

Фандо Г.П.

Исследование методов синтеза 13,14-секо аналогов тестостерона
УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Поиск новых биологически активных соединений среди секостероидов является одной из актуальных задач химии природных соединений. 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. Исследования в области химического синтеза секостероидов представляют интерес в связи с перспективой получения новых фармакологически активных веществ. Изучение методов получения 13,14-секо аналогов андрогенов представляет значительный научный интерес, поскольку полученные результаты помогают понять до какой степени наличие тетрациклического стероидного скелета важно для проявле-

ния ими какой-либо активности. Необходимым условием решения проблемы доступности 13,14-секо аналогов тестостерона является выбор должным образом функционализированных исходных стероидов. В настоящей работе для их получения использовался 3 β -ацетокси андростенолон. Набор функциональных группировок в циклах С и D в молекуле данного соединения позволил добиться получения 13,14-секостероидов. Подобную трансформацию осуществили с 17-незамещенными 14 α -гидрокси стероидами.

Цель – изучить особенности реакции радикального окисления 14 α -гидроксистероидов.

Материалы и методы. Для получения 13,14-секо аналогов тестостерона использовался продукт микробиологического окисления андростенолонна 3 β -ацетокси-14 α -гидроксиандрост-5-ен-17-он.

Результаты исследования. Анализ схемы радикального окисления 14 α -гидроксистероидов показал, что наличие заместителя при С₁₇ позволило бы добиться повышения выхода целевых 13,14-секостероидов. Поставленную задачу удалось выполнить при наличии кето-группы при С₁₇. Окисление 14 α -гидрокси производного андростеналона с помощью тетраацетата свинца привело к 13,14-секостероиду с выходом всего 16%. Низкий выход данной реакции обусловлен нестабильностью 3 β -ацетокси- Δ^5 -системы в условиях радикального окисления. Единственным продуктом радикального окисления 14 α -гидроксистероидов, который мог быть выделен с препаративным выходом (85%), стал 13-йодо-14,17-дикетон. Его использование для синтеза 13,14-секо аналогов тестостерона предполагало решение как минимум двух проблем: удаление атома йода при С₁₃ и дифференциацию С₁₄ и С₁₇ кетогрупп. Первым удачным методом, использование которого привело к решению поставленной задачи, оказалось использование гидроксилamina. Дальнейшие эксперименты показали, что лучшие результаты могут быть получены при использовании для этой цели трифенилфосфина. Использование триметилсилилцианида позволило решить проблему разделения кето групп при С₁₄ и С₁₇. В результате реакции с Me₃SiCN отмечено образование только С₁₄ кетона. В дальнейшем это соединение было использовано для синтеза 13,14-секо производных тестостерона.

Выводы. Осуществлен синтез практически неисследованной ранее группы соединений - 13,14-секо аналогов тестостерона. Показано, что реакция радикального окисления 14 α -гидроксистероидов под действием тетраацетата свинца дает сложные смеси соединений. Наиболее эффективным способом получения 13,14-секостероидов

является радикальная фрагментация 14 α -гидроксипроизводных, содержащих кето-группу при C₁₇, под действием тетраацетата свинца в присутствии йода.