

ФИО соискателя Суханова Анна Алексеевна

Название диссертации *Дифторборные комплексы – исходные вещества для конструирования стероидных гетероциклических систем*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

23 ноября 2023 года

Дата приема к защите

06 декабря 2023 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

06 декабря 2023 года

**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

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва-2023

Работа выполнена в Лаборатории химии стероидных соединений №22  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ	<b>Заварзин Игорь Викторович</b> доктор химических наук, заведующий Лабораторией химии стероидных соединений №22 ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ	<b>Зайцев Кирилл Владимирович</b> доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биологически активных органических соединений кафедры органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО Московский Государственный университет имени М.И. Ломоносова, Химический факультет <b>Бакулев Василий Алексеевич</b> доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии органического синтеза ФГАОУ ВО Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Защита диссертации состоится «7» февраля 2024 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета Д 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «06» декабря 2023 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Д 24.1.092.01 ИОХ РАН

д.х.н. Г.А. Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** 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 и задачи исследования.** 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.

**Методология и методы исследования.** Строение полученных соединений и их индивидуальность подтверждались путем комплексного анализа данных ИК- и ЯМР-спектроскопии (одно- и двумерная  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа, с привлечением метода тонкослойной хроматографии на всех этапах работы. Методология проведения исследования базируется на фундаментальных правилах и законах химии в совокупности с современными подходами, описанными в литературе.

**Положения исследования, выносимые на защиту:**

- 1 Разработан метод получения неизвестных ранее дифторборных комплексов на основе модельного соединения 4-ацетил-5-гидрокси-пиразола.
- 2 Разработаны новые методы синтеза пиразоло-, триазоло- и тиазолопиримидинил-замещённых производных пиразол-3-она взаимодействием впервые полученных дифторборных комплексов (*Z*)-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.

3 Предложен новый подход к конструированию стероидов, содержащих гетероциклические фрагменты с использованием методологии хелатного синтеза на основе дифторборных комплексов.

4 Показано, что хелаты и их продукты конденсации с диметилацеталем диметилформамида могут быть использованы при конструировании производных 13 $\alpha$ -эстрогена по кольцу А и D, содержащие как аннелированные по 2,3 и 16,17 положениям, так и в боковой цепи пирановые, пиразольные, пиразолопиримидиновые фрагменты.

**Степень достоверности результатов работы.** Достоверность полученных результатов исследований подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, анализом полученных веществ с использованием современных физико-химических методов анализа, а также публикациями экспериментальных данных в рецензируемых журналах, индексируемых в Scopus и WoS.

**Личный вклад соискателя** состоял в поиске литературных источников, анализе и обобщении научной информации по тематике исследования, выполнении всех экспериментальных работ, осуществлении доказательства строения полученных веществ. Диссертант также проводил апробацию работ на конференциях и выполнял подготовку публикаций.

**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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

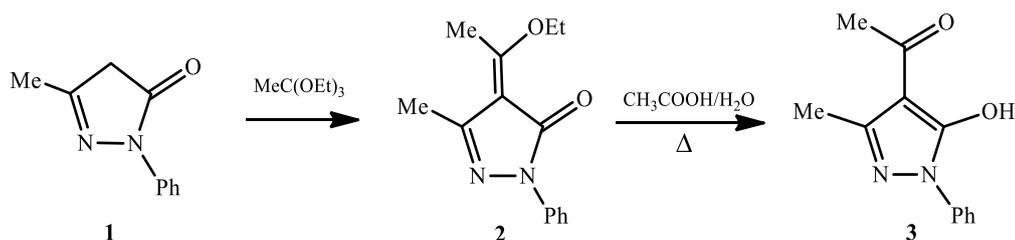
### 1. Синтез гетероциклических производных с использованием методологии хелатного синтеза.

#### 1.1. Синтез бипиразолов

Методология хелатного синтеза оказалась эффективной в применении к таким популярным реагентам, как  $\beta$ -дикетоны, использование которых в виде борных хелатов существенно расширило синтетический потенциал и открыло новые пути построения гетероциклических систем.

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

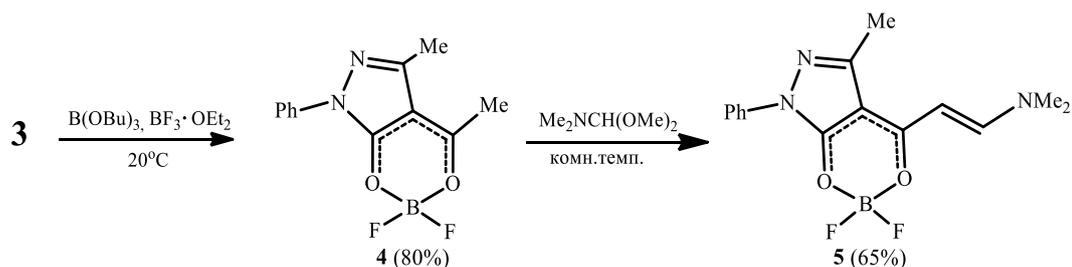
Исходный 4-ацетил-5-гидрокси-пиразол **3** был получен в две стадии путем реакции соединения **1** и триэтилортоацетата с дальнейшим ацидолизом эфира **2** АсОН (Схема 1).



**Схема 1** Синтез 4-ацетил-5-гидрокси-пиразола **3**

В мягких условиях ( $\sim 20^\circ\text{C}$ ) пиразол **3** под действием буюксидифторборана, полученного *in situ* из эфирата трифторида бора и трибутилбората образует дифторборный комплекс 4-ацетил-5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразола **4** с выходом 80%. Дальнейшая конденсация комплекса **4** с диметилацеталем диметилформамида (ДМА ДМФА) в ТГФ протекала при комнатной температуре с выходом 65% (Схема 2). Установлено, что в реакцию вступает исключительно

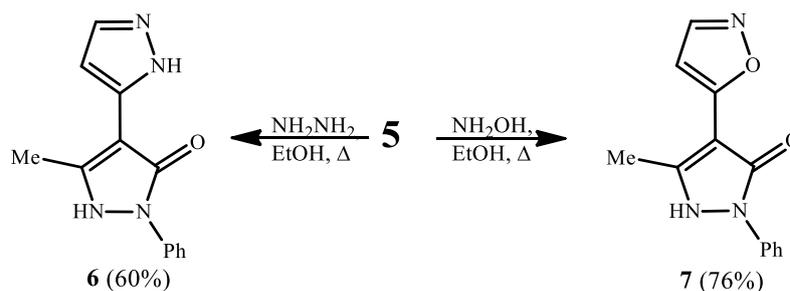
метильная группа хелатного кольца, что приводит к получению дифторборного комплекса (*E*)-3-(диметиламино)-1-(5-гидрокси-3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)проп-2-ен-1-она **5** (Схема 2). Следует отметить, что не наблюдалось взаимодействия исходного пиразола **3** с ДМА ДМФА при кипячении в ТГФ или толуоле, а в относительно жестких условиях (кипячение в ксилоле) происходило осмоление реакционной смеси, из которой выделить какие-либо продукты реакции оказалось невозможным.



**Схема 2** Синтез дифторборных комплексов **4** и **5**

В спектрах ЯМР  $^{11}B$  наблюдаются сигналы при  $\delta$  1.27 м.д. и  $\delta$  1.29 м.д., что свидетельствует о наличии четырехкоординированного атома бора в комплексах **4** и **5** соответственно.

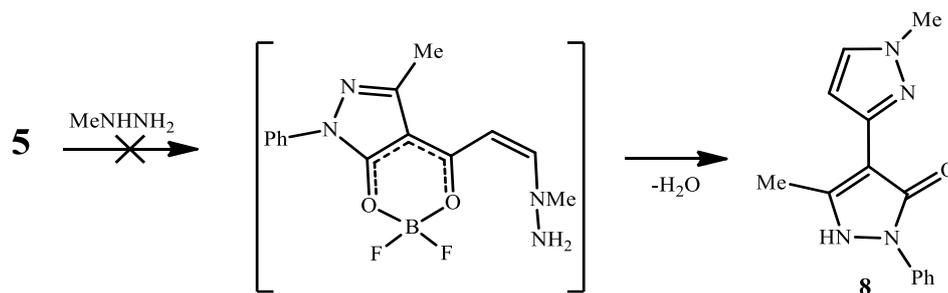
При кипячении хелата **5** в EtOH как с гидразингидратом, так и с гидроксиламином, легко образуются бипиразол **6** и изоксазолилпиразолон **7** соответственно (Схема 3).



