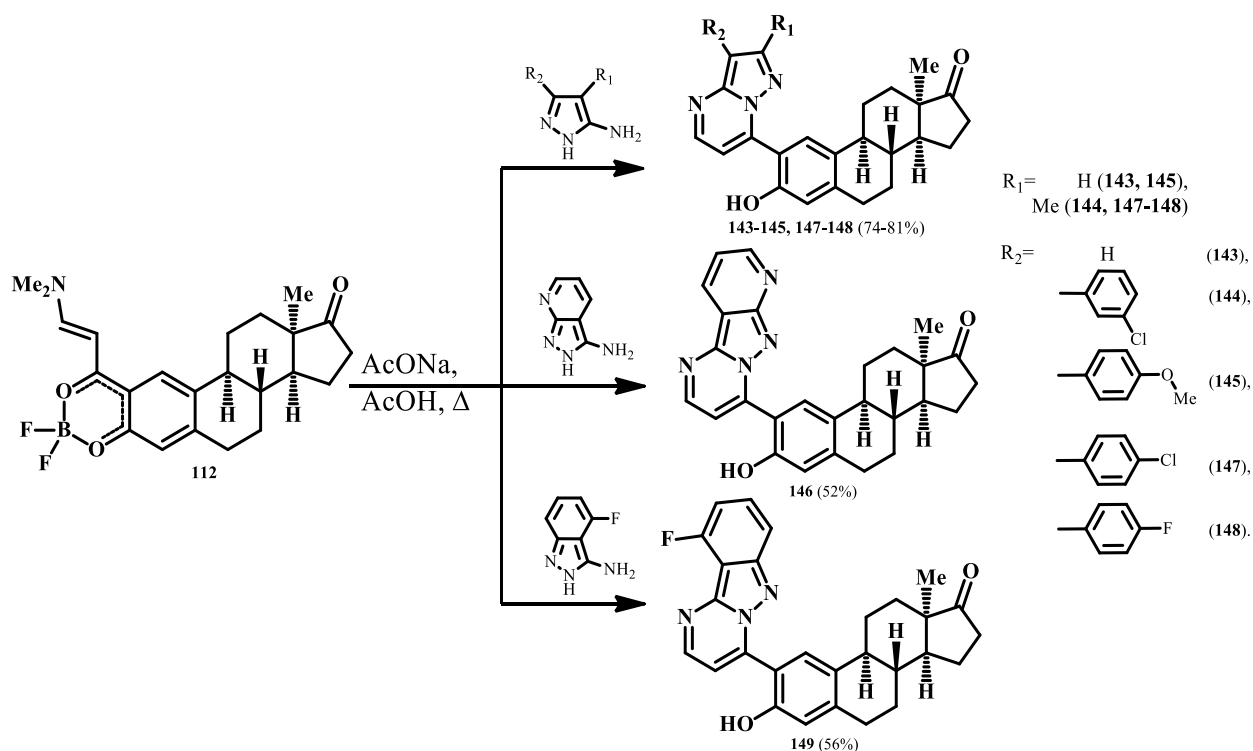


Для сравнения реакционной способности производных эстрогена типа **122a** (дикетонов) в идентичных условиях по отношению к ароматическим гидразинам, получить аннелированный по 16, 17 положениям пиразол не удалось. Из стероидного β -дикетона **122a** удалось получить желаемый продукт только при длительном кипячении в уксусной кислоте с выходом 45% (Схема 52). Мы полагаем, что в случае проведения реакции стероидного β -дикетона **122a** с фенилгидразинами в этих условиях в первую очередь образуется нециклический гидразон, который впоследствии подвергается циклизации в соответствующее пиразольное кольцо.

2.4. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона с 3-аминоазолами.

В процессе данного исследования нами также была поставлена задача исследовать взаимодействие полученных нами дифторборных комплексов на основе эстрона с такими популярными реагентами, как 3-аминопиразолы, особенно учитывая успешные результаты по взаимодействию последних с дифторборными комплексами пиразолона, описанные ранее в п.1.2 раздела 1 «Обсуждение результатов».

Схема 55 Синтез пиразолопиримидиновых производных по 2 положению 13 α -эстрона **143-149**



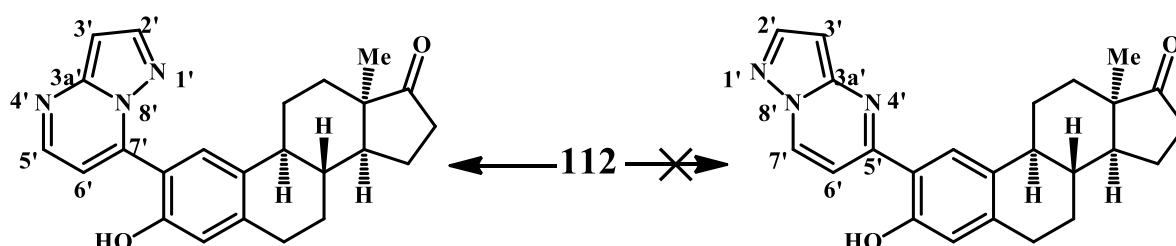
Оказалось, что при кипячении комплекса **112** с 3-аминопиразолом и его производными в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия образуется ряд 2-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-онов **143-149** с выходами 52-81%. (Схема 55)

Предлагаемые условия реакции в случае работы с дифторборными комплексами пиразолона отличаются от аналогичных реакций хелатов на базе стероидного каркаса лишь в соотношении реагентов. В последнем случае

соотношение реагентов 1:1:1 (в сравнении реакциями на схеме 36, реагенты по отношению к комплексу вступают в реакции с 20% избытком).

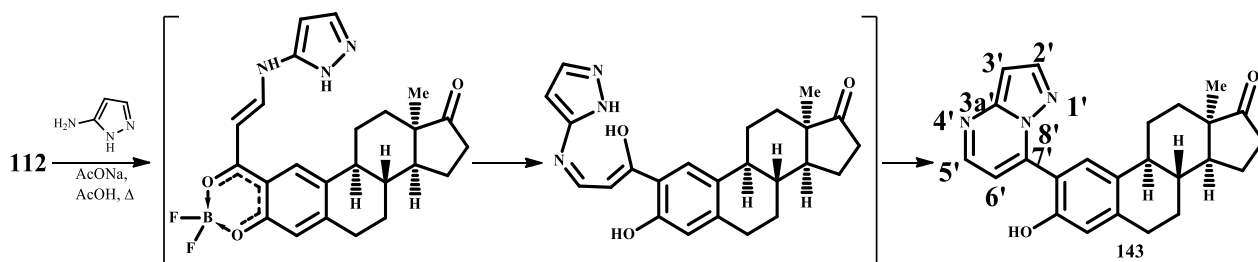
Как известно, в 3-аминопиразоле два нуклеофильных центра, поэтому возможны два варианта замещения диметиламиногруппы и, соответственно, два альтернативных пути гетероциклизации (Схема 56). Поэтому необходимо было установить, по какому пути протекала конденсация аминопиразолов с нашими комплексами и составить предполагаемый механизм, чтобы можно было утверждать о региоселективности метода.

Схема 56 Пути направления гетероциклизаций соединений типа **143-149**



Нами установлено, что замещение диметиламиногруппы 3-аминопиразолом происходит именно по аминогруппе с дальнейшей циклизацией по пиразольному азоту. Об этом свидетельствуют корреляции в спектрах ^{15}N - ^1H НМВС 2-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-она **143** между атомами пиразольного кольца N-1' и H-2', H-3', N-8' и H-2', H-6', H-3', а также N-4' и H-5', H-6' пиримидинового кольца заместителя. Аналогичная картина наблюдается в ^{15}N - ^1H НМВС спектре соединения **145**, имеющего 4-метоксифенильный заместитель в положении 3', что подтверждает механизм (Схема 57) и независимость гетероциклизации от наличия заместителей в структуре 3-аминопиразола и его производных.

Схема 57 Предполагаемый механизм циклизации на примере **143**



Строение всех полученных веществ доказано с использованием ИК-спектроскопии, ^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F -ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии.

Таким образом, с использованием хелатной методологии на основе дифторборных комплексов разработан эффективный способ региоселективного синтеза производных эстрогена, содержащих пиразолопиримидиновые заместители в боковой цепи кольца А.

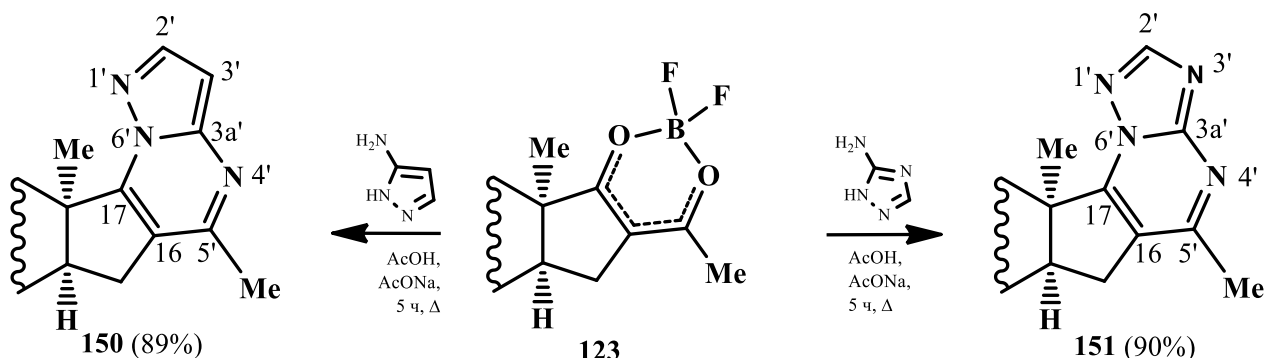
В работе [115] описан метод введения пиразолопиримидиновых фрагментов в структуру стероидов путем реакции соответствующих стероидных β -кетоальдегидов с 3-аминопиразолами в абсолютном этаноле. В работе показано, что процесс конденсации в этих условиях зависит как от структуры стероидного кольца при β -дикарбонильном фрагменте, так и от заместителей непосредственно в 3-аминопиразолах. Таким образом в результате реакции можно получить как смесь продуктов с линейным, так и с угловым сочленением в зависимости от указанных выше условий. В связи с чем нам представилось интересным провести подобный тип конденсаций непосредственно с дифторборным комплексом, аннелированным по 16,17 положениям.

В данном случае нас преимущественно интересовала реакционная способность дифторборных комплексов типа **123a**, которые более целесообразно сравнивать с аналогичными β -дикарбонильными соединениями, для понимания преимуществ и недостатков введения в многостадийных синтезах стадии хелатообразования этих β -дикетонов. Разработка альтернативных методов построения функционально замещенных азагетероциклических стероидных систем, аннелированных по 16, 17 положениям играет большую роль в модификациях стероидных структур по причине их широкой биологической активности [116-123].

Реакция комплекса **123a** с 3-аминопиразолом и 3-аминотриазолом протекает в присутствии ацетата натрия при кипячении в уксусной кислоте,

давая триазоло- и пиразолопиримидиновые производные с угловым сочленением с достаточно высокими выходами.

Схема 58 Реакция комплексов **123а** с 2-аминопиразолами



В результате взаимодействия хелата **123** с 3-аминопиразолом получено пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил производное эстрона **150**. Строение подтверждено спектрами ЯМР ^1H , в которых наблюдаются дублеты Н-3' при δ 6.54 м.д. и Н-2' при δ 8.11 м.д., что согласуется с литературными данными для такого типа конденсации [115].

В спектрах ЯМР ^1H соединения **151** присутствует синглет протона Н-2' триазолопиримидиновой системы при δ 8.56 м.д. (**104d**), а также в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы атомов С-2' при δ 155.27 м.д. (Рис.5, структура А). Отнесение сигналов было выполнено на основании корреляций в двумерных спектрах ^1H - ^{13}C HSQC. Отсутствие в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналов характерных для альтернативной структуры В (Рис.5) [102] триазолопиримидинового заместителя подтверждает строение продукта **151**.

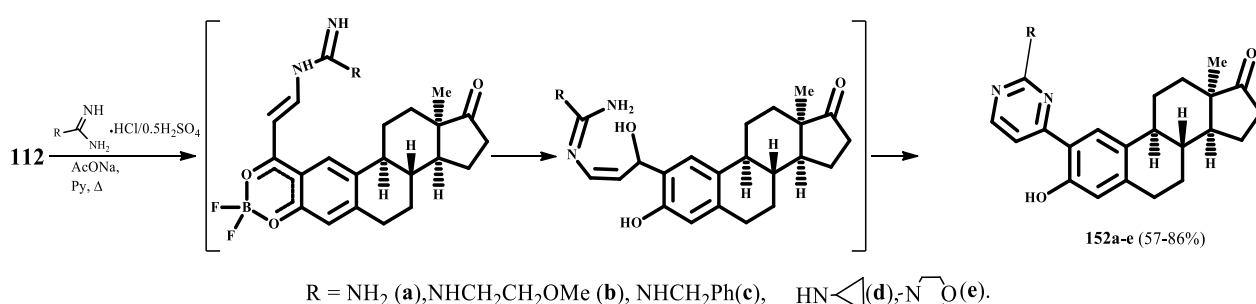
2.5. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона с гуанидинами

В продолжение этого исследования мы изучили взаимодействие дифторборного комплекса (13 α)-2-(3-диметиламиноакрилоил)-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она **112** с гуанидином и дигидросульфатами его производных с целью получения 2-пиримидинилзамещенных производных 13 α -эстрона. Было обнаружено, что комплекс **112** реагирует с гуанидином и его производными при кипячении в пиридине и в присутствии ацетата натрия, что

приводит к получению соответствующих 2-пиримидинилпроизводных (13 α)-эстрона **152a-j** (Схема 60).

Механизм циклизации в реакции дифторборного комплекса **112** с гуанидинами идентичен ранее описанным примерам гетероциклизаций. В первую очередь происходит замещение диметиламиногруппы хелата на аминогруппу гуанидина, затем идет деборирование с циклизацией пиримидинового кольца.

Схема 60 Схема получения 2-пиримидинилзамещенных 13 α -эстрона **152a-e**



Спектры ЯМР ¹H соединений **152a-e** в ДМСО-*d*₆ характеризуются наличием дублетов для протонов Н-5' и Н-6' пиримидиновых колец в области δ ~7.01-7.26 м.д. и δ ~8.24-8.39 м.д. соответственно, а также уширенные синглеты для протонов NH-групп в области δ ~5.59-5.86 м.д. для соединений **152b-d**.

Можно сделать вывод, что при использовании различных гуанидинов можно вводить в структуру стероида разнообразные фармакофорные заместители.

Таким образом, разработанный нами подход к синтезу гетероциклических производных стероидов, основанный на использовании дифторборных комплексов в качестве исходных веществ, позволяет вводить заместители как в кольцо А, так и в кольцо D и получать широкий ряд недоступных ранее стероидных гетероциклических систем.

ГЛАВА 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H (300 МГц, 400 МГц, 500 МГц, 600 МГц) и ЯМР ^{13}C (100 МГц, 125 МГц 150 МГц,) зарегистрированы на приборах Bruker AM-300, Bruker AV-400, Bruker AV-500 или Bruker AV-600. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы дейтерированных растворителей в спектрах ЯМР ^1H (остаточные протоны δ 7.27 м.д. для CDCl_3 и 2.5 м.д. для $\text{DMCO-}d_6$) и в спектрах ЯМР ^{13}C (δ 77.16 м.д. для CDCl_3 и δ 39.50 м.д. для $\text{DMCO-}d_6$). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C выполнено на основании двумерных спектров ЯМР ^1H NOE, $^1\text{H-}^1\text{H}$ gNOESY, $^{15}\text{N-}^1\text{H}$ HMBC, $^1\text{H-}^{13}\text{C}$ HSQC и HMBC. Спектры ^{11}B ЯМР зарегистрированы на приборах Bruker AC-200P (64.21 МГц) и Bruker AM300 (96.29 МГц) в качестве внешнего стандарта использовали $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Спектры ^{19}F NMR зарегистрированы на приборе Bruker AM300 (282.4 МГц).

ИК-спектры соединений записаны на приборе «BRUKER Alpha» (таблетки с KBr). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре — 4500 В). Диапазон сканирования масс: m/z 50–3000 Да, калибровка — внешняя. Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в MeCN, MeOH скорость потока — 3 мкл/мин. Газ-распылитель — азот (4 л/мин), температура интерфейса — 180°C.

ТСХ анализ проводили на пластинках «Merck Silica gel 60 F254», в качестве элюента использовали смеси петролейного эфира и этилацетата, а также смеси дихлорметана с этанолом. Температуры плавления определяли на нагревательном столике «Voetius» со скоростью нагревания 4 град мин⁻¹ и не корректировали.

Для колоночной хроматографии использовался силикагель Acros 60A, 0.060-0.200 мм.

Дифракционные данные для кристаллов **116_Mo**, **122a**, **123b** и **124a** были собраны при 100К на дифрактометре *Bruker Quest D8*, оснащенный детектором Photon-III (графитовый монохроматор, беззатворная техника ϕ - и ω -

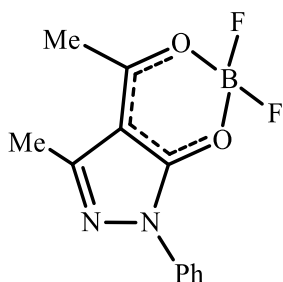
сканирования), с использованием монохроматизированного Mo K α -излучения. Данные об интенсивностях собранных отражений были получены с помощью программы *SAINTE* [124] и полуэмпирически скорректированы на поглощение и затухание с использованием эквивалентных отражений с помощью программы *SADABS* [125].

Дифракционные данные для **116_Cu** и **131** были собраны при 100K на четырехкружном дифрактометре *Rigaku Synergy S*, оснащенный детектором HyPix6000HE (каппа-геометрия, техника беззатворного ω -сканирования), с использованием монохроматизированного Cu K α -излучения. Интенсивности отражений были получены и аналитически скорректированы на поглощение и затухание с помощью *CrysAlisPro* [126].

Все структуры решены прямыми методами с помощью *SHELXT* [127] и уточнены в полноматричном приближении методом наименьших квадратов по F^2 с помощью *SHELXL-2018* [128] в рамках программных пакетов *APEX-III* [124] или *OLEX2* [129]. Все неводородные атомы уточнены с индивидуальными параметрами анизотропного смещения. Положение гидроксигрупп было найдено из разностной карты электронной плотности; они уточнены с использованием индивидуальных параметров изотропного смещения. Все остальные атомы водорода были помещены в идеальные расчетные положения (расстояние C-H = 0,950 Å для ароматических соединений, 0,980 Å для метилена, 0,990 Å для метилена и 1,000 Å для третичных атомов водорода) и уточнены в приближении модели твердого тела с параметрами относительного изотропного смещения — $U_{iso}(H)=1,5U_{eq}(C)$ для метильных групп и $U_{iso}(H)=1,2U_{eq}(C)$ в остальных случаях. Для метильных групп была применена модель вращающейся группы. Для молекулярной графики использовали пакет программ *SHELXTL* [124] и программу *Mercury* [130].

Вещества **94-96** были получены по известным методикам. [97-99] Коммерчески доступные гуанидины **106a-j** были приобретены в Matrix Scientific. Вещества **109** и **110** были получены по известным методикам. [110,111]

Экспериментальная часть к главе 1.1. Синтез бипиразолов
Дифторборный комплекс 4-ацетил-5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1H-
пиразола (97).



К раствору пиразола 1,0 г (4,6 ммоль) **96** в 5 мл ТГФ добавили 0,45 мл (1,7 ммоль) трибутилбората. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, затем по каплям добавляли 0,43 мл (3,4 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и снова перемешивали в течение 2 ч при температуре 20° С. Образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

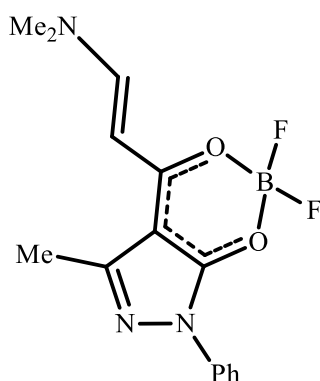
Выход 0,97 г (80%), т.пл. = 215-216°С.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.52 (с, 3H, Me), 2.67 (с, 3H, Me), 7.40 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 8$ Гц), 7.52 (т, 2H, *m*-Ph, $J = 8$ Гц), 7.88 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 8$ Гц).

^{11}B ЯМР (66.21 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.27.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M} - \text{BF}_2]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 217.0953. Найдено 217.0954.

Дифторборный комплекс (Z)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-3-
метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она (98).



К суспензии комплекса 0,5 г (1,8 ммоль) **97** в 5 мл ТГФ добавили 0,28 мл (2,1 ммоль) ДМА ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов

при 20° С, образовавшийся осадок отфильтровали и перекристаллизовали из ацетонитрила.

Выход 0,38 г (65%). т.пл. = 269-270°С.

¹Н ЯМР (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 3.21 (с, 6Н, 2Me), 2.67 (с, 3Н, Me), 5.53 (д, 1Н, СН=, *J* = 9 Гц), 7.35 (т, 1Н, *p*-Ph, *J* = 8 Гц), 7.52 (т, 2Н, *m*-Ph, *J* = 8 Гц), 7.79 (д, 2Н, *o*-Ph, *J* = 8 Гц), 8.38 (д, 1Н, СН=, *J* = 9 Гц).

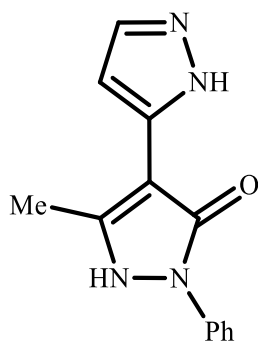
¹¹В ЯМР (66.21 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.29.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M+H]⁺. Рассчитано для [C₁₅H₁₇BF₂N₃O₂]⁺: 320.1379. Найдено: 320.1382.

Соединения **99**, **102a,d** (общая методика).

К суспензии 1 ммоль комплекса **98** в 5 мл этанола добавляли 1,1 ммоль соответствующего гидразина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем отгоняли растворитель и полученный осадок перекристаллизовывали из ацетонитрила, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

5'-Метил-2'-фенил-1',2'-дигидро-2*H*,3'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'-он (99).



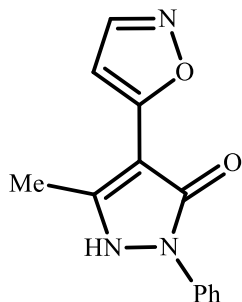
Выход 60%, т.пл. = 205-206°С.

ИК-спектр (KBr, *v*/см⁻¹): 3248 (NH), 2922-2588 (СН=), 1640 (C=O), 1596, 1500.

¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 2.41 (с, 3Н, Me), 5.40 (уш.с, 2Н, NH), 6.50 (с, 1Н, СН=), 7.19 (т, 1Н, *p*-Ph, *J* = 8 Гц), 7.45 (т, 2Н, *m*-Ph, *J* = 8 Гц), 7.61 (с, 1Н, N=СН), 7.80 (д, 2Н, *o*-Ph, *J* = 8 Гц).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M+H]⁺. Рассчитано для [C₂₀H₁₉N₄O]⁺: 241.1084. Найдено: 241.1092.

4-(Изоксазол-5-ил)-5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он
(100).



К суспензии 1 ммоль комплекса **98** в 5 мл этанола добавляли 1,1 ммоль гидроксиламина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов до полного растворения суспензии, затем охлаждали до 20° С и добавляли 10 мл воды. Раствор экстрагировали 3×10 мл этилацетатом, органическую фазу объединяли и сушили над сульфатом натрия. Далее отгоняли растворитель, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

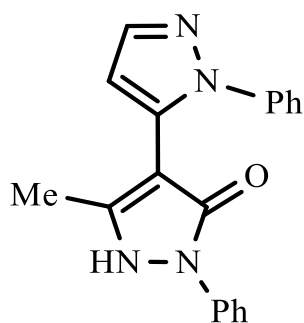
Выход 76%, т.пл. =170-171°С.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3206 (NH), 2902-2590 (CH=), 1637 (C=O), 1598, 1505.

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.41 (с, 3H, Me), 6.45 (с, 1H, CH=), 7.10 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 8$ Гц), 7.22 (т, 2H, *m*-Ph, $J = 7.9$ Гц), 7.40 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 8$ Гц), 8.15 (с, 1H, N=CH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 242.0924. Найдено: 242.0933.

5'-Метил-2,2'-дифенил-1',2'-дигидро-2H,3'H-[3,4'-бипиразол]-3'-он
(102a).



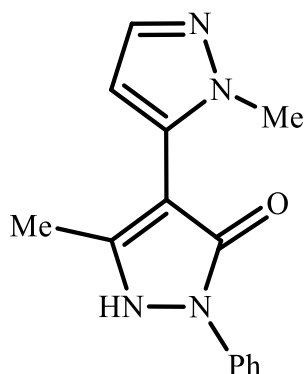
Выход 53%, т.пл. 202-203°С.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3045-2608 (CH=), 1627 (C=O), 1594, 1500.

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.82 (с, 3H, Me), 6.51 (с, 1H, CH=), 7.28 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 8$ Гц), 7.32 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 8$ Гц), 7.43 (м, 4H, *m*-Ph), 7.65 (м, 4H, *o*-Ph), 7.78 (с, 1H, CH=).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}]^+$: 317.1397. Найдено: 317.1396.

2,5'-Диметил-2'-фенил-1',2'-дигидро-2*H*,3'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'-он (102d).



Выход 45%, т.пл. = 88-89°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 2923-2666 (CH=), 1610 (C=O), 1589, 1499.

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.11 (с, 3H, Me), 3.74 (с, 3H, NMe), 6.25 (с, 1H, CH=), 7.25 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 8$ Гц), 7.44 (т, 2H, *m*-Ph, $J = 8$ Гц), 7.49 (с, 1H, N=CH), 7.74 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 8$ Гц).

^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.20 (Me), 36.73 (MeN), 106.57 (C-4), 120.40 (*o*-Ph), 125.23 (*p*-Ph), 128.76 (*m*-Ph), 133.60 (C-3), 137.60 (C-5), сигналы C-5', C-4' и C3' не наблюдаются.

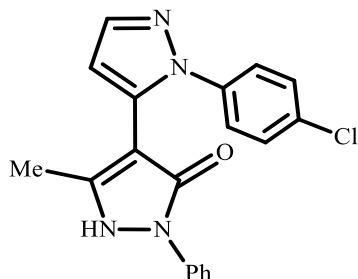
Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}]^+$: 255.1240. Найдено: 255.1251.

Соединения 102b,c (общая методика).

К суспензии 1 ммоль комплекса **98** в 5 мл этанола добавляли 1,1 ммоль соответствующего гидрохлорида гидразина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов, затем охлаждали до 20° С и добавляли 10 мл воды. Раствор экстрагировали 3 × 10 мл этилацетатом,

органическую фазу объединяли и сушили над сульфатом натрия. Далее отгоняли растворитель, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме.

2-(4-Хлорфенил)-5'-метил-2'-фенил-1',2'-дигидро-2*H*,3'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'-он (102b).



Выход 70%, т.пл. = 261-262°C.

