

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



**ЦЕРФАС МАРИЯ ОЛЕГОВНА**

**СИНТЕЗ НОВЫХ СТЕРОИДНЫХ АНТИЭСТРОГЕНОВ ПУТЕМ  
НАПРАВЛЕННОЙ МОДИФИКАЦИИ КОЛЬЦА D ПРИРОДНОГО  
ГОРМОНА ЭСТРОНА**

1.4. 3 - Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
Д.х.н., ведущий научный сотрудник  
ЛЕВИНА ИННА СОЛОМОНОВНА

Москва 2024

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	5
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. МОДИФИКАЦИИ КОЛЬЦА D ЭСТРА-1,3,5(10)-ТРИЕНОВ	11
1.1. ЗАМЕЩЕНИЕ В ПОЛОЖЕНИИ 17	11
1.1.1. Реакции 17-кетогруппы производных эстрона	11
1.1.2. Перегруппировки Рупе и Мейера-Шустера этинилэстрадиола	20
1.1.3. Модификация 17-положения эстра-1,3,5(10)-триенов методами металлокомплексного катализа: реакции $\Delta^{16}$ -17-йодидов и 16-ен-17-оловых эфиров	22
1.1.4. 17-Спироэстраны	27
1.2. ЗАМЕЩЕНИЕ В ПОЛОЖЕНИИ 16	29
1.2.1. $\alpha$ -Алкилирование 17-кетонов	29
1.2.2. Синтез 16-«илиденовых» производных и 16-алкоксикарбонильных соединений	31
1.2.3. Другие методы	35
1.3. ЗАМЕЩЕНИЕ В ПОЛОЖЕНИИ 15	37
1.4. РЕАКЦИИ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ ОДНОВРЕМЕННО НЕСКОЛЬКО ПОЛОЖЕНИЙ В КОЛЬЦЕ D	39
1.4.1. Реакция Вильсмейера-Хаака	40
1.4.2. Реакции циклоприсоединения	41
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	43
2.1. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.2. СИНТЕЗ 3-ГИДРОКСИ-17 $\beta$ -ГИДРОКСИМЕТИЛЭСТРА-1,3,5(10)-ТРИЕНА И ЕГО 16,17-ЦИКЛОГЕКСАНО- И -ЦИКЛОПРОПАНО- ПРОИЗВОДНЫХ (13 $\beta$ -РЯД)	45
2.2.1. Синтез 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида	45
2.2.2. Синтез 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триена и его 16,17-циклогексано- и -циклопропано- производных. Реакции Дильса-	

Альдера и Кори-Чайковского 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида с бутадиеном и диметилсульфоксонийметилидом	47
2.3. СИНТЕЗ 3-МЕТОКСИ-13 $\alpha$ -ЭСТРА-1,3,5(10),16-ТЕТРАЕН-17-КАРБАЛЬДЕГИДА И СЕРИИ ГИДРОКСИМЕТИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ГИДРОКСИ-13 $\alpha$ -ЭСТРА-1,3,5(10)-ТРИЕНА	50
2.3.1. Стереохимические особенности реакций 13 $\alpha$ -стероидов по сравнению с аналогами с природной конфигурацией на примере синтеза 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида.	50
2.3.2. Синтез 3-гидрокси-17 $\alpha$ -гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена и 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропано-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена. Реакция Дильса-Альдера 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида с бутадиеном.	53
2.4. РЕАКТИВЫ ГРИНЬЯРА В МОДИФИКАЦИИ 3-МЕТОКСИЭСТРА-1,3,5(10),16-ТЕТРАЕН-17-КАРБОНИТРИЛА (СОПРЯЖЕННОГО НИТРИЛА)	56
2.4.1. Синтез сопряженных 17-ацилстероидов	57
2.4.2. Последовательное присоединение метилмагнийиодида к сопряженному нитрилу с образованием 16 $\alpha$ -метил-17 $\beta$ -ацетильного стероида	59
2.4.3. Реакция реактивов Гриньяра с сопряженным стероидным нитрилом, приводящая к 16-замещенным 17-ацильным соединениям	60
2.5. МЕТИЛИРОВАНИЕ 16,17-ЦИКЛОАЛКАНО-17-АЦЕТИЛСТЕРОИДОВ С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫХ 17-АЦИЛСТЕРОИДОВ	61
2.6. СИНТЕЗ ЦЕЛЕВЫХ 16- И 16,17-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-ГИДРОКСИ-17 $\beta$ -(1'-ГИДРОКСИАЛКИЛ)ЭСТРА-1,3,5(10)-ТРИЕНОВ ИЗ СООТВЕТСТВУЮЩИХ 3-МЕТОКСИ-17-АЦИЛСТЕРОИДОВ	66
2.7. ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЦЕЛЕВЫХ СОЕДИНЕНИЙ	74
2.7.1. Оценка ингибирующих свойств целевых соединений на рост опухолевых клеток рака молочной железы MCF-7 и клеток нормального эпителия молочной железы MCF-10A	74

2.7.2. Влияние целевых соединений на транскрипционную активность рецептора эстрогенов $\alpha$ (активация и ингибирование ER $\alpha$ ); взаимосвязь структуры целевых соединений и их эстрогенной и антиэстрогенной активности	78
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	83
3.1. Экспериментальная часть к разделам 2.2 и 2.3	85
3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.4	100
3.3. Экспериментальная часть к разделу 2.5	106
3.4. Экспериментальная часть к разделу 2.6	112
3.5. Экспериментальная часть к разделу 2.7	127
4. ВЫВОДЫ	130
5. ЛИТЕРАТУРА	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	159
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ВЭЖХ-МС хроматографических фракций продуктов реакции 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида с бутадиеном	160

## **ВВЕДЕНИЕ\***

### **Актуальность темы исследования.**

Стероидные структуры в основе лекарств для гормональной терапии привлекают большое внимание благодаря близкому родству с природными биорегуляторами - стероидными гормонами, способности взаимодействовать с различными биологическими мишенями и воздействовать на различные клеточные сигнальные пути, специфической способности проникать через клеточные мембраны и т. п. В то же время большие возможности функционализации стероидов позволяют более точно и направленно регулировать их биологические эффекты, поскольку модификации, вносящие даже минимальные изменения в молекулу стероида, могут существенно увеличивать присущие исходной молекуле биологические свойства в одних случаях, или подавлять их в других случаях. По этой причине разработка новых стероидных терапевтических агентов путем направленной модификации стероидного ядра является важным направлением медицинской химии.

Одной из проблем данного направления является создание новых антигормональных средств, используемых для лечения онкологических заболеваний. В частности, рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и второй по частоте причиной смерти в онкологии среди женщин во всем мире [1]. Подавляющее большинство злокачественных опухолей молочной железы (65—75%) представлено гормонозависимыми новообразованиями, рост клеток которых зависит от эстрогенов — женских стероидных половых гормонов, поэтому гормональная терапия занимает важное место среди методов лечения этих заболеваний [2]. В здоровом организме эффекты эстрогенов сбалансированы и являются положительными (регуляция функций репродуктивной системы, защита сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, здоровье костных тканей) [3-5]. В то же время пролиферативная активность эстрогенов в опухолевых клетках способствует их интенсивному росту и распространению. Отсюда возникает

---

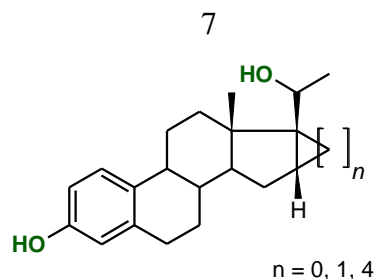
\* В данной главе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков

потребность в эффективных терапевтических агентах, подавляющих пролиферативную активность эстрогенов в клетках гормонозависимых опухолей и, насколько это возможно, слабо влияющих на здоровые ткани.

Главный элемент сигнального пути эстрогенов — рецептор эстрогенов  $\alpha$  ( $ER\alpha$ ). Поскольку именно с этим рецептором связывают инициацию и прогрессирование гормонозависимого рака молочной железы, существует необходимость в перспективных стратегиях разработки и синтеза новых терапевтических лигандов — антиэстрогенов, которые избирательно связываются с рецептором и, в конечном итоге, ингибируют эстроген-зависимую пролиферативную активность клеток опухолей [6-8].

Однако следует отметить, что эффективность существующих средств для гормональной терапии ограничена возможной резистентностью, зачастую связанной с мутациями рецептора, недостаточной тканевой селективностью, низкой биодоступностью и различными побочными действиями на нетаргетные ткани [9]. Поэтому поиск новых противоопухолевых соединений для антиэстрогенной терапии продолжает оставаться **актуальной задачей**.

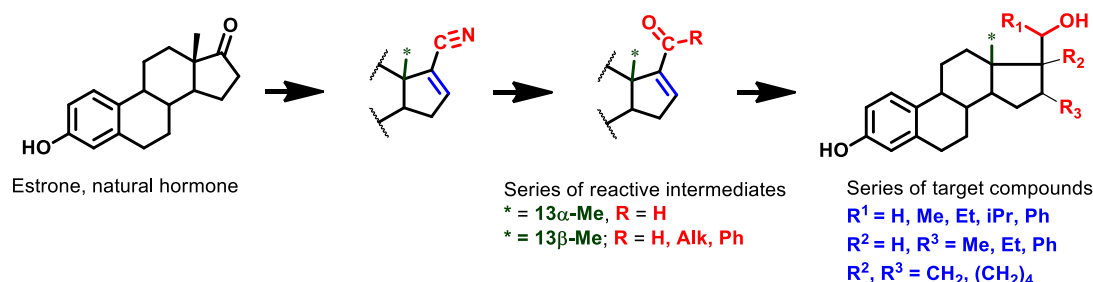
Ранее в лаборатории химии стероидных соединений ИОХ РАН была создана серия новых 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов с 17-гидроксиэтильной боковой цепью, и  $16\alpha,17\alpha$ -конденсированным трех- или шестичленным карбоциклом (или без него), которые проявили цитотоксическую и ингибирующую  $ER\alpha$  активности на клетках MCF-7 (рис.1). Этот класс соединений содержит две гидроксильные группы на обоих концах гидрофобного стероидного ядра, определяющие аффинность стероида к рецептору эстрогенов  $\alpha$  [10,11]. Было показано, что увеличение объема дополнительного  $16,17$ -карбоцикла приводит к возрастанию антиэстрогенной активности, а наличие 17-гидроксиэтильной боковой цепи является критически важным для манифестации биологических эффектов этих соединений [12,13]. Вместе с тем влияние 17-боковой цепи таких стероидов на их биологические свойства требует специального исследования.



**Рис. 1**

Исходя из этих предпосылок **предметом** настоящего исследования является синтез новых 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил(алкиларил))-эстра-1,3,5(10)-триенов, содержащих и не содержащих дополнительные алкильные и/или циклоалкильные заместители в 16- и/или 16,17-положениях и изучение взаимосвязи между их структурой и биологической активностью.

Подход к синтезу библиотеки целевых стероидов основывается на создании и дальнейшей модификации производных эстра-1,3,5(10)-триена, содержащих активированную двойную связь в 16,17-положении, сопряженную с модифицируемой электроноакцепторной группой в 17-положении (нитрильная группа или ацильный фрагмент) (рис.2).



**Рис. 2**

**Целью** настоящего исследования является создание нового типа противоопухолевых стероидов - новых стероидных антиэстрогенов путем модификации кольца D природного гормона эстрона.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

- разработать эффективные методы синтеза серий 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триенов природной (13 $\beta$ ) и эпимерной 13 $\alpha$ -конфигураций, с вынесенной в развитую 17-боковую цепь второй гидроксильной группой и содержащих (либо не содержащих) в 16- и/или 16,17-положениях простые углеводородные – алкильные (циклоалкильные) и арильные – заместители;

- изучить *in vitro* их противоопухолевую активность (антипролиферативная активность, влияние на транскрипционную активность эстрогенного рецептора).

**Научная новизна и практическая значимость работы** проведенных исследований заключается в том, что впервые:

- создан класс новых 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил(/алкиларил))-эстра-1,3,5(10)-триенов, содержащих и не содержащих дополнительные алкильные и/или циклоалкильные заместители в 16- и/или 16,17-положениях и изучены взаимосвязи между их структурой и биологической активностью;
- разработана стратегия синтеза ключевых 3-метокси-17-ацилэстра-1,3,5(10)-триенов, основанная на реакциях 1,2- и 1,4-присоединения реактивов Гриньяра к 3-метокси- $\Delta$ 16-17-карбонитрилу и реакции алкилирования литиевых енолятов 16,17-замещенных и незамещенных 3-метокси-17-ацетил-эстра-1,3,5(10)-триенов;
- впервые осуществлены синтезы 17-формил-, пропионил-, изобутирил-, бензоил-эстра-1,3,5(10),16-тетраенов, их производных, содержащих и не содержащих дополнительный трех- и шестичленный 16,17-карбоцикл, исходя из которых получены целевые 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил(/алкиларил))-эстра-1,3,5(10)-триены;
- все целевые соединения показали высокую антипролиферативную активность в отношении эстроген-зависимой линии клеток РМЖ, демонстрируя при этом широкий спектр воздействия на рецептор эстрогенов  $\alpha$  – от эстрогенного, смешанного эстрогенного-антиэстрогенного, до антиэстрогенного эффектов.

**Апробация результатов.** Результаты работы были **представлены** на российских и международных конференциях: «VIII Молодежная конференция ИОХ РАН» (Москва 2019), «Ломоносов-2020» (Москва, 2020), «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний



Новгород, 2020), «ESMO 2020» (Париж, 2020), «IX Молодёжная конференция ИОХ РАН» (Москва, 2021), «Medchemschool 2021» (Новосибирск, 2021), «ESMO 2021» (2021), «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021), «VIII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи - 2022»» (Санкт-Петербург, 2022).)

Основные результаты работы **опубликованы** в 3 статьях в научных изданиях, входящих в перечень ВАК РФ.

**Личный вклад автора** состоял в поиске и систематизации литературных сведений, планировании и проведении экспериментов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия), интерпретации экспериментальных данных (в том числе биологических испытаний).

Исследования биологической активности были проведены в лаборатории онкопротеомики отдела экспериментальной биологии опухолей НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (рук. ст. н. с., к.б.н. А. М. Щербаков).

### **Благодарности**

Автор выражает благодарность научному руководителю в.н.с. лаб. №22 ИОХ РАН д.х.н. Левиной Инне Соломоновне за интересную тему, ценные советы и конструктивную критику, с.н.с. лаб. №22 к.х.н. Кузнецову Юрию Владимировичу за постоянное внимание и неоценимую помощь в работе, а также студентам ВХК Князеву Вадиму Витальевичу и Ушакову Илье Евгеньевичу и всему коллективу лаборатории №22.

Выражаю отдельную благодарность к.х.н. Иловойскому Алексею Игоревичу за тщательное рассмотрение диссертационной работы и высказанные ценные замечания.

Благодарю Даеву Елену Дмитриевну, Стреленко Юрия Андреевича, Клотыркину Наталью Георгиевну, Чижова Александра Олеговича, Дмитренка Андрея Сергеевича за физико-химические исследования синтезированных соединений, Миняева Михаила Евгеньевича за проведение структурных исследований, а также Щербакова Александра Михайловича за биологически испытания.

Отдельные слова благодарности заведующей аспирантурой Веселе Ирине Васильевне.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного современным методам модификации эстроновых стероидов, обсуждения результатов, заключения, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Материал диссертации изложен на 162 страницах машинописного текста, содержит 3 таблицы, 19 рисунков и 74 схемы, список цитируемой литературы насчитывает 221 наименование.

## 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. МОДИФИКАЦИИ КОЛЬЦА D ЭСТРА-1,3,5(10)-ТРИЕНОВ<sup>†</sup>

Направленная модификация природных стероидов является одним из главных инструментов регулирования их биологических эффектов, приводя путем даже минимальных изменений структуры стероида либо к усилению присущих исходной молекуле биологических свойств, либо к изменению их характера. Все это в полной мере относится к эстрогенным стероидам.

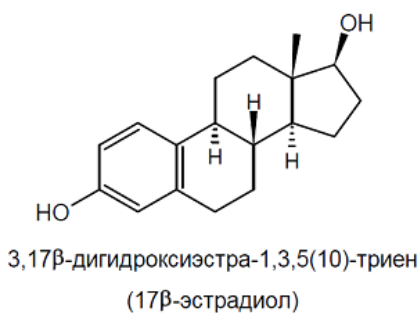
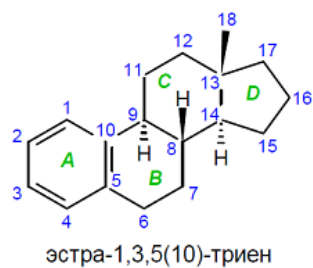


Рис. 1

Модификации кольца D стероидов ряда эстра-1,3,5(10)-триенов используются для получения новых биологически активных стероидов, установления многочисленных взаимосвязей структура - активность и возможности направленно регулировать биологические эффекты получаемых стероидов (см., напр. [14-20]).

В настоящем обзоре представлены обобщенные сведения в основном за последние два десятилетия об известных в литературе методах введения заместителей в 17-, 16- и 15-положения кольца D молекулы эстра-1,3,5(10)-триенов.

### 1.1. Замещение в положении 17

Наличие кето- или гидроксигруппы в 17-положении стероидного скелета эстра-1,3,5(10)-триенов делает модификацию стероида по кольцу D самым распространенным способом получения новых биологически активных стероидных эстрогенов.

#### 1.1.1. Реакции 17-кетогруппы производных эстрона

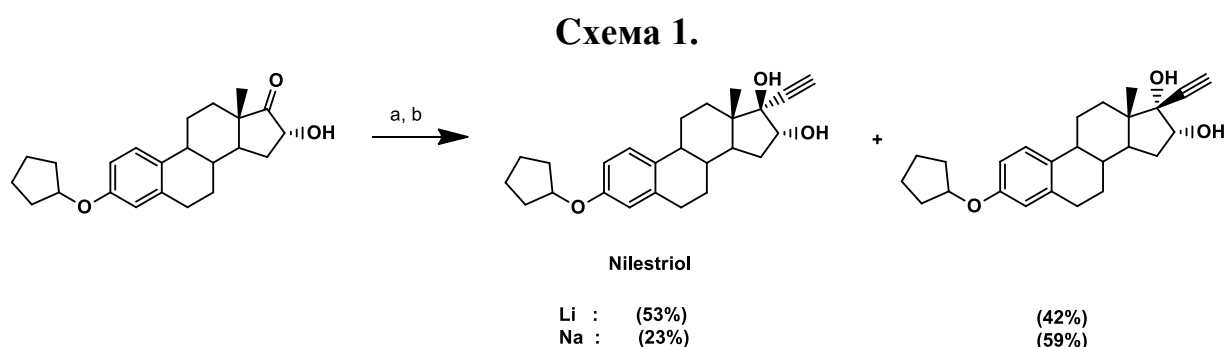
Реакции 17-кетогруппы производных эстрона – это типичные реакции нуклеофильного присоединения и нуклеофильного присоединения-отщепления: восстановление, восстановительное аминирование, присоединение реактивов

<sup>†</sup> В данной главе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков

Гриньяра, цианидов, синтез оксимов и гидразонов, реакция Виттига. В стероидах с природным транс-сочленением колец С и D (13 $\beta$ ,14 $\alpha$ -конфигурация) атака нуклеофила происходит, как правило, с наименее затрудненной  $\alpha$ -стороны стероидной молекулы, отсюда продукты восстановления, присоединения реактивов Гриньяра и цианидов, восстановительного аминирования имеют 17 $\beta$ -ОН- или 17 $\beta$ -NH-конфигурации. Однако наличие заместителей в 16 $\alpha$ -положении кольца D, особенно способствующих енолизации 17-кетона, приводит к снижению стереоселективности восстановления. Так, при восстановлении бензилового или метилового эфиров 16 $\alpha$ -гидроксиметил- и 16 $\alpha$ -ацетоксиметилэстрогена трет-бутилалюминийгидридом лития и борогидридом калия получают смесь соответствующих 17 $\beta$ - и 17 $\alpha$ -спиртов [21-23]. При этом стереохимический результат зависит от природы восстановителя [24,25].

То же касается и реакции этинилирования – наличие в исходном 17-кетоне 16 $\alpha$ -гидроксильной группы приводит к образованию смеси 17-эпимеров, причем соотношение изменяется в зависимости от использования литий- или магнийацетиленида (схема 1) [26].

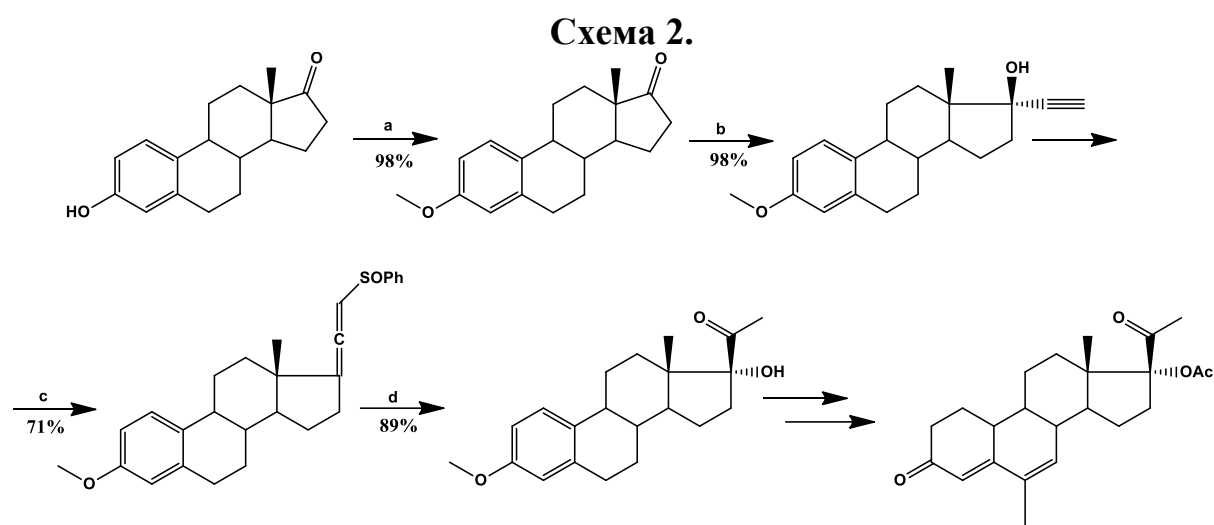
Реакция с ацетиленидом лития приводит к практически равновесной смеси 17 $\beta$ - и 17 $\alpha$ -спиртов, в то время как магниевый реагент - к преобладанию 17 $\alpha$ -эпимера.



Синтез нилэстриола. Реагенты и условия: а) TMSCH, n-BuLi, ТГФ, -20 °С или TMSMgBr, ТГФ, комн. темп. б) KOH, MeOH, комн. темп.

Синтез 17 $\alpha$ -алкинильных производных эстрогенов - один из наиболее известных способов трансформации кольца D эстрогена. Полученные соединения могут представлять самостоятельный интерес как биологически активные

соединения, а также как ключевые продукты для перехода к представителям других классов стероидов. Так, первый представитель этого ряда - 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол и его метиловый эфир - являются высокоэффективными эстрогенами, широко используемыми в медицинской практике как необходимые (незаменимые) компоненты в гормональной контрацепции, заместительной гормональной терапии и лечении определённых онкологических заболеваний [27-29]. Впервые 17 $\alpha$ -этинилэстрадиол был получен еще в конце 30-х гг. прошлого века, а классический препаративный вариант его синтеза представлен в работе [30] (схема 2). Взаимодействием метилового эфира эстрона в ТГФ с ацетиленом в присутствии трет-бутилата калия был получен с количественным выходом местранол (метиловый эфир этинилэстрадиола). На схеме 2 в качестве примера показаны его последующие превращения в производное 19-норpregна-1,3,5(10)-триена и далее в прогестагенный препарат ацетат номегестрола.



Синтез метилового эфира 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола и прогестагенного препарата ацетата номегестрола. Реагенты и условия: а)  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{NaOH}$ , ацетон; б)  $t\text{-BuOK}$ , ацетилен, ТГФ, 0-5 °С; в)  $\text{PhSCI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °С; д)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{P}(\text{OMe})_3$ ,  $\text{MeOH}$ .

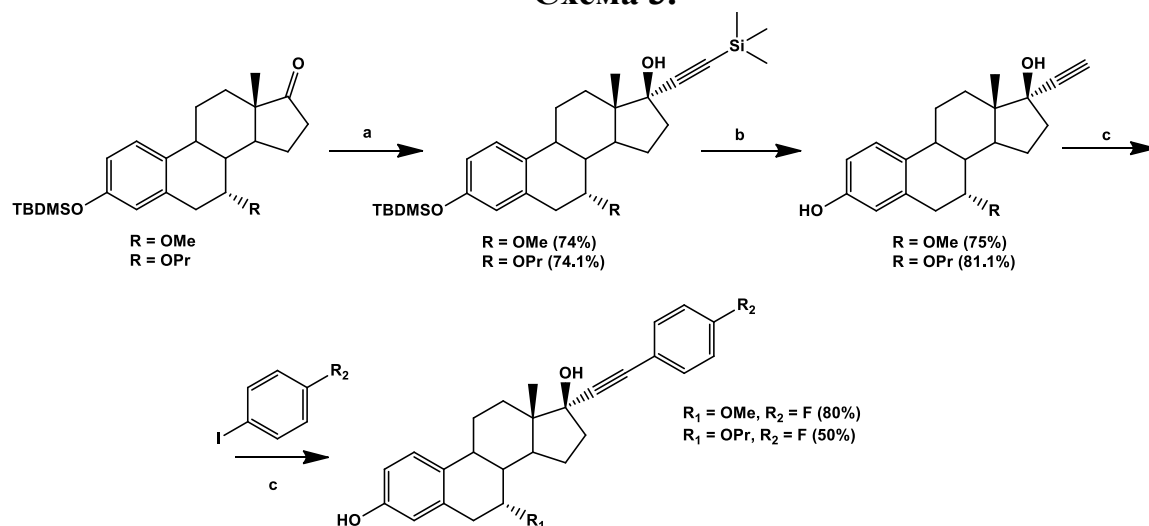
В литературе описано достаточно большое число эффективных синтезов 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола и его замещенных в стероидном ядре аналогов взаимодействием исходных 17-оксостероидов с триметилсилилацетиленидом лития [25,26,31-36] и дальнейших трансформаций 17-этинильного заместителя в полученных продуктах. В качестве примеров можно привести синтез стероидных лигандов – потенциальных РЕТ-биомаркеров - реакцией Соногаширы 7 $\alpha$ -алкокси-

17 $\alpha$ -этинилэстрадиолов с 1,4-фториод- и 1,4-дииодбензолами (схема 3) [31], алкилирование ди-ТНР-замещенного 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола с пентил- и 2-этилгексилбромидами в ТГФ с n-BuLi (схема 4) [37], получение серии антиэстрогенных конъюгатов сочетанием полученной из этинилэстрадиола стероидной 17 $\alpha$ -2'-пропиновой кислоты с ендиновым кобальтовым комплексом (схема 5) [38]. Сюда же относятся синтез серии агонистов эстрогенного рецептора (ER) - 17 $\alpha$ -арилэстрадиолов - каталитической [2+2+2]-циклотримеризацией 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола с 1,7-диинами в присутствии катализатора Уилкинсона [Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl] (схема 6) [39], синтез противоопухолевых и антипролиферативных эстрадиол-1',2',3'-триазолов Cu(I)-катализируемым азид-алкиновым циклоприсоединением (CuAAC) 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола с азидами (схема 7) [36] или 17 $\alpha$ -N-сульфонилимидатов с тозилазидом в присутствии спиртов [40].

В литературе описаны примеры нуклеофильных реакций эстрона и его производных с функционализированными терминальными алкинами в метаноле в присутствии гидроксида калия или натрия [41,42], этоксида калия [43] (схема 8) или в инертных растворителях в присутствии бутиллития [44-48], диизопропиламида лития [49] или в реакции с простыми алкинилмагнийгалогенидами [50-52]. Определенная стерическая затрудненность 17-карбонильной группы обуславливает ее меньшую активность в нуклеофильных реакциях, что приводит к неоднозначным результатам реакций с достаточно основными и объемными ариллитиевыми или арилмагниевыми соединениями. Помимо этого, нуклеофильным реакциям с сильноосновными реагентами препятствует также енолизация 17-кетона, которую не всегда можно преодолеть даже с использованием популярных сейчас церийорганических реагентов [53]. Примеры таких реакций ограничены по своему числу, по разнообразию арильных и гетарильных фрагментов, причем выходы и воспроизводимость реакций, как правило, не слишком высоки. В литературе описаны методики присоединения ариллитиевых соединений в присутствии эфирата трехфтористого бора [54], ТМЭДА [55], которые не нашли особого

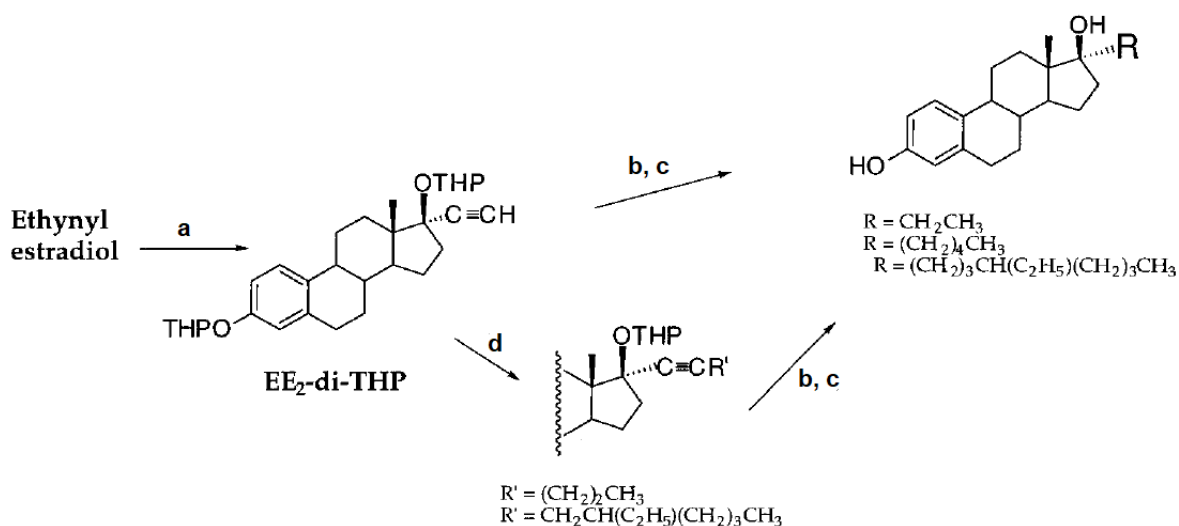
распространения и по своим результатам не превзошли стандартные процедуры [37,56].

### Схема 3.



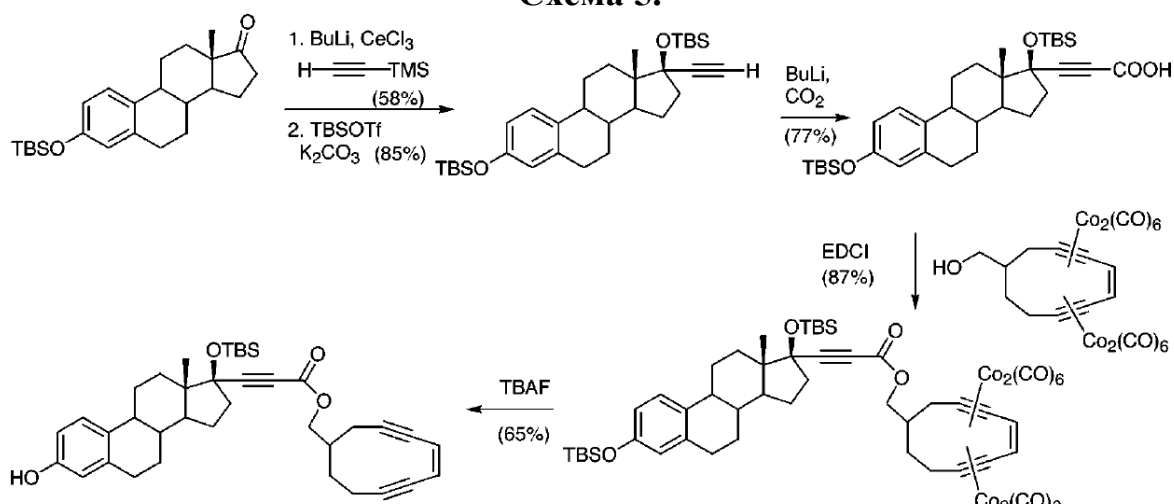
Синтез потенциальных стероидных РЕТ-биомаркеров реакцией Соногашеры. Реагенты и условия: (а) TMSCH, n-BuLi, абс. ТГФ, -78 °С, комн. темп.; (b) TBAF, ТГФ, комн. темп.; (c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, ТГФ, Et<sub>3</sub>N, кипяч., 3 ч.

### Схема 4.



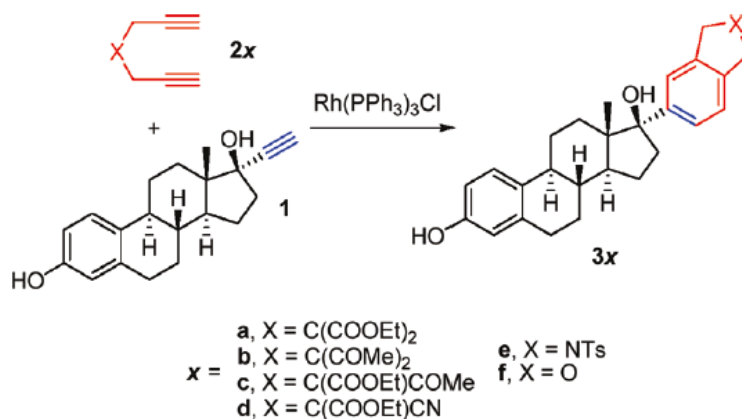
Алкилирование ди-ТНР-замещенного 17 $\alpha$ -этинилэстрадиола с пентил- и 2-этилгексилбромидами в ТГФ с n-BuLi. Реагенты и условия: (а) дигидропиран, p-TSA×H<sub>2</sub>O, бензол; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C (10%), EtOH; (c) p-TSA×H<sub>2</sub>O, MeOH; (d) n-BuLi, R'Br, ГМФТА, ТГФ.

## Схема 5.



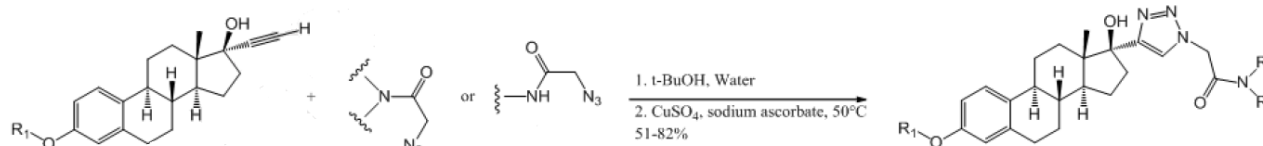
Синтез конъюгатов 17 $\alpha$ -алкинилэстрадиола.

## Схема 6.



Синтез 17 $\alpha$ -арилэстрадиолов.

## Схема 7.

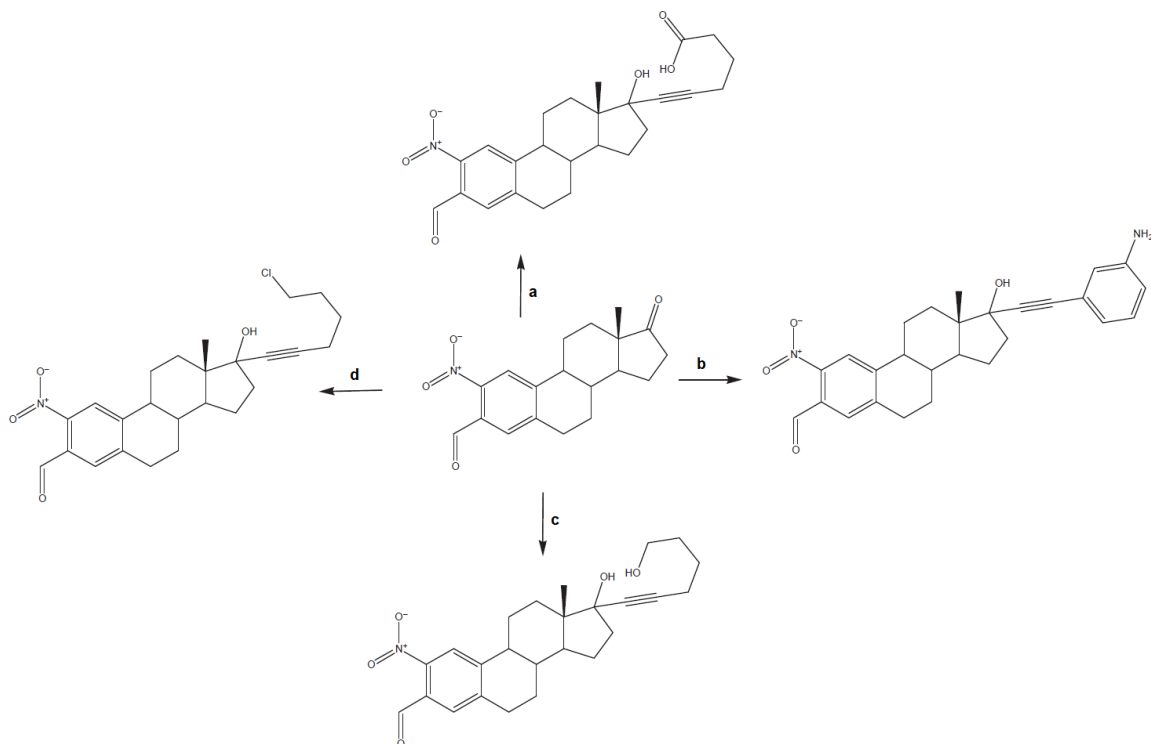


Синтез эстрадиол-1',2',3'-триазолов.

Примечательно, что при взаимодействии 16-оксимино-аналога метилового эфира эстраона с фениллитием образуется 17 $\alpha$ -фенильный продукт с выходом 70%, что не хуже указанных выше результатов для самого метилового эфира эстраона (схема 9) [57]. Использование магнийорганического соединения в аналогичном случае дает несколько худший, но приемлемый для подобного опыта результат 56% [58].

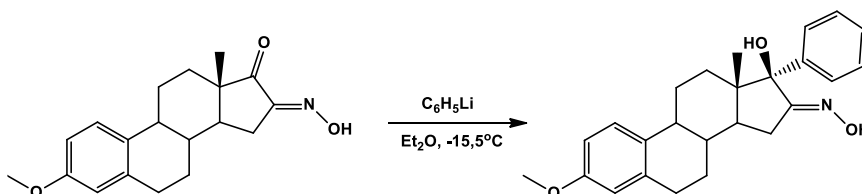


## Схема 8.



Реагенты и условия: EtONa, кипячение, (a) 5-гексиновая кислота, (b) 3-этиниланилин, (c) гекс-5-ин-1-ол, (d) 6-хлорогекс-1-ин.

## Схема 9.



Взаимодействие 16-оксимино-аналога метилового эфира эстрогена с фениллитием.

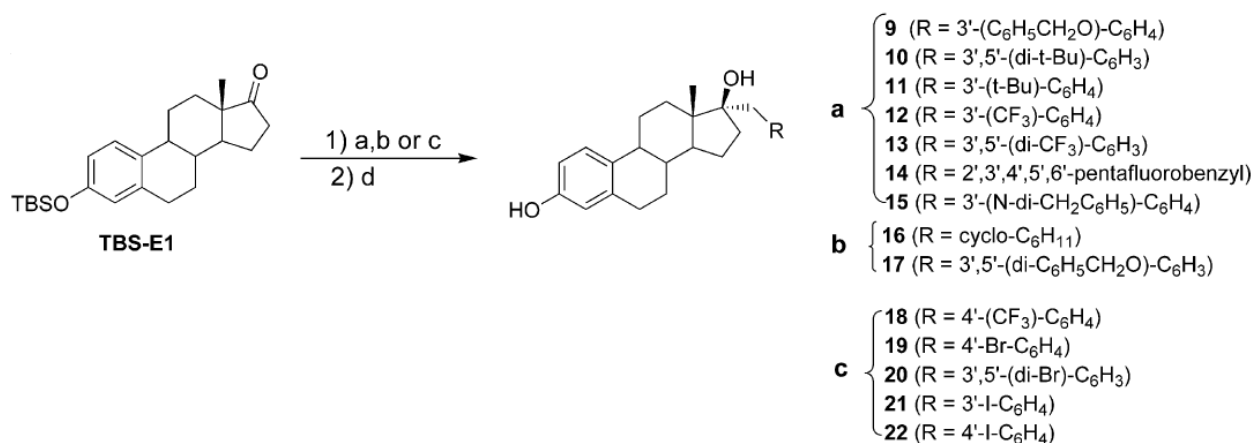
Большая серия  $17\alpha$ -замещенных бензильных производных эстрадиола – обратимых ингибиторов стероидной сульфатазы – получена с хорошими выходами классической реакцией Гриньяра [37,53]. В то же время для введения малореакционноспособных бензильных субстратов в положение 17 эстрогена (из-за трудности получения индивидуальных металлоорганических соединений) применяли реакцию Барбье с использованием солей ртути и самария [53] (схема 10). В этой же работе описан случай образования димерного стероидного продукта за счет протекания альдольной конденсации-дегидратации при попытке получения  $17\alpha$ -циклогексилметилзамещенного эстрадиола в классических

условиях реакции Гриньяра (или даже в присутствии популярных сейчас церийорганических реагентов) (схема 11).

Прочие первичные алкил- и аллиллитиевые и магниевые соединения используются весьма широко и с хорошими выходами.

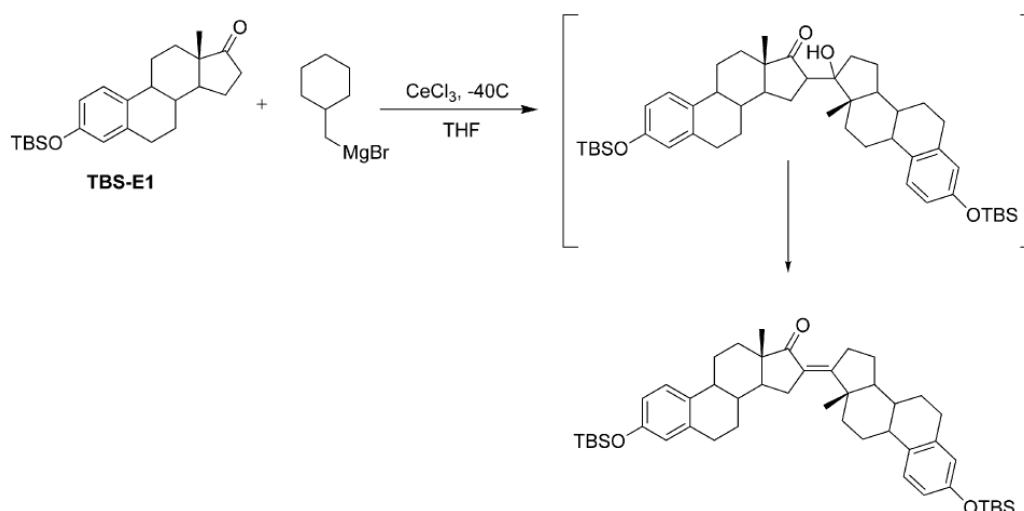
В кратком сообщении [59] представлены результаты реакции вторичных литийалкилов - изомеров бутиллития - (реакций третичных литийалкилов не описано) с метиловым эфиром эстрона при низких температурах в присутствии небольшого избытка хлорида церия: соответствующие 17-алкильные производные получены в выходами 80-90%.

### Схема 10.



Реагенты и условия: (a) Mg, RCH<sub>2</sub>Br, Et<sub>2</sub>O, ТГФ; (b) SmI<sub>2</sub>, RCH<sub>2</sub>Br, ТГФ;  
(c) Sm, HgCl<sub>2</sub>, RCH<sub>2</sub>Br, ТГФ.

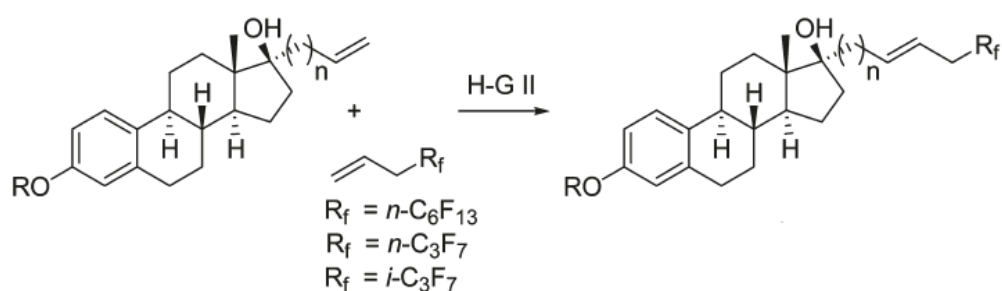
### Схема 11.



Образование димерного стероидного продукта при попытке проведения реакции Гриньяра эфира эстрона и циклогексилметилмагнийбромидом в присутствии CeCl<sub>3</sub>.

В качестве примера использования винил- и аллилмагнийбромидов можно привести работы [60,61], где вводимый алкеновый фрагмент используется далее для получения конъюгированных стероидов. Так, 17-перфторалкилэстрадиолы были синтезированы Ru-катализируемыми (катализаторы Граббса 2-го поколения) реакциями перекрестного метатезиса 17-аллил- или 17-винилэстрадиолов с перфторалкилпропенами (схема 12) [61].

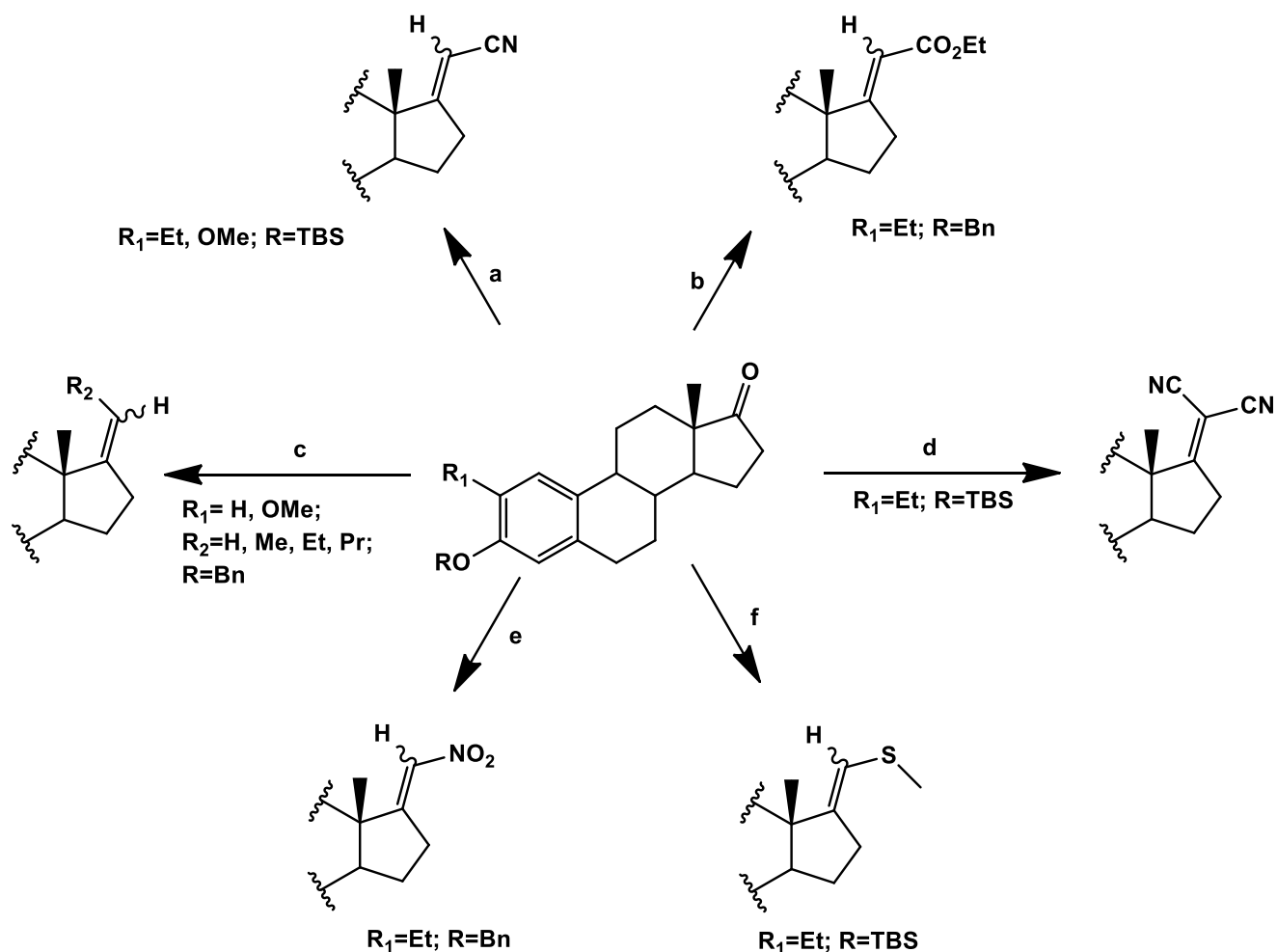
**Схема 12.**



Метатезис в синтезе 17 $\alpha$ -перфторалкилированных эстрадиолов.

Реакцией Виттига получены 17-метилено- и 17-этилиденостероиды, которые были использованы далее для построения разнообразных стероидов с ароматическим кольцом А и функционализированной боковой цепью при С-17 [62,63]. В работе [63] описаны синтезы 17-пропилиден- и бутилиден-2-метоксиэстратриенов с выходами 54 % и 79 %, соответственно. Метиленовый фрагмент с циано- или карбоксигруппами вводят в 17-положение 2-метокси- или 2-этилэстратриенов с помощью соответствующих диэтилфосфонатов – например, диэтилкарбэтоксиметилфосфоната и диэтилцианометилфосфоната [64,65]. *E*- и *Z*-17-цианометиленовые и дицианометиленовые эстратриены синтезированы с высокими выходами с использованием диэтилцианометилфосфоната (реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса) [65,66] и малонитрила в присутствии  $\beta$ -аланина [66]. Сернистый аналог – 17-метилвинилсульфид – получен действием на исходный 17-кетостероид диэтил(метилтиометил)фосфоната, а соответствующий нитроаналог – действием нитрометана в присутствии основания по реакции Анри (схема 13) [62].

## Схема 13.

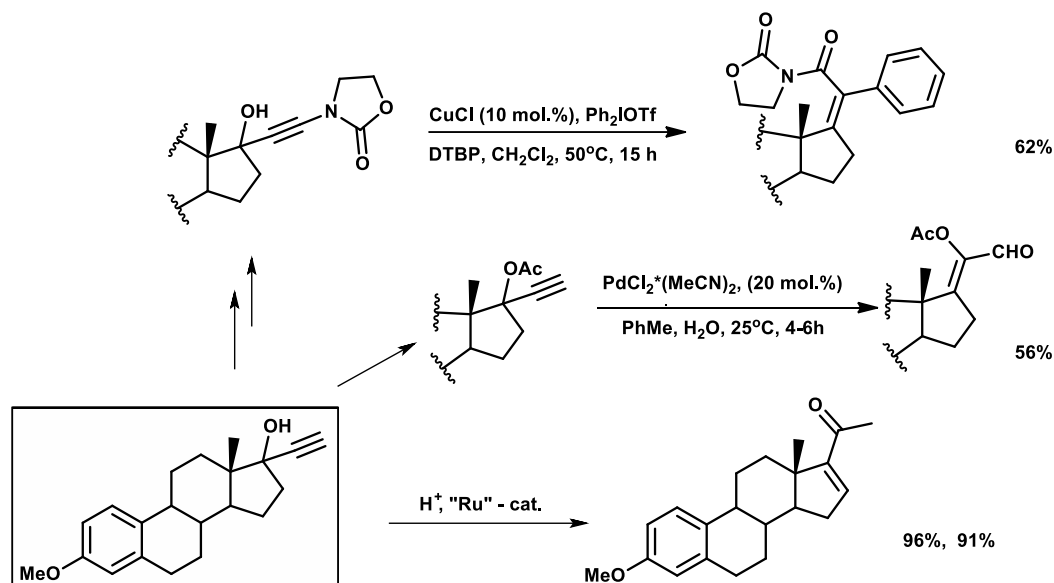


Реагенты и условия: (a)  $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ , NaH, ТГФ; (b)  $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ , NaH, ТГФ; (c) *t*-amyl-OK,  $R_2\text{-PPh}_3\text{Br}$ , бензол; (d)  $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ ,  $\beta$ -аланин, толуол; (e)  $\text{MeNO}_2$ ,  $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ ; (f)  $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{PPh}_3\text{Cl}$ , NaH, ТГФ.

### 1.1.2. Перегруппировки Рупе и Мейера-Шустера этинилэстрадиола

Третичные и вторичные ацетиленовые спирты в условиях кислотного катализа перегруппировываются в  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны и альдегиды (перегруппировка Мейера-Шустера, в случае третичных спиртов – перегруппировка Рупе). В стероидном ряду были разработаны каталитические системы, позволяющие модифицировать различные эстра-1,3,5(10)-триены, содержащие в 17-положении фрагмент пропаргилового спирта, в соответствующие  $\alpha,\beta$ -ненасыщенные кетоны (и альдегиды) [67-71] (схема 14).

