

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОВ СИНТЕЗА 13,14-СЕКО АНАЛОГОВ ЭСТРОГЕНОВ

Фандо Г.П.

*кандидат химических наук, доцент кафедры биоорганической химии
учреждения образования «Белорусский государственный
медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
gfando@mail.ru*

Аннотация. В данной статье рассмотрены исследованные методы синтеза аналогов эстрогенов. Показано, что обработка гидрокситозилатов основанием приводит к промежуточному образованию аниона. Элиминирование тозилной группировки протекает с разрывом C₁₃-C₁₄-связи и приводит к образованию секостероида. Протекание реакции зависит от конфигурации гидроксильной группы при C₁₄ и тозилной группы при C₁₇. Синтезированные соединения являются сравнительно устойчивыми и могут быть использованы для поиска новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: стероиды; секостероиды; гидроксирование, гидрокситозилаты.

RESEARCH OF SYNTHESIS METHODS 13,14-SEKO ESTROGEN ANALOGUES

Fando G.P.

*Candidate of Chemistry, Associate Professor of the Department of
Bioorganic Chemistry of the Educational Institution
"Belarusian State University", Minsk, Belarus
gfando@mail.ru*

Annotation. The article deals the studied methods for the synthesis of estrogen analogues. It has been shown that the treatment of hydroxytosylates with a base leads to the intermediate formation of an anion. The elimination of the tosyl group leads to the breaking of the C₁₃-C₁₄ bond and the formation of a secosteroid. Reaction depends on the configuration of C₁₄ hydroxyl group and C₁₇ tosyl group at. The synthesized compounds are relatively stable and can be used to search for new drugs.

Keywords: steroids; secosteroids; hydroxylation, hydroxytosylates.

Одна из актуальных задач органического синтеза на протяжении многих десятилетий - разработка методов получения стероидов. Среди многообразия биологически активных соединений стероиды играют важную роль в осуществлении ряда гормональных функций в живых организмах. Биологическая активность стероидных гормонов тесно связана с особенностями их химической структуры. Стероиды, выделенные из природных источников, проявляют высокую токсичность к опухолевым клеткам [1], ингибируют стволовые клетки рака молочной железы [2]. оказывают противовоспалительное действие [3], являются эффективными антипролиферативными и антигистаминными агентами [4]. Многие выделенные стероиды являются биологически активными веществами, что позволяет рассматривать их как потенциальные препараты для медицины и сельского хозяйства. Научный интерес, проявляемый к изучению методов синтеза производных эстрана, вызван тем, что биологическая активность может зависеть от наличия тетрациклического стероидного скелета [5].

Одним из направлений исследований по получению стероидов с необычным углеродным скелетом стали работы автора по синтезу 13,14-секостероидов [6]. Была исследована реакция радикального окисления 14 α -гидроксипроизводных, содержащих различные заместители при C₁₇, используя тетраацетат свинца и церий аммоний нитрат в качестве окислителей [7].

Незначительное количество C₁₃-C₁₄-секостероидов уже выделяли ранее из природных источников [3], но конфигурация C₁₃ не была точно установлена. Кроме исследования методов синтеза секостероидов и проведения дальнейших химических преобразований, была поставлена задача установить стереохимию полученных соединений.

В качестве исходного соединения для синтеза 14 β - гидрокси-17 β -тозилата в настоящей работе использовался 3-метокси-7 α -метилэстра-1,3,5(10),15-тетраен-17-он **2** (рисунок 1), который получили путем снятия диоксалановой группировки в ацетоне в присутствии водного раствора толуолсульфокислоты при комнатной температуре в течение 20 ч с высоким выходом. В ИК спектре кетона **2** появляются сигналы валентных колебаний карбонильной группы (1770 см⁻¹). 17 β -Гидрокси-3-метокси-7 α -метилэстра-1,3,5(10),14-тетраен **3**, получен путем перегруппировки на силикагеле в присутствии триэтиламина с последующим восстановлением литий алюмогидридом. Следующей задачей являлось превращение спирта **3** в эпоксид. Эпоксидирование, проведенное с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты, протекало с образованием двух изомеров 14 α ,15 α -эпоксида **5** и

14 β ,15 β -эпоксида **4** в соотношении 1:3. Доказательством правильности приписания конфигурации 14 β ,15 β -эпоксида **4**, выделенного с выходом 58%, послужил рентгеноструктурный анализ специально синтезированного позже диацетата **12**.