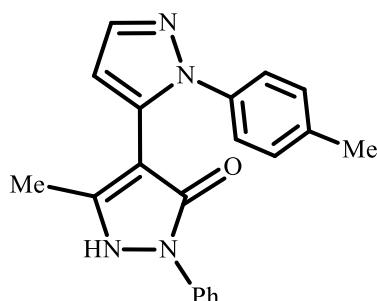
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3099-2605 (CH=), 1619 (C=O), 1593, 1497.

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.89 (с, 3H, Me), 6.51 (с, 1H, CH=), 7.24 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 8$ Гц), 7.47 (м, 6H, *m*-Ph, PhCl), 7.67 (м, 2H, *o*-Ph), 7.78 (с, 1H, N=CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.44 (Me), 93.74 (C-4'), 109.73 (C-4), 120.37 (*o*-Ph), 125.18 (*o*-C₆H₄), 125.42 (*p*-Ph), 128.85 и 128.90 (*m*-Ph и *m*-C₆H₄), 131.29 (C-Cl), 133.87 (C-3), 137.89 (*ipso*-Ph), 139.20 (*ipso*-C₆H₄), 140.36 (C-5), 147.07 (C-5'), сигнал C-4' не наблюдается.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+H]⁺. Рассчитано для [C₁₉H₁₆ClN₄O]⁺: 351.1007. Найдено: 351.0996.

5'-Метил-2'-фенил-2-(*p*-толил)-1',2'-дигидро-2*H*,3'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'-он (102c).



Выход 55%, т.пл. = 214-215°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3037-2786 (CH=), 1625 (C=O), 1593, 1501.

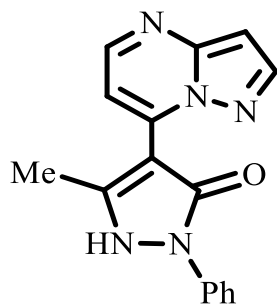
^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.82 (с, 3H, Me), 2.35 (с, 3H, 4-MePh), 6.51 (с, 1H, CH=), 7.21 (т, 1H, p -Ph, $J = 8$ Гц), 7.35 (м, 6H, m -Ph, 4-MePh), 7.68 (м, 2H, o -Ph), 7.73 (с, 1H, N=CH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}]^+$: 331.1553. Найдено: 331.1543.

Экспериментальная часть к главе 1.2. Синтез пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещённых производных 1-фенилпиразол-3-она
Соединения **103a-c**, **104d,e** и **105** (общая методика).

К суспензии 1,0 ммоль хелата **98** в 5 мл AcOH прибавляли 1.2 ммоль NaOAc и 1.2 ммоль соответствующего производного 3-аминопиразола, 3-аминотриазола или 2-аминотиазола. Реакционную смесь кипятили 5 ч. Растворитель удаляли, к остатку прибавляли 10 мл CHCl_3 , осадок отфильтровывали. Фильтрат упаривали, остаток промывали 5 мл эфира, сушили в вакууме и перекристаллизовывали из ацетонитрила.

5-Метил-4-(пиразоло[1,5- a]пиримидин-7-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (103a).



Желтый порошок. Выход 78%, т.пл. = 123°C.

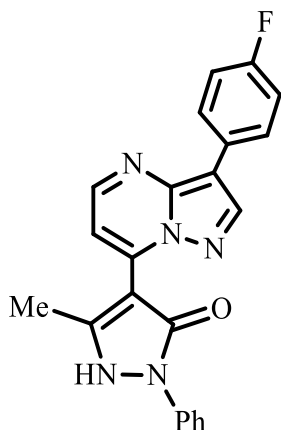
ИК-спектр (KBr, ν / cm^{-1}): 1646 (C=O); 1594, 1539, 1498 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.58 (с, 3H, Me), 6.74 (д, 1H, H-3, $J = 2.6$ Гц), 7.03 (д, 1H, H-6, $J = 4.8$ Гц), 7.33 (т, 1H, p -Ph, $J = 7.7$ Гц), 7.48 (т, 2H, m -Ph, $J = 7.9$ Гц), 7.85 (д, 2H, o -Ph, $J = 7.7$ Гц), 8.13 (д, 1H, H-2, $J = 2.6$ Гц), 8.49 (д, 1H, H-5, $J = 4.8$ Гц), 15.33 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.94 (Me), 93.98 (C-6'), 97.23 (C-3'), 104.67 (C-4), 122.36 (2C_{Ph}), 126.90 (C_{Ph}), 129.07 (2C_{Ph}), 138.16 ($i\text{-C}_{\text{Ph}}$), 141.72 (C-2'), 142.72 (C-7'), 147.96 (C-3'a), 150.31 (C-5'), 150.43 (C-5), 154.27 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}]^+$: 292.1202. Найдено: 292.1193.

5-Метил-2-фенил-4-[3-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (103b).



Желтый порошок. Выход 70%, т.пл. = 193°C.

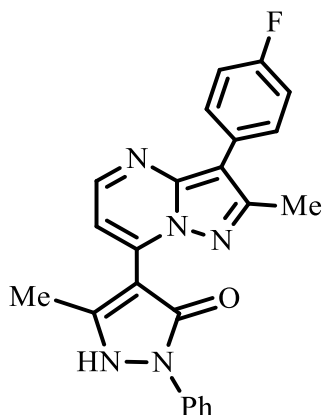
ИК-спектр (KBr, ν / cm^{-1}): 1607 (C=O); 1596, 1578, 1552, 1493 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.57 (с, 3H, Me), 7.04 (д, 1H, H-6, $J = 4.7$ Гц), 7.17 (т, 2H, $m\text{-H}_{\text{Ar}}$, $J = 8.4$ Гц), 7.34 (т, 1H, $p\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.5$ Гц), 7.49 (т, 2H, $m\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.4$ Гц), 7.86 (д, 2H, $o\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.7$ Гц), 8.00 (дд, 2H, $o\text{-H}_{\text{Ar}}$, $J = 8.7$, 3.4 Гц), 8.32 (с, 1H, H-2), 8.53 (д, 1H, H-5, $J = 4.7$ Гц), 14.99 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.94 (Me), 93.99 (C-4), 105.06 (C-6'), 110.07 (C-3'), 115.89 (д, 2C_{Ar} , $J_{\text{C,F}} = 21.7$ Гц), 122.34 (2C_{Ph}), 126.96 (C_{Ph}), 127.30 (д, C_{Ar} , $J_{\text{C,F}} = 3.2$ Гц), 128.32 (д, 2C_{Ar} , $J_{\text{C,F}} = 7.9$ Гц), 129.09 (2C_{Ph}), 138.11 ($i\text{-C}_{\text{Ph}}$), 138.99 (C-2'), 142.29 (C-7'), 146.49 (C-3'a), 147.99 (C-5), 150.26 (C-5'), 154.06 (C=O), 160.73, 163.18 (д, $\text{C}_{\text{Ar-F}}$, $J_{\text{C,F}} = 246.4$ Гц).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}]^+$: 386.1418. Найдено: 386.1418.

5-Метил-2-фенил-4-[2-метил-3-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (103с).



Желтый порошок. Выход 67%, т.пл. = 198°C.

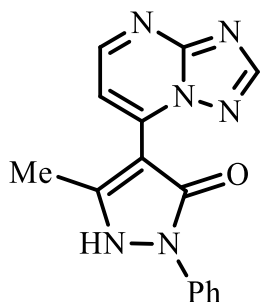
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1600 (C=O); 1568, 1546, 1493 (C=C, C=N). С

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.59 (с, 3H, Me), 2.65 (с, 3H, Me), 7.01 (д, 1H, H-6, $J = 4.9$ Гц), 7.21 (т, 2H, $m\text{-H}_{\text{Ar}}$, $J = 8.7$ Гц), 7.34 (т, 1H, $p\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.3$ Гц), 7.50 (т, 2H, $m\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 8.3$ Гц), 7.67 (дд, 2H, $o\text{-H}_{\text{Ar}}$, $J = 8.6, 3.3$ Гц), 7.87 (д, 2H, $o\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.6$ Гц), 8.48 (д, 1H, H-5, $J = 4.7$ Гц), 15.29 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.58(Me), 16.95(Me), 94.02, 104.61, 108.70, 115.85(д, $J = 21.6$ Гц), 120.87, 122.46, 126.97, 127.32, 129.13, 130.88 (д, $J=7.9$ Гц), 138.20, 141.72, 147.79, 148.02, 149.68, 150.41, 154.40, 161.04, 163.00.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FN}_5\text{O}]^+$: 400.1570. Найдено: 400.1568.

5-Метил-4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3*H*-пиразол-3-он (104d).



Желтый порошок. Выход 74%, т.пл. = 164-168°C.

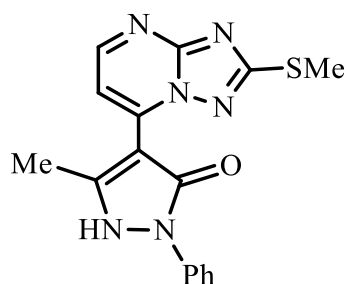
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1605 (C=O); 1598, 1576, 1549, 1491 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.59 (с, 3H, Me), 7.25 (д, 1H, H-6, $J = 4.7$ Гц), 7.34 (т, 1H, $p\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.4$ Гц), 7.47 (т, 2H, $m\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.9$ Гц), 7.80 (д, 2H, $o\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.9$ Гц), 8.55 (с, 1H, H-3), 8.75 (д, 1H, H-5, $J = 4.9$ Гц), 14.02 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 17.09 (Me), 93.59 (C-6'), 106.32 (C-4), 122.58 (2C_{Ph}), 127.40 (C_{Ph}), 129.16 (2C_{Ph}), 137.72 ($i\text{-C}_{\text{Ph}}$), 143.63 (C-7'), 148.16 (C-3'a), 153.57 (C-5'), 155.24 (C-5), 155.69 (C-2'), 156.17 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}]^+$: 293.1154. Найдено: 293.1145.

5-Метил-4-[2-(метилтио)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил]-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (104e).



Желтый порошок. Выход 63%, т.пл. = 190°C.

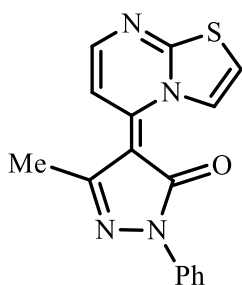
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1635 (C=O); 1598, 1568, 1544, 1496 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.58 (с, 3H, Me), 2.75 (с, 3H, SMe), 7.14 (д, 1H, H-6, $J = 5.1$ Гц), 7.36 (т, 1H, $p\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.4$ Гц), 7.49 (т, 2H, $m\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.7$ Гц), 7.81 (д, 2H, $o\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.8$ Гц), 8.63 (д, 1H, H-5, $J = 5.1$ Гц), 13.81 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.10 (Me), 16.93 (SMe) 93.62 (C-6'), 105.66 (C-4), 122.65 (2C_{Ph}), 127.40 (C_{Ph}), 129.18 (2C_{Ph}), 137.74 ($i\text{-C}_{\text{Ph}}$), 142.08 (C-7'), 148.08 (C-3'a), 153.56 (C-2'), 154.48 (C-5'), 156.59 (C-5), 168.20 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}]^+$: 339.1024. Найдено: 339.1023.

(Z)-5-Метил-4-(5H-триазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-илиден)-2-фенил-2,4-дигидро-3H-пиразол-3-он (105).



Красные кристаллы. Выход 54%, т.пл. = 249°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1614 (C=O); 1575, 1469 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.45 (с, 3H, Me), 7.14 (т, 1H, $p\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.0$ Гц), 7.24 (уш.с, 1H, H-6), 7.36-7.45 (м, 3H, $m\text{-H}_{\text{Ph}}$, H-2), 8.03 (д, 2H, $o\text{-H}_{\text{Ph}}$, $J = 7.69$ Гц), 8.28 (уш.с, 1H, H-7), 8.85 (уш.с, 1H, H-3), 16.12 (уш.с, 1H, NH).

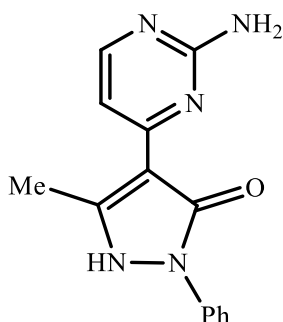
^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.53 (Me), 96.79 (C-4), 112.65 (C-6 \backprime), 113.56 (C-2 \backprime), 119.76 (2C $_{\text{Ph}}$), 124.31 (C $_{\text{Ph}}$), 128.82 (2C $_{\text{Ph}}$), 130.84 (C-3 \backprime), 139.74 ($i\text{-C}_{\text{Ph}}$), 146.73 (C-8 $\backprime\text{a}$), 150.49 (C-5), 150.62 (C-7 \backprime), 162.72 (C-5 \backprime), 164.31 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{FN}_5\text{O}]^+$: 309.0813. Найдено: 309.0805.

Экспериментальная часть к главе 1.3. Синтез пиримидинилпиразолонов Соединения **107a-j** (общая методика).

К суспензии 1,0 ммоль хелата **98** в 5 мл бутанола прибавляли 1.2 ммоль NaOAc и 1 ммоль соответствующего гидрохлорида гуанидина (**106a-j**). Реакционную смесь кипятили 3 ч. Растворитель удаляли, остаток перекристаллизовывали из ацетонитрила, промывали 5 мл эфира и сушили в вакууме.

4-(2-Аминопиримидин-4-ил)-5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (107a).



Выход 60%, т.пл. = 235-236°C.

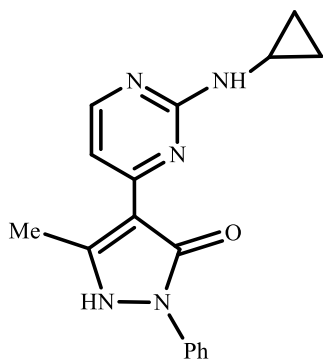
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3423 (NH_2 , NH), 1654 ($\text{C}=\text{O}$), 1592.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 2.35 (с, 3H, Me), 6.51 (д, 1H, $\text{CH}=\text{}$, $J = 2$ Гц), 7.10 (т, 1H, $p\text{-Ph}$, $J = 7$ Гц), 7.35 (т, 2H, $m\text{-Ph}$, $J = 7$ Гц), 8.10 (м, 5H, $o\text{-Ph}$, $\text{CH}=\text{}$, NH_2), 14.20 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (150 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 16.47 (Me); 91.21 (C-4'); 100.55 (C-5); 118.14 (Ph); 123.32 (C-5'); 129.42 (Ph); 139.56 (Ph); 147.21, 154.14, 159.35 и 164.90 (C-2, C-4, C-6 и C-3').

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}]^+$: 268.1193. Найдено: 268.1196.

4-[2-(Циклопропиламино)пиримидин-4-ил]-5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (107b).



Выход 52%, т.пл. = 253-254°C.

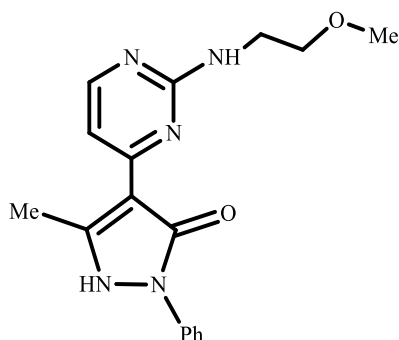
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3398 (NH), 1615 ($\text{C}=\text{O}$), 1592.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.69 (уш.с, 2H, CH_2), 0.95 (уш.с, 2H, CH_2), 2.32 (с, 3H, Me), 2.80 (уш.с, 1H, CH), 6.72 (д, 1H, $\text{CH}=\text{}$, $J = 2$ Гц), 7.11 (т, 1H, p -Ph, $J = 7$ Гц), 7.38 (т, 2H, m -Ph, $J = 7$ Гц), 8.09 (м, 3H, o -Ph, $\text{CH}=\text{}$), 8.55 (уш.с, 1H, NH), 14.75 (уш.с, 1H, NH).

^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.13 (CH_2); 17.60 (Me); 23.93 (NCH); 92.10 (C-4'); 101.80 (C-5); 119.25 (Ph); 124.60 (C-5'); 129.86 (Ph); 140.74 (Ph); 147.59, 156.04, 159.25 и 166.34 (C-2, C-4, C-6 и C-3').

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}]^+$: 308.1506. Найдено: 308.1508.

4-{2-[(2-Метоксиэтил)амино]пиримидин-4-ил}-5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (107с).



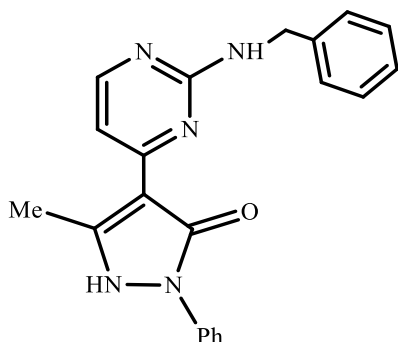
Выход 50%, т.пл. = 161-162°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3423 (NH), 1637 (C=O), 1499.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.35 (с, 3H, Me), 3.40 (м, 4H, 2CH_2), 3.70 (с, 3H, OMe), 6.48 (д, 1H, $\text{CH}=\text{}$, $J = 2$ Гц), 7.10 (т, 1H, p -Ph, $J = 7$ Гц), 7.35 (т, 2H, m -Ph, $J = 7$ Гц), 8.03 (м, 3H, o -Ph, $\text{CH}=\text{}$), 8.81 (уш.с, 1H, NH), 14.21 (уш.с, 1H, NH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2]^+$: 326.1612. Найдено: 326.1605.

4-[2-(Бензиламино)пиримидин-4-ил]-5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (107d).



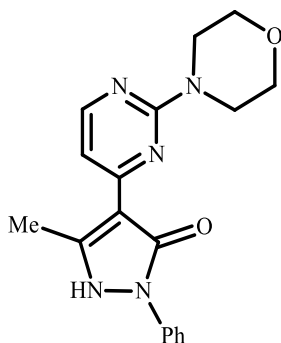
Выход 56%, т.пл. = 213-214°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3424 (NH), 1638 (C=O), 1593, 1491.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.36 (с, 3H, Me), 4.59 (уш.с, 2H, CH₂), 6.54 (д, 1H, CH=, $J = 2$ Гц), 7.10 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 7$ Гц), 7.16-7.51 (м, 7H, Ph), 8.07 (м, 3H, *o*-Ph, CH=), 9.21 (уш.с, 1H, NH), 14.34 (уш.с, 1H, NH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+H]⁺. Рассчитано для [C₂₁H₂₀N₅O]⁺: 358.1662. Найдено: 358.1658.

5-Метил-4-(2-морфолинопиримидин-4-ил)-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (107e).



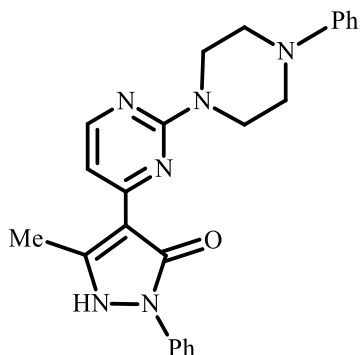
Выход 48%, т.пл. = 211-212°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3434 (NH), 1628 (C=O), 1593, 1499.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.33 (с, 3H, Me), 3.75 (м, 8H, 4CH₂), 6.71 (д, 1H, CH=, $J = 2$ Гц), 7.12 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 7$ Гц), 7.40 (т, 2H, *m*-Ph, $J = 7$ Гц), 8.03 (м, 3H, *o*-Ph, CH=), 15.25(уш.с, 1H, NH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+H]^+$. Рассчитано для $[C_{18}H_{20}N_5O_2]^+$: 338.1612. Найдено: 338.1614.

5-Метил-2-фенил-4-[2-(4-фенилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил]-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (107f).



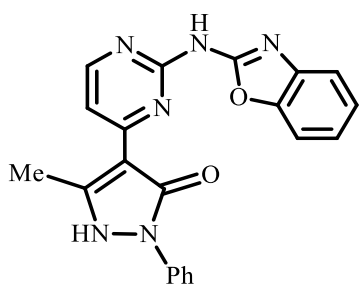
Выход 53%, т.пл. = 179-180°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3434 (NH), 2858, 1617 (C=O), 1594, 1497.

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.32 (с, 3H, Me), 3.24 (уш.с, 4H, 2CH₂), 3.38 (уш.с, 4H, 2CH₂), 6.69-7.44 (м, 7H, *m*-Ph, *p*-Ph, CH=), 8.08 (м, 5H, *o*-Ph, CH=), 15.32 (уш.с, 1H, NH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+H]^+$. Рассчитано для $[C_{24}H_{25}N_6O]^+$: 413.2084. Найдено: 413.2083.

4-[2-(Бензо[d]оксазол-2-иламино)пиримидин-4-ил]-5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (107j).



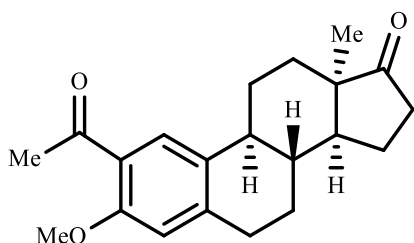
Выход 47%, т.пл. = 296°C (разложение).

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3385 (NH), 2796, 1639 (C=O), 1578, 1548.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.39 (с, 3H, Me), 6.91 (уш.с, 1H, CH=), 7.03-7.69 (м, 8H, *m*-Ph, *p*-Ph, Ar, CH=), 8.07 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 7$ Гц), 8.17 (уш.с, 1H, NH), 12.68 (уш.с, 1H, NH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2]^+$: 385.1408. Найдено: 385.1397.

Экспериментальная часть к главе 2.1. Получение дифторборных комплексов на основе 13 α -эстра-2(10),2,4-триен-17-он (109).



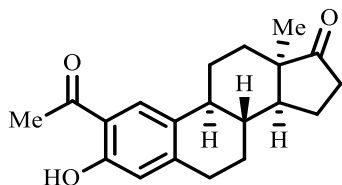
Суспензию безводного AlCl_3 (464 мг, 2 экв, 0.468 моль) с ацетилхлоридом (0.25 мл, 2 экв, 0.276 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) охлаждали до 0 °С. Затем при перемешивании добавляли соединение **108** (500 мг, 1.758 ммоль). Гетерогенную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали, продукт в виде белого осадка отделяли и промывали 3×10 мл диэтиловым эфиром.

Выход 540 мг (95%), т.пл. = 188-189°С.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.83 (с, 3H, 18-Me), 1.28-1.64 (м, 5H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 14-CH), 1.74-1.81 (м, 1H, 12- CH_2), 1.90-2.45 (м, 6H, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.52 (с, 3H, CH_3CO), 2.85-2.95 (м, 3H, 6- CH_2 , 9-CH), 3.86 (с, 3H, MeO), 6.88 (с, 1H, 4-CH), 7.52 (с, 1H, 1-CH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3]^+$: 327.1952. Найдено: 327.1955.

(13 α)-2-Ацетил-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-он (110).



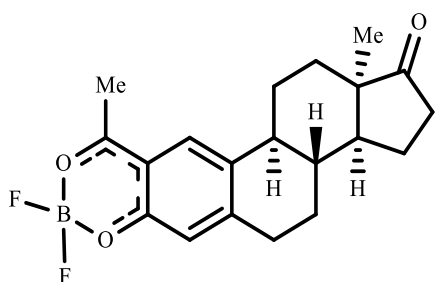
К раствору соединения **109** (200 мг, 0.611 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли безводный AlCl_3 (809 мг, 10 экв, 0.813 ммоль), и полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждали, обрабатывали 10% раствором соляной кислоты до гомогенного состояния, экстрагировали этилацетатом и промывали 5% раствором гидрокарбоната натрия. Экстракт концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (гексан-этилацетат 5:3), получая светло-коричневый порошок.

Выход 170 мг (90%), т.пл. = 161-162°C.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$, δ , м.д.): 0.84 (с, 3H, 18-Me), 1.29-1.64 (м, 5H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 14-CH), 1.75-1.83 (м, 1H, 12- CH_2), 1.88-2.23 (м, 6H, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.62 (с, 3H, CH_3CO), 2.80-2.90 (м, 3H, 6- CH_2 , 9-CH), 6.67 (с, 1H, 4-CH), 7.70 (с, 1H, 1-CH), 11.87 (уш.с, 1H, 3-OH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3]^+$: 313.1800. Найдено: 313.1798.

Дифторборатный комплекс (13 α)-2-ацетил-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она (111).



К суспензии соединения **110** (200 мг, 0.639 ммоль) и эфирата трифторида бора (0.16 мл, 2 экв, 0.181 ммоль) добавляли трибутилборат (0.35 мл, 2 экв, 0.294 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч, затем охлаждали. Выпавший коричневый осадок отфильтровывали и промывали 3×10 мл диэтиловым эфиром.

Выход 200 мг (89%), т.пл. = 289-291°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1739 (C=O), 1605, 1557, 1503 (C=C).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.94 (с, 3H, 18-Me), 1.45-1.70 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.98-2.57 (м, 7H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.83 (с, 3H, 20-Me), 2.91-3.07 (м, 2H, 6- CH_2), 6.86 (с, 1H, 4-CH), 7.59 (с, 1H, 1-CH).

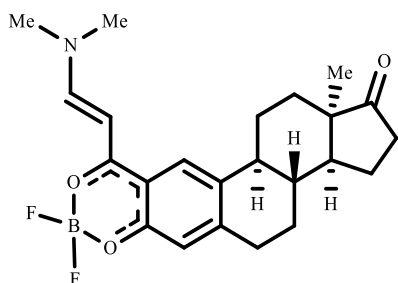
^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.9 (C-18), 21.7 (C-15), 23.1 (C-20), 25.8 (C-11), 26.1 (C-12), 30.7 (C-6), 31.4 (C-7), 35.9 (C-16), 37.7 (C-8), 43.4 (C-9), 47.9 (C-13), 50.6 (C-14), 115.2 (C-2), 120.2 (C-4), 127.0 (C-1), 127.4 (C-10), 134.4 (C-5), 157.3 (C-3), 201.6 (C-19), 220.2 (C-17).

^{11}B ЯМР (96 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.79.

^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 141.10, 141.16.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BF}_2\text{O}_3]^+$: 360.1758. Найдено: 360.1769.

Дифторборатный комплекс (13a)-2-(3-диметиламиноакрилоил)-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она (112).



К суспензии комплекса **111** (500 мг, 1.389 ммоль) в ТГФ (5 мл) прикапывали диметилацеталь диметилформамида (0.18 мл, 1 экв, 1.361 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Образующийся розовый осадок отфильтровывали и промывали петролейным эфиром 2×10 мл.

Выход 600 мг (99%), т.пл. = 338-340°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1737 (C=O), 1603, 1554, 1501 (C=C).

ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 0.84 (с, 3H, 18-Me), 1.26-1.64 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.73-2.23 (м, 5H, 7- CH_2 , 9-CH, 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.37-2.69 (м, 2H, 11- CH_2 , 16- CH_2), 2.79-2.92 (м, 2H, 6- CH_2),

3.29 (с, 3H, NMe₂), 3.44 (с, 3H, NMe₂), 6.20 (д, 1H, 20-CH, *J* = 11.5 Гц), 6.61 (с, 1H, 4-CH), 7.74 (с, 1H, 1-CH), 8.40 (д, 1H, 21-CH, *J* = 11.3 Гц).