## Схема 14.



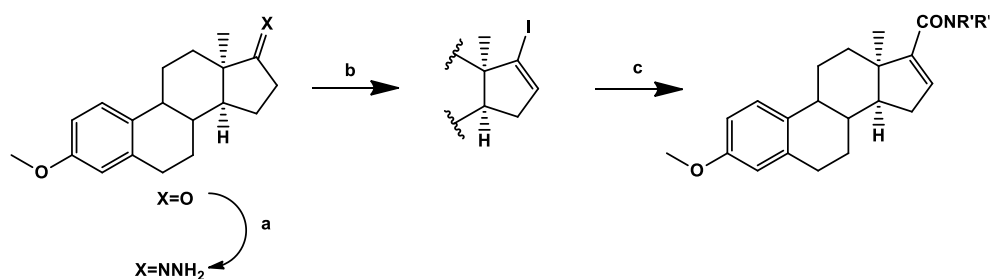
Перегруппировки Мейера-Шустера и Рупе на примере этинилэстрадиола.

Так, полученный из эстрона  $17\alpha$ -инамид при катализируемом однохлористой медью (CuCl) взаимодействии с трифлатом дифенилиодония и 2,6-дитретбутилпиридином с выходом 62% образовывал имидид в виде единственного геометрического изомера [67]. При использовании Ru(II)- или Re(I)-катализаторов из местранола получают метиловый эфир 19-норпрегна-1,3,5(10),16-тетраена практически с количественным выходом [68,70], Pd-катализатор применительно к ацетату местранола дает ненасыщенный альдегид [71]. В 2019 г. описан двухстадийный синтетический эквивалент этой перегруппировки, позволяющий превратить местранол в соответствующий  $\Delta^{16-17}$ -ацетилстероид с общим выходом 75% и без использования сложных катализаторов: на первой стадии проводится дегидратация 17-гидроксильной группы оксихлоридом фосфора в пиридине, после чего раствор полученного при этом  $\Delta^{16-17}$ -этинилстероида в муравьиной кислоте подвергают микроволновому облучению в закрытом сосуде при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2-х минут [72].

1.1.3. Модификация 17-положения эстра-1,3,5(10)-триенов методами металлокомплексного катализа: реакции  $\Delta^{16}$ -17-йодидов и 16-ен-17-оловых эфиров

Для каталитического кросс-сочетания наиболее распространенными субстратами являются  $\Delta^{16}$ -17-йодиды и трифлаты. Способы их получения, как правило, основаны на окислении 17-гидразонов стероидов йодом в присутствии основания (триэтиламин, тетраметилгуанидин) [73,74], либо на реакции 17-кетон (через енолы) с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты (сильноосновные пиридины, триэтиламин в качестве оснований) или с N,N-бис(трифторметансульфон)фенилимидом в присутствии гексаметилдисилазидов щелочных металлов [75,76,77]. Например, из 13-эпиэстраона получали 17-гидразон, который при последующей обработке йодом в присутствии тетраметилгуанидина давал  $\Delta^{16}$ -17-йодид с выходом 82%. Кросс-сочетание последнего с алкил/ариламинами или с метиловыми эфирами аминокислот в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и  $\text{PPh}_3$  в ДМФ в атмосфере CO приводит с выходами до 88% к серии 17-алкоксикарбонил- и 17-карбоксамидоприводных [73] (см. схему 15). В этих же условиях  $\Delta^{16}$ -17-йодид, полученный из метилового эфира эстраона, образует соответствующий амидотриазол [74] (схема 16).

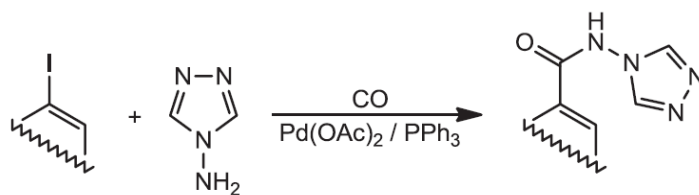
Схема 15.



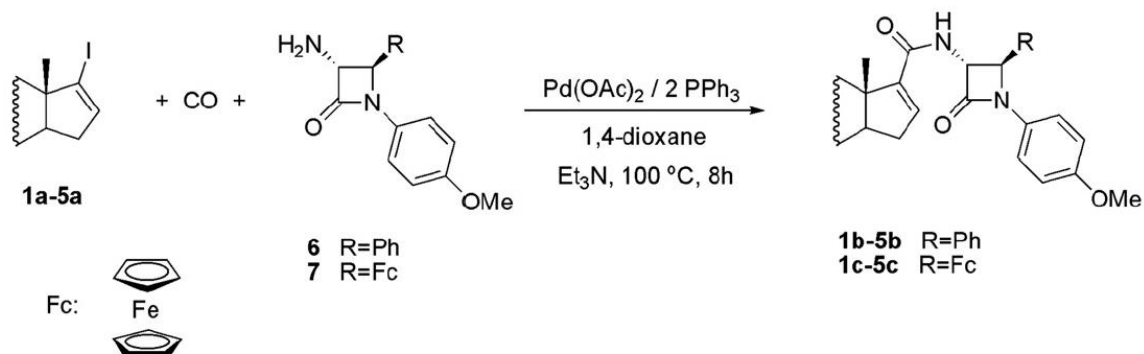
Реагенты и условия: (a)  $\text{N}_2\text{H}_4$ ,  $\text{BaO}$ ; (b)  $\text{I}_2$ , ТМГ; (c)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PPh}_3$ , CO,  $\text{R}'\text{R}''\text{NH}$ .

Описано также использование 3-амино-азетидин-2-онов как нуклеофилов в Pd-катализируемом карбонилировании  $\Delta^{16}$ -17-йодидов, приводящее к стероидным конъюгатам, содержащим фрагмент  $\beta$ -лактама [77] (схема 17).

## Схема 16.

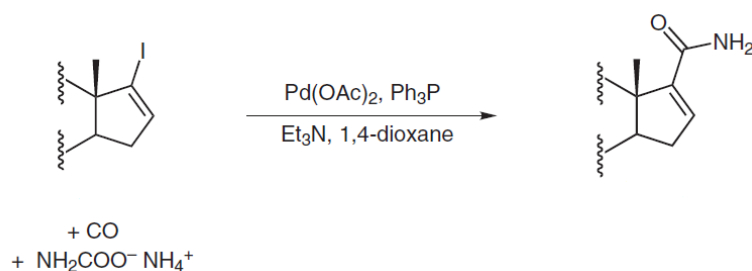


## Схема 17.



Показано, что карбамат аммония может эффективно использоваться в качестве синтона аммиака при катализируемом палладием аминокарбонилировании стероидных алкенилйодидов. Первичные амидные продукты образовывались с хорошими выходами при атмосферном давлении (более высокое давление несколько ускоряет реакцию) [78] (схема 18).

## Схема 18.

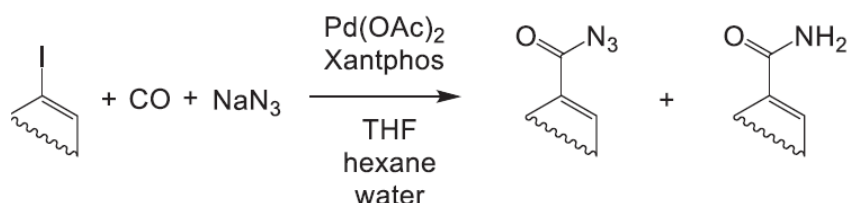


Аминокарбонилирование стероидных субстратов карбаматом аммония.

В одной из недавних работ представлен пример азидокарбонилирования эстратриенового  $\Delta^{16-17}$ -йодида [79]. При этом Pd(0)-катализатор генерировали из  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и дифосфинового лиганда Xantphos. Образование амида в смеси продуктов (при 10%-ной конверсии) наряду с первичным продуктом реакции азидом объясняется авторами присутствием в реакционной среде воды как

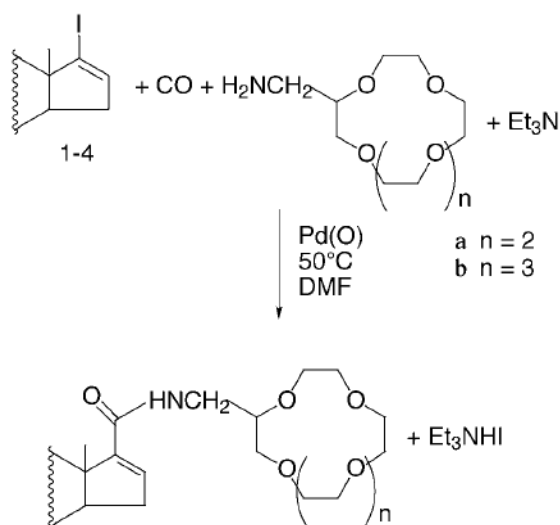
компоненты смеси растворителей. Использование карбамата аммония в этой реакции в стандартных условиях дает первичный амид как единственный продукт (схема 19).

**Схема 19.**



Аминокарбонилирование стероидных йодалкенов с использованием 2-(аминометил)-15-краун-5- или 18-краун-6-эфиров в реакции гомогенного каталитического карбонилирования приводит с высоким выходом (82-93%) к соответствующим 21-замещенным 19-норpregна-1,3,5(10),16-тетраенам [80] (схема 20).

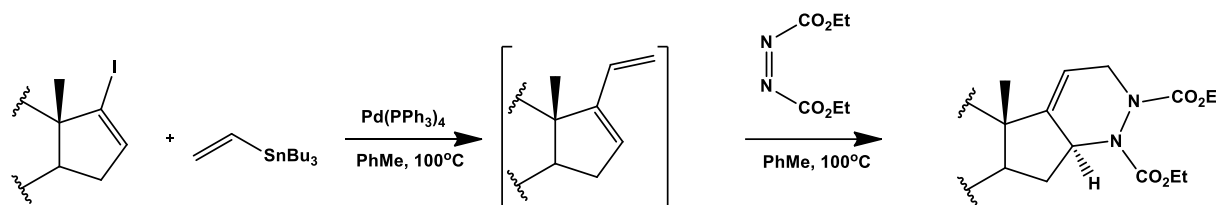
**Схема 20.**



В работе [81] для синтеза изомерных стероидных [16,17-*c*]тетрагидропиридазинов оригинально реализована «*One pot*» реакция кросс-сочетания, где полученное из  $\Delta^{16-17}$ -йодида и винилтрибутилстаннана винильное производное не выделяется, а сразу используется в [2+4] циклоприсоединении с диэтилазодикарбоксилатом (схема 21).

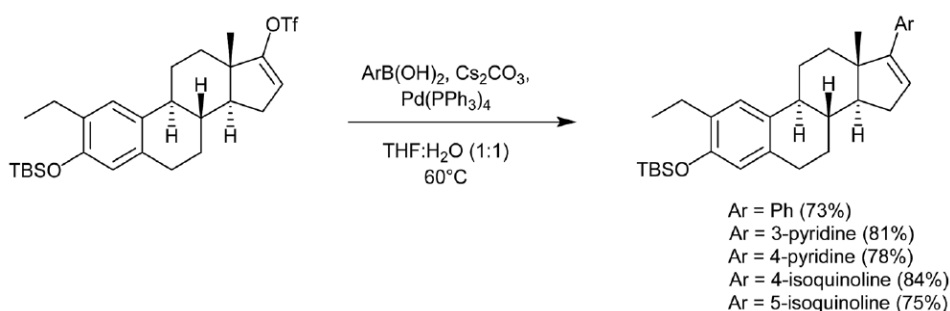


## Схема 21.



В схеме 22 представлен синтез серии 17-арилированных аналогов 2-замещенных эстрадиолов по реакции Сузуки-Мияуры  $\Delta^{16}$ -17-трифлатов с арилбороновыми кислотами [76,82].

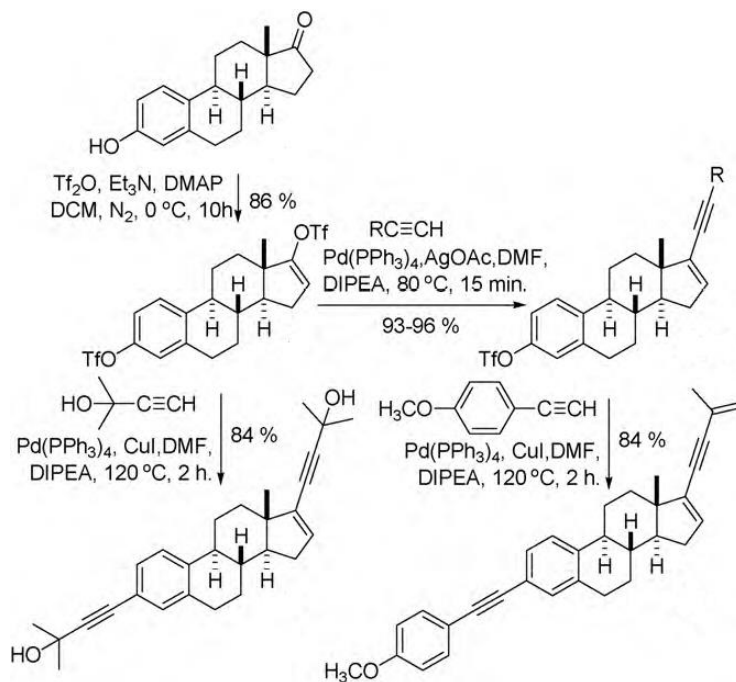
## Схема 22.



Сочетание стероидных 17-трифлатов и различных терминальных алкинов с помощью каталитической системы  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4/\text{AgOAc}$  в присутствии DIPEA позволяет получать  $\Delta^{16}$ -17-алкинильные стероиды с высокими выходами (86-97%) [83]. Более того, в этой статье приводится пример региоселективности реакции кросс-сочетания бис-трифлата эстрогена в зависимости от металла-сокатализатора. Так, показано, что йодистая медь приводит к обоюдному замещению трифлата на алкинильный остаток, тогда как ацетат серебра позволяет заместить винильный трифлат, оставляя арильный трифлат без изменений (схема 23). Там же приводится пример оптимизации синтеза самих  $\Delta^{16}$ -17-трифторметансульфонатов из метилового эфира эстрогена.

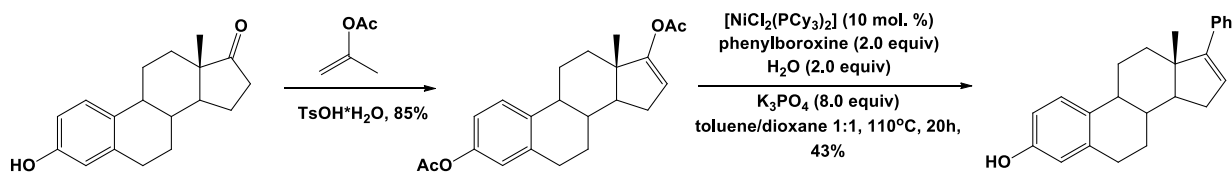
Для арилирования  $\Delta^{16}$ -17-ацетатов в реакции Сузуки-Мияуры использовались также никелевые катализаторы; реакция оказалась селективной только по алкенильному положению стероидного ядра, оставляя арильный фрагмент C-OAc нетронутым [84] (схема 24).

## Схема 23.



Пример селективности каталитической системы с ацетатом серебра в реакции Соногаширы на примере бис-трифторметансульфонового эфира эстрона.

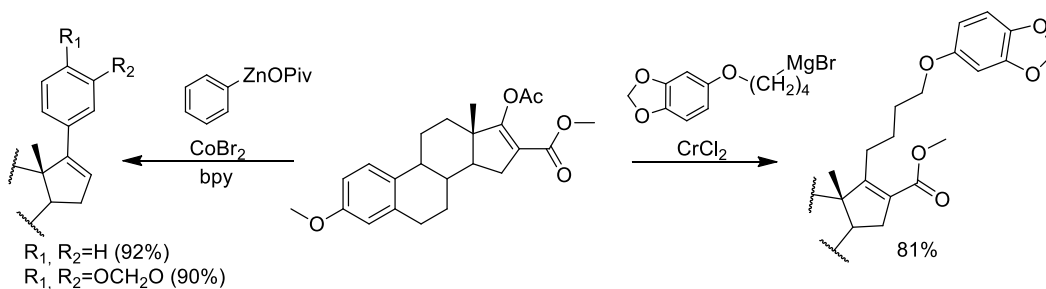
## Схема 24.



Синтез  $\Delta^{16-17}$ -ацетата эстрона и его использование в никель-катализируемой реакции Сузуки-Мияуры.

Описано также катализируемое комплексами кобальта(II) 17-ариллирование арилцинкпивалатами [85] и катализируемое комплексами хрома(II) 17-алкилирование реактивами Гриньяра [86]  $\Delta^{16-16}$ -карбометокси-17-ацетатов, полученных из продукта конденсации Кляйзена метилового эфира эстрона и диметилкарбоната (схема 25).

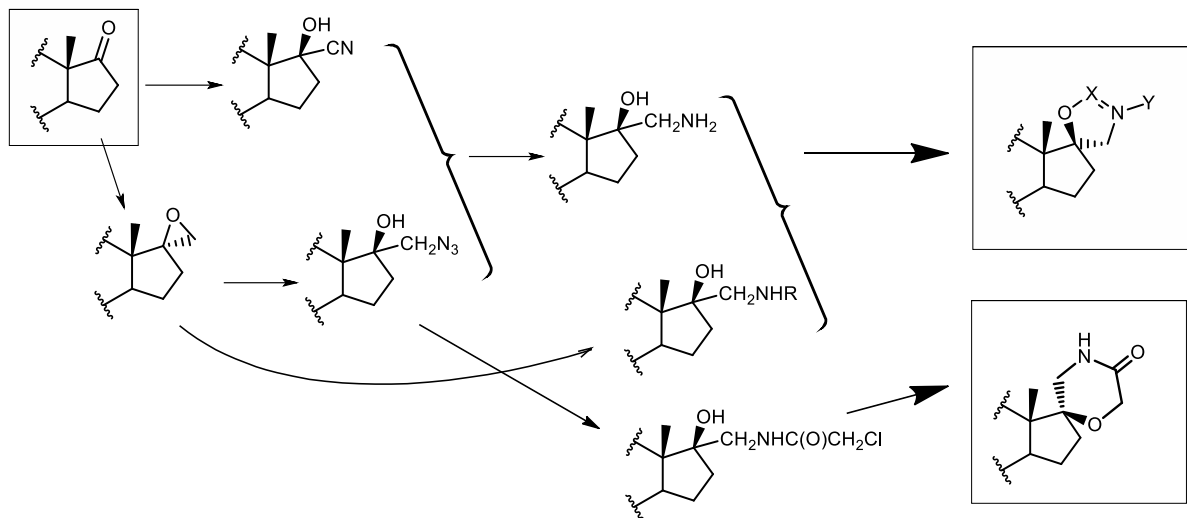
## Схема 25.



### 1.1.4. 17-Спироэстраны

Один из наиболее распространенных способов получения 17-спиро-гетеропроизводных эстранов основан на раскрытии 17-спирооксианового фрагмента молекулы эстрана с образованием 17 $\alpha$ -замещенного эстрадиола. При этом методика синтеза исходного оксирана из эфиров эстрана за 40 лет практически не изменилась и представляет собой метилирование карбонильных соединений илидами серы по классической реакции Кори-Чайковского [87,88]. Требуемый 17-гидрокси-17-аминометильный фрагмент в молекуле стероида может быть получен путем нуклеофильного раскрытия 17-эпоксида аминами [89] или азидом с последующим восстановлением [87]. Этот же фрагмент может быть получен восстановлением 17-циангидрина [90] (схема 26).

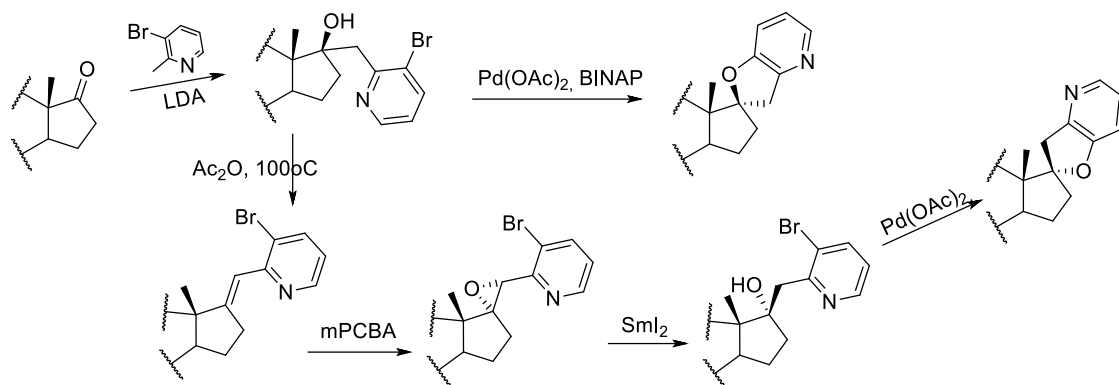
**Схема 26.**



Стратегии синтеза 17-спиро-оксазино- и –оксазолостероидов [90].

Поскольку образование 17-оксиранов в ряду стероидов с природной 13 $\beta$ -конфигурацией происходит с высокой стереоселективностью, для синтеза 17-эпимерных продуктов используются обходные пути, позволяющие обратить конфигурацию 17-центра. Наглядным примером синтеза набора эпимерных спирогетероциклов является работа [91,92] (схема 27).

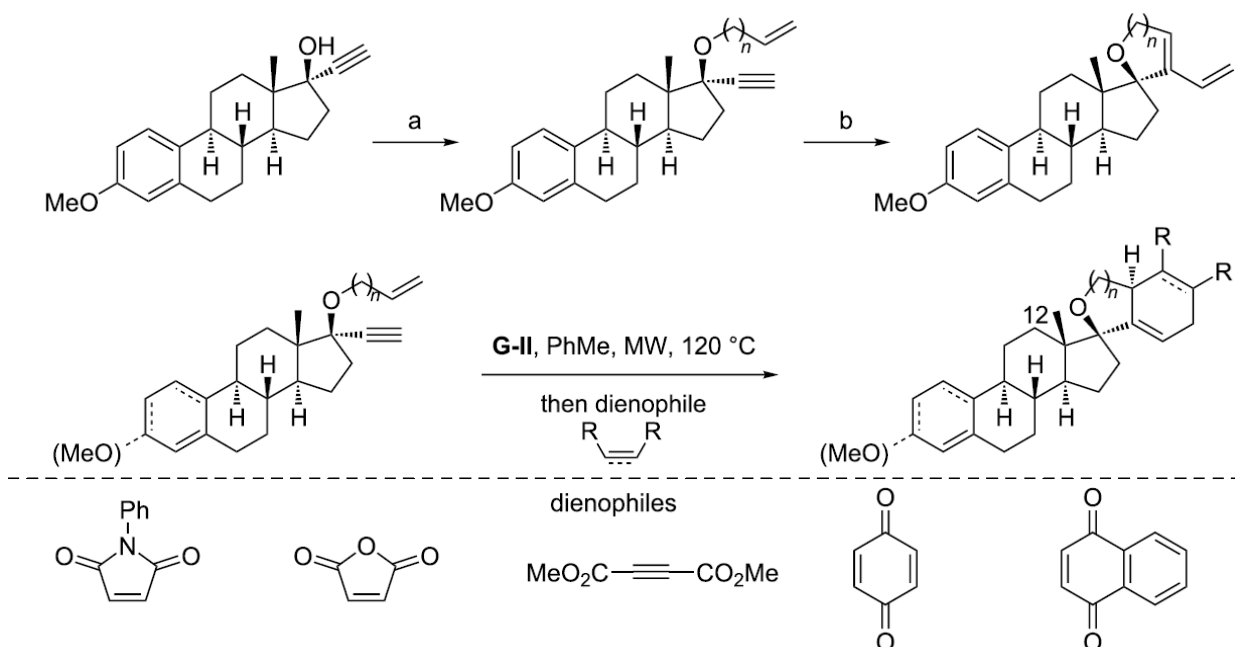
## Схема 27.



Синтез эпимерных 17-спирофурапиридинов.

Еще один оригинальный синтез серии 17-спироциклических производных эстрана, исходя из коммерчески доступного местранола, опубликован 2 года назад [93]. Этерификация местранола терминальными непредельными спиртами и последующий метатезис (катализатор Граббса II) позволили получить с приемлемым выходом 17-спиростероиды, содержащие 1,3-диеновый фрагмент. Последующей реакцией Дильса-Альдера этого фрагмента с различными диенофилами получены полициклические 17-спиростероиды (схема 28).

## Схема 28.



Синтез и использование полученного из местранола 17-спиростероида в реакции Дильса-Альдера. Реагенты и условия: (а)  $\text{NaNH}$ , аллилбромид, ДМФА, 25 °С, 66%; (б) катализатор Граббса II, толуол, MW, 120 °С, 70%; (с) фенилмалеимид, MW, 150 °С, 83%.

Синтез серии эстрановых 17-спиро- $\gamma$ - и  $\delta$ -лактонов (ингибиторов 17 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы) в несколько стадий из соответствующих 17-замещенных эстрадиолов описан в работе [94].

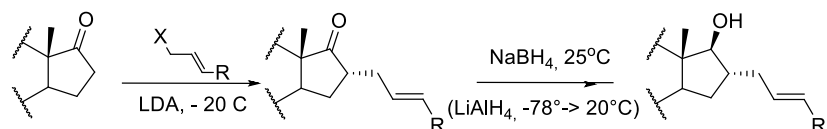
## 1.2. Замещение в положении 16

16-Замещенные эстроны являются ценными биологически активными стероидами, а также промежуточными продуктами в синтезе ингибиторов 17 $\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD) [95,96] или стероидных конъюгатов, напр. [97-99].

### 1.2.1. $\alpha$ -Алкилирование 17-кетонов

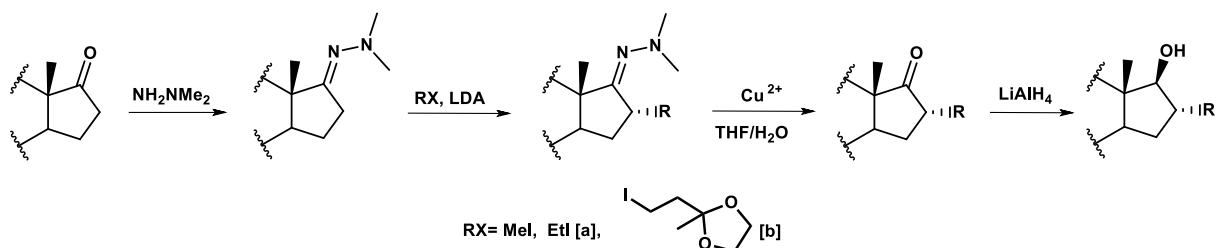
Прямое алкилирование 16-положения эстронов алкилгалогенидами в присутствии оснований, как правило, протекает с образованием смеси 16 $\alpha$ - и 16 $\beta$ -эпимеров, а также в некоторых случаях и продуктов двойного замещения, причем реакция характеризуется не слишком высокими выходами. Её использование ограничено взаимодействием 17-кетостероидов с аллил-, пропаргил- и бензилгалогенидами [97,100-104] (схема 29), либо с эфирами  $\alpha$ -бром- или йодкарбоновых кислот [105], приводящее в некоторых случаях к 16 $\alpha$ -изомерам с выходами от умеренных до хороших и приемлемой диастереомерной чистотой. Следует отметить, что для сохранения  $\alpha$ -конфигурации в целевых продуктах желательно подбирать условия проведения синтеза так, чтобы минимизировать эпимеризацию за счет енолизации промежуточного 16 $\alpha$ -замещенного кетона. Так, реакция 3-силилового эфира эстрона с 4-бромкротонатом в присутствии 0.95 экв. диизопропиламида лития (LDA) приводит к индивидуальному 16 $\alpha$ -продукту с выходом 70%, в то время как двукратный избыток LDA приводит к смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпимеров в соотношении 5:1 [104]. В подавляющем большинстве случаев 16-алкилированный кетон быстро, при пониженных температурах, восстанавливают в 17 $\beta$ -спирт. Такое восстановление происходит стереоселективно вне зависимости от конфигурации 16-го центра [100-105].

## Схема 29.



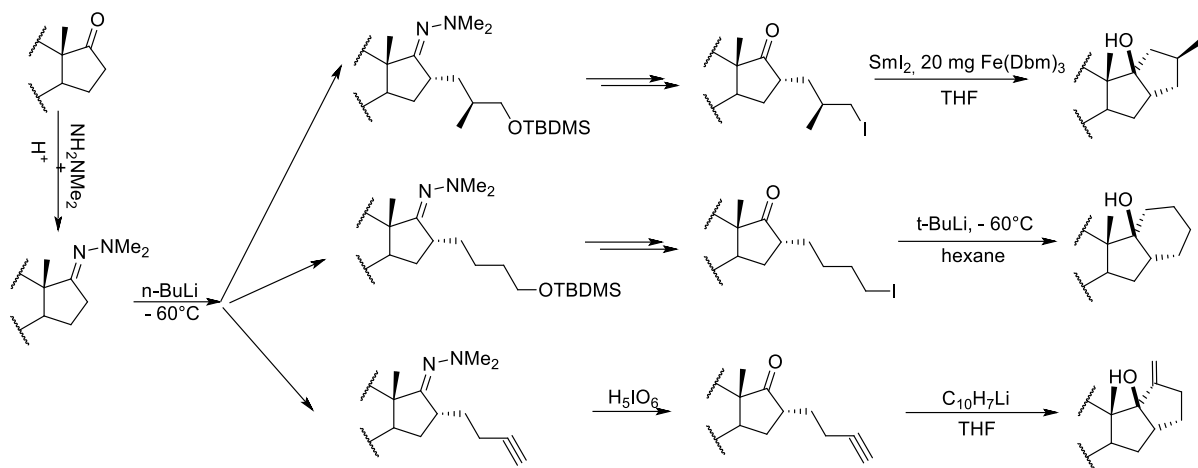
Для менее активных алифатических алкилирующих агентов описана схема 16-алкилирования в присутствии сильных оснований промежуточного гидразона 17-кетостероидов с их последующим разложением [100,106] (схема 30).

## Схема 30.



Подобные варианты 16 $\alpha$ -алкилирования с использованием *n*-бутиллития в качестве основания приведены в патентах [106,107] в качестве промежуточной стадии получения пентациклических стероидов, содержащих 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -пятичленные и шестичленные карбоциклы (схема 31).

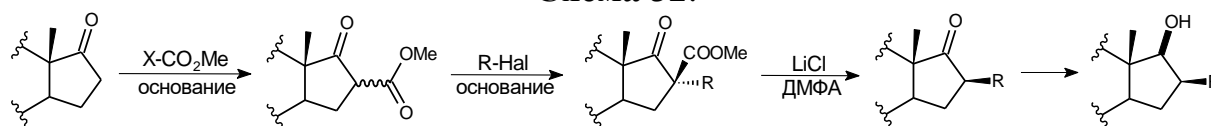
## Схема 31.



Методы синтеза 16 $\beta$ -замещенных эстренов заключаются в алкоксикарбонилировании исходных 17-кетонов по реакции Кляйзена с последующим кислотным расщеплением образовавшихся 1,3-дикетоэфиров с получением смеси с преобладанием 16 $\beta$ -эпимера. В качестве алкоксикарбонилирующего агента используется в большинстве случаев

диметилкарбонат [98,99,108,109]. Реакция проводится при кипячении компонентов в ТГФ в присутствии в качестве основания гидроксида калия, а с цианометилкарбонатом [100] - в присутствии диизопропиламида лития (LDA) или гидроксида калия. Алкилирование проводится алкилиодидами или активированными алкилбромидомидами под действием оснований – гидроксида калия [100], LDA или карбоната цезия [99] как в органических растворителях, так и в условиях межфазного катализа [98,108,109]. Декарбонилирование во всех описанных случаях осуществляется кипячением в системе хлорид лития – диметилформамид – вода (схема 32).

**Схема 32.**



16-Алкоксикарбонилирование для получения 16β-замещенных эстранов.

В литературе описаны примеры дальнейших трансформаций полученных 16β-замещенных эстранов в биоактивные комплексы с платиной [98], гибриды с доксорубицином [99], гелданамицином [101], витамином D<sub>3</sub> [109], артемизинином [25] и пр.

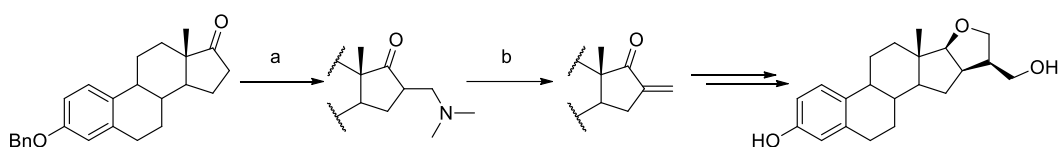
Интересным примером введения 16-арильных заместителей является катализируемое Pd-комплексами α-арилрование енола метилового эфира эстрона или 17-оксиминозамещенного эстрона арилгалогенидами [110-112].

### *1.2.2. Синтез 16-«илиденовых» производных и 16-алкоксикарбонильных соединений*

В синтезе 16-карбопроизводных эстранов широко применяется альдольно-кетоновая конденсация (вариант Кляйзена-Шмидта) и конденсация Кляйзена, в которой 17-кетостероид является метиленовой компонентой. Так, например, взаимодействием 3-О-ацетилэстрона и параформальдегида в изоамиловом спирте гидрохлоридом диметиламина с выходом 51% получен 3-О-ацетил-16-метиленоэстрон, а из эстрона и изомасляного альдегида в присутствии LDA в ТГФ - 16-изобутилиденоэстрон с выходом 79% [113].

В работе [114] в схеме синтеза 17,16-фуранового производного эстрона описан альтернативный вариант, где ключевой 16-метиленостероид был получен в две стадии из бензилового эфира эстрона и тетраметилдиаминометана в присутствии ацетилхлорида с последующим расщеплением промежуточного основания Манниха в кипящем  $\text{Ac}_2\text{O}$  с общим выходом 70% (схема 33).

**Схема 33.**

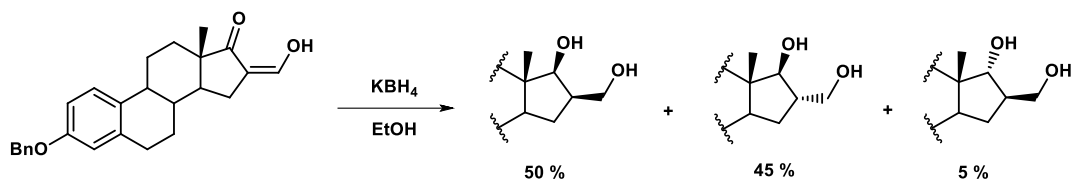


Реагенты и условия: (а) тетраметилдиаминометан;  $\text{AcCl}$ , ацетонитрил,  $80\text{ }^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $t^\circ$ .

16-Бензилиден замещенные эстраны получают реакцией альдольно-кетоновой конденсации при кипячении смеси эстрона и соответствующего бензальдегида в этаноле с гидроксидом калия или натрия в течение нескольких часов; типичные выходы составляют 65% - 93% [95,113,115,116]. Аналогично с выходом 90% был получен 16-(3-пиридин-3-ил)метиленэстрон [113]. В работе [117] описан синтез 16-бензилиденов в этиленгликоле, с использованием в качестве основания *n*-бутил-тетраметилгуанидина. Представлены методы синтеза таких соединений, в том числе и эимерного ряда с  $13\alpha$ -конфигурацией, исходя из 16-метилен-17-кетостероидов [118] или из их трифлатов (трифлаты гидрокси-таутомерных форм 16-формилэстрона) [119,120] с использованием палладиевых металлокомплексных катализаторов. Восстановление и каталитическое гидрирование полученных стероидов дают, соответственно, соединения с  $17\beta$ - и  $16\beta$ -конфигурациями [95,115,116]. 16-Бензилиденостероиды последовательным восстановлением 17-кетогруппы и гидрированием бензилиденной двойной связи превращают в биологически активные  $16\beta$ -бензилстероиды [95], что позволяет предотвратить эимеризацию промежуточных кетонов и необходимость хроматографического разделения  $16\alpha$ - и  $16\beta$ -эимеров. Следует отметить, что в работах [21,121] упоминается обнаружение в смеси продуктов *при* восстановлении 3-О-бензилового эфира 16-гидроксиметиленэстрона (16-формилэстрона) с помощью  $\text{KBH}_4$  в  $\text{EtOH}$ , помимо  $16\alpha$ - и  $16\beta$ -эимеров, также и эимерного  $17\alpha$ -спирта (схема 34).

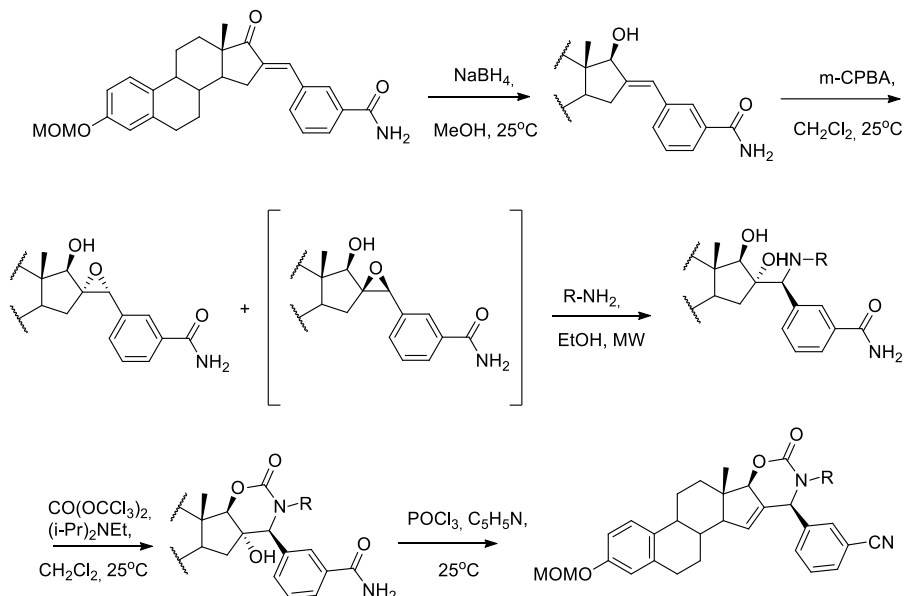


## Схема 34.



Как уже было упомянуто, 16-бензилиденновые эстраны используются для синтеза сложных гетеро- и полигетероциклических структур со стероидным фрагментом [96,115,122-126]. В качестве одного из примеров химических превращений бензилиденов на Схеме 35 представлен синтез производных эстрадиола с 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -оксазиновым циклом – ингибиторов 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы [96].

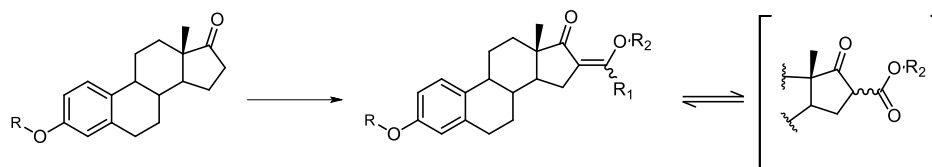
## Схема 35.



Синтез 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -оксазиновых производных эстрадиола.

Для введения кетонowego или сложноэфирного фрагмента в 16-боковую цепь эстранов использовалась конденсация Кляйзена. В литературе описано большое количество примеров таких конденсаций тетрагидропиранильного [108], бензильного [21,98,100,105,109,113,127] или третбутилдиметилсилилового [127] эфиров эстрона с HCOOEt, MeCOOEt, CF<sub>3</sub>COOEt, NCCOOMe, (COOEt)<sub>2</sub>, CO(OMe)<sub>2</sub> и Pyr-3-COOEt в присутствии MeONa, NaH, t-BuOK или LDA с высоким выходами соответствующих продуктов (схема 36).

## Схема 36.



Реагенты и условия:  $R^1 = \text{H, Me, CF}_3, \text{OH}$ ;  $R^2 = \text{H, HCOOEt, MeCOOEt, Pyr-3-COOEt, NCCOOEt, (COOEt)}_2, \text{CO(OMe)}_2$

Получаемые конденсацией Кляйзена 16-замещенные производные эстрона, содержащие 1,3-дикетонный фрагмент, использовались как промежуточные соединения в синтезе 16 $\beta$ -алкилстероидов, для построения сопряженных со стероидным ядром гетероциклов, а также других синтезов [21,98,100,105,108,109,127]. Например, на Рис. 2 представлен 16-спироциклобутен, полученный из 16-трифторацетилэстрона в виде смеси диастереомеров (9:1) реакцией с диэтиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты [128].

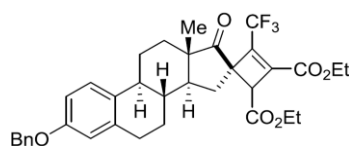
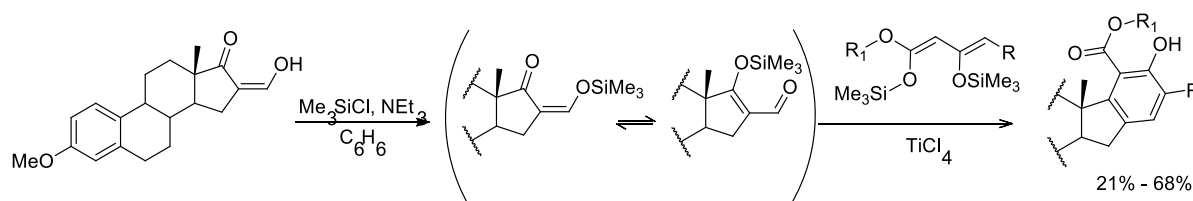


Рис. 2. Продукт реакции 16-трифторацетилэстрона с ацетилендикарбоксилатом.

Еще одним интересным примером является реакция силилового эфира 16-гидроксиметиленэстрона (16-формилэстрона) с 1,3-бис(триметилсилокси)бута-1,3-диенами (представляющими собой эквиваленты 1,3-дикарбонильных дианионов), приводящая с высокой региоселективностью к стероидам с дополнительным ароматическим кольцом D' [129] (схема 37).

## Схема 37.



Циклоконденсация силилового эфира 16-гидроксиметиленэстрона с 1,3-бис(триметилсилокси)бута-1,3-диенами.

### 1.2.3. Другие методы

Помимо вышеописанных общих подходов к модификации кольца D эстроновых стероидов в литературе известно много и других различных реакций модификации 16-го положения. Вот некоторые примеры.

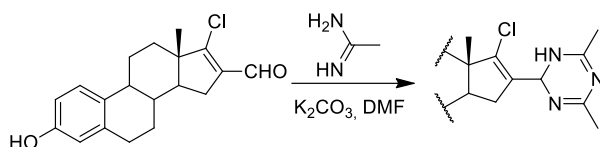
Описано превращение бензилового эфира эстрона под действием изоамилнитрита и *t*-BuOK в *t*-BuOH в 17-кето-16-оксим с выходом 89% [130,131,132], который далее при действии  $TiCl_3$  приводил к 16-кето-17 $\beta$ -гидроксистероиду с выходом 68% [132].

В работе [133] представлена фотоиндуцированная перегруппировка винилтозилатов в  $\beta$ -кетосульфоны, где, в частности, приведен пример изомеризации 17-тозилата метилового эфира эстрона (енольной формы) в метиловый эфир 16-(4-толуолсульфонил)эстрона под действием света в присутствии 5 мол.% 9-флуоренона при комнатной температуре (выход 67%). Интересный пример аллильного окисления 17-метиленового производного эстрона системой  $SeO_2$ -третбутилгидропероксид, приводящего к 16 $\alpha$ -спирту, приведен в работах [134,135].

Описан способ 16 $\beta$ -амидирования 3-бензилового эфира эстрадиола при действии на него трихлорацетонитрила и *N*-иодсукцинимиды, образующийся при этом оксазолин не отличается высокой стабильностью и может быть гидролизован до 16 $\beta$ -аминоэстрадиола [136]. В аналогичной схеме получения 16-иодидов продукт взаимодействия 3-силилового эфира эстрадиола с трихлорацетонитрилом подвергали воздействию 3-кратного избытка (диацетоксиод)бензола и иодида натрия на свету. В этих условиях с выходом 90% получена смесь 16 $\beta$ -моно- и диiodидов в соотношении 1:1; в отсутствие иодида натрия выделяли 16-моноiodстероид [137].

В работе [138] описана реакция 17-хлор-16-формилэстра-1,3,5(10),16-тетраен-3-ола с гидрохлоридом ацетамида и  $K_2CO_3$  в ДМФА, приводящая к 16-дигидротриазин-замещенному стероиду с выходом 32% (схема 38).

## Схема 38.



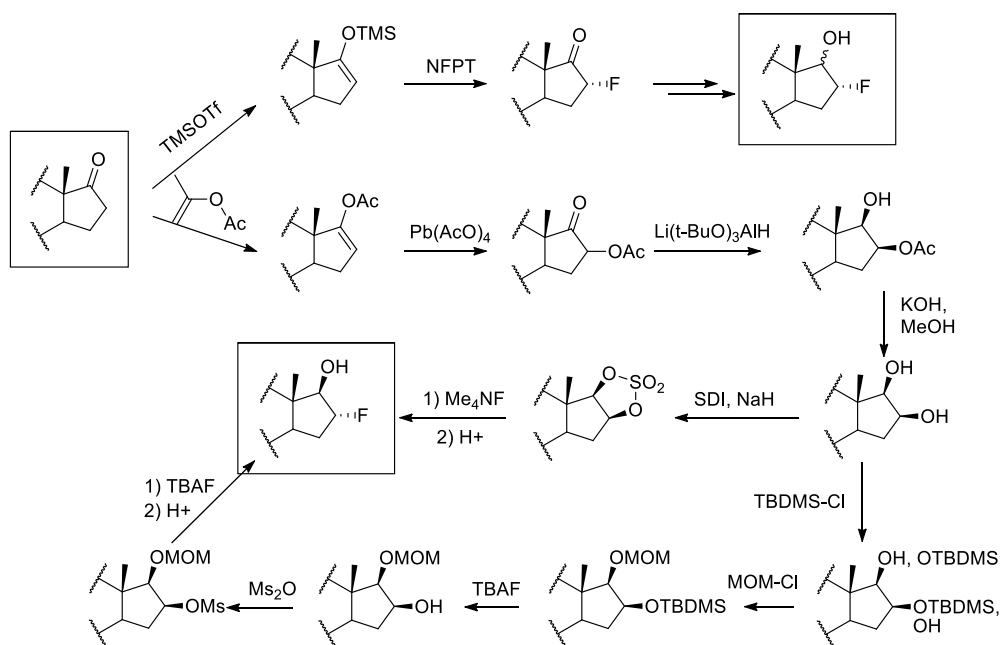
Авторами [139] разработан новый мягкий метод одностадийного синтеза  $\alpha$ -карбонилселеноцианатов путем окислительного селеноцианирования стероидов. В частности, метиловый эфир 16-селеноцианоэстраона был получен с выходом 48.5% в виде смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -эпимеров при использовании  $\text{NaNO}_2/10\%$  водн.  $\text{HCl}$  в качестве окислительной системы и  $\text{KSeCN}$  в качестве селеноцианирующего реагента (схема 39).

## Схема 39



Для целей диагностики в онкологии зачастую требуется использование радиоактивно меченых соединений, максимально имитирующих эндогенные биологически активные вещества. Одними из таких соединений являются  $^{18}\text{F}$ -замещенные эстрогены. На схеме 40 представлены несколько подходов к их синтезу [24,140,141].

## Схема 40.



Подходы к синтезу  $16\alpha$ - $^{18}\text{F}$ -замещенных эстрадиолов.

### 1.3.Замещение в положении 15

15-Замещенные стероиды получают реакцией Михаэля сопряженного  $\Delta^{15}$ -17-кетостероида с различными нуклеофилами – аллилмагнийгалогенидами, азидами, цианидами,  $\beta$ -дикетосоединениями, пропаргиловыми спиртами [142,143,144]. Кроме реактивов Гриньяра для получения 15-метилпроизводных описано использование триметилалюминия [145].

Для синтеза исходного  $\Delta^{15}$ -17-кетона используются традиционные схемы бромирования-дегидробромирования 17-кеталей производных эстрона [146,147]. В работе [145] описана еще одна схема - окисление 17-силилового эфира енола эстрона ацетатом палладия (II) (схема 41).

Схема 41.

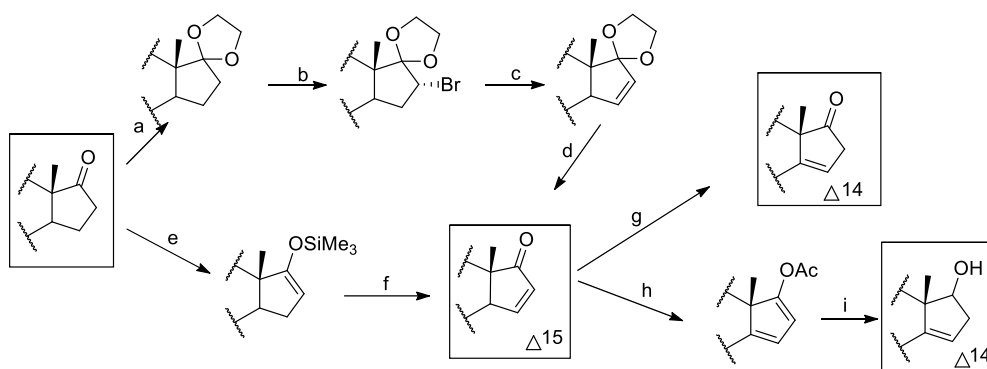


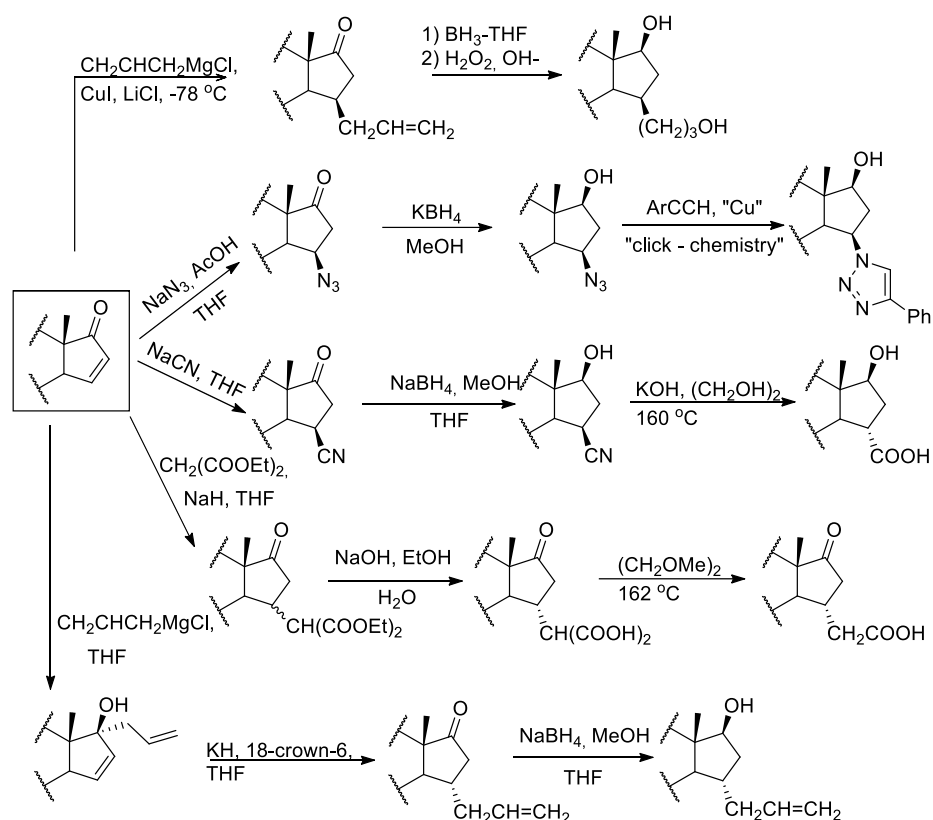
Схема синтеза  $\Delta^{15}$ - и  $\Delta^{14}$ -стероидов. Реагенты и условия: а) этиленгликоль,  $\text{Ru} \times \text{HCl}$ , толуол или этиленгликоль,  $\text{HC}(\text{OEt})_3$ ,  $\text{TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; б)  $\text{PhNMe}_3\text{Br}_3$ , ТГФ; в) *t*-BuOK, бензол либо *t*-BuOK, ксилол; д)  $\text{TsOH}$ , ацетон/вода, 25 °С; е) LDA,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , ТГФ; ф)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , ацетонитрил, дихлорметан; г)  $\text{TsOH}$ , бензол, кипяч.; г) изопропенилацетат,  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{TsOH}$ ; и)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH, вода, ТГФ.

Получаемые по реакции Михаэля кинетически контролируемые 15-замещенные эстраны имеют 15 $\beta$ -конфигурацию, но могут претерпевать изомеризацию в более стабильные 15 $\alpha$ -эпимеры, как представлено в [142,144]. Также описана изомеризация  $\Delta^{15}$ -17 $\alpha$ -аллил-17 $\beta$ -гидроксистероидов в 15 $\alpha$ -аллил-17-кетостероиды под действием сильных оснований [142].