**Схема 3** Синтез бипиразола **6** и изоксазолилпиразолон **7**

Взаимодействие комплекса **5** с метилгидразином могло привести к образованию двух изомерных пиразолонов **8** и **9d**. Это связано с тем, какая группа:  $NH_2$  или более нуклеофильная  $MeNH$  метилгидразина участвует в замещении  $Me_2N$ -группы у хелата **5** (Схемы 4 и 5). Однако реакция метилгидразина с

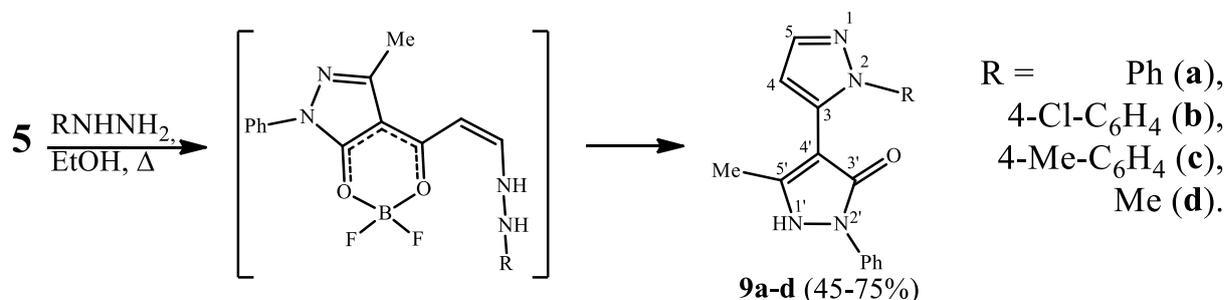
комплексом **5** приводит к образованию только одного изомера (1-метилпиразол-5-ил)-замещенного пиразолона **9d** согласно схеме 5.



**Схема 4** Возможный механизм образования 1,5'-диметил-2'-фенил-1*H*,1'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'(2'*H*)-она **8**

Положение группы N-Me соединения **9d** было подтверждено данными спектра ЯМР 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС в ДМСО- $d_6$  наличием корреляции между протонами N-Me и атомом углерода C-3, и отсутствием корреляции между протонами N-Me и атомом углерода C-5.

Дифторборный комплекс **5** при кипячении в EtOH реагирует с одним эквивалентом арилгидразинов, давая ряд соответствующих 2-арил-5'-метил-2'-фенил-1',2'-дигидро-2*H*,3'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'-онов **9a-c** и выходом 45-75% (Схема 5).

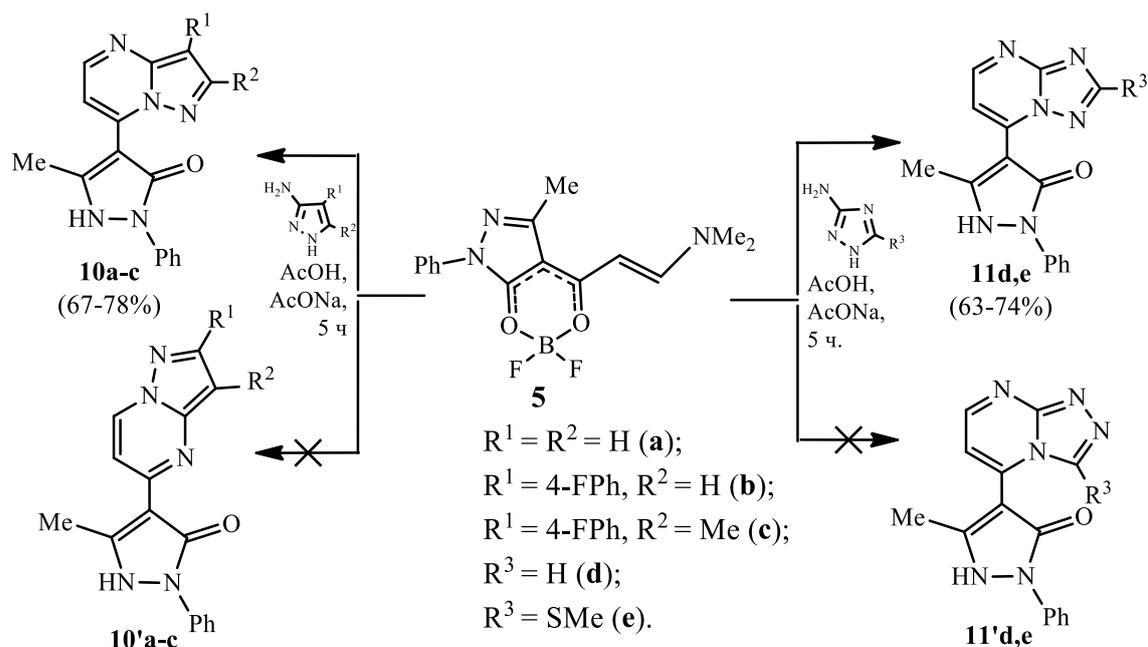


**Схема 5** Синтез 1-метил-2'-фенил-1*H*,1'*H*-[3,4'-бипиразол]-3'(2'*H*)-онов **9a-d**

На первой стадии  $\text{NH}_2$ -группа арилгидразинов замещает  $\text{Me}_2\text{N}$ -группу комплекса. Далее происходит деборирование и раскрытием хелатного кольца с последующей циклизацией. Таким образом, комплекс **5** подвергается региоселективному преобразованию в соответствии со схемой 5 с образованием пиразолонов **9a-c**, структура которых была подтверждена методом 2D ЯМР-спектроскопии.

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

Мы изучили взаимодействие комплекса **5** с производными 3-аминопиразола, 3-амино-1,2,4-триазола и 2-аминотиазолом. Так, комплекс **5** при кипячении в AcOH в присутствии AcONa образует соответствующие (пиразол-3-он-4-ил)-замещённые производные пириимидинов **10a-c** и **11d,e** с выходами 63-78% (Схема 6).

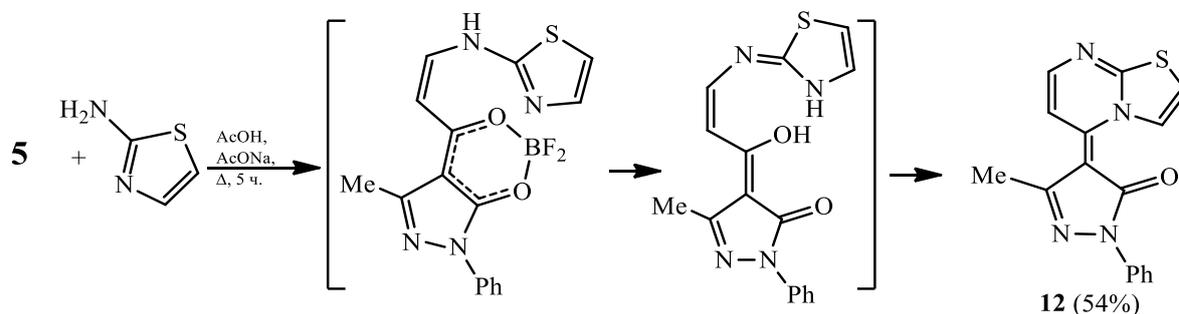


**Схема 6** Синтез (пиразол-3-он-4-ил)-замещённых производных пириимидина **10a-c** и **11d-e**

Аналогично реакциям хелата **5** с гидразинами, по-видимому, протекает и реакция с 3-аминоазолами и 2-аминотиазолом. Так, в результате взаимодействия хелата **5** с 3-аминопиразолами получены 4-(пиразоло[1,5-а]пириимидин-7-ил)-замещённые пиразол-3-оны **10a-c**. Строение **10a-c** подтверждено данными спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ЯМР 2D  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  НМВС, исключая образование изомерных структур **10'a-c**.