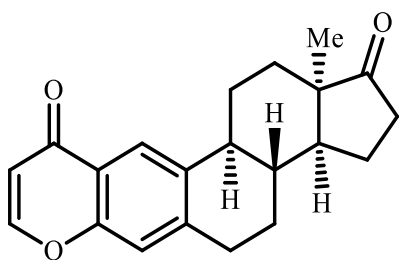
ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 13.5 (C-18), 21.1 (C-15), 25.2 (C-11), 25.5 (C-12), 29.3 (C-6), 31.2 (C-7), 35.3 (C-16), 37.6 (C-8), 38.9 (NMe₂), 43.3 (C-9), 46.5 (NMe₂), 47.2 (C-13), 49.6 (C-14), 88.8 (C-20), 114.1 (C-2), 118.4 (C-4), 124.1 (C-1), 131.5 (C-5), 146.6 (C-10), 156.8 (C-3), 159.8 (C-21), 176.5 (C-19), 219.6 (C-17).

¹¹B ЯМР (96 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 0.81.

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 141.09, 141.17.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M+Na]⁺. Рассчитано для [C₂₃H₂₈BF₂NO₃+ Na]⁺: 454.1766. Найдено [M+K]⁺: 438.2027

(3a*S*,3b*R*,11b*S*,13a*R*)-13a-Метил-2,3,3a,3b,4,5,11b,12,13,13a-декагидроциклопента[5,6]нафто[1,2-*g*]хромен-1,10-дион (113).



Комплекс **112** (100 мг, 0.228 ммоль) кипятили в бутаноле (2 мл) в течение 2 ч. Летучие компоненты отгоняли в вакууме, и светло-желтый остаток промывали петролейным эфиром 3×10 мл.

Выход 90 мг (98%), т.пл. = 182-184°C.

ИК-спектр (KBr, *v*/см⁻¹): 1734, 1692 (C=O), 1648, 1619, 1552, 1445 (C=C).

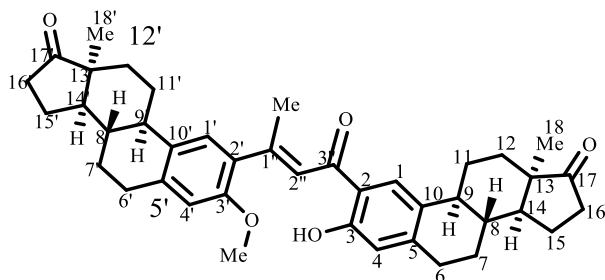
¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.94 (с, 3H, 13-CH₃), 1.49-1.69 (м, 6H, 4-CH₂, 3b-CH, 12-CH₂, 13-CH₂, 3a-CH, 3-CH₂), 1.99-2.20 (м, 4H, 4-CH₂, 13-CH₂, 3-CH₂, 2-CH₂), 2.33-2.39 (м, 1H, 11b-CH), 2.50-2.63 (м, 2H, 12-CH₂, 2-CH₂), 3.01-3.08 (м, 2H, 5-CH₂), 6.32-6.37 (м, 1H, 9-CH), 7.20 (с, 1H, 6-CH), 7.82 (д, 1H, 8-CH, *J* = 5.9 Гц), 8.11 (с, 1H, 11-CH).

¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.9 (CH₃), 21.7 (C-3), 25.9 (C-12), 26.2 (C-4), 29.8 (C-5a), 31.5 (C-13), 35.9 (C-2), 37.9 (C-3b), 44.2 (C-11b), 48.0 (C-13a),

50.6 (C-3a), 112.8 (C-9), 117.5 (C-6), 122.1 (C-11), 122.8 (C-10a), 138.2 (C-11a), 144.3 (C-5a), 154.9 (C-6a), 155.2 (C-8), 177.8 (C-10), 220.4 (C-1).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+H]^+$. Рассчитано для $[C_{21}H_{22}O_3]^+$: 323.1641. Найдено: 323.1642.

Димер 116.



Уксусный ангидрид (1.5 мл, 15.868 ммоль) смешивали с твердым **108** (0.2 г, 0.07 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем к охлажденной смеси добавили $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.5 мл, 4.007 ммоль). Далее нагревали реакционную смесь до 60°C и выдерживали при перемешивании в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали водой и экстрагировали этилацетатом 3×10мл. Затем органические фракции объединяли и промывали водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным $MgSO_4$. Далее фильтровали и отгоняли растворитель под вакуумом. Полученное коричневое масло очищали с помощью колоночной хроматографии.

Желтый порошок. Выход 59%. т.пл. = 247-250°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1733 (C=O), 1630, 1503 (C=C).

1H ЯМР (600 MHz, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.86-1.14 (м, 4H, 9-CH, 9'-CH, 11-CH₂, 11'-CH₂), 1.08, 1.09 (2с, 6H, 18-Me, 18'-Me), 1.38-1.52 (м, 4H, 12-CH₂, 12'-CH₂, 15-CH₂, 15'-CH₂), 1.75-1.83 (м, 2H, 14-CH, 14'-CH), 1.92-2.03 (м, 2H, 7-CH₂, 7'-CH₂), 2.09-2.46 (м, 6H, 7-CH₂, 7'-CH₂, 15-CH₂, 15'-CH₂, 16-CH₂, 16'-CH₂), 2.26-2.52 (м, 10H, 8-CH, 8'-CH, 11-CH₂, 11'-CH₂, 12-CH₂, 12'-CH₂, 16-CH₂, 16'-CH₂), 2.44 (с, 3H, Me-C=), 2.78-2.93 (м, 6H, 3-CH₂, 6'-CH₂), 3.84, (с, 3H, 3-OMe), 6.67, 6.70 (2с, 2H, 4-CH, 4'-CH), 6.88 (с, 1H, 1-CH), 7.17 (с, 1H, 1'-CH), 7.71 (с, 1H, CH=).

¹³C ЯМР (150 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 20.8 (Me-C=) 20.9 (C-7, C-7'), 25.0 (C-18, C-18'), 27.9 (C-15, C-15'), 28.2, 28.2 (C-11, C-11'), 30.4 (C-6, C-6'), 31.7, 31.9 (C-12, C-12'), 33.3 (C-16, C-16'), 41.0 (C-8, C-8'), 41.4 (C-9, C-9'), 49.2 (C-14, C-14'), 50.0 (C-13, C-13'), 55.5 (OMe), 111.3, (C-4, C-4'), 117.3 (C-2, C-2'), 119.2 (C-2''), 123.3 (C-1), 126.5 (C-1'), 130.4, 130.7 (C-10, C-10'), 146.5 (C-5, C-5'), 154.4, 154.8 (C-3, C'-3), 160.7 (C-CH₃), 196.9 (C=O), 221.2 (C-17, C-17').

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+H]⁺. Рассчитано для [C₄₁H₄₈O₅]⁺: 621.3542. Найдено: 621.3542.

Данные рентгеноструктурного анализа димера 116.

Кристаллографические данные для соединения **116** приведены в таблице 1.

Таблица 1. Кристаллографические данные димера **116**

	116_Mo	116_Cu
Брутто-формула	C ₄₁ H ₄₈ O ₅	C ₄₁ H ₄₈ O ₅
Молекулярная масса	620.79	620.79
Температура, К	100(2)	100.0(3)
Длина волны излучения, Å	0.71073	1.54184
Размеры кристалла, мм	0.30 × 0.13 × 0.10	0.30 × 0.13 × 0.10
Сингония	Моноклинная	Моноклинная
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁
a, Å	13.3518(3)	13.35573(14)
b, Å	7.4986(2)	7.55896(11)
c, Å	16.6659(4)	16.63493(19)
V, Å ³	1640.59(7)	1651.69(4)
Z	2	2
Плотность, г·см ⁻³	1.257	1.248
μ, мм ⁻¹	0.081	0.634
F(000)	668	668
Собрано отражений	83669	52695
Независимые отражения	11417	6835

R_{int}	0.0955	0.0404
Отражения с ($I > 2\sigma(I)$)	6749	6668
R1 для $I > \sigma(I)$	0.0643	0.0434
wR2 по всем отражениям	0.1327	0.1204
GOF	1.032	1.073
Параметр абсолютной структуры	-0.4(5)	0.07(10)
$\Delta\rho_{max} / \Delta\rho_{min}, e \cdot \text{\AA}^{-3}$	0.253 / -0.238	0.261 / -0.209

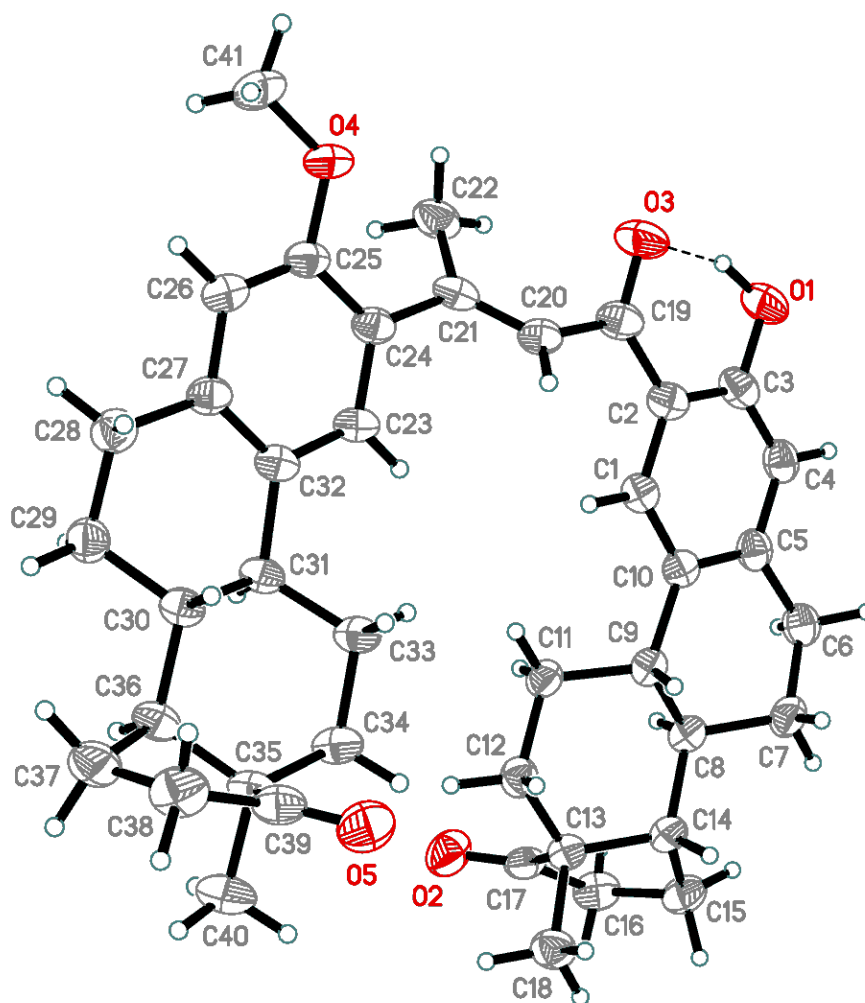
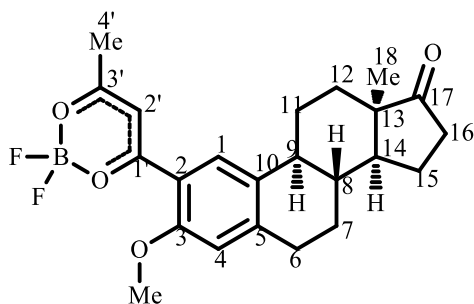


Рисунок 13. Молекулярная структура 116 (p=50%).

Дифторборный комплекс 3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он-(2-бутан-2,4-диона) (118)



Смесь уксусного ангидрида (1.5 мл, 15.868 ммоль) и порошка **108** (0.2 г, 0.07 ммоль) охлаждали при перемешивании до 0°C. Затем к охлажденной реакционной смеси добавляли $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.5 мл, 4.007 ммоль) и нагревали до 80°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 часа. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали водой и экстрагировали этилацетатом 3×10 мл. Затем органические фракции объединяли и промывали водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным MgSO_4 . Далее фильтровали и отгоняли растворитель под вакуумом. Полученное коричневое масло очищали с помощью колоночной хроматографии.

Желтый порошок. Выход 55% т.пл. = 239°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1734 (C=O), 1624, 1598 (C=C).

^1H ЯМР (600 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.84-1.02 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.06 (с, 3H, 18-Me), 1.37-1.47 (м, 2H, 15-CH₂, 12-CH₂), 1.78 (дд, 1H, 14-CH, $J_1=5.2$ Hz, $J_2=11.0$ Hz), 1.91-2.0 (м, 1H, 7-CH₂), 2.11-2.51 (м, 7H, 7-CH₂, 11-CH₂, 15-CH₂, 12-CH₂, 9-CH, 16-CH₂), 2.35 (с, 3H, C3'-Me), 2.82-2.96 (м, 2H, 6-CH₂), 3.93 (с, 3H, 3-OMe), 6.69 (с, 1H, 4-CH), 7.03 (с, 1H, 2'-CH), 8.07 (с, 1H, 1-CH).

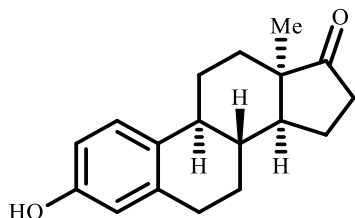
^{11}B ЯМР (96 MHz, DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.0.

^{13}C ЯМР (150 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.8 (C-7), 24.6 (C3'-Me), 24.9 (C-18), 27.6 (C-15), 28.3 (C-11), 30.9 (C-12), 31.7 (C-6), 33.2 (C-16), 41.2 (C-8), 41.2 (C-9), 49.1 (C-14), 50.0 (C-13), 55.7 (OMe), 101.9 (C-2'), 111.9 (C-4), 117.8 (C-2), 129.7

(C-1), 132.9 (C-10), 147.5 (C-5), 158.8 (C-3), 180.4 (C-1'), 190.8 (C-3'), 220.9 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+Na]^+$. Рассчитано для $[C_{23}H_{27}BF_2O_4+NH_4]^+$: 434.2298. Найдено $[M+Na]^+$: 439.1859.

(13 α)-3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он (120).



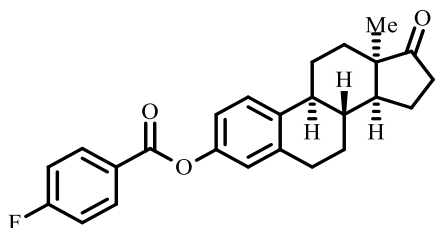
13- β -эстрон (**119**) (2.7 г, 10.0 ммоль) растворяли в AcOH (50 мл) в круглодонной колбе. Затем к реакционной смеси добавляли *o*-фенилендиамин (1.10 г, 10.185 ммоль) и кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. Далее реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровали и сушили на воздухе в течение 12 часов.

Белый порошок. Выход 2 г, 74 %, т.пл. = 165-170°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1723 (C=O), 1609, 1574 (C=C).

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , δ , м.д.): 0.62-0.89 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 0.95 (с, 3H, 18-Me), 1.18-1.44 (м, 2H, 15-CH₂, 12-CH₂), 1.67 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.9, 5.4$ Гц), 1.80-1.94 (м, 1H, 7-CH₂), 1.96-2.38 (м, 7H, 7-CH₂, 11-CH₂, 15-CH₂, 12-CH₂, 9-CH, 16-CH₂), 2.59-2.80 (м, 2H, 6-CH₂), 6.42 (с, 1H, 4-CH), 6.52 (д, 1H, 2-CH, $J = 7.9$ Гц), 7.02 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.4$ Гц), 9.06 (уш.с, 1H, 3-OH).

13 α -эстрон 4-фторбензоат (121a).



Соединение **120** (5 г, 18.52 ммоль) растворяли в пиридине (50 мл) и охлаждали до 0°C. Затем к раствору по каплям добавляли 4-фторбензоил хлорид (3.15 мл/3.8 г, 26.39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов до полного выпадения осадка. Далее к реакционной смеси добавляли воду (избыток в 8 раз), отфильтровывали белый осадок и сушили на воздухе.

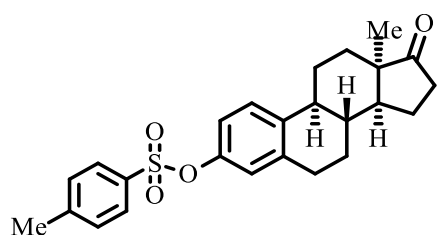
Белый порошок. Выход 78 %, т.пл. = 150-153°C.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1787, 1731 (C=O), 1601, 1501 (C=C).

^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.71-0.93 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 0.98 (с, 3H, 18-Me), 1.25-1.62 (м, 2H, 15-CH₂, 12-CH₂), 1.72 (дд, 1H, 14-CH, $J = 11.0, 5.4$ Гц), 1.84-1.97 (м, 1H, 7-CH₂), 2.02-2.35 (м, 7H, 7-CH₂, 11-CH₂, 15-CH₂, 12-CH₂, 9-CH, 16-CH₂), 2.74-2.91 (м, 2H, 6-CH₂), 6.95 (с, 1H, 4-CH), 6.99 (д, 1H, 2-CH, $J = 8.2$ Гц), 7.34 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.6$ Гц), 7.38-7.48 (м, 2H, 2H-C₆H₄), 8.11-8.27 (м, 2H, 2H-C₆H₄).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{FO}_3]^+$: 393.1860. Найдено: 393.1855.

13 α -эстрон 4-тозилат (**121b**).



Соединение **120** (5 г, 18.52 ммоль) растворяли в пиридине (50 мл) и охлаждали до 0°C. Затем к раствору порционно добавляли *p*-толуолсульфонил хлорид (6.69 г, 37.04 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи. Далее реакционную смесь выливали на лед и экстрагировали этилацетатом из водной фракции. Полученный продукт очищали высаживанием с помощью гексана из раствора этилацетата.

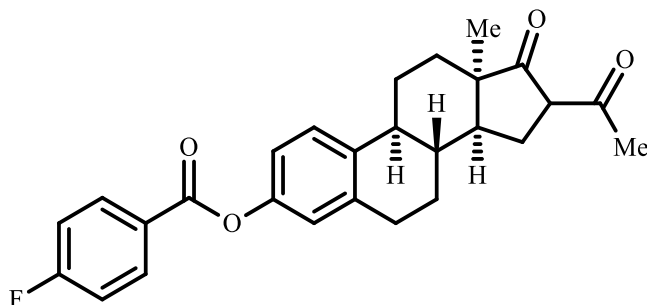
Белый порошок. Выход 79%, т.пл. = 125°C.

^1H NMR (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.65-0.91 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 0.96 (с, 3H, 18-Me), 1.20-1.47 (м, 2H, 15-CH₂, 12-CH₂), 1.69 (дд, 1H, 14-CH, $J = 11.2, 5.6$ Гц), 1.81-1.97 (м, 1H, 7-CH₂), 1.97-2.36 (м, 7H, 7-CH₂, 11-CH₂, 15-CH₂, 12-CH₂, 9-CH, 16-CH₂), 2.42 (с, 3H, Me-Ph), 2.68-2.75 (м, 2H, 6-CH₂), 6.67 (д, 1H, 2-CH, $J = 8.4$ Гц), 6.74 (с, 1H, 4-CH), 7.24 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.4$ Гц), 7.47 (д, 2H, 2H-C₆H₄, $J = 7.9$ Гц), 7.73 (д, 2H, 2H-C₆H₄, $J = 7.4$ Гц).

16-ацетилпроизводные 13 α -эстрона (122a,b).

К соединениям **121a** или **121b** (0.7 г) добавляли уксусный ангидрид (2 экв.). реакционную смесь перемешивали и охлаждали до 0°C. Затем к охлажденной смеси добавляли $\text{VF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (2 экв.). Реакционную смесь нагревали и выдерживали при 80°C в течение 1 часа. К горячей реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и перемешивали еще 3 часа. Продукт экстрагировали из реакционной смеси EtOAc 3×15 мл. Объединенные органические фракции промывали водным раствором бикарбоната натрия, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили органический слой над безводным MgSO_4 . Полученный раствор фильтровали и отгоняли растворитель под вакуумом до образования коричневого масла. Полученные масла подвергались очистке с помощью колоночной хроматографии.

16-ацетил-(13 α)-эстрон 4-фторбензоат (122a).



Белые кристаллы. Выход 74%, т.пл. = 158°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1739, 1703, 1659 (C=O), 1607, 1500 (C=C).

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) основная форма: 0.99-1.10 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.15 (с, 3H, 18-Me), 1.41-1.53 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.68-1.74 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.9, 4.6$ Гц), 1.98 (с, 3H, 20-Me), 2.01-2.10 (м, 1H, 7-CH₂), 2.26-2.44 (м, 4H, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂), 2.73-2.80 (м, 1H, 15-CH₂), 2.83-2.93 (м, 2H, 6-CH₂), 6.89-6.92 (м, 1H, 4-CH), 6.94-6.99 (м, 1H, 2-CH), 7.17 (т, 2H, C_6H_4 , $J = 8.2$ Гц), 7.32 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.5$ Гц), 8.18-8.23 (м, 2H, C_6H_4). Характерные сигналы для минорных форм: 1.01 (с, 3H, 18-Me форма В), 1.27 (с, 3H, 18-Me форма С), 1.75-1.91 (м, 2H, 14-CH форма В+С), 2.05 (с, 3H, 20-Me форма С), 2.38 (с, 3H, 20-Me форма В), 3.50 (уш.с, 1H, 16-CH форма В), 3.68-3.72 (м, 1H, 16-CH форма С).

^{13}C NMR (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) основная форма: 19.6 (С-20), 25.7 (С-18), 26.9 (С-15), 28.1 (С-11), 28.5 (С-7), 30.1 (С-6), 31.7 (С-12), 41.5 (С-8), 41.9 (С-9), 46.7 (С-13), 48.1 (С-14), 107.4 (С-16), 115.7 (д, С-2', С-6', $J_{\text{C,F}} = 21.9$ Гц), 118.8 (С-2), 121.3 (С-4), 125.9 (С-4'), 126.9 (С-1), 132.7 (д, С-3', С-5', $J_{\text{C,F}} = 9.2$ Гц), 137.6 (С-10), 138.4 (С-5), 148.6 (С-3), 164.8 (д, С-1', $J_{\text{C,F}} = 126.3$ Гц), 166.9 (С=O), 173.0 (С-19), 210.7 (С-17). Характерные сигналы для минорных форм: 202.1 (С-19 форма В), 203.3 (С-17 форма С), 213.1 (С-17 форма В+С-19 форма С).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FO}_4]^+$: 435.1966. Найдено: 435.1963.

Данные рентгеноструктурного анализа димера **122a**.

Кристаллографические данные для соединения **122a** приведены в таблице 2.

Таблица 2. Кристаллографические данные димера **122a**

	122a
Брутто-формула	$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FO}_4$
Молекулярная масса	434.48
Температура, К	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073

Сингония	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a, Å	8.6144(2)
b, Å	9.5353(2)
c, Å	26.5369(6)
V, Å ³	2179.76(8)
Z	4
Плотность, г·см ⁻³	1.324
μ, мм ⁻¹	0.093
F(000)	920
Собрано отражений	108318
Независимые отражения	9145
R _{int}	0.0673
Отражения с (I>2σ(I))	7641
R1 для I>σ(I)	0.0453
wR2 по всем отражениям	0.1174
GOF	1.051
Параметр абсолютной структуры	0.0(2)
Δρ _{max} / Δρ _{min} , e ⁻ ·Å ⁻³	0.330 / -0.239

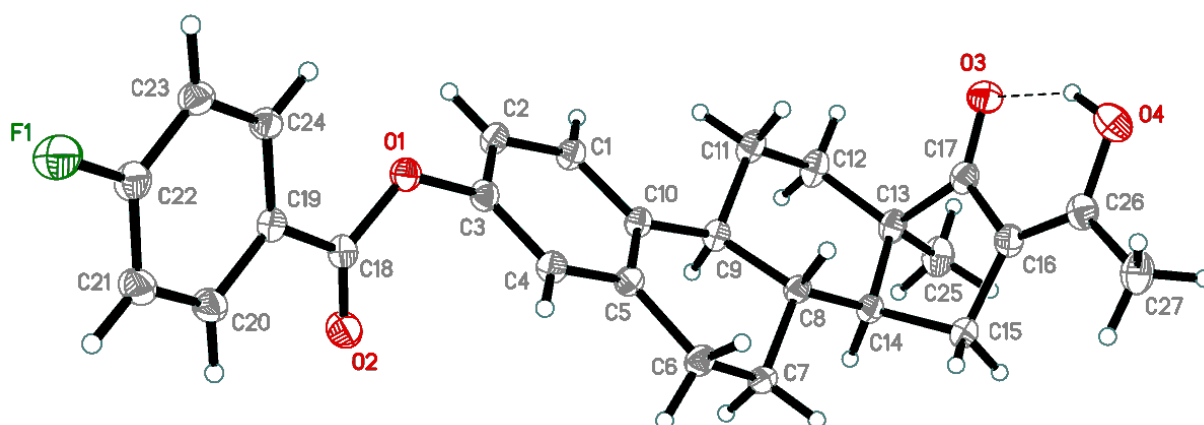
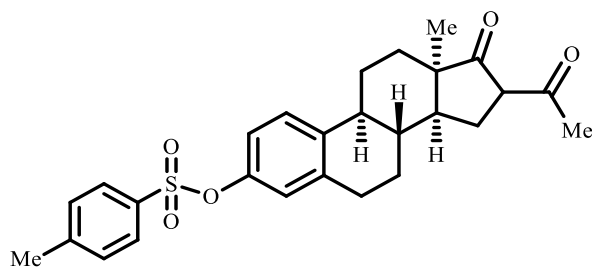


Рисунок 14. Молекулярная структура 122а (p=50%).

16-ацетил-(13 α)-эстрон 4-тозилат (122b).



Белые кристаллы. Выход 76%.

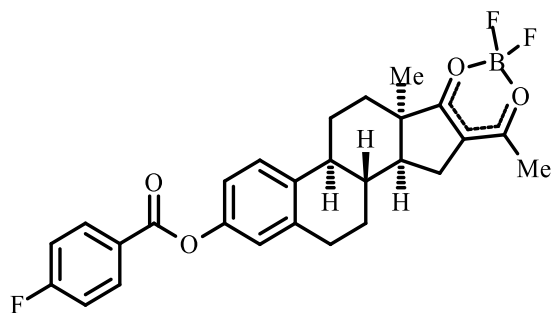
^1H NMR (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) основная форма: 0.84-0.94 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.28 (с, 3H, 18-Me), 1.34-1.53 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.70 (дд, 1H, 14-CH, $J = 22.8, 12.1$ Гц), 1.99 (с, 3H, 20-CH₃), 2.00-2.11 (м, 1H, 7-CH₂), 2.19-2.43 (м, 4H, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂), 2.47 (с, 3H, Ph-Me), 2.71-2.84 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.49 (т, 16-CH, $J = 17.7$ Гц, минорная форма), 6.59-6.66 (м, 1H, 2-CH), 6.79 (с, 1H, 4-CH), 7.11-7.18 (1H, 1-CH), 7.33 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 14.11$ Гц), 7.73 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 15.1$ Гц), 13.21 (уш.с, 1H, 19-OH, минорная форма). Характерные сигналы для минорных форм: 1.01 (с, 3H, 18-Me, форма С), 1.11 (с, 3H, 18-CH₃, форма В), 2.28 (с, 3H, Ph-Me, форма В), 2.38 (с, 3H, Ph-Me, форма С).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{S}]^+$: 467.1887. Найдено: 467.1896.