На схеме 42 представлены примеры получения различных 15-замещенных производных эстрона и эстрадиола, из которых дальнейшими модификациями получают более сложные стероидные структуры, обладающие цитотоксическим

эффектом и другими типами биологической активности, а также 15-замещенные BODIPY-эстрон-конъюгаты [143,148,149].

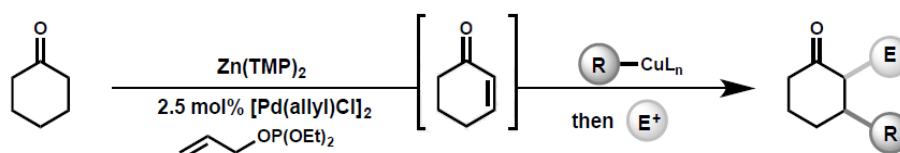
### Схема 42.



Синтез 15-замещенных стероидов с использованием реакции Михаэля и изомеризации  $\Delta^{15}$ -17 $\alpha$ -аллил-17 $\beta$ -гидроксиэстрадиола.

Недавно предложено использовать реакции  $\alpha,\beta$ -окисления насыщенных циклических кетонов каталитической системой на основе комплексов цинка и палладия с последующим сопряженным 1,4-присоединением алкил-, винил- и арил(гетероарил)-купратов «*one pot*» [150] (схема 43). При этом оказывается доступно получение не только  $\beta$ -замещенных кетонов (основной «открывающий» процесс нуклеофильного присоединения по Михаэлю), но и введение заместителя в  $\alpha$ -положение кетона («закрывающая» электрофильная стадия присоединения по Михаэлю).

### Схема 43.



Данный подход проиллюстрирован, среди прочего, на примере эстрона. Так, с выходами более 50% получены различные  $15\beta$ -гетероарил-, этил-, циклопентил- и функционализированные алкил-замещенные производные эстрона (рис. 3) [150].

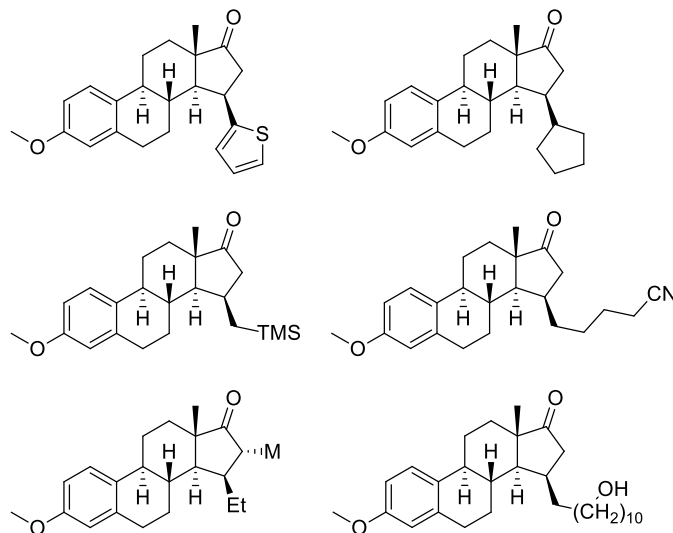
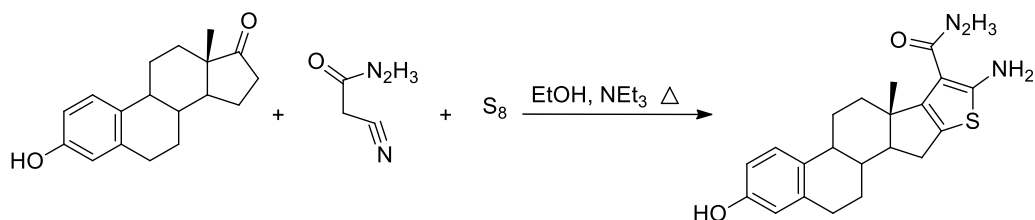


Рис. 3

#### 1.4. Реакции, затрагивающие одновременно несколько положений в кольце D

Среди реакций, вносящих одновременные изменения сразу в нескольких положениях кольца D, наибольшее распространение в последние десятилетия получила реакция Вильсмейера-Хаака, имеющая большое прикладное значение для синтеза со стероидным ядром гетероциклов. Более редкими примерами модификаций, также затрагивающими 16 и 17 положения стероидной молекулы, являются реакции циклоприсоединения. Несколько выбивается из этого ряда реакция Гевальда, где стероид используется в качестве кетонного компонента, и которую, если рассматривать ее механизм, можно отнести скорее к реакциям активированных 17-алкилиденостероидов. Один единственный ее пример внесен в данный раздел с учетом «одностадийности» и определенного родства с реакцией Вильсмейера-Хаака, в том числе направленности на синтез стероидных гетероциклических соединений [151].

## Схема 44.

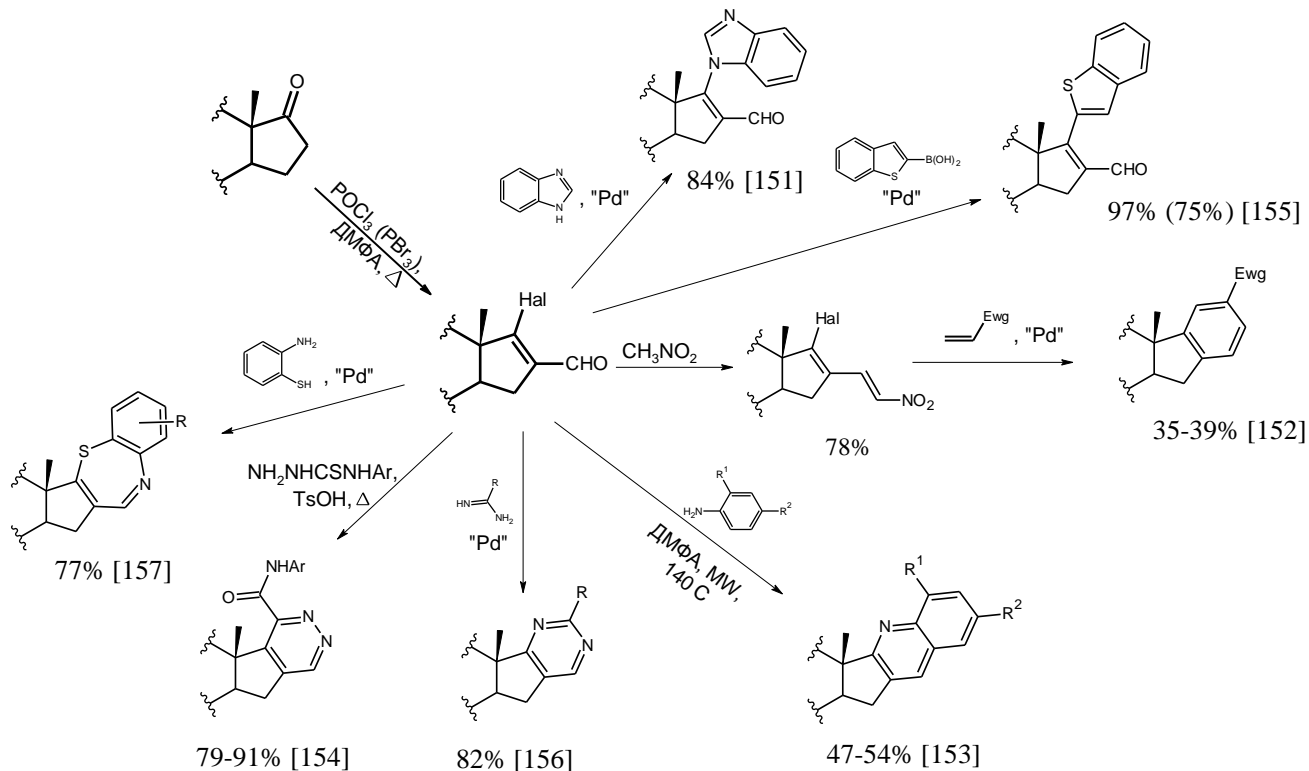


Эстрон в качестве карбонильного компонента в реакции Гевальда.

## 1.4.1. Реакция Вильсмейера-Хаака

Реакция Вильсмейера-Хаака эстрона или его метилового эфира проходит в своем классическом варианте с хорошими выходами (60% – 80%) и используется для получения 16,17-замещенных стероидов [152,153] либо стероидов, содержащих 16,17-гетероцикл, как «классическими» методами [154,155,156], так и с использованием палладиевых катализаторов [157,158,159]. При этом используются как 17-бром, так и 17-хлорзамещенные стероиды.

## Схема 45.

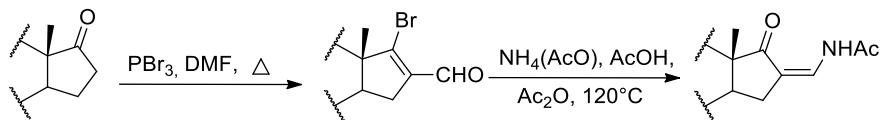


Приложения реакции Вильсмейера-Хаака для получения модифицированных стероидов.



$\Delta^{16-17}$ -Бром-16-карбальдегид при кипячении с ацетатом аммония, уксусной кислотой и уксусным ангидридом с выходом до 83% дает 17-кето-16-метилендиацетамид (схема 46) [160].

**Схема 46.**

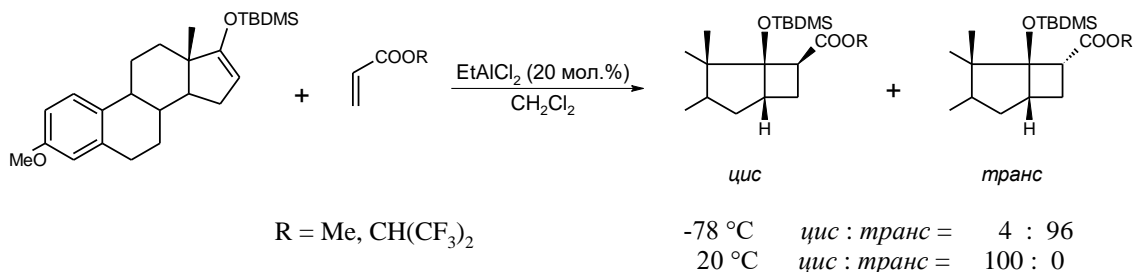


Синтез 17-кето-16-метилендиацетамида.

#### 1.4.2. Реакции циклоприсоединения

В этом разделе описываются случаи одностадийного формирования 16,17-сопряженных карбо- или гетероциклов. Авторы [161,162] описывают необычные продукты присоединения акрилатов к силиловым эфирам енолятов 17-кетостероидов в присутствии этилалюминийхлорида. Вместо ожидаемого алкилирования положения 16 происходит формирование изомерных циклобутанов, чья структура сильно зависит от условий реакции (схема 47).

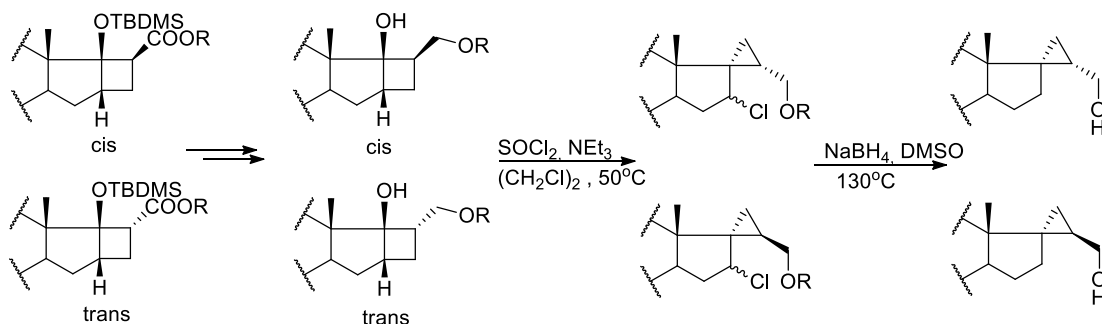
**Схема 47.**



$\text{EtAlCl}_2$ -катализируемое [2+2]-циклоприсоединение акрилатов к  $\Delta^{16-17}$ -силиловым эфирам.

Получаемые циклобутановые производные могут изомеризоваться в 17-спироциклопропаны (схема 48).

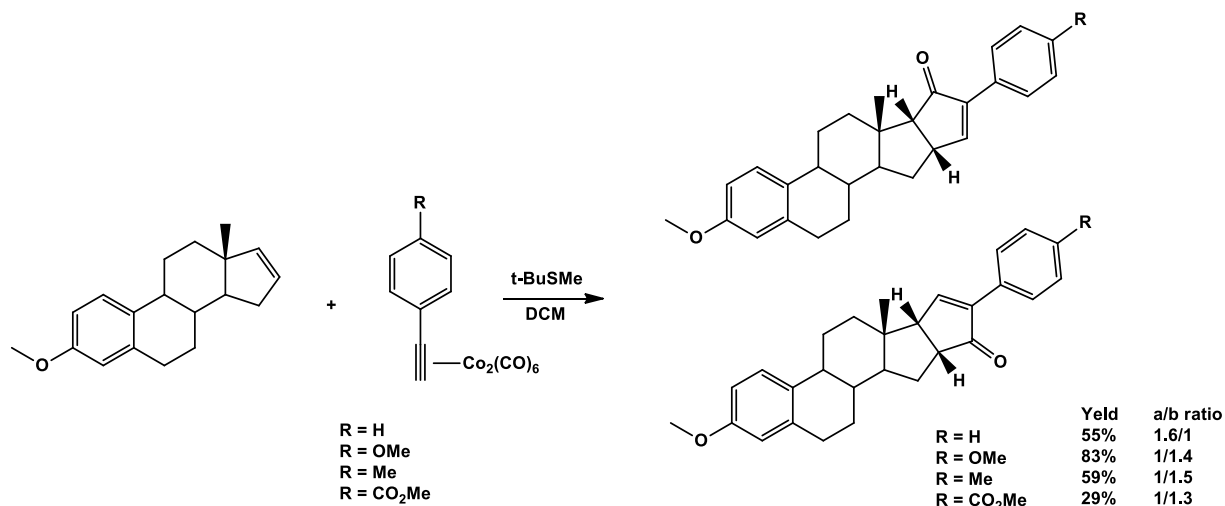
**Схема 48.**



Изомеризация 16,17-циклобутанов в 17-спироциклопропаны.

Сообщалось об использовании межмолекулярной реакции Посона-Ханда для построения 16,17-циклопентенонового дополнительного цикла на основе молекулы 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраена [163,164] (схема 49). Взаимодействие этого стероидного алкена с арилацетиленами, эквимолекулярным количеством октакарбонила кобальта и избытком третбутилметилсульфида приводило к образованию смеси пентациклических региоизомерных продуктов.

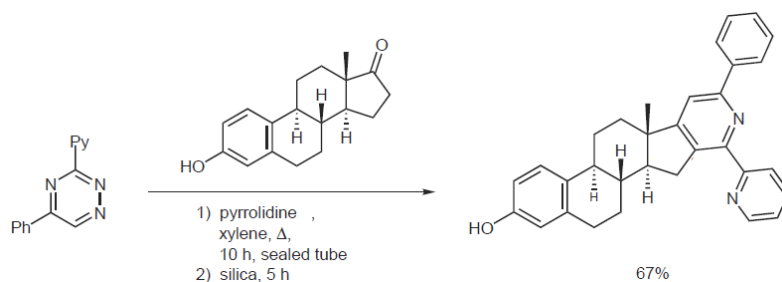
Схема 49



Синтез пентациклических стероидов из метилового эфира эстрона и арилацетиленов по реакции Посона-Ханда.

Необычная реакция полиазагетероциклов, содержащих 1,2-азиновый фрагмент в качестве синтона гетеродиена в реакции Дильса-Альдера, позволила получить необычный D'-гетеростероид [165]. Эта реакция проходит при нагревании триазина, эстрона и пирролидина в запаянной ампуле, причем следует отметить, что эффективное превращение наблюдалось только тогда, когда силикагель добавляли после образования промежуточного дигидропиридина.

Схема 50.



Синтез пентациклического D'-гетеростероидов из эстрона и скрытого гетеродиена - 5-фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазина.

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ ‡

### 2.1. Дизайн исследования

Целью настоящего исследования является создание нового типа противоопухолевых стероидов - новых стероидных антиэстрогенов путем модификации кольца D природного гормона эстрогена. Как видно из обзора литературы, для модификации кольца D используется множество весьма разнообразных методов. В то же время, представленный материал лишь отрывочно демонстрирует изменение биологических, а именно, – эстрогенных и антиэстрогенных свойств описанных соединений в зависимости от степени модификации кольца D. Так, например, очевидно, что введение дополнительных алкильных заместителей в кольцо D природного гормона (эстрогена или эстрадиола), должно изменять характеристики его связывания с рецептором – как эффективность связывания лиганда и рецептора, так и возможные конформационные состояния молекулы рецептора при связывании с молекулой лиганда. В свою очередь конформационные изменения молекулы рецептора влекут за собой изменение его активности как фактора транскрипции, что проявляется в активации (эстрогены) либо угнетении (антиэстрогены) синтеза соответствующих белков, а это, в итоге, сказывается на жизнеспособности эстрогензависимых типов опухолевых клеток.

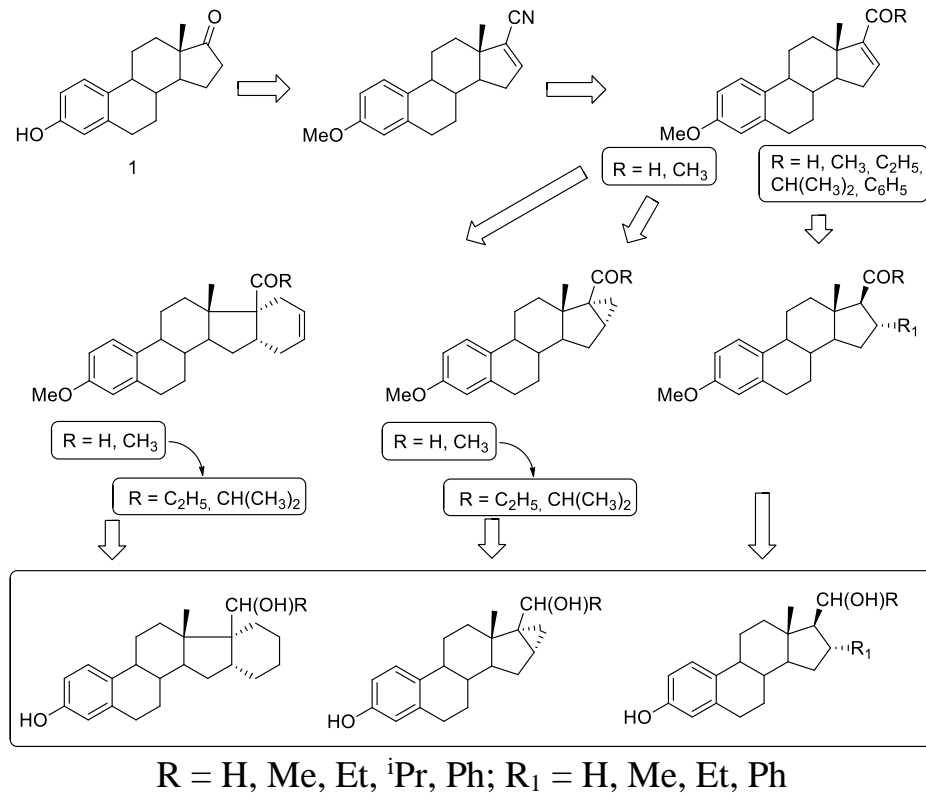
Исходя из этих предпосылок, для достижения цели исследования были разработаны пути синтеза производных 3-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триена – аналогов эстрадиола с вынесенной в 17-боковую цепь гидроксильной группой (3-гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триены) природной и эпимерной 13 $\alpha$ -конфигураций, содержащих (либо не содержащих) в 16- и/или 16,17-положениях простые углеводородные – алкильные (циклоалкильные) и арильные (фенильные) – заместители, и оценить *in vitro* их противоопухолевую активность

---

‡ В данной главе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков

(антипролиферативная активность, влияние на транскрипционную активность эстрогенного рецептора).

Подход к синтезу библиотеки целевых стероидов основывается на создании и возможности модификации производных эстра-1,3,5(10)-триена, содержащих активированную двойную связь в 16,17-положении, сопряженную с модифицируемой электроноакцепторной группой в 17-положении (нитрильная группа или ацильный фрагмент). Так, в качестве основной последовательности синтеза целевых соединений были использованы реакции нитрильной группы описанного в литературе 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила [12] с диизообутилалюминийгидридом и реактивами Гриньяра для получения 17-ацильных стероидов (а именно 17-формил-, -ацетил-, -пропаноил-, -изобутирил- и -бензоил-3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраенов) содержащих активированную двойную 16,17-связь. Для введения дополнительных углеводородных заместителей в кольцо D активированную двойную связь высокоактивных сопряженных карбонильных соединений (17-формил- и 17-ацетил-3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраенов), модифицировали с использованием реакций Дильса-Альдера, Кори-Чайковского, гидрирования, а также реакции сопряженного присоединения реактивов Гриньяра (метил-, этил- и фенилмагнийгалогенидов) (схема 1). Для построения углеродного скелета стерически затрудненных стероидов, содержащих дополнительный циклогексановый и циклопропановый карбоциклы и объемную изопропильную группу в 17-боковой цепи (17-изобутирилстероидов), использовали методику алкилирования их доступных 17-ацетильных аналогов метилиодидом в присутствии сильного основания. После построения указанными способами углеродного скелета новых соединений метиловый эфир в положении 3 расщепляется с высвобождением свободной фенольной группы, характерной для высокоаффинных лигандов рецептора эстрогенов, а ненасыщенные фрагменты и кетогруппа в 17-боковой цепи восстанавливаются. Аналогичную схему применили для синтеза некоторых производных 13 $\alpha$ -эстрона.

**Схема 1.**

Полученный в соответствии с представленной схемой набор дигидроксистероидов с различными углеводородными заместителями в положениях 16 и 17 стероидного кольца D и в боковой цепи в положении 17, исследовали на цитотоксическую активность в отношении эстрогензависимой линии клеток рака молочной железы человека MCF-7 с помощью стандартного МТТ-теста, а также оценили их эффект на транскрипционную активность рецептора эстрогенов в этих клетках методом ген-репортерного анализа [12,13].

## 2.2. Синтез 3-гидрокси-17β-гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триена и его 16,17-циклогексано- и -циклопропано- производных (13β-ряд)

### 2.2.1. Синтез 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида

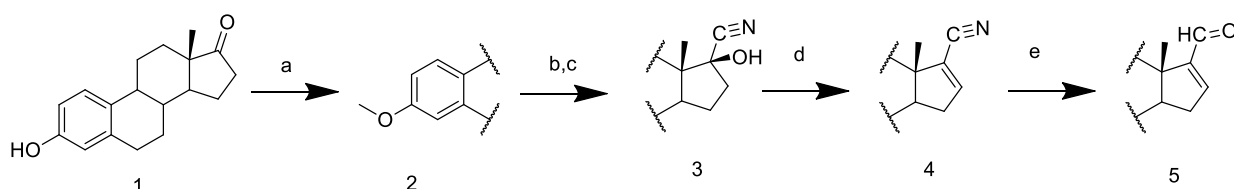
Синтез 16,17-циклоалкано-17-гидроксиметильных стероидов основывается на легкости модификации сопряженной двойной связи стероидного альдегида – 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида. В литературе описано всего два способа его синтеза – в частности, синтез целевого карбальдегида окислением 3-метокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10),16-тетраена, который сам по себе не

является широко доступным реагентом и получается многостадийным синтезом из эстрона [166,167]. Вторым известным методом синтеза стероидных сопряженных альдегидов является палладий-катализируемое карбонилирование  $\Delta^{16-17}$ -йодидов газообразной окисью углерода в присутствии трибутилстаннана [168].

В то же время, восстановление нитрилов до альдегидов диизобутилалюминийгидридом часто используется в органическом синтезе [169,170,171]. Этот двухстадийный процесс - восстановление нитрила до имина и последующий гидролиз имина до альдегида – проходит достаточно быстро даже при низких температурах.

Поскольку ранее мы описали эффективный синтез 3-метокси-19-норpregна-1,3,5(10),16-тетраен-20-она из соответствующего  $\Delta^{16-17}$ -карбонитрила [172], где последний получается с высоким выходом из метилового эфира эстрона, мы решили использовать его в реакции с диизобутилалюминийгидридом для получения 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида (схема 2)

**Схема 2.**



Реагенты и условия: а) диметилсульфат, NaH, ТГФ-ацетонитрил 6-12ч, 75%; б) TMS-CN, ZnI<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кипячение 2 ч, колич.; в) этанол, вода, HCl, кипячение 4 ч, 80%; д) POCl<sub>3</sub>, пиридин, кипячение 14 ч, 85%; е) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -18°C, далее MeOH, водн. HCl, 68%

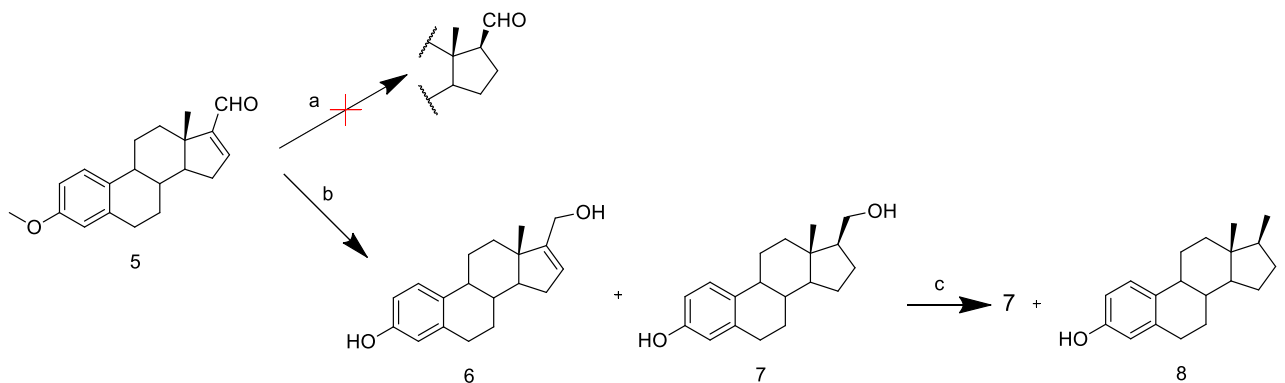
Эстрон **1** метилировали диметилсульфатом в присутствии основания – гидрида натрия – в смеси ТГФ и ацетонитрила. Полученный при этом метиловый эфир эстрона **2** вводили в реакцию с триметилсилилцианидом в присутствии каталитического количества безводного иодида цинка. Реакция образования силилового эфира циангидрина проходит количественно при кипячении в хлористом метиле в течение 2 часов. Полученный после удаления растворителя твердый остаток кипятили в водно-этанольном растворе соляной кислоты до исчезновения пятна силилового эфира по ТСХ. Циангидрин **3** далее дегидратировали смесью POCl<sub>3</sub> и пиридина. Полученный сопряженный нитрил **4**

вводили в реакцию с DIBAL-H при температурах  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$  –  $-11\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Реакция проходит практически мгновенно, далее промежуточный имин гидролизуют добавлением, последовательно, метанола и разбавленной соляной кислоты. Оптимальным путем выделения целевого альдегида **5** оказалась колоночная хроматография на силикагеле с последующей кристаллизацией [173].

2.2.2. Синтез 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триена и его 16,17-циклогексано- и -циклопропано- производных. Реакции Дильса-Альдера и Кори-Чайковского 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида с бутадиеном и диметилсульфоксонийметиридом

Попытка гидрирования двойной 16,17-связи сопряженного альдегида **5** оказалась неудачной – была выделена маслянистая смесь трудно идентифицируемых продуктов, поэтому было решено сначала провести восстановление-деметилование 3-метокси-17-карбальдегидного стероида **5** согласно описанной для 3-метокси-19-норpregна-1,3,5(10),16-тетраен-20-она [12] методике с последующим гидрированием полученного аллильного производного (схема 3).

Схема 3.



Реагенты и условия: а) 1 атм.  $\text{H}_2$ , Pd/C, ТГФ; б) DIBAL-H, толуол, кипячение 5 ч, 93% на смесь **6** и **7** (2:1); с) 1 атм.  $\text{H}_2$ , Pd/C, ТГФ-этанол, 43% **7** и 30% **8**

Восстановление-деметилование карбальдегида **5** диизобутилалюминийгидридом (DIBAL-H) привело к смеси 3-гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10),16-тетраена **6** и -эстра-1,3,5(10)-триена **7** (2 : 1 по ЯМР  $^1\text{H}$ ). О наличии второго продукта говорят дополнительные синглет 18-

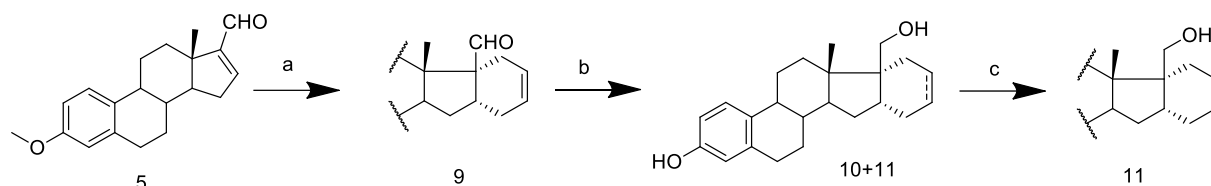
метильной группы при  $\delta_{\text{H}}$  0.61 м.д. и триплет гидроксильной группы при  $\delta_{\text{H}}$  4.21 м.д., и заниженные величины интегральной интенсивности протонов, соответствующих аллильному фрагменту в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Частичное восстановление двойной связи объяснимо присоединением по ней гидрида алюминия в достаточно жестких условиях (продолжительное кипячение с гидридом алюминия в толуоле), тогда как последующий гидролиз при обработке реакционной смеси приводит к разложению промежуточных алюминийорганических соединений с образованием продукта восстановления двойной связи [174].

Поскольку стероиды **6** и **7** обладали одинаковой хроматографической подвижностью ( $R_f$  0.20, хлористый метилен) их разделение с помощью колоночной хроматографии оказалось затруднительным. Каталитическое гидрирование этой смеси проводилось в этаноле с добавкой ТГФ в качестве растворителя и в присутствии 10%-палладия на угле привело к образованию целевого 3-гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триена **7**, который был получен с выходом 43% после колоночной хроматографии. Кроме него в сравнимом количестве из реакционной смеси был выделен продукт гидрогенолиза аллилового спирта **6** – 3-гидрокси-17 $\beta$ -метилэстра-1,3,5(10)-триен **8**.

Для получения стероида с дополнительным 16,17-циклогексановым кольцом  $\Delta^{16}$ -17-карбальдегид **5** вводили в катализируемую хлоридом алюминия реакцию Дильса-Альдера с бутадиеном. Реакция завершается в течение 2 часов (по ТСХ, толуол-ацетон 40:1), что объясняется высокой реакционной способностью альдегида (в аналогичных условиях конверсия 3-метокси-19-норpregна-1,3,5(10),16-тетраен-20-она требует более 6 часов [12]). С выходом 67% после очистки был получен ранее не описанный аддукт бутадиена и 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида - 3-метокси-17-формил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триен **9** в виде белого кристаллического порошка (схема 4).



## Схема 4.



Реагенты и условия: а) бутadiен,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $25^\circ\text{C}$ , 2 ч, 67%; б) DIBAL-H, толуол, кипячение 5 ч, 85%; в) 1 атм.  $\text{H}_2$ , Pd/C, ТГФ-этанол, 67%

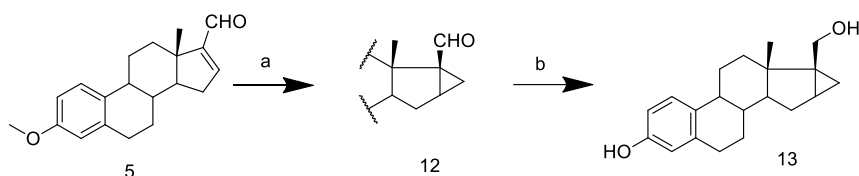
Каталитическое гидрирование циклоаддукта **9** в стандартных условиях (1 атм.  $\text{H}_2$ , 10% палладий на угле, ТГФ,  $25^\circ\text{C}$ ) привело к сложной смеси продуктов, из которой оказалось невозможным выделить стероидный  $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано-17-карбальдегид. Поэтому вначале было проведено восстановление-деметилирование аддукта **9** до 17-гидроксиметильного производного **10**. При этом наблюдалось частичное восстановление двойной связи в циклогексеновом фрагменте аддукта с образованием гидрированного продукта **11**, как и в случае восстановления-деметилирования самого сопряженного альдегида **5** (см. выше).

Для получения чистого целевого продукта смесь ненасыщенного и насыщенного гидроксиметильных производных **10** и **11** гидрировали согласно стандартной процедуре (1 атм.  $\text{H}_2$ , 10% палладий на угле, ТГФ-этанол,  $25^\circ\text{C}$ ). В результате после хроматографической очистки получен 3-гидрокси-17-гидроксиметил- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен **11** с выходом 67%.

Реакция Кори-Чайковского ненасыщенного альдегида **5** с диметилсульфонийметилидом привела к соответствующему циклопропановому стероиду **12** (схема 5). После стандартной экстрактивной обработки было получено коричневое, не кристаллизующееся масло, его ТСХ показала большое количество примесей, поэтому продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, а итоговый выход составил 39%. Далее восстановление-деметилирование 3-метокси-17-формил- $16\alpha,17\alpha$ -циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **12** проводили кипячением в толуольном растворе диизобутилалюминийгидрида, как описано для синтеза соединений **6** и **10**. В результате, после очистки на колонке с силикагелем и кристаллизации, с выходом

50% был получен целевой 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триен **13**.

### Схема 5.



Реагенты и условия: а) Me<sub>3</sub>SOI, NaH, ТГФ-ДМСО, 25°С, 24 ч, 39%;  
 б) DIBAL-H, толуол, кипячение 6 ч, 50%

Методики деметилирования фенилметилловых эфиров обычно включают использование сильных кислот Бренстеда или Льюиса, например раствора бромистоводородной кислоты в ледяной уксусной кислоте, либо раствора бромида бора в хлористом метиле, однако использование таких реагентов может приводить к разрушению циклопропанового фрагмента §. Диизобутилалюминийгидрид оказался в данном случае достаточно мягким деметилирующим агентом, в значительной степени сохраняющим циклопропановый фрагмент [12,175,176], и позволил, объединив стадии восстановления 17-карбальдегида и деметилирования, получить целевой продукт с приемлемым выходом.

## 2.3. Синтез 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида и серии гидроксиметильных производных 3-гидрокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена

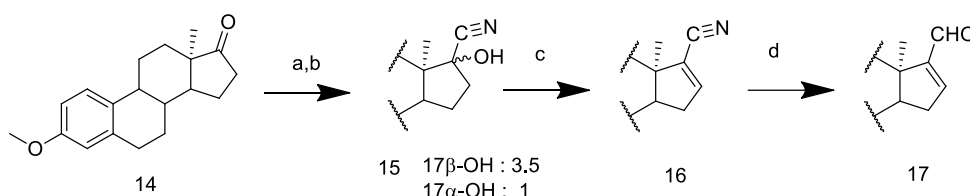
### 2.3.1. Стереохимические особенности реакций 13 $\alpha$ -стероидов по сравнению с аналогами с природной конфигурацией на примере синтеза 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида.

Описанный в разделе 3.3 подход к синтезу 3-гидрокси-17-гидроксиметильных эстратриенов природного 13 $\beta$ -ряда как с дополнительными циклогексановым и циклопропановым фрагментом, так и без него, был

§ Автором установлено в частности, что реакция 3-метокси-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропано-19-норпрегна-1,3,5(10)-триен-20-она с бромидом бора в хлористом метиле при -78°С приводит к разрушению циклопропанового фрагмента и образованию 3-метокси-16 $\alpha$ -бромметил-19-норпрегна-1,3,5(10)-триен-20-она.

использован для синтеза аналогичных структур эпимерного 13 $\alpha$ -ряда (схема 6). В качестве исходного соединения для получения серии был использован метиловый эфир 13 $\alpha$ -эстрона **14**, полученный с выходом 90% (на перекристаллизованный продукт) эпимеризацией метилового эфира эстрона **2** при кипячении с о-фенилендиаминном в уксусной кислоте [177].

Схема 6.



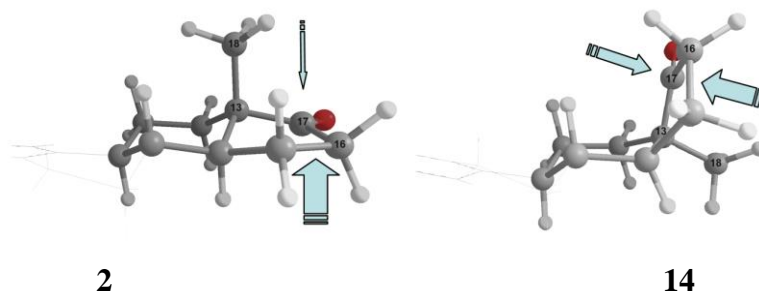
Реагенты и условия: а) TMS-CN, ZnI<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кипячение 2 ч, колич.; с) этанол, вода, HCl, кипячение 4 ч, 83%; d) POCl<sub>3</sub>, пиридин, кипячение 7 ч, 70%; e) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -18°C, далее водн. HCl, MeOH, 39%

Реакция метилового эфира 13 $\alpha$ -эстрона **14** с триметилсилилцианидом (TMSCN) и последующий кислотный гидролиз промежуточных силиловых эфиров с высокими выходами дала циангидрин **15** в виде смеси эпимеров с преобладанием 17 $\beta$ -гидрокси-17 $\alpha$ -карбонитрила. Его дегидратация смесью POCl<sub>3</sub> и пиридина с высоким выходом приводит к соответствующему сопряженному нитрилу **16**, из которого по стандартной методике реакцией с DIBAL-H был получен 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегид **17**.

Следует отметить, что для метилового эфира эстрона **2** реакция с TMSCN дает соотношение 17 $\alpha$ - и 17 $\beta$ -нитрилов равное 8 : 1 (по спектру <sup>1</sup>H ЯМР неочищенного силилового эфира), то для его 13 $\alpha$ -аналога **14** стереоселективность присоединения силилцианида оказалась ниже (3.5 : 1), что обусловлено различными конформациями молекул исходных стероидных кетонов. В случае эстрона с природной 13 $\beta$ -конфигурацией 18-метильная группа сильно затрудняет атаку нуклеофила с  $\beta$ -стороны по сравнению с  $\alpha$ -стороной, тогда как для 13 $\alpha$ -эпимера возможности для атаки с  $\beta$ - и  $\alpha$ -стороны различаются уже не так сильно (рис. 1).

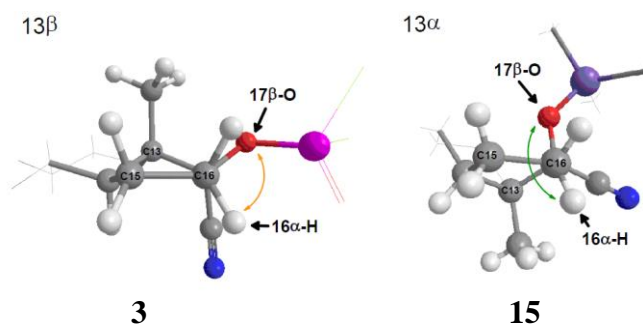
Конформационными особенностями 13 $\alpha$ -стероидов объясняется и разная реакционная способность 17-циангидринов в реакции дегидратации с POCl<sub>3</sub> в пиридине. В одинаковых условиях реакции преобладающий эпимер циангидрина

**15** быстрее превращается в соответствующий сопряженный нитрил **16** по сравнению с аналогом природного ряда (7 ч vs. 12-14 ч).



**Рис. 1** Конформации колец С и D в метиловых эфирах эстрона **2** и 13 $\alpha$ -эстрона **14** (по данным [177]). Стрелками показаны направления нуклеофильной атаки кетогруппы.

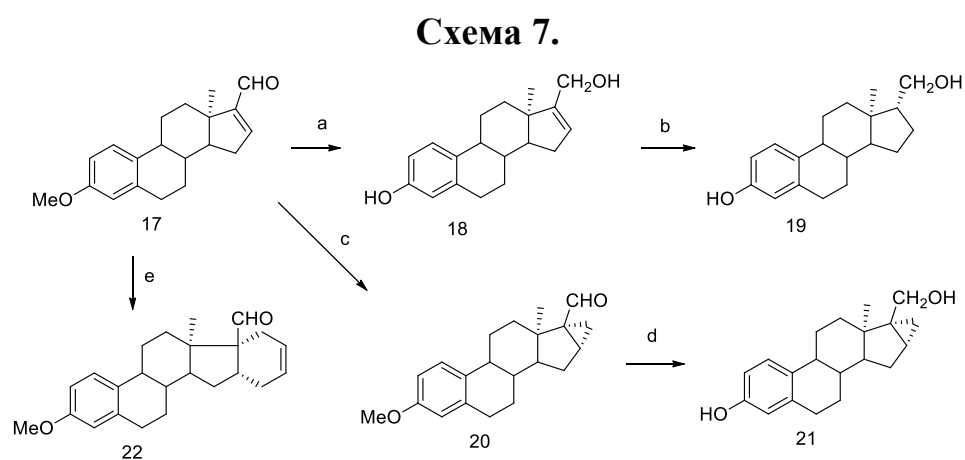
Мы сравнили величины торсионных углов O(17)C(17)-C(16)H(16) ряда производных эстрадиола с природой 13 $\beta$ -конфигурацией, имеющих в Кембриджской базе кристаллографических данных (CCDC IDs: 1311593 (17 $\beta$ -силиловый эфир эстрадиола), 1400051 (17 $\beta$ -сульфат эстрадиола) и 639759 (17 $\alpha$ -этинилэстрадиол)), и углом, определенным для преобладающего эпимера силилового эфира циангидрина **15** (CCDC ID: 1311593). Для стероидов с природной конфигурацией эти величины лежат в пределах от  $-90^\circ$  до  $-100^\circ$ , тогда как в силиловом эфире циангидрина **15** этот угол составляет  $-163.6^\circ$  (рис. 2). В структурах промежуточных фосфатов, образующихся при взаимодействии стероидных циангидринов с оксохлоридом фосфора, эти углы должны в определенной степени сохраняться и, соответственно, практически *транс*-ориентация уходящих групп в фосфате соединения **15** должна облегчать E2-элиминирование и образование сопряженного нитрила **16** в соответствии с ранее предложенным механизмом [172].



**Рис. 2** Конформации кольца D эфиров циангидринов **3** и **15** и торсионные углы O(17)C(17)-C(16)H(16).

2.3.2. Синтез 3-гидрокси-17 $\alpha$ -гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена и 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропано-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена. Реакция Дильса-Альдера 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида с бутадиеном.

Для получения 17-гидроксиметильных производных стероидов ряда 13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена, содержащих и не содержащих дополнительный трех- и шестичленный 16,17-карбоцикл, мы использовали методологию, разработанную для аналогичных соединений природного (13 $\beta$ ) ряда (схема 7).

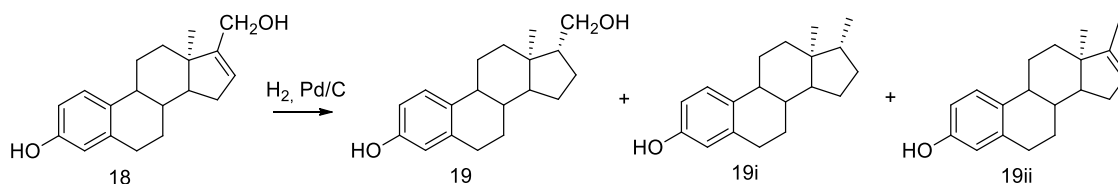


Реагенты и условия: а) DIBAL-H, толуол, кипячение 7.5ч, 76% **18**; б) 1 атм. H<sub>2</sub>, Pd/C, ТГФ-этанол, 30%; с) Me<sub>3</sub>SOI, NaH, ТГФ-ДМСО, 25°C, 4 ч, 27%; д) DIBAL-H, толуол, кипячение 3 ч, 52% **21**; е) бутадиен, AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 25°C, 4-5 ч, 1.7 %

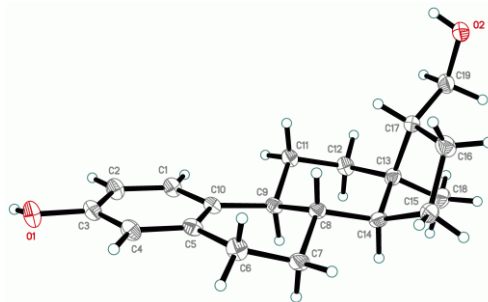
Так, кипячением исходного альдегида **17** с диизобутилалюминийгидридом в толуоле был получен аллиловый спирт **18**. В отличие от такой же реакции сопряженного альдегида 13 $\beta$ -ряда, в данном случае не наблюдалось какого-либо восстановления аллильной двойной связи.

Последующее гидрирование двойной связи аллилового спирта **18** водородом в присутствии палладия на угле привело к смеси продуктов (схема 8), из которой был хроматографически выделен основной продукт – 3-гидрокси-17 $\alpha$ -гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен **19** (рис. 3). Примечательно, что в результате гидрирования двойной 16,17-связи 13 $\alpha$ -эстратетраенов среди получающихся продуктов преобладают соединения с 17 $\alpha$ -конфигурацией, тогда как гидрирование аналогичных 13 $\beta$ -стероидов приводит исключительно к продуктам с 17 $\beta$ -конфигурацией [13].

## Схема 8.

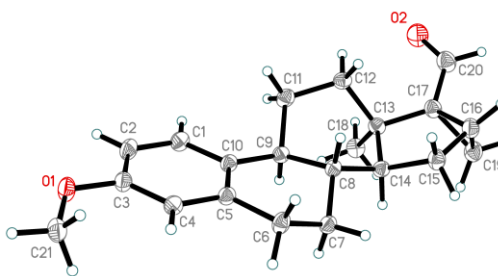


При этом образование побочных продуктов - фенолов **19i** и **19ii** (характеризующихся пиками в  $^1\text{H}$  ЯМР, соответственно, 0.79 м.д. (с, 3 H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.83 м.д. (д, 3 H, 17- $\text{CH}_3$ ,  $J=6.8$  Гц) и 1.02 (с, 3 H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.28 (с, 3 H, 17- $\text{CH}_3$ ), 4.87 (м, 1 H, винильный)) выделенных хроматографически ( $R_f$  0.75 и  $R_f$  0.65) свидетельствует о гидрогенолизе С-О связи аллилового спирта в данных условиях гидрирования ( $\text{H}_2$  при атмосферном давлении, 10% палладий на угле, этанол-ТГФ).



**Рис. 3** Вид молекулы 3-гидрокси-17 $\alpha$ -гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена **19** в кристалле по данным РСА. Характерно, что при  $\alpha$ -ориентации боковой цепи в положении 17 кольцо С стероидного ядра пребывает в конформации «кресло».

Реакция Кори-Чайковского альдегида **17** с диметилсульфоксонийметилидом привела к соответствующему циклопропановому стероиду **20** (рис. 4), восстановление-деметилование которого диизобутилалюминийгидридом позволило получить целевой 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропано-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен **21** (схема 7). В отличие от реакции гидрирования 17-замещенных 13 $\alpha$ -эстратетраенов, их циклопропанирование по Кори-Чайковскому приводит к преобладающим продуктам с  $\beta$ -конфигурацией боковой цепи в положении 17, как было показано ранее с помощью методов ЯМР [13].



**Рис. 4** Вид молекулы 3-метокси-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропано-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17 $\beta$ -карбальдегида **20** в кристалле по данным РСА. Характерно, что при  $\beta$ -ориентации боковой цепи в положении 17 кольцо С стероидного ядра пребывает в конформации «скрученная ванна».

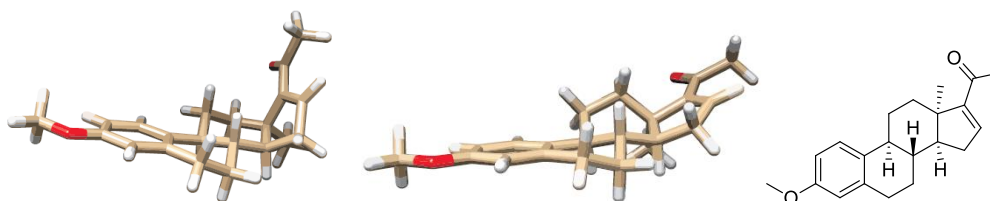
Циклогексеновый стероид **22** (схема 7) был выделен с низким выходом в результате тщательного хроматографического разделения смеси и многократной перекристаллизации продукта катализируемой кислотой Льюиса ( $\text{AlCl}_3$ ) реакции Дильса-Альдера между сопряженным альдегидом **17** и бутадиеном, проведенной при обычных условиях, без использования повышенного давления. Полная конверсия исходного альдегида достигается за 4-5 часов, но при этом образуется также большое число побочных продуктов (по ТСХ).

По аналогии с описанным ранее подходом [13] мы предполагали, что опыт, проведенный под давлением 600 МПа, позволит повысить выход аддукта, однако существенного повышения выхода целевого аддукта при этом достичь не удалось. В результате экспериментов с помощью колоночной хроматографии на силикагеле были выделены 3 основных последовательно переходящих друг в друга фракции продуктов в диапазоне  $R_f$  0.23-0.51 (система толуол-ацетон 40:1). Анализ этих фракций методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (Приложение 1. ВЭЖХ-МС) показал наличие в них изомерных соединений, обладающих при одинаковой молекулярной массе разной хроматографической подвижностью, а также различных продуктов полиприсоединения бутадиена к стероиду **17**, при этом сам исходный альдегид в реакционных смесях обнаружен не был.

Вероятно, что в случае 13 $\alpha$ -стероида мы наблюдаем пониженную селективность циклоприсоединения в сочетании со стерическими затруднениями (рис.1) приводящую к продуктам как  $\alpha$ - так и  $\beta$ -атаки вместе с высокой степенью

алкилирования ароматического ядра стероида и продуктами полиприсоединения. Для реакций  $13\alpha$ - $\Delta^{16}$ -17-формильного стероида, лимитирующей стадией которых является присоединение реагента по менее затрудненному для  $\alpha$ -атаки 16-положению (реакция Кори-Чайковского), этот фактор оказывается менее значимым, соответственно, реакционная способность стероида и  $\alpha$ -подход реагента в основном сохраняются.

Преобладание соединений с  $17\alpha$ -боковой цепью среди продуктов гидрирования  $13\alpha$ - $\Delta^{16}$ -17-замещенных эстратриенов можно объяснить эффектами лучшей адсорбции «уплощенной» конформации  $13\alpha$ -стероида (конформация кольца C стероида - «скрученная ванна») на поверхности катализатора, при которой стероид контактирует с катализатором своей  $\beta$ -стороной. Вероятно, эффект взаимодействия ароматического кольца и двойной 16,17-связи с поверхностью катализатора компенсирует преодоление энергетического барьера между двумя основными конформациями кольца C стероида – «кресло» и «скрученная ванна», который относительно невысок [177] (рис. 5).



**Рис. 5** Расчетные базовые конформации 17-ацетил- $13\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраена (PBE0 / 6-31G(d), ORCA 4.1.2).

Таким образом, структурные и конформационные особенности стероидов с  $13\alpha$ -конфигурацией – цис-сочленение колец C и D – и обусловленная этим конформационная лабильность данного фрагмента – снижают стереоселективность реакций по кольцу D и могут оказывать разнонаправленное влияние на реакционную способность стероида.

#### **2.4. Реактивы Гриньяра в модификации 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила (сопряженного нитрила)**

Стероидные кетоны, содержащие двойную 16,17-связь, сопряженную с электроноакцепторной карбонильной группой, являются перспективными

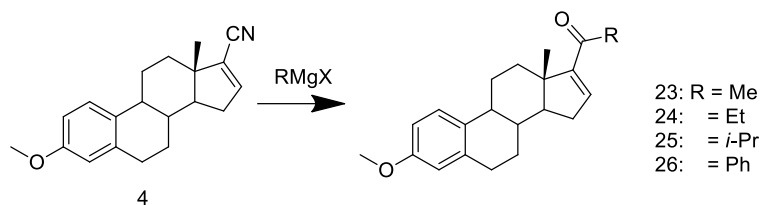


синтонами для получения целого ряда модифицированных по кольцу D биологически активных стероидов [178-182]. В тоже время разнообразие таких стероидных кетонов и получаемых из них продуктов сильно ограничено  $\Delta^{16}$ -17-ацетильными стероидами – как правило, доступными производными дегидропрегненолона. Некоторое время назад нами [172] была разработана методика синтеза  $\Delta^{16}$ -17-ацетильных стероидов эстранового ряда, позволившая получить ряд модифицированных стероидов с цитотоксической и антиэстрогенной активностью [12]. В основе этой методики лежит реакция реактива Гриньяра – метилмагнийиодида – с сопряженным стероидным нитрилом – 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрилом **4**. При этом в литературе отсутствуют примеры такой реакции на сопряженных стероидных нитрилах для отличных от метилмагнийиодида или бромида реактивов Гриньяра. Более того, даже количество примеров как 1,2- так и 1,4-присоединения реактивов Гриньяра к сопряженным нестероидным нитрилам является достаточно ограниченным [183]. В этой связи, одной из задач данной работы являлось исследование взаимодействия сопряженного стероидного нитрила **4** с этил-, изопропил- и фенилмагнийгалогенидами.