Формирование альтернативных структур **11'd,e** в результате реакции хелата **5** с 3-аминотриазолом также можно исключить на основании данных спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ЯМР 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC полученных для соединений **11d,e** (Схема 6) и литературных данных.

Как и в случае взаимодействия хелата **5** с 3-аминопиразолом, реакция комплекса **5** с 2-аминотиазолом протекала с образованием 4-(тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-илиден)пиразол-3-она **12** (Схема 7).

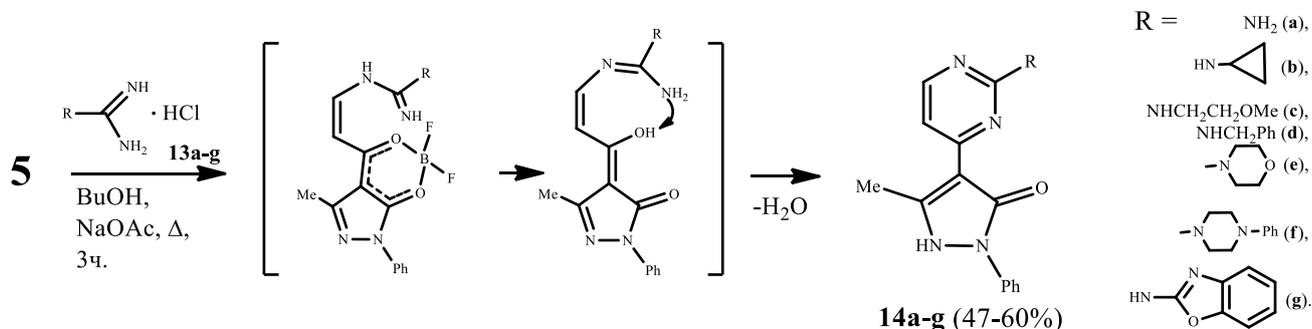


**Схема 7** Синтез (*Z*)-3-метил-1-фенил-4-(5*H*-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-илиден)-1*H*-пиразол-5(4*H*)-она **12**

В одномерном спектре ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **12** при предоблучении протонов группы 5-Ме пиразолонового цикла ( $\delta$  2.45 м.д.) наблюдается положительный эффект Оверхаузера на протоне Н-6 ( $\delta$  7.24 м.д.) пиримидинового кольца, что свидетельствует о *Z*-конфигурации полученного 4-(тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-илиден)пиразол-3-она **12**.

### 1.3. Синтез пиримидинилпиразолонов

Далее мы изучили реакционную способность комплекса **5** по отношению к таким популярным бинуклеофилам как гуанидин и его производные (**13a-g**). Показано, что хелат **5** при кипячении в BuOH в присутствии AcONa реагирует с гуанидинами **13a-g**, давая соответствующие пиримидинилпиразолоны **14a-g** (Схема 8).



**Схема 8** Синтез 4-(2-аминопиримидин-4-ил)-5-метил-2-фенил-1*H*-пиразол-3(2*H*)-онов **14a-g**

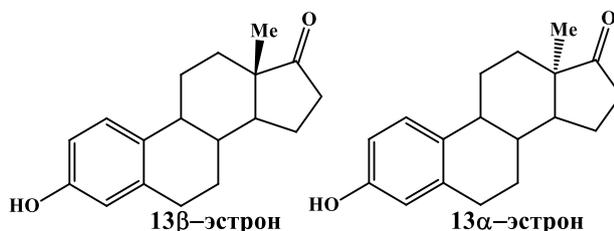
Таким образом, на примере синтеза производных пиразолонна была показана эффективность использования дифторборных комплексов  $\beta$ -дикетонов в синтезе гетероциклических соединений. Накопленный опыт позволил нам перейти к более сложному этапу получения стероидных структур, содержащих гетероциклические фрагменты.

## 2. Синтез гетероциклических производных $13\alpha$ -эстрона

### 2.1. Получение дифторборных комплексов на основе $13\alpha$ -эстрона и внутримолекулярная циклизация

Анализ литературных данных показал, что методология хелатного синтеза с использованием дифторборных комплексов практически не использовалась ранее для модификации стероидных соединений. Было целесообразно исследовать возможность этого метода для синтеза стероидов, содержащих гетероциклические фрагменты.

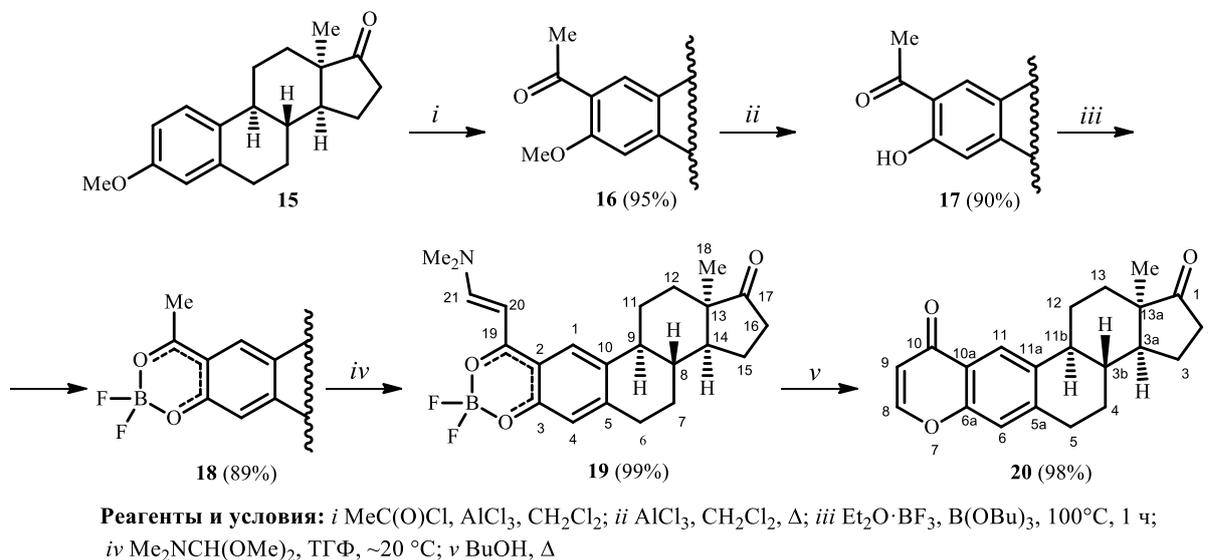
При этом мы учитывали, что в литературе подавляющее число гетероциклодержащих стероидов получены на основе нативного  $13\beta$ -изомера, что связано с его большей доступностью. В то же время синтезу производных  $13\alpha$ -изомера уделялось значительно меньше внимания.



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

Установлено, что в результате взаимодействия  $(13\alpha)$ -2-ацетил-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она **17**, полученного в две стадии по известным методикам из метилового эфира  $13\alpha$ -эстрона **15**, с бутоксидифторбораном при нагревании до  $100\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, образуется дифторборный комплекс  $(13\alpha)$ -2-

ацетил-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она **18**. В результате конденсации комплекса **18** с ДМА ДМФА в ТГФ при комнатной температуре был получен комплекс **19**, содержащий диметиламиновинильную группу при хелатном цикле (Схема 9).

