

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

УДК 547.92: 547.786: 544.176

**БАРАНОВСКИЙ
АЛЕКСАНДР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**

**СИНТЕЗ, ТРАНСФОРМАЦИИ И СТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ
ЗАМЕЩЕННЫХ И КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПО ЦИКЛУ D
АНАЛОГОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

по специальности: 02.00.03 - органическая химия

МИНСК, 2017

Работа выполнена в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»

Научный консультант

Хрипач Владимир Александрович,
академик НАН Беларуси, доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Официальные оппоненты:

Кисель Михаил Александрович,
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией химии липидов Института биоорганической химии НАН Беларуси

Книжников Валерий Алексеевич,
доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией производных аминокислот Института физико-органической химии НАН Беларуси

Тарасевич Владимир Александрович,
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией полимерных биоактивных веществ Института химии новых материалов НАН Беларуси.

Оппонирующая организация:

Белорусский государственный университет

Защита диссертации состоится 10 октября 2017 в 10⁰⁰ часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220141, Минск, ул. Академика В.Ф.Купревича, 5/2, в зале заседаний Ученого Совета, e-mail: babitskaya@iboch.bas-net.by, тел. (017)267-85-53

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке им. Я.Коласа НАН Беларуси, г. Минск, ул. Сурганова, 15.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций
кандидат химических наук

Бабицкая С.В.

ВВЕДЕНИЕ

Замещенные в цикле D стероиды повсеместно распространены в природе, обладают широким спектром биологической активности и являются предметом огромного числа синтетических работ. Собственно, наличие алкильного заместителя при C¹⁷ и есть характерный признак большинства стероидов, исключая андростаны и эстраны. Наиболее типичным заместителем в цикле D природных стероидов, кроме боковой цепи при C¹⁷, является гидроксильная группа. Такой заместитель в одном или нескольких положениях цикла D присутствует у многих стероидов - эстрадиола и его метаболитов, экдизонов, кортикоидов, стеринов морских организмов и др. В то же время, соединения, имеющие алкильную функционализированную цепь в положении, отличающемся от C¹⁷, практически в природе не встречаются, за исключением C¹⁴-карбоновых кислот.

На сегодняшний день стероиды, модифицированные в различных положениях молекулы, составляют наиболее существенную часть стероидных препаратов, применяемых в медицине, так как структурная модификация позволяет выделить и усилить отдельные компоненты широкого спектра физиологических эффектов стероидов и обеспечивает, таким образом, возможность их узконаправленного использования в терапии. Другое важное направление приложений модифицированных стероидов – диагностика, где они используются как гаптены для иммунохимического анализа, трейсеры для биохимических исследований, стандарты и метки при изучении механизма действия. Кроме того, стероидные соединения (брасиностероиды) получили распространение и как агрохимические препараты, стимулирующие рост, развитие растений и предохраняющие их от неблагоприятных воздействий окружающей среды (водный и тепловой стресс, засоление почвы, действие поллютантов, патогенов и вредителей).

Данная работа посвящена исследованию стероидов, имеющих функционализированный C-заместитель (цепь, цикл) в положениях C¹⁴, C¹⁵ и/или C¹⁷. Выбор данных соединений связан с их малоизученностью и ограниченной доступностью. Наряду с возможным значением в качестве новых физиологически активных соединений такие производные представляют интерес как гаптены в иммунохимическом анализе природных гормонов, содержащих фармакофорные функции в циклической части и в боковой цепи. Будучи пространственно удаленным от структурных фрагментов молекулы, ответственных за биофункциональность, такой заместитель не должен затруднять ее распознавание рецептором или антителом. Последнее имеет, в частности, принципиальное значение для получения адекватной информации о структуре молекулы при проведении иммунохимического анализа.

Следует отметить, что интерес к синтезу подобного рода соединений и изучению их биологических свойств возрос в настоящее время. В качестве примера можно привести 15-замещенные производные эстрогена – ингибиторы 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы. Эти соединения рассматриваются как перспективные терапевтические средства для лечения гормонозависимых злокачественных опухолей. К настоящему времени число синтезированных и протестированных соединений такого рода приближается к 1000.

Кроме противоопухолевых свойств модифицированные функционализированной алкильной цепью стероиды заявлены в патентах в качестве средств для лечения гинекологических и андрологических заболеваний, расстройств, связанных с наступлением климакса, болезни Альцгеймера, а также в качестве средств для контрацепции (14,17-этаностероиды, 15¹-замещенные стероиды). 14¹-Замещенные стероиды - ингибиторы 14 α -деметилазы обладают противогрибковой активностью, снижают уровень холестерина в крови.

Таким образом, синтез новых модифицированных в цикле D стероидных соединений, проявляющих большую биологическую активность по сравнению с природными, наряду с улучшенными токсикологическими характеристиками и избирательностью действия в низкой концентрации, составляет актуальную и практически значимую задачу.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами. Тема диссертационной работы соответствует приоритетному направлению научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 гг., утвержденному Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 «2. Химический синтез и продукты».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами НИР Государственного научного учреждения «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» в рамках научных программ: ГПФИ «Биооргсинтез» на 1996-2000 гг. «Разработка методов синтеза и структурной модификации природных стероидов, их аналогов и других биоактивных веществ с целью получения новых соединений с комплексом ценных свойств для сельского хозяйства и медицины (№ Гос. регистрации 19961094); ГПФИ «Биооргсинтез-2» на 2001-2005 гг., задание 2.17. «Разработка рациональных подходов к целенаправленному синтезу стероидов и родственных биорегуляторов с целью создания новых эффективных препаратов для сельского хозяйства и медицины» (№ Гос. регистрации 2004800); ГПОФИ «Биорациональные пестициды» на 2005-2009 гг., задание 4.10 «Создание базы данных и установление критериев для структурного анализа методом ЯМР полиоксигенированных стероидов, в том числе brassinosteroidов и их аналогов – новых биорациональных средств защиты и повышения урожайности растений» (№ Гос. регистрации 20052814); ГПОФИ