#### *2.4.1. Синтез сопряженных 17-ацилстероидов*

Подход к синтезу сопряженных 17-ацилстероидов базируется на тщательном соблюдении разработанной ранее методики взаимодействия реактива Гриньяра с сопряженным стероидным нитрилом **4** (схема 9) [172]. Согласно методике, реактив Гриньяра в эфире или 2-метилтетрагидрофуране добавляют к толуольному раствору стероида и выдерживают при температурах от 60 °С до 75 °С до полной конверсии исходного нитрила (исчезновение пятна исходного нитрила на ТСХ). После этого при пониженной температуре и интенсивном перемешивании разлагают избыток реактива Гриньяра и магниевые соли полученного стероидного имина. Дальнейший гидролиз имина уже проводится в кислой среде при повышенной температуре.

## Схема 9.

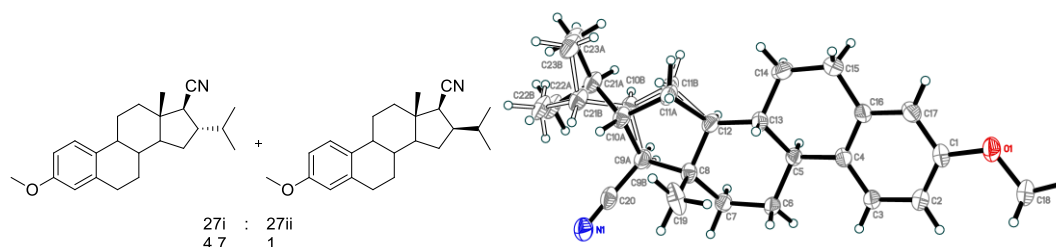


Реагенты и условия:  $\text{RMgX}$  ( $\geq 2.2$  моль-экв.) =  $\text{MeMgI}$  в эфире,  $\text{EtMgI}$  в эфире,  $i\text{-PrMgBr}$  в 2-Ме-ТГФ,  $\text{PhMgBr}$  в эфире, толуол, 60-75 °С

Соблюдение этих условий позволило получить из сопряженного нитрила **4** в реакции с метилмагниидом, этилмагниидом, изопропилмагниидом и фенилмагниидом, соответственно, 17-ацетил-3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен **23** (выход 73% после перекристаллизации) [172], 3-метокси-17-пропионилэстра-1,3,5(10),16-тетраен **24** (выход 45% после перекристаллизации), 17-(2-метилпропионил)-3-метокси-эстра-1,3,5(10),16-тетраен **25** (выход 35% после хроматографии) и 17-бензоил-3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен **26** (выход 63% после кристаллизации).

Примечательно, что сопряженные карбонильные стероиды являются основными продуктами в данных условиях реакции, несмотря на введение в нее избыточного количества реактива Гриньяра (от двух мольных эквивалентов).

В то же время относительное понижение выхода в реакции с изопропилмагниидом свидетельствует о протекании ряда побочных процессов, в том числе сопряженного 1,4-присоединения реактива Гриньяра к исходному сопряженному нитрилу **4**. Доказательством тому служит выделенный

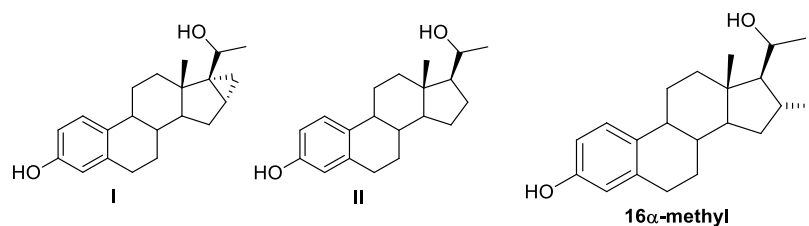


**Рис. 6** Продукты **27i** и **27ii** сопряженного присоединения изопропилмагниидом к нитрилу **4**. Вид молекулы 16ξ-изопропил-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17β-карбонитрила **27** в кристалле по данным РСА, представляющий чередование молекул 16α- и 16β-изопропил-17β-карбонитрилов в узле элементарной ячейки кристалла.

хроматографически с выходом приблизительно 5% продукт 1,4-присоединения изопропилмагнийбромида к нитрилу **4**, представляющий собой смесь эпитермных 16 $\alpha$ - и 16 $\beta$ -изопропил-17 $\beta$ -карбонитрилов **27i** и **27ii**, сокристаллизующихся в соотношении приблизительно 4.7:1 (рис. 6).

#### 2.4.2. Последовательное присоединение метилмагнийиодида к сопряженному нитрилу с образованием 16 $\alpha$ -метил-17 $\beta$ -ацетильного стероида

Высокая активность сопряженной 16,17-связи в 17-ацильных стероидах позволяет получить ряд 16 $\alpha$ -замещенных продуктов, биологическая активность которых также вызывает интерес. Ранее в нашей лаборатории были синтезированы и исследована биологическая активность двух 3,20-дигидроксипрегнатриеновых стероидов – с малым напряженным 16,17-карбоциклом (соединение **I**) и без дополнительных заместителей в 16,17-положениях (соединение **II**) (рис. 7), полученных на основе 17-ацетил-3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраена **23** (3-метокси-19-норpregна-1,3,5(10),16-тетраен-20-она). Они оказались эффективными цитотоксическими агентами, модуляторами и супрессорами рецептора эстрогенов [12,184,185].

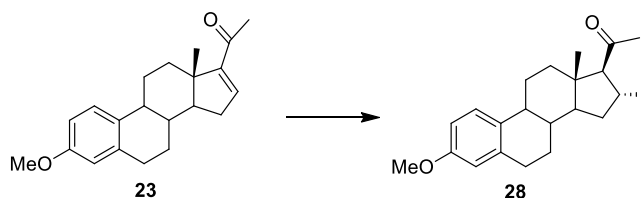


**Рис. 7** 3,20-дигидроксипрегнатриеновые стероиды – с малым напряженным 16,17-карбоциклом (**I**), без дополнительных заместителей в 16,17-положениях (**II**) и целевой 3,20-дигидрокси-16 $\alpha$ -метил-19-норpregна-1,3,5(10)-триен

Для исследования влияния малых изменений в структуре молекулы на ее биологические свойства мы решили дополнить эту «микрогруппу» похожим соединением, содержащим 16 $\alpha$ -метильный фрагмент. Для получения прекурсора такого стероида 17-ацетил-3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен **23** ввели в реакцию сопряженного 1,4-присоединения метилмагнийиодида в присутствии хлористой меди [186] (схема 10) в результате которой с выходом 51% был

получен 17 $\beta$ -ацетил-16 $\alpha$ -метил-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен **28** (3-метокси-16 $\alpha$ -метил-19-норпрегна-1,3,5(10)-триен-20-он). Следует отметить, что для полного завершения данной реакции потребовалось использовать 10-кратный избыток магнийорганического соединения относительно исходного стероида в присутствии каталитического количества хлорида меди (0.31 моль-экв.).

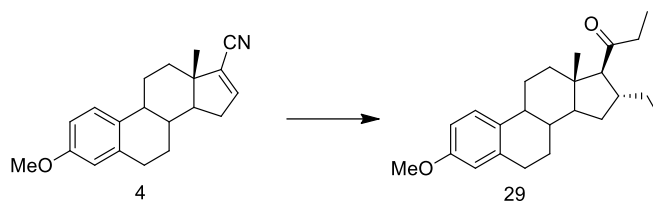
**Схема 10.**



Реагенты и условия: MeMgI в эфире (10 моль-экв.), CuCl (0.3 моль-экв.), ТГФ, 25 °С, 51 %

#### 2.4.3. Реакция реактивов Гриньяра с сопряженным стероидным нитрилом, приводящая к 16-замещенным 17-ацильным соединениям

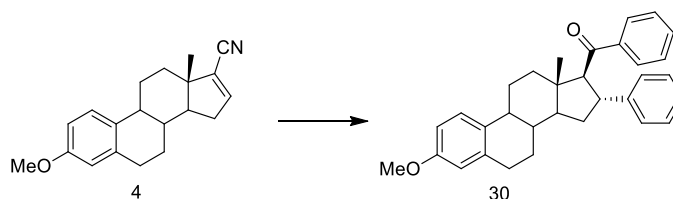
Как показано в разделе 3.5.1, реакция сопряженного нитрила **4** с реактивами Гриньяра в неполярном растворителе (смесь толуол-диэтиловый эфир) приводит к преобладающим продуктам 1,2-присоединения –  $\Delta^{16}$ -17-ацилстероидам. Отклонения от стандартной методики приводят к отчетливому снижению выхода целевых продуктов. Так, например, ранее мы отмечали, что проведение реакции метилмагнийбромида с нитрилом **4** в смеси толуола и тетрагидрофурана не позволило получить соответствующий  $\Delta^{16}$ -17-ацетильный стероид [172]. В то же время, в реакции сопряженного нитрила **4** с этилмагниййодидом замена толуола на тетрагидрофуран в условиях, применяемых нами обычно для синтеза  $\Delta^{16}$ -17-ацилстероидов (избыток эфирного раствора реактива Гриньяра, кипячение), с неожиданно высоким выходом 50 % привела к двойному – 1,2- и 1,4-присоединению (схема 11). Причем методами масс-спектрометрии в составе реакционной смеси кроме основного продукта **29** среди прочих обнаруживались как продукты 1,4-присоединения к исходному сопряженному нитрилу **4** ( $m/z$  324.51  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{22}H_{29}NO$  324.2322), так и продукт 1,2-присоединения **24** ( $\Delta^{16}$ -17-пропионилстероид,  $m/z$  325.51  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{22}H_{29}O_2$  325.2162).

**Схема 11.**

Реагенты и условия: EtMgI в эфире, ТГФ, 55-60 °С, 4 ч, 50%

В аналогичной реакции нитрила **4** с раствором изопропилмагнийбромида в тетрагидрофуране была получена сложная смесь продуктов, основными идентифицированными компонентами которой по данным масс-спектрометрии являлись, предположительно, эимерные 16-изопропил-17-карбонитрилы **27**. Они же были выделены в виде смеси после продолжительного кипячения (72 ч) нитрила **4** с избытком изопропилмагнийбромида в присутствии CuBr ( $m/z$  338.2483  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{23}H_{32}NO$  338.2478; двойной набор сигналов в спектре ЯМР  $^{13}C$  и характеристические сигналы двух нитрильных групп 119.9 м.д. и 121.8 м.д.).

В случае фенилмагнийбромида подобный продукт двойного присоединения удалось выделить с выходом 45 %, проведя реакцию нитрила **4** с большим избытком магнийорганического реагента в смеси толуол – диэтиловый эфир при 65-70 °С в присутствии 0.5 моль-экв. безводного бромида магния (схема 12).

**Схема 12.**

Реагенты и условия: PhMgBr в эфире, MgBr<sub>2</sub>, толуол, 65-70 °С, 4 ч, 45%

### 2.5. Метилирование 16,17-циклоалкано-17-ацетилстероидов с целью получения стерически затрудненных 17-ацилстероидов

Для получения целевых стероидов 13β-ряда с «развитой» боковой цепью в 17-положении и дополнительным 16,17-карбоциклом могут использоваться две основные схемы: 1) дальнейшая модификация  $\Delta^{16}$ -17-ацилстероидов **23**, **24**, **26** по  $\Delta^{16}$ -связи с использованием реакций Дильса-Альдера и Кори-Чайковского,

аналогично описанным в разделе 3.3 для  $\Delta^{16}$ -17-формилстероидов или  $\Delta^{16}$ -17-ацетилстероидов [12]; 2) модификация 17-ацетильной группы (боковой цепи) в описанных ранее 3-метокси-16,17-циклоалкано-19-норpregна-1,3,5(10)-триен-20-онах [12]. В настоящей работе проведена оценка реализуемости последней схемы на примере алкилирования метилиодидом литиевых енолятов стерически затрудненных 3-метокси-16,17-циклоалкано-19-норpregна-1,3,5(10)-триен-20-онов (равнозначно 3-метокси-17 $\beta$ -ацетил-16,17-циклоалканоэстра-1,3,5(10)-триенов).

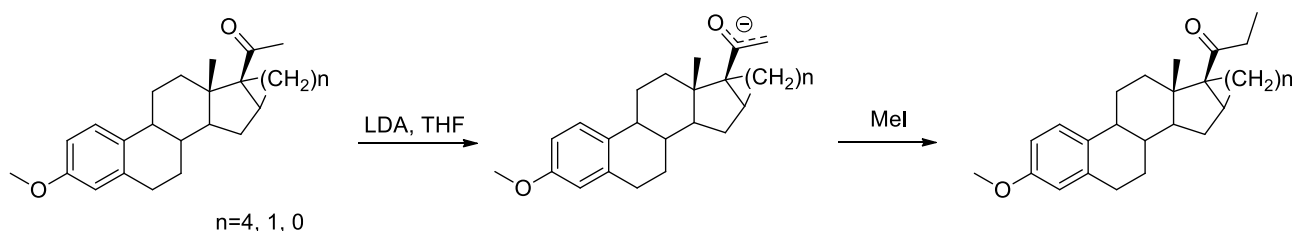
Алкилирование 17-ацетильных стероидов – производных pregненолона и прогестерона – алкилгалогенидами в присутствии оснований характеризуется низкой хемоселективностью и достаточно редко используется для направленной модификации 17-боковой цепи. Например, при метилировании 3-гидроксильной группы pregненолона метилиодидом в присутствии димексида натрия в смеси бензола и диметилсульфоксида кроме целевого эфира были выделены продукты моно-, ди- и триалкилирования ацетильного фрагмента [187]. Аналогичные результаты были получены при метилировании pregненолона и 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -эпоксиpregненолона метилиодидом с использованием гидрида натрия в тетрагидрофуране [188].

Проблема селективного метилирования литиевых енолятов ряда 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -диметил-20-оксоpregнанов была достаточно подробно изучена в работе [189]. Авторы рассматривали различные основные реагенты для получения енолятов, но практически во всех случаях отмечалось образование смесей продуктов разной степени алкилирования; наилучшие результаты для получения монометилированных стероидов принесло использование контролируемых количеств тритиллития или диизопропиламида лития (LDA) [189]. Гексаметилдисилазид лития и диизопропиламид лития в качестве оснований успешно использовались для алкилирования ацетильной группы аллилбромидом в pregненолоне [190] и 3,3-диметилаллилбромидом в предшественнике ряда производных кальцитриола [191], соответственно. Описан также ряд примеров

каталитического алкилирования в том числе 17-ацетилстероидов бутадиеном [192], бензиловыми спиртами [193-197] и бензальдегидом [198].

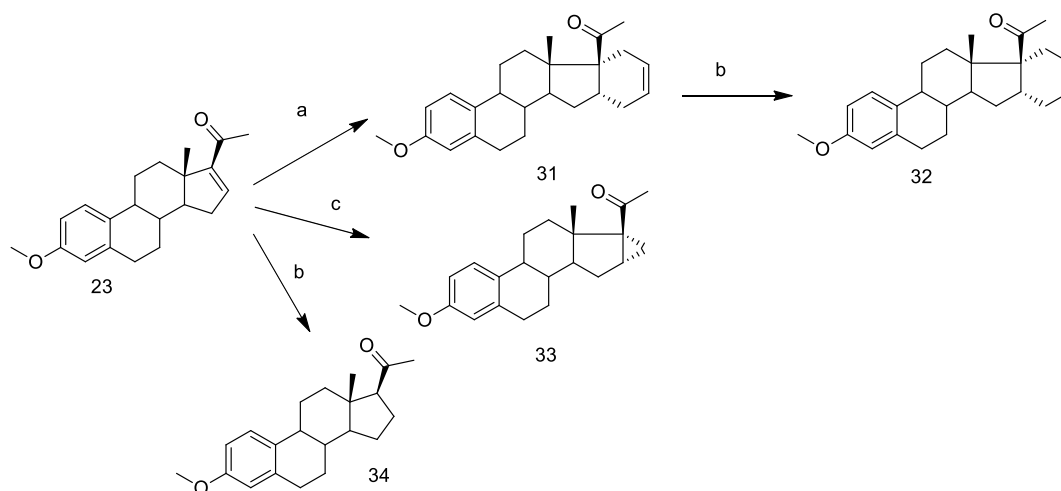
В представленной работе мы воспользовались классической схемой алкилирования литиевых енолятов метилиодидом в тетрагидрофуране [189, 191] для модификации 17-ацетилстероидов, содержащих или не содержащих дополнительный 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -карбоцикл (схема 13).

**Схема 13.**



Синтез исходных 17 $\beta$ -ацетилстероидов провели из  $\Delta^{16}$ -17-ацетилстероида **23** по описанной ранее схеме [12]. Так, 3-метокси-17 $\beta$ -ацетил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен **32** был получен гидрированием аддукта **31** из катализируемой  $\text{AlCl}_3$  реакции циклоприсоединения бутадиена к стероиду **23**, 3-метокси-17 $\beta$ -ацетил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триен **33** был получен из стероида **23** реакцией Кори-Чайковского с диметилсульфоксонийметилидом, а незамещенный стероид **34** – каталитическим гидрированием стероида **23** (схема 14).

**Схема 14.**



Реагенты и условия: а) бутадиен,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24 ч, 25 °С, 60%; б) 1 атм.  $\text{H}_2$ , 10%  $\text{Pd/C}$ , ТГФ, 95%; в)  $\text{Me}_3\text{SOI}$ ,  $\text{NaN}$ , ТГФ-ДМСО, 25°С, 24 ч, 59%

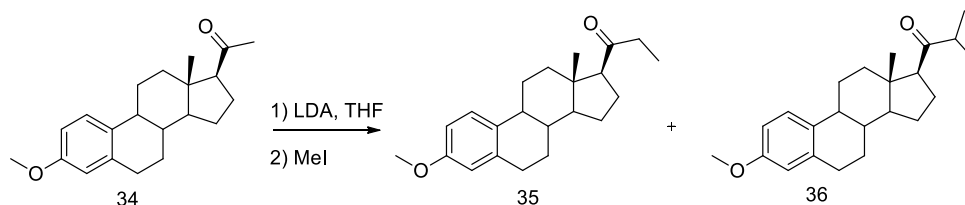
Монометилирование 17-ацетилстероидов проводили в тетрагидрофуране при комнатной температуре с использованием 30% избытка метилиодида (1.3 моль-экв.), изначально добавленного в раствор стероида, и порционным добавлением диизопропиламида лития (сразу ~1 моль-экв., далее по ~0.3 моль-экв.). Протекание реакции контролировали по исчезновению пятна исходного стероида на ТСХ каждые 30 минут и добавляя по итогу новую порцию основания и/или метилиодида (~0.3 моль-экв.). После полной конверсии исходного стероида проводили стандартную экстрактивную обработку, колоночную хроматографию и/или кристаллизацию полученных продуктов. Количественные оценки при анализе состава смесей производились на основе интенсивности характеристических сигналов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и с учетом интенсивности пиков в масс-спектрах высокого разрешения с электрораспылительной ионизацией (ESI).

В случае стероида **34** (без дополнительного 16,17-карбоцикла) наблюдалось алкилирование 17-ацетильной группы с образованием смеси моно- и диметилированных стероидов в соотношении 1:1.5 (по спектру ЯМР  $^1\text{H}$  выделенной смеси стероидов) и суммарным практическим выходом 72% (схема 15). Следует отметить, что хроматографическая подвижность монометилированного продукта **35** оказалась не отличающейся от подвижности исходного стероида, а подвижность дважды метилированного стероида **36** в использованных для контроля реакции системах ТСХ (силикагель, элюенты – толуол-ацетон, 40:1 либо дихлорметан) отличалась весьма незначительно. В то же время, окончание реакции определяли по исчезновению пятна исходного стероида на ТСХ. По этой причине при проведении реакции в качестве продукта рассматривался стероид **36**, а в качестве исходного – неразличимая по ТСХ смесь **34** и **35**, и это привело к использованию в итоге более чем двухкратного количества метилиодида и основания. При этом полной конверсии монометилированного стероида **35** в дважды метилированный продукт **36** при этом достигнуто не было.



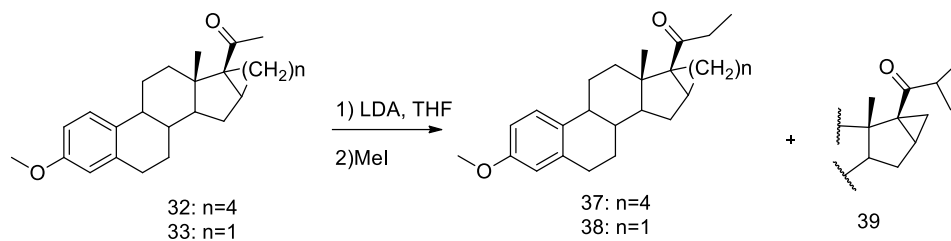
Поскольку хроматографические подвижности соединений **34**, **35** и **36** различались очень слабо и, таким образом, не предоставляли возможности эффективного препаративного разделения, мы не стали выяснять оптимальные соотношения основания и алкилирующего агента, необходимые для метилирования исходного стероида **34**. Соответствующие 17 $\beta$ -пропионил- и 17 $\beta$ -изобутирилстероиды **35** и **36** в качестве исходных соединений для последующих синтезов целевых дигидроксистероидов без дополнительных карбоциклов были получены в индивидуальном состоянии каталитическим гидрированием соответствующих  $\Delta^{16}$ -ацилстероидов **24** и **25** (см. раздел 3.6 далее).

Схема 15.



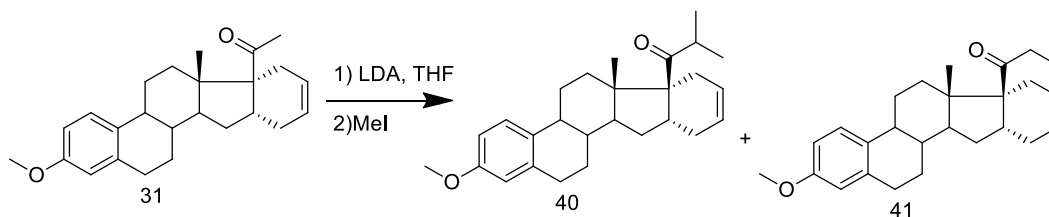
Стероиды, содержащие дополнительный 16,17-карбоцикл, по своей хроматографической подвижности различаются сильнее, причем для циклогексаностероидов разница подвижности между исходным **32** и продуктом метилирования **37** оказалась больше, чем в случае циклопропаностероидов **33** и **38** (ТСХ на силикагеле, элюенты – дихлорметан или смесь толуол-ацетон 40:1). Это позволило контролировать реакцию и при соотношении реагентов 1: 1.3: 1.6 (стероид, метилиодид, LDA) получить после кристаллизации соответствующий 17-пропионилэстратриен **37** с выходом 69 %. В случае циклопропильного стероида селективность алкилирования оказалась ниже: в ходе реакции наблюдалось параллельное алкилирование исходного стероида **33** и получающегося из него продукта моноалкилирования **38**, и с выходом 58 % была получена смесь 17-пропионил- и 17-изобутирил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропаностероидов **38** и **39** в соотношении 4:1 по ЯМР  $^1\text{H}$  (схема 16). Таким образом, стерические факторы существенно влияют на степень алкилирования 17-ацетильной группы в стероиде.

## Схема 16.



Для получения диалкилированных стероидов использовались большие избытки основания и алкилирующего агента, однако во всех случаях введение второй метильной группы происходило не полностью. Так, для получения циклопропанового диметилированного стероида **39** исходный стероид, метилиодид и основание использовались в соотношении 1:4:6 при увеличенном времени реакции, но соотношение моно- и диметилированных продуктов при этом составило приблизительно 1:1. Эта реакция сопровождалась накоплением большого числа неидентифицированных побочных продуктов. В результате, после хроматографического разделения были получены монометилированный стероид **38** и диметилированный стероид **39** с выходами 16 % и 17 %, соответственно. Метилирование циклогексенового стероида **31** (предшественник и аналог стероида **32**) в аналогичных условиях позволило получить после хроматографического разделения моно- и диметилированные стероиды **40** и **41** с выходами 25 % и 15 %, соответственно (схема 17).

## Схема 17.



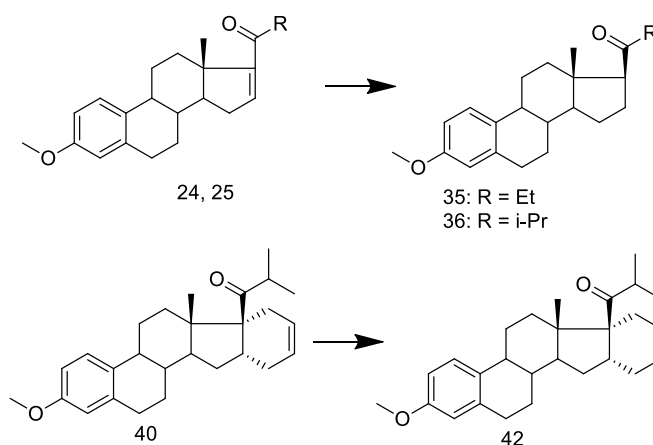
## 2.6. Синтез целевых 16- и 16,17-замещенных 3-гидрокси-17 $\beta$ -(1'-гидроксиалкил)эстра-1,3,5(10)-триенов из соответствующих 3-метокси-17-ацилстероидов

Синтез целевых дигидроксистероидов в целом включал в свою последовательность модификацию активированной  $\Delta^{16}$ -связи ранее полученных

стероидов: каталитическое гидрирование двойных связей  $\Delta^{16-17}$ -ацилстероидов **24**, **25**, **26**, циклопропанирование бензоильного стероида **26**, гидрирование двойных связей алкилированного аддукта **40**. Полученные при этом вещества, как и продукты **28**, **29**, **30** присоединения реактивов Гриньяра, а также продукты **38**, **39** алкилирования  $17\beta$ -ацетилстероидов, далее предполагалось деметилировать и восстановить.

Гидрирование  $\Delta^{16-17}$ -ацилстероидов и аддукта **40** водородом при атмосферном давлении в присутствии 10% палладия на угле проходит с хорошими выходами (схема 18).

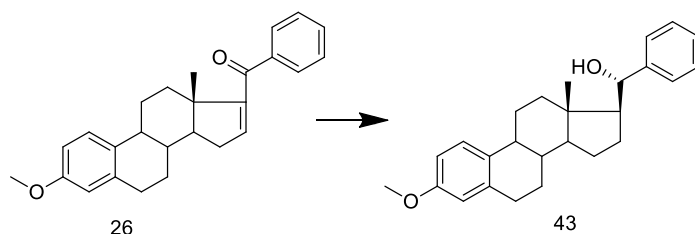
**Схема 18.**



Реагенты и условия: 1 атм.  $\text{H}_2$ , 10 % Pd/C, ТГФ, 50-100 %

Исключение составлял  $\Delta^{16-17}$ -бензоильный стероид **26**, гидрирование которого с неожиданно высоким (66 %) выходом привело к восстановлению как  $\Delta^{16}$ -связи, так и карбонильной группы (схема 19).

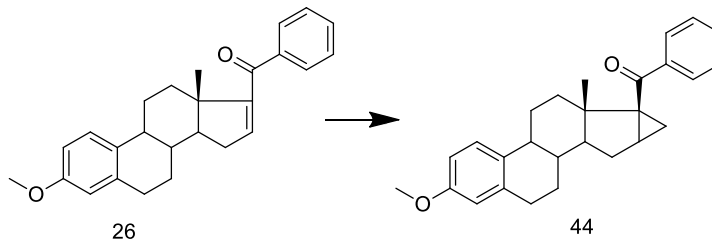
**Схема 19.**



Реагенты и условия: 1 атм.  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C, ТГФ, 66 %

В то же время стероид **26** вступает в реакцию Кори-Чайковского с диметилсульфоксонийметилидом и с выходом 66 % дает 16,17-циклопропаностероид **44** (схема 20).

**Схема 20.**

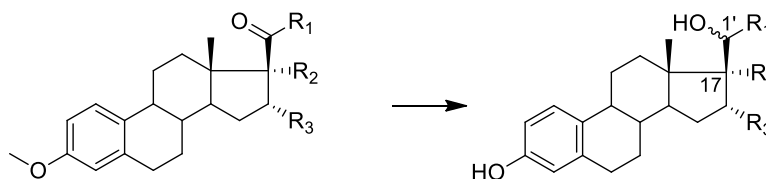


Реагенты и условия:  $\text{Me}_3\text{SOI}$ ,  $\text{NaN}$ , ТГФ-ДМСО, 25°C, 6 ч, 66 %;

Таким образом, была подготовлена серия 16,17-замещенных 3-метокси-17 $\beta$ -ацилстероидов, являющихся непосредственными предшественниками указанных в задачах исследования 3-гидрокси-17 $\beta$ -(1'-гидроксиалкил(/алкиларил))-эстратриенов.

Основным подходом к синтезу целевых дигидроксистероидов являлось использование диизобутилалюминийгидрида для одновременного восстановления 17-ацильной группы и расщепления метилового эфира в положении 3 стероида. Показано, что сначала, при комнатной температуре, происходит восстановление кетона, а затем – при температуре кипения толуола – отщепление метильной группы [12]. Стандартная методика синтеза включала кипячение реакционной смеси в течение нескольких часов, разложение избытка реагента и промежуточных продуктов разбавленной кислотой, экстрактивную обработку и хроматографическое выделение целевых продуктов на колонке с силикагелем. При оценке результатов этой стадии можно отметить некоторое снижение выходов в случае стерически затрудненных стероидов (схема 21 и таблица 1)

**Схема 21.**



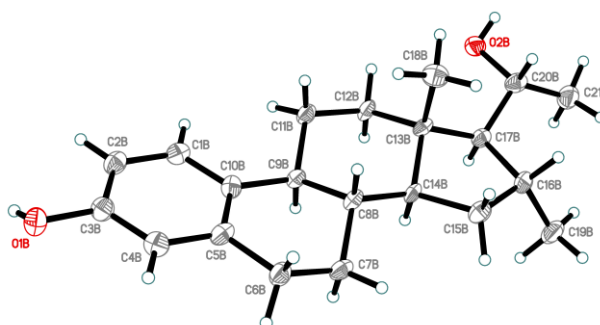
Реагенты и условия: DIBAL-H, толуол, 110 °С, 4-8 ч

**Таблица 1.** Условия и продукты реакции 3-метокси-17-ацилстероидов с диизобутилалюминийгидридом (по схеме 21).

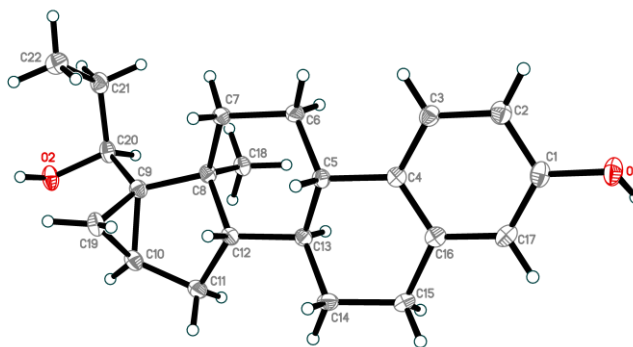
Исходный стероид	Заместители R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub> , R <sub>3</sub>	Продолжит . кипячения	Продукт*, выход
<b>28</b>	Me, H, Me	8	<b>45</b> (1' <i>R</i> ), 35 %
<b>30</b>	Ph, H, Ph	8	<b>46</b> (1' <i>S</i> ), 10%
<b>35</b>	Et, H, H	7.5	<b>47</b> (1' <i>R</i> /1' <i>S</i> ) 5:1, 51 %
<b>36</b>	<i>i</i> -Pr, H, H	7.5	<b>48</b> (1' <i>R</i> /1' <i>S</i> ) 4:1, 68 %
<b>38</b>	Et, -CH <sub>2</sub> -	4.5	<b>49</b> (1' <i>S</i> ), 39 %
<b>39</b>	<i>i</i> -Pr, -CH <sub>2</sub> -	4.5	<b>50</b> (1' <i>S</i> ), 32 %
<b>42</b>	<i>i</i> -Pr, -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	6.5	<b>51</b> (1' <i>S</i> ), 13 %
<b>44</b>	Ph, -CH <sub>2</sub> -	4	<b>52</b> (1' <i>R</i> ), 24 %

\* В скобках дана конфигурация 1'-центра 17β-боковой цепи полученного стероида. В случае смеси (*R*)- и (*S*)-изомеров дано их соотношение. Обсуждение отнесения соответствующих конфигураций приводится в данном разделе ниже.

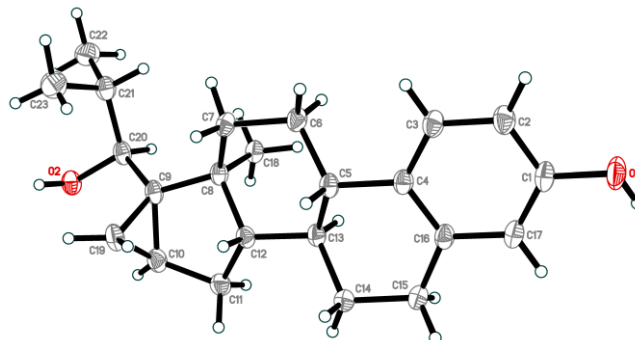
Структура соединений **45**, **49**, **50** и **52** была подтверждена рентгеноструктурным анализом (рис. 8 – рис. 11).



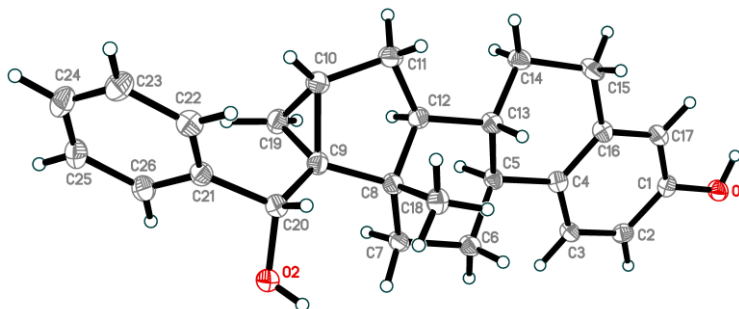
**Рис. 8** Вид молекулы 3-гидрокси-16α-метил-17β-((1'*R*)-1'-гидроксиэтил)-эстра-1,3,5(10)-триена **45** в кристалле по данным РСА.



**Рис. 9** Вид молекулы 3-гидрокси-17 $\beta$ -((1'*S*)-1'-гидроксипропил)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропанэстра-1,3,5(10)-триена **49** в кристалле по данным РСА.



**Рис. 10** Вид молекулы 3-гидрокси-17 $\beta$ -((1'*S*)-1'-гидрокси-2'-метилпропил)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропанэстра-1,3,5(10)-триена **50** в кристалле по данным РСА.

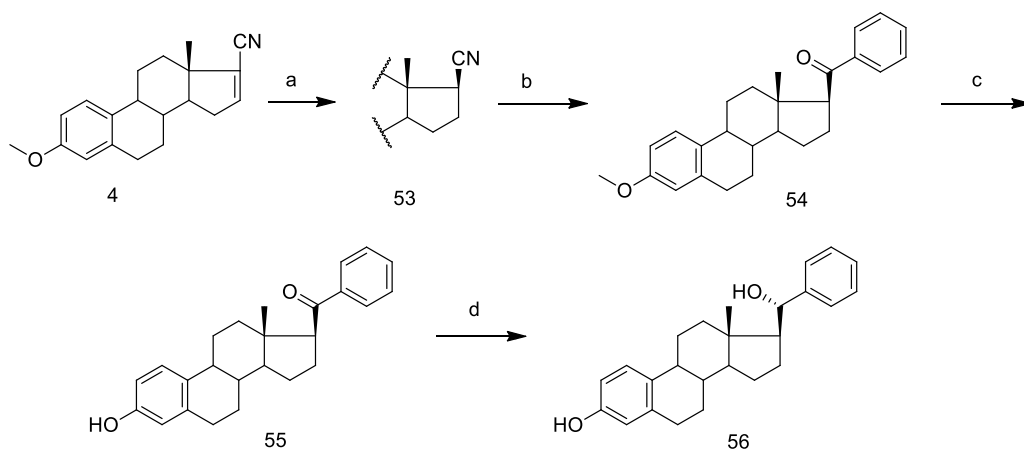


**Рис. 11** Вид молекулы 3-гидрокси-17 $\beta$ -((1'*R*)-1'-гидрокси-1'-фенилметил)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропанэстра-1,3,5(10)-триена **52** в кристалле по данным РСА.

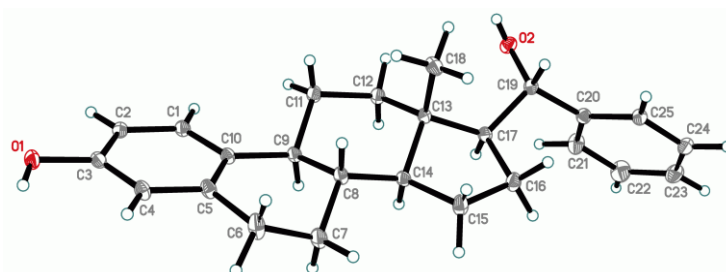
Попытки деметилирования 3-метокси-17-(фенилгидроксиметил)-стероида **43** бромидом бора или диизобутилалюминийгидридом с целью получения конечного 3-гидроксистероида оказались безуспешными и приводили к осмолению реакционной смеси, и поэтому для синтеза целевого стероида, содержащего фенильный фрагмент в 17 $\beta$ -боковой цепи **56** была выбрана последовательная схема, включающая гидрирование сопряженного нитрила **4** и реакцию полученного насыщенного нитрила **53** с фенилмагниибромидом (схема 22). Бензоильный стероид **54** затем деметилировали кипячением в смеси

бромистоводородной и уксусной кислот с добавкой иодида натрия [12]. Полученный продукт **55** после черновой очистки (флэш-хроматография на силикагеле, петролейный эфир – этилацетат) и высушивания до постоянной массы восстановили алюмогидридом лития в ТГФ, в результате чего был получен целевой 3-гидрокси-17 $\beta$ -((1'*S*)-гидрокси(фенил)метил)-эстра-1,3,5(10)-триен **56** (схема 22 и рис. 12).

Схема 22.



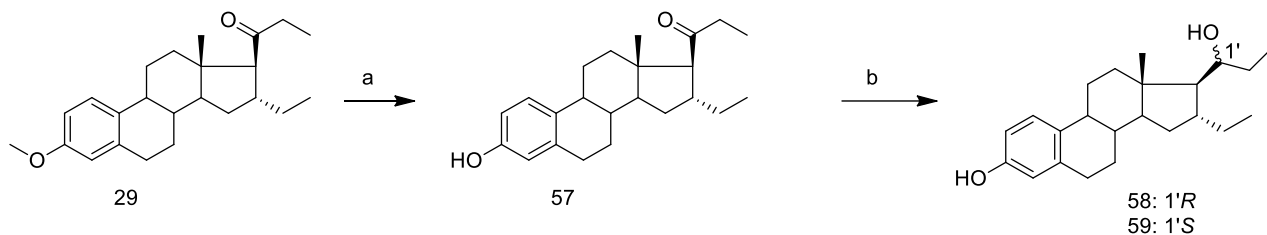
Реагенты и условия: а) 1 атм. H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, ТГФ, 50 %; б) PhMgBr в эфире, толуол, 65-70 °С, 4 ч, 83 %; с) 48 % водн. HBr, AcOH, NaI, 3 ч, 55 %; д) LiAlH<sub>4</sub>, ТГФ, 20 ч, 19 %.



**Рис. 12** Вид молекулы 3-гидрокси-17 $\beta$ -((1'*S*)-1'-гидрокси-1'-фенилметил)-эстра-1,3,5(10)-триена **56** в кристалле по данным РСА

Постадийное деметилирование–восстановление с использованием смеси бромистоводородной и уксусной кислот применялось также для получения целевых дигидроксистероидов из соответствующих 3-метокси-17 $\beta$ -пропионил-16 $\alpha$ -этилэстра-1,3,5(10)-триена **29** и 3-метокси-17 $\beta$ -пропионил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триена **37** (схема 23 и схема 24).

## Схема 23.

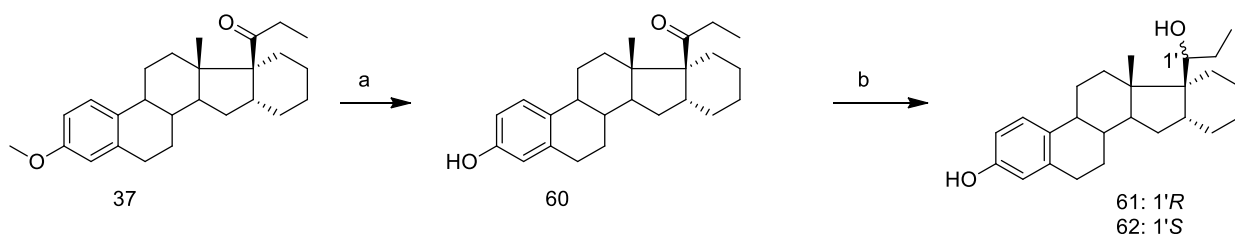


Реагенты и условия: а) 48 % водн.  $\text{HBr}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{NaI}$ , 2.5 ч, 51 %; б)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ, 0.5 ч, 16 % ( $1'R$ )-изомера и 31 % ( $1'S$ )-изомера

Промежуточный фенольный стероид **57** был выделен и охарактеризован, его восстановление алюмогидридом лития привело к образованию двух диастереомерных стероидов **58** и **59**, которые были выделены хроматографически.

Выделение чистого промежуточного фенольного соединения – продукта деметилирования – в случае циклогексаностероида оказалось затруднительным, поэтому промежуточный стероид **60** после грубой очистки и высушивания до постоянной массы восстановили алюмогидридом лития в ТГФ. Хроматографическое разделение продуктов восстановления позволило выделить дигидроксистероиды **61** и **62**, различающиеся конфигурацией гидроксильной боковой цепи, с выходами 51 % для ( $1'R$ )-изомера и 8 % ( $1'S$ )-изомера, соответственно (схема 24).

## Схема 24.

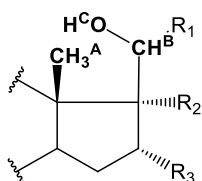


Реагенты и условия: а) 48 % водн.  $\text{HBr}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{NaI}$ , 2.5 ч; б)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ, 0.5 ч, 51 % ( $1'R$ )-изомера и 8 % ( $1'S$ )-изомера

Конфигурации возникающего при восстановлении ацильной группы асимметрического центра были определены на основании ЯМР  $^1\text{H}$  спектров, исходя из аналогии с подтвержденными структурами, содержащими  $17\beta$ -(1'-гидроксиэтильный) фрагмент [12], и подтверждены для ряда соединений методом однокристалльного РСА.



**Таблица 2.** Химические сдвиги сигналов характеристических групп в молекулах целевых дигидроксистероидов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и отнесение конфигураций 1'-асимметрического центра.



Характерист. группа	(18) $\text{CH}_3$		1'- $\text{CH}(\text{OH})$		1'- $\text{CH}(\text{OH})$		
	A		B		C		
Конфигурация	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>S</i>	
№	Заместители $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3$						
45*	Me, H, Me		0.75		3.60		4.12
46	Ph, H, Ph		1.00		4.54		4.92
47	Et, H, H		0.71	(0.64) <sup>i</sup>	3.28		4.00
48	i-Pr, H, H		0.71	(0.64)	3.27		3.88 (3.98)
49*	Et, $-\text{CH}_2-$		(0.91)	0.87	(3.64)	3.83	(3.98) 4.04
50*	i-Pr, $-\text{CH}_2-$			0.85		3.76	4.01
51	i-Pr, $-(\text{CH}_2)_4-$		0.88	(0.77)	3.44	(3.55)	4.03 (4.22)
52*	Ph, $-\text{CH}_2-$		1.08		5.16		4.90
56*	Ph, H, H			0.83		4.37	4.90
58	Et, H, Et		0.77		3.34		3.99
59				0.66		3.36	
61	Et, $-(\text{CH}_2)_4-$		0.86		3.42		4.14
62				0.74		3.45	

Примечания:

\* структура подтверждена РСА;

<sup>i</sup> – в скобках даны величины хим.сдвигов минорного изомера, не выделенного в индивидуальном состоянии либо выделенного с низким выходом или чистотой

## 2.7. Оценка биологической активности целевых соединений

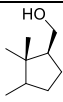
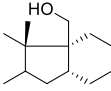
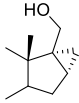
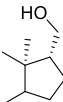
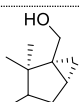
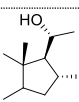
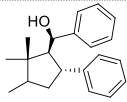
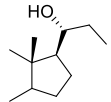
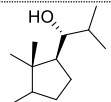
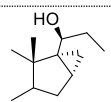
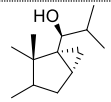
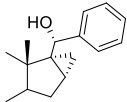
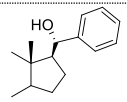
В данном разделе представлены результаты исследования противоопухолевой активности синтезированных стероидных соединений, несущих две разнесенные по концам стероидного скелета характеристичные гидроксильные группы и модифицированных по кольцу D, по сумме их биологических эффектов: 1) антипролиферативной (цитотоксической) активности как базового показателя их противоопухолевого действия, и 2) влияния синтезированных соединений на *транскрипционную активность эстрогенного рецептора  $\alpha$  (ER $\alpha$ )* - соотношения эстрогенной/антиэстрогенной активности по активации/ингибирования экспрессии эстрогензависимых репортерных генов.

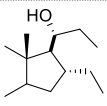
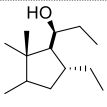
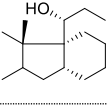
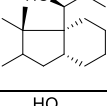
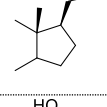
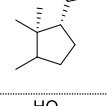
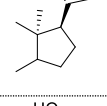
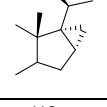
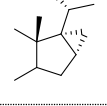
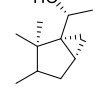
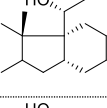
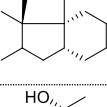
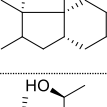
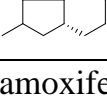
### 2.7.1. Оценка ингибирующих свойств целевых соединений на рост опухолевых клеток рака молочной железы MCF-7 и клеток нормального эпителия молочной железы MCF-10A

Антипролиферативная активность синтезированных соединений изучена в отношении клеток гормонозависимого рака молочной железы линии MCF-7 – типичной модели эстрогензависимых опухолевых клеток – и нормальных клеток эпителия молочной железы MCF-10A (в качестве модели для оценки нежелательных эффектов целевых соединений на здоровые ткани).

Клетки культивировали в бесстероидной среде и затем инкубировали в течение 72 часов при концентрации соединений в среде для культивирования от 0.09 до 25 мкМ (содержание органического растворителя в среде  $\leq 0.3\%$ ), после чего определяли число выживших клеток с помощью МТТ-теста [12]. В таблице 3 представлены значения концентраций соединений, необходимые для полумаксимального ингибирования роста клеток (IC<sub>50</sub>). Для обобщений в рамках оценки взаимосвязей «структура-активность», кроме результатов представленного исследования использовались также ранее полученные нами данные для соединений **63-72** [12,13].

**Таблица 3.** Величины  $IC_{50}$  (концентраций полумаксимального ингибирования пролиферации) целевых соединений для клеток MCF-7 и MCF-10A.

п.п.	Соединение	Ключевой фрагмент структуры	$IC_{50}$ , мкМ	
			MCF-7	MCF-10A
1	<b>7</b>		$5.5 \pm 0.8$	$19.2 \pm 2.3$
2	<b>11</b>		$7.1 \pm 0.9$	$8.6 \pm 1.0$
3	<b>13</b>		$1.0 \pm 0.2$	$2.5 \pm 0.3$
4	<b>19</b>		$6.1 \pm 0.9$	$> 25$
5	<b>21</b>		$4.7 \pm 0.6$	$8.6 \pm 0.9$
6	<b>45</b>		$1.0 \pm 0.2$	$2.6 \pm 0.03$
7	<b>46</b>		$7.2 \pm 0.8$	$10.7 \pm 1.1$
8	<b>47</b>		$6.2 \pm 0.6$	
9	<b>48</b>		$17.5 \pm 1.5$	
10	<b>49</b>		$< 1.6$	
11	<b>50</b>		$2.6 \pm 0.3$	
12	<b>52</b>		$16.8 \pm 1.8$	
13	<b>56</b>		$10.4 \pm 0.9$	$> 25$

14	<b>58</b>		$2.5 \pm 0.3$	
15	<b>59</b>		$5.3 \pm 0.5$	
16	<b>61</b>		$7.5 \pm 0.8$	> 25
17	<b>62</b>		$0.6 \pm 0.07$	$0.4 \pm 0.05$
18	<b>63</b>		$0.15 \pm 0.03$	$5.9 \pm 0.5$ [12]
19	<b>64</b>		$6.0 \pm 0.7$	$13.2 \pm 1.5$ [13]
20	<b>65</b>		$10.9 \pm 1.5$	$24.0 \pm 2.7$ [13]
21	<b>66</b>		$0.87 \pm 0.09$	$3.1 \pm 0.4$ [12]
22	<b>67</b>		$0.47 \pm 0.08$	$3.1 \pm 0.4$ [12]
23	<b>68</b>		$2.3 \pm 0.4$	$7.5 \pm 0.8$ [13]
24	<b>69</b>		$6.8 \pm 0.7$	> 25 [12]
25	<b>70</b>		$4.6 \pm 0.5$	$23.0 \pm 2.5$ [12]
26	<b>71</b>		$11.0 \pm 1.2$	>25 [13]
27	<b>72</b>		$13.9 \pm 1.6$	>25 [13]
		Tamoxifen	$5.3 \pm 0.8$	> 25
		Cisplatin	$7.4 \pm 0.9$	$11.9 \pm 2.1$

Значения  $IC_{50}$  соединений в отношении клеток MCF-7 варьировались в достаточно широком интервале от 0.6 до 17.5 мкМ. Три стероида **13**, **45**, **62**

показали высокую антипролиферативную активность со значением  $IC_{50}$  равным 1 мкМ и ниже. Наибольшая активность выявлена для соединения **62** - 50% подавление роста клеток обнаружено, соответственно, при инкубации с 0.6 мкМ этого соединения. Для соединений **48**, **52**, **56** величины  $IC_{50}$  составляли от 10.4 мкМ до 17.5 мкМ, - эти стероиды оказались наименее активными антипролиферативными агентами. Активность большинства соединений находилась в пределах  $IC_{50}$  1-10 мкМ.

Следует отметить, что ингибирование клеточного роста эстрогензависимых клеток MCF-7 исследуемыми соединениями оказалось вполне сопоставимо с таковым для известного антиэстрогена тамоксифена ( $IC_{50}$  5.3 мкМ) и химиотерапевтического агента цисплатина ( $IC_{50}$  7.4 мкМ), а соединение-лидер **62** по сравнению с этими веществами сравнения показал на порядок большую активность.

Рассмотрение взаимосвязи структуры 3-гидрокси-17-(гидроксиалкил)-стероидов и антипролиферативной активности для впервые полученных соединений, дополненное сведениями о ранее синтезированных стероидах **63-72** (п.п. 18-27 таблицы 3), выявило ряд основных тенденций. Так, соединения 13 $\alpha$ -ряда проявили меньшую активность по сравнению со своими изомерными аналогами природного 13 $\beta$ -ряда. Наибольшая активность оказалась характерна для стероидов, содержащих малые заместители как в 17-боковой цепи (17-гидроксиметильные и 17-(1'-гидроксиэтильные)), так и в 16,17-положениях стероидного ядра (16-метил- и 16,17-циклопропаностероиды, стероиды без дополнительных карбоциклов). Исключением в этом ряду является стероид **62** - 3-гидрокси-17 $\beta$ -(1'(S)-гидроксипропил)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен, который был на порядок активнее своих 17-гидроксиметильных и 17-гидроксиэтильных гомологов и своего 1'(R)-изомера. Различия активности 1'(R)- и 1'(S)-изомеров остальных исследованных нами соединений были не столь существенны: максимальная - 2-кратная разница - наблюдалась между 1'(R)- и 1'(S)-изомерами **58** и **59** 3-гидрокси-16 $\alpha$ -этил-17 $\beta$ -гидроксипропилэстратриена с величинами  $IC_{50}$ , соответственно, 2.5 мкМ и 5.3 мкМ.

Линия эпителиальных клеток молочной железы человека MCF-10A, возможно, является наиболее часто используемой моделью нормальных клеток молочной железы. Как правило, их культивирование сопряжено с увеличенными по сравнению с MCF-7 трудностями, поэтому исследования «нежелательной» активности целевых соединений проводились оценочно, на ограниченном числе соединений. Большая часть рассмотренных соединений (15 из 20, включая ранее описанные стероиды сравнения) показала более чем двукратную разницу величин  $IC_{50}$  для клеток MCF-10A и MCF-7. Соединения **11**, **21**, **46** показали минимальные различия по соотношению величин  $IC_{50}$  для нормальных и опухолевых клеток – от 1.2 до 1.8, а соединение **62** оказалось равно активным для обоих типов.

*2.7.2. Влияние целевых соединений на транскрипционную активность рецептора эстрогенов  $\alpha$  (активация и ингибирование ER $\alpha$ ); взаимосвязь структуры целевых соединений и их эстрогенной и антиэстрогенной активности*

Исследование влияния целевых дигидроксистероидов на транскрипционную активность ER $\alpha$  проведено методом ген-репортерного анализа на эстроген-зависимых клетках MCF-7. Метод основан на трансфекции в клетки плазмиды ERE-LUC, содержащей ген-репортер люциферазы под контролем эстроген-чувствительной последовательности (ERE, estrogen-responsive element) [199] с последующим определением активности люциферазы в клеточных образцах по стандартному протоколу (Luciferase Assay System, Promega).