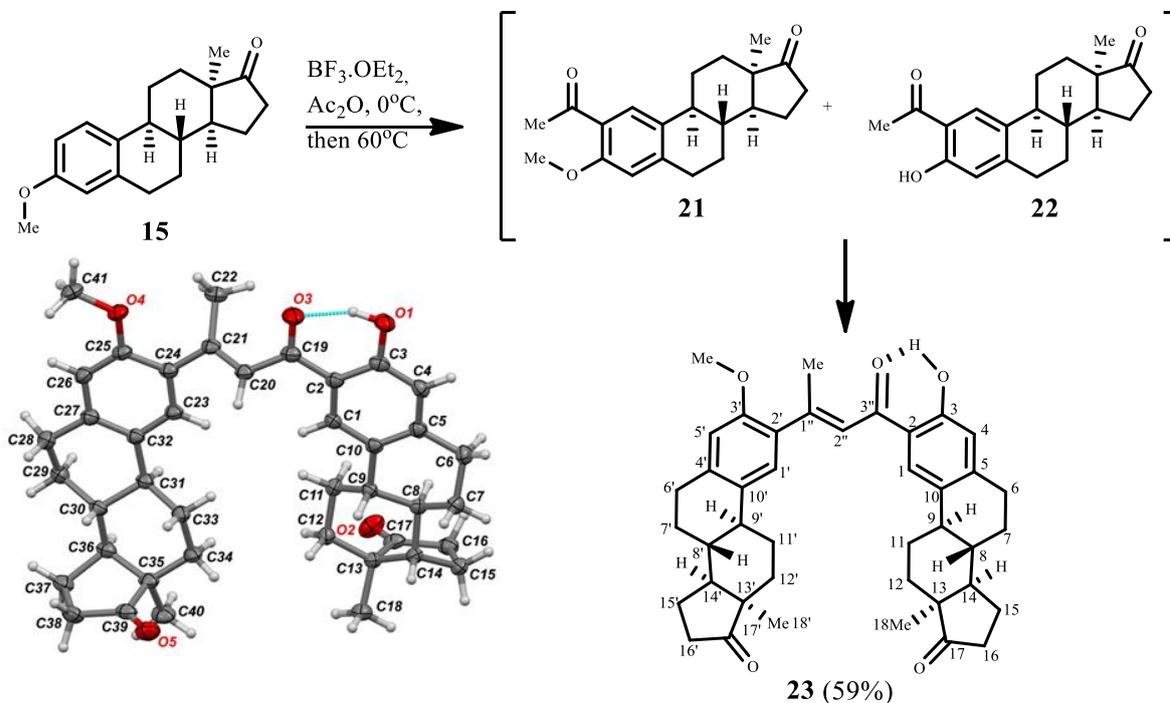


### Схема 9 Синтез дифторборных комплексов **18** и **19** и образование пиранового производного **20**

Дифторборный комплекс (13α)-2-(3-диметиламиноакрилоил)-3-гидроксиэстра-1(10),2,4-триен-17-она **19** представляется перспективным исходным соединением для синтеза различных гетероциклических производных эстрона по кольцу А, как конденсированных, так и содержащих гетероциклические фрагменты в боковой цепи. Так, комплекс **19** при кипячении в BuOH разрушается с последующей циклизацией в аннелированный с пирановым кольцом по положениям 2 и 3 эстрон **20** (Схема 9).

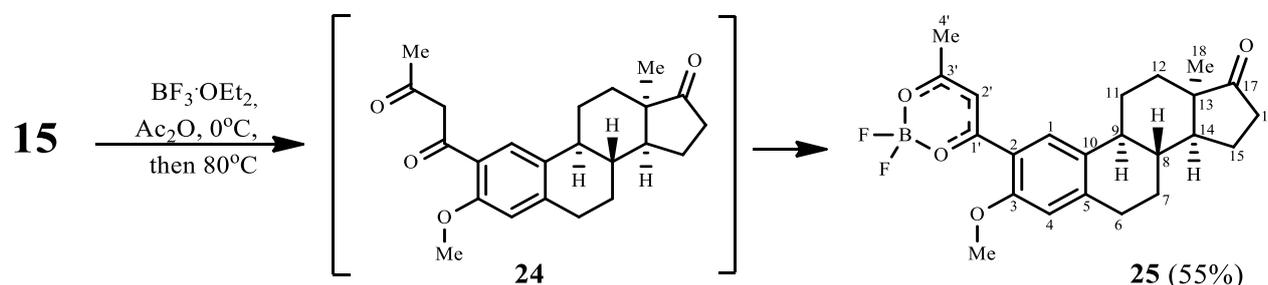
Было обнаружено, что обработка метилового эфира эстрона **15** предложенной системой As<sub>2</sub>O/BF<sub>3</sub>·(OEt)<sub>2</sub> (3:1) при 60°C приводит к образованию асимметричного ациклического “димера” **23**. Очевидно, произошло ацилирование в положении 2 и внутримолекулярная конденсация, сопровождающаяся ацидолизом одной из метоксигрупп (Схема 10). В спектре ЯМР <sup>1</sup>H “димера” **23** в ДМСO-*d*<sub>6</sub>, по сравнению со спектром исходного метилового эфира (13α)-эстрона **15** наблюдается дополнительный набор сигналов протонов ненасыщенной линкерной цепи при δ 7.17 м.д. и δ 7.71 м.д., а также двойной набор частично

наложенных сигналов эстроновых фрагментов. Для точного определения строения “димера” **23**, были проведены рентгеноструктурные исследования, которые полностью подтверждают его структуру, включая наличие внутримолекулярной водородной связи.



**Схема 10** Синтез и структура стероидного димера **23**

Установлено, что при повышении температуры до 80°C изменилось направление реакции, что привело к образованию нового дифторборного комплекса (13 $\alpha$ )-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17-он-(2-бутан-2,4-дион) **25** (Схема 11).



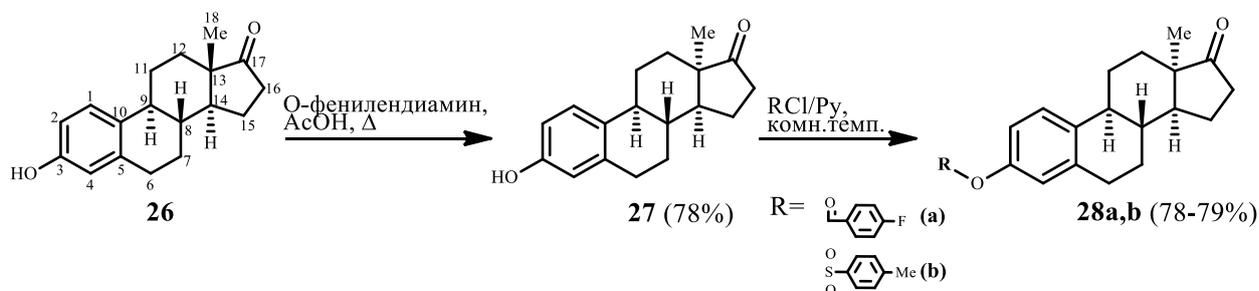
**Схема 11** Синтез дифторборного комплекса **25**

Данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  и  $^{19}\text{F}$  в  $\text{CDCl}_3$  подтверждают структуру комплекса **25**.

В рамках данного исследования была изучена возможность модификации эстрогена по кольцу D. Показано, что обработка природного 13 $\beta$ -эстрогена **26** смесью

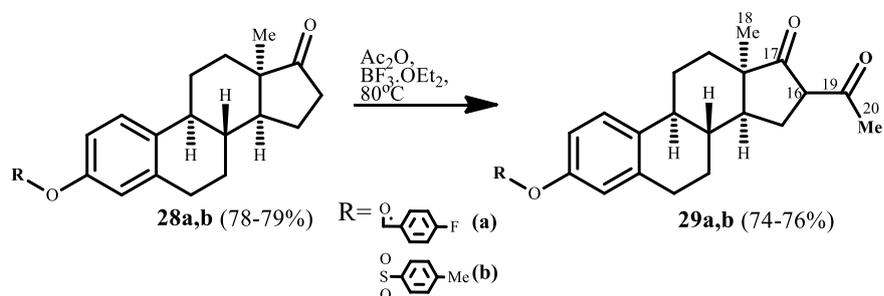
Ac<sub>2</sub>O/BF<sub>3</sub>·(OEt)<sub>2</sub> не привела к образованию желаемого комплекса, вероятно, из-за стерического препятствия, вызванного C18-метильной группой. Для исключения влияния стерического фактора мы использовали эстрон с обращенной конфигурацией 18-Ме (13α-эстрон, **27**), который был получен из коммерчески доступного природного эстрона **26** при кипячении в AcOH с *o*-фенилендиамином (Схема 12).