Дифторборные комплексы 16-ацетил-(13 α)-эстронов (123-125a,b).

К соединениям **122a** или **122b** (500 мг) добавили соответствующий ангидрид (3 экв.). Реакционную смесь при перемешивании охладили до 0°C. Затем к охлажденной смеси добавили $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3 экв.). Реакционную смесь нагрели и выдерживали при 100 °C в течение 1 часа. После нагревания, смесь охладили до 0°C, добавили *i*-PrOH (15 мл) и при перемешивании наблюдалось выпадение осадка, который отфильтровали и промыли *i*-PrOH 2×10 мл и 10 мл петролейного эфира. Полученный чистый комплекс сушили на воздухе в течение 8 часов.

Дифторборный комплекс 16-ацетил-(13 α)-эстрон 4-фторбензоата (123а).



Желтоватый порошок. Выход 95 %, т.пл. = 209°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1739 (C=O), 1606, 1556, 1502 (C=C).

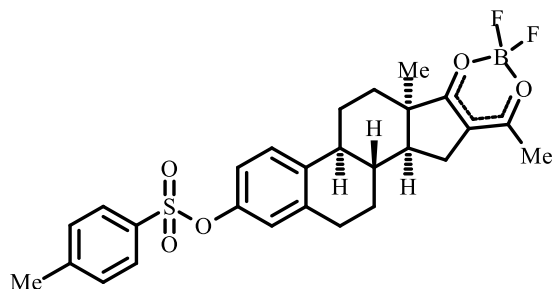
^1H NMR (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.02-1.20 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.28 (с, 3H, 18-Me), 1.50-1.62 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.89 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.8, 6.1$ Гц), 2.00-2.09 (м, 1H, 7-CH₂), 2.28 (с, 3H, CO-Me), 2.30-2.58 (м, 4H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH), 2.80-2.98 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 6.92 (с, 1H, 4-CH), 6.98 (д, 1H, 2-CH, $J = 8.5$ Гц), 7.20 (т, 2H, C₆H₄, $J = 8.0$ Гц), 7.32 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.5$ Гц), 8.21 (дд, 2H, C₆H₄, $J = 8.9, 5.5$ Гц).

^{11}B NMR (96 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.21.

^{13}C NMR (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 22.0 (C-20), 25.9 (C-18), 27.7 (C-15), 28.1 (C-11), 28.6 (C-7), 30.0 (C-6), 31.6 (C-12), 41.1 (C-9), 42.3 (C-8), 49.1 (C-14, C-13), 110.2 (C-16), 115.7 (д, C-2'+C-6', $J_{C,F} = 22.0$ Гц), 119.0 (C-2), 121.5 (C-4), 125.9 (C-4'), 127.0 (C-1), 132.7 (д, C-3', C-5', $J_{C,F} = 9.3$ Гц), 136.8 (C-10), 138.1 (C-5), 148.8 (C-3), 164.8 (д, C-1', $J_{C,F} = 125.2$ Гц), 166.9 (C=O), 187.3 (C-19), 203.3 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{BF}_3\text{O}_4]^+$: 500.2219. Найдено: 500.2211.

Дифторборный комплекс 16-ацетил-(13 α)-эстрон 4-тозилата (123b).



Желтоватый порошок. Выход 94 %, т.пл. = 215-218 °С.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.98-1.11 (м, 2H, 8-CH, 11- CH_2), 1.26 (с, 3H, 18-Me), 1.37-1.63 (м, 2H, 7- CH_2 , 12- CH_2), 1.87 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.6, 5.4$ Гц), 1.96-2.07 (м, 1H, 7- CH_2), 2.21-2.54 (м, 4H, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 9-CH), 2.27 (с, 3H, Ph-Me), 2.47 (с, 3H, CO-Me), , 2.76-2.94 (м, 3H, 6- CH_2 , 15- CH_2), 6.61 (д, 1H, 2-CH, $J = 6.6$ Гц), 6.81 (с, 1H, 4-CH), 7.13 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.4$ Гц), 7.33 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 7.3$ Гц), 7.72 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 8.4$ Гц).

^{11}B NMR (96 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.19

^{13}C NMR (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.7 (Ph-Me), 22.0 (C-20), 25.9 (C-18), 27.6 (C-15), 27.9 (C-11), 28.4 (C-7), 29.9 (C-6), 31.5 (C-12), 41.0 (C-9), 41.9 (C-8), 48.9 (C-14+C-13), 110.2 (C -16), 119.4 (C-2), 121.4 (C-4), 126.9 (C-1), 128.5 (C-2', C-6'), 129.7 (C-3', C-5'), 137.9 (C-10), 138.3 (C-5), 145.2 (C-1'), 147.5 (C-3), 187.4 (C-19), 203.2 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{O}_5\text{S} + \text{NH}_4]^+$: 532.2140. Найдено $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 537.1695.

Данные рентгеноструктурного анализа димера 123b.

Кристаллографические данные для соединения **123b** приведены в таблице 3.

Таблица 3. Кристаллографические данные димера **123b**

	123b
Брутто-формула	$\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{BF}_2\text{O}_5\text{S}$

Молекулярная масса	514.37
Температура, К	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073
Сингония	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a, Å	7.0455(7)
b, Å	14.1263(15)
c, Å	25.307(3)
V, Å ³	2518.7(4)
Z	4
Плотность, г·см ⁻³	1.356
μ, мм ⁻¹	0.180
F(000)	1080
Собрано отражений	69979
Независимые отражения	7684
R _{int}	0.1168
Отражения с (I > 2σ(I))	5598
R1 для I > σ(I)	0.0780
wR2 по всем отражениям	0.1934
GOF	1.068
Параметр абсолютной структуры	0.012(76)
Δρ _{max} / Δρ _{min} , e ⁻ ·Å ⁻³	0.597 / -0.505

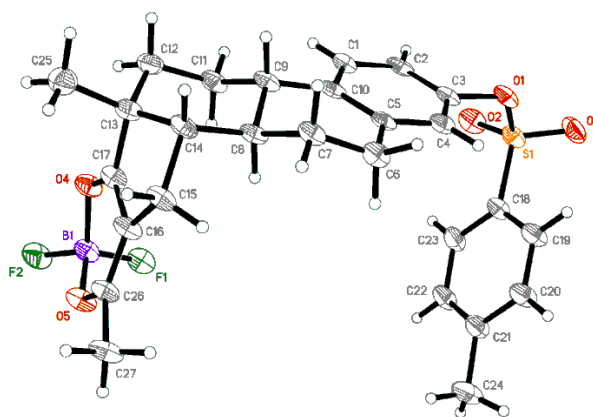
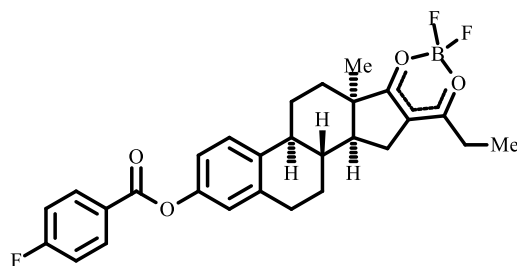


Рисунок 15. Молекулярная структура **123b** (p=50%).

Дифторборный комплекс 16-пропаноил-(13 α)-эстрон 4-фторбензоата (124a).



Желтоватый порошок. Выход 60 %, т.пл. = 220°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1738 (C=O), 1607, 1555, 1503 (C=C).

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.02-1.20 (м, 5H, 8-CH, 11-CH₂, 21-CH₃), 1.27 (с, 3H, 18-Me), 1.47-1.62 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.89 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.6$, 6.0 Гц), 2.00-2.06 (м, 1H, 7-CH₂), 2.32-2.58 (м, 6H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH, CH₂-Me), 2.82-2.94 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 6.91 (с, 1H, 4-CH), 6.97 (д, 1H, 2-CH, $J = 8.1$ Гц), 7.17 (т, 2H, C₆H₄, $J = 8.5$ Гц), 7.31 (д, 2H, C₆H₄, $J = 8.4$ Гц), 8.20 (дд, 2H, C₆H₄, $J = 8.2$, 5.4 Гц).

^{11}B NMR (96 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.32.

^{19}F NMR (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 140.34, 105.39.

^{13}C NMR (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 8.9 (C-18), 26.0 (C-21), 27.4 (C-15), 28.0 (C-11), 28.5 (C-7), 28.7 (C-20), 30.0 (C-6), 31.5 (C-12), 41.0 (C-9), 42.2 (C-8), 49.1 (C-14, C-13), 109.2 (C-16), 115.5 (д, C-2', C6', $J_{\text{C,F}} = 29.8$ Гц), 119.0 (C-2), 121.5 (C-4), 125.8 (C-4'), 127.0 (C-1), 132.7 (д, C-3', C-5', $J_{\text{C,F}} = 9.8$ Гц), 136.8 (C-10), 138.1 (C-5), 148.7 (C-3), 164.8 (д, C-1', $J_{\text{C,F}} = 133.5$ Гц), 166.9 (C=O), 191.1 (C-19), 203.6 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{BF}_3\text{O}_4+\text{NH}_4]^+$: 514.2376. Найдено $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 519.1930.

Данные рентгеноструктурного анализа димера 124a.

Кристаллографические данные для соединения 124a приведены в таблице 4.

Таблица 4. Кристаллографические данные димера 124a

	124a
Брутто-формула	$C_{28}H_{28}BF_3O_4$
Молекулярная масса	496.31
Температура, К	100(2)
Длина волны излучения, Å	0.71073
Сингония	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a, Å	8.2583(2)
b, Å	9.9295(3)
c, Å	28.8420(7)
V, Å ³	5887.09(6)
Z	4
Плотность, г·см ⁻³	1.394
μ, мм ⁻¹	0.107
F(000)	1040
Собрано отражений	80278
Независимые отражения	9196
R _{int}	0.0482
Отражения с (I > 2σ(I))	8319
R1 для I > σ(I)	0.0384
wR2 по всем отражениям	0.0994
GOF	1.056
Параметр абсолютной структуры	0.05(15)
Δρ _{max} / Δρ _{min} , e ⁻ ·Å ⁻³	0.401 / -0.213

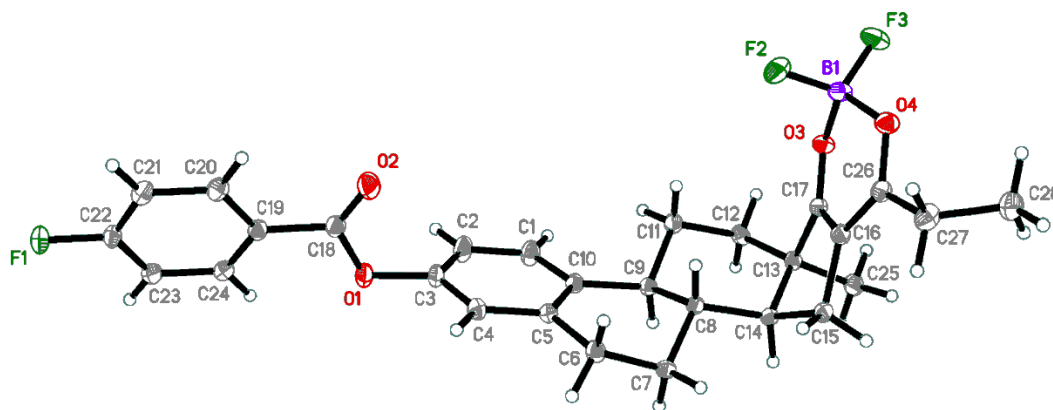
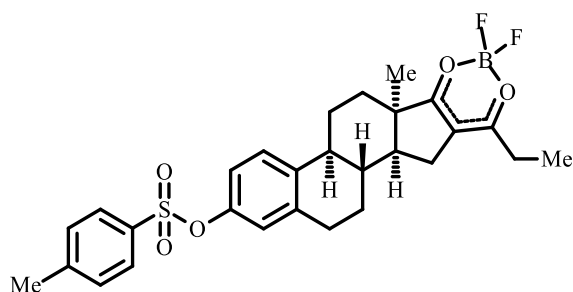


Рисунок 16. Молекулярная структура **124а** ($p=50\%$).

Дифторборный комплекс 16-пропаноил-(13а)-эстрон 4-тозилата (124b).



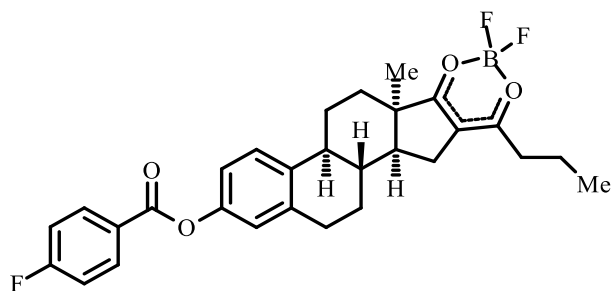
Желтоватый осадок. Выход 55 %, т.пл. = 183°C.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95-1.17 (м, 5H, 8-CH, 11- CH_2 , 21-Me), 1.26 (с, 3H, 18-Me), 1.39-1.61 (м, 2H, 7- CH_2 , 12- CH_2), 1.82-1.92 (м, 1H, 14-CH), 1.95-2.07 (м, 1H, 7- CH_2), 2.37-2.62 (м, 6H, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 9-CH, 20- CH_2), 2.47 (с, 3H, Ph-Me), 2.74-2.93 (м, 3H, 6- CH_2 , 15- CH_2), 6.60 (д, 1H, 4-CH, $J = 7.9$ Гц), 6.81 (с, 1H, 2-CH), 7.13 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.4$ Гц), 7.33 (д, 1H, 1-CH $J = 7.3$ Гц), 7.72 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 7.51$ Гц).

^{11}B NMR (96 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.19.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{BF}_2\text{O}_5\text{S} + \text{NH}_4]^+$: 546.2297. Найдено $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 551.1850.

Дифторборный комплекс 16-бутаноил-(13 α)-эстрон 4-фторбензоата (125a).



Светло желтый порошок. Выход 70 %, т.пл. = 168-171°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1736 (C=O), 1607, 1554, 1504 (C=C).

^1H NMR (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.93-1.30 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.00 (с, 3H, 22-Me), 1.07 (с, 3H, 18-Me), 1.41-2.53 (м, 13H, 7-CH₂, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 14-CH, 15-CH₂, 20-CH₂, 21-CH₂), 2.81-2.92 (м, 2H, 6-CH₂), 6.91 (с, 1H, 4-CH), 6.94-6.98 (м, 1H, 2-CH), 7.17 (т, 2H, C₆H₄, $J = 8.5$ Гц), 7.32 (д, 1H, 1-CH $J = 8.5$ Гц), 8.20 (дд, 2H, C₆H₄, $J = 8.7$, 3.2 Гц),

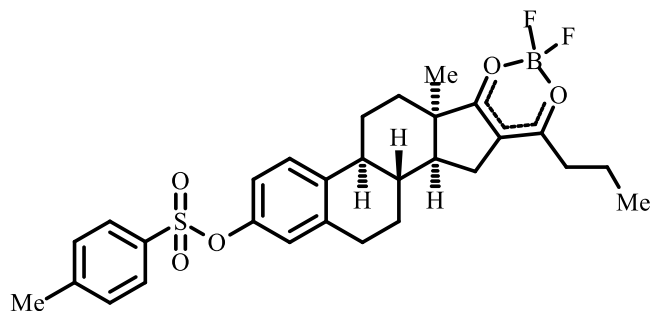
^{11}B NMR (96 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.3.

^{19}F NMR (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 140.48, 105.44.

^{13}C NMR (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.7 (C-22), 21.0 (C-15), 25.1 (C-18), 28.1 (C-11), 28.1 (C-7), 30.1 (C-6), 32.1 (C-12), 33.4 (C-21), 37.0 (C-20), 41.1 (C-8), 41.2 (C-9), 49.3 (C-14, C-13), 109.2 (C-16), 115.7 (C-2', C-6', $J_{\text{C,F}} = 22.0$ Гц), 119.0 (C-2), 121.5 (C-4), 125.9 (C-4'), 127.0 (C-1), 132.7 (C-3', C-5', $J_{\text{C,F}} = 9.3$ Гц), 136.8 (C-10), 138.1 (C-5), 148.7 (C-3), 164.8 (C-1', $J_{\text{C,F}} = 125.2$ Гц), 166.9 (C=O), 190.4 (C-19), 203.2 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{BF}_3\text{O}_4]^+$: 513.3846. Найдено: 513.3843.

Дифторборный комплекс 16-бутаноил-(13 α)-эстрон 4-тозилата (125b).



Светло-желтый порошок. Выход 68 %, т.пл. = 164°C.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95-1.17 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.01 (т, 3H, 22-Me, $J = 7.0$ Гц), 1.26 (с, 3H, 18-Me), 1.38-1.61 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂, 14-CH), 1.95-2.08 (м, 1H, 7-CH₂), 2.18-2.53 (м, 8H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH, 20-CH₂, 21-CH₂), 2.47 (с, 3H, Ph-Me), 2.75-2.93 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 6.61 (д, 1H, 4-CH, $J = 8.6$ Гц), 6.82 (с, 1H, 2-CH), 7.13 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.7$ Гц), 7.33 (д, 2H, C₆H₄, $J = 7.9$ Гц), 7.73 (д, 2H, C₆H₄, $J = 8.16$ Гц).

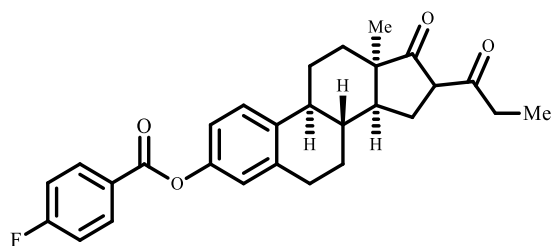
^{11}B NMR (96 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.28.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{BF}_2\text{O}_5\text{S} + \text{NH}_4]^+$: 560.2453. Найдено $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 565.2007.

16-ацетилпроизводные (13 α)-эстронов (122a,b, 126-127a,b).

Соединения 123-125a,b (200 мг) растворяли в этаноле (10 мл) и кипятили в течение 4 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.

16-пропаноил-(13 α)-эстрон 4-фторбензоат (126a).

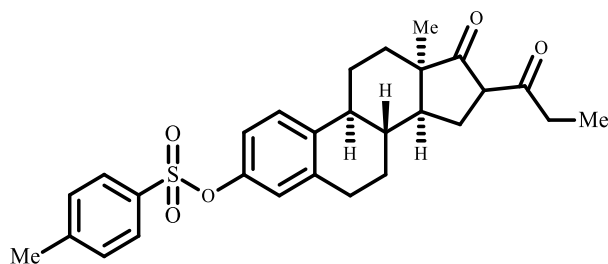


Белый порошок. Выход 42%.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.79-1.24 (м, 8H, 8-CH, 11-CH₂, 18-Me, 21-Me), 1.38-1.58 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.67-1.85 (м, 2H, 7-CH₂, 14-CH), 1.97-2.63 (м, 6H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH, 20-CH₂), 2.71-2.97 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.49 (т, 16-CH, $J = 9.7$ Гц), 6.91 (с, 1H, 4-CH), 6.96 (д, 1H, 2-CH, $J = 7.7$ Гц), 7.16 (т, 2H, C_6H_4 , $J = 8.3$ Гц), 7.32 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.4$ Гц), 8.2 (т, 2H, C_6H_4 , $J = 8.0$ Гц), 13.33 (уш.с, 1H, 19-OH, минорная форма).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{FO}_4]^+$: 449.2123. Найдено: 449.2125.

16-пропаноил-(13 α)-эстрон 4-тозилат (126b).

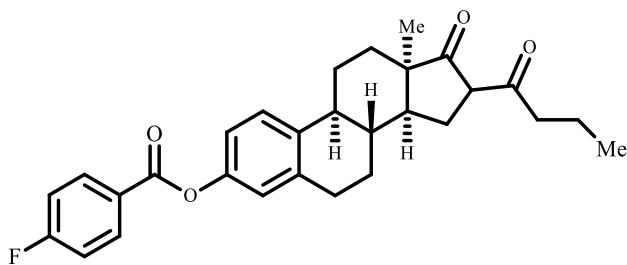


Белый порошок. Выход 56%.

^1H NMR (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.82-1.22(м, 8H, 8-CH, 11-CH₂, 18-Me, 21-Me), 1.34-1.53 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.65-1.80 (м, 2H, 7-CH₂, 14-CH), 1.96-2.61 (м, 6H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH, 20-CH₂), 2.47 (с, 3H, Ph-Me), 2.71-2.82 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.48 (т, 16-CH, $J = 9.5$ Гц), 6.61-6.73 (м, 1H, 4-CH), 6.78 (с, 1H, 2-CH), 7.15 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.5$ Гц), 7.32 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 7.7$ Гц), 7.72 (д, 2H, C_6H_4 , $J = 8.4$ Гц), 13.33 (уш.с, 1H, 19-OH, минорная форма).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{S}]^+$: 481.2043. Найдено: 481.2041.

16-бутаноил-(13 α)-эстрон 4-фторбензоат (127a).

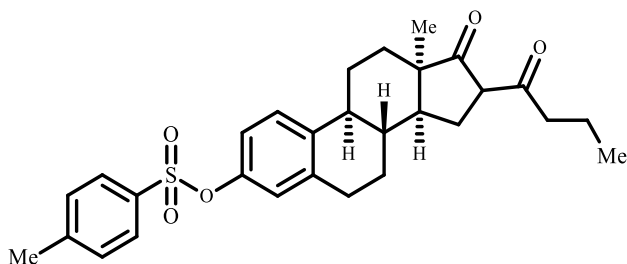


Белый порошок. Выход 68%.

$^1\text{H NMR}$ (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87-1.09 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 0.98 (т, 3H, Me-CH₂, $J = 6.74$ Гц), 1.13 (с, 3H, 18-Me), 1.40-1.57 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.68 (дд, 1H, 14-CH, $J = 14.6, 7.2$ Гц), 1.99-2.15 (м, 1H, 7-CH₂), 2.17-2.63 (м, 8H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH, 20-CH₂, 21-CH₂), 2.72-2.99 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.50 (т, 16-CH, $J = 9.0$ Гц, минорная форма), 6.92 (с, 1H, 4-CH), 6.95-7.02 (м, 1H, 2-CH), 7.16 (т, 2H, C_6H_4 , $J = 8.3$ Гц), 7.35 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.1$ Гц), 8.22 (т, 2H, C_6H_4 , $J = 7.3$ Гц), 13.33 (уш.с, 1H, 19-OH, минорная форма).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{O}_4]^+$: 463.2279. Найдено: 463.2287.

16-бутаноил-(13 α)-эстрон 4-тозилат (127b).



Белый порошок. Выход 60%.

$^1\text{H NMR}$ (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.81-1.21 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 0.97 (т, 3H, 22-Me, $J = 7.0$ Гц), 1.11 (с, 3H, 18-Me), 1.38-1.61 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂, 14-CH), 1.95-2.08 (м, 1H, 7-CH₂), 2.18-2.53 (м, 8H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH, 20-CH₂, 21-CH₂), 2.47 (с, 3H, Ph-Me), 2.70-2.91 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.41 (т, 16-CH, $J = 9.7$ Гц), 6.62 (д, 1H, 4-CH, $J = 9.2$ Гц), 6.79 (с, 1H, 2-CH), 7.15 (д, 1H, 1-

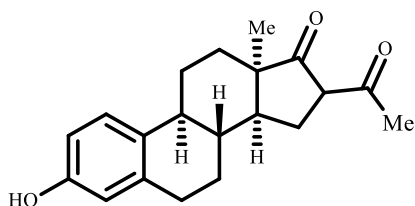
CH, $J = 8.9$ Гц), 7.32 (д, 2H, C₆H₄, $J = 7.2$ Гц), 7.73 (д, 2H, C₆H₄, $J = 7.9$ Гц), 12.0 (уш.с, 1H, 19-OH, минорная форма).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+H]⁺. Рассчитано для [C₂₉H₃₄O₅S]⁺: 495.2195. Найдено: 495.2200.

16-ацетилэстроны (128-130).

Соединения **122a**, **126-127a**, (100 мг) растворяли в метаноле (5 мл), добавляли карбонат калия (100 мг, 1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к реакционной смеси добавляли воду (5 мл). Получившийся осадок **128-130** отфильтровывали и последовательно промывали водой (10 мл) и петролейным эфиром (5 мл), затем сушили на воздухе в течение 12 часов.

16-ацетил-(13 α)-эстрон (128).



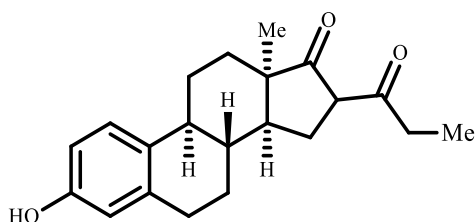
Белые кристаллы. Выход 94%.

¹H NMR (300 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 0.76-1.21 (м, 8H, 8-CH, 11-CH₂, 18-Me), 1.36-1.55 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.66-1.81 (м, 2H, 7-CH₂, 14-CH), 1.97-2.46 (м, 6H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH), 2.71-2.88 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.47 (т, 16-CH, $J = 9.5$ Гц), 5.15 (с, 1H, 3-OH), 6.56 (с, 1H, 4-CH), 6.64 (с, 1H, 2-CH), 7.14 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.3$ Гц), 13.07 (уш.с, 1H, 19-OH, минорная форма).

Характерные сигналы для минорных форм: 1.01 (с, 3H, 18-CH₃, форма В), 1.28 (с, 3H, 18-CH₃, форма С), 2.07 (с, 3H, Ph-Me, форма В), 2.39 (с, 3H, Ph-Me, форма С).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+H]⁺. Рассчитано для [C₂₀H₂₄O₃]⁺: 313.1798. Найдено: 313.1795.

16-пропаноил-(13 α)-эстрон (129).



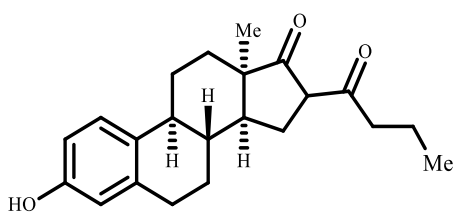
Белые кристаллы. Выход 95%.