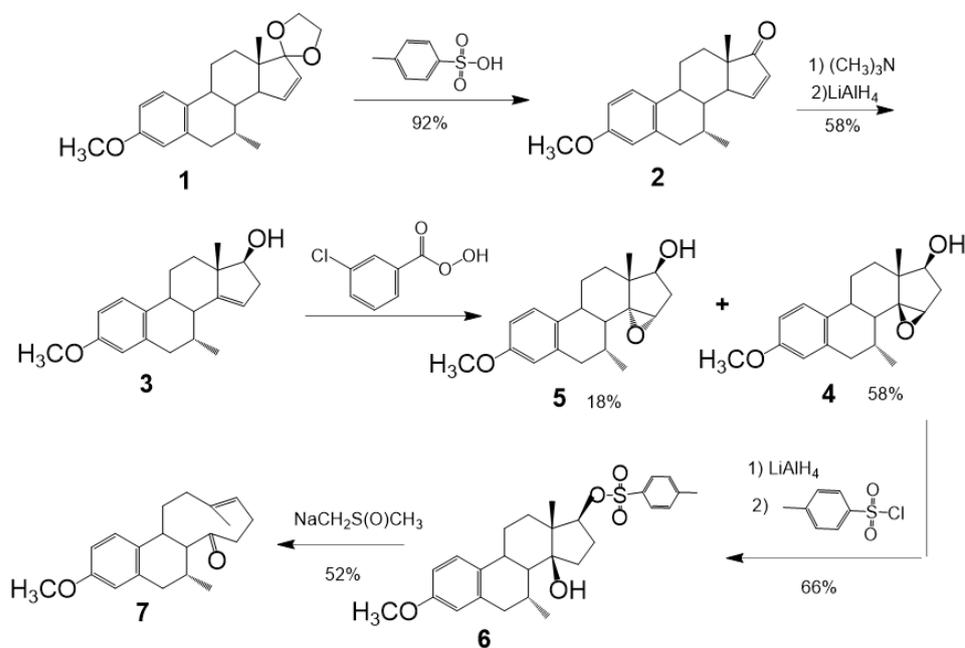


Рисунок 1

В масс-спектре 17 β -гидрокси-3-метокси-14 β ,15 β -эпокси-7 α -метилэстра-1,3,5(10)-триена **4** присутствует пик молекулярного иона соответствующий брутто формуле $C_{20}H_{27}O_3$ ($m/z = 375$). Восстановлении β -эпоксида **4** литий алюмогидридом с последующим тозилированием привело к образованию соединения **6**. В спектре ПМР присутствует синглет с δ 2.45 м.д., принадлежащий протону при C_{17} . Фрагментация 14 β -гидрокси-17 β -тозилата **6** протекала под действием сильного основания и привела с умеренным выходом (52%) к секостероиду **7**. 3-Метокси-7 α -метил-13,14-секоэстра-1,3,5(10),13(17)E-тетраен-14-он синтезировали следующим образом: к смеси диметилсульфоксида (5 мл) и NaH (80%, 288 мг, 9.6 ммоль), выдержанной под аргоном при температуре 40 $^{\circ}$ C в течение 1 ч, добавили раствор тозилата **6** (290 мг, 0.64 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40 $^{\circ}$ C в течение 1 ч. Затем разбавили насыщенным раствором NaCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и упарили в вакууме. Остаток нанесли на колонку с силикагелем и элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата (10:1). Выделено 100 мг (52%) 3-метокси-