Для предотвращения ацилирования по 2 положению кольца А, мы ввели защитную группу для гидроксильного заместителя в 3 положении, заменяя атом водорода сильным электроноакцепторным заместителем. Таким образом, полученные 4-фторбензоат **28a** и 4-тозилат **28b** (13α)-эстрона стали удобными промежуточными соединениями для дальнейших преобразований.



### Схема 12 Схема получения защищенных производных (13α)-эстрона **28a,b**

Обработка производных эстрона **28a** или **28b** при 80°C системой Ac<sub>2</sub>O/BF<sub>3</sub>·(OEt)<sub>2</sub> (3:1) дает 16-ацетил производные (13α)-эстрона **29a** или **29b**, соответственно, – лиганды для последующих реакций комплексообразования (Схема 13).



### Схема 13 Схема получения лигандов **29a,b**

Согласно данным ЯМР (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС и <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC), лиганд **29a** в растворе CDCl<sub>3</sub> существует как в виде преобладающей енольной формы **29a-A** (83%), так и в виде смеси минорных диастереомерных дикетонов **29a-B** и **29a-C**

(суммарно 17%) (Схема 14). Структура енола **29a-A** подтверждается как наличием сигнала ОН-группы при  $\delta$  13.30 м.д. в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , так и корреляциями в спектре ЯМР 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС протонных сигналов 20-Ме-группы с сигналами атомов углерода С-16 ( $\delta$  107.0 м.д.) и С-19 ( $\delta$  173.0 м.д.), а также корреляцией 17-С=О ( $\delta$  210.7 м.д.) с протонами группы 18-Ме ( $\delta$  1.12 м.д.).

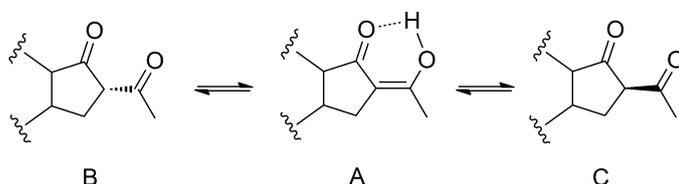


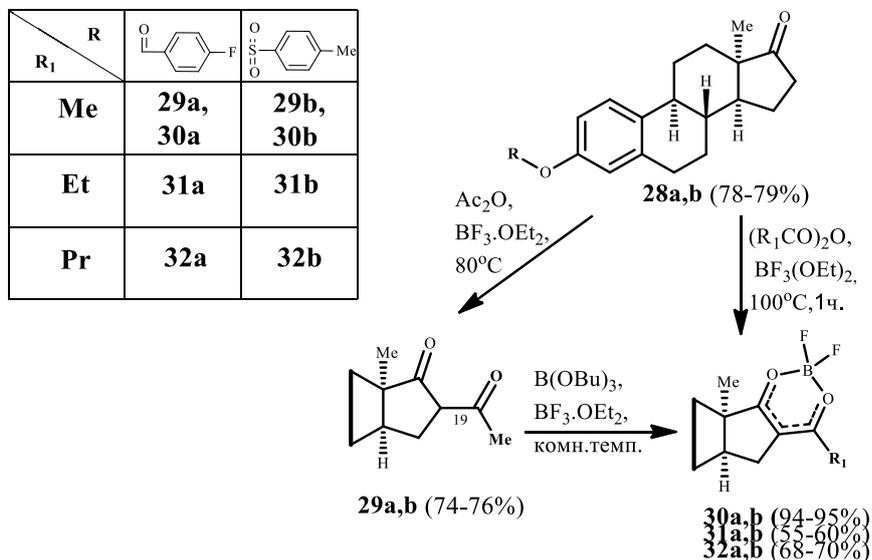
Схема 14 Таутомерные формы **29a** и **29b**

Структуры дикетонов **29a-B** и **29a-C** подтверждаются наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  мультиплета при  $\delta$  3.68-3.72 м.д. и уширенного триплета при  $\delta$  3.50 м.д. (оба СН), а также в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  — сигналами карбонильных групп при  $\delta$  202.1 м.д.,  $\delta$  210.7 м.д.,  $\delta$  213.1 м.д., для которого существует корреляция с протонами 18-Ме ( $\delta$  1.01 м.д.,  $\delta$  1.27 м.д.) и 19-Ме ( $\delta$  2.05 м.д.,  $\delta$  2.38 м.д.) групп минорных форм в спектре ЯМР 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  НМВС.

Аналогичным образом было определено, что лиганд **29b** существует в растворе  $\text{CDCl}_3$  как в виде основной енольной формы **29b-A**, так и в виде смеси диастереомерных дикетонов **29b-B** и **29b-C**. Структура енола **29b-A** подтверждается сигналом в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  при  $\delta$  13.21 м.д. для ОН-группы, а присутствие дикетонов **29b-B** и **29b-C** подтверждается наличием триплета при  $\delta$  3.49 м.д. (16-СН).

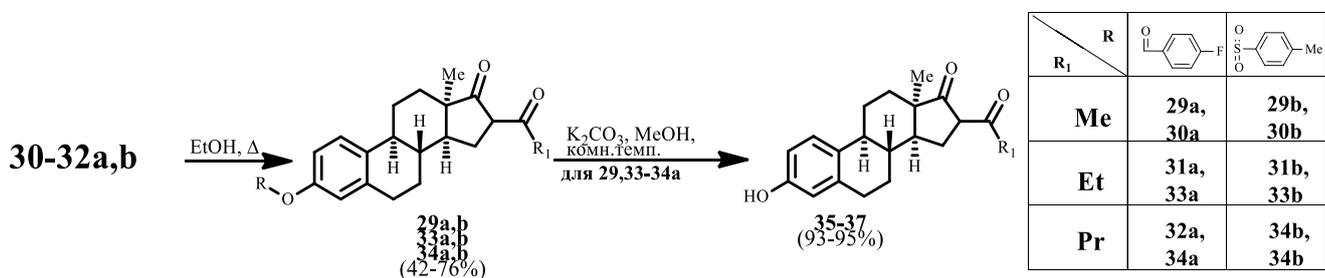
Добавление к **29a** или **29b** в толуоле смеси  $\text{V}(\text{OEt})_3/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (2:1) почти мгновенно приводит к образованию целевых хелатов **30a** или **30b**, соответственно, с высокими выходами. Однако, комплексы **30a,b** также синтезированы непосредственно из производных (13 $\alpha$ )-эстронов **28a,b**, минуя стадию получения 16-ацетил-(13 $\alpha$ )-эстронов **29a,b**, путем нагревания реакционной смеси **28a,b** при 100 $^\circ\text{C}$  с  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (3:1) в течение 1 ч. В таком случае мы получаем максимальный выход и чистоту конечного продукта. Сигналы при  $\delta$  1.21 м.д. и  $\delta$  1.19 м.д. в спектрах ЯМР  $^{11}\text{B}$  для **30a** и **30b**, соответственно, указывают на наличие четырехкоординированного атома бора в этих структурах. Используя пропионовый

и масляный ангидрид, были получены комплексы **31a,b** и **32a,b**, соответственно, с хорошими выходами (Схема 15). Важно отметить, что предложенный метод получения дифторборных комплексов масштабируется до граммовых загрузок исходных соединений **28a,b**.