$^1\text{H NMR}$ (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.81-1.20 (м, 8H, 8-CH, 11- CH_2 , 18-Me), 1.31-1.51 (м, 2H, 7- CH_2 , 12- CH_2), 1.63-1.80 (м, 2H, 7- CH_2 , 14-CH), 1.96-2.61 (м, 6H, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 9-CH, 20- CH_2), 2.67-2.83 (м, 3H, 6- CH_2 , 15- CH_2), 3.47 (т, 16-CH, $J = 9.2$ Гц), 5.35 (уш.с, 1H, 3-OH), 6.53 (с, 1H, 4-CH), 6.63 (с, 1H, 2-CH), 7.11(д, 1H, 1-CH, $J = 8.0$ Гц), 12.13 (уш.с, 1H, 19-OH, минорная форма).

Характерные сигналы для минорных форм: 1.06 (с, 3H, 18- CH_3 , форма В), 1.26 (с, 3H, 18- CH_3 , форма С), 2.06 (с, 3H, Ph-Me, форма В), 2.34 (с, 3H, Ph-Me, форма С).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3+\text{NH}_4]^+$: 344.2220. Найдено $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 349.1774.

16-бутаноил-(13 α)-эстрон (130).



Белые кристаллы. Выход 93%.

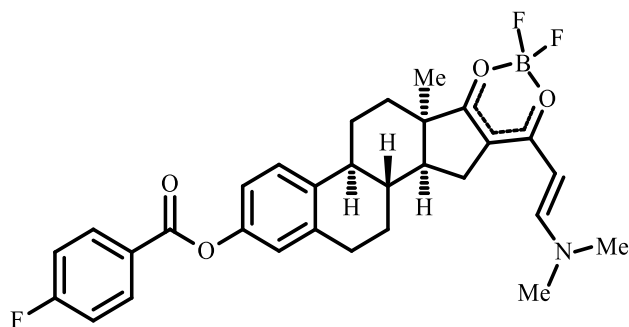
$^1\text{H NMR}$ (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.85-1.05 (м, 2H, 8-CH, 11- CH_2), 0.97 (т, 3H, Me- CH_2 , $J = 7.34$ Гц), 1.12 (с, 3H, 18-Me), 1.37-1.53 (м, 2H, 7- CH_2 , 12- CH_2), 1.67 (дд, 1H, 14-CH, $J = 14.4, 7.0$ Гц), 1.98-2.11 (м, 1H, 7- CH_2), 2.18-2.63 (м, 8H, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 9-CH, 20- CH_2 , 21- CH_2), 2.69-2.98 (м, 3H, 6- CH_2 , 15- CH_2), 3.47 (т, 16-CH, $J = 9.3$ Гц, minor form), 4.71 (1H, 3-OH), 6.56 (с, 1H, 4-CH), 6.59-

6.69 (м, 1H, 2-CH), 7.15 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.4$ Гц), 13.21 (уш.с, 1H, 19-OH, минорная форма).

Характерные сигналы для минорных форм: 1.02 (с, 3H, 18-CH₃, форма В), 1.28 (с, 3H, 18-CH₃, форма С), 2.29 (с, 3H, Ph-Me, форма В), 2.33 (с, 3H, Ph-Me, форма С).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+H]^+$. Рассчитано для $[C_{22}H_{28}O_3]^+$: 341.2106. Найдено: 341.2111.

Дифторборный комплекс 16-(E)-2-(3-(диметиламино)акролоил)-эстрон 4-фторбензоата (131).



Диметилацеталь N,N-диметилформамида (0.18 мл, 1.1 экв.) добавляли к суспензии 0.5 г комплекса **123a** в 2 мл of ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 20° С, образовавшийся розовый осадок отфильтровывали и промывали петролейным эфиром 2×15 мл.

Розовый порошок. Выход 99%, т.пл. = 273°С.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1736 (C=O), 1654, 1587, 1554, 1505 (C=C).

¹H NMR (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 1.15-1.27 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.24 (с, 3H, 18-Me), 1.46-1.55 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.77 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.4, 6.1$ Гц), 2.00-2.06 (м, 1H, 7-CH₂), 2.21-2.49 (м, 4H, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂, 9-CH), 2.84-2.91 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.27 (с, 6H, 2Me), 6.91 (с, 1H, 4-CH), 6.96 (д, 1H, 2-CH, $J = 8.56$ Гц), 7.18 (т, 2H, C₆H₄, $J = 8.8$ Гц), 7.34 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.56$ Гц), 8.02(с, 1H, CH=), 8.07 (с, 1H, CH-NMe₂), 8.24 (дд, 2H, C₆H₄, $J = 8.83, 5.65$ Гц).

^{11}B NMR (96 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.14.

^{19}F NMR (282 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 144.80, 105.54.

^{13}C NMR (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 26.0 (C-18), 27.9 (C-15), 28.5 (C-11), 28.8 (C-7), 30.2 (C-6), 31.8 (C-12), 41.2 (C-9), 42.4 (C-8), 46.1 (2Me), 49.2 (C-14+C-13), 104.4 (C-16), 115.7 (д, C-2', C-6', $J_{C,F} = 22.0$ Гц), 118.8 (C-2), 121.3 (C-4), 125.9 (C-4'), 127.1 (C-1), 132.8 (д, C-3', C-5', $J_{C,F} = 9.5$ Гц), 137.7 (C-10), 138.3 (C-5), 148.6 (C-3), 156.3 (C-NMe₂), 164.8 (д, C-1', $J_{C,F} = 83.5$ Гц), 166.9 (C=O), 175.9 (C-19), 188.4 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{BF}_3\text{O}_4]^+$: 518.2309. Найдено: 518.2314.

Данные рентгеноструктурного анализа димера **131**.

Кристаллографические данные для соединения **131** приведены в таблице 5.

Таблица 5. Кристаллографические данные димера **131**

	131
Брутто-формула	$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BF}_3\text{NO}_4\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$
Молекулярная масса	622.29
Температура, К	100(1)
Длина волны излучения, Å	1.54184
Сингония	Орторомбическая
Пространственная группа	$P2_12_12_1$
a, Å	10.01403(6)
b, Å	11.27808(6)
c, Å	52.1263(3)
V, Å ³	5887.09(6)
Z	8
Плотность, г·см ⁻³	1.404
μ , мм ⁻¹	2.475

F(000)	2592
Собрано отражений	141354
Независимые отражения	9196
R_{int}	0.0653
Отражения с $(I > 2\sigma(I))$	12527
$R1$ для $I > \sigma(I)$	0.0578
wR2 по всем отражениям	0.1491
GOF	1.076
Параметр абсолютной структуры	0.043(21)
$\Delta\rho_{max} / \Delta\rho_{min}, e \cdot \text{\AA}^{-3}$	0.448 / -0.341

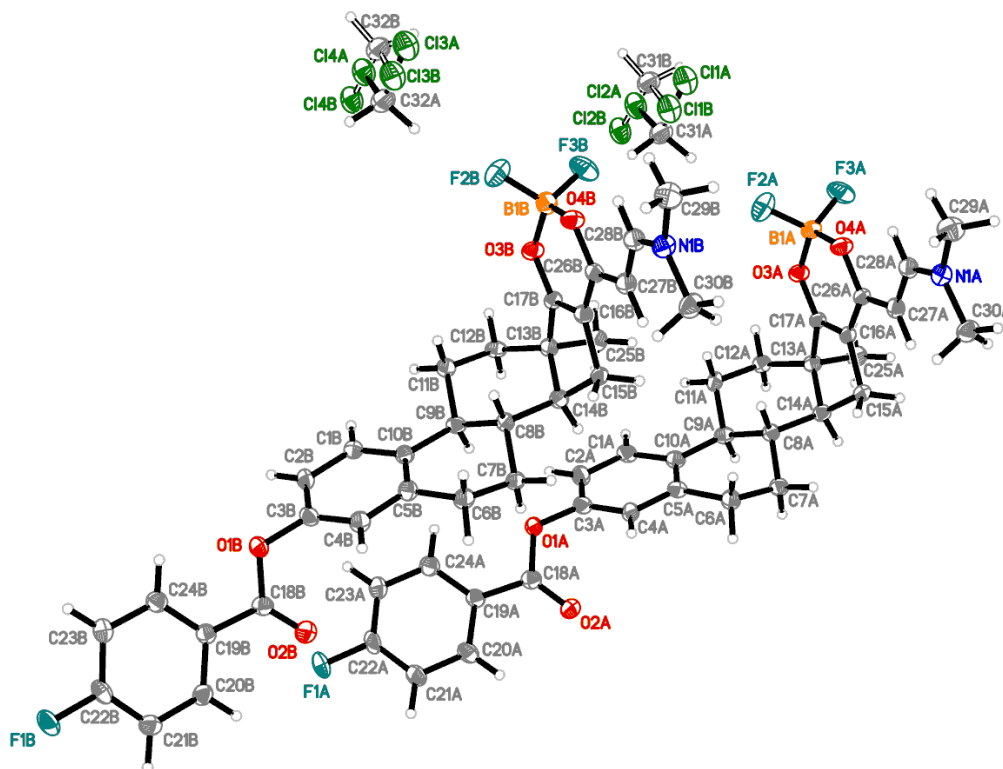
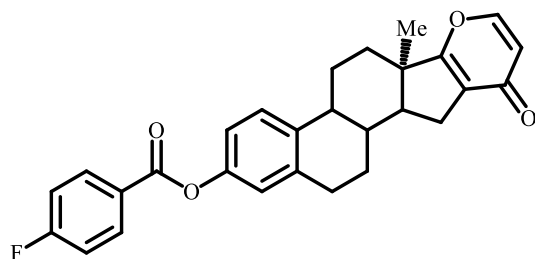


Рисунок 17. Асимметричная единица $131 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ Эллипсоиды смещения установлены на уровне вероятности 50%. Каждая из двух некоординирующих молекул дихлорметана разупорядочена по двум позициям A/B с коэффициентами разупорядочения 0,9610(18):0,0390(18).

(8a*S*)-8a-метил-12-оксо-1,2,6b,7,8,8a,12,13,13a,13b-декагидронафто[2',1':4,5]индено[1,2-*b*]пиран-4-ил 4-фторбензоат (132).



Комплекс **131** (100 мг, 0.193 ммоль) кипятили в бутаноле (3 мл) в течение 2 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, и светло-желтый остаток промывали петролейным эфиром 3×10мл.

Белые кристаллы. Выход 90 мг (98%), т.пл. = 57°C .

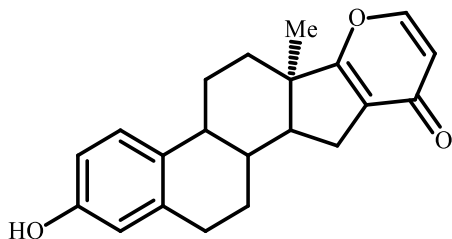
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1737, 1654 (C=O), 1603, 1506, 1494 (C=C).

$^1\text{H NMR}$ (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.05 – 0.95 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.23 (с, 3H, 18-Me), 1.35-1.48 (м, 1H, 7-CH₂), 1.61-1.73 (м, 1H, 12-CH₂), 1.80 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.5, 6.2$ Гц), 1.92-2.04 (м, 1H, 7-CH₂), 2.19-2.45 (м, 4H, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂), 2.68-2.87 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 6.21 (д, 1H, 2'-CH, $J = 5.8$ Гц), 6.94 (с, 1H, 2-CH), 7.01 (дд, 1H, 4-CH, $J = 8.4, 2.6$ Гц), 7.36 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.6$ Гц), 7.42 (т, 2H, C₆H₄, $J = 8.8$ Гц), 8.09-8.20 (м, 3H, 3'-CH, C₆H₄).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 26.3 (C-18), 27.5 (C-11), 27.9 (C-7), 28.6 (C-15), 29.6 (C-6), 31.3 (C-12), 40.2 (C-9), 41.9 (C-8), 46.7 (C-13), 48.2 (C-14), 116.0 (C-2'), 116.3 (д, C-2'', C-6'', $J_{C,F} = 6.8$ Гц), 119.0 (C-4), 121.4 (C-2), 123.4 (C-16), 125.6 (C-4''), 127.1 (C-1), 132.7 (д, C-3'', C-5'', $J_{C,F} = 9.8$ Гц), 137.3 (C-5), 138.1 (C-10), 148.3 (C-3), 155.9 (C-3'), 163.7 (C=O), 165.5 (д, C-1'', $J_{C,F} = 252.3$ Гц), 172.7 (C-17), 176.8(C-1').

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FO}_4]^+$: 445.1808. Найдено: 445.1810.

(8aS)-4-гидрокси-8a-метил-1,6b,7,8,8a,13,13a,13b-октагидронафто[2',1':4,5]индено[1,2-b]пиран-12(2H)-он (133).



Соединение **132** (100 мг, 0.225 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), добавляли карбонат калия (100 мг, 0.725 ммоль, 1 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем к реакционной смеси добавляли воду (5 мл) и выпавший осадок **49** отфильтровывали, промывали последовательно водой (10 мл) и петролейный эфиром (5 мл) и сушили на воздухе в течение 12 часов.

Белые кристаллы. Выход 99%, т.пл. = 182 °С.

ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 1736 (C=O), 1595, 1576, 1496 (C=C).

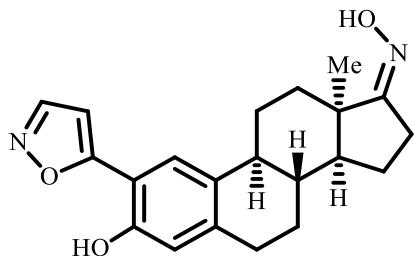
^1H NMR (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.83-0.92 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.19 (с, 3H, 18-Me), 1.28-1.37 (м, 1H, 7-CH₂), 1.56-1.64 (м, 1H, 12-CH₂), 1.74 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.4, 4.2$ Гц), 1.89-1.95 (м, 1H, 7-CH₂), 2.17-2.40 (м, 4H, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂), 2.63-2.68 (м, 2H, 6-CH₂), 2.77 (дд, 1H, 15-CH₂, $J = 15.4, 9.1$ Гц), 6.19 (д, 1H, 2'-CH, $J = 5.7$ Гц), 6.39 (с, 1H, 2-CH), 6.49 (д, 1H, 4-CH, $J = 8.4$ Гц), 7.04 (д, 1-CH, $J = 8.5$ Гц), 8.10 (д, 1H, 3'-CH, $J = 5.7$ Гц), 9.00 (с, 1H, 3-OH).

^{13}C NMR (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 26.3 (C-18), 27.7 (C-11), 28.2 (C-7), 28.5 (C-15), 29.7 (C-6), 31.4 (C-12), 39.5 (C-9), 42.5 (C-8), 46.7 (C-13), 48.3 (C-14), 112.9 (C-4), 114.7 (C-2), 116.3 (C-2'), 123.4 (C-16), 126.8 (C-1), 129.7 (C-10), 137.3 (C-5), 154.9 (C-3), 155.9 (C-3'), 172.8 (C-17), 176.8 (C-1').

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3]^+$: 323.1631. Найдено: 323.1642.

Экспериментальная часть к главе 2.2. Реакции с гидрохлоридом
гидроксиламина и гидразином

(13a)-3-Гидрокси-17-гидроксиимино-2-(1,2-оксазол-5-ил)эстра-
1(10),2,4-триен (134).



К раствору комплекса **112** (50 мг, 1 экв, 0.114 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (16 мг, 2 экв, 0.240 ммоль) и ацетат натрия (10 мг, 1 экв, 0.122 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч. Затем смесь охлаждали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток промывали водой, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат, 5:3).

Светло-коричневый порошок. Выход 30 мг (75%), т.пл. = 225-227°C.

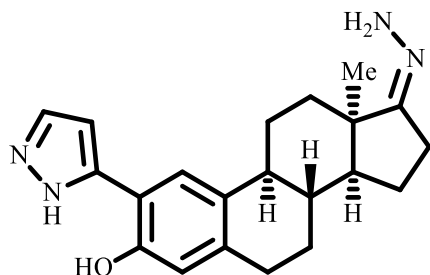
ИК-спектр (KBr, $\nu/\text{см}^{-1}$): 3271 (C-OH), 1621, 1574 (C=N), 1474, 1418 (N-O).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д. J/Гц): 0.87 (с, 3H, 18-Me), 1.28-1.60 (м, 6H, 7-CH₂, 8-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 14-CH, 15-CH₂), 1.79-1.98 (м, 3H, 7-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂), 2.20-2.44 (м, 4H, 9-CH, 11-CH₂, 16-CH₂), 2.73-2.82 (м, 2H, 6-CH₂), 6.72 (с, 1H, 4-CH), 6.81 (с, 1H, 4'-CH), 7.64 (с, 1H, 1-CH), 8.54 (с, 1H, 3'-CH), 10.10 (уш.с, 1H, 3-OH).

^{13}C ЯМР (150 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 17.3 (C-18), 22.5 (C-7), 24.9 (C-16), 25.9 (C-11), 26.6 (C-12), 28.9 (C-6), 34.2 (C-15), 37.6 (C-8), 43.2 (C-9), 43.3 (C-13), 52.5 (C-14), 101.5 (C-4), 111.5 (C-2), 116.2 (C-1), 123.2 (C-4'), 130.7 (C-5), 140.0 (C-10), 151.3 (C-3'), 152.9 (C-5'), 165.7 (C-3), 167.9 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 353.1855. Найдено: 353.1860.

(13 α)-17-Гидразино-3-гидрокси-2-(1*H*-пиразол-5-ил)эстра-1(10),2,4-триен (135).



К раствору комплекса **112** (50 мг, 1 экв, 0.114 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидразин гидрат (15 мг, 2.5 экв, 0.301 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении в течение 10 ч. Смесь охлаждали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток промывали водой, отфильтровывали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат, 5:3).

Белый порошок. Выход 20 мг (44%), т.пл. = 270-272°C.

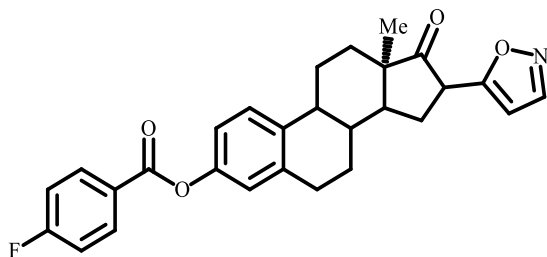
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3365 (N-NH₂), 1662, 1631 (C=N), 1578, 1515 (C=C).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д. *J*/Гц): 0.80 (с, 3H, 18-Me), 1.15-1.54 (м, 7H, 6-CH₂, 7-CH₂, 8-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 14-CH, 15-CH₂), 1.80-2.02 (м, 3H, 7-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂), 2.07-2.34 (м, 3H, 9-CH, 16-CH₂), 2.42-2.57 (м, 1H, 11-CH_A), 2.73-2.82 (м, 1H, 6-CH₂), 5.34 (уш.с., 1H, 3-OH), 6.60 (с, 1H, 4'-CH), 6.85 (с, 1H, 4-CH), 7.56 (с, 1H, 1-CH), 7.58 (с, 1H, 3'-CH), 7.80 (уш.с, 2H, NH₂), 11.22 (уш.с., 1H, NH).

¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 17.3 (C-18), 22.8 (C-7), 24.4 (C-16), 26.1 (C-11), 26.7 (C-15), 28.9 (C-6), 34.6 (C-12), 37.8 (C-8), 43.5 (C-13), 43.8 (C-9), 52.5 (C-14), 101.9 (C-1), 114.6 (C-2), 115.9 (C-4'), 123.3 (C-3'), 128.7 (C-4), 130.8 (C-5), 137.0 (C-10), 152.8 (C-5'), 161.5 (C-17), 168.7 (C-3).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M+H]⁺. Рассчитано для [C₂₁H₂₆N₄O]⁺: 351.2185. Найдено: 351.2179.

(13S)-16-(изоксазол-3-ил)-13-метил-17-оксо-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-3-ил 4-фторбензоат (136).



К раствору комплекса **131** (50 мг, 1 экв, 0.097 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (16 мг, 2 экв, 0.290 ммоль) и ацетат натрия (10 мг, 1 экв, 0.122 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч. Затем смесь охлаждали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток промывали водой, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат, 5:3).

Светло-коричневый порошок. Выход 30мг (75%), т.пл. = 83°C.

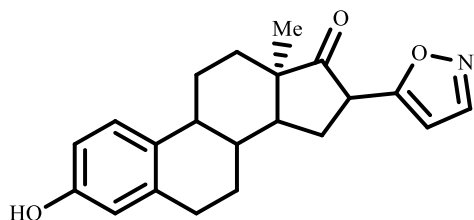
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1743, 1718 (C=O), 1613 (C=N), 1501, 1452 (C=C).

^1H NMR (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.04-1.14 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.19 (с, 3H, 18-Me), 1.49-1.62 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.91-1.97 (м, 1H, 14-CH), 2.17-2.25 (м, 1H, 7-CH₂), 2.32-2.49 (м, 3H, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂), 2.53-2.59 (м, 2H, 15-CH₂), 2.88-2.97 (м, 2H, 6-CH₂), 3.72 (т, 1H, 16-CH, $J = 10.0$ Гц), 6.21 (с, 1H, 4'-CH), 6.93-6.96 (м, 1H, 4-CH), 6.99 (д, 1H, 2-CH, $J = 8.5$ Гц), 7.19 (т, 2H, C₆H₄, $J = 8.6$ Гц), 7.35 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.5$ Гц), 8.18-8.25 (м, 3H, 3'-CH, C₆H₄).

^{13}C NMR (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 25.1 (C-18), 27.8 (C-11), 28.2 (C-7), 28.3 (C-15), 30.0 (C-6), 32.6 (C-12), 41.4 (C-9), 41.6 (C-8), 43.9 (C-13), 47.6 (C-14), 50.7 (C-16), 101.4 (C-4'), 115.7 (д, C-2'', C-6'', $J_{\text{C,F}} = 2.7$ Гц), 115.9, 119.0 (C-2), 121.6 (C-4), 125.9 (C-4''), 127.1 (C-1), 132.8 (д, C-3'', C-5'', $J_{\text{C,F}} = 9.4$ Гц), 137.0 (C-10), 138.2 (C-5), 148.8 (C-3), 164.4 (C-3'), 166.1 (д, C-1'', $J_{\text{C,F}} = 254.9$ Гц), 167.4 (C=O), 178.7 (C-5'), 214.9 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+H]^+$. Рассчитано для $[C_{28}H_{26}FNO_4]^+$: 460.1907. Найдено: 460.1919.

(13S)-3-гидрокси-16-(изоксазол-3-ил)-13-метил-7,8,9,11,12,13,15,16-октагидро-6H-циклопента[а]фенантрен-17(14H)-он (137).



Соединение **136** (100 мг, 0.218 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), добавляли карбонат калия (100 мг, 0.725 ммоль, 1 экв) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси приливали воду (5 мл) и получившийся осадок **137** отфильтровывали, затем последовательно промывали водой (10 мл) и петролейным эфиром (5 мл). Осадок сушили на воздухе в течение 12 часов.

Белый порошок. Выход 99%, т.пл. = 29°C.

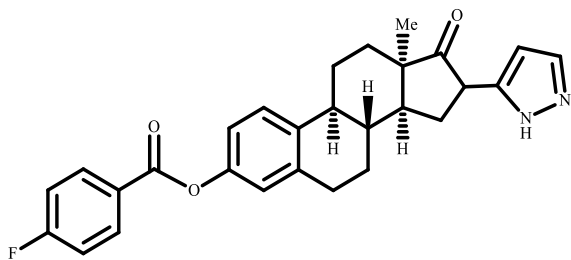
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1738 (C=O), 1600 (C=N), 1507, 1492 1451 (C=C).

1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.87-0.96 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.16 (с, 3H, 18-Me), 1.25-1.39 (м, 1H, 7-CH₂), 1.52-1.59 (м, 1H, 12-CH₂), 1.67 (дд, 1H, 14-CH, $J = 10.2, 4.4$ Гц), 1.83-1.94 (м, 1H, 7-CH₂), 2.11-2.34 (м, 4H, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂), 2.59-2.71 (м, 2H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.50 (уш.с., 1H, 16-CH), 4.93 (с, 1H, 4'-CH), 6.41 (с, 1H, 4-CH), 6.50 (д, 1H, 2-CH, $J = 8.0$ Гц), 6.86 (с, 1H, 3'-CH), 7.01-7.06 (м, 1-CH), 9.00 (с, 1H, 3-OH).

^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 26.4 (C-18), 27.7 (C-11), 28.4 (C-7), 28.6 (C-15), 29.8 (C-6), 31.3 (C-12), 39.5 (C-9), 42.6 (C-8), 45.9 (C-13), 48.5 (C-14), 87.4 (C-4'), 112.9 (C-2), 114.7 (C-4), 118.8 (C-16), 126.8 (C-1), 129.9 (C-10), 137.3 (C-5), 154.9 (C-3), 165.7 (C-17), 165.9 (C-3'), 177.4 (C-5').

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+H]^+$. Рассчитано для $[C_{21}H_{23}NO_3]^+$: 338.1744. Найдено: 338.1751.

(8*R*,9*S*,13*R*,14*S*)-13-метил-17-оксо-16-(1*H*-пиразол-5-ил)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-декагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-3-ил 4-фторбензоат (138).



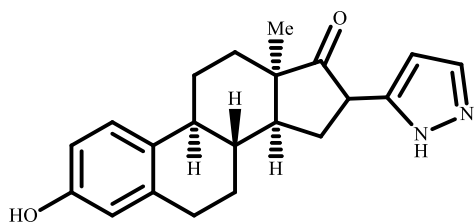
К раствору комплекса **131** (50 мг, 1 экв, 0.097 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли гидразин гидрат (15 мг, 2.5 экв, 0.301 ммоль), и смесь перемешивали при кипячении в течение 10 ч. Смесь охлаждали, растворитель отгоняли в вакууме. Остаток промывали водой, отфильтровывали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат, 5:3). Полученный продукт является смесью 16 α -изомера (15%) и 16 β -изомера (85%).

Белый порошок. Выход 55%.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 1.01-1.20 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.07 (с, 3H, 18-Me), 1.31-1.56 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.77-1.87 (м, 1H, 14-CH), 2.09-2.31 (м, 4H, 7-CH₂, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂), 2.35-2.43 (м, 2H, 15-CH₂), 2.77-2.91 (м, 2H, 6-CH₂), 3.66 (т, 1H, 16-CH, *J* = 10.4 Гц), 6.11 (с, 1H, 4'-CH), 6.93-6.96 (м, 2H, 2-CH, 4-CH), 7.34-7.46 (м, 3H, 1-CH, C₆H₄), 7.55 (с, 1H, 3'-CH), 8.17(т, 2H, C₆H₄, *J* = 7.2 Гц), 12.31 (уш.с, 1H, NH).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) *m/z* [M+H]⁺. Рассчитано для [C₂₈H₂₇FN₂O₃]⁺: 459.2078. Найдено: 459.2081.

(8*R*,9*S*,13*R*,14*S*)-3-гидрокси-13-метил-16-(1*H*-пиразол-5-ил)-7,8,9,11,12,13,15,16-октагидро-6*H*-циклопента[*a*]фенантрен-17(14*H*)-он (139).



Соединение **138** (100 мг, 0.298 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), добавляли карбонат калия (100 мг, 0.725 ммоль, 1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционной смеси приливали воду (5 мл) и получившийся осадок **139** отфильтровывали, затем последовательно промывали водой (10 мл) и петролейным эфиром (5 мл). Осадок сушили на воздухе в течение 12 часов.