Для оценки агонистической активности исследуемых соединений трансфицированные клетки обрабатывали испытуемыми соединениями в концентрации 10 нМ и 100 нМ, инкубировали в течение 24 ч и измеряли активность репортерных белков – люциферазы и  $\beta$ -галактозидазы – конечных продуктов процесса, начальной стадией которого является транскрипция соответствующих репортерных генов. Для оценки соединений как антагонистов рецептора трансфицированные клетки обрабатывали испытуемыми соединениями в концентрации 100 нМ, 1000 нМ и  $10^4$  нМ и 17 $\beta$ -эстрадиолом (индуктор

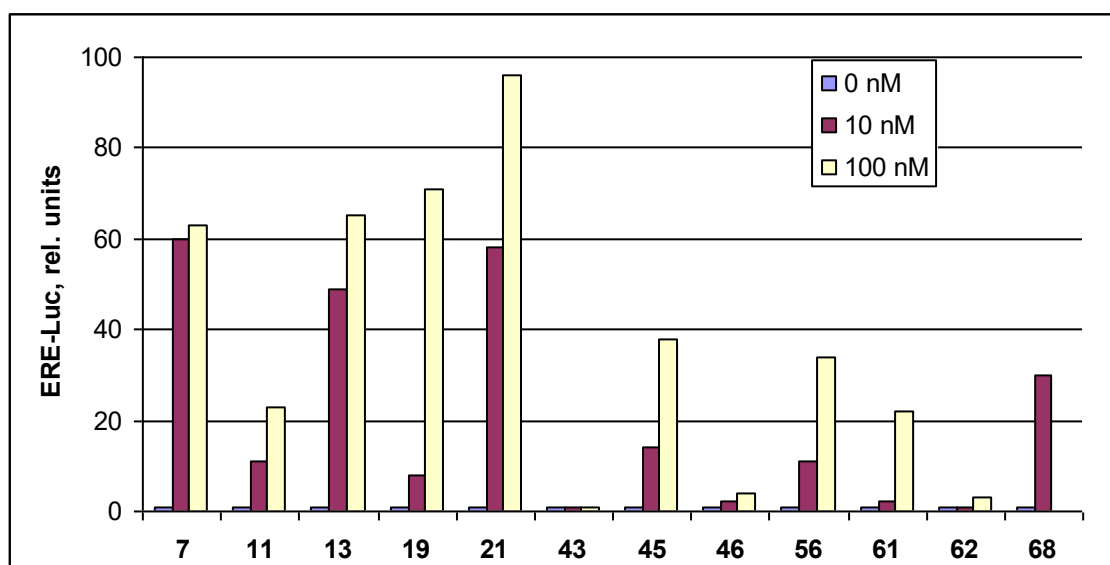
активности рецептора эстрогенов) в концентрации 10 нМ, инкубировали в течение 24 ч и измеряли активность репортерных белков. В качестве веществ сравнения использовались 17 $\beta$ -эстрадиол (агонист – активатор транскрипционной активности) и тамоксифен (селективный модулятор ER $\alpha$  – в данном случае ингибитор эстрадиол-индуцированной транскрипционной активности в клетках MCF-7).

Для оценки «структура-активность» результаты по синтезированным соединениям дополнены данными по стероидам, полученным нами ранее. Как представлено на рисунке 15, ряд синтезированных соединений проявили высокую агонистическую активность в отношении ER $\alpha$  в концентрации 10 нМ. К этой группе относятся стероиды **7**, **13**, **21** и **68** [13]. Часть соединений демонстрировала средний уровень активности (**11**, **19**, **45**). Наименьшую способность активировать рецептор показали соединения **46** и **62**.

Увеличение концентрации до 100 нМ выявило для некоторых соединений дозную зависимость – сюда можно отнести стероиды **19**, **13**, **21** и **61**. Минимальные агонистические эффекты в этой концентрации показали **46** и **62**.

3-Метокси-17 $\beta$ -(1'-гидрокси-1'-фенилметил)стероид **43** в данном испытании и, далее, в испытании антагонистической активности использовался в качестве отрицательного контроля, у которого отсутствует критически важный для связывания с рецептором фенольный фрагмент. Такой стероид не должен проявлять ни свойств агониста, ни свойств антагониста рецептора.

Из полученных данных следует, что с ростом объема заместителей в кольце D агонистическая активность исследованных соединений падает – хорошими агонистами оказались 17-гидроксиметильные стероиды (**7**, **13**, **19**, **21**), которые либо не содержат дополнительных заместителей в 16,17-положениях стероида, либо содержат «компактный» циклопропановый фрагмент. Худшими агонистами оказались стероиды с объемными заместителями в кольце D - 17 $\beta$ -(1'(S)-гидроксипропил)-16,17-циклогесаностероид **62** и 16 $\alpha$ -фенил-17 $\beta$ -(1'(R)-гидрокси-1'-фенилметил)стероид **46**.

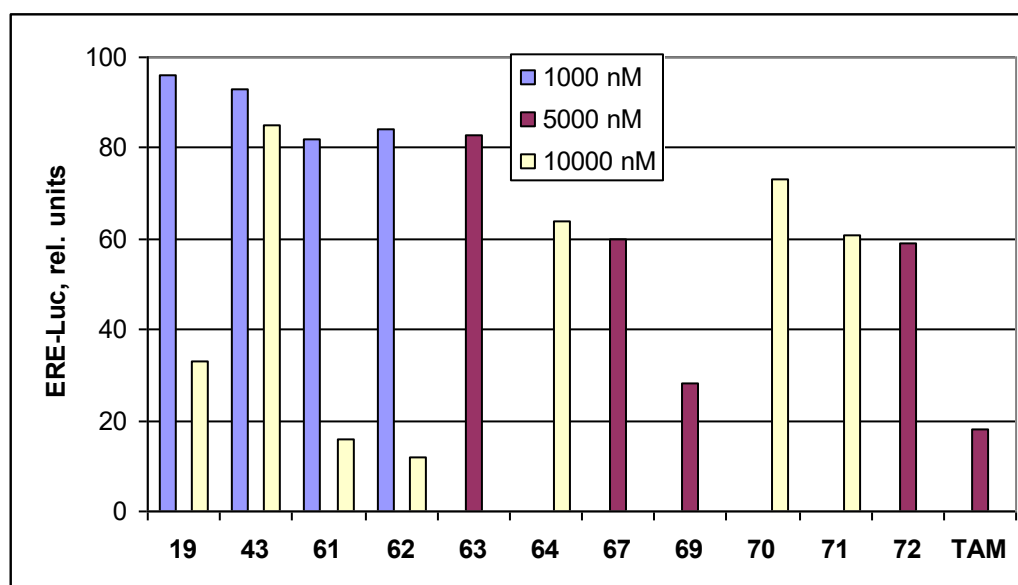


**Рис. 13** Исследование активности рецептора эстрогенов альфа в клетках MCF-7 под действием исследуемых соединений (данные репортерного анализа, за 100 % принята активность под действием 10 нМ эстрадиола)

Слабые эстрогенные свойства могут быть результатом плохого связывания молекулы стероида с рецептором либо антагонистического эффекта стероида. Более того, современные представления о действии гормонов и их аналогов на клетки-мишени свидетельствуют о том, что одна и та же молекула может проявлять как агонистические, так и ингибирующие свойства в зависимости от ряда факторов [200,201,202]. В этой связи тест на ингибирование эстрадиол-индуцированной транскрипционной активности ER $\alpha$  является одним из важнейших методов определения антиэстрогенного потенциала *in vitro*.

Для исследования были выбраны образцы стероидов, показавших минимальный эстрогенный эффект в репортерном тесте – изомерные соединения **61** и **62**, сильный доза-зависимый эстрогенный эффект (**19**) и соединение, которое не должно связываться с рецептором (**43**). Для оценки «структура-активность» использовались также данные по ранее полученным соединениям **63**, **64**, **67**, **69**, **70**, **71** и **72** [12,13] (рис. 14).





**Рис. 14** Анализ активности люциферазы (ERE-Luc) в присутствии 10 нМ эстрадиола (E2) и полученных соединений в концентрациях  $10^3$  нМ,  $5 \times 10^3$  нМ,  $10^4$  нМ. В качестве антиэстрогена сравнения использован тамоксифен (ТАМ) в концентрации  $5 \times 10^3$  нМ. Активность люциферазы после обработки клеток E2 (без анализируемых соединений) приняли за 100 %

При обработке клеток испытуемыми соединениями в концентрации 100 нМ не обнаружено ингибирующих свойств. Соединения **61** и **62** частично ингибировали активность рецептора эстрогенов в концентрации  $10^3$  нМ. Увеличение концентрации до  $10^4$  нМ выявило значительное угнетение транскрипционной активности рецептора соединениями **19**, **61** и **62**. При этом стероид **43**, как и предполагалось, не вызвал значимого доза-зависимого изменения активности рецептора, что подтверждает важность свободной фенольной группы для взаимодействия стероида с рецептором. Сильное угнетение активности, вызванное  $17\beta$ -(1'-гидроксипропил)-16,17-циклогесаностероидами **61** и **62** в концентрации  $10^4$  нМ, объяснимо пониженными относительно эстрадиола константами связывания целевых стероидов (высокая концентрация для вытеснения эстрадиола) при достаточно сильном отклонении конформации лиганд-рецепторного комплекса от агонистической. Подобное сочетание факторов может объяснять ранее полученные данные о значимой ингибиторной активности их  $17\beta$ -(1'-гидроксиэтил)-гомологов **69** и **72** в концентрации  $5 \times 10^3$  нМ [12]. Примечательно, что  $13\alpha$ -изомеры **70** и **71** [13]

соединений **69** и **72** даже в концентрации  $10^4$  нМ гораздо менее активные ингибиторы рецептора (рис. 14). На этом фоне выглядит необычным антагонистический эффект 3-гидрокси-17 $\alpha$ -гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстратриена **19**, который в концентрации  $10^4$  нМ эффективно снижал эстрадиол-индуцированную активность рецептора, а в концентрации 100 нМ показывал свойства достаточно активного эстрогена.

Таким образом, полученные соединения демонстрируют широкий спектр воздействия на рецептор эстрогенов  $\alpha$  – от агонистического, смешанного агонистического-антагонистического, до антагонистического.

Можно утверждать, что, в целом, в ряду исследованных дигидроксистероидов обнаруживается определенная корреляция роста «нагруженности» стероидного кольца D и 17-гидроксиалкильной (алкиларильной) боковой цепи с одной стороны, и ослаблением эстрогенных и усилением антиэстрогенных свойств – с другой. В то же время нельзя рассматривать эту корреляцию как однозначную из-за смешанного агонизма-антагонизма, проявляемого некоторыми соединениями, поскольку она требует учета влияния целевых соединений на пока недостаточно исследованные механизмы регуляции активности рецептора.

Сопоставление результатов исследования антипролиферативной и эстрогенной (антиэстрогенной) активностей полученных соединений позволяют предположить, что угнетение пролиферации достигается не только за счет возможного ингибирования ими рецепторного пути, но и за счет воздействия на иные механизмы клеточной регуляции.

В целом, сочетание антигормональных и цитотоксических свойств наиболее активных из синтезированных стероидных соединений позволяет рассматривать их в качестве эффективных ингибиторов пролиферации на модели рака MCF-7 и перспективных для дальнейшего исследования как антиэстрогенов.

### 3. Экспериментальная часть

В работе были использованы реагенты компании Acros Organics квалификации “reagent grade” или “analytical grade”. 3-Метокси-19-норпрегна-1,3,5(10)-триен-20-оновые стероиды **31**, **32**, **33**, **34** были синтезированы согласно описанной методике [12]. Подготовка растворителей проводилась согласно стандартным процедурам. Аналитическая ТСХ проводилась на пластинах Merck silica gel 60 F254 с использованием дихлорметана (система А), смеси толуол-ацетон в соотношении 40 : 1 (система В), смеси дихлорметан-метанол 250 : 1 (система С), смеси петролейный эфир-дихлорметан-этилацетат 10:5:0.5 (система D), смеси петролейный эфир-этилацетат 2:1 (система E), смеси петролейный эфир-дихлорметан-этилацетат 6:1:0.3 (система F) в качестве элюентов. Пятна на ТСХ визуализировались под УФ и/или опрыскиванием водным раствором  $\text{KMnO}_4$ . Препаративное разделение проводилось методом колоночной хроматографии на силикагеле 60 (0.063–0.100 мм) (Merck) при соотношении вещество-сорбент  $\sim 1 : 40$ . Температуры плавления определялись на микронагревательном столике Voetius. Все выходы даны на очищенные вещества, если не указано иное.

Одно- и двумерные спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AM300 (300.13 МГц для  $^1\text{H}$  и 75.5 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) и Bruker AV-600 (600.13 МГц для  $^1\text{H}$  и 150.9 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) с использованием стандартного ПО компании Bruker. Химические сдвиги даны в величинах  $\delta$  (м.д.) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя:  $\delta_{\text{H}}$  7.27 и  $\delta_{\text{C}}$  77.0 для  $\text{CDCl}_3$ ;  $\delta_{\text{H}}$  2.50 и  $\delta_{\text{C}}$  39.5 для  $\text{DMSO}-d_6$ .

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) регистрировали на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации (ESI) по методике [203] в режиме положительно заряженных ионов (напряжение на капилляре 4500 В); диапазон масс,  $m/z$ : от 50 до 3000 Да; внешнюю либо внутреннюю калибровку проводили с использованием калибровочных растворов ESI Tuning Mix («Agilent»). Растворы в ацетонитриле или метаноле вводили

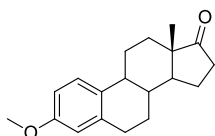
шприцом со скоростью 3 мкл•мин<sup>-1</sup>; газ-распылитель — азот (4 л•мин<sup>-1</sup>); температура интерфейса 180°C.

Рентгеноструктурные исследования проводились на дифрактометрах: 1) Bruker Quest D8 с детектором Photon-III (Mo K $\alpha$ -излучение, 100К, графитовый монохроматор,  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирования). Данные интенсивностей были проинтегрированы с использованием программы SAINT [204], а коррекция абсорбции с использованием SADABS [205]. Структуры расшифрованы прямыми методами используя SHELXT [206] и уточнены по F2 используя SHELXL-2018 [207]. Все неводородные атомы были уточнены с индивидуальными параметрами анизотропного смещения. Положения атомов водорода при гетероатомах были найдены из карты электронной плотности и уточнены с помощью индивидуальных параметров изотропного смещения. Остальные атомы водорода были помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в изотопном приближении по модели наездник. Программа SHELXTL [204] была использована для молекулярной графики. 2) четырех-осевом Rigaku Synergy S с детектором HyPix6000HE (Cu K $\alpha$ -излучение, 100К, каппа-геометрия, графитовый монохроматор,  $\omega$ -сканирование). Данные интенсивностей были проинтегрированы с коррекцией абсорбции с использованием программы CrysAlisPro [208]. Структуры расшифрованы прямыми методами используя SHELXT [206] и уточнены по F2 используя SHELXL-2018 [207] в программе OLEX2 [209]. Все неводородные атомы были уточнены с индивидуальными параметрами анизотропного смещения. Положения атомов водорода при гетероатомах были найдены из карты электронной плотности и уточнены с помощью индивидуальных параметров изотропного смещения. Остальные атомы водорода были помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены в изотопном приближении по модели «наездник». Координаты атомов, длины связей, углы и термические параметры депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC), номер ссылки дается в соответствующем разделе Экспериментальной части. Эти данные могут быть получены на сайте

[http://www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif), либо по запросу на электронный адрес [data\\_request@ccdc.cam.ac.uk](mailto:data_request@ccdc.cam.ac.uk).

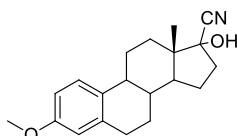
### 3.1. Экспериментальная часть к разделам 2.2 и 2.3

#### *Метилловый эфир эстрона 2*



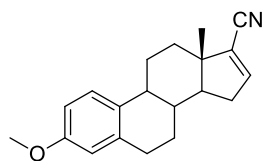
В смеси 200 мл тетрагидрофурана и 200 мл ацетонитрила суспендировали 20.0 г (74 ммоль) эстрона **1**. К этой суспензии при интенсивном перемешивании осторожно порциями, избегая сильного вспенивания, добавили 3.5 г (87 ммоль) 60% суспензии гидроксида натрия в минеральном масле и, затем, 8.0 мл (10.6 г, 84 ммоль) диметилсульфата. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем еще 4 часа при температуре около 50 °С, после чего добавили еще 100 мл ацетонитрила и при той же температуре осторожно добавили двумя равными порциями 2 г (48 ммоль) суспензии гидроксида натрия в минеральном масле. После исчезновения пятна исходного эстрона по ТСХ (система А) реакционную смесь вылили в 2 литра холодной воды, выпавший при этом осадок отфильтровали, высушили и перекристаллизовали из смеси растворителей (толуол : петролейный эфир 2:1). Получено 15.8 г (75 %) метилового эфира эстрона **2**, т. пл. 170 °С (ср. лит: 169-171 °С [211]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.92 (с, 3Н, 18-CH<sub>3</sub>), 1.35–1.71 (м, 6Н), 1.89-2.59 (м, 7Н), 2.87-2.93 (м, 2 Н, 6-CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3Н, OCH<sub>3</sub>), 6.67 (д, 1Н, 4-CH), *J* = 2.7 Гц), 6.75 (дд, 1 Н, 2-CH), *J*<sub>1</sub> = 8.6 Гц, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Гц), 7.23 (д, 1Н, 1-CH), *J* = 8.6 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 13.9, 21.7, 26.0, 26.7, 29.8, 31.7, 35.9, 38.5, 44.1, 48.1, 50.5, 55.3, 111.7, 114.0, 126.4, 132.1, 137.8, 157.7, 220.8 (ср. лит. [212,213]).

#### *3-Метокси-17β-гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17α-карбонитрил 3*



К раствору 6 г (21 ммоль) метилового эфира эстрона **2** в 60 мл сухого дихлорметана добавили 0.32 г (1.0 ммоль) безводного иодида цинка и 3.7 г (5 мл, 37 ммоль) триметилсилилцианида. Смесь кипятили при перемешивании в течение двух часов до исчезновения исходного соединения по ТСХ (система А), после чего удалили растворитель в вакууме. К полученному твердому остатку добавили смесь 55 мл этанола, 8.5 мл воды и 0.5 мл концентрированной соляной кислоты и кипятили в течение 1 часа до исчезновения пятна силилированного циангидрина на ТСХ. Затем добавили 30 мл предварительно нагретой до 80 °С дистиллированной воды и дали смеси остыть до комнатной температуры. Осадок отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили. Получено 10.3 г (80%) циангидрина **3**, т. пл. 158–161 °С (разл.) (ср. лит. 158.5 °С [214]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.79 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.22–2.44 (м, 13H), 2.77 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.69 (с, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 6.56 (уш.с, 1H, OH), 6.61 (с, 1H, 4-CH), 6.68 (д, 1H, 2-CH, *J* = 8.3 Гц), 7.17 (д, 1H, 2-CH, *J* = 8.3 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 11.9, 122.3, 25.8, 115 26.7, 29.1, 33.2, 36.6, 38.7, 43.0, 46.8, 49.4, 54.8, 79.8, 111.5, 113.4, 123.0, 126.2, 131.6, 137.3, 157.1. Масс-спектр: *m/z* 312.1963 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> 312.1958.

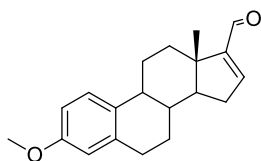
### *3-Метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрил 4*



К раствору 11.2 г (35.8 ммоль) циангидрина **3** в 31 мл сухого пиридина при перемешивании по каплям добавили 3,4 г (6,7 мл, 22 ммоль) POCl<sub>3</sub>. Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем кипятили при перемешивании в течение 12 ч до исчезновения пятна исходного соединения на ТСХ (система А). После этого охладили до 50°C, вылили в 500 мл холодной воды, подкисленной конц. соляной кислотой до pH 1-2, и экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (3 x 50 мл). Органический слой промыли равными объемами воды и насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем удалили растворитель в вакууме. Полученную темно-коричневую вязкую массу

растворили в кипящей смеси 150 мл толуола и 60 мл гексана, горячий раствор профильтровали через слой силикагеля (2 г) и дали остыть сначала до комнатной температуры, а потом до 8 °С в холодильнике. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли гексаном и высушили. Получено 9.5 г (85%) сопряженного нитрила **4**, т. пл. 174–175 °С (ср. лит. 168–170 °С [215]),  $R_f$  0.61 (система А). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.97 (с, 3 Н, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.22–2.53 (м, 11 Н, сигналы 4 х  $\text{CH}_2$  и 3 х  $\text{CH}$  групп стероидного ядра), 2.91 (м, 2 Н, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.79 (с, 3 Н,  $\text{OCH}_3$ ), 6.66 (уш.с, 1 Н, 4- $\text{CH}$ ), 6.68 (уш.с, 1 Н, 16- $\text{CH}$ ), 6.74 (д, 1 Н, 2- $\text{CH}$ ,  $J = 8.3$  Гц), 7.22 (д, 1 Н, 1- $\text{CH}$ ,  $J = 8.3$  Гц); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 16.3, 26.1, 27.6, 29.5, 32.6, 34.0, 37.1, 44.1, 48.4, 55.2, 111.5, 113.9, 115.9, 126.0, 127.5, 132.0, 137.5, 147.3, 157.6. Масс-спектр:  $m/z$  311.2122 [ $\text{M} + \text{NH}_4$ ] $^+$ , вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$  311.2118 (ср. лит. [216]).

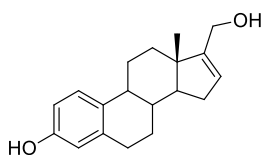
### *3-Метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегид 5*



К охлажденному раствору 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила **4** 1.5 г (5 ммоль) при  $T = -18^\circ\text{C}$  в токе аргона в 85 мл дихлорметана добавили 12.8 мл 1.2М DIBALH в толуоле с такой скоростью, чтобы температура реакционной смеси была не выше  $-11^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали 30 минут, завершение реакции определяли по исчезновению пятна исходного соединения на ТСХ (Система А). Затем добавили по каплям 3.5 мл метанола, 4 мл соляной кислоты, 20 мл воды при перемешивании. Органический слой отделили, промыли водой с добавлением соляной кислоты до pH 1-2, затем 5% раствором  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Водный слой экстрагировали хлороформом (2 x 10 мл). Органические слои объединили, высушили безв.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удалили растворители в вакууме. Полученный остаток в виде масла (2.1 г) растворили в горячей смеси толуол – петролейный эфир (2:1) и профильтровали через слой силикагеля (2 г). Фильтрат упарили, из полученной вязкой массы продукт выделили колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси дихлорметан –

петролейный эфир (4:1). После перекристаллизации из смеси толуол – петролейный эфир получено 1.01 г (68%) 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16–тетраен-17–карбальдегида **5**, т. пл. 183-187 °С (ср. лит: 185-187 °С [166]),  $R_f$  0.15 (система А). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.97 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.39–1.58 (м, 1H), 1.60–1.83 (м, 4H), 1.90-2.00 (м, 1H), 2.15–2.43 (м, 4H), 2.45-2.59 (м, 2H), 2.87–2.98 (м, 2H), 3.81 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.67 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.2$  Гц), 6.74 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.1$  Гц,  $J_2 = 2.2$  Гц), 6.86 (уш.с, 1H, 16-CH), 7.23 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.1$  Гц), 9.77 (с, 1H, 17-CHO). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц):  $\delta$  16.1, 26.4, 27.9, 29.7, 32.4, 34.6, 37.0, 44.5, 45.6, 55.3, 56.3, 111.5, 114.0, 126.2, 132.7, 137.7, 152.7, 157.2, 157.6, 190.1. Масс-спектр:  $m/z$  297.1850  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2$  297.1849.

*3-Гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10),16-тетраен 6*

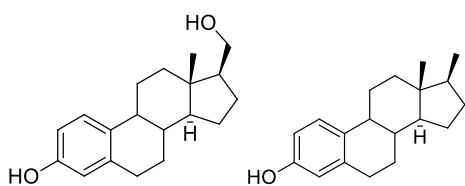


К раствору 0.86 г. (2.9 ммоль) 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16–тетраен-17–карбальдегида **5** в 15 мл абсолютного толуола под аргоном добавили 17 мл (17 ммоль) 1М раствора DIBALH в толуоле. Смесь кипятили в течение 5 часов до исчезновения пятна исходного на ТСХ (система С), остудили до комнатной температуры, после чего при перемешивании добавили 5.9 мл метанола, 29 мл воды и 5.9 мл HCl. Органический слой отделили, водный экстрагировали ЭА (4 x 15 мл). Органические фракции объединили, промыли водой и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , после чего высушили безв.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили. После перекристаллизации из водного этанола получено 0.77 г (93%) смеси 3-гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10),16-тетраена **6** и 3-гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триена **7** в соотношении 2:1 в виде твердого белого порошка. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.61 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ , гидрированный стероид), 0.79 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ , негидрированный стероид), 2.63-2.84 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ , для обоих продуктов), 3.40-3.51 (м, 2H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ , гидрированный стероид), 3.96-4.09 (м, 2H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ , негидрированный стероид), 4.22 (т, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J = 4.3$  Гц, гидрированный стероид), 4.57 (т, 1H,



17-CH<sub>2</sub>-OH,  $J = 4.3$  Гц, негидрированный стероид), 5.48 (уш. с, 1H, 16-CH); сигналы общие для обоих продуктов: 6.44 (с, 1H, 4-CH), 6.49 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 7.01 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.94 (уш.с, 1H, 3-OH). Масс-спектр:  $m/z$  307.1669 [M + Na]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Na 307.1669 (основной пик, негидрированный стероид). Масс-спектр:  $m/z$  287.2008 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> 287.2006 (гидрированный стероид).

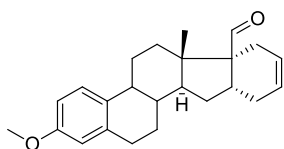
*3-Гидрокси-17β-гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триен 7 и 3-гидрокси-17β-метилэстра-1,3,5(10)-триен 8*



В 15 мл этанола и 5 мл ТГФ растворили 0.46 г (1.6 ммоль) смеси 3-гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10),16-тетраена **6** и 3-гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триена **7**. В раствор добавили 0.09 г 10% Pd/C в качестве катализатора, после чего систему продули водородом и далее при интенсивном перемешивании гидрировали при атмосферном давлении и комнатной температуре до исчезновения пятна исходного вещества на ТСХ (система А, проявка водным раствором KMnO<sub>4</sub>). Затем катализатор отфильтровали, растворитель отогнали в вакууме и полученное масло хроматографировали на колонке с силикагелем (система CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - метанол 100:1). Получено 0.2 г (43%) соединения **7**, т. пл. 148-151 °С, R<sub>f</sub> 0.20 (система А). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.61 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.05–1.40 (м, 7H), 1.50–2.28 (м, 8H), 2.61–2.80 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.42–3.55 (м, 1H, 17-CH<sub>2</sub>-OH), 4.21 (т, 1H, 17-CH<sub>2</sub>-OH,  $J = 4.3$  Гц), 6.43 (с, 1H, 4-CH), 6.49 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 7.02 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.94 (уш.с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 12.5, 24.2, 25.9, 26.4, 27.8, 29.4, 38.5, 38.6, 41.9, 43.9, 52.9, 54.8, 62.5, 112.9, 115.2, 126.2, 130.8, 137.3, 155.1. Масс-спектр:  $m/z$  287.2008 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> 287.2006.

*3-Гидрокси-17β-метилэстра-1,3,5(10)-триен 8.* Получено 0.14 г. (30 %) соединения **8**, т. пл. 133-135 °С (ср. лит. 133-134 °С [217]),  $R_f$  0.71 (система А). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.56 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.85 (д, 3H,  $J = 6.7$  Гц), 1.05–1.54 (м, 8H), 1.55–1.90 (м, 4H), 2.02-2.16 (м, 1H), 2.18-2.33 (м, 1H), 2.61-2.80 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 6.44 (с, 1H, 4-CH), 6.49 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 7.04 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.96 (уш.с, 1H, 3-OH).

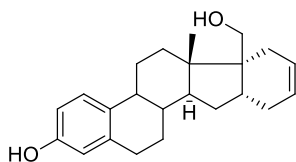
*3-Метокси-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триен-17β-карбальдегид 9*



К раствору 1.0 г. (3.3 ммоль) 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида **5** в 14 мл сухого дихлорметана добавили 0.07 г (0.53 ммоль) безводного хлористого алюминия. После появления свекольно-красной окраски в раствор в течение 30-40 минут подавали 0.48 г (9 ммоль) сухого бутадиена. Смесь перемешивали в закрытой колбе в течение 3.5 часов до исчезновения пятна исходного на ТСХ (система В). Затем в реакционную смесь добавили 4 мл метанола и 4 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , после чего раствор изменил окраску на желтую. Органический слой отделили, промыли водой, высушили безв.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удалили растворители в вакууме роторного испарителя. После перекристаллизации из смеси ПЭ - толуол (2:1) получено 0.4 г аддукта **9**, т. пл. 135-140 °С. Маточный раствор упарили и полученный остаток хроматографировали на колонке (система петролейный эфир - дихлорметан 2:1), в результате чего было выделено ещё 0.29 г аддукта **9**,  $R_f$  0.72 (система А). Суммарный выход составил 67 %. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.89 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.30–1.65 (м, 4H), 1.67–1.98 (м, 6H), 2.05-2.55 (м, 5H), 2.78-3.14 (м, 3H, 6- $\text{CH}_2$ , 16-CH), 3.80 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.71-5.92 (м, 2H, 3',4'- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.67 (с, 1H, 4-CH), 6.73 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 7.20 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 9.57 (с, 1H, 17-CHO); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 17.1, 24.9, 25.9, 28.0, 29.9, 32.6, 34.2, 34.6, 38.3, 43.8, 47.7, 49.9, 55.3, 63.5, 111.6, 113.9, 119.3, 126.1, 126.2, 128.8,

132.4, 138.0, 157.6, 205.6. Масс-спектр:  $m/z$  351.2312  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{24}H_{31}O_2$  351.2319.

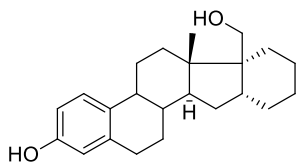
*3-Гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триен 10*



К раствору 0.79 г. (2.3 ммоль) 3-метокси-17 $\beta$ -формил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триена в 15 мл абсолютного толуола под аргоном добавили 13 мл (13 ммоль) 1М раствора DIBALH в толуоле. Смесь кипятили в течение 5 часов до исчезновения пятна исходного на ТСХ (система С), остудили до комнатной температуры, после чего при перемешивании добавили 5.4 мл метанола, 27 мл воды и 5.4 мл конц. HCl. Органический слой отделили, водный экстрагировали этилацетатом (4 x 15 мл). Органические фракции объединили, промыли водой и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, после чего высушили безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отогнали растворители в вакууме роторного испарителя. После перекристаллизации из водного этанола получено 0.65 г (85%) смеси 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триена **10** и 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триена **11** в соотношении ~ 2:1 (по ЯМР <sup>1</sup>H) в виде твердого белого порошка. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.82 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>, гидрированный стероид), 0.89 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>, негидрированный стероид), 4.22 (т, 1H, 17-CH<sub>2</sub>-OH,  $J$  = 4.9 Гц, гидрированный стероид), 4.28-4.39 (м, 1H, 17-CH<sub>2</sub>-OH, негидрированный стероид), 5.59-5.83 (м, 2H, 3',4'- CH=CH-); сигналы общие для обоих продуктов: 2.60-2.81 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.25-3.53 (м, 2H, 17-CH<sub>2</sub>-OH - для обоих продуктов), 6.42 (с, 1H, 4-CH), 6.47 (д, 1H, 2-CH,  $J$  = 8,4 Гц), 6.99 (д, 1H, 1-CH,  $J$  = 8.4 Гц), 8.93 (уш.с, 1H, 3-OH). Масс-спектр:  $m/z$  339.2319  $[M+H]^+$ , вычислено для  $C_{23}H_{31}O_2$  339.2319 (основной пик, негидрированный стероид). Масс-спектр:  $m/z$  341.2471  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{23}H_{32}O_2$  341.2471 (гидрированный стероид).

## 3-Гидрокси-17β-гидроксиметил-16α,17α-циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен

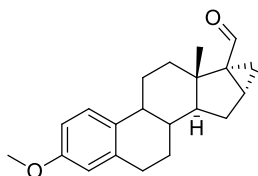
11



В 25 мл этанола и 10 мл ТГФ растворили 0.55 г (1.6 ммоль) смеси 3-гидрокси-17β-гидроксиметил-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триена **10** и 3-гидрокси-17β-гидроксиметил-16α,17α-циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триена **11**, полученной в предыдущем опыте. В раствор добавили 0.09 г 10% Pd/C в качестве катализатора, после чего систему продули водородом и далее при интенсивном перемешивании гидрировали при атмосферном давлении и комнатной температуре до исчезновения пятна исходного вещества на ТСХ (система А, проявка водным раствором  $\text{KMnO}_4$ ). Затем катализатор отфильтровали, растворитель отогнали в вакууме и полученное масло кристаллизовали из метанола. Получено 0.37 г. (67%) соединения **11**, т. пл. 209–212 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.82 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.02–1.39 (м, 13H), 1.43–1.89 (м, 5H), 1.98–2.20 (м, 2H), 2.65–2.83 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.42–3.55 (м, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ), 4.20 (т, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J = 4.9$  Гц), 6.42 (с, 1H, 4-CH), 6.47 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 6.99 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.93 (уш.с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 14.2, 21.3, 21.6, 24.8, 26.2, 28.0, 28.1, 29.5, 31.4, 32.4, 36.5, 39.0, 43.9, 47.2, 47.8, 48.3, 63.3, 112.9, 115.1, 126.0, 131.0, 137.3, 155.1. Масс-спектр:  $m/z$  341.2471  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2$  341.2471.

## 3-Метокси-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триен-17β-карбальдегид

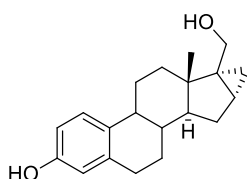
12



К раствору 1.0 г (4.5 ммоль) триметилсульфонийиодида в смеси 19 мл ДМСО и 6.5 мл ТГФ при интенсивном перемешивании осторожно прибавили 0.26

г 60% суспензии гидрида натрия в вазелиновом масле (6.5 ммоль). После того, как выделение водорода прекратилось, в реакционную смесь прибавили раствор 1.0 г (3.3 ммоль) 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида **5** в 32 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре до исчезновения пятна исходного соединения на ТСХ (система А), после чего вылили в 400 мл холодной воды и экстрагировали хлороформом (3 x 40 мл). Органические слои объединили, промыли водой и насыщенным раствором хлорида натрия, высушили безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отогнали растворитель в вакууме роторного испарителя. После хроматографической очистки (система петролейный эфир - дихлорметан 1:3) получено 0.39 г (39%) соединения **12**, R<sub>f</sub> 0.56 (система А), т. пл. 131-136 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.97-1.21 (м, 2H), 1.15 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.25-1.70 (м, 6H), 1.71-1.90 (м, 2H), 1.91-2.00 (м, 1H), 2.10-2.45 (м, 3H), 2.72-2.96 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.65 (с, 1H, 4-CH), 6.73 (дд, 1H, 2-CH, J<sub>1</sub> = 8.4 Гц, J<sub>2</sub> = 2.1 Гц), 7.22 (д, 1H, 1-CH, J = 8.4 Гц), 9.27 (с, 1H, 17-CHO); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 15.2, 17.3, 25.94, 25.96, 26.3, 27.8, 29.7, 34.5, 36.7, 40.5, 44.3, 47.3, 47.5, 55.3, 111.5, 113.9, 126.2, 132.5, 137.7, 157.6, 200.8. Масс-спектр: m/z 311.2002 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> 311.2006.

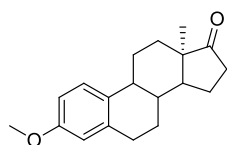
*3-Гидрокси-17β-гидроксиметил-16α,17α-циклопропаноестра-1,3,5(10)-триен **13***



К раствору 0.5 г. (1.7 ммоль) 3-метокси-17β-формил-16α,17α-циклопропаноестра-1,3,5(10)-триена **12** в 10 мл абсолютного толуола под аргоном добавили 10 мл (10 ммоль) 1М раствора DIBALH в толуоле. Смесь кипятили течение 6 часов до исчезновения пятна исходного метоксиальдегида на ТСХ (система С), остудили до комнатной температуры, после чего при перемешивании добавили 3.4 мл метанола, 17 мл воды и 3.4 мл конц. HCl. Органический слой

отделили, водный экстрагировали этилацетатом (4 x 15 мл). Органические фракции объединили, промыли водой и насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , после чего высушили безв.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и удалили растворители в вакууме. После хроматографической очистки (элюент - дихлорметан) и последующей кристаллизации из метанола получено 0.24 г (50%) 3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропанэстра-1,3,5(10)-триена **13**, т. пл. 183-187 °С,  $R_f$  0.34 (система С). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.30-0.38 (м, 1H, циклопропан-CH), 0.75-0.83 (м, 1H, циклопропан-CH), 0.87 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.88–1.02 (м, 2H), 1.10-1.45 (м, 5H), 1.48-1.60 (м, 1H), 1.64-1.78 (м, 1H), 1.83-1.95 (м, 1H), 1.96-2.11 (м, 1H), 2.12-2.25 (м, 1H), 2.63-2.80 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.09 (дд, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J_1 = 11.4$  Гц,  $J_2 = 4.5$  Гц), 3.91 (дд, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J_1 = 11.2$  Гц,  $J_2 = 6.4$  Гц) 4.19 (т, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J = 5.4$  Гц), 6.41 (с, 1H, 4-CH), 6.48 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 6.99 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.93 (с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 10.5, 16.8, 17.8, 25.9, 26.0, 27.5, 29.0, 34.9, 36.7, 37.1, 41.2, 43.9, 46.3, 63.2, 112.6, 114.9, 125.6, 130.6, 136.9, 154.8. Масс-спектр:  $m/z$  321.1821 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Na}$  321.1825.

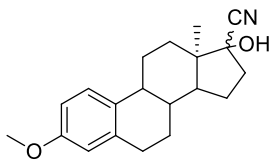
#### Метилловый эфир 13 $\alpha$ -эстрона **14**



Смесь 70 мл уксусной кислоты, 7.0 г (25 ммоль) метилового эфира эстрона **3a** и 3.5 г (32 ммоль) *o*-фенилендиамина кипятили в течение двух часов до исчезновения пятна исходного метилового эфира эстрона по ТСХ (система А). По завершении реакции смесь вылили в 700 мл холодной воды, подкисленной до pH 1-2 соляной кислотой, и экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Органический слой промыли 20 мл 10 % раствора соляной кислоты и 20 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над безв.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем удалили растворитель в вакууме, и полученный остаток перекристаллизовали из смеси петролейного эфира и толуола (2:1). Получено 6.3 г (90 %) метилового эфира 13 $\alpha$ -эстрона **14**, т. пл. 127–131 °С (ср. лит: 130-133 °С (гексан) [218]),  $R_f$

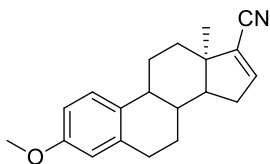
0.41 (система А). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.85-1.05 (м, 2H), 1.07 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.32–1.51 (м, 2H), 1.70-1.80 (м, 1H), 1.89-2.04 (м, 1H), 2.10-2.47 (м, 7H), 2.85 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.77 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.62 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.7$  Гц), 6.71 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.6$  Гц,  $J_2 = 2.7$  Гц), 7.19 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.6$  Гц); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 21.1, 25.2, 28.3, 28.4, 30.4, 32.2, 33.5, 41.5, 41.6, 49.4, 50.2, 55.2, 111.8, 113.6, 126.9, 132.0, 138.1, 157.6, 221.6. Масс-спектр:  $m/z$  285.1842 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , вычислено для  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_2$  285.1849.

*3-Метокси-17-гидрокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17-карбонитрил 15*



Циангидрин **15** был получен из *метилового эфира 13 $\alpha$ -эстрона 14* по методике для *3-метокси-17 $\beta$ -гидроксиэстра-1,3,5(10)-триен-17 $\alpha$ -карбонитрила 3*. Для более полного извлечения продукта перед фильтрованием смесь выдержали ночь в холодильнике при температуре  $-15$   $^\circ\text{C}$ , при этом получено 5.5 г (83 %) циангидрина **15**, т. пл. 170–175  $^\circ\text{C}$  (разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 1.04 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.71–2.41 (м, 13H, сигналы 5 x  $\text{CH}_2$  и 3 x CH групп стероидного ядра), 2.72 (д, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.3$  Гц), 3.69 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.27 (уш.с, 1H, OH), 6.59 (с, 1H, 4-CH), 6.69 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.1$  Гц), 7.17 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.1$  Гц); ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 26.0, 28.6, 29.3, 29.9, 31.5, 32.9, 37.5, 39.5, 43.3, 47.2, 50.4, 54.8, 80.6, 111.7, 113.1, 121.8, 127.2, 132.2, 137.6, 156.9. Масс-спектр:  $m/z$  312.1961 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ , вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$  312.1958.

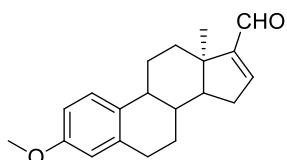
*3-Метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрил 16*



Сопряженный нитрил **16** был получен из *3-метокси-17-гидрокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17-карбонитрила 15* по методике для *3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила 4*, при этом продолжительность кипячения

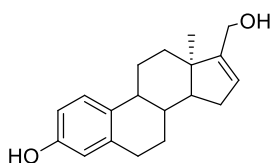
реакционной смеси составила 7 часов. Получено 3.3 г (70 %) сопряженного нитрила **16**, т. пл. 98–99 °С,  $R_f$  0.63 (система А). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.97–1.10 (м, 1H), 1.18 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.19–1.30 (м, 1H), 1.35–1.51 (м, 1H), 1.56–1.70 (м, 1H), 1.72–1.79 (м, 1H), 1.93 (м, 1H), 2.22–2.42 (м, 4H), 2.80–2.91 (м, 3H), 3.79 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.58 (уш.с, 1H, 16-CH), 6.61 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.2$  Гц), 6.74 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.1$  Гц,  $J_2 = 2.2$  Гц), 7.23 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.1$  Гц); ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 27.4, 27.7, 28.8, 30.5, 33.8, 37.6, 40.7, 42.4, 49.7, 50.6, 55.3, 111.9, 113.7, 115.8, 124.6, 127.1, 132.0, 137.9, 146.9, 157.6. Масс-спектр:  $m/z$  311.2113  $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$  311.2118.

*3-Метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегид **17***



Сопряженный альдегид **17** был получен из *3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила **16*** по методике для *3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида **5***. Получено 1.2 г (39%) *3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида **17***, т. пл. 95–99 °С,  $R_f$  0.15 (система А). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.90–1.30 (м, 2H), 1.20 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.35–1.63 (м, 2H), 1.65–1.80 (м, 1H), 1.85–2.00 (м, 1H), 2.20–2.44 (м, 3H), 2.74–2.93 (м, 4H, 6- $\text{CH}_2$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 3.79 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.62 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.71–6.80 (м, 2H, 2-CH, 16-CH), 7.23 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.3$  Гц), 9.79 (с, 1H, CHO); ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 27.2, 28.0, 29.0, 30.6, 32.3, 36.7, 41.0, 42.6, 47.7, 53.1, 55.3, 111.9, 113.7, 127.1, 132.7, 137.9, 152.4, 154.2, 157.5, 190.3. Масс-спектр:  $m/z$  297.1850  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_2$  297.1849.

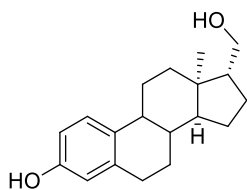
*3-Гидрокси-17-гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен **18***





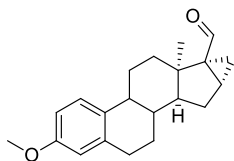
Дигидроксистероид **18** был получен из *3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида* **17** по методике для *3-гидрокси-17-гидроксиметилэстра-1,3,5(10),16-тетраена* **6**. После перекристаллизации из водного этанола получено 0.27 г (76 %) *3-гидрокси-17-гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраена* **18**, т. пл. 186-190 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.8-1.01 (м, 2H), 0.99 (с, 3H, 18-CH $_3$ ), 1.03-1.51 (м, 4H), 1.78-2.29 (м, 5H), 2.64-2.66 (м, 2H, 6-CH $_2$ ) 3.91-3.98 (м, 2H, 17-CH $_2$ -OH) 4.56 (т, 1H, 17-CH $_2$ -OH,  $J = 5.3$  Гц), 5.42 (уш. с, 1H, 16-CH), 6.40 (с, 1H, 4-CH), 6.48 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.3$  Гц), 7.03 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.96 (уш.с, 1H, 3-OH). ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 27.5, 27.9, 28.7, 30.0, 33.2, 34.1, 40.8, 42.1, 47.2, 52.0, 57.8, 112.8, 114.7, 122.0, 126.6, 130.4, 137.4, 150.4, 154.8. Масс-спектр:  $m/z$  307.1669 [M + Na] $^+$ , вычислено для C $_{19}$ H $_{24}$ O $_2$ Na 307.1669.

*3-Гидрокси-17 $\alpha$ -гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен* **19**



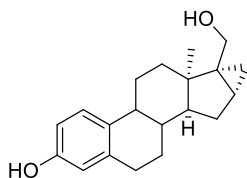
Дигидроксистероид **19** был получен гидрированием *3-гидрокси-17-гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраена* **18** по методике для аналога с природной конфигурацией *3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметилэстра-1,3,5(10)-триена* **7**. Получено 0.06 г. (30%) *3-гидрокси-17 $\alpha$ -гидроксиметил-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена* **19**, т. пл. 233-236 °С,  $R_f$  0.20 (система С). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.78 (с, 3H, 18-CH $_3$ ), 1.05-1.58 (м, 7H), 1.71-2.28 (м, 8H), 2.63-2.71 (м, 2H, 6-CH $_2$ ), 3.44-3.48 (м, 1H, 17-CH $_2$ -OH), 4.20 (т, 1H, 17-CH $_2$ -OH,  $J = 5.0$  Гц), 6.42 (с, 1H, 4-CH), 6.49 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 7.05 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.99 (уш.с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 24.5, 25.5, 26.5, 28.4, 30.1, 34.5, 39.5, 41.1, 42.4, 42.6, 42.8, 54.0, 62.9, 113.1, 115.0, 126.7, 130.8, 137.8, 155.1. Масс-спектр:  $m/z$  287.2008 [M + H] $^+$ , вычислено для C $_{19}$ H $_{27}$ O $_2$  287.2006. Образец для однокристалльного PCA получен кристаллизацией из метанола, CCDC ID:

*3-Метокси-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропано-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17 $\beta$ -карбальдегид **20***



Циклопропановый стероид **20** был получен реакцией Кори-Чайковского из сопряженного альдегида **17** по методике для *3-метокси-17 $\beta$ -формил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **12***. После хроматографической очистки (система петролейный эфир - дихлорметан 1:3) получено 0.16 г. (27%) альдегида **20**,  $R_f$  0.63, (система А), т. пл. 134-137 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.96 (дд, 1H, циклопропан-CH,  $J = 5.2$  Гц), 1.07-1.37 (м, 4H, CH), 1.26 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.39-1.76 (м, 3H), 1.77-1.90 (м, 1H), 1.91-2.04 (м, 1H), 2.21-2.51 (м, 3H), 2.51-2.62 (м, 1H), 2.62-2.8 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.70 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.49 (с, 1H, 4-CH), 6.67 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.6$  Гц,  $J_2 = 2.3$  Гц), 7.06 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.5$  Гц), 9.12 (с, 1H, 17-CHO); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 19.0, 25.5, 26.4, 27.3, 29.8, 29.9, 30.3, 34.6, 35.5, 41.4, 43.6, 49.4, 50.5, 55.3, 112.4, 113.2, 128.1, 134.2, 137.2, 157.3, 200.2. Масс-спектр:  $m/z$  311.2002  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2$  311.2006. Образец для однокристалльного PCA получен кристаллизацией из петролейного эфира, CCDC ID:

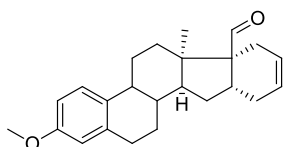
*3-Гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропано-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен **21***



Циклопропановый дигидроксистероид **21** был получен из альдегида **20** по методике для *3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **13***. После хроматографической очистки (элюент - дихлорметан) и последующей перекристаллизации из метанола получено 0.05 г (52%) *3-гидрокси-17 $\beta$ -гидроксиметил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропано-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триена*

**21**, т. пл. 180-191 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.19-0.24 (т, 1H, циклопропан-CH,  $J = 3.9$  Гц), 0.39-0.45 (дд, 1H, циклопропан-CH,  $J_1 = 7.9$  Гц,  $J_2 = 4.1$  Гц) 1.15 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.98–1.24 (м, 4H), 1.29-1.59 (м, 3H), 1.60-1.72 (м, 1H), 1.74-1.86 (м, 1H), 2.12 (дд, 1H,  $J_1 = 12.7$  Гц,  $J_2 = 8.0$  Гц), 2.25-2.49 (м, 2H), 2.56 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.19 (дд, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J_1 = 11.2$  Гц,  $J_2 = 4.9$  Гц), 3.66 (м, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J_1 = 11.4$  Гц,  $J_2 = 5.8$  Гц), 4.21 (т, 1H, 17- $\text{CH}_2\text{-OH}$ ,  $J = 5.3$  Гц), 6.36 (с, 1H, 4-CH), 6.49 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 6.93 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.95 (с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 13.4, 21.6, 25.5, 26.7, 27.3, 29.6, 33.9, 36.0, 39.2, 40.0, 42.3, 43.4, 49.4, 62.1, 113.3, 114.3, 127.7, 132.3, 136.5, 154.5. Масс-спектр:  $m/z$  321.1821  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Na}$  321.1825.

*3-Метокси-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогекс-3',4'-ено-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10)-триен-17 $\beta$ -карбальдегид 22*



Аддукт **22** был получен реакцией сопряженного альдегида **20** с бутадиеном в присутствии хлорида алюминия по методике для *3-метокси-17 $\beta$ -формил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триена 9*. После обработки реакционной смеси полученное масло хроматографировали на колонке с силикагелем с использованием в качестве элюента смеси хлороформ-петролейный эфир (1:1), фракцию с  $R_f$  0.66-0.70 (хлороформ) кипятили с петролейным эфиром ( $t$  кип. 40 – 70 °С) до образования твердого остатка при охлаждении. В результате получено 0.02 г (1.7 %) целевого аддукта **22** с  $R_f$  0.66 (хлороформ) в виде аморфного порошка. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 МГц,  $\delta$  м.д.): 1.14-1.23 (м, 1H), 1.30-1.34 (м, 1H), 1.35 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.44–1.49 (м, 1H), 1.71-1.76 (м, 1H), 1.84–1.89 (м, 1H), 1.96-2.11 (м, 5H), 2.15-2.34 (м, 4H), 2.47-2.54 (м, 2H), 2.78-2.84 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.79 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.64-5.75 (м, 2H, 3',4'- $\text{CH}=\text{CH}$ -), 6.63 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.3$  Гц), 6.73 (дд, 1H, 2-CH,  $J = 8.5$  Гц,  $J = 2.3$  Гц), 7.20 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.5$  Гц), 9.58 (с, 1H, 17-CHO); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150.9 МГц,  $\delta$  м.д.): 24.5, 25.0, 28.1, 28.4, 28.9, 30.1, 34.0, 34.6, 35.4, 39.9, 42.7, 46.5, 49.1, 49.8, 55.2, 111.7, 113.2, 125.6,

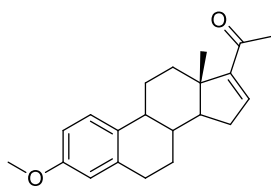
126.6, 126.7, 132.6, 137.6, 157.5, 214.7. Масс-спектр:  $m/z$  351.2316  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{24}H_{31}O_2$  351.2319.

### 3.2. Экспериментальная часть к разделу 2.4

*Процедура стандартной обработки реакционной смеси в реакциях сопряженного нитрила 4 с реактивами Гриньяра*

Реакционную смесь охладили до температуры 5 °С и при охлаждении и интенсивном перемешивании по каплям добавили к ней указанный объем ледяной уксусной кислоты с такой скоростью, чтобы температура смеси не превышала 15°С. После этого в реакционную смесь добавили указанный объем воды и кипятили в течение 1 ч. Далее добавили указанный объем концентрированной соляной кислоты и кипятили еще 1 ч. После охлаждения отделили органический слой, содержащий толуол и эфир, промыли равными объемами воды и насыщенного раствора хлорида натрия. Все водные слои объединили и экстрагировали  $CHCl_3$  (3 x 30 мл). Органические фракции ( $CHCl_3$ ) после экстракции водных слоев промыли равными объемами воды и насыщенного раствора хлорида натрия, и объединили с толуольной фракцией, высушили над безв.  $Na_2SO_4$ .