**Схема 15** Схема получения ДФБК **30-32a,b**

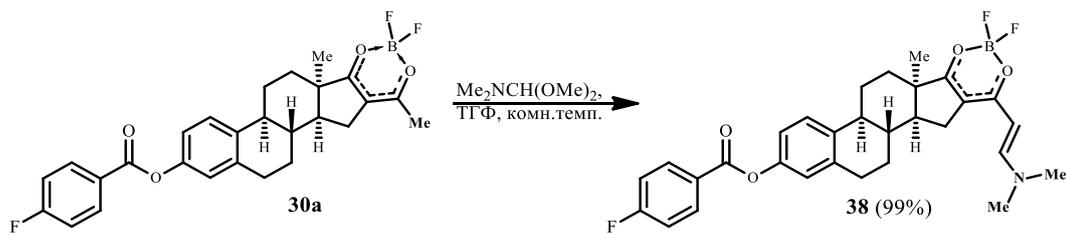
Установлено, что комплексы **30-32a,b** при кипячении в EtOH, разрушаются до соответствующих свободных лигандов **29, 33-34a,b** с количественными выходами (Схема 16). При перемешивании лигандов **29a, 33a, 34a** в метаноле при комнатной температуре с K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Схема 16) происходит отщепление защитной группы с образованием 16-алкил-(13α)-эстронов **35-37** со свободной гидроксильной группой, сигнал которой наблюдается при δ 12-13 м.д. в <sup>1</sup>H ЯМР спектрах, тогда как сигналы арильной группы отсутствуют.



**Схема 16** Схема получения 16-ацилпроизводных (13α)-эстрона **35-37**

В результате комплексообразования метильная группа хелатного кольца становится основным реакционным центром для нуклеофильной атаки. Так, обработка комплекса **30a** в ТГФ при комнатной температуре ДМА ДМФА

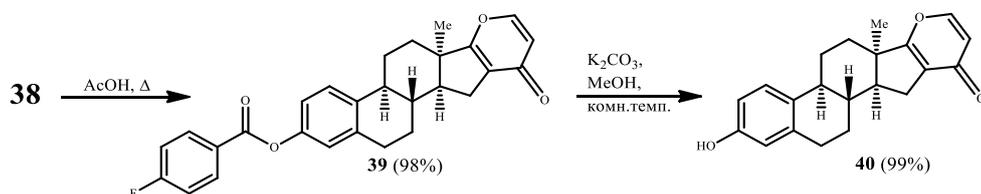
приводит к образованию продукта конденсации **38**, содержащего N,N-диметиламиновинильный фрагмент (Схема 17).



**Схема 17** Схема получения дифторборного комплекса **38**

Полученные хелаты **30-32a,b** и **38** могут быть использованы для последующих гетероциклизаций.

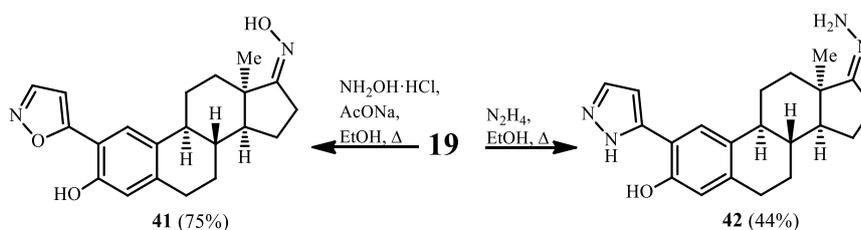
Аналогично комплексу **19**, комплекс по кольцу D **38** при кипячении в AcOH разрушается с последующей внутримолекулярной циклизацией в производное 13 $\alpha$ -эстрона с аннелированным по 16,17 положениям пирановым кольцом **39** (Схема 18). Далее при обработке производного **39** в метаноле K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> при комнатной температуре происходит отщепление защитной 4-фторбензоильной группы, давая пирановое производное со свободной гидроксильной группой **40**.



**Схема 18** Внутримолекулярная циклизация

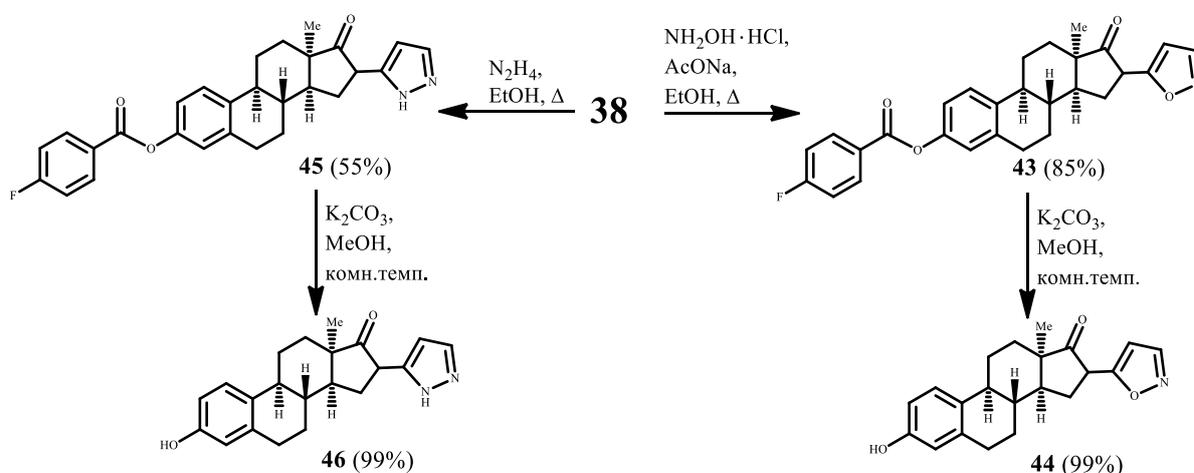
## 2.2. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 $\alpha$ -эстрона с гидрохлоридом гидроксиламина и гидразином

При кипячении комплекса **19** в EtOH с такими динуклеофилами, как гидроксиламин или гидразин, образуются производные эстрона **41** или **42**, соответственно, содержащие изоксазольное или пиразольное кольца. Стоит отметить, что в результате реакции кето-группа в положении 17 цикла D конденсируется с реагентами, давая оксимную или гидразонную функциональные группы (Схема 19). Для исключения реакции по карбонильной группе в 17 положении необходимым является введение защитной группы.



### Схема 19 Синтез **41** и **42**

Аналогичным методом из комплекса **38** в EtOH при кипячении с гидразином или гидрохлоридом гидросиламина в присутствии AcONa были получены изоксазолные **43** и пиразольные **45** производные в боковой цепи в 16 положении кольца D (Схема 20).

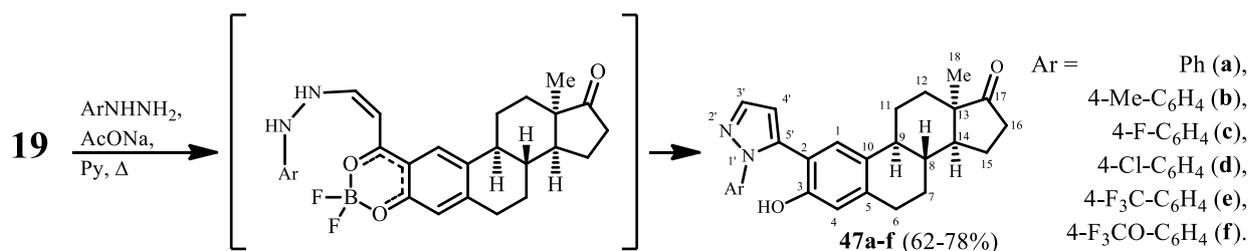


### Схема 20 Реакции комплекса **38** с гидросиламином и гидразином

При этом в результате реакции комплексообразования 17-C=O группа сохраняется неизменной, в отличие от соединений **41** и **42**. И, подобно схеме 18, при действии на **43** и **45** в метаноле  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при комнатной температуре, были получены гетерилпроизводные эстроны **44** и **46** со свободной гидроксильной группой в 3 положении с количественными выходами.