Белый порошок. Выход 99%.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.71-0.84 (м, 1H, 8-CH), 1.05 (с, 3H, 18-Me), 1.24-1.35 (м, 1H, 11-CH $_2$), 1.40-1.51 (м, 1H, 7-CH $_2$), 1.73-1.82 (м, 1H, 14-CH), 2.03-2.27 (м, 5H, 7-CH $_2$, 9-CH, 11-CH $_2$, 12-CH $_2$), 2.34-2.44 (м, 2H, 15-CH $_2$), 2.66-2.80 (м, 2H, 6-CH $_2$), 3.55-3.68 (м, 1H, 16-CH), 6.10 (с, 1H, 4'-CH), 6.37-6.56 (м, 2H, 2-CH, 4-CH), 7.06 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.6$ Гц), 7.53 (с, 1H, 3'-CH), 9.18 (с, 1H, 3-OH), 12.31 (уш.с, 1H, NH).

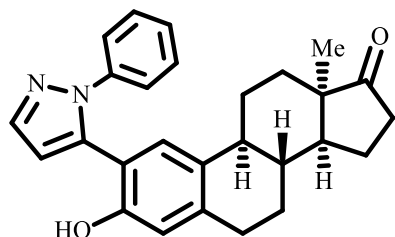
Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 337.1911. Найдено: 337.1907.

Экспериментальная часть к главе 2.3. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 α -эстроны с фенилгидразинами

Соединения 140a-f (общая методика)

К раствору комплекса **112** (50 мг, 1 экв, 0.144 моль) в пиридине добавляют соответствующий гидрохлорид арилгидразина (4 экв) и ацетат натрия (10 мг, 1 экв), и смесь перемешивают при кипячении в течение 5 ч. Смесь охлаждают, растворитель отгоняют в вакууме, остаток промывают водой, отфильтровывают и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат, 5:2).

(13 α)-3-Гидрокси-2-(1-фенил-1*H*-пиразол-5-ил)эстра-1(10),2,4-триен-17-он (140a).



Желтый порошок. Выход 67%, т.пл. = 323-325°C.

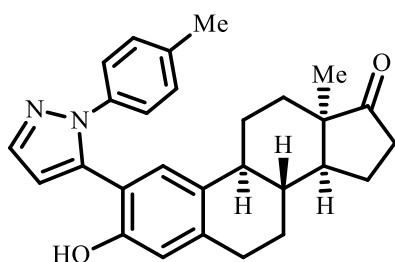
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1733 (C=O), 1628 (C=N), 1595, 1512, 1464 (C=C).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95 (с, 3H, 18-Me), 1.21-1.72 (м, 7H, 6- CH_2 , 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.99-2.23 (м, 4H, 7- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.28-2.35 (м, 1H, 9-CH), 2.48-2.57 (м, 2H, 11- CH_2 , 16- CH_2), 2.91-2.96 (м, 1H, 6- CH_2), 6.82 (с, 1H, 4-CH), 6.84 (д, 1H, 4'-CH, $J = 2.7$ Гц), 7.33 (т, 1H, *p*-Ph, $J = 7.3$ Гц), 7.47-7.53 (м, 3H, *m*-Ph, 1-CH), 7.70 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 7.7$ Гц), 7.99 (д, 1H, 3'-CH, $J = 2.6$ Гц), 10.60 (уш.с., 1H, 3-OH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.7 (C-18), 21.5 (C-15), 26.6 (C-11), 27.5 (C-7), 29.3 (C-6), 31.5 (C-12), 34.0 (C-16), 38.3 (C-8), 43.9 (C-9), 46.3 (C-13), 50.8 (C-14), 104.3 (C-4'), 113.9 (C-4), 117.0 (C-2), 126.6 (C-4''), 126.8 (C-6'', C-2''), 129.3 (C-1), 129.7 (C-3'', C-5''), 135.6 (C-10), 138.7 (C-5), 139.5 (C-1''), 141.1 (C-3'), 145.2 (C-5'), 153.5 (C-3), 220.6 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 413.2227. Найдено: 413.2224.

(13 α)-3-Гидрокси-2-(1-*p*-толил-1*H*-пиразол-5-ил)эстра-1(10),2,4-триен-17-он (140b).



Светло-розовый порошок. Выход 78%, т.пл. = 130-132°C.

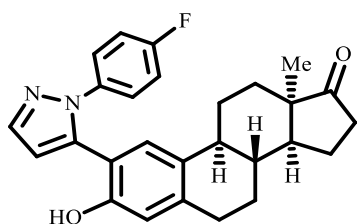
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1737 (C=O), 1619 (C=N), 1517, 1454, 1415 (C=C).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (с, 3H, 18-Me), 1.13-1.76 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH), 1.81-1.86 (м, 2H, 11- CH_2 , 15- CH_2), 1.96-2.18 (м, 4H, 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.33 (с, 3H, CH_3 -Ph), 2.45-2.54 (м, 1H, 9-CH), 2.84-2.90 (м, 2H, 6- CH_2), 5.39 (уш.с., 1H, 3-OH), 6.52 (с, 1H, 4'-CH), 6.65 (с, 1H, 4-CH), 6.85 (с, 1H, 1-CH), 7.12 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 8.2$ Гц), 7.19 (д, 2H, *m*-Ph, $J = 8.2$ Гц), 7.76 (с, 1H, 3'-CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.9, 21.2, 21.7, 25.7, 26.4, 29.3, 31.6, 36.0, 38.3, 43.6, 48.0, 50.4, 108.2, 114.7, 116.0, 124.5, 128.1, 129.6, 132.2, 137.4, 137.7, 138.1, 139.4, 140.5, 151.2, 221.0.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 427.2391. Найдено: 427.2380.

(13 α)-3-Гидрокси-2-[1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил]эстра-1(10),2,4-триен-17-он (140с).



Светло-желтый порошок. Выход 68%, т.пл. = 168-169°C.

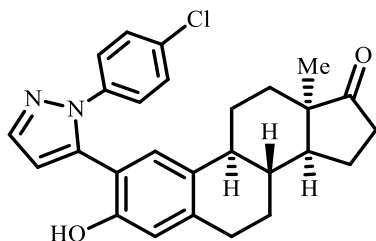
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1737 (C=O), 1620 (C=N), 1513, 1456, 1414 (C=C).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.88 (с, 3H, 18-Me), 1.20-1.69 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH), 1.82-1.91 (м, 2H, 11- CH_2 , 15- CH_2), 1.95-2.21 (м, 4H, 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.45-2.56 (м, 1H, 9-CH), 2.83-2.93 (м, 2H, 6- CH_2), 5.19 (уш.с., 1H, 3-OH), 6.52 (с, 1H, 4'-CH), 6.65 (с, 1H, 4-CH), 6.87 (с, 1H, 1-CH), 7.01 (т, 2H, *o*-Ph, $J = 8.7$ Гц), 7.24-7.32 (м, 2H, *m*-Ph), 7.77 (с, 1H, 3'-CH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.9, 21.7, 25.8, 26.4, 29.4, 31.5, 36.0, 38.3, 43.7, 48.0, 50.5, 108.6, 114.3, 115.9 (д, C-3'', C-5'', $J_{\text{C,F}} = 23.0$ Гц), 116.1, 126.3 (д, C-2'', C-6'', $J_{\text{C,F}} = 8.6$ Гц), 128.0, 132.6, 136.1 (д, C-1'', $J_{\text{C,F}} = 2.9$ Гц), 138.6, 139.9, 140.5, 151.2, 161.7 (д, C-4'', $J_{\text{C,F}} = 247.0$ Гц), 220.8.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2]^+$: 431.2119. Найдено: 431.2129.

(13 α)-3-Гидрокси-2-[1-(4-хлорфенил)-1*H*-пиразол-5-ил]эстра-1(10),2,4-триен-17-он (140d).



Светло-оранжевый порошок. Выход 74%, т.пл. = 162-164°C.

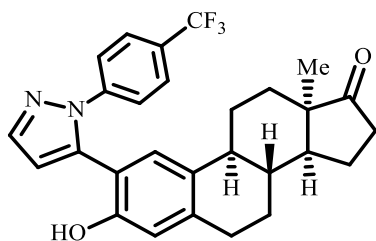
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1734 (C=O), 1619 (C=N), 1593, 1497, 1456 (C=C).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.90 (с, 3H, 18-Me), 1.11-1.67 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH), 1.83-1.92 (м, 2H, 11- CH_2 , 15- CH_2), 1.94-2.20 (м, 4H, 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.47-2.58 (м, 1H, 9-CH), 2.83-2.90 (м, 2H, 6- CH_2), 5.35 (уш.с., 1H, 3-OH), 6.55 (с, 1H, 4'-CH), 6.66 (с, 1H, 4-CH), 6.88 (с, 1H, 1-CH), 7.47 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 8.8$ Гц), 7.71 (д, 2H, *m*-Ph, $J = 8.8$ Гц), 7.80 (с, 1H, 3'-CH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.9, 21.7, 25.8, 26.4, 29.4, 31.5, 36.0, 38.2, 43.7, 48.1, 50.4, 109.0, 113.6, 116.2, 124.1, 125.6, 129.1, 129.6, 132.4, 133.3, 138.4, 140.0, 149.3, 151.3, 221.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{ClN}_2\text{O}_2]^+$: 447.1825. Найдено: 447.1834.

(13 α)-3-Гидрокси-2-[1-(4-трифторметилфенил)-1*H*-пиразол-5-ил]эстра-1(10),2,4-триен-17-он (140e).



Желтый порошок. Выход 68%, т.пл. = 145-147°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1731 (C=O), 1616 (C=N), 1527, 1501, 1457 (C=C).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.88 (с, 3H, 18-Me), 1.18-1.66 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH), 1.82-1.87 (м, 2H, 11- CH_2 , 15- CH_2), 1.98-2.19 (м, 4H, 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.45-2.53 (м, 1H, 9-CH), 2.84-2.90 (м, 2H, 6- CH_2),

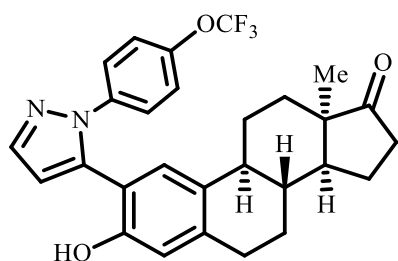
5.35 (уш.с., 1H, 3-OH), 6.55 (с, 1H, 4'-CH), 6.65 (с, 1H, 4-CH), 6.90 (с, 1H, 1-CH), 7.46 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 8.1$ Гц), 7.57 (д, 2H, *m*-Ph, $J = 8.7$ Гц), 7.78 (с, 1H, 3'-CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16.8, 24.3, 28.2, 28.8, 31.6, 33.6, 37.8, 40.1, 45.3, 49.4, 51.6, 107.8, 112.7, 114.3, 121.6 (к, CF_3 , $J_{\text{C,F}} = 258.9$ Гц), 121.8, 123.7 (к, C-3'', C-5'', $J_{\text{C,F}} = 3.6$ Гц), 125.6, 126.4 (к, C-4'', $J_{\text{C,F}} = 31.2$ Гц), 129.8, 136.0, 136.8, 138.1, 139.9, 147.7, 213.9.

^{19}F ЯМР (564 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -62.39.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 481.2082. Найдено: 481.2097.

(13 α)-3-Гидрокси-2-[1-(4-трифторметоксифенил)-1H-пиразол-5-ил]эстра-1(10),2,4-триен-17-он (140f).



Коричневый порошок. Выход 62%, т.пл. = 137°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1738 (C=O), 1621 (C=N), 1513, 1457, 1417 (C=C).

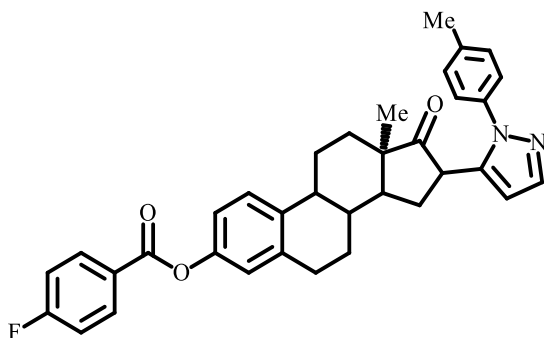
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (с, 3H, 18-Me), 1.12-1.67 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH), 1.81-1.87 (м, 2H, 11- CH_2 , 15- CH_2), 1.94-2.19 (м, 4H, 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.46-2.53 (м, 1H, 9-CH), 2.86-2.91 (м, 2H, 6- CH_2), 5.31 (уш.с., 1H, 3-OH), 6.56 (с, 1H, 4'-CH), 6.68 (с, 1H, 4-CH), 6.82 (с, 1H, 1-CH), 7.18 (д, 2H, *o*-Ph, $J = 8.2$ Гц), 7.36 (д, 2H, *m*-Ph, $J = 8.2$ Гц), 7.79 (с, 1H, 3'-CH).

^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.8, 21.7, 25.8, 26.4, 29.4, 31.5, 35.4, 38.3, 43.8, 48.0, 50.5, 108.8, 114.1, 116.2, 119.5 (к, OCF_3 , $J_{\text{C,F}} = 257.45$ Гц), 121.5, 125.9, 128.1, 132.5, 137.7, 138.2, 139.9 (уш.с., *ipso*-C), 140.9 (уш.с. $\underline{\text{C}}\text{OCF}_3$), 148.0, 151.1, 220.2.

^{19}F ЯМР (470 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -57.97.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3]^+$: 497.2048. Найдено: 497.2047.

(13*S*)-13-methyl-17-oxo-16-(1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazol-5-yl)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahydro-6*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl 4-fluorobenzoate (141).



К раствору комплекса **131** (50 мг, 1 экв, 0.097 моль) в водном диоксане (5 мл) добавляли гидрохлорид *p*-толилгидразина (14 мг, 0.148 ммоль, 1.2 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток промывали водой, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан-этанол, 50:1). Полученный продукт **141** является смесью 16 α -изомера (15%) и 16 β -изомера (85%).

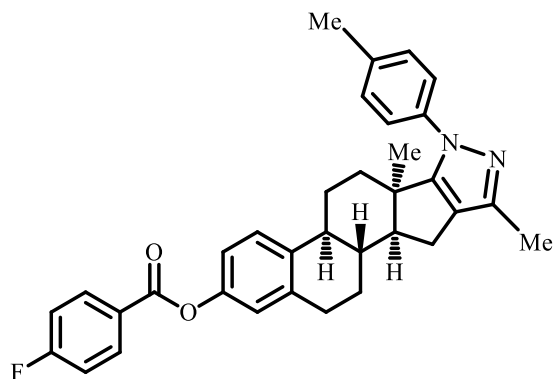
Белый порошок. Выход 84%, т.пл. = 143°C.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87-0.99 (м, 2H, 8-CH, 11-CH₂), 1.21 (с, 3H, 18-Me), 1.49-1.60 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.81-1.89 (м, 1H, 14-CH), 2.00-2.07 (м, 1H, 7-CH₂), 2.26-2.37 (м, 5H, 9-CH, 11-CH₂, 12-CH₂, 15-CH₂), 2.40 (с, 3H, Me), 2.80-2.88 (м, 2H, 6-CH₂), 3.66 (т, 1H, 16-CH, $J = 10.2$ Гц), 6.18 (с, 1H, 4'-CH), 6.88-6.98 (м, 1H, 2-CH, 4-CH), 7.17 (т, 2H, C₆H₄, $J = 8.6$ Гц), 7.25-7.38 (м, 4H, C₆H₄Me), 7.46 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.0$ Гц), 7.62 (с, 1H, 3'-CH), 8.20 (дд, 2H, C₆H₄, $J = 8.8, 5.4$ Гц).

Характерные сигналы для минорной формы 16 α -изомер: 3.54 (т, 1H, 16-CH, α -изомер, $J = 6.7$ Гц), 6.06 (с, 1H, 4'-CH, α -изомер).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{O}_3]^+$: 549.2548. Найдено: 549.2544.

(6b*S*,8a*R*,12a*S*,12b*R*)-8a,11-dimethyl-9-(*p*-tolyl)-1,2,6b,7,8,8a,9,12,12a,12b-decahydronaphtho[2',1':4,5]indeno[1,2-*c*]pyrazol-4-yl 4-fluorobenzoate (142).



К раствору комплекса **123** (50 мг, 1 экв, 0.104 моль) этаноле (5 мл) добавляли гидрохлорид *p*-толилгидразина (15 мг, 0.123 ммоль, 1.2 экв) и ацетат натрия (10 мг, 1 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток промывали водой, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан-этанол, 30:1).

Светло-желтый порошок. Выход 88%, т.пл. = 139°C.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.00-1.08 (м, 1H, 11-CH₂), 1.22-1.35 (м, 1H, 8-CH), 1.29 (с, 3H, 18-Me), 1.43-1.52 (м, 2H, 7-CH₂, 12-CH₂), 1.93-2.11 (м, 4H, 7-CH₂, 11-CH₂, 12-CH₂, 14-CH), 2.15 (с, 3H, 20-Me), 2.21-2.31 (м, 2H, 9-CH, 15-CH₂), 2.33 (с, 3H, Me-Ph), 2.76-2.89 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 6.81 (с, 1H, 4-CH), 6.85 (с, 1H, 2-CH), 7.04-7.24 (м, 5H, 1-CH, C₆H₄F, *o*-C₆H₄, *m*-C₆H₄), 7.32-7.37 (м, 1H, *p*-C₆H₅), 8.12 (дд, 2H, C₆H₄F, *J* = 8.8, 3.3 Гц).

Экспериментальная часть к главе 2.4. Реакции дифторборных комплексов на основе 13α-эстрана с 3-аминоазолами.

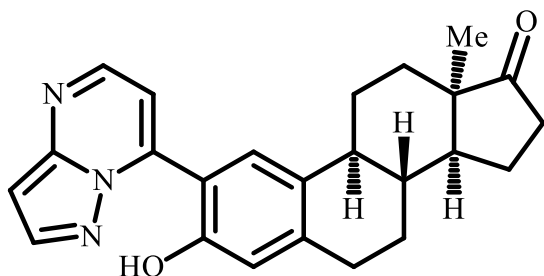
3-гидрокси-2-пиразоло[1.5-а]пиримидин-5-ил производные 13α-эстрана 143-149.

Общая методика.

К раствору комплекса **112** (1 экв) в пиридине добавляется соответствующий 2-аминопиразол (1 экв) и в присутствии AcONa (1 экв) реакционная смесь перемешивается при кипячении в течение 5 часов. Затем

смесь охлаждается, растворитель отгоняется в вакууме. Полученный осадок промывается водой, фильтруется и очищается посредством колоночной хроматографии.

2-(пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он. (143).



Выход 80 %, т.пл. = 215°C.

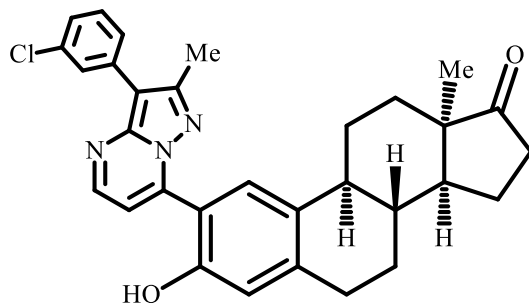
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1733 (C=O); 1596, 1530, 1492, 1466 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.94 (с, 3H, 18-Me), 1.46-1.71 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.97-2.57 (м, 7H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.94-3.04 (м, 2H, 6- CH_2), 6.86 (с, 1H, 3'-CH), 6.96 (с, 1H, 6'-CH), 7.07 (с, 1H, 4-CH), 7.45 (с, 1H, 1-CH), 8.26 (с, 1H, 2'-CH), 8.59 (с, 1H, 5'-CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 13.9 (C-18), 21.7 (C-15), 26.0 (C-11), 26.4 (C-12), 29.3 (C-6), 31.6 (C-7), 35.9 (C-16), 38.3 (C-8), 43.8 (C-9), 47.9 (C-13), 50.5 (C-14), 97.9 (C-3'), 109.3 (C-6'), 117.5 (C-2), 121.1 (C-4), 128.4 (C-1), 133.3 (C-5), 143.0 (C-10), 144.6 (C-2'), 147.9 (C-3), 149.6 (C-5'), 150.1 (C-7'), 154.9 (C-3a'), C-17 не обнаруживается на спектре.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BF}_2\text{NO}_3]^+$: 388.2012. Найдено: 388.2020.

2-(3-(3-хлорфенил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (144).



Выход 78 %, т.пл. = 260°C.

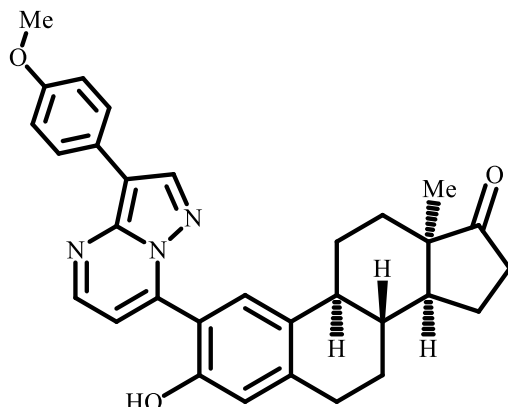
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1732 (C=O); 1595, 1537, 1492, 1466 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.94 (с, 3H, 18-Me), 1.46-1.72 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.96-2.64 (м, 7H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.69 (с, 3H, Me), 2.97-3.06 (м, 2H, 6- CH_2), 5.99 (уш.с, 1H, 3-OH), 6.98 (с, 1H, 4-CH), 7.06 (с, 1H, 6'-CH), 7.34 (д, 1H, *p*-Ph, $J = 8.2$ Гц), 7.42-7.48 (м, 2H, 1-CH, *m*-Ph), 7.63 (д, 1H, *o*-Ph, $J = 7.27$ Гц), 7.74 (с, 1H, *o*-Ph), 8.61 (с, 1H, 5'-CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 14.0 (C-18), 14.2 (Me), 21.8 (C-15), 26.2 (C-11), 26.5 (C-12), 29.5 (C-6), 31.6 (C-7), 36.0 (C-16), 38.3 (C-8), 43.9 (C-9), 48.1, 50.6 (C-14), 108.9, 109.5 (C-6'), 117.4, 121.2 (C-4), 127.1, 127.3, 128.5 (C-1), 129.1, 130.1, 133.4, 133.5, 134.7, 143.4, 147.4, 147.7, 149.9 (C-5'), 152.9, 154.9, 220.8 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2]^+$: 512.2107. Найдено: 512.2099.

2-(3-(4-метоксифенил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (145).



Выход 74 %, т.пл. = 265°C.

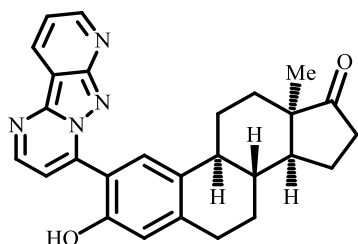
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1735 (C=O); 1606, 1552, 1533, 1492, 1480 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95 (с, 3H, 18-Me), 1.46-1.71 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.98-2.58 (м, 7H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.96-3.06 (м, 2H, 6- CH_2), 3.93 (с, 3H, MeO), 6.89 (д, 1H, Ph, $J = 7.6$ Гц), 6.98 (с, 1H, 4-CH), 7.09 (с, 1H, 6'-CH), 7.39-7.47 (м, 2H, Ph), 7.66 (д, 1H, 1-CH, $J = 7.4$ Гц), 7.73 (с, 1H, Ph), 8.55 (с, 1H, 2'-CH), 8.67 (с, 1H, 5'-CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц $\text{DMCO-}d_6$, δ , м.д.): 14.0 (C-18), 21.8 (C-15), 26.2 (C-11), 26.5 (C-12), 29.4 (C-6), 31.6 (C-7), 36.0 (C-16), 38.3 (C-8), 43.9 (C-9), 48.1, 50.6 (C-14), 55.5 (MeO), 109.8 (C-6'), 111.6, 112.4 (Ph), 112.7 (Ph), 117.6, 119.2 (C-1), 121.2 (C-4), 128.6 (Ph), 130.0 (Ph), 132.8, 133.5, 142.1 (C-2'), 143.3, 146.5, 148.1, 149.8 (C-5'), 154.9, 160.2, 220.8 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 494.2435. Найдено: 494.2438.

2-(пиридо[3',2':3,4]пиразоло[1,5-а]пиримидин-4-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (146).



Выход 52 %, т.пл. = 320°C.

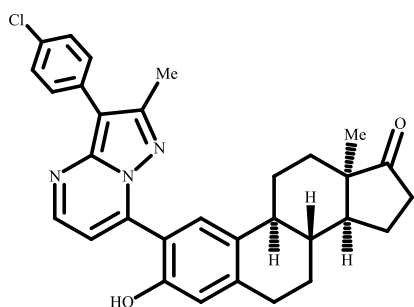
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1728 (C=O); 1625, 1575, 1532, 1491 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.96 (с, 3H, 18-Me), 1.49-1.71 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.97-2.58 (м, 7H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.99-3.06 (м, 2H, 6- CH_2), 7.03 (с, 1H, 4-CH), 7.38 (дд, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}=\text{N}$, $J = 8.1, 3.7$ Гц), 7.48 (с, 1H, 1-CH), 7.57 (д, 1H, $\text{CH}-\underline{\text{CH}}=\text{N}$, $J = 4.7$ Гц), 8.76 (д, 1H, $\text{CH}-\underline{\text{CH}}=\text{C}=\text{N}$, $J = 6.6$ Гц), 8.84 (д, 1H, $-\text{N}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}$, $J = 2.83$ Гц).

^{13}C ЯМР (150 МГц $\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 14.0 (C-18), 21.8 (C-15), 26.2 (C-11), 26.5 (C-12), 29.4 (C-6), 31.7 (C-7), 36.0 (C-16), 38.3 (C-8), 43.9 (C-9), 48.1, 50.6 (C-14), 107.1, 114.4, 117.6, 117.7, 121.6 (C-4), 128.6 (C-1), 131.5, 133.6, 143.7, 144.8, 147.7, 148.2 (C-5'), 155.2, 155.8, 159.8, 220.8 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2]^+$: 439.2137. Найдено: 439.2129.

2-(3-(4-хлорофенил)-2-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (147).



Выход 81 %, т.пл. = 255°C.

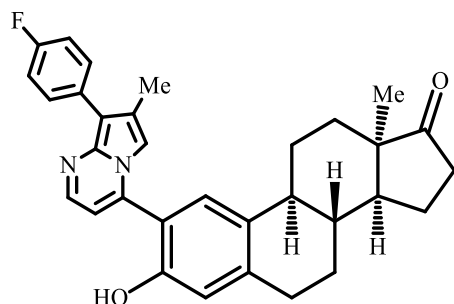
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1736 (C=O); 1593, 1540, 1490, 1478 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95 (с, 3H, 18-Me), 1.48-1.71 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.97-2.59 (м, 7H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.68 (с, 3H, Me), 2.99-3.04 (м, 2H, 6- CH_2), 6.99 (с, 1H, 4-CH), 7.06 (с, 1H, 1-CH), 7.45-7.51 (м, 3H, CH, Ph), 7.68 (д, 1H, Ph, $J = 8.1$ Гц), 8.60 (с, 1H, CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 14.0 (C-18), 14.2 (Me), 21.8 (C-15), 26.2 (C-11), 26.5 (C-12), 29.5 (C-6), 31.6 (C-7), 36.0 (C-16), 38.4 (C-8), 43.9 (C-9), 48.1, 50.6 (C-14), 109.2, 109.3 (C-1), 117.4, 121.2 (C-4), 128.5, 128.9, 129.1, 130.3, 130.4, 132.9, 133.5, 143.5, 147.2, 147.8, 149.6, 152.9, 155.0, 220.8 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_2]^+$: 512.2108. Найдено: 512.2099.