7 α -метил-13,14-секоэстра-1,3,5(10),13(17)Е-тетраен-14-она **7**. Т. пл. 103-105°C (этанол). ИК (см⁻¹): 1710, 1620, 1510, 1465, 1325, 1245. ¹H ЯМР δ : 0.95 (д, 3H, J = 7 Гц, 7-Me), 1.87 (с, 3H, 18-Me), 3.78 (с, 3H, OMe), 5.44 (м, 1H, C₁₇-H), 6.50-7.30 (м, 3H, фенил). ¹³C ЯМР δ : 16.8, 18.6, 21.6, 29.1, 34.6, 38.4, 39.6, 40.6, 41.8, 55.0, 59.8, 112.4, 112.9, 122.6, 129.4, 131.5, 137.8, 138.1, 156.9, 217.7.

Далее были предприняты попытки стереоселективного гидроксирования енона **7** (рисунок 2). В результате его окисления коммерческой смесью AD-mix- β , содержащей *n*-хлорбензоат дигидрохинидина была выделена смесь спиртов. Аналогичная картина наблюдалась при гидроксировании по Шарплесу AD-mix- α . Соотношение изомеров в обоих случаях было приблизительно одинаковым и не зависело от катализатора. Но полученные продукты оказались нестабильными. Диолы **8** удалось получить с выходом 90% после окисления эквимолярным количеством OsO₄. Попытки разделить изомеры оказалась неуспешными. Это удалось осуществить, проведя реакцию восстановления по Сверну, в результате чего были выделены триолы **9** и **10**. Далее с еноном **7** была осуществлена цепь химических превращений. Стереоселективное восстановление C14-кетогруппы было осуществлено с помощью LiAlH₄ с выходом 87%. В спектре ПМР появился дополнительный сигнал в виде мультиплета с δ 4.04 м.д., характерный для гидроксильной группы.