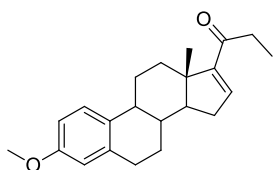
#### *3-Метокси-17-ацетилэстра-1,3,5(10),16-тетраен 23*



К раствору 5.0 г (17 ммоль) *3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила 4* в смеси 80 мл толуола и 50 мл сухого диэтилового эфира под аргоном добавили 13 мл 3.0 М раствора метилмагнийиодида в диэтиловом эфире (39 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение приблизительно 6.5 часов при температуре 60–65 °С до исчезновения исходного нитрила по ТСХ (система А). Полученный после стандартной обработки (45 мл  $AcOH$ , 5 мл  $H_2O$ , без добавления  $HCl$ ) и удаления растворителя в вакууме твердый

желтый остаток растворили в достаточном объеме кипящей смеси толуола и гексана (3:1), горячий раствор профильтровали через слой силикагеля и дали раствору остыть в холодильнике при температуре 8 °С. Полученный кристаллический осадок отфильтровали, промыли гексаном и высушили. Получено 3.9 г (73 %) сопряженного кетона **23**, т. пл. 194–195 °С (ср. лит. 192–194 °С [186]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.93 (с, 3 H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.22–2.53 (м, 11H), 2.30 (с, 3H, 17-COCH<sub>3</sub>), 2.91 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.65 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.71 (д, 1H, 2-CH, *J* = 8.9 Гц), 6.75 (уш.с, 1H, 16-CH), 7.22 (д, 1H, 1-CH, *J* = 8.9 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 15.9, 26.4, 27.1, 27.7, 29.6, 31.9, 34.7, 36.9, 44.2, 46.4, 55.2, 55.5, 111.3, 113.8, 126.1, 126.1, 132.7, 137.7, 144.3, 155.5, 157.4, 196.8. Масс-спектр: *m/z* 311.2015 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub> 311.2006.

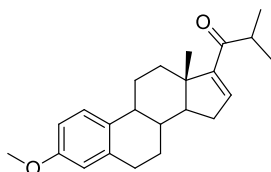
*3-Метокси-17-пропионилэстра-1,3,5(10),16-тетраен 24*



К раствору 0.5 г (1.7 ммоль) *3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила 4* в смеси 8 мл толуола и 5 мл сухого диэтилового эфира под аргоном добавили 1.2 мл 3.0 М раствора этилмагнийиодида в диэтиловом эфире (3.5 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение приблизительно 4 часов на водяной бане при температуре 60–65 °С до исчезновения исходного нитрила по ТСХ (система F). Полученное после стандартной обработки (4.5 мл AcOH, 5 мл H<sub>2</sub>O, 0.4 мл HCl конц.) и удаления растворителя в вакууме твердое желтое масло кристаллизовали из петролейного эфира. Получено 0.25 г (45%) стероида **24**, т. пл. 105–108 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.96 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.13 (т, 3H, 17-COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Гц), 1.35–2.65 (м, 11H), 2.68 (м, 2H, COCH<sub>2</sub>), 2.91 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.71–6.78 (м, 2H, 2-CH, 16-CH), 7.23 (д, 1H, 1-CH, *J* = 8.6 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 8.44, 16.1, 26.6, 27.9, 29.7, 32.1, 32.3, 35.0, 37.1, 44.4, 46.8, 55.3, 55.7, 111.5, 114.0, 126.2,

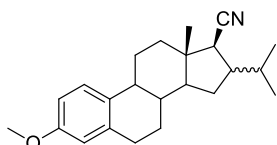
133.0, 137.8, 142.6, 155.1, 157.6, 202.5. Масс-спектр:  $m/z$  325.2168  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{22}H_{29}O_2$  325.2162. 11

*3-Метокси-17-(2-метилпропионил)эстра-1,3,5(10),16-тетраен 25*



К раствору 1.0 г (3.4 ммоль) *3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила 4* в 20 мл толуола под аргоном добавили и 21 мл 3.0 М раствора изопропилмагнийбромида в 2-метилтетрагидрофуране (7 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение приблизительно 3.5 часов при температуре 67–75 °С до исчезновения исходного нитрила по ТСХ (система E). Полученное после стандартной обработки (5.0 мл AcOH, 10 мл H<sub>2</sub>O, без HCl) и удаления растворителя в вакууме густое прозрачное масло хроматографировали на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир – дихлорметан - этилацетат 10:1:0.03. Выделено 0.41 г (35%) стероида **25**,  $R_f$  0.45 (система E), т. пл. 99-102 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.94 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.10 (д, 6H, 17-COCH(CH<sub>3</sub>),  $J = 6.9$ ), 1.38-1.75 (м, 5H), 1.87-1.99 (м, 1H), 2.05-2.65 (м, 5H) 2.89 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.16 (септ., 1H, 17-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $J = 6.9$  Гц), 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.65 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.68-6.77 (м, 2H, 16-CH, 2-CH), 7.22 (д, 1 H, 1-CH,  $J = 8.6$  Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 16.0, 18.9, 19.9, 26.6, 27.9, 29.7, 32.1, 34.9, 36.5, 37.2, 44.4, 46.8, 55.3, 55.6, 115.5, 114.0, 126.3, 133.0, 137.9, 142.3, 154.4, 157.6, 203.7. Масс-спектр:  $m/z$  339.2326  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{23}H_{30}O_2$  339.2319.

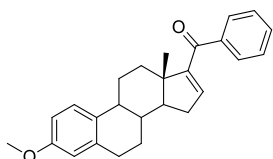
*3-Метокси-16ξ-изопронилэстра-1,3,5(10)-триен-17β-карбонитрил 27*



После хроматографии на колонке с силикагелем в системе петролейный эфир – дихлорметан - этилацетат 10:1:0.03 продуктов реакции, описанной выше, выделено также 0.06 г (~5%) стероида **27**,  $R_f$  0.41 (система E). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

(CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц, δ м.д., характерные пики): 0.99 (д, 16α + 16β-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 6.7 Гц), 1.02 (с, 18-CH<sub>3</sub>, 16α + 16β-эпимер), 1.05 (д, 16α-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 6.7 Гц), 1.14 (д, 16β-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, *J* = 6.4 Гц), 2.14 (д, 17α-Н, *J* = 9.5 Гц, 16α-эпимер), 2.69 (д, 17α-Н, *J* = 10.8 Гц, 16β-эпимер), 2.87 (м, 6-CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (д, 4-CH, *J* = 2.4 Гц), 6.74 (дд, 2-CH, *J*<sub>1</sub> = 8.6 Гц, *J*<sub>2</sub> = 2.7 Гц), 7.22 (д, 1-CH, *J* = 8.6 Гц). Масс-спектр: *m/z* 338.2481 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>NO 338.2478. Образец для однокристалльного РСА получен кристаллизацией из гексана, CCDC ID: 2345353.

*3-Метокси-17-бензоилэстра-1,3,5(10),16-тетраен 26*

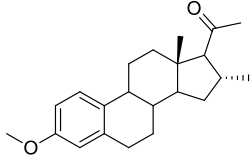


К раствору 1.0 г (3.4 ммоль) 3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила **4** в смеси 24 мл толуола и 15 мл сухого диэтилового эфира под аргоном добавили 10 мл свежеприготовленного ~1.0 М раствора фенилмагнийбромида в диэтиловом эфире (10 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение приблизительно 4.5 часов при температуре 60–65 °С до исчезновения исходного нитрила по ТСХ (система А). Полученный после стандартной обработки (15.0 мл АсОН, 3 мл Н<sub>2</sub>О, 0.4 мл НСl конц.) и удаления растворителя в вакууме твердый желтый остаток растворили в достаточном объеме кипящей смеси толуола и петролейного эфира (3:1), горячий раствор профильтровали через слой силикагеля и дали раствору остыть в холодильнике при температуре 8 °С. Полученный кристаллический осадок отфильтровали, промыли гексаном и высушили. Получено 0.8 г (63%) сопряженного кетона **26**, т. пл. 181–186 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 1.14 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.48-1.90 (м, 5H), 2.10–1.91 (м, 1H), 2.16-2.60 (м, 5H), 2.94 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.81 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.48 (уш. с, 1H, 16-CH) 6.69 (с, 1H, 4-CH), 6.75 (д, 1H, 2-CH, *J* = 8.5 Гц), 7.26 (д, 1H, 1-CH, *J* = 8.6 Гц), 7.46 (т, 2H, *J* = 7.4 Гц, Ph), 7.55 (т, 1H, *J* = 7.3 Гц, Ph), 7.77 (д, 2H, *J* = 7.2 Гц, Ph) (ср. лит. [**219**]); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 16.2, 26.6, 28.0, 29.7, 32.7, 34.6, 37.2, 44.5, 47.8, 55.3, 55.8, 111.5,

114.0, 126.2, 128.2, 129.1, 131.9, 132.9, 137.9, 139.5, 145.9, 154.0, 157.6, 194.4.

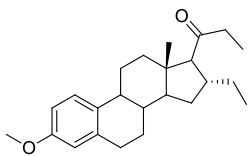
Масс-спектр:  $m/z$  373.2154  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{26}H_{29}O_2$  373.2162.

*3-Метокси-16 $\alpha$ -метил-17 $\beta$ -ацетилэстра-1,3,5(10)-триен 28*



К суспензии 0.11 г (1.1 ммоль)  $CuCl$  в 20 мл абс. ТГФ при охлаждении на ледяной бане в токе аргона добавили 13 мл 3.0 М раствора метилмагнийиодида в диэтиловом эфире (39 ммоль), после чего добавили раствор 1.0 г (3.5 ммоль) 3-метокси-17 $\beta$ -ацетилэстра-1,3,5(10),16-тетраена **23** в 30 мл абс. ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 часов до исчезновения исходного соединения на ТСХ (система А), после чего добавили 5 мл метанола, 30 мл уксусной кислоты и 10 мл воды и 10 мл ПЭ. Органический слой отделили, промыли водой, высушили безв.  $Na_2SO_4$ . После удаления растворителей и перекристаллизации полученного при этом масла из метанола получено 0.54 г (51%) 16 $\alpha$ -метильного стероида **28** в виде белого порошка, т. пл. 107-109 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.70 (с, 3 H, 18- $CH_3$ ), 1.01 (д, 3H, 16 $\alpha$ - $CH_3$ ), 1.32-1.79 (м, 7H), 1.80-1.95 (м, 1H), 2.10 (дт, 1H,  $J_1 = 12.0$ ,  $J_2 = 3.1$ ), 2.18 (с, 3H, 17 $\beta$ - $COCH_3$ ), 2.22-2.43 (м, 3H), 2.74 (м, 1H), 2.87 (м, 2 H, 6- $CH_2$ ), 3.80 (с, 3H,  $OCH_3$ ), 6.65 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.5$  Гц), 6.73 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.6$  Гц,  $J_2 = 2.6$  Гц), 7.21 (д, 1 H, 1-CH,  $J = 8.7$  Гц); спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 14.2, 22.3, 26.6, 27.7, 29.9, 31.1, 32.2, 33.1, 38.7, 39.2, 43.8, 46.1, 54.2, 55.3, 73.4, 111.6, 113.9, 126.3, 132.4, 138.0, 157.6, 209.3. Масс-спектр:  $m/z$  327.2310  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{22}H_{31}O_2$  327.2119.

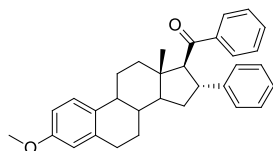
*3-Метокси-17 $\beta$ -пропионил-16 $\alpha$ -этилэстра-1,3,5(10)-триен 29*





К раствору 2.3 г (8 ммоль) *3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила 4* в 50 мл ТГФ под аргоном добавили 50 мл свежеприготовленного 1.0 М раствора этилмагнийиодида в диэтиловом эфире (50 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение приблизительно 4 часов до исчезновения исходного нитрила по ТСХ (система А). Полученное после стандартной обработки (30 мл АсОН, 6 мл Н<sub>2</sub>О, без НСl) масло кристаллизовали из петролейного эфира, при этом получено 1.2 г (50%) *13-метокси-17β-пропионил-16α-этил-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триена 29*, т. пл. 65-69 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.68 (с, 3 H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.86 (т, 3H, 16α-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Гц), 1.08 (т, 3H, 17β-COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.3 Гц), 1.23-1.75(м, 9H), 1.84-1.95 (м, 1H), 1.97-2.11 (м, 1H), 2.21-2.50 (м, 5H), 2.53-2.67 (м, 1H), 2.87 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.73 (дд, 2H, 2-CH, *J*<sub>1</sub> = 8.5 Гц, *J*<sub>2</sub> = 2.6 Гц), 7.21 (д, 1 H, 1-CH, *J* = 8.6 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 7.9, 12.9, 14.6, 26.7, 27.8, 29.9, 30.1, 30.9, 38.0, 38.7, 38.8, 39.3, 43.8, 45.7, 55.3, 54.3, 70.4, 111.6, 114.0, 126.2, 132.5, 138.0, 157.6, 211.9. Масс-спектр: *m/z* 355.2627 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub> 355.2632.

*3-Метокси-16α-фенил-17β-бензоилэстра-1,3,5(10)-триен 30*



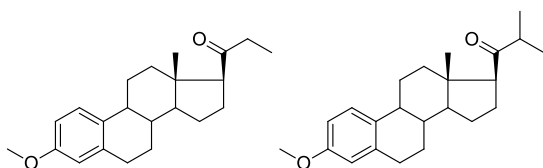
К раствору 2.0 г (6.8 ммоль) *3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила 4* в смеси 24 мл толуола и 15 мл сухого диэтилового эфира под аргоном добавили 0.62 г (3.3 ммоль) безводного MgBr<sub>2</sub>, к полученной суспензии при интенсивном перемешивании добавили 20 мл свежеприготовленного 1.0 М раствора фенилмагнийбромида в диэтиловом эфире (20 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение приблизительно 4 часов до исчезновения исходного нитрила по ТСХ (система А). Полученный после стандартной обработки (30 мл АсОН, 14 мл Н<sub>2</sub>О, 0.8 мл НСl конц.) материал очищали хроматографией на силикагеле (система петролейный эфир – дихлорметан 1:4) с последующей перекристаллизацией из петролейного эфира. Получено 1.35 г (45%) соединения **30**, т. пл. 137–144 °С, R<sub>f</sub> 0.63 (система А). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ

м.д.): 0.84 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.39-1.60 (м, 4H), 1.60-1.79 (м, 1H), 1.90-2.19 (м, 4H), 2.20-2.44 (м, 2H), 2.92 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.73 (д, 1H, 17 $\alpha$ -CH,  $J = 9.2$  Гц), 3.81 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4.17-4.29 (м, 1H, 16 $\beta$ -CH), 6.69 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.74 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 7.10-7.23 (м, 2H, 1-CH, 16 $\alpha$ -Ph), 7.24-7.40 (м, 4H, 16 $\alpha$ -Ph), 7.44 (т, 2H, 17 $\beta$ -COPh,  $J = 7.5$  Гц), 7.56 (т, 1H, 17 $\beta$ -COPh,  $J = 7.3$  Гц), 7.85 (д, 2H, 17 $\beta$ -COPh,  $J = 7.6$  Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 14.4, 26.6, 27.9, 29.8, 34.1, 39.1, 39.5, 43.1, 43.8, 47.0, 55.3, 56.7, 68.0, 111.6, 113.9, 126.0, 126.2, 127.3, 128.3, 128.4, 128.6, 132.3, 132.7, 138.0, 139.4, 147.2, 157.6, 200.8. Масс-спектр:  $m/z$  451.2622 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>O<sub>2</sub> 451.2632.

### 3.3. Экспериментальная часть к разделу 2.5

*Получение ~ 0.67 М раствора диизопропиламида лития (LDA).* К охлажденной до -78 °С смеси 2.83 мл (2.1 г, 16.2 ммоль) диизопропиламина, перегнанного над гидридом кальция, и 15 мл абс. ТГФ в слабом токе аргона при перемешивании прибавили 10 мл (16 ммоль) 1.6 М раствора н-бутиллития в гексане. После чего охлаждение сняли и перемешивали еще в течение 10 минут. Требуемый для проведения реакции объем раствора в токе аргона быстро отбирали шприцем и переносили в реакционную колбу.

*Смесь 3-метокси-17 $\beta$ -пропионилэстра-1,3,5(10)-триена **35** и 3-метокси-17 $\beta$ -(2-метилпропионил)эстра-1,3,5(10)-триена **36***

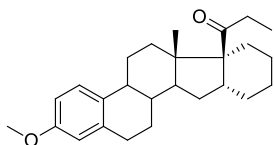


К охлажденному до 0 °С раствору 0.78 г (2.5 ммоль) 3-метокси-17 $\beta$ -ацетилэстра-1,3,5(10)-триена **34** и 0.2 мл (0.46 г, 3.2 ммоль) метилиодида в 10 мл абс. ТГФ в токе аргона добавили 4.0 мл свежеприготовленного 0.67 М раствора LDA (2.7 ммоль), далее с интервалом приблизительно 30 минут добавили еще 2 порции по 1.0 мл 0.67 М раствора LDA. Через 30 минут после добавления последней порции основания на хроматограмме оставалось пятно,

соответствующее исходному неметилированному стероиду (система А:  $R_f$  0.47; система В, дважды:  $R_f$  0.56). В реакционную смесь добавили еще 0.2 мл (0.46 г, 3.2 ммоль) метилиодида (всего 0.4 мл, 0.92 г, 6.4 ммоль) и 4.0 мл раствора (2.7 ммоль) LDA (всего 10 мл, 6.8 ммоль). После этого смесь перемешивали в течение 2 часов. За это время картина ТСХ (системы А и В) существенно не изменилась. К реакционной смеси последовательно добавили 10 мл воды, по каплям концентрированный раствор соляной кислоты до устойчивого pH 2-3 водного слоя (по индикаторной бумаге) и 10 мл насыщ. раствора NaCl. Органический слой отделили, промыли 20 мл насыщенного раствора NaCl. Водные слои объединили и экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Все органические фракции объединили и высушили над безв.  $Na_2SO_4$ . После удаления растворителя в вакууме остаток растворили в кипящей смеси толуола и петролейного эфира (2:1), горячий раствор профильтровали через слой силикагеля (~ 2 г) и оставили при комнатной температуре. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывали, промыли петролейным эфиром и высушили в результате чего получили 0.61 г (~ 72 %) белой порошкообразной смеси *монометилированного стероида 35* (система А:  $R_f$  0.47; система В, дважды:  $R_f$  0.56) и *диметилированного стероида 36* (система А:  $R_f$  0.49; система В, дважды:  $R_f$  0.59) в соотношении ~ 1.5 : 1 по спектру ЯМР  $^1H$ .

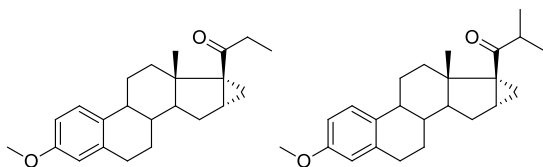
Характеристические сигналы в спектре ЯМР  $^1H$  смеси ( $CDCl_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.66 (с, 18- $CH_3$ , стероид **35**), 0.68 (с, 18- $CH_3$ , стероид **36**), 1.08 (т, 17 $\beta$ - $COCH_2CH_3$ ,  $J = 7.3$ , стероид **35**), 1.09 (д, 17 $\beta$ - $COCH(CH_3)_2$ ,  $J = 7.1$ , стероид **36**), 1.11 (д, 17 $\beta$ - $COCH(CH_3)_2$ ,  $J = 7.3$ , стероид **36**), 2.63 (т, 17 $\alpha$ - $CH$ ,  $J = 9.1$ , стероид **35**), 2.65-2.75 (септ., 17 $\beta$ - $COCH$ ,  $J = 7.1$  Гц, стероид **36**), 2.81 (т, 17 $\alpha$ - $CH$ ,  $J = 9.2$  Гц, стероид **36**), 2.85-2.95 (м, 6- $CH_2$ ), 3.80 (с,  $OCH_3$ ), 6.55 (уш.с, 4- $CH$ ), 6.63 (дд, 2- $CH$ ,  $J_1 = 8.6$  Гц,  $J_2 = 2.6$  Гц), 7.12 (д, 1- $CH$ ,  $J = 8.6$  Гц). Масс-спектр смеси:  $m/z$  327.2319  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{22}H_{31}O_2$  (**35**) 327.2319;  $m/z$  341.2472  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{23}H_{33}O_2$  (**36**) 341.2475

*3-Метокси-17β-пропионил-16α,17α-циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен 37*



К охлажденному до 0 °С раствору 0.91 г (2.5 ммоль) *3-метокси-17β-ацетил-16α,17α-циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триена 32* и 0.2 мл (0.46 г, 3.2 ммоль) метилиодида в 10 мл абс. ТГФ в токе аргона добавили 4.0 мл свежеприготовленного 0.67 М раствора LDA (2.7 ммоль), через 30 минут добавили еще 2.0 мл 0.67 М раствора LDA. Через 30 минут отметили исчезновение исходного стероида на ТСХ (система А) и реакционную смесь обработали, как описано в предыдущем примере. Получено 0.65 г (69%) *17-пропионильного стероида 37*, т. пл. 121-122 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.68 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.83-0.97 (м, 1 H), 1.07 (т, 3H, COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* = 7.1 Гц), 1.18-1.32 (м, 1H), 1.36-1.70 (м, 10H), 1.75-1.96 (м, 4H), 2.05-2.16 (м, 1H), 2.16-2.27 (м, 1H), 2.29-2.39 (м, 1H), 2.39-2.65 (м, 2H), 2.82-2.92 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.02-3.10 (м, 1H, 16-CH), 3.78 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.65 (д, 1H, 4-CH, *J* = 2.3 Гц), 6.72 (дд, 1H, 2-CH, *J*<sub>1</sub> = 8.5 Гц, *J*<sub>2</sub> = 2.3 Гц), 7.18 (д, 1H, 1-CH, *J* = 8.5 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 8.5, 16.2, 21.3, 22.6, 26.4, 27.2, 27.7, 28.0, 29.8, 30.0, 32.4, 33.0, 34.2, 38.9, 44.0, 47.5, 49.5, 55.3, 64.2, 111.6, 113.9, 126.2, 132.7, 138.0, 157.6, 215.1. Масс-спектр: *m/z* 381.2780 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub> 381.2788.

*Смесь 3-метокси-17β-пропионил-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена 38 и 3-метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена 39*



По описанной выше методике из 0.86 г (2.7 ммоль) *3-метокси-17β-ацетил-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена 33* получено 0.53 г. (~58%) смеси *17β-пропионилстероида 38* и *17β-изобутирилстероида 39* в соотношении 4:1 по спектру ЯМР <sup>1</sup>H.

*Реакция 3-метокси-17β-ацетил-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **33** в условиях избытка основания и алкилирующего агента. Получение 3-метокси-17β-пропионил-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **38** и 3-метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **39***

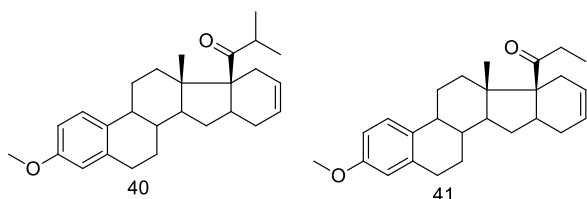
К охлажденному до 0 °С раствору 0.70 г (2.1 ммоль) 3-метокси-17β-ацетил-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **33** и 0.3 мл (0.68 г, 4.8 ммоль) метилиодида в 20 мл ТГФ в токе аргона добавили 8 мл свежеприготовленного 0.67 М раствора LDA (5.4 ммоль), спустя три часа еще 4.0 мл 0.67 М раствора LDA (2.7 ммоль), и оставили на ночь при комнатной температуре. На следующий день в реакционную смесь добавили дополнительно 6.0 мл 0.67 М раствора LDA (4.0 ммоль, всего около 12 ммоль) и 0.2 мл (0.46 г, 3.2 ммоль, всего около 8 ммоль) метилиодида и выдержали при комнатной температуре еще в течение 5 часов. За это время картина ТСХ не изменилась (система F). К реакционной смеси аккуратно добавили 20 мл воды, 1.5 мл соляной кислоты и 20 мл насыщенного раствора NaCl. Органический слой отделили, промыли равными объемами воды и насыщенного раствора NaCl, все водные слои объединили и экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Полученные органические фракции объединили, высушили безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученное после удаления растворителя в вакууме коричневое масло хроматографировали на колонке с силикагелем (система петролейный эфир – дихлорметан – этилацетат 10:3:0.1). Получено 0.12 г (16%) 3-метокси-17β-пропионил-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **38** и 0.13 г (17%) 3-метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена **39**.

*3-Метокси-17β-пропионил-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триен **38**, R<sub>f</sub> 0.55 (система F), т. пл. 63-68 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.83 (дд, 1H, циклопропан-CH, J<sub>1</sub> = 8.3 Гц, J<sub>2</sub> = 5.9 Гц), 0.97 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.05 (т, 3H, 17β-COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.3 Гц), 1.01-1.08 (м, 1H, циклопропан-CH), 1.26-1.40 (м, 2H), 1.44-1.63 (м, 4H), 1.74 (дд, 1H, J<sub>1</sub> = 12.1 Гц, J<sub>2</sub> = 6.4 Гц) 1.80-1.90 (м, 1H), 1.96 (дт, 1H, J<sub>1</sub> = 8.5 Гц, J<sub>2</sub> = 4.3 Гц), 2.11-2.49 (м, 5H), 2.82-2.95 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3 H,*

OCH<sub>3</sub>), 6.64 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.6$  Гц), 6.73 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.6$  Гц,  $J_2 = 2.6$  Гц), 7.21 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.6$  Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 8.45, 14.8, 17.3, 22.8, 25.7, 26.5, 27.8, 29.8, 32.1, 34.8, 37.1, 41.4, 44.4, 46.6, 55.3, 111.5, 113.9, 126.2, 132.8, 137.8, 157.6, 210.8. Масс-спектр:  $m/z$  339.2325 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub> 339.2319.

*3-Метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триен* **39**, R<sub>f</sub> 0.6 (система F), т. пл. 93-103 °С, 107-110 °С (полиморфы). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.82 (дд, 1H, циклопропан-CH,  $J_1 = 8.2$  Гц,  $J_2 = 6.0$  Гц), 0.95 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.05 (д, 3H, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $J = 6.7$  Гц), 1.06 (д, 3H, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $J = 6.7$  Гц), 1.00-1.10 (м, 1H, циклопропан-CH), 1.26-1.42 (м, 2H), 1.45-1.64 (м, 4H), 1.76 (дд, 1H,  $J_1 = 12.0$  Гц,  $J_2 = 6.3$  Гц), 1.80-1.90 (м, 1H), 1.94 (дт, 1H,  $J_1 = 8.4$  Гц,  $J_2 = 4.2$  Гц), 2.12-2.24 (м, 1H), 2.29-2.40 (м, 1H), 2.42-2.54 (м, 2H), 2.82-2.94 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.65 (с, 1H, 4-CH), 6.73 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.6$  Гц,  $J_2 = 2.4$  Гц), 7.21 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.6$  Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 14.4, 17.1, 18.0, 20.2, 22.7, 25.6, 26.5, 27.8, 29.7, 34.8, 35.5, 37.1, 41.2, 44.3, 45.9, 46.7, 55.3, 111.4, 113.9, 126.2, 132.8, 137.8, 157.6, 214.1. Масс-спектр:  $m/z$  353.2482 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub> 353.2475.

*3-Метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триен* **40** и *3-метокси-17β-пропионил-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триен* **41**



К охлажденному до 0 °С раствору 0.36 г (1.0 ммоль) *3-метокси-17β-ацетил-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триена* **31** и 0.2 мл (0.46 г, 3.2 ммоль) метилиодида в 10 мл абс. ТГФ в токе аргона добавили 3.0 мл свежеприготовленного 0.67 М раствора LDA (2.0 ммоль), спустя три часа еще 2.0 мл 0.67 М раствора LDA (1.3 ммоль), и оставили на ночь при комнатной температуре. На следующий день в реакционную смесь добавили дополнительно

4 мл 0.67 М раствора LDA (2.7 ммоль, всего около 6.0 ммоль) и 0.1 мл (0.23 г, 1.6 ммоль, всего около 4.8 ммоль) метилиодида и выдержали при комнатной температуре еще в течение 5 часов, после чего обрабатывали по методике, описанной выше для циклопропанового стероида пропорционально изменив количества реагентов. После хроматографического разделения на колонке с силикагелем (система петролейный эфир – дихлорметан – этилацетат 10:3:0.1) получено 0.10 г (25 %) *3-метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триена* **40** и 0.06 г (15 %) *3-метокси-17β-пропионил-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триена* **41**.

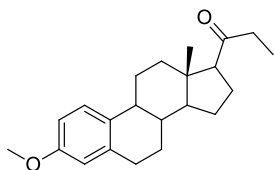
*3-Метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триен* **40**, R<sub>f</sub> 0.67 (система F), т. пл. 127-130 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.77 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.06 (д, 6H, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J = 6.6 Гц), 1.28-1.59 (м, 4H), 1.66-1.93 (м, 6H), 2.17-2.58 (м, 5H), 2.83-2.90 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.98 (дт, 1H, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J<sub>1</sub> = 13.0, Гц, J<sub>2</sub> = 6.6 Гц), 3.08-3.19 (м, 1H, 16-CH), 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.70-5.80 (м, 2H, 3',4'-CH=CH-), 6.65 (д, 1H, 4-CH, J = 2.3 Гц), 6.72 (дд, 1H, 2-CH, J<sub>1</sub> = 8.6 Гц, J<sub>2</sub> = 2.3 Гц), 7.21 (д, 1H, 1-CH, J = 8.6 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 17.5, 19.8, 21.4, 26.4, 26.6, 28.0, 29.5, 30.0, 32.7, 33.3, 33.4, 37.0, 38.8, 43.7, 47.3, 49.3, 55.3, 65.8, 111.6, 113.9, 125.8, 126.2, 128.0, 132.6, 138.1, 157.6, 218.4. Масс-спектр: m/z 393.2792 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub> 393.2788.

*3-Метокси-17β-пропионил-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триен* **41**, R<sub>f</sub> 0.62 (система F), т. пл. 118-123 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.72 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.05 (т, 3H, 17β-COCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, J = 7.1 Гц), 1.32-1.62 (м, 4H), 1.66-1.93 (м, 6H), 2.14-2.29 (м, 2H), 2.30-2.57 (м, 5H), 2.82-2.92 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.14-3.25 (м, 1H, 16-CH), 3.79 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.73-5.89 (м, 2H, 3',4'-CH=CH-), 6.65 (д, 1H, 4-CH, J = 2.4 Гц), 6.73 (дд, 1H, 2-CH, J<sub>1</sub> = 8.6 Гц, J<sub>2</sub> = 2.4 Гц), 7.21 (д, 1H, 1-CH, J = 8.6 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 8.5, 17.2, 26.4, 27.2, 27.9, 29.9, 30.2, 32.9, 33.9, 34.0, 34.3, 34.4, 38.7, 43.6, 46.5, 50.0, 55.3, 66.5, 111.6, 113.8, 126.2, 129.5, 132.5, 138.0, 157.6, 214.0. Масс-спектр: m/z 379.2635 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>O<sub>2</sub> 379.2631.

## 3.4. Экспериментальная часть к разделу 2.6

*Стандартная методика гидрирования*

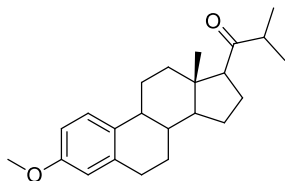
Гидрируемый стероид растворили в ТГФ, в раствор добавили порошок 10% Pd/C, после чего систему продули водородом, загерметизировали и гидрировали при атмосферном давлении водорода из газометра при комнатной температуре и интенсивном перемешивании до исчезновения пятна исходного вещества на ТСХ (система А, проявка водным раствором  $\text{KMnO}_4$ ). Затем катализатор отфильтровывали, а растворитель отгоняли в вакууме роторного испарителя. Полученный твердый белый остаток кристаллизовали из метанола или смеси петролейного эфира и толуола.

*3-Метокси-17 $\beta$ -пропионилэстра-1,3,5(10)-триен 35*

По стандартной методике из 0.38 г (0.9 ммоль) *3-метокси-17-пропионилэстра-1,3,5(10),16-тетраена 24* и 0.13 г 10% Pd/C в 30 мл ТГФ, после перекристаллизации из метанола, получено 0.19 г. (50 %) соединения **35**, т. пл. 111-115 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.56 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.98 (т, 3H, 17 $\beta$ - $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25-1.87 (м, 9H), 1.87-1.96 (м, 1H), 2.10-2.18 (м, 1H), 2.20-2.55 (м, 5H), 2.53 (т, 1H, 17 $\alpha$ -CH,  $J = 9.0$  Гц), 2.77 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.70 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.55 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.63 (дд, 1H,  $J_1 = 8.6$  Гц,  $J_2 = 2.6$  Гц), 7.12 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.6$  Гц); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 7.9, 13.7, 23.2, 24.3, 26.8, 27.8, 30.0, 37.4, 38.9, 39.2, 43.8, 44.6, 55.3, 55.8, 63.0, 111.6, 113.9, 126.3, 132.5, 138.0, 157.6, 212.0. Масс-спектр:  $m/z$  327.2319  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_2$  327.2319

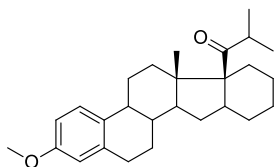


*3-Метокси-17β-(2-метилпропионил)-эстра-1,3,5(10)-триен 36*



По стандартной методике из 0.32 г (0.9 ммоль) *3-метокси-17-(2-метилпропионил)эстра-1,3,5(10),16-тетраена 25* и 0.09 г 10% Pd/C в 30 мл ТГФ, после перекристаллизации из метанола, получено 0.32 г (100%) соединения **36**, т. пл. 140-145 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.68 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.09 (д, 3H, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J = 7.1), 1.11 (д, 3H, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J = 7.3), 1.25-2.03 (м, 9H), 2.04-2.17 (м, 1H), 2.18-2.47 (м, 3H), 2.64-3.01 (м, 4H, 6-CH<sub>2</sub>, 17α-CH, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.73 (д, 1H, 2-CH, J = 8.4 Гц), 7.22 (д, 1H, 1-CH, J = 8.6 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 13.9, 17.3, 19.4, 23.6, 24.4, 26.8, 27.8 29.9, 38.9, 39.2, 41.2, 43.8, 45.0, 55.3, 55.9, 61.3, 111.6, 113.9, 126.3, 132.5, 138.0, 157.6, 215.6. Масс-спектр: m/z 341.2472 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub> 341.2475.

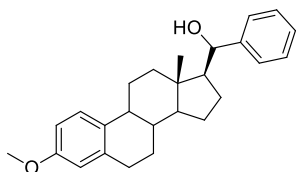
*3-Метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен 42*



По стандартной методике из 0.11 г (0.28 ммоль) *3-метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклогекс-3',4'-еноэстра-1,3,5(10)-триена 40* и 0.03 г 10% Pd/C в 10 мл ТГФ, получено 0.1 г (91 %) соединения **42**, т. пл. 117-123 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.73 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.09 (д, 6H, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J = 6.5 Гц), 1.45–2.07 (м, 16H), 2.10-2.48 (м, 3H), 2.88 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.95-3.18 (м, 2H, 16-CH, 17β-COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.80 (с, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66 (с, 1H, 4-CH), 6.73 (дд, 1H, 2-CH, J<sub>1</sub> = 8.5 Гц, J<sub>2</sub> = 2.4 Гц), 7.21 (д, 1H, 1-CH, J = 8.5 Гц); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 16.8, 19.9, 21.4, 21.5, 23.6, 26.5, 26.9, 27.7, 28.0, 29.2, 30.0, 32.3, 33.8, 36.1, 38.8, 43.9, 47.7, 49.3, 55.3, 65.1, 111.6, 113.9, 126.3,

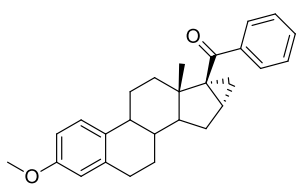
132.5, 138.0, 157.6, 215.6. Масс-спектр:  $m/z$  395.2940  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{27}H_{39}O_2$  395.2945.

**3-метокси-17 $\beta$ -((1S)-1-Гидрокси-1-фенилметил)эстра-1,3,5(10)-триен 43**



По стандартной методике из 0.46 г (1.8 ммоль) *3-метокси-17-бензоилэстра-1,3,5(10),16-тетраена 26* и 0.12 г 10% Pd/C в 10 мл ТГФ. После удаления растворителя получено жёлтое масло, которое кристаллизовали из смеси петролейный эфир - толуол. Получено 0.25 г (66%) соединения **43**, т. пл. 174-179 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.84 (с, 3H, 18-CH $_3$ ), 0.89-1.62 (м, 9H), 1.63–1.81 (м, 2H), 2.08-2.50 (м, 3H), 2.75 (м, 2H, 6-CH $_2$ ), 3.68 (с, 3H, OCH $_3$ ), 4.37 (м, 1H, 17 $\beta$ -(Ph-CH)), 4.88 (м, 1H, 17 $\beta$ -(CH-OH)), 6.60 (уш. с, 1H, 4-CH), 6.66 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.5$  Гц), 7.12-7.38 (м, 6H, 1-CH, Ph-H); спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 12.1, 23.6, 25.3, 26.3, 27.4, 29.3, 38.4, 39.6, 42.7, 43.5, 54.6, 54.8, 56.9, 75.4, 111.4, 113.4, 126.1, 126.6, 127.8, 132.4, 137.4, 146.3, 157.0. Масс-спектр:  $m/z$  394.2730  $[M + Na]^+$ , вычислено для  $C_{26}H_{32}O_2Na$  394.2741.

**3-Метокси-17 $\beta$ -бензоил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропанэстра-1,3,5(10)-триен 44**



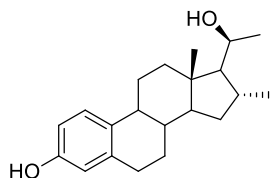
К раствору 0.65 г (3.2 ммоль) триметилсульфонийиодида в смеси 12.5 мл ДМСО и 4.2 мл ТГФ при интенсивном перемешивании осторожно прибавили 0.17 г 60% суспензии гидроксида натрия в вазелиновом масле (4.3 ммоль). После того, как выделение водорода прекратилось, в реакционную смесь прибавили раствор 0.60 г (2.1 ммоль) *3-метокси-17-бензоилэстра-1,3,5(10),16-тетраена* в 25 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. При комнатной температуре до исчезновения пятна исходного соединения на ТСХ (система А), после чего вылили в 300 мл холодной воды и экстрагировали хлороформом (3 x

30 мл). Органические слои объединили, промыли водой и насыщенным раствором хлорида натрия, высушили безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и сконцентрировали в вакууме. После хроматографической очистки (система петролейный эфир - дихлорметан 1:5) получено 0.44 г. (66%) соединения **44**, R<sub>f</sub> 0.57 (система А), т. пл. 141-142 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.78-0.95 (м, 1H, CH), 0.85 (с, 3 H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.10–2.08 (м, 11H), 2.13-2.40 (м, 2H), 2.81-2.98 (м, 2 H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.79 (с, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6.64 (с, 1H, 4-CH), 6.70 (д, 1H, 2-CH, J = 8.5 Гц), 7.13 (д, 1H, 1-CH, J = 8,5 Гц), 7.46 (т, 2H, m-Ph), 7.54 (т, 1H, p-Ph), 7.90 (д, 2H, J = 7.2 Гц, o-Ph); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 13.8, 18.1, 19.9, 25.9, 26.7, 27.9, 29.8, 36.0, 37.5, 42.0, 44.3, 45.1, 47.1, 55.3, 111.6, 113.9, 126.1, 128.1, 128.9, 132.2, 132.6, 137.9, 139.2, 157.6, 202.7. Масс-спектр: m/z 387.2313[M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub> 387.2319.

*Общая методика восстановления-деметилирования 3-метокси-17-ацилстероидов диизобутилалюминий гидридом (DIBAL-H).*

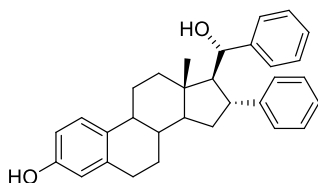
К раствору 1.0 ммоль стероида в 12 мл абс. толуола под аргоном добавили 5 мл (6 ммоль) 1.2 М раствора DIBAL-H в толуоле. Реакционную смесь кипятили в течение 4-8 ч до исчезновения пятна исходного на ТСХ (система D), остудили до комнатной температуры, после чего последовательно по каплям при интенсивном перемешивании добавили к ней 3 мл метанола, 10 мл воды и 1.0 мл конц. соляной кислоты. Органический слой отделили, водный экстрагировали 4 x 10 мл этилацетата. Органические фракции объединили, промыли водой и насыщенным раствором NaCl, после чего высушили над безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отогнали растворители в вакууме. Полученный остаток хроматографировали с использованием в качестве элюентов смесей дихлорметана, петролейного эфира и этилацетата с базовым соотношением 100:20:1.

*3-Гидрокси-16α-метил-17β-((1R)-1-гидроксиэтил)эстра-1,3,5(10)-триен **45***



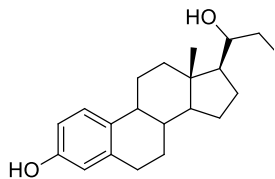
По стандартной методике из 0.45 г (1.38 ммоль) *3-метокси-16 $\alpha$ -метил-17 $\beta$ -ацетилэстра-1,3,5(10)-триена* **28** получено 0.15 г (35 %) дигидроксистероида **45**,  $R_f$  0.37 (система D), т. пл. 241-242 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.75 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.00 (д, 3H, 16 $\alpha$ -CH<sub>3</sub>,  $J = 6.4$  Гц), 1.09 (д, 3H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>3</sub>),  $J = 6.0$  Гц), 1.17-1.40 (м, 6H), 1.40-1.82 (м, 3H), 2.00–2.31 (м, 3H), 2.62-2.71 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.58-3.63 (м, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>3</sub>), 4.12 (д, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>3</sub>),  $J = 5.4$  Гц), 6.42 (с, 1H, 4-CH), 6.48 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.3$  Гц,  $J_2 = 2.3$  Гц), 7.02 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.5$  Гц), 8.97 (уш.с, 1H, 3-OH); ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 13.6, 24.3, 24.5, 26.6, 27.8, 29.5, 32.5, 34.8, 38.3, 40.3, 43.7, 44.9, 52.1, 66.3, 68.2, 113.0, 115.1, 126.2, 131.0, 137.3, 155.1. Масс-спектр:  $m/z$  315.2319 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub> 315.2319. Образец для однокристалльного РСА получен кристаллизацией из гексана, CCDC ID: 2345352.

*3-Гидрокси-16 $\alpha$ -фенил-17 $\beta$ -((1R)-1-гидрокси-1-фенилметил)эстра-1,3,5(10)-триен* **46**



По стандартной методике из 0.40 г (0.89 ммоль) *3-метокси-16 $\alpha$ -фенил-17 $\beta$ -бензоилэстра-1,3,5(10)-триена* **30** получено 0.04 г (10%) дигидроксистероида **46**,  $R_f$  0.30 (система D), т. пл. 240-245 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 600 МГц,  $\delta$  м.д.): 1.00 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.22-1.48 (м, 5H), 1.63-1.75 (м, 2H), 1.83 (дд, 1H,  $J_1 = 24.5$  Гц,  $J_2 = 12.4$  Гц), 2.04-2.09 (м, 2H), 2.14-2.23 (м, 2H), 2.62-2.71 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2.86-3.01 (м, 1H), 4.54 (дд, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)Ph),  $J_1 = 8.6$  Гц,  $J_2 = 4.5$  Гц), 4.92 (д, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)Ph),  $J = 4.5$  Гц), 6.42 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.7$  Гц), 6.50 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.3$  Гц,  $J_2 = 2.6$  Гц), 6.76 (д, 2H, Ph,  $J = 7.3$  Гц), 6.86-6.98 (м, 6H, Ph); 7.35-7.65 (м, 3H, 1-CH, Ph), 8.95 (с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 13.8, 26.5, 27.6, 29.4, 36.5, 38.5, 39.9, 43.6, 44.3, 44.5, 54.2, 65.5, 74.6, 126.2, 126.5, 127.0, 127.1, 127.4, 127.7, 130.8, 137.3, 145.0, 148.6, 155.0. Масс-спектр:  $m/z$  461.2463 [M + Na]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>NaO<sub>2</sub> 461.2451.

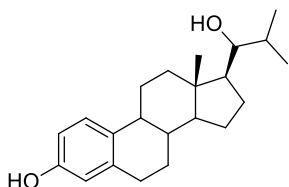
*3-Гидрокси-17β-((1R/1S)-1-гидроксипропил)эстра-1,3,5(10)-триен 47*



По стандартной методике из 0.14 г (0.43 ммоль) *3-метокси-17-пропионилэстра-1,3,5(10)-триена 35* получено 0.07 г (51%) дигидроксистероида **47** в виде смеси изомеров в соотношении 5:1 по спектру ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $R_f$  0.13 (система D). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.64 + 0.71 (оба с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ,  $S+R$ ), 0.85 (т, 3H, 17 $\beta$ - $(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $S+R$ ), 0.95-2.29 (м, 16H), 2.59-2.68 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.19-3.34 (м, 1H, 17 $\beta$ - $(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $S+R$ ), 4.00 (д, 1H, 17 $\beta$ - $(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $J = 6.2$  Гц,  $S+R$ ), 6.40 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.47 (дд, 2H, 2-CH,  $J_1 = 8.3$  Гц,  $J_2 = 2.1$  Гц), 7.00 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.91 (уш.с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 9.7, 12.0, 23.9, 25.1, 26.3, 27.4, 29.0, 29.2, 38.5, 39.2, 42.3, 43.4, 54.5, 55.7, 73.2, 112.6, 114.9, 125.9, 130.6, 137.1, 154.8. Масс-спектр:  $m/z$  315.2315  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_2$  315.2319.

*3-Гидрокси-17β-((1R/1S)-1-гидрокси-2-метилпропил)-эстра-1,3,5(10)-триен*

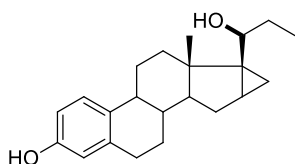
**48**



По стандартной методике из 0.32 г (0.90 ммоль) *17-(2-метилпропионил)-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триена 36* получено 0.19 г (68%) дигидроксистероида **48** в виде смеси изомеров в соотношении 4:1 по спектру ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $R_f$  0.13 (система D). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.64 + 0.71 (оба с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ,  $S+R$ ), 0.76 + 0.89 и 0.78 + 0.86 (все д, 6H, 17 $\beta$ - $(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $R+S$ ,  $J = 6.8$  Гц), 0.95–2.31 (м, 16H), 2.62-2.71 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.22-3.32 (м, 1H, 17 $\beta$ - $(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $R+S$ ), 3.88 (д, 1H, 17 $\beta$ - $(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $R$ ,  $J = 6.5$  Гц), 3.98 (д, 1H, 17 $\beta$ - $(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$ ,  $S$ ,  $J = 6.3$  Гц), 6.41 (с, 1H, 4-CH), 6.47 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.4$  Гц,  $J_2 = 2.2$  Гц), 7.00 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.5$  Гц), 8.93 (с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$

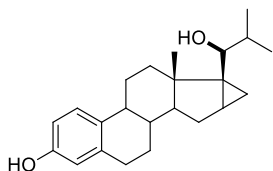
(DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 12.0, (12.5), 14.1, (15.9), (20.3), 20.8, (23.5), 23.8, 24.6, (25.0), 26.3, 27.5, 29.2, 30.5, (31.9), (38.2), (38.3), 38.5, 39.6, (40.3), (41.6), 42.2, (43.3), 43.5, (52.6), 53.2, 54.5, (54.7), (74.8), 75.4, 112.6, 114.9, 125.9, 130.6, (130.4), 137.0, 154.8. Масс-спектр:  $m/z$  351.2292  $[M + Na]^+$ , вычислено для  $C_{22}H_{32}O_2Na$  351.2295.

*3-Гидрокси-17 $\beta$ -((1S)-1-гидроксипропил)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триен* **49**



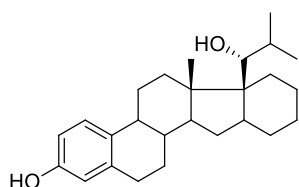
По стандартной методике из 0.26 г (0.77 ммоль) *3-метокси-17 $\beta$ -пропионил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена* **38** получено 0.1 г (39%) дигидроксистероида **49**,  $R_f$  0.15 (система D), т. пл. 226-234 °С. Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.46 (д, 1H, циклопропан-CH,  $J_1 = 7.4$  Гц,  $J_2 = 4.6$  Гц), 0.53-0.58 (м, 1H, циклопропан-CH), 0.78-0.93 (м, 6H, 18-CH $_3$ , 17 $\beta$ -(CH(OH)CH $_2$ CH $_3$ )), 0.94-1.09 (м, 1H), 1.10-1.45 (м, 7H), 1.43-1.61 (м, 2H), 1.62-1.83(м, 2H), 1.94-2.09 (м, 1H), 2.12-2.23 (м, 1H), 2.62-2.71 (м, 2H, 6-CH $_2$ ), 3.77-3.86 (м, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH $_2$ CH $_3$ )), 4.04 (д, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH $_2$ CH $_3$ ),  $J = 5.3$  Гц), 6.42 (с, 1H, 4-CH), 6.49 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.2$  Гц), 6.98 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.93 (с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 4.9, 9.9, 16.6, 16.7, 25.2, 25.7, 27.0, 28.6, 28.7, 34.8, 36.5, 38.9, 40.7, 43.2, 46.4, 67.4, 112.1, 114.5, 125.2, 130.1, 136.5, 154.4. Масс-спектр:  $m/z$  349.2134  $[M + Na]^+$ , вычислено для  $C_{22}H_{30}O_2Na$  349.2138. Образец для однокристалльного PCA получен кристаллизацией из гексана, CCDC ID: 2345348.

*3-Гидрокси-17 $\beta$ -((1S)-1-гидрокси-2-метилпропил)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триен* **50**



По стандартной методике из 0.16 г (0.45 ммоль) *3-метокси-17β-изобутирил-16α,17α-циклопропаноестра-1,3,5(10)-триена* **39** получено 0.05 г (32%) дигидроксистероида **50**,  $R_f$  0.19 (система D), т. пл. 233-243 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.63 (д, 2H, циклопропан- $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.7$  Гц), 0.81 (д, 3H,  $17\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $J = 6.6$  Гц), 0.85 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.91 (д, 3H,  $17\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $J = 6.6$  Гц), 0.97-1.11 (м, 2H), 1.15-1.58 (м, 6H), 1.67-1.87(м, 3H), 1.97-2.09 (м, 1H), 2.12-2.25 (м, 1H), 2.65-2.75 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.76 (дд, 1H,  $17\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $J_1 = 5.7$  Гц,  $J_2 = 2.5$  Гц), 4.01 (д, 1H,  $17\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $J = 5.8$  Гц), 6.42 (д, 1H, 4- $\text{CH}$ ,  $J = 2.2$  Гц), 6.49 (дд, 1H, 2- $\text{CH}$ ,  $J_1 = 8.4$  Гц,  $J_2 = 2.2$  Гц), 6.98 (д, 1H, 1- $\text{CH}$ ,  $J = 8.4$  Гц), 8.96 (с, 1H, 3- $\text{OH}$ ); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 5.9, 14.9, 15.6, 16.0, 20.4, 25.0, 25.6, 27.0, 28.6, 31.3, 34.4, 36.5, 38.9, 40.8, 43.2, 46.7, 70.0, 112.1, 114.4, 125.2, 130.1, 136.5, 154.4. Масс-спектр:  $m/z$  363.2289  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Na}$  363.2295. Образец для однокристалльного PCA получен кристаллизацией из гексана, CCDC ID: 2345349.

*3-Гидрокси-17β-((1R)-1-гидрокси-2-метилпропил)-16α,17α-циклогексаноестра-1,3,5(10)-триен* **51**

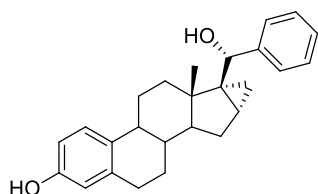


По стандартной методике из 0.15 г (0.38 ммоль) *3-метокси-17β-(2-метилпропионил)-16α,17α-циклогексаноестра-1,3,5(10)-триена* **42** получено 0.02 г (13%) дигидроксистероида **51**,  $R_f$  0.49 (система D), и прибл. 0.006 г его *S*-изомера с  $R_f \sim 0.52$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.87 (д, 3H,  $17\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $J = 6.8$  Гц), 0.88 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.90 (д, 3H,  $17\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $J = 6.8$  Гц), 1.19-1.37 (м, 8H), 1.43-1.65 (м, 7H), 1.74-1.85 (м, 3H), 1.98-2.14 (м, 3H), 2.62-71 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.45 (д, 1H,  $17\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $J = 5.2$  Гц), 4.03 (д, 1H,  $17\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ),  $J = 5.8$  Гц), 6.42 (д, 1H, 4- $\text{CH}$ ,  $J =$

2.3 Гц), 6.48 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.4$  Гц,  $J_2 = 2.2$  Гц), 6.99 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.94 (уш.с, 1H, 3-OH).