2-(3-(4-фторфенил)-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-5-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (148).



Выход 76 %, т.пл. = 250 °C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1730 (C=O); 1600, 1547, 1531, 1489 (C=C, C=N).

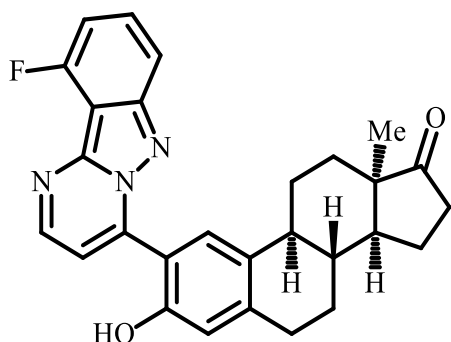
^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95 (с, 3H, 18-Me), 1.47-1.71 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.97-2.58 (м, 7H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.66 (с, 3H, Me), 2.97-3.06 (м, 2H, 6- CH_2), 6.98 (с,

1H, 4-CH), 7.04 (с, 1H, 1-CH), 7.21 (т, 2H, Ph, $J = 8.6$ Гц), 7.46 (с, 1H, CH), 7.68 (дд, 2H, Ph, $J = 8.4, 2.9$ Гц), 8.60 (с, 1H, CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.0 (C-18), 14.1 (Me), 21.8 (C-15), 26.2 (C-11), 26.5 (C-12), 29.5 (C-6), 31.6 (C-7), 36.0 (C-16), 38.4 (C-8), 43.9 (C-9), 48.1, 50.6 (C-14), 109.2, 109.5 (C-1), 115.9 (д, Ph, $J_{C,F} = 21.4$ Гц), 117.5, 121.2 (C-4), 127.5 (д, Ph, $J_{C,F} = 3.2$ Гц), 128.5, 130.9 (д, Ph, $J_{C,F} = 7.9$ Гц), 133.5, 143.3, 147.5 (д, Ph, $J_{C,F} = 23.8$ Гц), 149.6, 152.7, 155.0, 161.2, 162.8, 220.8 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{FN}_3\text{O}_2]^+$: 496.2397. Найдено: 496.2395.

2-(10-фторпиримидо[1,2-*b*]индазол-4-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (149).



Выход 56 %, т.пл. = 310°C.

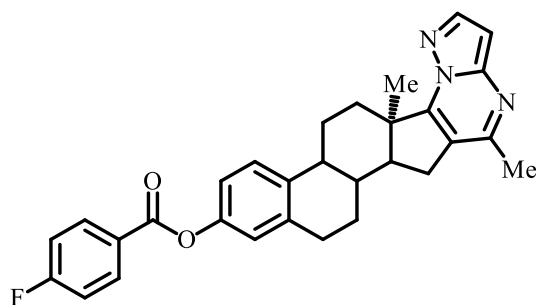
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 1734 (C=O); 1565, 1535, 1494 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95 (с, 3H, 18-Me), 1.49-1.70 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2), 1.98-2.58 (м, 7H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 3.01-3.08 (м, 2H, 6- CH_2), 7.02-7.07 (м, 2H, 4-CH, CH), 7.48 (с, 1H, 1-CH), 7.52-7.56 (м, 1H), 7.67 (с, 2H), 8.89 (с, 1H, -N=C $\underline{\text{H}}$ -CH).

^{13}C ЯМР (150 МГц ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.0 (C-18), 21.8 (C-15), 26.2 (C-11), 26.5 (C-12), 29.5 (C-6), 29.9, 31.6 (C-7), 36.0 (C-16), 38.3 (C-8), 43.9 (C-9), 48.1, 50.6 (C-14), 104.6, 106.1 (д, $J_{C,F} = 17.9$ Гц), 111.6, 113.6, 117.5, 121.4 (C-4), 128.8 (C-1), 132.2, 133.8, 143.8, 147.4, 147.9, 155.4, 156.6, 158.4, 220.8 (C-17).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+H]^+$. Рассчитано для $[C_{28}H_{26}FN_3O_2]^+$: 456.2084. Найдено: 456.2082.

(8a*S*)-8a,14-диметил-2,6b,7,8,8a,15,15a,15b-октагидро-1*H*-нафто[2',1':4,5]индено[2,1-*e*]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4-ил 4-фторбензоат (150).



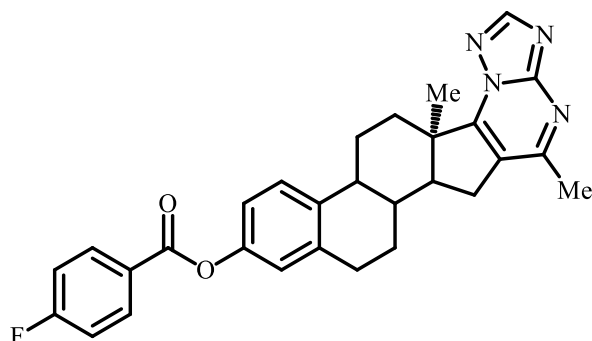
К раствору комплекса **123** (100 мг, 1 экв, 0.208 моль) уксусной кислоте (5 мл) добавляли 3-аминопиразол (41 мг, 0.494 ммоль, 1.2 экв) и ацетат натрия (10 мг, 1 экв). Смесь кипятили в течение 5 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток промывали водой, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан-этанол, 25:1).

Светло-желтый порошок. Выход 89%, т.пл. = 191°C.

1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.85-0.93 (м, 1H, 7-CH₂), 1.10-1.17 (м, 1H, 8-CH), 1.42 (с, 3H, 18-Me), 1.45-1.53 (м, 1H, 11-CH₂), 1.85-1.92 (м, 1H, 12-CH₂), 1.95-2.00 (м, 1H, 14-CH), 2.07-2.12 (м, 1H, 11-CH₂), 2.44-2.53 (м, 2H, 7-CH₂, 9-CH), 2.47 (с, 3H, Me), 2.76-2.84 (м, 3H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.24 (дд, 1H, 15-CH₂, $J = 15.5, 6.7$ Гц), 3.30-3.32 (м, 1H, 12-CH₂), 6.54 (д, 1H, 4'-CH, $J = 2.4$ Гц), 6.93 (д, 1H, 2-CH, $J = 2.5$ Гц), 6.97 (дд, 1H, 4-CH, $J = 8.5, 2.6$ Гц), 7.32 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.6$ Гц), 7.41 (т, 2H, C₆H₄F, $J = 9.0$ Гц), 7.11 (д, 1H, 3'-CH, $J = 2.4$ Гц), 8.16 (к, 2H, C₆H₄F, $J = 5.5$ Гц).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[M+H]^+$. Рассчитано для $[C_{30}H_{28}FN_3O_2]^+$: 482.2238. Найдено: 482.2233.

(8aR)-8a,14-диметил-2,6b,7,8,8a,15,15a,15b-октагидро-1H-нафто[2',1':4,5]индено[2,1-e][1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-4-ил фторбензоат (151). 4-



К раствору комплекса **123** (100 мг, 1 экв, 0.208 моль) уксусной кислоте (5 мл) добавляли 3-аминопиразол (42 мг, 0.5 ммоль, 1.2 экв) и ацетат натрия (10 мг, 1 экв). Смесь кипятили в течение 5 ч. Растворитель отгоняли в вакууме. Остаток промывали водой, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан-этанол, 30:1).

Светло-желтый порошок. Выход 90%, т.пл. = 244°C.

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.88-0.95 (м, 1H, 7-CH₂), 1.10-1.16 (м, 1H, 8-CH), 1.42 (с, 3H, 18-Me), 1.44-1.53 (м, 1H, 11-CH₂), 1.85-1.92 (м, 1H, 12-CH₂), 2.02-2.12 (м, 2H, 9-CH, 11-CH₂), 2.43-2.50 (м, 2H, 14-CH, 7-CH₂), 2.56 (с, 3H, Me), 2.79-2.88 (м, 2H, 6-CH₂, 15-CH₂), 3.24-3.31 (м, 2H, 12-CH₂, 15-CH₂), 6.93 (с, 1H, 2-CH), 6.97 (дд, 1H, 4-CH, $J = 8.5, 2.6$ Гц), 7.32 (д, 1H, 1-CH, $J = 8.6$ Гц), 7.41 (т, 2H, C₆H₄F, $J = 8.8$ Гц), 7.11 (д, 1H, 3'-CH, $J = 2.4$ Гц), 8.16 (дд, 2H, C₆H₄, $J = 5.5$ Гц), 8.55 (с, 1H, N=CH-N).

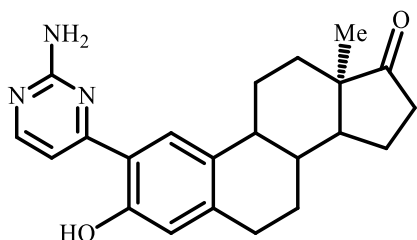
Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z [M+H]⁺. Рассчитано для [C₂₉H₂₇FN₄O₃]⁺: 483.2191. Найдено: 483.2181.

Экспериментальная часть к главе 2.5. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 α -эстрона с гуанидинами

Соединения **152a-e** (общая методика).

К суспензии 50 мг (0.120 ммоль) хелата **112** в 3 мл пиридина прибавляли 5 экв NaOAc и 5 экв соответствующего гидрохлорида гуанидина (**106a-e**). Реакционную смесь кипятили 5 ч. Растворитель удаляли. Остаток промывали водой, фильтровали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат, 5:2).

2-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (152a).



Выход 50 мг (57%), т.пл. = 278°C.

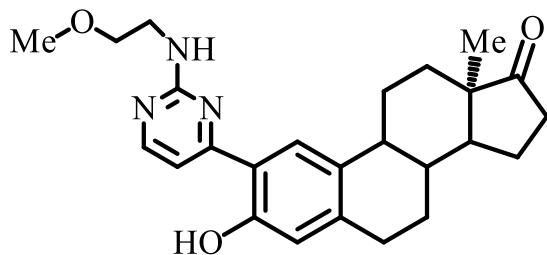
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3393 (NH_2), 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1600, 1567, 1542 ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 0.84 (с, 3H, 18-Me), 1.31-1.59 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2 , 16- CH_2), 1.71-1.81 (м, 1H, 15- CH_2), 1.90-2.22 (м, 4H, 7- CH_2 , 9-CH, 11- CH_2 , 12- CH_2), 2.35-2.47 (м, 2H, 12- CH_2 , 16- CH_2), 2.77-2.87 (м, 2H, 6- CH_2), 6.61 (с, 1H, 4-CH), 7.04 (с, 2H, NH_2), 7.26 (д, 1H, 5'-CH, $J = 5.5$ Гц), 7.71 (с, 1H, 1-CH), 8.30 (д, 1H, 6'-CH, $J = 5.5$ Гц), 13.47 (уш.с, 1H, 3-OH).

^{13}C ЯМР (151 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 13.6 (C-18), 21.2 (C-7), 25.4 (C-16), 25.8 (C-11), 28.9 (C-6), 31.3 (C-15), 35.4 (C-12), 37.8 (C-8), 43.4 (C-9), 47.3 (C-13), 49.6 (C-14), 103.9 (C-5'), 114.9 (C-2), 117.5 (C-4), 124.0 (C-1), 130.5 (C-10), 142.0 (C-5), 157.9 (C-3), 159.5 (C-2'), 161.2 (C-6'), 164.5 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 364.2033. Найдено: 364.2020.

3-гидрокси-2-(2-((2-метоксиэтил)амино)пиримидин-4-ил)-1,3,5(10)эстратриен-17-он (152b).



Выход 30мг (79%), т.пл. = 215°C.

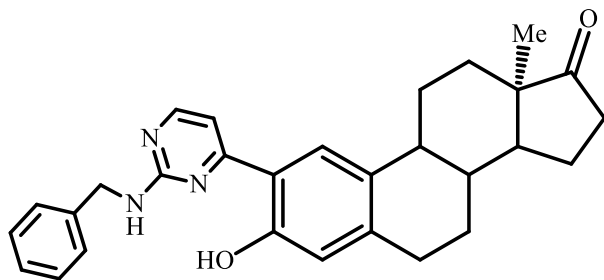
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3336 (NH), 1721 (C=O), 1590, 1553, 1527, (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.92 (с, 3H, 18-Me), 1.42-1.64 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2 , 16- CH_2), 1.96-2.30 (м, 5H, 7- CH_2 , 9-CH, 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.41-2.54 (м, 2H, 11- CH_2 , 12- CH_2), 2.77-2.87 (м, 2H, 6- CH_2), 3.38 (с, 3H, MeO), 3.61 (с, 4H, 2 CH_2), 5.59 (уш.с, 1H, NH), 6.72 (с, 1H, 4-CH), 7.01 (д, 1H, 5'-CH, $J = 5.4$ Гц), 7.63 (с, 1H, 1-CH), 8.32 (д, 1H, 6'-CH, $J = 5.5$ Гц), 13.61 (уш.с, 1H, 3-OH).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.0 (C-18), 21.7 (C-7), 26.2 (C-16), 26.3 (C-11), 29.7 (C-6), 31.6 (C-15), 36.0 (C-12), 38.3 (C-8), 41.9 (C-9'), 43.8 (C-9), 48.0 (C-13), 50.6 (C-14), 59.1 (MeO), 70.8 (C-8'), 104.3 (C-5'), 114.7 (C-2), 118.6 (C-4), 123.9 (C-1), 130.9 (C-10), 142.9 (C-5), 158.8 (C-3), 159.0 (C-2'), 160.2 (C-4'), 165.5 (C-6'), 221.0 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3]^+$: 422.2440. Найдено: 422.2438.

2-(2-(бензиламино)пиримидин-4-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (152с).



Выход 54%, т.пл. = 203°C.

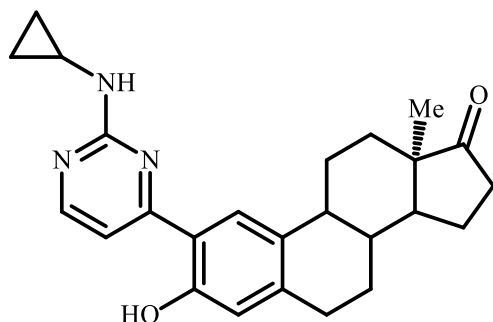
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3453 (NH), 1741 (C=O), 1588, 1554, 1533, 1469 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.92 (с, 3H, 18-Me), 1.48-1.68 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2 , 16- CH_2), 1.97-2.19 (м, 4H, 7- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.23-2.28 (м, 1H, 9-CH), 2.43-2.54 (м, 2H, 11- CH_2 , 12- CH_2), 2.86-2.93 (м, 2H, 6- CH_2), 4.63 (д, 2H, CH_2 , $J = 5.7$ Гц), 5.86 (уш.с., 1H, NH), 6.71 (с, 1H, 4-CH), 7.02 (д, 1H, 5'-CH, $J = 5.5$ Гц), 7.27-7.31 (м, 1H, *p*-Ph), 7.33-7.39 (м, 4H, *m*-Ph, *o*-Ph), 7.63 (с, 1H, 1-CH), 8.24 (с, 1H, 6'-CH), 13.43 (уш.с, 1H, 3-OH).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.0 (C-18), 21.7 (C-7), 26.2 (C-16), 26.5 (C-11), 29.6 (C-6), 31.6 (C-15), 36.0 (C-12), 38.4 (C-8), 43.9 (C-9), 45.9 (C-13), 48.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 50.6 (C-14), 104.8 (C-5'), 115.2 (C-2), 118.2 (C-4), 123.9 (C-1), 127.7 (*p*-CPh), 127.8 (*o*-CPh), 128.9 (*m*-CPh), 130.9 (C-10), 142.9 (C-5), 158.7 (C-3), 159.0 (C-2'), 160.2 (C-4'), 165.6 (C-6'), 220.9 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 454.2476. Найдено: 454.2489.

2-(2-(циклопропиламино)пиримидин-4-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (152d).



Выход 61%, т.пл. = 269°C.

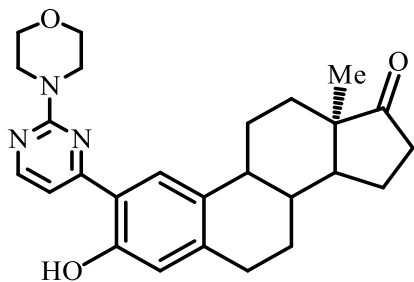
ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3448 (NH), 1737 (C=O), 1597, 1551, 1534 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.63 (с, 2H, циклопропан), 0.88-0.95 (м, 3H, циклопропан), 0.92 (с, 3H, 18-Me), 1.46-1.63 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2 , 16- CH_2), 1.98-2.17 (м, 4H, 7- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.22-2.29 (м, 1H, 9-CH), 2.44-2.55 (м, 2H, 11- CH_2 , 12- CH_2), 2.87-2.93 (м, 2H, 6- CH_2), 5.69 (уш.с., 1H, NH), 6.73 (с, 1H, 4-CH), 7.06 (д, 1H, 5'-CH, $J = 5.2$ Гц), 7.65 (с, 1H, 1-CH), 8.32 (с, 1H, 6'-CH), 14.05 (уш.с, 1H, 3-OH).

^{13}C ЯМР (151 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.6 (3C-циклопропан), 14.0 (C-18), 21.8 (C-7), 26.2 (C-16), 26.5 (C-11), 29.6 (C-6), 31.7 (C-15), 36.0 (C-12), 38.5 (C-8), 44.0 (C-9), 48.1 (C-13), 50.6 (C-14), 104.8 (C-5'), 115.3 (C-2), 118.3 (C-4), 123.8 (C-1), 130.8 (C-10), 143.0 (C-5), 159.0 (C-3), 159.1 (C-2'), 161.4 (C-4'), 165.4 (C-6'), 221.0 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2]^+$: 404.2323. Найдено: 404.2333.

2-(2-морфолинопиримидин-4-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-он (152e).



Выход 57%, т.пл. = 210°C.

ИК-спектр (KBr, ν/cm^{-1}): 3445 (NH), 1733 (C=O), 1596, 1559 (C=C, C=N).

^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.95 (с, 3H, 18-Me), 1.43-1.70 (м, 6H, 7- CH_2 , 8-CH, 11- CH_2 , 14-CH, 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.00-2.12 (м, 4H, 7- CH_2 , 12- CH_2 , 15- CH_2 , 16- CH_2), 2.26-2.32 (м, 1H, 9-CH), 2.45-2.57 (м, 2H, 11- CH_2 , 12- CH_2), 2.92-2.97 (м, 2H, 6- CH_2), 3.86 (с, 8H, морфолин), 6.72 (с, 1H, 4-CH), 7.06 (уш.с., 1H, 5'-CH), 7.64 (с, 1H, 1-CH), 8.39 (уш.с., 1H, 6'-CH), 13.40 (уш.с, 1H, 3-OH).

^{13}C ЯМР (151 МГц CDCl_3 , δ , м.д.): 14.0 (C-18), 21.8 (C-7), 26.2 (C-16), 26.5 (C-11), 29.7 (C-6), 31.7 (C-15), 36.0 (C-12), 38.4 (C-8), 44.0 (C-9), 44.8 (морфолин), 48.1 (C-13), 50.6 (C-14), 66.7 (морфолин), 104.6 (C-5'), 115.2 (C-2), 118.1 (C-4), 124.2 (C-1), 131.3 (C-10), 138.3 (C-5), 144.4 (C-3), 155.0 (C-2'), 155.2 (C-4'), 158.6 (C-6'), 220.9 (C=O).

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$. Рассчитано для $[\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3]^+$: 434.2431. Найдено: 434.2438.

ВЫВОДЫ

1. Впервые методология хелатного органического синтеза была применена для введения фармакофорных гетероциклических систем в кольца А и D стероидного каркаса.
2. На примере дифторборных комплексов на основе пиразолона, использованных в качестве модельных соединений, было найдено, что при действии ряда нуклеофильных N-гетероциклических реагентов могут быть получены соответствующие N-гетерилзамещенные производные пиразолона.
3. Разработаны эффективные методы синтеза дифторборных хелатных комплексов 13 α -эстрона, в молекулах которых бор-хелатный цикл конденсирован с кольцом А по 2 и 3 положениям или с кольцом D по положениям 16 и 17, и изучены их химические свойства.
4. Установлено, что синтезированные дифторборные хелаты производных 13 α -эстрона при действии ряда азотсодержащих нуклеофилов (гидроксиламин, гидразины, гуанидины, амино-N-гетероциклы) дают соответствующие ранее неизвестные соединения эстрона с 2-, 16- или 16,17-азагетероциклическими заместителями. Полученные N-гетерилзамещенные стероиды перспективны для биологического скрининга.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДФБК	Дифторборные комплексы
асас	Ацетилацетонат
Py	Пиридин
DMF DMA	Диметилацеталь <i>N,N</i> -диметилформаида
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформамид
THF	Тетрагидрофуран
NBS	<i>N</i> -Бромсукцинимид
DMAP	4-Диметиламинопиридин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Saxena C., Singh R. V., Joshi S. C. Spectroscopic Characterization and *in vitro* and *in vivo* Screening of Difluoro-Boron Complexes of NO and NS Donor Ligands // Bull. Chem. Soc. Jpn. — 1994. — Т.67. — №4. — С.1007-1012.
2. Rico P., Rodrigo-Navarro A., Salmerón-Sánchez M. Borax-Loaded PLLA for Promotion of Myogenic Differentiation // Tissue Eng. Part A — 2015. — Т.21 — №21-22. — С.2662-2672.
3. Devirian T. A., Volpe S. L. The Physiological Effects of Dietary Boron // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. — 2003. — Т.43. — №2. — С.219-231.
4. Sheng M. H.-C., Taper L. J., Veit H., Thomas E. A., Ritchey S. J., Lau K.-H. W. Dietary boron supplementation enhances the effects of estrogen on bone mineral balance in ovariectomized rats // Biol. Trace Elem. Res. — 2001. — Т.81. — №1. — С.29-45.
5. Wang K., Cui J., Xie L., Qian X. Design, synthesis, and evaluation of unsymmetrical difluoro-boron complexes with imidazoline as potential fungicides // Heteroatom Chem. — 2009. — Т.20. — №7. — С.418-424.
6. Vasil'ev L. S., Baranin S. V., Zavarzin I. V. Four-coordinate six-membered ketiminate and diketiminate boron complexes. Synthesis, structure, reactivity, and application in the design of nitrogen heterocycles // Russ. Chem. Bull. — 2017. — Т.66. — №8. — С.1398-1418.
7. Карасёв В.Е., Мирочник А.Г., Федоренко Е.В. Фотофизика и фотохимия β-дикетонатов дифторида бора / Дальнаука, Владивосток, 2006, 163с.
8. Turanova O. A., Garifzyanova G. G., Turanov A. N. Liquid crystal polymorphism of boron difluoride β-diketonates // Russ. J. Gen. Chem. — 2010. — Т.80. — №11. — С.2317-2322.
9. Sun H., Yang L., Yang H., Liu S., Xu W., Liu X., Huang W. Heteronuclear phosphorescent iridium(III) complexes with tunable photophysical and excited-state properties by chelating BF₂ moiety for application in bioimaging // RSC Adv. — 2013. — Т.3. — №23. — С.8766-8776.

10. Fu G., Zheng H., Hui Y., Li W., Lü X., He H. Efficient near-infrared (NIR) polymer light-emitting diodes (PLEDs) based on heteroleptic iridium(III) complexes with post-modification effects of intramolecular hydrogen bonding or BF₂-chelation // *J. Mater. Chem. C* — 2018. — Т.6. — №39 — С.10589-10596.
11. Seenivasagaperumal S. B., Shanmugam S. Fluorescent β -ketothiolester boron complex: substitution based “turn-off” or “ratiometric” sensor for diamine // *New J. Chem.* — 2018. — Т.42. — №5. — С.3394-3400.
12. Dilthey W., Eduardoff F., Schumacher F. J. Ueber Siliconium-, Boronium- und Titanoniumsalze. Zum Theil gemeinschaftlich mit // *Justus Liebigs Ann. Chem.* — 1906. — Т.344. — №3. — С.300-313.
13. Morgan G. T., Tunstall R. B. CCLIII. — Researches on residual affinity and coordination. Part XXI. Boron β -diketone difluorides // *J. Chem. Soc., Trans.* — 1924. — Т.125. — С.1963-1967.
14. Balaban A. T., Arsene A., Bally I., Barabas A., Paraschiv M., Romas E. 1,3,2-Dioxaborinium (boroxaropyrylium) salts and their decomposition to bis-1,3-diketonato-boronium salts // *Tetrahedron Lett.* — 1965. — Т.6. — №44. — С.3917-3923.
15. Narula C.K., Noth H., *Naturforsch Z.* Contribution to the Chemistry of Boron, 136 [1]. A Reinvestigation of the Existence of 1,3,2-Dioxaborinium(1+) Cations // *Z. Naturforsch. B* — 1983. — Т.38. — №10. — С.1161-1164.
16. Михайлов Б.М. Химия бороводородов / Наука, Москва, 1967, 520с.
17. Хаузер Ч.Р., Свэмер Ф.В., Адамс Дж.Т. / сб. Органические реакции, под ред. Р. Адамса, Изд-во иностр, лит-ры, Москва, 1956, т.8, с.90.
18. Реутов В.А., Гухман Е.В. β -Дикетонаты дифторида бора. I. Методы синтеза комплексов дифторида бора с β -дикарбонильными соединениями // *Журн. общ. химии.* — 1999. — Т.69. — №10. — С.1672-1677.
19. Неплюев В.М., Синенко Т.А. Исследования в ряду триацилметанов XIII. Отщепление ацильной группы триацетил-, трибензоил- и диацетилбензоилметанов под влиянием кислоты Льюиса. Дифторборилди(три)ацилметанаты // *Журн. Орган. Химии* — 1980 — Т.16. —

№12. — C.2558-2560.

20. Kravtsov I. V., Belyakov P. A., Baranin S. V., Dorokhov V. A. Synthesis of 3-aryloxy-1*H*-pyridazin-4-ones from difluoroboron chelates of 1,3-diketones // Russ. Chem. Bull. — 2007. — T.56. — №8. — C.1561-1565.

21. Meerwein H., Vossen D. Synthesen von Ketonen und β -Diketonen mit Hilfe von Borfluorid // J. Pract. Chem. — 1934. — T.141. — №5-8. — C.149-166.