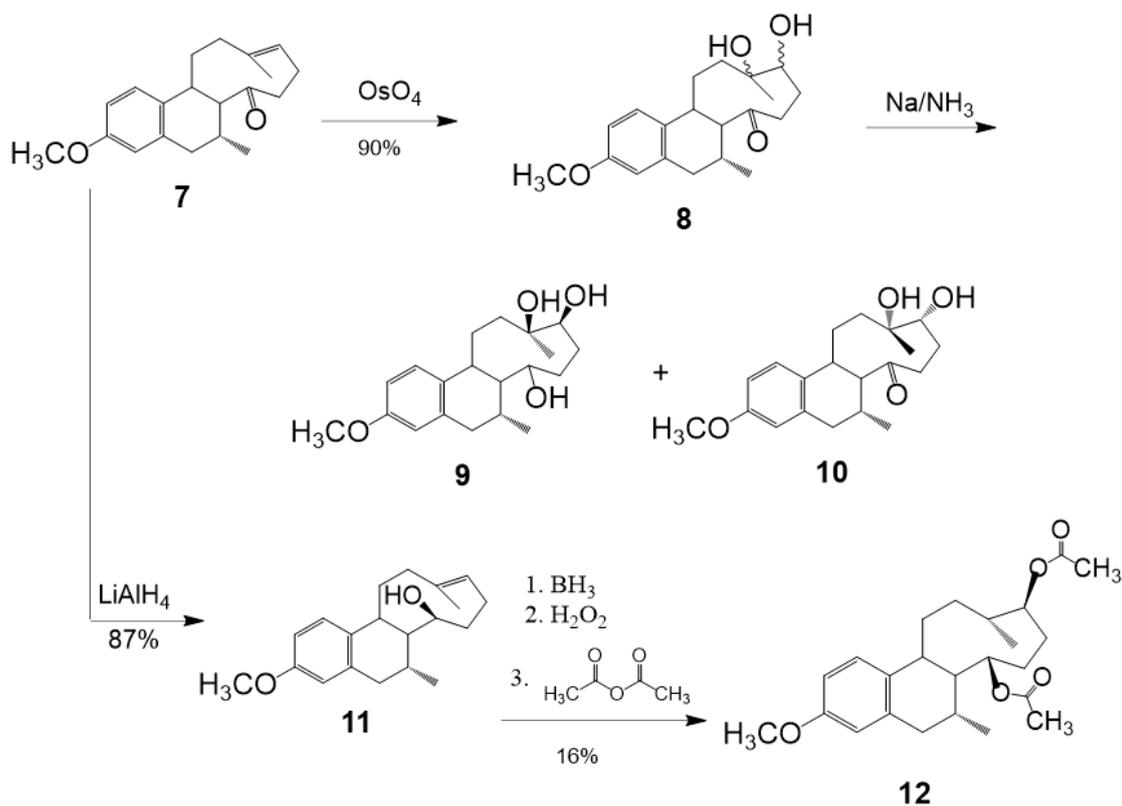


Рисунок 2

Объяснение стереоселективности последней реакции вытекает из молекулярной модели, согласно которой двойная связь в девятичленном цикле **11** ориентирована таким образом, что атака боргидридом возможна только с одной стороны молекулы

Использование ЯМР-спектроскопии не позволяло сделать однозначный вывод о стереохимии углеродных атомов C₁₃, C₁₄, C₁₇. Методом решения данной проблемы мог быть рентгеноструктурный анализ. Для его осуществления был специально синтезирован (13*R*,14*S*,17*S*)-14,17-диацетокси-3-метокси-7 α -метил-13,14-секоэстра-1,3,5(10)-триен **12**. Рентгеноструктурный анализ данного соединения позволил однозначно приписать стереохимию C₁₃ после расщепления C₁₃ – C₁₄ связи.

Таким образом, разработка методов получения 13,14-секостероидов представляет большой научный и практический интерес в плане обогащения арсенала синтетических методов в химии стероидов, а также для получения потенциально биоактивных соединений, которые в настоящее время недоступны для исследователей вследствие отсутствия методов их синтеза.

Список литературы

1. A Novel Cytotoxic Physalin from *Physalis angulata* / Jia-Jia Fana [et al.] // Nat. Prod. Commun. – 2017, Vol.12. – P. 1589-1591.
2. Physalin A, 13,14-Seco-16, 24-Cyclo-Steroid, Inhibits Stemness of Breast Cancer Cells by Regulation of Hedgehog Signaling Pathway and Yes-Associated Protein 1 (YAP1) / Yu-Chan Ko [et al.] // Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(16), 8718; <https://doi.org/10.3390/ijms22168718>.
3. Фандо Г.П. Биологическая активность секостероидов, выделенных из природных источников / Г.П. Фандо // Медицинский журнал. – 2016. – №1. – С.69-72.
4. Antiproliferative and antimetastatic properties of 3-benzyloxy-16-hydroxymethylene-estradiol analogs against breast cancer cell lines / Izabella Sinka [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2018, 123. – P. 362-370.
5. Structural analysis and antitumor potential of novel 5,6-disubstituted-17 α -homo-17-oxa-androstane derivatives / Ivana Kuzminac [et al.] // Struct. Chem. – 2017, 28. – P. 567-576.
6. Фандо Г.П. Современные подходы к синтезу секо-производных андростана / Г.П. Фандо // Вестник пермской государственной фармацевтической Академии. Научно-практический журнал. Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные

проблемы химической безопасности в сфере фармацевтической и медицинской науки и практики», посвященной 50-летию кафедры токсикологической химии. г. Пермь, 14-15 декабря 2022 г. Стр 137-140.

7. Г.П. Фандо. Подходы к синтезу 13,14-секо аналогов эстрогенов. Всероссийская научно-практической конференции с международным участием "Инновационные технологии в фармации", посвященной памяти доцента Пешковой В.А. Иркутск 20 июня 2019 г. Стр. 85-89.