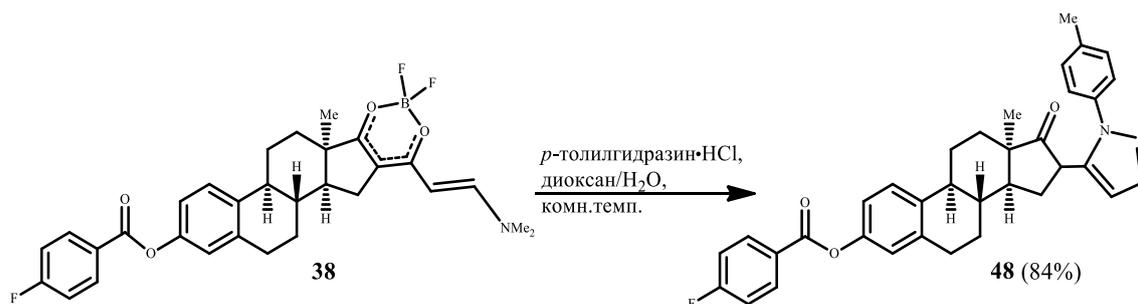
### 2.3. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 $\alpha$ -эстроны с фенилгидразинами

Установлено, что дифторборный комплекс **19** реагирует с арилгидразинами при кипячении в пиридине только по  $\text{Me}_2\text{N}$ -группе хелатного кольца, а кето-группа остается неизменной, давая 2-(1-арилпиразол-5-ил)замещенные производные эстроны **47a-f** (Схема 21). Гетероциклизация происходит по аналогичному механизму, показанному на схеме 5.



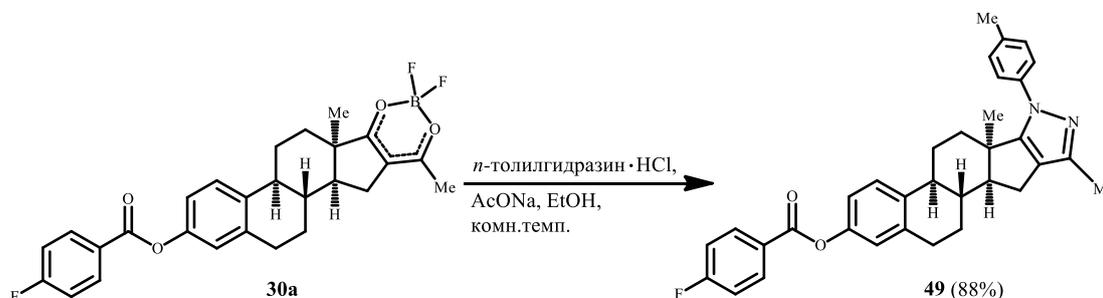
**Схема 21** Синтез (13 $\alpha$ )-3-гидрокси-2-(1-арилпиразол-5-ил)эстра-1(10),2,4-триен-17-онов **47a-f**

Показано, что комплекс **38** реагирует с *p*-толилгидразином, но уже при комнатной температуре, давая (8*R*,9*S*,13*R*,14*S*)-13-метил-17-оксо-16-(1-(*p*-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 **48** с высоким выходом (Схема 22). Однако, стоит отметить, что полученный в данном случае продукт **48** является смесью 16 $\alpha$ -изомера (15%) и 16 $\beta$ -изомера (85%).



**Схема 22** Реакция комплекса **38** с *p*-толилгидразином

Найдено, что комплекс **30a**, с метильной группой при хелатном цикле, в среде EtOH при комнатной температуре взаимодействует с гидрохлоридом *p*-толилгидразина в присутствии AcONa, образуя производное **49** с пиразольным циклом, аннелированным по 16 и 17 положениям с выходом 88% (Схема 23).

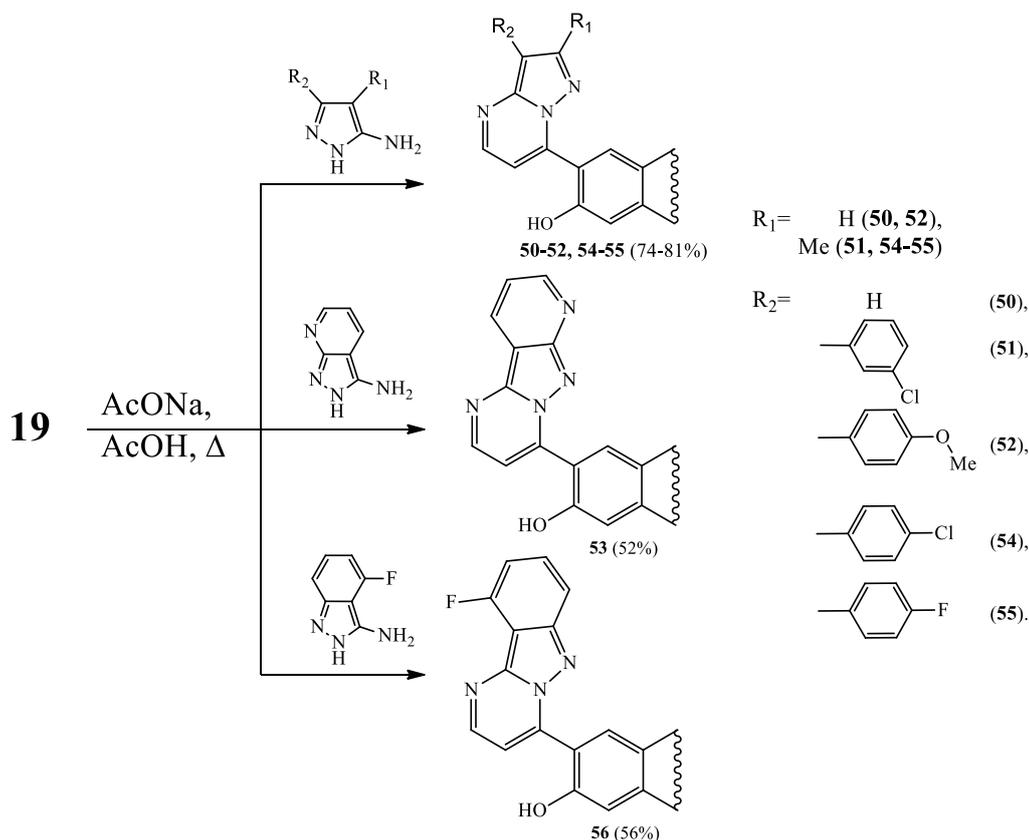


**Схема 23** Реакция комплекса **30a** с *p*-толилгидразином

Было обнаружено, что свободный лиганд **29a** ( $\beta$ -дикетон) при взаимодействии с гидрохлоридом *p*-толилгидразина в идентичных условиях не дает аннелированного по 16, 17 положениям производного **49**. Мы полагаем, что в случае проведения реакции стероидного  $\beta$ -дикетона **29a** с фенилгидразинами в условиях, показанных на схеме 23, образуется исключительно нециклический гидразон, который подвергается циклизации в соответствующее пиразольное соединение **49** только при длительном кипячении в AcOH с выходом 45%.

#### 2.4. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 $\alpha$ -эстрона с 3-аминоазолами.

На основании результатов, показанных на схеме 6, мы исследовали взаимодействие дифторборного комплекса **19** с аминоазолами.

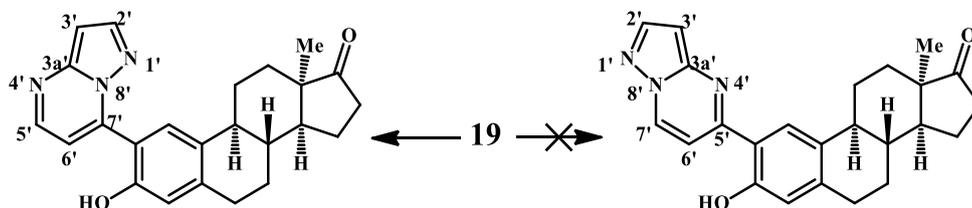


**Схема 24** Синтез пиразолопиримидиновых производных по 2 положению 13 $\alpha$ -эстрона **50-56**

Оказалось, что комплекс **19** при кипячении в AcOH с 3-аминопиразолами и конденсированными аминопиразолами в присутствии AcONa дает ряд

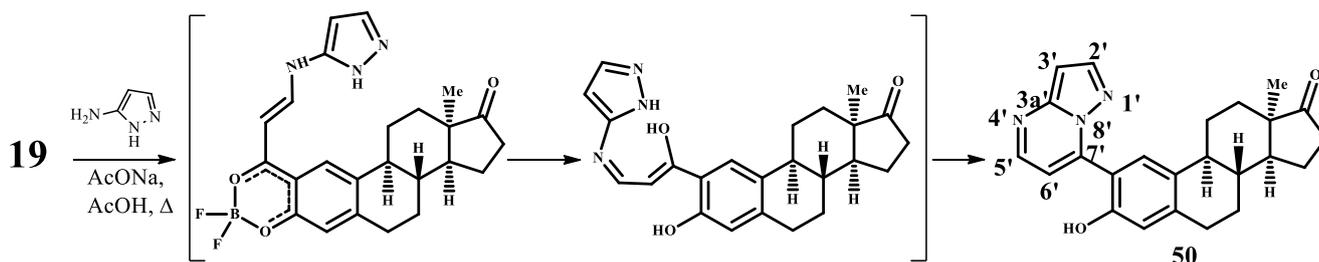
пиразолопиримидиновых производных 13 $\alpha$ -эстрана **50-56** с выходами 52-81%.  
(Схема 24)

Как известно, в 3-аминопиразоле два нуклеофильных центра, поэтому возможны два варианта замещения Me<sub>2</sub>N-группы и, соответственно, два альтернативных пути гетероциклизации (Схема 25).



