

Белорусский государственный медицинский университет,
Минск, Республика Беларусь
gfando@mail.ru

СИНТЕЗ СЕКОСТЕРОИДОВ ЭСТРАНОВОГО РЯДА

Исследованы методы синтеза 13,14-секо аналогов эстрогенов. Показано, что обработка гидрокситозилатов основанием приводит к промежуточному образованию аниона. Элиминирование тозилльной группировки протекает с разрывом C_{13} - C_{14} -связи и приводит к образованию секостероида. Протекание реакции зависит от конфигурации гидроксильной группы при C_{14} и тозилльной группы при C_{17} . Синтезированные соединения являются сравнительно устойчивыми и могут быть использованы для поиска новых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *стероиды, секостероиды, гидроксילирование, гидрокситозилаты.*

Fando G.P.

Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus
gfando@mail.ru

SYNTHESIS OF ESTRANE SECOSTEROIDS

Methods for the synthesis of 13,14-seco androgen analogs have been investigated. 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 C_{13} - C_{14} bond and the formation of a secosteroid. Reaction depends on the configuration of C_{14} hydroxyl group and C_{17} tosyl group at. The synthesized compounds are relatively stable and can be used to search for new drugs.

Keywords: *steroids, seco steroids, hydroxylation, hydroxytosylates.*

Разработка методов синтеза производных эстрана — одна из основных задач органической химии в последние десятилетия. Биологическая активность стероидных гормонов тесно связана с особенностями их химической структуры. Многие секостероиды, выделенные из растительного и животного сырья, являются биологически активными веществами. Они могут быть перспективны в медицине и сельском хозяйстве. 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. В качестве окислителей применяли тетраацетат свинца, оксид осмия (VIII) и церий аммоний нитрат [7].

Незначительное количество C₁₃-C₁₄-секостероидов были ранее выделены из растительного сырья. Выделенные из листьев однолетнего растения *Fysalis minima* физалины, обладают протовоспалительным действием, проявляют ингибиторную активность к росту некоторых раковых клеток человека [2]. Ранее исследовалась иммуномодулирующая и ингибиторная активность физалинов в образовании лимфоцитов и цитокининов при трансплантации. Использование фитостероидов при лечении различных иммунозависимых патологий целесообразнее из-за низкой токсичности. У выделенных из растительного сырья и синтезированных C₁₃-C₁₄-секопроизводных эстрана не была точно установлена конфигурация C₁₃. 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 -гозилата в настоящей работе использовался 3-метокси-7 α -метилэстра-1,3,5(10),15-тетраен-17-он 2 (рис. 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 м-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.

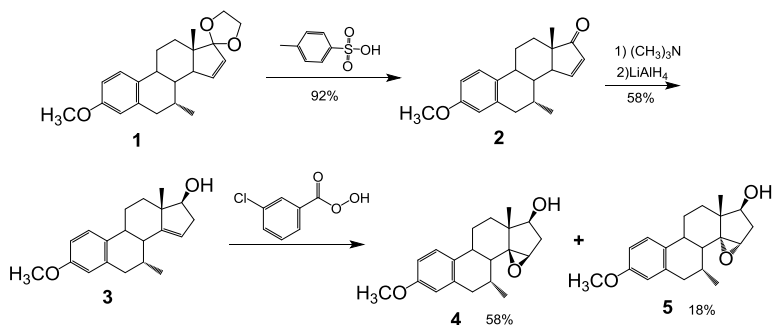


Рис. 1.

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 C₂₀H₂₇O₃ (m/z = 375). Восстановлении β -эпоксида 4 литий алюмогидридом с последующим тозилрованием привело к образованию соединения 6 (рис. 2). В спектре ПМР присутствует синглет с δ 2.45 м.д., принадлежащий протону при C17. 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)Е-тетраен-14-он синтезировали следующим образом: к смеси диметилсульфоксида (5 мл) и NaN (80%, 288 мг, 9,6 ммоль), выдержанной под аргоном при температуре 40° С в течение 1 ч, добавили раствор тозилата 6 (290 мг, 0.64 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40° С 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 петroleйного 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-Ме), 1.87 (с, 3H, 18-Ме), 3.78 (с, 3H, ОМе), 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. ВРМС содержит пик молекулярного иона с m/z=299.2010, соответствующий формуле C₂₀H₂₇O₂.

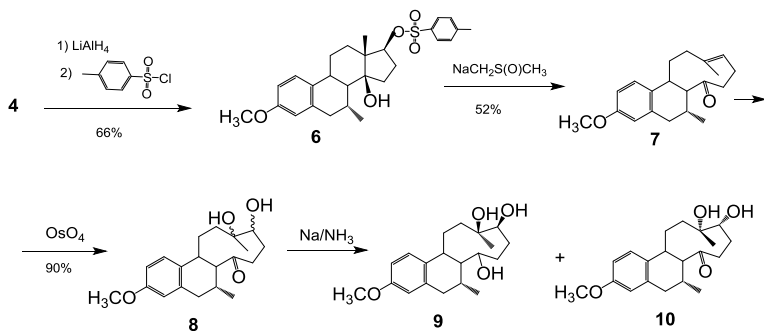


Рис. 2.

Далее были предприняты попытки стереоселективного гидроксирования енона 7 (рис. 2). В результате его окисления коммерческой смесью AD-mix- β , содержащей п-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 эквимольным 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 лития алюмогидрида с выходом 87%. В спектре ПМР появился дополнительный сигнал в виде мультиплета с δ 4.04 м.д., характерный для гидроксильной группы.

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 спектроскопии ядерного магнитного резонанса не позволяло сделать однозначный вывод о стереохимии углеродных атомов C₁₃, C₁₄, C₁₇. Рентгеноструктурный анализ стал методом решения данной проблемы. Для этого был специально синтезирован (13*R*,14*S*,17*S*)-14,17-диацетокси-3-метокси-7α-метил-13,14-секоэстра-1,3,5(10)-триен 12 (рис. 3). Рентгеноструктурный анализ данного соединения позволил однозначно приписать стереохимию C₁₃ после расщепления C₁₃ — C₁₄ связи.

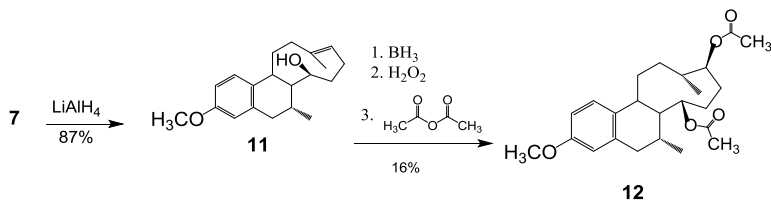


Рис. 3.

Вывод. 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 // 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. С. 137-140.

7. Фандо Г.П. 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, 2019. С. 85-89.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Северо-Западный государственный медицинский
университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России)

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
4-Й МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«СОВРЕМЕННЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ ХИМИКО-
БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК В ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ»,
ПОСВЯЩЕННОЙ 135-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
ПРОФЕССОРА В. В. ЛЕБЕДИНСКОГО**

**Санкт-Петербург
7–8 декабря 2023 года**

Под редакцией Л. Б. Гайковой, Н. В. Бакулиной

Часть 1

**Санкт-Петербург
2023**