22. Young F. G., Frostick F. C., Sanderson J. J., Hauser C. R. Conversion of Ketone Enol Esters to β -Diketones by Intramolecular Thermal Rearrangement and by Intermolecular Acylations using Boron Fluoride // J. Am. Chem. Soc. — 1950. — T.72. — №8. — C.3635-3642.

23. Hauser C. R., Frostick F. C., Man E. H. Mechanism of Acetylation of Ketone Enol Acetates with Acetic Anhydride by Boron Trifluoride to Form β -Diketones // J. Am. Chem. Soc. — 1952. — T.74. — №13. — C.3231-3233.

24. Fujimoto G. I., Ledeen R. W. Acetylation of 17 β -Acetoxy-5 α -androstan-3-one // J. Org. Chem. — 1964. — T.29. — №7. — C.2059-2061.

25. Сколдинов А.П., Шигорин Д.Н., Медведева В.Г., Рябчикова Т.С. ВР₃O-Производные β -дикетоннов - новый тип квазиароматических соединений // Журн. общ. химии — 1963. — Т.33. — №9. — С.3110-3112.

26. Donatus J., Mikusch-Buchberg, Sagredos A. N. Über die Bildung alkylierter γ -Pyrone bei der mit Bortrifluorid katalysierten Kondensation von Carbonsäureanhydriden und Ketonen // Justus Liebigs Ann. Chem — 1965. — T.681. — №1. — C.118-122.

27. Musso H., Figge K. Über die Selbstkondensation von Propionsäure-und Buttersäure-anhydrid mit Bortrifluorid // Justus Liebigs Ann. Chem. — 1963 — T.668. — №1. — C.1-14.

28. Mikhailov B. M., Bubnov Y. N. The catalytic effect of mercaptans on the conversion of borontrialkyls by means of ammonia, amines and alcohols // Russ. Chem. Bull. — 1960. — T.9. — №10. — C.1742-1744.

29. Hawthorne M. F., Reintjes M. Cyclic Dialkylboronium Acetylacetonates // J. Am. Chem. Soc. — 1964. — T.86. — №22. — C.5016-5016.

30. Hawthorne M. F., Reintjes M. Dialkylboronium Acetylacetonates // J. Org. Chem. — 1965. — Т.30. — №11. — С.3851-3853.
31. Михайлов Б.М., Дорохов В.А., Середенко В.И. Борорганические соединения CCLXXIII. Замещение у атома бора в некоторых хелатных соединениях // Журн. общ. химии — 1973. — Т.43. — №4. — С.862-867.
32. Simpson J., Porter G. B. β -Diketone boroacetates (diacetatopropenyleniumdioxaborates) // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 — 1973. — №13. — С.1796-1798.
33. Toporcer L. H., Dessy R. E., Green S. I. E. The Preparation and Properties of Some Tetracoordinate Boron Compounds. The Pseudo-Metal Ion Concept // Inorg. Chem. — 1965. — Т.4. — №11. — С.1649-1655.
34. Михайлов Б.М., Тер-Саркисян Т.С., Говоров Н.Н. Борорганические соединения. Сообщение 323. Синтез и свойства β -дииминатов бора и борониевых солей с β -диимидами в качестве лигандов // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1976. — №12. — С.2756-2762.
35. Smith R. A. J., Spencer T. A. Synthesis of 2-alkylidene ketones. Chemistry of boron difluoride complexes of 2-formyl ketones // J. Org. Chem. — 1970. — Т.35. — №10. — С.3220-3223.
36. Gerrard W., Lappert M. F., Shafferman R. 730. The chemistry of certain acyloxyboron compounds and boron chelates // J. Chem. Soc. — 1958. — С.3648-3652.
37. Christoffers J., Kreidler B., Unger S., Frey W. Regioselective Enamine Formation from Oxonia-Boranuida-Betaines and Their Application in Asymmetric Michael Reactions // Eur. J. Org. Chem. — 2003. — Т.2003. — №15. — С.2845-2853.
38. Wolfe J. F., Mao C. Reaction of Benzoylacetonitrile and α -Benzoylphenylacetonitrile with Acetic Anhydride in the Presence of Boron Trifluoride // J. Org. Chem. — 1966. — Т.31. — №9. — С.3069-3070.
39. Balaban A.T., Arsene A., Bally I., Barabas A., Paraschiv M., Roman M., Romas E. Heterocyclic organoboron compounds. XII. 2,4,6-Trisubstituted-1,3,2-

- dioxaborinium salts // *Rev. Roum. Chemie* — 1970. — Т.15. — С.635-653.
40. Дорохов В.А., Лавринович Л.И., Михайлов Б.М. Борорганические соединения. Диацетамид как аналог ацетилацетона в качестве хелатообразователя // *Докл. АН СССР* — 1970 — Т.195. — №5. — С.1100-1103.
41. Коротких О.А., Карасёв В.Е., Чернышов Б.Н., Бровкина О.В. Аддукты F₂V-β-дикетонатов с пиридином // *Координац. химия* — 1987. — Т.13. — №1 — С.136-144.
42. Коротких О.А., Горчаков В.В. / сб. β-Дикетонаты металлов, Изд-во Дальневосточного гос. ун-та, Владивосток, 1991. с.5.
43. Holm R.K. Stratford R.P. Harmonic analysis of a typical paper mill power system // *T.A.P.P.I.* — 1977. — Т.60. — №8. — С.90-93.
44. Winterfeldt E., Nelke J. M., Korth T. Reaktionen an Indolderivaten, XV. Die Borhydridreduktion von Bordinfluorid-β-Dicarbonylkomplexen // *Chem. Ber.* — 1971. — Т.104. — №3. — С.802-807.
45. Marrocchi A., Minuti L., Taticchi A., Dix I., Hopf H., Gacs-Baitz E., Jones P. G. The Preparation of Helical Cyclophanes Containing Five-membered Rings // *Eur. J. Org. Chem.* — 2001. — Т.2001. — №22. — С.4259-4268.
46. Сагитуллин Р.С., Кост А.Н. Новые перегруппировки азотистых гетероароматических соединений // *Журн. Орган. Химии* — 1980. — Т.16. — №3. — С.658-661.
47. Дорофеев Г.Н., Садекова Е.Н., Кузнецов Е.В. / *Препаративная химия тлрилиевых солей*, Изд-во Ростовского ун-та, Ростов н/Д, 1972, 234с.
48. Fravolini A., Schiaffella F., Brunelli C., Cecchetti V. New heterocyclic ring systems. XI. Azadithiaasteroid analogues // *J. Heterocycl. Chem.* — 1980. — Т.17. — №1. — С.125-128.
49. Cecchetti V., Fravolini A., Schiaffella F. New heterocyclic ring systems. XIII. 7,11-Dithiaazasteroid analogues // *J. Heterocycl. Chem.* — 1982. — Т.19. — №5. — С.1045-1050.
50. Kravtsov I. V., Baranin S. V., Belyakov P. A., Dorokhov V. A. Boron-chelate assisted synthesis of di[pyrazol-3(5)-yl]methane and 1,1',2,2'-tetra[pyrazol-3(5)-

- yl]ethane // Mend. Comm. — 2009. — T.19. — №1. — C.27-29.
51. Kravtsov I. V., Baranin S. V., Dorokhov V. A., Zelinsky N. D. Synthesis of new chelating ligands containing two pyrazole fragments // Russ. Chem. Bull. — 2009. — T.58. — №2. — C.392-394.
52. Štefane B., Polanc S. A new and a convenient route to enamines and pyrazoles // New J. Chem. — 2002. — T.26. — №1. — C.28-32.
53. Kreidler B., Baro A., Frey W., Christoffers J. Generation of Quaternary Stereocenters by Asymmetric Michael Reactions: Enamine Regiochemistry as Configuration Switch // Chem. Eur. J. — 2005. — T.11. — №9. — C.2660-2667.
54. Štefane B., Polanc S. A New Regio- and Chemoselective Approach to β -Keto Amides and β -Enamino Carboxamides via 1,3,2-Dioxaborinanes // Synlett — 2004. — T.2004. — №4. — C.698-702.
55. Dorokhov V. A., Kravtsov I. V., Belyakov P. A., Baranin S. V. Synthesis of pyrazolo[1,5-*c*]pyrimidines from difluoroboron chelates of aroylacetones // Russ. Chem. Bull. — 2007. — T.56. — №5. — C.1028-1031.
56. Štefane B., Polanc S. Aminolysis of 2,2-difluoro-4-alkoxy-1,3,2-dioxaborinanes: route to β -keto amides and β -enamino carboxamides // Tetrahedron — 2007. — T.63. — №45. — C.10902-10913.
57. Huggins M. T., Lightner D. A. Stereochemistry and Conformational Analysis of Hemirubin // Tetrahedron — 2000. — T.56. — №13. — C.1797-1810.
58. Медведева В.Г., Сколдинов А.И., Шапетько Н.Н. Превращения BF_2 -хелатов β -дикарбонильных соединений // Журн. общ. Химии — 1969. — Т.39. — №2. — С.460-461.
59. Гухман Е.В. Синтез и исследование β -дикетонатов дифторида бора и некоторых β -дикетонатов металлов: дисс. канд. хим. наук: 02.00.03: защищена 1998: утв. 1999 // Гухман Елена Валерьевна. - Владивосток. - 1998. - 173 с.
60. Гухман Е.В., Реутов В.А., β -Дикетонаты дифторида бора IV. Взаимодействие *n*-алкилзамещённых бензоилацетонатов дифторида бора с *N*-бромсукцинимидом // Журн. общ. Химии — 2003. — Т.73. — №10. — С.1671-1673.

61. Mackay S. C., Preston P. N., Will S. G., Morley J. O. Regiospecific bromination of condensed tetralones *via* aryloxydifluoroborn chelates // J. Chem. Soc., Chem. Commun. — 1982. — №7. — C.395-396.
62. Preston P. N., Winwick T., Morley J. O. Selective dealkylation of methoxyanthraquinones *via* difluoro[1-hydroxymethoxyanthraquinonato- O^l, O^9]boron chelates: synthesis of hydroxymethoxyanthraquinones // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, — 1983. — C.1439-1441.
63. Chang P., Lee K.-H. Antitumor Agents, 75. Synthesis of Cytotoxic Anthraquinones Digiferruginol and Morindaparvin-B // J. Nat. Prod. — 1985. — T.48. — №6. — C.948-951.
64. Halik M., Diss. Dr. rer. nat, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle-Wittenberg, 1998, 108s.
65. US.Pat. 3567439; Chem. Abstr., 1971,75, 119199k.
66. Kravtsov I. V., Baranin S. V., Belyakov P. A., Dorokhov V. A. Synthesis of quinolizin-2-one and pyrido[1,2-*a*]azepin-2-one derivatives from difluoroboron complexes of aroylacetones and *O*-methyllactims // Russ. Chem. Bull. — 2011. — T.60. — №10. — C.2027-2029.
67. Manaev A. V., Chibisova T. A., Traven, V. F. Boron chelates in the synthesis of α, β -unsaturated ketones of the coumarin series // Russ. Chem. Bull — 2006. — T.55. — №12. — C.2226-2232.
68. Solladié G., Gehrold N., Maignan J. Biomimetic Synthesis of the Flavanone Leridol, Revision of the Structure of the Natural Product // EurJOC — 1999. — T.1999. — №9. — C.2309-2314.
69. Van Allan J. A., Reynolds G. A. The reactions of 2,2-difluoro-4-methylnaphtho[1,2-*e*] -1,3,2-dioxaborin and Its [2,1-*e*] Isomer with Carbonyl compounds and with Aniline // J. Heteroc. Chem. — 1969. — T.6. — №1. — C.29-35.
70. Reynolds G. A., Van Allan J. A. The reactions of 2,2-difluoro-4-methylnaphtho[1,2-*e*]-1,3,2-dioxaborin and its [2,1-*e*]isomer with *N,N*-dimethylformamide // J. Heteroc. Chem. — 1969. — T.6. — №3. — C.375-377.

71. Reynolds G. A., Van Allan J. A., Seidel A. K. Synthesis of chromones // *J. Heteroc. Chem.* — 1979. — Т.16. — №2. — С.369-370.
72. Morris J., Wishka D. G., Fang Y. A novel synthesis of 2-aminochromones *via* phosgeniminium salts // *J. Org. Chem.* — 1992. — Т.57. — №24. — С.6502-6508.
73. Morris J., Wishka D. G., Lin A. H., Humphrey W. R., Wiltse A. L., Gammill R. B., et. all. Synthesis and biological evaluation of antiplatelet 2-aminochromones // *J. Med. Chem.* — 1993. — Т.36. — №14. — С.2026-2032.
74. Traven V. F., Voevodina I. V., Manaev A. V., Podkhalyuzina N. Y. A new method for annulation of the α -pyrone ring // *Chem. Heterocyc. Compd.* — 2007. — Т.43. — №4. — С.416-420.
75. Balasubramanian S., Ward D. L., Nair M. G. The first isolation and crystal structure of a boron difluoro complex (isoflavone yellow). Biologically active intermediates produced during isoflavone synthesis // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* — 2000. — №4. — С.567-569.
76. Маркин В С., Абраменко П.И., Бойко И.И. Полиметиновые красители производные органических комплексов бора // *Журн. Всесоюз. Хим. о-ва им. Д.И. Менделеева* — 1984. — Т.29. — №4. — С.457-459.
77. Zyabrev K., Il'chenko A., Slominskii Y., Romanov N., Tolmachev A. Polymethine dyes derived from 2,2-difluoro-3,1,2-(2*H*)-охаоxониaboratines with polymethylene bridge groups in the chromophore // *Dyes Pigm.* — 2006. — Т.71. — №3. — С.199-206.
78. Halik M., Hartmann H. Synthesis and Characterization of New Long-Wavelength-Absorbing Oxonol Dyes from the 2,2-Difluoro-1,3,2-dioxaborine Type // *Chem. Eur. J.* — 1999. — Т.5. — №9. — С.2511-2517.
79. Hales J. M., Zheng S., Barlow S., Marder S. R., Perry J. W. Bisdioxaborine Polymethines with Large Third-Order Nonlinearities for All-Optical Signal Processing // *J. Am. Chem. Soc.* — 2006. — Т.128. — №35. — С.11362-11363.
80. Traven V. F., Chibisova T. A., Manaev A. V. Polymethine dyes derived from boron complexes of acetylhydroxycoumarins // *Dyes Pigm.* — 2003. — Т.58. — №1. — С.41-46.

81. Gordeev M. F., Dorokhov V. A. Synthesis of 1H-pyridazin-4-one derivatives from acetylacetone through its difluoroboryl chelate // Russ. Chem. Bull. — 1988. — T.37. — №7. — C.1505-1505.
82. Lahm G. P., Cordova D., Barry J. D. New and selective ryanodine receptor activators for insect control // Bioorg. Med. Chem — 2009. — T.17. — №12. — C.4127-4133.
83. Fustero S., Román R., Sanz-Cervera J. F., Simón-Fuentes A., Bueno J., Villanova S. J. Synthesis of New Fluorinated Tebufenpyrad Analogs with Acaricidal Activity Through Regioselective Pyrazole Formation // J. Org. Chem — 2008. — T.73. — №21. — C.8545-8552.
84. Vicentini C. B., Romagnoli C., Andreotti E., Mares D. Synthetic Pyrazole Derivatives as Growth Inhibitors of Some Phytopathogenic Fungi // J. Agric. Food Chem. — 2007. — T.55. — №25. — C.10331-10338.
85. Li Y., Zhang H.-Q., Liu J., Yang X.-P., Liu Z.-J. Stereoselective Synthesis and Antifungal Activities of (*E*)- α -(Methoxyimino)benzeneacetate Derivatives Containing 1,3,5-Substituted Pyrazole Ring // J. Agric. Food Chem. — 2006. — T.54. — №10. — C.3636-3640.
86. Mowbray C. E., Burt C., Corbau R., Gayton S., Hawes M., Perros M., Tran I., Price D. A., Quinton F. J., Selby M. D., Stuppel P. A., Webster R., Wood A. Pyrazole NNRTIs 4: Selection of UK-453,061 (Iersivirine) as a Development Candidate // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2009. — T.19. — №20. — C.5857-5860.
87. Mukherjee R. Coordination chemistry with pyrazole-based chelating ligands: molecular structural aspects// Coordin. Chem. Rev. — 2000. — T.203. — №1. — C.151-218.
88. Yang L., Okuda F., Kobayashi K., Nozaki K., Tanabe Y., Ishii Y., Haga M. Syntheses and Phosphorescent Properties of Blue Emissive Iridium Complexes with Tridentate Pyrazolyl Ligands // Inorg. Chem. — 2008. — 47. — №16. — C.7154-7165.
89. Chang E.-M., Lee C.-T., Chen C.-Y., Wong F. F., Yeh M.-Y. Synthesis, Optical Properties, and Characterization of New Soluble Conjugated Poly(*p*-

- phenylenevinylene) Derivatives Constituted of Alternating Pyrazole and 1,3,4-Oxadiazole Moieties // *Aust. J. Chem.* — 2008. — T.61. — №5. — C.342-349.
90. Pettinari C., Pettinari R. Metal derivatives of poly(pyrazolyl)alkanes: I. Tris(pyrazolyl)alkanes and related systems // *Coordin. Chem. Rev.* — 2005. — T.249. — №5-6. — C.525-543.
91. Pettinari C., Pettinari R. Metal derivatives of poly(pyrazolyl)alkanes: II. Bis(pyrazolyl)alkanes and related systems // *Coordin. Chem. Rev.* — 2005. — T.249. — №5-6. — C.663-681.
92. Broomhead J. A., Rendina L. M., Sterns M. Dinuclear complexes of platinum with the 4,4'-dipyrazolylmethane ligand. Synthesis, characterization, and x-ray crystal structure of gamma.-bis(4,4'-dipyrazolylmethane-N,N')bis[dichloroplatinum(II)]-N,N-dimethylformamide (1/2) and related complexes // *Inorg. Chem.* — 1992. — T.31. — №10. — C.1880-1889.
93. Trofimenko S. Coordination chemistry of pyrazole-derived ligands // *Chem. Rev.* — 1972. — T.72. — №5. — C.497-509.
94. Lee S. A., Lim J. W., Roh S.G., Yeo H. J., Jeong J. H. Cobalt (II) Complexes of Ethylenediamine-Based Pyrazole Ligands: The Crystal Structure of [Co(N,N'-Bis(3, 5-dimethylpyrazol-1-ylmethyl))-N,N-dimethylethylenediamine] Cobalt (II) Tetraphenylborate. // *Bull. Korean Chem. Soc.* — 2000. — T.21. — №12. — C.1271-1273.
95. Hartshorn C. M., Steel P. J. Poly(pyrazol-1-ylmethyl)Benzenes: New Multidentate Ligands // *Australian J. Chem.* — 1995. — T.48. — №9. — C.1587-1599.
96. Elguero J., Guerrero A., Gomes de la Torre F., de la Hoz A., Jalon F. A., Manzano B. R., Rodriguez A. New complexes with pyrazole-containing ligands and different metallic centres. Comparative study of their fluxional behaviour involving M–N bond rupture // *New J. Chem.* — 2001. — T.25. — №8. — C.1050-1060.
97. Knorr L. Synthetische Versuche mit dem Acetessigester // *Justus Liebigs Ann. Chem.* — 1887. — T.238. — №1-2. — C.137-219.
98. US Pat. US2394068A, 1941.

99. Khan M.A., Ellis E.P., Pagotto M.C. Pyranopyrazoles III synthesis of 1*H*-pyrano[2, 3-*c*]pyrazol-4-ones// *J. Heterocyclic Chem.* — 2001. — T.38. — №1. — C.193-197.
100. Lappert M.F. Reactions in boron trifluoride-*n*-butyl alcohol-tri-*n*-butyl borate systems // *J. Chem. Soc.* — 1955. — C.784-790.
101. Thompson C.M., Poole J.L., Cross J.L., Akritopoulou-Zanze I., Djuric S.W. Small Molecule Library Synthesis Using Segmented Flow // *Molecules* — 2011. — T.16. — №11. — C.9161-9177.
102. Selgado A., Varela C., Garcia Collazo A.M., Pervarello P. Differentiation between [1,2,4]triazolo[1,5-*a*] pyrimidine and [1,2,4]triazolo[4,3-*a*] pyrimidine regioisomers by ¹H-¹⁵N HMBC experiments // *Magn. Reson. Chem.* — 2010. — T.48. — №8. — C.614-622.
103. Samanta S., Ghosh A. K., Ghosh S., Iliina A. A., Volkova Y. A., Zavarzin I. V., Scherbakov A. M., Salnikova D. I., Dzichenka Y. U., Sachenko A. B., Shirinian V. Z., Hajra A. Fe(III)-Catalyzed synthesis of steroidal imidazoheterocycles as potent antiproliferative agents// *Org. Biomol. Chem.* — 2020. — T.18. — №29. — C.5571-5576.
104. Yin L., Hu Q. CYP17 inhibitors—abiraterone, C17,20-lyase inhibitors and multi-targeting agents // *Nature Rev. Urol.* — 2014. — T.11. — №1. — C.32-42.
105. Dhondt B., Buelens S., Van Besien J., Beysens M., De Bleser E., Ost P., Lumen N. Abiraterone and spironolactone in prostate cancer: a combination to avoid // *Acta Clinica Belgica.* — 2018. — T.74. — №6. — C.439-444.
106. Ryan C.J., Smith M.R., de Bono J.S., Molina A., Logothetis C.J., de Souza P., Fizazi K., Mainwaring P., Piulats J.M., Ng S., Carles J., Mulders P. F. A., et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — T.368. — №2. — C.138-148.
107. Purushottamachar P., Godbole A. M., Gediya L. K., Martin M. S., Vasaitis T. S., Kwegyir-Afful A. K., Ramalingam S., Ates-Alagoz Z., Njar V. C. O. Systematic Structure Modifications of Multitarget Prostate Cancer Drug Candidate Galeterone To Produce Novel Androgen Receptor Down-Regulating Agents as an Approach to

- Treatment of Advanced Prostate Cancer // *J. Med. Chem.* — 2013. — T.56. — №12. — C.4880-4898.
108. Njar V. C. O., Brodie A. M. H. Discovery and Development of Galeterone (TOK-001 or VN/124-1) for the Treatment of All Stages of Prostate Cancer // *J. Med. Chem.* — 2015. — T.58. — №5. — C.2077-2087.
109. Ke X., Hu H., Zhou D., Xu W., Zhu Q., Reddy N. P. A Facile and General Synthesis of 2 β -Aminosteroids // *Synthesis* — 2009. — T.2009. — №8. — C.1255-1260.
110. Matsumoto T., Imai S., Yoshinari T., Tsuruta K. The Synthesis of Arabietatrien-12,16-oxide and Its C-15 Epimer // *Bull. Chem. Soc. Japan* — 1987. — T.60. — №7. — C.2401-2407.
111. Namabara T., Honma S., Akiyama S. Studies on Steroid Conjugates. III. New Syntheses of 2-Methoxyestrogens // *Chem. Pharm. Bull.* — 1970. — T.18. — №3. — C.474-480.
112. Natarov V. V., Yaremenko F. G., Khvat A. V., Orlov V. D. Preparation of 13 α -1,3,5,10-triene-19-norandrostan-3-ol-17-one and its methyl ether / (1999), RU 2129125 C1 Apr 20, 1999. | Language: Russian, Database: CAPLUS
113. Howarth N. M., Purohit A., Reed M. J., Potter B. V. L. Estrone sulfonates as inhibitors of estrone sulfatase // *Steroids* — 2018. — T.62. — №4. — C.346-350.
114. Fischer D. S., Allan G. M., Bubert C., Vicker N., Smith A., Tutill H. J., ... Potter B. V. L. E-Ring Modified Steroids as Novel Potent Inhibitors of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1. // *J. Med. Chem.* — 2005. — T.48. — №18. — C.5749–5770.
115. Bajwa J. S., Sykes P. J. New steroidal heterocycles: the synthesis and structure of androsteno[2,3-g]-, androstano[3,2-f]-, and androsteno[16,17-g]-pyrazolo[1,5-a]pyrimidines // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* — 1980. — C.481-486.
116. Ackerman J.H., Potts G.O., Beyler A.L., Clinton R.O. Steroidal heterocycles X¹ steroidal [3,2-d]pyrimidines and related compounds // *J. Med. Chem.* — 1964. — T.7. — №2. — C.238–240.
117. Hirschmann R., Buchschacher P., Steinberg N.G., Fried J.H., Ellis R., Kent G.J., et al. Synthesis and structure of steroidal pregn-4-eno- and 5-pregnano[3,2-

- c]pyrazoles. A novel class of potent anti-inflammatory steroids // *J. Am. Chem. Soc.* — 1964—T.86—№8. — C.1520–1527.
118. Gupta R., Pathak D., Jindal D.P.. Synthesis and biological activity of azasteroidal[3,2-c]- and [17,16-c]pyrazoles // *Eur. J. Med. Chem.* — 1996. — T.31. — №3. — C.241–247.
119. Abdelhalim M.M., El-Saidi M.M.T., Rabie S.T., Elmegeed G.A. Synthesis of novel steroidal heterocyclic derivatives as antibacterial agents // *Steroids* — 2007. — T.72. — №5. — C.459–465.
120. Huang L.-H. Zheng Y.-F., Song Ch.-J., Wang Y.-G., Xie Z.-Y., Lai Y.-W., Lu Y.-Z., Liu H.-M. Synthesis of novel D-ring fused 7'-aryl-androstano[17,16-d][1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidines // *Steroids* — 2012. — T.77. — №5. — C.367–374.
121. Elfar M., Elmegeed G.A., Eskander E.A., Rady H.M., Tantawy M.A. Novel modified steroid derivatives of androstane as chemotherapeutic anti-cancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* — 2009. — T.44. — №10. — C.3936–3964.
122. Abdelhalim M.M., Kamel E.M., Rabie S.T., Mohamed N.R. Synthesis and biological evaluation of some nitrogen containing steroidal heterocycles // *Steroids* — 2011. — T.76. — №1-2. — C.78–84.
123. Amr A.E., Abdalla M.M. Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic pyridine and pyridine derivatives fused with steroidal structure // *Bioorg. Med. Chem.* — 2006. — T.14. — №13. — C.4341–4352.
124. Bruker. APEX-III. / Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2020.
125. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G. M., Stalke D. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination // *J. Appl. Cryst.* — 2015. — T.48. — №1. — C.3–10.
126. CrysAlisPro. / Version 1.171.41. Rigaku Oxford Diffraction, 2021.
127. Sheldrick G. M. SHELXT-Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Cryst. A71* — 2015—T.71.—№1.— C.3-8.
128. Sheldrick G. M. Crystal structure refinement with SHELXL.// *Acta Cryst. C71* — 2015. — T.71. — №1. — C.3-8.
129. Dolomanov O.V., Bourhis L.J.. Gildea R.J.. Howard J.A.K.. Puschmann H.

OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. // J. Appl. Cryst. — 2009. — T.42 — №2. — 229-341.

130. Macrae C. F., Sovago I., Cottrell S. J., Galek P. T. A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G. P., Stevens J. S., Towler M., Wood P. A. Mercury 4.0: from visualization to analysis, design and prediction. // J. Appl. Cryst. — 2020. — T.53. — №1. — C.226-235.