**Схема 25** Направления гетероциклизации соединений типа **50-56**

Нами установлено, что замещение 3-аминопиразолом Me<sub>2</sub>N-группы хелата происходит именно по NH<sub>2</sub>-группе с дальнейшей циклизацией по пиразольному азоту. Об этом свидетельствует наличие корреляций в спектре ЯМР 2D <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N НМВС 2-(пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-3-гидрокси-1,3,5(10)эстратриен-17-она **50** между атомами пиразольного кольца N-1' и Н-2', Н-3', N-8' и Н-2', Н-6', Н-3', а также N-4' и Н-5', Н-6' пиримидинового кольца заместителя. Аналогичная картина наблюдается в спектре ЯМР 2D <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N НМВС соединения **52**, имеющего 4-метоксифенильный заместитель в положении 3', что подтверждает механизм (Схема 26) и независимость направления гетероциклизации от наличия заместителей в структуре 3-аминопиразола и его производных.

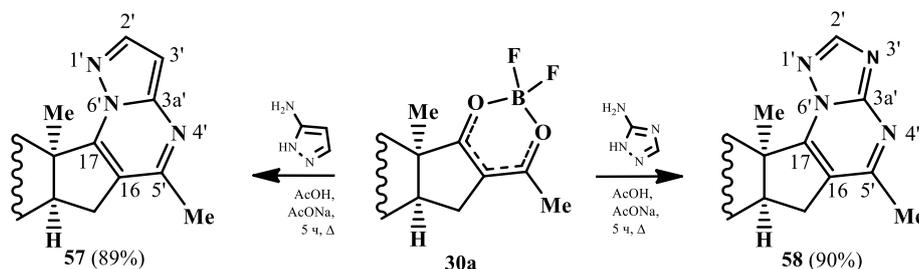


**Схема 26** Предполагаемый механизм циклизации на примере **50**

Строение всех полученных веществ доказано с использованием ИК-спектроскопии, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>11</sup>B ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения.

Реакция комплекса **30a** при кипячении в AcOH с 3-аминопиразолом и 3-аминотриазолом протекает региоселективно в присутствии AcONa, давая

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



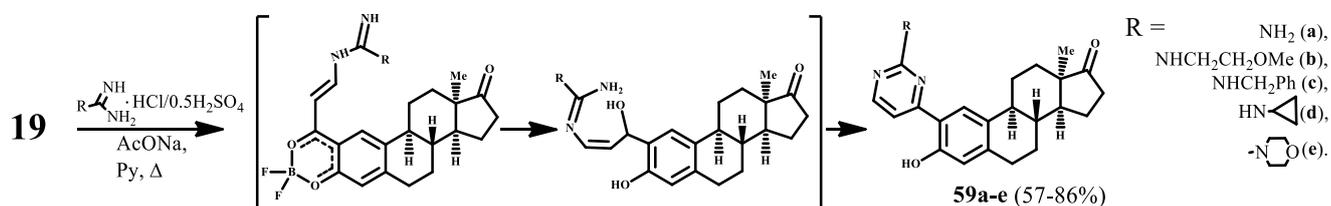
**Схема 27** Реакция комплексов **30a** с 3-аминоазолами.

Как было показано ранее (схема 6 и схема 26), возможно два направления циклизации. Так, в результате взаимодействия хелата **30a** с 3-аминопиразолом и 3-аминотриазолом образуются конденсированные по 16 и 17 положениям пиразоло- и триазоло[1,5-*a*]пиримидиновые производные эстрона **57** и **58** соответственно.

## 2.5. Реакции дифторборных комплексов на основе 13 $\alpha$ -эстрона с гуанидинами

Далее мы изучили взаимодействие дифторборного комплекса **19** при кипячении в пиридине с гуанидином и его производными в присутствии AcONa. Нами были получены 2-пиримидинилпроизводные 13 $\alpha$ -эстрона **59a-e** с выходами 57-86% (Схема 28).

Механизм циклизации в реакции дифторборного комплекса **19** с гуанидинами идентичен ранее описанным примерам гетероциклизаций, приведенным на схеме 8.



**Схема 28** Схема получения 2-пиримидинилзамещенных 13 $\alpha$ -эстрона **59a-e**

Таким образом, разработан удобный общий подход к синтезу стероидов, содержащих гетероциклические фрагменты. Получен широкий ряд гетероциклических производных 13 $\alpha$ -эстрона, содержащих заместители как в кольце А, так и в кольце D.

## 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 $\alpha$ -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 $\alpha$ -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.

### Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Zuev M. A., **Sukhanova A. A.**, Smola A. G., Present M. A., Proshin A. N., Baranin S. V., Bubnov Y. N. Boron-chelate assisted synthesis of new bipyrazole derivatives // *Mendeleev Commun.* – 2018 – V.28 – P. 612-614.
2. **Sukhanova A. A.**, Zuev M. I., Present M. A., Proshin A. N., Baranin S. V., Bubnov Y. N. Synthesis of new 4-(pyrimidin-4-yl)pyrazol-3-one derivatives // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V.29. – P.196-197.
3. **Sukhanova A.A.**, Present M.A., Baranin S.V., Fakhrutdinov A.N. Chelate synthesis of new pyrazolo-, triazolo-, and thiazolopyrimidinyl-substituted derivatives of 1-phenylpyrazol-3-one // *Russ. Chem. Bull.* – 2023. – V.72 – P.1844–1848.

4. **Sukhanova A.A.**, Prezent M.A., Fakhrutdinov A.N., Zavarzin I. V. Difluoroborate complexes in the synthesis of heterocyclic (13 $\alpha$ )-estrone derivatives modified at the A-ring // *Russ. Chem. Bull.* – 2023. – V.72. – P.1855–1860.
5. **Суханова А.А.**, Презент М.А., Заварзин И.В. Синтез новых замещенных бипиразолов // Всероссийская конференция «*Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем*» (ChemSci-2019), Москва, Россия – 2019. – С.64.
6. **Суханова А.А.** Синтез замещенных новых бипиразолов // VIII молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, Россия – 2019. – С.169.
7. **Sukhanova A.A.**, Prezent M.A., Zavarzin I.V. Boron-chelate assisted synthesis of new bipyrazole and pyrimidinylpyrazolone derivatives // International Conference "Catalysis and Organic Synthesis", (ICCOS-2019), Moscow, Russia –2019. – P. 232.
8. **Суханова А.А.**, Презент М.А., Заварзин И.В., Миняев М.Е. Синтез дифторборных комплексов на основе эстрогена // IX молодежная конференция ИОХ РАН, Москва, Россия, – 2021– С.100. (короткий устный доклад).
9. **Sukhanova A.A.**, Prezent M.A, Zavarzin I.V. Synthesis of estrone-based difluoroboron complexes as versatile precursors // The Sixth International Scientific Conference “*Advances in Synthesis and Complexing*” (ESOC-2022), Moscow, Russia – 2022. – P.125. (короткий устный доклад).