Характеристические сигналы *S*-изомера: 0.77 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.90 (д, 3H, 17β-(CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $J = 6.2$  Гц), 0.93 (д, 3H, 17β-(CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $J = 6.5$  Гц), 2.10-2.27 (м, 3H), 2.62-71 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.55 (д, 1H, 17β-(CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $J = 4.5$  Гц), 4.22 (д, 1H, 17β-(CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),  $J = 4.9$  Гц), 6.42 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.0$  Гц), 6.49 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.4$  Гц,  $J_2 = 2.4$  Гц), 6.99 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 8.95 (уш.с, 1H, 3-OH).

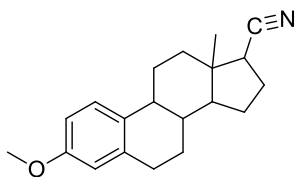
*3-Гидрокси-17β-((1R)-1-гидрокси-1-фенилметил)-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триен 52*



По стандартной методике из 0.44 г (1.0 ммоль) *3-метокси-17β-бензоил-16α,17α-циклопропаноэстра-1,3,5(10)-триена 44* получено 0.10 г (24%) дигидроксистероида **52**,  $R_f$  0.27 (система D), т. пл. 227-235 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.11 (дд, 1H, циклопропан-CH,  $J_1 = 7.6$  Гц,  $J_2 = 5.7$  Гц), 0.40-0.51 (м, 1H, циклопропан-CH), 0.65-0.74 (м, 1H, 16β-CH (циклопропан)), 0.95-1.10 (м, 1H), 1.08 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1.10-1.51 (м, 6H), 1.66-1.76 (м, 1H), 1.88-2.22 (м, 3H), 2.62-2.79 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 4.90 (д, 1H, 17β-(CH(OH)Ph),  $J = 5.4$  Гц), 5.16 (д, 1H, 17β-(CH(OH)Ph),  $J = 5.4$  Гц), 6.43 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.2$  Гц), 6.50 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.4$  Гц,  $J_2 = 2.3$  Гц), 7.01 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц), 7.10-7.31 (м, 5H, Ph), 8.96 (с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 5.8, 17.0, 18.7, 25.2, 25.7, 27.1, 28.6, 34.9, 36.8, 38.4, 41.6, 43.4, 46.0, 71.7, 112.2, 114.4, 125.2, 125.7, 126.1, 126.7, 130.2, 136.5, 143.6, 154.4. Масс-спектр:  $m/z$  397.2140 [M + Na]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Na 397.2138. Образец для однокристалльного РСА получен кристаллизацией из гексана, CCDC ID: 2345350.

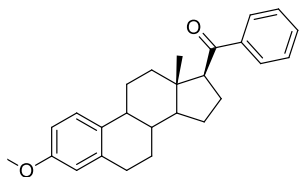


*3-Метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17 $\beta$ -карбонитрил* **53**



По стандартной методике гидрирования (см. выше) из 1.26 г (4.1 ммоль) *3-метоксиэстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбонитрила* **4** и 0.12 г 10% Pd/C в 25 мл ТГФ, после перекристаллизации из смеси петролейный эфир - толуол получено 0.66 г. (50%) соединения **53** с т. пл. 196-200 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.99 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 1.19-1.66 (м, 6H), 1.85–2.45 (м, 8H), 2.82-2.91 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.80 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.66 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.74 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.6$  Гц), 7.25 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.6$  Гц); ср. лит. [220].

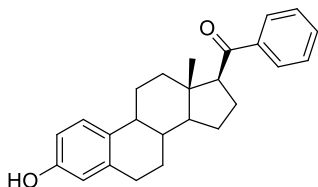
*17-бензоил-3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен* **54**



К раствору 0.65 г (2.2 ммоль) *3-метоксиэстра-1,3,5(10)-триен-17 $\beta$ -карбонитрила* **53** в смеси 24 мл толуола и 15 мл сухого диэтилового эфира под аргоном добавили 7.5 мл свежеприготовленного 1.0 М раствора фенилмагниибромида в диэтиловом эфире (7.5 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение приблизительно 4 часов при температуре 60–65 °С до исчезновения исходного нитрила по ТСХ (система А). Полученное после стандартной обработки (15 мл  $\text{AcOH}$ , 3 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 0.4 мл  $\text{HCl}$  конц.) и удаления растворителя в вакууме желтое масло кристаллизовали из смеси толуола и петролейного эфира (1:1). Выпавший кристаллический осадок отфильтровали, промыли гексаном и высушили. Получено 0.67 г (83%) соединения **54**, т. пл. 76-81 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.68 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.83-0.94 (м, 2H), 1.38-1.62 (м, 5H), 1.78-2.03 (м, 3H), 2.15–2.33 (м, 2H), 2.53 (дд, 1H,  $J_1 = 20.7$  Гц,  $J_2 = 10.2$  Гц), 2.76-2.85 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 3.61 (т, 1H, 17 $\alpha$ -CH,  $J = 8.7$  Гц), 3.79 (с, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.65 (с, 1H, 4-CH), 6.71 (д, 1H, 2-CH,  $J = 8.5$  Гц), 7.16 (д, 1H, 1-CH,  $J =$

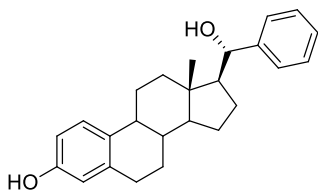
8.6 Гц), 7.49-7.59 (м, 3H, Ph), 7.93 (д, 2H, Ph,  $J = 7.4$  Гц); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 23.9, 24.6, 26.7, 27.9, 29.9, 39.0, 39.5, 43.8, 45.4, 56.3, 57.5, 111.5, 113.9, 126.2, 128.3, 128.4, 132.5, 132.6, 138.0, 139.5, 157.5, 202.1. Масс-спектр:  $m/z$  375.2311  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , вычислено для  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_2$  375.2319

*3-Гидрокси-17-бензоилэстра-1,3,5(10)-триен 55*



Смесь 0.49 г (1.3 ммоль) *3-метокси-17 $\beta$ -бензоилэстра-1,3,5(10)-триена 54*, 0.2 г (1.3 ммоль) иодида натрия, 5 мл уксусной кислоты и 3 мл конц. бромистоводородной кислоты кипятили в течение 3 ч до исчезновения исходного на ТСХ (система А), затем вылили в холодную воду и экстрагировали этилацетатом. Полученное после удаления растворителя в вакууме тёмно-красное масло хроматографировали на короткой колонке с силикагелем с использованием в качестве элюента смеси петролейный эфир – этилацетат (50:1), в результате чего было выделено жёлтое масло ( $R_f \sim 0.11$ , система А), которое растворили при кипячении в смеси толуол – петролейный эфир (1:1), нерастворившийся остаток отбросили. Полученное после удаления растворителей в вакууме масло высушили до постоянной массы 0.27 г (55%) и без дополнительной очистки использовали в следующей стадии.

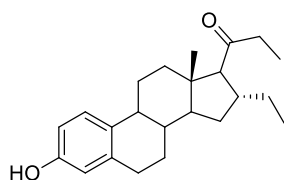
*3-Гидрокси-17 $\beta$ -((1S)-гидрокси-1-фенилметил)эстра-1,3,5(10)-триен 56*



К раствору 0.27 г (0.75 ммоль) *3-гидрокси-17 $\beta$ -бензоилэстра-1,3,5(10)-триена 55* в 10 мл абс. ТГФ осторожно прибавили 0.03 г (0.75 ммоль)  $\text{LiAlH}_4$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч до исчезновения пятна исходного на ТСХ (система D). Затем последовательно по

каплям к реакционной смеси прибавили 5 мл этилацетата, 10 мл воды и 1 мл конц. соляной кислоты. Органический слой отделили, водный экстрагировали 3 x 10 мл этилацетата. Органические экстракты объединили, промыли насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  и водой, высушили над безв.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После удаления растворителя в вакууме и кристаллизации из метанола с добавкой этилацетата было получено 0.05 г. (19%) соединения **56**, т. пл. 283-285 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.83 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.89-0.99 (м, 1H), 1.08-1.44 (м, 6H), 1.46-1.60 (м, 1H), 1.65-1.81 (м, 2H), 2.08-2.39 (м, 4H), 2.64-2.77 (м, 2H, 6- $\text{CH}_2$ ), 4.37 (дд, 1H, 17 $\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ ),  $J_1 = 10.3$  Гц,  $J_2 = 4.9$  Гц), 4.90 (д, 1H, 17 $\beta$ -( $\text{CH}(\text{OH})\text{Ph}$ ),  $J = 4.3$  Гц), 6.42 (д, 1H, 4- $\text{CH}$ ,  $J = 2.0$  Гц), 6.50 (дд, 1H, 2- $\text{CH}$ ,  $J_1 = 8.5$  Гц,  $J_2 = 2.1$  Гц), 7.05 (д, 1H, 1- $\text{CH}$ ,  $J = 7.9$  Гц), 7.15-7.37 (м, 5H, Ph), 8.98 (с, 1H, 3- $\text{OH}$ ); спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 12.1, 23.6, 25.3, 26.4, 27.4, 29.2, 38.5, 39.5, 43.5, 54.6, 56.9, 75.4, 112.7, 114.9, 126.0, 126.7, 127.8, 130.6, 137.0, 146.3, 146.3, 154.8. Масс-спектр:  $m/z$  345.2209 [ $\text{M} - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$ ] $^+$ , 380.2584 [ $\text{M} + \text{NH}_4$ ] $^+$ , 385.2130 [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$ , вычислено для  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}$  345.2218,  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{NO}_2$  380.2584,  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Na}$  385.2138, соответственно. Образец для однокристалльного РСА получен кристаллизацией из гексана, CCDC ID: 2345351.

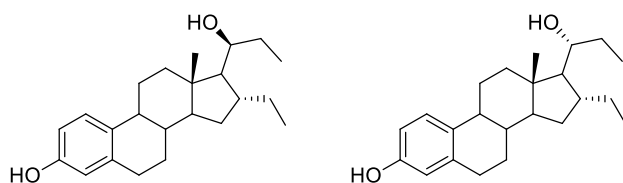
*3-Гидрокси-16 $\alpha$ -этил-17 $\beta$ -пропионилэстра-1,3,5(10)-триен **57***



Смесь 0.7 г (2 ммоль) *3-метокси-16 $\alpha$ -этил-17 $\beta$ -пропионилэстра-1,3,5(10)-триена* **29**, 0.3 г (2 ммоль) иодида натрия, 10 мл уксусной кислоты и 6 мл конц. бромистоводородной кислоты кипятили в течение 2.5 ч до исчезновения исходного по ТСХ (система А). Реакционную смесь вылили в 200 мл холодной воды и отфильтровали выпавший осадок. После перекристаллизации из смеси петролейный эфир - толуол (1:2) получено 0.34 г (51%) *3-гидрокси-16 $\alpha$ -этил-17 $\beta$ -пропионилэстра-1,3,5(10)-триена* **57**, т. пл. 143-146 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.55 (с, 3H, 18- $\text{CH}_3$ ), 0.76 (т, 3H, 16 $\alpha$ - $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 0.94 (т, 3H, 17 $\beta$ - $\text{COCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$  Гц), 1.15-1.53 (м, 8H), 1.56-1.70 (м, 1H), 1.72-1.83

(м, 1H), 1.87-1.99 (м, 1H), 2.08-2.20 (м, 1H), 2.20-2.48 (м, 5H), 2.64-2.76 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 6.44 (уш.с, 1H, 4-CH), 6.51 (д, 2H, 2-CH,  $J = 8.4$  Гц), 7.03 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц); 8.98 (уш.с, 1H, 3-OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 8.3, 13.1, 14.7, 26.7, 27.7, 29.6, 29.8, 30.9, 37.4, 38.5, 38.8, 40.4, 43.6, 45.4, 53.8, 69.7, 113.2, 115.4, 126.4, 133.5, 137.5, 155.4, 211.2. Масс-спектр:  $m/z$  341.2482 [M + H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>O<sub>2</sub> 341.2475.

*3-Гидрокси-16α-этил-17β-((1R)-1-гидроксипропил)эстра-1,3,5(10)-триен* **58**  
и *3-гидрокси-16α-этил-17β-((1S)-1-гидроксипропил)эстра-1,3,5(10)-триен* **59**

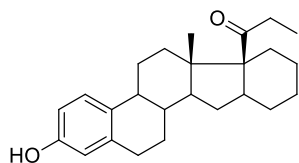


К раствору 0.32 г (0.94 ммоль) *3-гидрокси-16α-этил-17β-пропионилэстра-1,3,5(10)-триена* **57** в 20 мл абс. ТГФ осторожно прибавили 0.09 г (2.4 ммоль) LiAlH<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем, последовательно, по каплям к реакционной смеси прибавили 2 мл воды и 2.5 мл конц. соляной кислоты. Органический слой отделили, водный экстрагировали 4 x 10 мл этилацетата. Органическую фракцию промыли насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, насыщенным раствором NaCl, высушили над безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отогнали растворители в вакууме. Целевые дигидроксистероиды выделяли и очищали колоночной хроматографией (дихлорметан – петролейный эфир - этилацетат 100:20:1) полученного масла с последующей перекристаллизацией из метанола. Получено 0.1 г (31%) дигидроксистероида **58** (*R*-изомер), т. пл. 153-159 °С, R<sub>f</sub> 0.47 (система D). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц, δ м.д.): 0.74 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.78-0.93 (м, 6H, 16α-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 17β-(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 0.95-1.53 (м, 13H), 1.70-1.83 (м, 1H), 2.02-2.27 (м, 3H), 2.61-2.72 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.32-3.38 (м, 1H, 17β-(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 3.96 (д, 1H, 17β-(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $J = 6.7$  Гц), 6.41 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.3$  Гц), 6.48 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.3$  Гц,  $J_2 = 2.3$  Гц), 6.99 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.4$  Гц); 8.94 (уш.с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 10.0, 12.7, 13.0, 25.9, 27.0, 28.6, 28.7, 29.4,

30.4, 37.6, 39.4, 39.6, 42.9, 43.2, 51.7, 61.7, 72.8, 112.2, 114.4, 125.4, 130.2, 136.6, 154.4. Масс-спектр:  $m/z$  343.2641  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{23}H_{35}O_2$  343.2632.

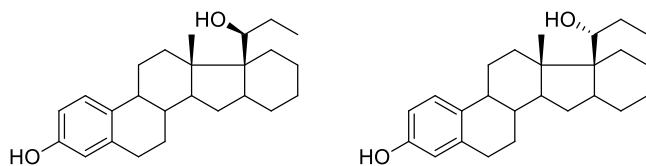
Получено 0.05 г (16%) дигидроксистероида **59** (*S*-изомер), т.пл. 174-183°C,  $R_f$  0.62 (система D). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ , 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.66 (с, 3 H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.79-0.92 (м, 6H, 16 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 0.97-1.44 (м, 10H), 1.45-1.59 (м, 1H), 1.67-1.95 (м, 4H), 2.02-2.24 (м, 2H), 2.61-2.69 (м, 2 H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.33-3.39 (м, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 4.08 (д, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $J = 6.2$  Гц), 6.43 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.3$  Гц), 6.49 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.3$  Гц,  $J_2 = 2.5$  Гц), 6.99 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.5$  Гц); 8.94 (уш.с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ , 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 9.7, 12.6, 13.1, 25.6, 27.0, 28.7, 29.7, 29.8, 29.9, 37.5, 38.4, 39.9, 42.2, 42.8, 52.1, 60.8, 71.7, 112.2, 114.4, 125.4, 130.0, 136.6, 154.4. Масс-спектр:  $m/z$  343.2641  $[M + H]^+$ , вычислено для  $C_{23}H_{35}O_2$  343.2632.

*3-Гидрокси-17 $\beta$ -пропионил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен* **60**



Смесь 0.35 г (0.92 ммоль) *3-метокси-17 $\beta$ -пропионил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триена* **37**, 0.12 г (0.83 ммоль) иодида натрия, 4.2 мл уксусной кислоты и 2 мл конц. бромистоводородной кислоты кипятили в течение 2.5 ч до исчезновения исходного по ТСХ (система А). Реакционную смесь вылили в холодную и проэкстрагировали этилацетатом (4 x 20 мл), органический слой отделили, промыли водой, гидрокарбонатом натрия, насыщ. раствором NaCl и сушили над безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученные после удаления растворителей в вакууме 0.34 г темно-зелёного масла без дополнительной очистки использовали в следующей стадии.

*3-Гидрокси-17 $\beta$ -((1R)-1-гидроксипропил)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен* **61** и *3-гидрокси-17 $\beta$ -((1S)-1-гидроксипропил)-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триен* **62**



К раствору 0.35 г (0.95 ммоль) *3-гидрокси-17 $\beta$ -пропионил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексаноэстра-1,3,5(10)-триена* **60** в 20 мл абс. ТГФ осторожно прибавили 0.09 г (2.4 ммоль) LiAlH<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем последовательно по каплям к реакционной смеси прибавили 4 мл воды и 3 мл конц. соляной кислоты. Органический слой отделили, водный экстрагировали 4 x 10 мл этилацетата. Органическую фракцию промыли насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, насыщенным раствором NaCl, высушили над безв. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отогнали растворители в вакууме. Целевые дигидроксистероиды выделяли и очищали колоночной хроматографией (дихлорметан – петролейный эфир - этилацетат 100:20:1) полученного масла с последующей перекристаллизацией из метанола. Получено 0.18 г (51%) дигидроксистероида **61** (*R*-изомер), т. пл. 165-170 °С, R<sub>f</sub> 0.28 (система D). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.86 (с, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0.92 (т, 3H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $J$  = 7.2 Гц), 1.07-1.17 (м, 1H), 1.22-1.39 (м, 7H), 1.40-1.69 (м, 8H), 1.71-1.82 (м, 3H), 1.98-2.05 (м, 1H), 2.06-2.14 (м, 2H), 2.62-2.73 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.42 (дд, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $J_1$  = 10.6 Гц,  $J_2$  = 7.2 Гц), 4.14 (д, 1H, 17 $\beta$ -(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $J$  = 6.8 Гц), 6.42 (д, 1H, 4-CH,  $J$  = 2.7 Гц), 6.48 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1$  = 8.4 Гц,  $J_2$  = 2.6 Гц), 7.00 (д, 1H, 1-CH,  $J$  = 8.6 Гц), 8.94 (с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 МГц,  $\delta$  м.д.): 12.9, 14.8, 20.5, 23.8, 24.5, 26.3, 27.7, 27.9, 29.5, 29.9, 32.7, 33.3, 35.3, 39.0, 43.4, 48.3, 49.2, 49.9, 77.7, 112.8, 115.1, 126.0, 130.9, 137.3, 155.0. Масс-спектр::m/z 351.2676 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O 351.2682

Получено 0.03 г (8%) дигидроксистероида **62** (*S*-изомер), т. пл. 200-204 °С, R<sub>f</sub> 0.38 (система D). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 МГц,  $\delta$  м.д.): 0.74 (с, 3H, 18-

CH<sub>3</sub>), 0.92 (т, 3H, 17β-(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $J = 7.3$  Гц), 1.10-1.16 (м, 1H), 1.22-1.36 (м, 6H), 1.39-1.48 (м, 4H), 1.50-1.59 (м, 3H), 1.65-1.80 (м, 4H), 1.88-1.97 (м, 1H), 1.99-2.08 (м, 1H), 2.11-2.18 (м, 1H), 2.20-2.27(м, 1H), 2.64-2.73 (м, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 3.44-3.48 (м, 1H, 17β-(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)), 4.28 (д, 1H, 17β-(CH(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),  $J = 6.2$  Гц), 6.43 (д, 1H, 4-CH,  $J = 2.6$  Гц), 6.49 (дд, 1H, 2-CH,  $J_1 = 8.4$  Гц,  $J_2 = 2.7$  Гц), 7.00 (д, 1H, 1-CH,  $J = 8.5$  Гц), 8.95 (с, 1H, 3-OH); спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 75 МГц, δ м.д.): 11.9, 14.6, 21.0, 23.2, 25.79, 25.80, 26.1, 27.8, 29.4, 30.2, 32.5, 32.6, 39.0, 40.0, 43.3, 47.5, 49.0, 50.0, 80.5, 112.8, 115.1, 126.0, 130.7, 137.3, 155.1. Масс-спектр::m/z 351.2676 [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>, вычислено для C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>O 351.2682.

### 3.5. Экспериментальная часть к разделу 2.7

#### 3.5.1. Исследование антипролиферативной активности

Гормонзависимые ERα-положительные клетки рака молочной железы человека MCF-7 и нормальные клетки молочной железы MCF-10A были приобретены в Американской типовой коллекции клеточных культур ATCC (США). Клетки MCF-7 культивировали *in vitro* в стандартной среде DMEM (Gibco). Среда содержала 10%-ную эмбриональную сыворотку телят (HyClone), пенициллина 50 ед/мл и стрептомицина 50 мкг/мл (PanEco), инкубацию проводили при 37 °С, 5%-ном CO<sub>2</sub> и относительной влажности 80-90% (CO<sub>2</sub> инкубатор NU-5840E, NuAir). Нормальные клетки молочной железы MCF-10A культивировали в среде DMEM/F12 (Gibco) с добавлением 7% лошадиной сыворотки, 20 нг/мл эпидермального ростового фактора, 0.5 мкг/мл гидрокортизона и 10 мкг/мл инсулина при температуре 37°С и относительной влажности 80-85% в атмосфере, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Для определения количества выживших клеток использовали МТТ тест [221], основанный на способности NADPH-зависимых оксидоредуктазных ферментов в живой клетке восстанавливать тетразолиевый краситель МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолийбромид) (Applichem, США) до нерастворимого формазана. Клетки рассеивали с плотностью 4 × 10<sup>4</sup> (MCF-7) и 5 × 10<sup>4</sup> (MCF-10A) клеток на ячейку в 24-ячеечных планшетах (Corning) в 900 мкл культуральной среды.

Испытуемые соединения растворяли в ДМСО (Applichem) до концентрации 5 или 10 мМ в зависимости от растворимости стероида непосредственно перед экспериментом и затем разводили до требуемых концентраций культуральной средой; концентрация соединений в среде для культивирования варьировалась от 0.09 до 25 мкМ, при этом содержание органического растворителя в среде не превышало 0.3 %. В качестве веществ сравнения использовали цисплатин и тамоксифен (Merck). Спустя 24 часа после посева клеток в ячейки вносили по 100 мкл растворов с различной концентрацией испытуемых соединений в культуральной среде, к контрольным клеткам добавляли соответствующее количество растворителя (ДМСО), после чего клетки растили в течение 72 часов. Через 72 часа роста с соединениями среду удаляли и добавляли к клеткам МТТ реагент (AppliChem) на 2 ч. После окончания инкубации клетки лизировали в ДМСО и легким встряхиванием планшета растворяли накопленный клетками формазан. Оптическую плотность полученных растворов анализировали на спектрофотометре MultiScan FC (ThermoFisher) при 571 нм. За 100% принимали выживаемость клеток, обработанных растворителем. Сравнение активности соединений выполняли с помощью статистики ANOVA в программе GraphPad.

### *3.5.2. Транскрипционная активность эстрогенного рецептора $\alpha$*

Для определения транскрипционной активности эстрогенного рецептора  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) гормонзависимые клетки MCF-7 трансфицировали плазмидой, содержащей репортерный ген люциферазы под контролем промотора с эстроген-чувствительными элементами (ERE) [12]. Плазида ERE-TK-LUC, содержащая репортерный ген, была любезно предоставлена Дж. Рейдом (Dr. George Reid) [199]. Трансфекцию проводили в течение 24 ч при температуре 37°C в не содержащей феноловый красный среде DMEM (безфенольная среда DMEM) с добавлением 10% сыворотки DCC (условия среды не содержащей стероидов) с использованием набора Metafectene (Biontex Laboratories GmbH). Для контроля эффективности и потенциальной токсичности трансфекции клетки сотрансфицировали  $\beta$ -галактозидазной плазмидой. После трансфекции к клеткам



добавляли растворы испытуемых соединений в безфенольной культуральной среде DMEM с добавкой 10% сыворотки DCC. Люциферазную активность измеряли согласно стандартному протоколу (Promega) с использованием микропланшетного сканера Infinite M200 Pro (Tecan). Активность  $\beta$ -галактозидазы оценивали измерением поглощения при 405 нм с использованием планшетного сканера MultiScan FC (ThermoFisher). Активность люциферазы выражали в произвольных единицах, соответствующих отношению активности люциферазы к активности галактозидазы, в качестве образцов сравнения использовали холостую пробу и пробу с эстрадиолом.

#### 4. Выводы

1. Впервые получен класс новых 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил(алкиларил))-эстра-1,3,5(10)-триенов, содержащих и не содержащих дополнительные алкильные и/или циклоалкильные заместители в 16- и/или 16,17-положениях и изучены взаимосвязи между их структурой и биологической активностью.

2. Разработана стратегия синтеза целевых стероидов, основанная на модификации производных эстра-1,3,5(10)-триена, содержащих активированную двойную связь в 16,17-положении, сопряженную с электроноакцепторной группой в 17-положении.

3. Разработаны эффективные синтезы ключевых 3-метокси-17-ацилэстра-1,3,5(10)-триенов на основе 1,2- и 1,4-присоединения реактивов Гриньяра к 3-метокси- $\Delta^{16}$ -17-карбонитрилу и реакции алкилирования литиевых енолятов 16,17-замещенных и незамещенных 3-метокси-17-ацетилэстра-1,3,5(10)-триенов.

4. Впервые осуществлены синтезы 17-формил-, пропионил-, изобутирил-, бензоилэстра-1,3,5(10),16-тетраенов, а также их производных, содержащих и не содержащих дополнительный трех- и шестичленный 16,17-карбоцикл, исходя из которых получены целевые 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил(алкиларил))-эстра-1,3,5(10)-триены.

5. Предложен способ получения целевых 3-гидрокси-17-(1'-гидроксиалкил(алкиларил))-эстра-1,3,5(10)-триенов одновременным восстановлением кетогруппы в 17-боковой цепи и деметилированием 3-метоксигруппы соответствующих 3-метокси-17-ацилстероидов с помощью диизобутилалюминийгидрида.

6. Показаны различия в реакционной способности стероидов 13 $\alpha$ - и 13 $\beta$ -рядов, обусловленные их конформационными особенностями.

7. Все целевые соединения показали высокую антипролиферативную активность в отношении эстроген-зависимой линии клеток рака молочной

железы, демонстрируя при этом широкий спектр воздействия на рецептор эстрогенов  $\alpha$  – от эстрогенного, смешанного эстрогенного-антиэстрогенного, до антиэстрогенного эффектов. Обнаружена корреляция между увеличением объема углеводородных заместителей в 17-гидроксиалкильной (алкиларильной) боковой цепи и в стероидном кольце D, и ослаблением эстрогенных и усилением антиэстрогенных свойств изученных соединений.

## 5. Литература

1. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2021 / R. L. Siegel, K. D. Miller, H.E. Fuchs, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2021. – V. 71. – P. 7–33.
2. Lumachi, F. Current medical treatment of estrogen receptor-positive breast cancer / F. Lumachi, D. A. Santeufemia, S. M. M. Basso // *World J. Biol. Chem.* – 2015. – V. 6. - I. 3. – P. 231-239.
3. Hewitt, S. C. Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals / S. C. Hewitt, J. C. Harrell, K. S. Korach // *Annu. Rev. Physiol.* – 2005. – V. 67. – P. 285–308.
4. Lindzey, J. Expression and Function of Estrogen Receptors-alpha and beta // *Selective Estrogen Receptor Modulators* / A. Manni, M. Verderame, eds. New Jersey: Humana Press, 2002. – P. 29-56.
5. Maggi, A. Estrogens in the nervous system: mechanisms and nonreproductive functions / A. Maggi, P. Ciana, S. Belcredito, E. Vegeto // *Annu. Rev. Physiol.* – 2004. – V. 66. – P. 291-313.
6. Guo, W. Y. Estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ )-targeting compounds and derivatives: Recent advances in structural modification and bioactivity / W. Y. Guo, S. M. Zeng, G. S. Deora, Q. S. Li, B. F. Ruan // *Curr. Topics Med. Chem.* – 2019. – V. 19. – P. 1318-1337.
7. Traboulsi, T. Antiestrogens: structure-activity relationships and use in breast cancer treatment / T. Traboulsi, M. El Ezzy. J. L. Gleason, S. Mader // *J. Mol. Endocrinol.* – 2017. – V. 58. - I. 1. – P. R15-R31.
8. Musheyev, D. Endocrine therapy resistance: what we know and future directions / D. Musheyev, A. Alayev // *Explor. Target Anti-tumor Ther.* – 2022. –I. 3. – P. 480-496.
9. Shao, P. A new era in ER+ breast cancer: best-in-class oral selective estrogen receptor degrader (SERD) designed as an endocrine backbone treatment / P. Shao // *J. Med. Chem.* 2021, 64, 11837–11840.

10. Katzenellebogen, J.A. The 2010 Philip S. Portuguese Medicinal Chemistry Lectureship: Addressing the “Core Issue” in the Design of Estrogen Receptor Ligands. / J.A. Katzenellebogen // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54, I. 15. – P. 5271-5282
11. Anstead, G. M. The estradiol pharmacophore: ligand structure-estrogen receptor binding affinity relationships and a model for the receptor binding site / G. M. Anstead, K. E. Carlson, J. A. Katzenellenbogen // *Steroids* – 1997. – V. 62, I. 3. – P. 268–303.
12. Kuznetsov, Yu. V. New estrogen receptor antagonists. 3,20-Dihydroxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trienes: Synthesis, molecular modeling, and biological evaluation / Yu. V. Kuznetsov. - I. S. Levina, A. M. Scherbakov, O. E. Andreeva. - I. V. Fedyushkina, A. S. Dmitrenok, A. S. Shashkov. - I. V. Zavarzin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 670–682
13. Kuznetsov, Yu. V. 3,20-Dihydroxy-13 $\alpha$ -19-norpregna-1,3,5(10)-trienes. Synthesis, structures, and cytotoxic, estrogenic, and antiestrogenic effects / Yu. V. Kuznetsov. - I. S. Levina, A. M. Scherbakov, O. E. Andreeva, A. S. Dmitrenok, O. R. Malyshev. - I. V. Zavarzin // *Steroids* – 2018. – V. 137. – P. 1-13.
14. Кузнецов Ю.В. Эстрогены и антиэстрогены. Современные подходы к направленной модификации стероидов ряда эстра-1,3,5(10)-триенов: цели, реакции и методы. / Кузнецов Ю.В., Левина И.С., Заварзин И.В. // Москва: МАКС Пресс, 2021. – 128 с.
15. Gupta, A. Current status on development of steroids as anticancer agents / A. Gupta, B. S. Kumar, A. S. Negi // *J. Steroid Bioch. Mol. Biol.* – 2013. – V. 137. – P. 242-270.
16. Hanson, R. N. Synthesis and evaluation of 11 $\beta$ -(4-Substituted phenyl) estradiol analogs: Transition from estrogen receptor agonists to antagonists / R. N. Hanson, E. Hua, J. A. Hendricks, D. Labaree, R. B. Hochberg // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. - I. 12. – P. 3768–3780
17. Jiang, X.-R. Synthesis of Novel Estrogen Receptor Antagonists Using Metal-Catalyzed Coupling Reactions and Characterization of Their Biological Activity /

- X.-R. Jiang, P. Wang, C. L. Smith, B. T. Zhu // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. - I. 7. – P. 2779–2790.
18. Lin, X. Targeting Estrogen Receptor  $\alpha$  for degradation with PROTACs: A Promising Approach to Overcome Endocrine Resistance / X. Lin, H. Xiang, G. Luo // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 206. – Art. 12689.
19. Yamamoto, Y. TAS-108, a Novel Oral Steroidal Antiestrogenic Agent, Is a Pure Antagonist on Estrogen Receptor A and a Partial Agonist on Estrogen Receptor B with Low Uterotrophic Effect / Y. Yamamoto, J. Shibata, K. Yonekura, K. Sato, A. Hashimoto, Y. Aoyagi, K. Wierzba, Sh. Yano, T. Asao, A. U. Buzdar, T. Terada // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – V. 11. - I. 1. – P. 315-322.
20. Saha, T. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment / T. Saha, S. Makar., R. Swetha, G. Gutti., S. K. Singh // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 177. – P. 116-143.
21. Tapolcsányi, P. Synthesis and receptor-binding examination of 16-hydroxymethyl-3,17-estradiol stereoisomers / P. Tapolcsányi, J. Wölfling, G. Falkay, Á. Márki, R. Minorics, G. Schneider // *Steroids* – 2002. – V.67. - I. 7. – P. 671–678.
22. Mótyán, G. Microwave-Assisted Stereoselective Heterocyclization to Novel Ring d-fused Arylpyrazolines in the Estrone Series / G. Mótyán, B. Molnár, J. Wölfling, É. Frank // *Molecules* – 2019. – V. 24. - I. 3. – Art. 569.
23. Kiss, A. Stereocontrolled synthesis of the four possible 3-methoxy and 3-benzyloxy-16-triazolyl-methyl-estra-17-ol hybrids and their antiproliferative activities / A. Kiss, J. Wölfling, E. Mernyák, É. Frank, Z. Benke, S. A. S. Tahaei. - I. Zupkó, S. Mahó, G. Schneider // *Steroids* – 2019. – V. 152. – Art. 108500.
24. Ahmed, N.  $^{18}\text{F}$ -labelling of A-ring substituted  $16\alpha$ -fluoro-estradiols as potential radiopharmaceuticals for PET imaging / N. Ahmed, G. Garcia, H. Ali, J. E. van Lier // *Steroids* – 2009. – V. 74. - I. 1. – P. 42–50.
25. Fröhlich, T. Synthesis of Artemisinin–Estrogen Hybrids Highly Active against HCMV, *P. falciparum*, and Cervical and Breast Cancer / T. Fröhlich, A. Kiss, J. Wölfling, E. Mernyak, Á. E. Kulmány, R. Minorics. - I. Zupkó, M. Leidenberger,

- O. Friedrich, B. Kappes, F. Hahn, M. Marschall, G. Schneider, S.B. Tsogoeva // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 9. - I. 11. – P. 1128–1133.
26. Zheng, D.-Q. Eco-friendly synthesis of 3-etherified estrones / D.-Q. Zheng, Y. Jing, B.-Y. Zheng, Y.-F. Ye, S. Xu, W.-S. Tian, H.-Y. Ma, K. Ding // *Tetrahedron* – 2016. – V. 72. - I. 17. – P. 2164-2169.
27. Shellenberger, T. E. Pharmacology of estrogens // In: Notelovitz, M., van Keep, P. (eds) *The Climacteric in Perspective*. Springer, Dordrecht. – 1986. – P. 393–410.
28. Bansal, R. Man-Made Cytotoxic Steroids: Exemplary Agents for Cancer Therapy / R. Bansal, P. C. Acharya // *Chem. Revs.* – 2014. – V. 114. – P. 6986–7005.
29. Stanczyk, F.Z., Ethinyl estradiol and 17 $\beta$ -estradiol in combined oral contraceptives: pharmacokinetics, pharmacodynamics and risk assessment / F. Z. Stanczyk, D. F. Archer, B. R. Bhavnani // *Contraception* – 2013. – V. 87. – P. 706—727.
30. Lu, H.-L. An Improved Synthesis of Nomegestrol Acetate / H.-L. Lu, Z.-W. Wu, S.-Y. Song, X.-D. Liao, Y. Zhu, Y.-S. Huang // *Org. Process Res. Dev.* – 2014. – V. 18. - I.3. – P. 431–436.
31. Neto, C. Novel 7 $\alpha$ -alkoxy-17 $\alpha$ -(4'-halophenylethynyl)estradiols as potential SPECT/PET imaging agents for estrogen receptor expressing tumours: Synthesis and binding affinity evaluation / C. Neto, M. C. Oliveira, L. Gano, F. Marques, T. Yasuda, T. Thiemann, T. Kniess. - I. Santos // *Steroids*– 2012. – V. 77. - I. 11. –P. 1123-1132.
32. Ramírez-López, P. A Straightforward Synthesis of Tetrameric Estrone-Based Macrocycles / P. Ramírez-López, M. C. de la Torre, H. E. Montenegro, M. Asenjo, M. A. Sierra // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. - I. 16. – P. 3555–3558.
33. Jones, G. B. Target-Directed Ene Diynes: Designed Estramycins / G. B. Jones, G. Hynd, J. M. Wright, A. Purohit, G. W. Plourde, R. S. Huber, J. E. Mathews, A. Li, M. W. Kilgore, G. J. Bublely, M. Yancisin, M. A. Brown // *J. Org. Chem.* –2001. – V. 66. - I. 11.-P. 3688-3695.
34. Dutour, R. Targeting Cytochrome P450 (CYP) 1B1 Enzyme with Four Series of A-Ring Substituted Estrane Derivatives: Design, Synthesis, Inhibitory Activity, and

- Selectivity / R. Dutour, J. Roy, F. Cortés-Benítez, R. Maltais, D. Poirier // *J. Med. Chem.* – 2018. – V. 61. - I. 20.- P. 9229-9245.
35. Maltais, R. Minor chemical modifications of the aminosteroid derivative RM-581 lead to major impact on its anticancer activity, metabolic stability and aqueous solubility / R. Maltais, M. Perreault, J. Roy, D. Poirier // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 188. – Art. 111990.
36. Ostlund, T. Triazole-estradiol analogs: a potential Cancer therapeutic targeting ovarian and colorectal cancer / T. Ostlund, F. Alotaibi, J. Kyeremateng, H. Halaweish, A. Kasten, S. Iram, F. Halaweish. // *Steroids* – 2021. – V. 177. – Art. 105950.
37. Boivin, R. P. Structure–Activity Relationships of  $17\alpha$ -Derivatives of Estradiol as Inhibitors of Steroid Sulfatase / R. P. Boivin, V. Luu-The, R. Lachance, F. Labrie, D. Poirier // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. - I. 23. – P. 4465-4478.
38. Jones, G. B. Target-directed enediynes: designed estramycins / G. B. Jones, G. Hynd, J. M. Wright, A. Purohit, G. W. Plourde II, R. S. Huber, J. E. Mathews, A. Li, M. W. Kilgore, G. J. Bublely, M. Yancisin, M. A. Brown // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – P. 3688-3695.
39. Sedlak, D. Synthesis and Evaluation of  $17\alpha$ -arylestradiols as ligands for estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  / D. Sedlak, P. Novak, M. Katora, P. Bartunek. // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 4290–4294.
40. Volkova, Yu. A. Steroidal N-sulfonylimidates: synthesis and biological evaluation in breast cancer cells / Yu. A. Volkova, A. S. Kozlov, M. K. Kolokolova, D. Y. Uvarov, S. A. Gorbatov, O. E. Andreeva, A. M. Scherbakov. - I. V. Zavarzin // *Eur. J. Med. Chem.* –2019. – V. 179. – P. – 694-706.
41. Maria, L.-R. Design and synthesis of new dioxo diazaspiro[bicyclo [9.4.2] heptadecane-steroid-dienyne derivative from estrone and OTBS-estrone / L.-R. Maria, F.-V. Lauro, R.-N. Marcela, H.-M. M. Del Socorro, C.-O. Catalina, D.-C. Francisco, G.-C. Elodia, P.-G. Eduardo // *Orient. J. Chem.* – 2017. – V. 33, I 3. – P. 1061-1070.



42. Lauro, F.-V. Design and synthesis of two new steroid derivatives with biological activity on heart failure via the M2-muscarinic receptor activation / F.-V. Lauro, L.-R. Maria, L.-G. Tomas, D. C. Francisco, G.-M. Rolando, R.-N. Marcela, M.-A. Virginia, G.-E. E. Alejandra, O.-A. Yazmin // *Steroids* –2020. – V. 158. –Art. 108620.
43. Kasiotis, K. M. High affinity  $17\alpha$ -substituted estradiol derivatives: Synthesis and evaluation of estrogen receptor agonist activity / K. M. Kasiotis, C. Mendorou, S. A. Haroutounian, M. N. Alexis // *Steroids* – 2006. – V. 71. - I. 3. – P. 249-255.
44. Dikumar, E. A. Terpene and Steroid Alkynyl Peroxides / E. A. Dikumar, N. G. Kozlov, K. L. Moiseichuk, A. P. Yuvchenko // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. –V. 37. – P.1093–1098.
45. Luyt, L. G.  $7\alpha$ - and  $17\alpha$ -Substituted estrogens containing tridentate tricarbonyl rhenium/Technetium complexes: synthesis of estrogen receptor imaging agents and evaluation using microPET with technetium-94m / L. G. Luyt, H. M. Bigott, M. J. Welch, J. A. Katzenellenbogen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11. - I. 23. – P. 4977-4989.
46. Bydal, P. Inhibition of type 2  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase by estradiol derivatives bearing a lactone on the D-ring: structure–activity relationships / P. Bydal, S. Auger, D. Poirier // *Steroids* – 2004. – V. 69. - I. 5. – P. 325-342.
47. Yaya, A. R. Synthesis of  $17\alpha$ -substituted ethynylestradiols: Potential ligands for drug vectors / A. R. Yaya, M. Touaibia, G. Massarweh, F. D. Rochon, L. Breau // *Steroids* – 2010. – V. 75. - I. 7. – P. 489-498.
48. Komatsu, S. Binding Assays Using a Benzofurazan-Labeled Fluorescent Probe for Estrogen Receptor– Ligand Interactions / S. Komatsu, K. Ohno, T. Fujimura // *Chem. Pharm. Bull.* –2020. – V. 68. - I. 10. – P. 954-961.
49. Wanga, J. Synthesis and Radiosynthesis of  $17\alpha$ -[p-(Iodophenylethynyl)]estra-3,17 $\beta$ -diols / J. Wanga, M. Watanabe, S. Mataka, T. Thiemann, G. R. Morais, F. Roleira, E. T. da Silva, C. M. Silva // *Z. Naturforsch. B* – 2003. - V. 58. - I. 8. – P. 799-804.

50. Solum, E. J. Synthesis, cytotoxic effects and tubulin polymerization inhibition of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazole analogs of 2-methoxyestradiol / E. J. Solum, A. Vik, T. V. Hansen // *Steroids* – 2014. – V. 87. – P. 46-53.
51. Wüst, F. A new approach for 11C-C bond formation: Synthesis of 17 $\alpha$ -(3'-[11C]prop-1-yn-1-yl)- 3-methoxy-3,17 $\beta$ -estradiol / F. Wüst, J. Zessin, B. Johannsen // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2003. – V. 46. - I. 4. – P. 333-342
52. Jin, Z. Synthesis of novel steroidal agonists, partial agonists, and antagonists for the glucocorticoid receptor / Z. Jin, H. Lin, S. Srinivasan, J. C. Nwachukwu, N. Bruno, P. R. Griffin, K. W. Nettles, T. M. Kamenecka // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. - I. 2. – P. 347-353
53. Fournier, D. Chemical synthesis and evaluation of 17 $\alpha$ -alkylated derivatives of estradiol as inhibitors of steroid sulfatase / D. Fournier, D. Poirier // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. - I. 9. – P. 4227-4237.
54. Stéphan, E. Boron trifluoride promoted addition of aryllithiums to estrone benzyl ether / E. Stéphan, T. Affergan, P. Weber, G. Jaouen // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 39. - I. 51. – P. 9427-9430.
55. Foy, N. Synthesis of 17 $\alpha$ -4-amino- and 4-iodophenylestradiols / N. Foy, E. Stéphan, G. Jaouen // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – V. 41. - I. 42. – P. 8089-8092
56. Shi, J. Stereodivergent Synthesis of 17- $\alpha$  and 17- $\beta$ -Aryl Steroids: Application and Biological Evaluation of D-Ring Cortistatin Analogues / J. Shi, H. Shigehisa, C. A. Guerrero, R. A. Shenvi, C.-C. Li, P. S. Baran // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V. 48. - I. 24. – P. 4328-4331.
57. Lazar, D. D-Secoestrone derivatives. V. 3-Methoxy-17-oxo-17-phenyl-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene-16-nitrile and 17-hydroxy-3-methoxy-17-phenyl-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene-16-nitrile / D. Lazar, S. Stankovic, V. Pejanovic, C. Courseille // *Acta Cryst., Section C.* – 2002. – V.58. – P. o63-o65.
58. Sakač, M. N. Synthesis and biological evaluation of 17-[4-(2-aminoethoxy)phenyl]-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene derivatives / M. N. Sakač, K. M. Penov Gaši, E. A. Djurendić, S. Andrić, D. A. Miljković // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2007. – V. 72. - I. 3. – P. 403-410.

59. Jogireddy, R. Straightforward introduction of side chains on the estrane skeleton - convenient synthesis of a 19-norcholestane / R. Jogireddy, J. Rullkötter, J. Christoffers // *Synlett* – 2007. – I. 18. – P. 2847-2850.
60. Litvinovskaya, R.P. Synthesis of 17-Dihydroisoxazolyl Steroids of the Androstane and Estrone Series / R. P. Litvinovskaya, S. V. Drach, Yu. I. Lapchinskaya, V. A. Khripach // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 37. – P. 46-51.
61. Eignerova, B. Synthesis and Biochemical Characterization of a Series of 17 $\alpha$ -Perfluoroalkylated Estradiols as Selective Ligands for Estrogen Receptor  $\alpha$  / B. Eignerová, D. Sedlák, M. Dračinský, P. Bartůněk, M. Katora // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. - I. 19. – P. 6947–6953.
62. Kopel, L. C. Synthesis of novel estrone analogs by incorporation of thiophenols via conjugate addition to an enone side chain / L. C. Kopel, M. S. Ahmed, F. T. Halaweish // *Steroids* – 2013. – V. 78. - I. 11. – P. 1119-1125.
63. Shah, J. H. Synthesis of 2- and 17-substituted estrone analogs and their antiproliferative structure–activity relationships compared to 2-methoxyestradiol / J. H. Shah, G. E. Agoston, L. Suwandi, K. Hunsucker, V. Pribluda, X. H. Zhan, G. M. Swartz, T. M. LaVallee, A. M. Treston // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. - I. 20. – P. 7344-7352.
64. Jourdan, F. Structure–Activity Relationships of C-17-Substituted Estratriene-3-O-sulfamates as Anticancer Agents / F. Jourdan, M. P. Leese, W. Dohle, E. Ferrandis, S. P. Newman, S. Chander, A. Purohit, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* 2011, 54, 13, 4863–4879.
65. Zhou, B. Rhodium-catalyzed 1,1-hydroacylation of thioacyl carbenes with alkynyl aldehydes and subsequent cyclization / B. Zhou, Q. Wu, Z. Dong, J. Xu, Z. Yang // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. - I. 10. – P. 3594-3599.
66. Leese, M. P. Structure-Activity Relationships of C-17 Cyano-Substituted Estratrienes as Anticancer Agents / M. P. Leese, F. L. Jourdan, K. Gaukroger, M. F. Mahon, S. P. Newman, P. A. Foster, C. Stengel, S. Regis-Lydi, E. Ferrandis, A. Di Fiore, G. De Simone, C. T. Supuran, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. - I. 5. – P. 1295-1308.

67. Collins, B. S. L. Copper-Catalyzed Arylative Meyer-Schuster Rearrangement of Propargylic Alcohols to Complex Enones Using Diaryliodonium Salts / B. S. L. Collins, M. G. Suero, M. J. Gaunt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52. - I. 22. – P. 5799–5802.
68. Cadierno, V. Isomerization of Propargylic Alcohols into  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by the Sixteen-Electron Allyl-Ruthenium(II) Complex  $[\text{Ru}(\eta^3\text{-2-C}_3\text{H}_4\text{Me})(\text{CO})(\text{dppf})][\text{SbF}_6]$  / V. Cadierno, S.E. García-Garrido, J. Gimeno // *Adv. Synth. Catal.* – 2006, - V. 348. - I. 1-2. – P. 101-110.
69. Jourdan, F. Synthesis, Antitubulin, and Antiproliferative SAR of Analogues of 2-Methoxyestradiol-3,17-O,O-bis-sulfamate / F. Jourdan, M. P. Leese, W. Dohle, E. Hamel, E. Ferrandis, S. P. Newman, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. - I. 7. – P. 2942-2951.
70. García-Álvarez, J. Novel rhenium(I) catalysts for the isomerization of propargylic alcohols into  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds: an unprecedented recyclable catalytic system in ionic liquids / J. García-Álvarez, J. Díez, J. Gimeno, C. M. Seifried // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. - I. 22. – P. 6470–6472.
71. Bartels, A. On the Palladium(II)-Catalysed Oxidative Rearrangement of Propargylic Acetates / A. Bartels, R. Mahrwald, K. Müller // *Adv. Synth. Catal.* – 2004. – V. 346. - I. 4. – P. 483 - 485.
72. Mótyán, G. Microwave-Assisted Stereoselective Heterocyclization to Novel Ring d-fused Arylpyrazolines in the Estrone Series / G. Mótyán, B. Molnár, J. Wölfling, É. Frank // *Molecules* – 2019. – V. 24. - I. 3. – Art. 569.
73. Ács, P. The synthesis of 17-alkoxycarbonyl- and 17-carboxamido-13 $\alpha$ -estra-1,3,5(10),16-tetraene derivatives via palladium-catalyzed carbonylation reactions / P. Ács, A. Takács, A. Szilágyi, J. Wölfling, G. Schneider, L. Kollár // *Steroids* – 2008. – V. 73. - I. 6. – P. 669–675.
74. Gergely, M. High-yielding synthesis of N-triazolyl carboxamides via palladium-catalysed aminocarbonylation / M. Gergely, B. Boros, L. Kollár // *Tetrahedron* – 2017. – V. 73. - I. 48. – P. 6736-6741.

75. Fang, Z. Structure elucidation by synthesis of four metabolites of the antitumor drug ENMD-1198 detected in human plasma samples / Z. Fang, G. E. Agoston, G. Ladouceur, A. M. Treston, Wang LiQuan, M. Cushman // *Tetrahedron* – 2009. – V. 65. - I. 51. – P. 10535-10543.
76. al-Kazaale, N. Synthesis, molecular modeling and biological evaluation of potent analogs of 2-methoxyestradiol / N. al-Kazaale, P. T. Tran, F. Haidari, E. J. Solum, S. Liekens, P. Vervaeke. - I. Sylte, J.-J. Cheng, A. Vik, T. V. Hansen // *Steroids* – 2018. – V. 136. – P. 47-55
77. Balogh, J. Synthesis of new steroid- $\beta$ -lactam hybrids via palladium-catalyzed aminocarbonylation / J. Balogh, R. Skoda-Földes, K. Vazdar. - I. Habuš // *J. Organomet. Chem.* – 2012. – V. 703. – P. 51-55.
78. Balogh, J. Facile Synthesis of Steroidal Primary Amides via Palladium-Catalyzed Aminocarbonylation of Steroidal Alkenyl Halides / J. Balogh, S. Mahó, V. Háda, L. Kollár, R. Skoda-Földes // *Synthesis* – 2008. – No. 19. – P. 3040–3042.
79. Mikle, G. Amino- and azidocarbonylation of iodoalkenes / G. Mikle, R. Skoda-Földes, L. Kollar // *Tetrahedron* – 2021. – V. 100. – e132495.
80. Petz, A. Facile, high-yielding synthesis of steroidal crown ethers via palladium-catalyzed carbonylation reaction / A. Petz, G. Gálik, J. Horváth, Z. Tuba, Z. Berente, Z. Pintér, L. Kollár // *Synth. Commun.* – 2001. – V. 31. - I. 3. – P. 335–341.
81. Skoda-Földes, R. Facile Synthesis of Steroidal [16,17-c]Tetrahydropyridazine Derivatives by One-Pot Stille Coupling and Hetero-Diels-Alder Reactions / R. Skoda-Földes, L. Kollár // *Synthesis* – 2006. – No. 17. – P. 2939–2943.
82. Solum, E. J. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of new analogs of the anti-cancer agent 2-methoxyestradiol: potent inhibitors of angiogenesis / E. J. Solum, J. – J. Cheng. - I. Sylte, A. Vika, T. V. Hansen // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 32497–32504.
83. Sun, Q. Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/AgOAc-catalyzed coupling of 17-steroidal triflates and alkynes: Highly efficient synthesis of D-ring unsaturated 17-alkynylsteroids / Q. Sun, C.

- Jiang, H. Xu, Z. Zhang, L. Liu, C. Wang // *Steroids* – 2010. – V. 75. - I. 12. – P. 936-943.
84. Sun, C.-L. Construction of Polysubstituted Olefins through Ni-Catalyzed Direct Activation of Alkenyl C-O of Substituted Alkenyl Acetates / C.-L. Sun, Y. Wang, X. Zhou, Z.-H. Wu, B.-J. Li, B.-T. Guan, Z.-J. Shi // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16. - I. 20. – P. 5844 – 5847.
85. Li, J. Cobalt-Catalyzed Cross-Couplings between Alkenyl Acetates and Aryl or Alkenyl Zinc Pivalates / J. Li, P. Knochel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2018. – V. 57. - I. 35. – P. 11436-11440.
86. Li, J. Chromium(II)-Catalyzed Diastereoselective and Chemoselective  $Csp^2-Csp^3$  Cross-Couplings Using Organomagnesium Reagents / J. Li, Q. Ren, X. Cheng, K. Karaghiosoff, P. Knochel // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. - I. 45. – P. 18127–18135.
87. Romero-Hernández, L. L. Synthesis of unprecedented steroidal spiro heterocycles as potential antiproliferative drugs / L. L. Romero-Hernández, P. Merino-Montiel, S. Meza-Reyes, J. L. Vega-Baez, Ó. López, J. M. Padrón, S. Montiel-Smith // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 143. – P. 21-32.
88. Maltais, R. Design and synthesis of dansyl-labeled inhibitors of steroid sulfatase for optical imaging / R. Maltais, A. N. Djiemeny, J. Roy, X. Barbeau, J.-P. Lambert, D. Poirier // *Bioorg. Med. Chem.* – 2020. – V. 28. - I. 7. – Art. 115368.
89. Rouillard, F. Chemical Synthesis of (S)-spiro(estradiol-17,2'-[1,4]oxazinan)-6'-one Derivatives Bearing Two Levels of Molecular Diversity / F. Rouillard, J. Roy, D. Poirier // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. - I. 14. – P. 2446–2453.
90. Rao, P. N. Synthesis and antimitotic activity of novel 2-methoxyestradiol analogs. Part III / P. Rao N., J. W. Cessac, J. W. Boyd, A. D. Hanson, J. Shah // *Steroids* – 2008. – V. 73. - I. 2. – P. 171-183.
91. Isaacs, A. K. Studies Directed toward the Elucidation of the Pharmacophore of Steroid-Based Sonic Hedgehog Signaling Inhibitors / A. K. Isaacs, C. Xiang, V. Baubet, N. Dahmane, J. D. Winkler // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. - I. 19. – P. 5140-5143.

92. Winkler, J. D. Design and Synthesis of Inhibitors of Hedgehog Signaling Based on the Alkaloid cyclopamine / J. D. Winkler, A. K. Isaacs, L. Holderbaum, V. Tatar, N. Dahmane // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. - I. 13. – P. 2824-2827.
93. Laroche, B. Diversity-oriented synthesis of 17-spirosteroids / B. Laroche, T. Bouvarel, M. Louis-Sylvestre, B. Nay // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2020. – V. 16. – P. 880–887.
94. Bydal, P. Inhibition of type 2 17-hydroxysteroid dehydrogenase by estradiol derivatives bearing a lactone on the D-ring / P. Bydal, S. Auger, D. Poirier // *Steroids.* – 2004. – V. 69. – P. 325-342.
95. Laplante, Y. Estradiol and estrone C-16 derivatives as inhibitors of type 1 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase: Blocking of ER<sup>+</sup> breast cancer cell proliferation induced by estrone / Y. Laplante, C. Cadot, M.-A. Fournier, D. Poirier // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V. 16. - I. 4. – P. 1849–1860.
96. Maltais, R. Identification of fused 16 $\beta$ ,17 $\beta$ -oxazinone-estradiol derivatives as a new family of non-estrogenic 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors / R. Maltais, A. Trottier, A. Delhomme, X. Barbeau, P. Lagüe, D. Poirier // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 93. – P. 470-480.
97. Cyrus, K. Jostling for Position: Optimizing Linker Location in the Design of Estrogen Receptor-Targeting PROTACs / K. Cyrus, M. Wehenkel, E.-Y. Choi, H. Lee, H. Swanson, K.-B. Kim // *ChemMedChem* – 2010. – V. 5. - I. 7. – P. 979 – 985.
98. Perron, V. Synthesis of 17 $\beta$ -estradiol-linked platinum(II) complexes and their cytotoxic activity on estrogen-dependent and -independent breast tumor cells / V. Perron, D. Rabouin, É. Asselin, S. Parent, R. C. Gaudreault, G. Bérubé // *Bioorg. Chem.* – 2005. – V. 33. - I. 1. – P. 1–15.
99. Saha, P. Design, synthesis, cytotoxic activity and estrogen receptor  $\alpha$  affinity of doxorubicin conjugates at 16 $\alpha$ -position of estrogen for site-specific treatment of estrogen receptor positive breast cancer / P. Saha, S. Fortin, V. Leblanc, S. Parent, É. Asselin, G. Bérubé // *Steroids* – 2012. – V. 77. - I. 11. – P. 1113–1122.

100. Agoston, G. E. Synthesis and structure–activity relationships of 16-modified analogs of 2- methoxyestradiol / G. E. Agoston, J. H. Shah, T. M. LaVallee, X. Zhan, V. S. Pribluda, A. M. Treston // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15. - I. 24. – P. 7524-7537.
101. Kuduk, S. D. Synthesis and evaluation of geldanamycin-estradiol hybrids / S. D. Kuduk, F. F. Zheng, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, S. J. Danishefsky // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. V. 9. - I. 9. – P. 1233-1238.
102. Boivin, R. P. Structure–Activity Relationships of 17 $\alpha$ -Derivatives of Estradiol as Inhibitors of Steroid Sulfatase / R. P. Boivin, V. Luu-The, R. Lachance, F. Labrie, D. Poirier // *J. Med. Chem.* – 2000. – V. 43. - I. 23. – P. 4465-4478.
103. Tremblay, M. R. Solid-phase synthesis of phenolic steroids: Towards combinatorial libraries of estradiol derivatives / M. R. Tremblay, D. Poirier // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – V. - 40. - I. 7. – P. 1277-1280.
104. Oaksmith, J. M. Synthesis of a COMC–estradiol conjugate for targeted, tissue-selective cancer chemotherapy / J. M. Oaksmith, B. Ganem // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. - I. 26. – P. 3497–3498.
105. Labaree, D. C. Estradiol-16 $\alpha$ -carboxylic Acid Esters as Locally Active Estrogens / D. C. Labaree, T. Y. Reynolds, R. B. Hochberg // *J. Med. Chem.* – 2001. – V. 44. - I. 11. – P. 1802-1814.
106. Pat. WO 2010142705 A1. Substituted 16,17-annellated steroid compounds for use in women's healthcare / Dijcks F. A., Loozen H. J. J., Addo S., Ederveen A. G. H.. – Pub. 2010. – 29 pp.
107. Pat. EP 0869132 A1. Steroid compounds having contraceptive and anti-osteoporosis activity / Loozen H. J. J.// Pub. 1998. – 22 pp.
108. Descôteaux, C. Improved synthesis of unique estradiol-linked platinum(II) complexes showing potent cytotoxic activity and affinity for the estrogen receptor alpha and beta / C. Descôteaux, V. Leblanc, G. Bélanger, S. Parent, É. Asselin, G. Bérubé // *Steroids* – 2008. – V. 73. - I. 11. – P. 1077–1089.



109. Gupta, A. Simple and Efficient Synthesis of Steroidal Hybrids of Estrogen and Vitamin D3 / A. Gupta, R. Gueddah, G. Bérubé // *Synth. Commun.* – 2009. – V. 39. - I. 1. – P. 61-69.
110. Pilgrim, B. S. Palladium-catalyzed enolate arylation as a key C–C bond-forming reaction for the synthesis of isoquinolines / B. S. Pilgrim, A. E. Gatland, C. H. A. Esteves, C. T. McTernan, G. R. Jones, M. R. Tatton, P. A. Procopiou, T. J. Donohoe // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – V.14. – P. 1065-1090.
111. Donohoe, T. J. Synthesis of substituted isoquinolines / T. J. Donohoe, B. S. Pilgrim, G. R. Jones, J. A. Bassuto // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2012. – V. 109. - I. 29. – P. 11605-11608.
112. Deng, Y. Directing-Group-Based Strategy Enabling Intermolecular Heck-Type Reaction of Cycloketone Oxime Esters and Unactivated Alkenes / Y. Deng, C. Zhao, Y. Zhou, H. Wang, X. Li, G.-J. Cheng, J. Fu // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – I. 9. – P. 3524–3530.
113. Allan, G. M. Modification of Estrone at the 6, 16, and 17 Positions: Novel Potent Inhibitors of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 / G. M. Allan, H. R. Lawrence, J. Cornet, C. Bubert, D. S. Fischer, N. Vicker, A. Smith, H. J. Tutill, A. Purohit, J. M. Day, M. F. Mahon, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. - I. 4. – P. 1325-1345.
114. Farhane, S. Convergent stereoselective and efficient synthesis of furanic-steroid derivatives / S. Farhane, M.-A. Fournier, R. Maltais, D. Poirier // *Tetrahedron* – 2011. – V. 67. - I. 13. – P. 2434-2440.
115. Jeyachandran, V. Synthesis of novel 16-spiro steroids: 7-(Aryl)tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-c][1,3]thiazolo estrone hybrid heterocycles / V. Jeyachandran, S. V. Kumar, R. R. Kumar // *Steroids* – 2014. – V. 82. – P. 29-37
116. Pat. CN 105153259 A. 2/16-site-substituted chalcone derivative taking estrogen as mother nucleus and preparation method and application of derivative / Shi X., Wang C., Zhang Z., Gao H., Sun S., Lu X., Wang Z., Yang T., Li P., Wang M., Du X.. – Pub. 2015. – 31 pp.

117. Ispán, D. The Use of Switchable Polarity Solvents for the Synthesis of 16-Arylidene Steroids via Claisen–Schmidt Condensation / D. Ispán, E. Szánti-Pintér, M. Papp, J. Wouters, N. Tumanov, B. Zsirka, Á. Gömöry, L. Kollár, R. Skoda-Földes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – I. 24. – P. 3236-3244.
118. Riebe, S. Synthesis of 16-E-([aryl]idene)-3-methoxy-estrones by a palladium catalysed Mizoroki-Heck reaction / S. Riebe, S. Jopp, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, A. Villinger, P. Langer // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. - I. 29. – P. 2801–2803.
119. Jopp, S. Synthesis of novel 16-E-(arylidene)-3-methoxy- $\alpha$ -estrones via a palladium catalysed Suzuki-Miyaura reaction / S. Jopp, M. Liesegang, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, P. Langer // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. - I. 1. – P. 26–28.
120. Jopp, S. Palladium-Catalysed Sonogashira Reactions of 16-(Hydroxymethylidene)-3-methoxy- $\alpha$ -estrone / S. Jopp, M. Liesegang, P. Ehlers, E. Frank, G. Schneider, J. Wölfling, A. Villinger, P. Langer // *Synlett* – 2017. – V. 28. – I. 19. – P. 2647-2649.
121. Schneider, G. Stereocontrolled synthesis of the four 16-hydroxymethyl-19-nortestosterone isomers and their antiproliferative activities / Schneider G., Kiss A., Mernyák E., Benke Z., Wölfling J., Frank É., Bózsity N., Gyovai A., Minorics R., Zupkó I. // *Steroids* – 2016. – V. 105. – P. 113–120
122. Mohareb, R. M. Heterocyclic ring extension of estrone: Synthesis and cytotoxicity of fused pyran, pyrimidine and thiazole derivatives / R. M. Mohareb, F. Al-Omran, R. A. Azzam // *Steroids* – 2014. – V. 84. – P. 46–56.
123. Gavaskar, D. An expedient sequential one-pot four component synthesis of novel steroidal spiro-pyrrolidine heterocycles in ionic liquid / D. Gavaskar, A. R. Suresh Babu, R. Raghunathan, M. Dharani, S. Balasubramanian // *Steroids* – 2016. – V. 109. – P. 1–6.
124. Arenas-González, A. Synthesis of monomeric and dimeric steroids containing [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines / A. Arenas-González, L. A. Mendez-Delgado, P.

- Merino-Montiel, J. M. Padrón, S. Montiel-Smith, J. L. Vega-Báez, S. Meza-Reyes // *Steroids* -2016. – V. 116. – P. 13–19.
125. Amr, A.E.-G.E. Design, Synthesis, Anticancer Evaluation and Molecular Modeling of Novel Estrogen Derivatives / A.E.-G.E. Amr, E. A. Elsayed, M. A. Al-Omar, H. O. Badr Eldin, E. S. Nossier, M. M. Abdallah // *Molecules* – 2019. – V. 24. - I. 3. – Art. 416.
126. El-Naggar, M. E. Potent Anti-Ovarian Cancer with Inhibitor Activities on Both Topoisomerase II and <sup>V600E</sup>BRAF of Synthesized Substituted Estrone Candidates / M. E. El-Naggar, A. E.-G. Amr, A. A. Fayed, E. A. Elsayed, M. Al-Omar, M. M. Abdalla // *Molecules* – 2019. – V. 24. - I. 11. – Art. 2054.
127. Fischer, D. S. E-Ring Modified Steroids as Novel Potent Inhibitors of 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 / D. S. Fischer, G. M. Allan, C. Bubert, N. Vicker, A. Smith, H. J. Tutill, A. Purohit, L. Wood, G. Packham, M. F. Mahon, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *J. Med. Chem.* – 2005. – V. 48. - I. 18. – P. 5749-5770
128. Lorton, C. Catalytic and Asymmetric Process via PIII/PV=O Redox Cycling: Access to (Trifluoromethyl)cyclobutenes via a Michael Addition/Wittig Olefination Reaction / C. Lorton, T. Castanheiro, A. Voituriez // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. - I. 26. – P. 10142-10147.
129. Erben, F. Benzo-Annulated Steroids: Synthesis of Octahydro-indenophenanthrenes by Formal [3+3] Cyclocondensation Reaction with 1,3-Bis[(trimethylsilyl)oxy]buta-1,3-dienes / F. Erben, V. Specowius, J. Wölfling, G. Schneider, P. Langer // *Helv. Chim. Acta.* – 2013. – V. 96. - I. 5. – P. 924-930.
130. Jovanović-Šanta, S. Synthesis and Biological Activity of New 16,17-Secoestrone Derivatives / S. Jovanović-Šanta, S. Andrić, R. Kovačević, V. Pejanović // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2000. - V. 65. - I. 1. – P. 77-82.
131. Sakač, M. N. Synthesis, X-ray Crystal Structure and Antiestrogenic Activity of 17-Methyl-16,17-secoestra-1,3,5(10)-triene Derivatives / M. N. Sakač, D. A. Miljković, K. M. Penov-Gaši, M. Popsavin, O. R. Klisurić, S. M. Stanković, S. Andrić, R. Kovačević // *Collect. Czech. Chem. Commun.* – 2005. – V. 70. - I. 1. – P. 63-71

132. Magyar, A. Synthesis of 16,17-seco-steroids with iminomethyl-2-pyridine and aminomethylene-2-pyridine structures as chiral ligands for copper ions and molecular oxygen activation / A. Magyar, B. Schönecker, J. Wölfling, G. Schneider, W. Günther, H. Görls // *Tetrahedron Asymmetry* – 2003. – V. 14. - I. 18. – P. 2705–2715
133. Xie, L. Photoinduced rearrangement of vinyl tosylates to  $\beta$ -ketosulfones / L. Xie, X. Zhen, S. Huang, X. Su, M. Lin, Y. Li // *Green Chem.* – 2017. – V. 19. - I. 15. – P. 3530-3534
134. Pat. WO 2005077968 A2. Steroids for cancer treatment / L. Pettersson. – Pub. 2005. – 80 pp
135. Alsayari, A. Design, synthesis, and biological evaluation of steroidal analogs as estrogenic/anti-estrogenic agents / A. Alsayari, L. Kopel, M. S. Ahmed, A. Pay, T. Carlson, F. T. Halaweish // *Steroids* – 2017. – V. 118. – P. 32-40
136. Mou, X.-Q. Radical-mediated intramolecular  $\beta$ -C(sp<sup>3</sup>)-H amidation of alkylimidates: facile synthesis of 1,2-amino alcohols / X.-Q. Mou, X.-Yu Chen, G. Chen, G. He // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – P. 515-518.
137. Wappes, E. A.  $\beta$  C-H di-halogenation via iterative hydrogen atom transfer / E. A. Wappes, A. Vanitcha, D. A. Nagib // *Chem. Sci.* – 2018. – V. 9. – P. 4500-4504.
138. Scherbakov A. M. Steroidal Pyrimidines and Dihydrotriazines as Novel Classes of Anticancer Agents against Hormone-Dependent Breast Cancer Cells / A. M. Scherbakov, A. V. Komkov, A. S. Komendantova, M. A. Yastrebova, O. E. Andreeva, V.Z. Shirinian, A. Hajra. - I. V. Zavarzin, Y. A. Volkova // *Front. Pharmacol.* – 2018. – V. 8. – Art. 979
139. Huang, Y. Straightforward synthesis of steroidal selenocyanates through oxidative umpolung selenocyanation of steroids and their antitumor activity / Y. Huang, Z. Peng, M. Wei, L. Pang, Y. Cheng, J.-A. Xiao, Ch. Gan, J. Cui // *J. Steroid Bioch. Mol. Biol.* – 2023. – V. 225. - e106203.
140. Seimbille, Y. Synthesis of 2,16 $\alpha$ - and 4,16 $\alpha$ -difluoroestradiols and their 11 $\beta$ -methoxy derivatives as potential estrogen receptor-binding radiopharmaceuticals /

- Y. Seimbille, H. Ali, J. E. van Lier // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 2002. – V. 0. - I. 5. – P. 657–663.
141. Kil, H. S. Alternative synthesis for the preparation of  $16\alpha$ -[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroestradiol / H. S. Kil, H. Y. Cho, S. J. Lee, S. J. Oh, D. Y. Chi // *J. Label. Compd. Radiopharm.* – 2013. – V. 56. - I. 12. – P. 619–626
142. Labaree, D. C. Synthesis and Evaluation of B-, C-, and D-Ring-Substituted Estradiol Carboxylic Acid Esters as Locally Active Estrogens / D. C. Labaree, J.-x. Zhang, H. A. Harris, C. O'Connor, T. Y. Reynolds, R. B. Hochberg // *J. Med. Chem.* – 2003. – V. 46. - I. 10. – P. 1886-1904.
143. Kádár, Z. A facile ‘click’ approach to novel  $15\beta$ -triazolyl- $5\alpha$ -androstane derivatives, and an evaluation of their antiproliferative activities in vitro / Z. Kádár, J. Molnár, G. Schneider. - I. Zupkó, É. Frank // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – V. 20. - I. 4. – P. 1396–1402.
144. Pat. US 2004198711 A1.  $15\alpha$ -substituted estradiol carboxylic acid esters as locally active estrogens / R. Hochberg. – Pub. 2004. – 22 pp
145. Li, C. Stereoselective synthesis of some methyl-substituted steroid hormones and their in vitro cytotoxic activity against human gastric cancer cell line MGC-803 / C. Li, W. Qiu, Z. Yang, J. Luo, F. Yang, M. Liu, J. Xie, J. Tang // *Steroids* – 2010. – V. 75. - I. 12. – P. 859–869.
146. Iida, T. Chemical synthesis of the 17-propanamide derivatives of stereoisomeric  $\Delta^{14}$ - $17\alpha$ - and  $17\beta$ -estradiols: potential  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitors / T. Iida, S. Ogawa, H. Tamegai, Y. Adachi, H. Saito, S. Ikegawa, H. Konishi, A. Takagi, T. Matsuzaki // *Chem. Phys. Lipids* – 2011. – V. 164. - I. 2. – P. 106–112.
147. Rao, P. N. Synthesis and antimitotic activity of novel 2-methoxyestradiol analogs / P. N. Rao, J. W. Cessac, T. L. Tinley, S. L. Mooberry // *Steroids* – 2002. – V. 67. - I. 13-14. – P. 1079-1089.
148. Pat. WO 2014207311 A1. Therapeutically active estratrientiazole derivatives as inhibitors of  $17\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, type 1 / L. Hirvelä, L. Kangas, P. Koskimies, R. Lammintausta, M. Unkila. – Pub. 2014. – 105 pp.

149. Bacsa, I. Synthesis of Novel C-2- or C-15-Labeled BODIPY-Estrone Conjugates / I. Bacsa, C. Konc, A. B. Orosz, G. Kecskeméti, R. Rigó, C. Özvegy-Laczka, Erzsébet Mernyák // *Molecules* – 2018. – V. 23. - I. 4. – Art. 821.
150. Chen, Y. Allyl-Palladium-Catalyzed Ketone Dehydrogenation Enables Telescoping with Enone  $\alpha,\beta$ -Vicinal Difunctionalization / Y. Chen, D. Huang, Y. Zhao, T. R. Newhouse // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. - I. 28. – P. 8258–8262
151. Mohareb, R. M. Synthesis, and anti-proliferative, Pim-1 kinase inhibitors and molecular docking of thiophenes derived from estrone / R. M. Mohareb, E. M. Samir, P. A. Halim // *Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 83. – P. 402-413. 122
152. Purushottamachar, P. Identification of Novel Steroidal Androgen Receptor Degrading Agents Inspired by Galeterone  $3\beta$ -Imidazole Carbamate / P. Purushottamachar, A. K. Kwegyir-Afful, M. S. Martin, V. P. Ramamurthy, S. Ramalingam, V. C. O. Njar // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 7. - I. 7. – P. 708-713.
153. Pat. US 2006281710 A1. 17SS-HSD1 and STS inhibitors / J. Messinger, H.-H. Thole, B. Husen, M. Weske, P. Koskimes, L. Pirkkala. – Pub. 2006. – 117 pp.
154. Thiemann, T. Areno-annelated estra-1,3,5(10),6,8,11,14,16-octanes / T. Thiemann, M. Watanabe, S. Mataka // *New J. Chem.* – 2001. – V. 25. - I. 9. – P. 1104-1107.
155. Baji, Á. Microwave-assisted one-pot synthesis of steroid–quinoline hybrids and an evaluation of their antiproliferative activities on gynecological cancer cell lines / Á. Baji, A. Gyovai, J. Wölfling, R. Minorics. - I. Ocsovszki. - I. Zupkó, É. Frank // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. - I. 33. – P. 27501–27516.
156. Volkova, Y. A. Access to steroidal pyridazines via modified thiohydrazides / Y. A. Volkova, Y. S. Antonov, A. V. Komkov, A. M. Scherbakov, A. S. Shashkov, L. G. Menchikov, E. I. Chernoburova. - I. V. Zavarzin // *RSC Adv.* – 2016. – V. 6. - I. 49. – P. 42863–42868.
157. Watanabe, M. Benzothieno and benzofurano annelated estranes / M. Watanabe, S. Mataka, T. Thiemann // *Steroids* – 2005. – V. 70. - I. 13. – P. 856–866.

158. Gogoi, J. Microwave-assisted Pd-catalyzed synthesis of fused steroidal and non-steroidal pyrimidines from  $\beta$ -halo- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes / J. Gogoi, P. Gogoi, P. Bezbaruah, R. C. Boruah // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. - I. 52. – P. 7136–7139.
159. Kaishap, P. P. A facile synthesis of benzo[b][1,4]thiazepine derivatives by palladium acetate catalyzed reaction / P. P. Kaishap, K. Shekarrao, P. Saikia, S. Gogoi, R. C. Boruah // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. - I. 11. – P. 1927–1930.
160. Gogoi, J. One-Pot Stereoselective Synthesis of (Z)- $\beta$ -Ketoenamides from  $\beta$ -Halo  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes / J. Gogoi, P. Gogoi, R. C. Boruah // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. - I. 16. – P. 3483–3490.
161. Arichi, N. Synthesis of steroidal derivatives bearing a small ring using a catalytic [2+2] cycloaddition and a ring-contraction rearrangement / N. Arichi, K. Hata, Y. Takemoto, K.-ichi Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu // *Tetrahedron* – 2015. – V. 71. - I. 2. – P. 233-244.
162. Arichi, N. Synthesis and biological evaluation of steroidal derivatives bearing a small ring as vitamin D receptor agonists / N. Arichi, S. Fujiwara, M. Ishizawa, M. Makishima, D. H.Hua, K.-ichi Yamada, Y. Yamaoka, K. Takasu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. - I. 15. – P. 3408–3411.
163. Fager-Jokela, E. Development of intermolecular additive free Pauson–Khand reactions for estrone E-ring extension using microwaves / E. Fager-Jokela, E. Kaasalainen, K. Leppänen, J. Tois, J. Helaja // *Tetrahedron* – 2008. – V. 64. - I. 45. – P. 10381–10387.
164. Kaasalainen, E. E-Ring extended estrone derivatives: introduction of 2-phenylcyclopentenone to the estrone D-ring via an intermolecular Pauson–Khand reaction / E. Kaasalainen, J. Tois, L. Russo, K. Rissanen, J. Helaja // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. - I. 32. – P. 5669–5672.
165. Catozzi, N. Improved and practical procedures for the preparation of highly substituted pyridines and pyridazines via silica-mediated aromatisation / N. Catozzi, W. J. Bromley, P. Wasnaire, M. Gibson, R. J. K. Taylor // *Synlett* – 2007. – I. 14. – P. 2217 – 2221.

166. Klein, U. Notiz zur Thermolyse von (17S)-3-Methoxyspiro-[1,3,5(10)-Ostratrien-17,2'-oxiran] / U. Klein, W. Sucrow // Chem. Ber. - 1976. - V.110. - P. 2401-2403
167. Ke-Yin, Ye. Bimetallic Radical Redox-Relay Catalysis for the Isomerization of Epoxides to Allylic Alcohols / Ke-Yin Ye, T. McCallum, Song Lin // J. Am. Chem. Soc. - 2019. – P. 9548
168. Petz, A. Facile synthesis of 17-formyl steroids via palladium-catalyzed homogeneous carbonylation reaction / A. Petz, J. Horváth, Z. Tuba, Z. Pintér, L. Kollár // Steroids – 2002. – V. 67. - I. 9. – P. 777-781
169. Galatsis, P. Diisobutylaluminum Hydride/ P. Galatsis // Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis – 2001. - P. 6007-6017; P. Galatsis, M. Sollogub, P. Sinay, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, New York, 2008, 1
170. Yoon, N. Reaction of diisobutylaluminum hydride with selected organic compounds containing representative functional groups/ N. M. Yoon, Y. S. Gyoung // J. Org. Chem. - 1985. – V. 50. – I. 14. – P. 2443–2450.
171. Mucoz, M. Application of flow chemistry to the reduction of nitriles to aldehydes/ J. M. Mucoz, A. Hoz, A. Dhaz-Ortiz // Tetrahedron Lett. - 2011. –V. 52. – P. 6058-6059
172. Кузнецов Ю. В. Эффективный синтез 3-метокси-19-норpregна-1,3,5(10),16-тетраен-20-она / Ю. В. Кузнецов, И. С. Левина, А. С. Шашков, И. В. Заварзин // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2018. - № 11. – С. 2112-2120 [Yu. V. Kuznetsov. - I. S. Levina, A. S. Shashkov. - I. V. Zavarzin, *Russ. Chem. Bull.*, 2018, 67, 2112]
173. Церфас М. О. Ключевые структуры в синтезе стероидных противоопухолевых агентов. Синтез 16-дегидро-17-карбальдегидов ряда 13 $\beta$ - и 13 $\alpha$ -эстратриенов / М. О. Церфас, Ю. В. Кузнецов, И. С. Левина, И. В. Заварзин // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2019. - №. 12 - С.2350-2354
174. Несмеянов А.Н. Методы элементоорганической химии: Бор. Алюминий. Галлий. Индий. Таллий / А.Н. Несмеянов, Р.А. Соколик. – М. : Наука, 1964. – 499 с
175. Tietze, L. F. Synthesis of new 16-spirosteroids / L. F. Tietze, J. Wölfling, G. Schneider, M. Noltemeyer // Steroids – 1994. – V. 59. – P. 305-309.



176. Siemann, H.-J. A novel synthesis of 14,15-methylene estradiol (J 824) / H.-J. Siemann, P. Droscher, B. Undeutsch, S. Schwarz // *Steroids* – 1995. – V. 60. – P. 308-315
177. Schönecker, B. Conformational Design for 13 $\alpha$ -Steroids / B. Schönecker, C. Lange, M. Kötteritzsch, W. Günther, J. Weston, E. Anders, H. Görls // *J. Org. Chem.* – 2000. V. 65. - I. 18. –P. 5487-5497
178. Камерницкий А.В. Разделение биологических функций стероидных гормонов / А.В. Камерницкий, И.С. Левина // *Биоорганическая химия* – 2005. – Т. 31. – С. 115-129
179. Kamernitzky, A.V. High pressure induced 1,3-dipolar cycloaddition of nitronic esters to 16-dehydro-20-oxosteroids under high pressure / A.V. Kamernitzky. - I. S. Levina, E. I. Mortikova, V. M. Shitkin and B. S. El'yanov // *Tetrahedron* – 1977. – V.33. – P. 2135-2139
180. Kamernitskii, A.V. Cycloaddition of diazoacetic ester to 16-dehydropregnenolone acetate / A.V. Kamernitskii, T.N. Galakhova. - I.S. Levina, B. S. El'yanov // *Bull. Acad. Sci. USSR. Chem. sci.* – 1977. – V. 26. – P. 2207-2208
181. Синтез конденсированных прегнано[17,16-d]триазиолонов в условиях высокого давления / И. П. Седишев, А. А. Жаров, И. С. Левина, А. Ю. Тюрин, Ю. А. Волкова, А. Н. Аксенов, В. В. Качала, Т. А. Тихонова, И. В. Заварзин. // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2018. - № 2. – С. 308-312
182. Vorontsova, S.K. Novel d-Annulated Pentacyclic Steroids: Regioselective Synthesis and Biological Evaluation in Breast Cancer Cells / S. K. Vorontsova, A. V. Yadykov, A. M. Scherbakov, M. E. Minyaev. - I. V. Zavarzin, E. I. Mikhaevich, Y. A. Volkova, V. Z. Shirinian // *Molecules* – 2020. – V. 25. - I. 15. – Art.3499.
183. Fleming, F. F. Unsaturated Nitriles: Conjugate Additions of Carbon Nucleophiles to a Recalcitrant Class of Acceptors / F. F. Fleming, Q. Wang // *Chem. Rev.* – 2003. – V. 103. – P. 2035-2077.
184. Scherbakov, A. M. Novel ER $\alpha$  degrader, 3,20(R)-dihydroxy-19-norpregnatriene, inhibits MCF-7 cell growth through p21/CDK2/CDK4 pathway / A. M.

- Scherbakov. - I. S. Levina, Y. Kuznetsov, M. Tserfas. - I. Zavarzin // *Ann. Oncology* – 2020. – V. 31(S1). – P. 58
185. Scherbakov, A. M. Antiproliferative effects of  $13\alpha/\beta$ -steroids on triple-negative MDA-MB-231 breast cancer cells: unraveling intracellular signaling without ER $\alpha$  / A. M. Scherbakov, Y. V. Kuznetsov, M. A. Yastrebova, A. I. Khamidullina, D. V. Sorokin, M. O. Tserfas. - I. S. Levina // *Braz. J. Pharm. Sci.* – 2022. – V. 58. – e22540
186. Burn, D.  $16\alpha$ -Methyl-19-norpregn-4-ene- and -5(10)-ene-3,20-diones / D. Burn, V. Petrow // *J. Chem. Soc.* – 1962. – P. 364-366
187. Kitagawa. - I. Saponin and Sapogenol. XXVI. Steroidal Saponins from the Starfish *Acanthaster planci* L. (Crown of Thorns). (2). Structure of the Major Saponin Thornasteroside A / I. Kitagawa, M. Kobayashi // *Chem. Pharm. Bull.* – 1978. – V. 26. – I. 6. – P. 1864-1873
188. Hanson, J. R. The conformation of the side chain of 21-alkylpregnanes / J. R. Hanson, P. B. Hitchcock, J. A.R. Salvador // *J. Chem. Res. (S)* – 2003. – I. 9. – P. 556-559
189. Cairns, J. Alkylated steroids. Part 3. The 21-alkylation of 20-oxopregnanes and synthesis of a novel anti-inflammatory  $16\alpha,17\alpha,21$ -trimethyl steroid (Org 6216) / J. Cairns, R. T. Logan, G. McGarry, R. G. Roy, D. F. M. Stevenson, G. F. Woods // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1981. – P. 2306-2316
190. Dong, W. Rhodium-Catalyzed Remote Isomerization of Alkenyl Alcohols to Ketones / W. Dong, H. Yang, W. Yang, W. Zhao // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – I. 4. – P. 1265–1269
191. Cornella. - I. Synthesis of New 18-Substituted Analogues of Calcitriol Using a Photochemical Remote Functionalization / I. Cornella, J. P. Sestelo, A. Mouriño, L. A. Sarandeses // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – I. 14. – P. 4707–4714
192. Chen, T. Water-Accelerated Nickel-Catalyzed  $\alpha$ -Crotylation of Simple Ketones with 1,3-Butadiene under pH and Redox-Neutral Conditions / T. Chen, H. Yang, Y. Yang, G. Dong, D. Xing // *ACS Catal.* – 2020. – V. 10. – I. 7. – P. 4238–4243

193. Kwon, M. S. Recyclable Palladium Catalyst for Highly Selective  $\alpha$  Alkylation of Ketones with Alcohols / M. S. Kwon, N. Kim, S. H. Seo. - I. S. Park, R. K. Cheedra, J. Park // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – I. 42. – P. 6913 – 6915
194. Mamidala, R. Isolation and Characterization of Regioisomers of Pyrazole-Based Palladacycles and Their Use in  $\alpha$ -Alkylation of Ketones Using Alcohols / R. Mamidala, S. Samsar, N. Sharma, U. Lourderaj, K. Venkatasubbaiah // *Organometallics* – 2017. – V. 36. – I. 17. – P. 3343–3351
195. Das, J. Nickel-Catalyzed Alkylation of Ketone Enolates: Synthesis of Monoselective Linear Ketones / J. Das, M. Vellakkaran, D. Banerjee // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – I. 2. – P. 769–779
196. Kaur, M. A Proton-Responsive Pyridyl(benzamide)-Functionalized NHC Ligand on Ir Complex for Alkylation of Ketones and Secondary Alcohols / M. Kaur, N. U. D. Reshi, K. Patra, A. Bhattacherya, S. Kunnikuruvaan, J. K. Bera // *Chem. Eur. J.* – 2021. – V. 27. – I. 41. – P. 10737–10748
197. Pawar, G. SmI<sub>2</sub>-mediated C-alkylation of Ketones with Alcohols under Microwave Conditions: A Novel Route to Alkylated Ketones / G. Pawar, S. M. Ghouse, S. Kar, S. M. Chelli, S. R. Dannarm, J. Gour, R. Sonti, S. Nanduri // *Chem. Asian J.* – 2022. – V. 17. – I. 8. - e202200041
198. Runikhina S. A. Aldehydes as Alkylating Agents for Ketones / S. A. Runikhina, O. I. Afanasyev, K. Biriukov, D. S. Perekalin, M. Klussmann, D. Chusov // *Chem. Eur. J.* – 2019. – V. 25. – P. 16225.
199. Reid, G. Cyclic, proteasome-mediated turnover of unliganded and liganded ER $\alpha$  on responsive promoters is an integral feature of estrogen signaling / G. Reid, M. R. Hubner, R. Metivier, H. Brand, S. Denger, D. Manu, J. Beaudouin, J. Ellenberg, F. Gannon // *Mol. Cell* – 2003. – V. 11. - I. 3. – P. 695-707.
200. Gérard, C. Combined estrogenic and anti-estrogenic properties of estetrol on breast cancer may provide a safe therapeutic window for the treatment of menopausal symptoms / C. Gérard, M. Mestdagt, E. Tskitishvili, L. Communal, A. Gompel, E.

- Silva, J. F. Arnal, F. Lenfant, A. Noel, J. M. Foidart, C. Péqueux, C. // *Oncotarget* – 2015. – I. 6. – P. 17621-17636.
201. Gallo, M.A. Antagonistic and agonistic effects of tamoxifen: significance in human cancer / M. A. Gallo, D. Kaufman // *Semin. oncol.* – 1997. – V. 24. – P. S1-71-s1-80.
202. Silva, L.A.S. Agonistic activity of tamoxifen, a selective estrogen-receptor modulator (SERM), on arthritic ovariectomized mice / L. A. S. Silva, F. B. Felix, J. M. D. Araujo, E. V. Souza, E. A. Camargo, R. Grespan // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2018. – V. 51. - I. 1. – e6799-e6799.
203. Tsedilin, A. M. How sensitive and accurate are routine NMR and MS measurements? / A. M. Tsedilin, A. N. Fakhrutdinov, D. B. Eremin, S. S. Zalesskiy, A. O. Chizhov, N. G. Kolotyrkina, V. P. Ananikov / *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. - I. 6. – P. 454-456.
204. Bruker. APEX-III. *Bruker AXS Inc.*, Madison, Wisconsin, USA, 2019.
205. Krause, L. Comparison of silver and molybdenum microfocus X-ray sources for single-crystal structure determination / L. Krause, R. Herbst-Irmer, G. M. Sheldrick, D. Stalke // *J. Appl. Cryst.* – 2015. – V. 48. – P. 3–10.
206. Sheldrick G. M. SHELXT – Integrated space-group and crystal-structure determination // *Acta Crystallogr. A.* – 2015. – V. 71. – № 1. – P. 3–8.
207. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL* // *Acta Crystallogr. C. Struct. Chem.* – 2015. – V. 71. – № 1. – P. 3–8.
208. CrysAlisPro: 1.171.42. Rigaku Oxford Diffraction, 2022.
209. Dolomanov O. V. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea, J. A. K. Howard, H. Puschmann // *J. Appl. Crystallogr.* – 2009. – V. 42. – № 2. – P. 339–341.
210. Spek A.L. PLATON SQUEEZE: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors // *Acta Crystallogr. C. Struct. Chem.* – 2015. – V. 71. – № 1. – P. 9–18.
211. Peiletier D. N-butyl, N-methyl, 11-[3',17' $\beta$ -(dihydroxy)-1',3',5'(10')-estratrien-16'-yl]-9(R/S)-bromoundecanamide: synthesis and 17-HSD inhibiting, estrogenic and

- antiestrogenic activities/ D. Peiletier, F. Labrie, D. Poirier// *Steroids* – 1994. -V.59. – P. 536-547
212. Kato Y. A resin-promoted Williamson's Alkyl Aryl Ether Synthesis. Methylation of 2-tert-Butyl-5-methylphenol with Methyl Chloride/ Y. Kato, Y. Kakamu, T. Shioiri// *Chem. Pharm. Bull.* – 1981. – V. 29(8) – P. 2246-2250
213. Rodríguez-Molina B. Amphidynamic Crystals of a Steroidal Bicyclooctane Rotor: A High Symmetry Group That Rotates Faster than Smaller Methyl and Methoxy Groups/ B. Rodríguez-Molina, S. Pérez-Estrada, M. Garcia-Garibay // *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. -V.135. – P. 10388–10395
214. Birch, A. J. Hydroaromatic steroid hormones. IV. (+)-19-Nor-D-Homotestosterone / A. J. Birch, R. J. Harrisson // *Aust. J. Chem.* – 1955. – V. 8. - I. 4. – P. 519-522
215. Lokos M. Synthesis of 16 $\alpha$ -ethyl-21-hydroxy-19-norpregn-4-ene-3,20-dione from 17-substituted 3-methoxyestradiols/ M. Lokos, T. Bakos. - I. Vincze// *Steroids* – 1993. –V. 58. – P. 185-189
216. Peng Y. Nickel-Catalyzed Cyanation of Aryl Chlorides and Triflates Using Butyronitrile: Merging Retro-hydrocyanation with Cross-Coupling/ Yu. Peng, B. Morandi// *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – P.15693–15697
217. Peters, R. H. 17-Desoxy estrogen analogs / R. H. Peters, D. F. Crowe, M. A. Avery, W. K. M. Chong, M. Tanabe // *J. Med. Chem.* – 1989. – V. 32. - I. 7. – P. 1642-1652
218. Boar, R. B. An improved synthesis of 13-epi-androstanes and of 13-epi-oestranses / R. B. Boar, F. K. Jetuah, J. F. McGhie, M. S. Robinson, D. H. R. Barton // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* - 1977 – P. 2163-2165
219. Skoda-Földes, R. Facile synthesis of steroidal phenyl ketones via homogeneous catalytic carbonylation / R. Skoda-Földes, Z. Székvölgyi, L. Kollár, Z. Berente, J. Horváth, Z. Tuba // *Tetrahedron* – 2000. – V. 56. - I. 21. – P. 3415-3418.
220. Bull, J. R. An efficient method for converting 17-oxo- into 17-acetyl steroids / J. R. Bull, A. Tuinman // *Tetrahedron* – 1975. – V. 31. - I. 17. – P. 2151-2155.

221. Iselt, M. The tetrazolium dye assay for rapid in vitro assessment of cytotoxicity /  
M. Iselt, W. Holtei, P. Hilgard // Arzneimittel-Forschung – 1989. – V. 39. – P. 747-  
749

**Список сокращений и условных обозначений**

17 $\beta$ -HSD - 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа

DIBAL-H - гидрид диизобутилалюминия

DIPEA – диизопропилэтиламин

E2 – эстрадиол

ER $\alpha$  - рецептор эстрогенов  $\alpha$

ESI - электрораспылительная ионизация

IC<sub>50</sub> - концентрация полумаксимального ингибирования

LDA - диизопропиламид лития

MW - микроволновое излучение

TBAF - фторид тетрабутиламмония

TMS-CN – триметилсилилцианид

TMSCCN - триметилсилилацетилен

ВЭЖХ-МС - высокоэффективная жидкостная хромато-масс-спектрометрия

ГМФТА – гексаметилфосфортриамид

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА - N,N-диметилформамид

РМЖ - рак молочной железы

РСА - рентгеноструктурный анализ

ТГФ – тетрагидрофуран

ТМЭДА – тетраметилэтилендиамин

ТСХ - тонкослойная хроматография

УФ – ультрафиолетовая область

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

**Приложение 1.** ВЭЖХ-МС хроматографических фракций продуктов реакции 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида с бутадиеном

Хроматограммы четырех последовательных фракций, выделенных при колоночной хроматографии смеси продуктов реакции 3-метокси-13 $\alpha$ -эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-карбальдегида с бутадиеном. Хроматограммы сняты по ионному току наиболее интенсивных пиков ( $m/z$  347.6, 293.4, 405.6, 387.8, 414.5, 351.5, 359.7) в масс-спектрах фракций. Пики  $m/z$  **351.5** (выделено зеленым) и  $m/z$  **405.6** (выделено розовым) соответствуют массам аддуктов альдегид:бутадиен 1:1 и 1:2. Пика  $m/z$  **297.4** (исходный альдегид) в масс-спектрах фракций не зарегистрировано.

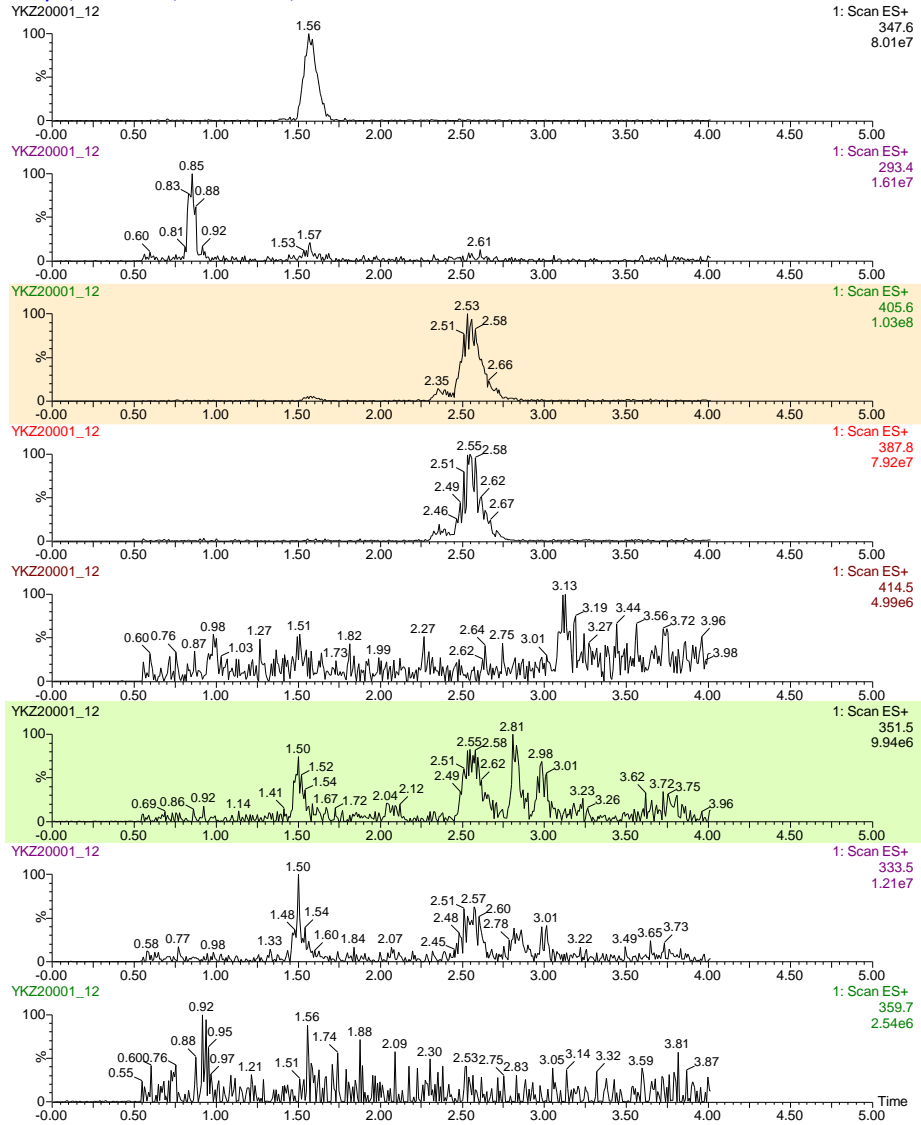
Хроматомасс-спектрометрическое исследование проведено с использованием хроматографической системы Waters Acquity UPLC System, на колонке Acquity UPLC BEH C18 1.7 $\mu$ m (50мм x 2.1 мм, размер зерна 1.7 мкм) с детектором на фотодиодной матрице в комбинации с тандемным квадрупольным масс-селективным детектором с ионизацией электрораспылением (ESI). Для управления оборудованием и обработки данных использовалось ПО MassLynx 4.1. Состав подвижной фазы: элюент А - 5% (об./об.) ацетонитрила в воде, 20 мМ муравьиной кислоты; элюент В – 100% ацетонитрил, 20 мМ муравьиной кислоты. Хроматографию проводили при температуре 35 °С, при скорости подвижной фазы 0.5 мл/мин с линейным градиентом 40-85% В за 3 минуты). Объем вводимой пробы 1 мкл. Масс-спектрометрическое детектирование проводили в режиме регистрации положительных ионов в диапазоне  $m/z$  100-1000 Да. Параметры детектора: температура источника 120 °С, температура десольватации 450 °С, расход газа десольватации (азот) 800 л/час, напряжение на капилляре 3.0 кВ, напряжение на конусе 50 В, напряжение на экстракторе 5 В. Пробы готовились растворением известной навески исследуемого материала в достаточном количестве ацетонитрила для получения концентрации пробы прибл. 1 мг/мл.



sample 1

Sample; YKZ20001-1; IPA/MeCN-7/2; NaOAc

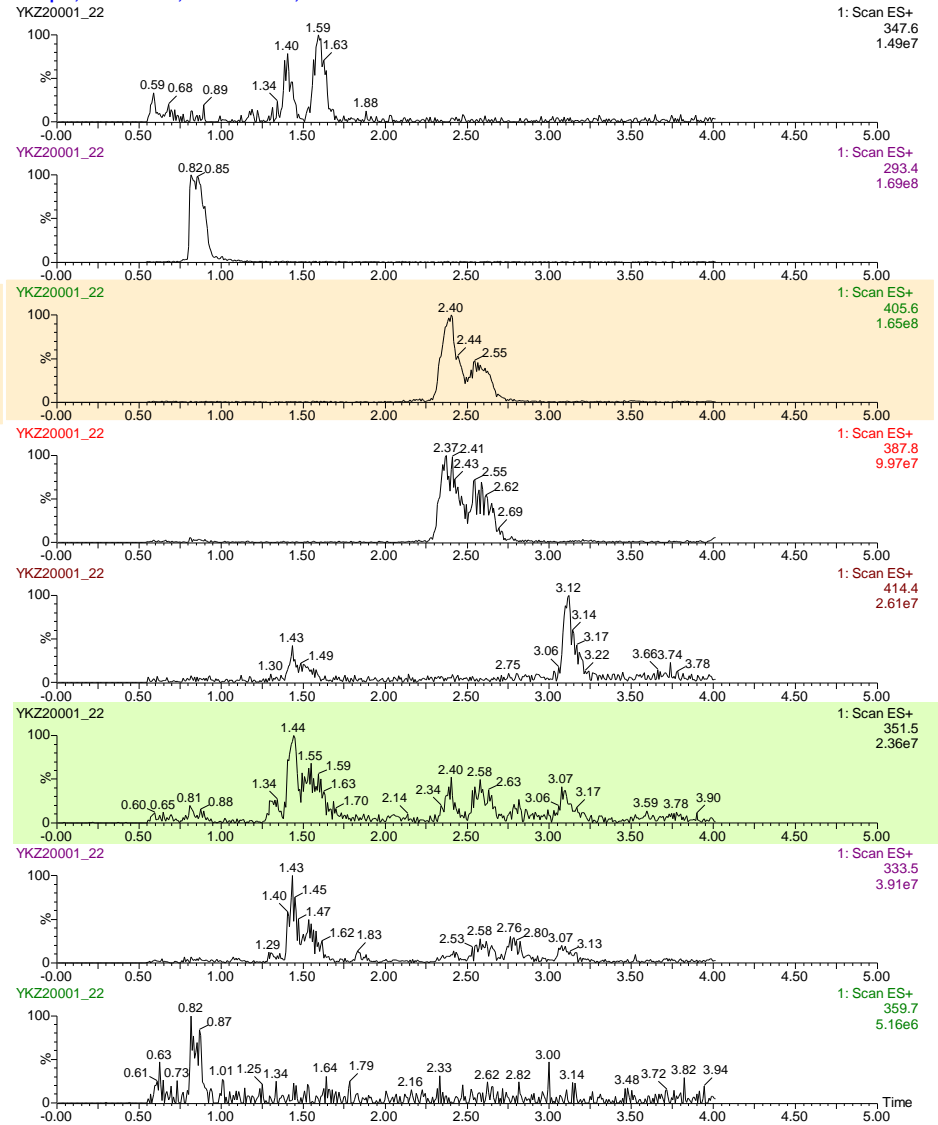
15:39:59 18-Jul-2020



sample 2

Sample; YKZ20001-2; IPA/MeCN-7/2; NaOAc

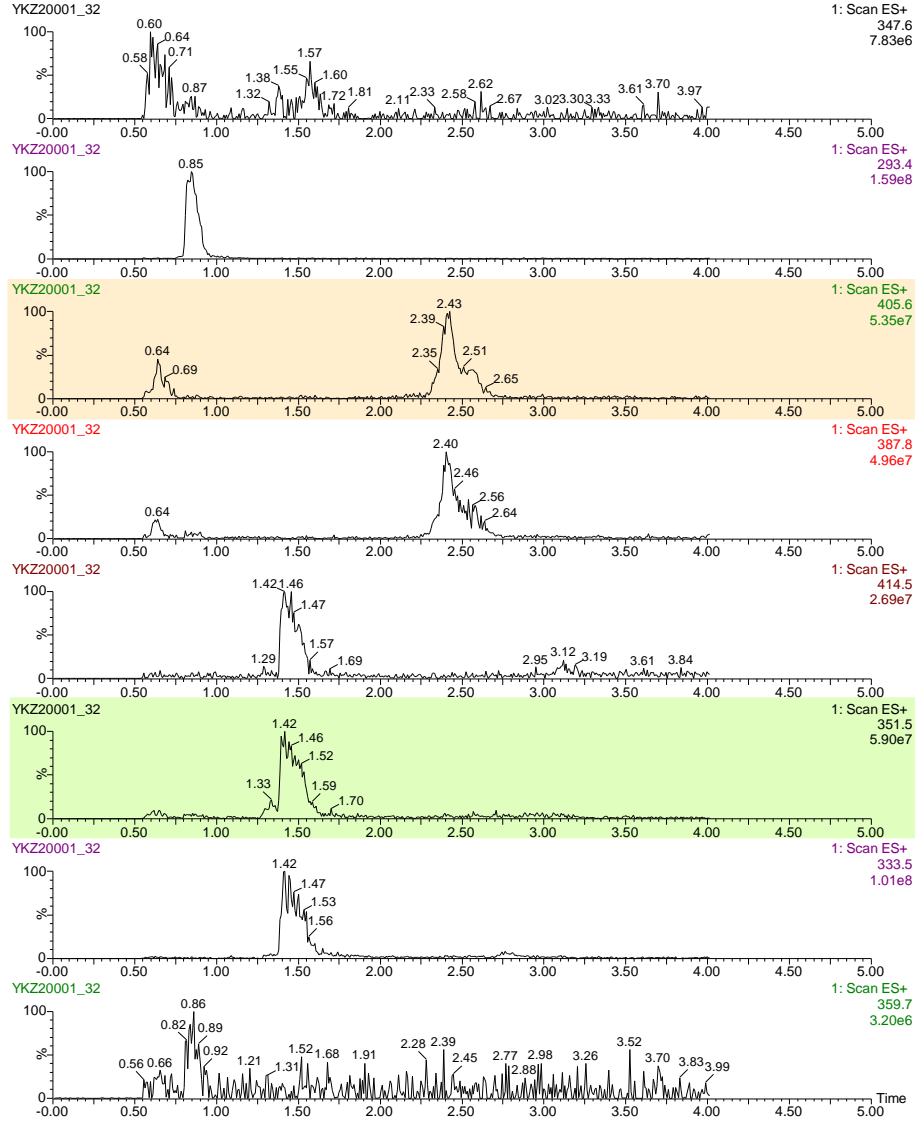
15:45:42 18-Jul-2020



sample 3

Sample: YKZ20001-3; IPA/MeCN-7/2; NaOAc

15:51:25 18-Jul-2020



sample 4 (Solid), purif.

Sample: YKZ20001-4; IPA/MeCN-7/2; NaOAc

15:57:10 18-Jul-2020