«Физиологически активные вещества» на 2006-2010 гг., задание 2.03 «Качественный и количественный анализ природных биорегуляторов и ксенобиотиков методом ЯМР-спектроскопии высокого разрешения» (№ Гос. регистрации 20062209); ГПОФИ «Создание биорациональных химических средств защиты растений новых поколений (Биорациональные пестициды-2)» на 2009-2013 гг., задание 1.14 «Анализ методами спектроскопии ядерного магнитного резонанса и хроматомасс-спектрометрии химических средств защиты растений в сельхоз-продукции и объектах окружающей среды» (№ Гос. регистрации 20093013); ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация» (подпрограмма «Химфармсинтез») на 2011-2013 гг, задание 2.10 «Синтез природных и модифицированных стероидов, разработка научных основ их применения в лечебной и профилактической медицине» (№ Гос. регистрации 20114746); ГПНИ «Химические технологии и материалы, природно-ресурсный потенциал 2.3. п/п «Биорациональные пестициды – 2» на 2014-2015 гг, задание 3.02: «Фитогормональные стероиды и их производные – перспективная основа новых агропрепаратов: синтез, спектрально-структурные и структурно-функциональные корреляции, разработка методологии применения с учетом механизма действия и гормонального стероидного статуса растений» (№ Гос. регистрации 20150073); ГПНИ «Химические технологии и материалы, природно-ресурсный потенциал»: 2.4. п/п «Химфармсинтез» на 2014-2015 гг, задание 4.12 «Природные и трансформированные стероиды – перспективная основа новых фармпрепаратов: синтез, структурно-функциональное исследование и оптимизация физико-химических характеристик в связи с биоактивностью» (№ Гос. регистрации 20150106); ГПНИ «Химические технологии и материалы», п/п 2.2 «Биологически активные вещества» на 2016-2020 гг. задание 2.10: «Химическая модификация и структурный анализ методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии биологически активных веществ» (№ Гос. регистрации 20161093); научных грантов Фонда фундаментальных исследований Республики Беларусь «С-функционализация природных брассиностероидов: подход к синтезу новых типов биоактивных соединений, гаптенных и конъюгатов» (1998-2000, X98-079); «Синтез 15-алкилзамещенных оксигенированных андростанов и прегнанов. Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C - $\{^1\text{H}\}$ синтезированных соединений» (2005-2007, X05-005); «Синтез и структурный анализ методами ЯМР и масс-спектрометрии брассиностероидов с заместителем при C-15» (2011-2013, X11-020); и проекта INTAS “Total and semi synthesis of bioactive terpenoids and steroids” (1996-2000).

Цель и задачи исследования. Целью исследования является разработка новой многоцелевой стратегии синтеза аналогов природных стероидных гормонов, характерной особенностью которых является наличие функционализированного или содержащего гетероцикл заместителя в цикле D, исследование

их физико-химических и биологических свойств. Известно, что изменение структуры нативных стероидов позволяет существенно влиять на уровень и профиль их биологической активности, снизить нежелательные побочные эффекты, повысить селективность действия и биодоступность.

Указанная цель достигалась решением следующих задач:

- разработать метод и осуществить синтез брассиностероидов с функционализированным заместителем при C¹⁵;
- осуществить синтез 16-нитро-14,17-этеностероидов и изучить их трансформации в 14-замещенные, карбо- и гетеростероиды;
- изучить механизм сольволиза и фрагментации 16-нитро-14,17-этеностероидов;
- осуществить синтез аналогов эстрадиола на основе метода фрагментации 16-нитро-14,17-этеностероидов;
- осуществить синтез новых аналогов брассиностероидов с изоксазолиновым фрагментом при C¹⁷;
- на основе присоединения циклических силильных енольных эфиров енонов и их катионных эквивалентов разработать новый подход к синтезу эстрона и его производных;
- с применением спектральных методов и химических превращений доказать структуру интермедиатов и продуктов синтеза модифицированных в цикле D стероидов и конфигурацию их хиральных центров;
- изучить биологическую активность полученных соединений и оценить их перспективность для медицины и сельского хозяйства.

Научная новизна. Разработаны методы синтеза ранее неизвестных стероидов эстранового, андростанового и холестанового рядов, в том числе:

- одностадийный метод синтеза новых 14,15-конденсированных стероидных лактамов, N-гидроксилактамов, оксазинов, 14β-нитроэтил-, 14β-цианометил-, 14β-изоксазолилметил-, 14β-изоказолинилметилстероидов эстранового и андростанового ряда;
- метод синтеза 17β-изоксазолил- и 17-спирофурилстероидов;
- метод синтеза 15β-замещенных брассиностероидов;
- метод синтеза аналогов брассиностероидов, несущих изоксазолиновый фрагмент при C¹⁷.
- метод синтеза производных эстрона с использованием реакции Мукаймы и перхлората лития в качестве кислоты Льюиса (условия Грико).
- новый метод синтеза зимостерина.

Впервые осуществлен энантиоселективный синтез канадиенов, обнаруженных в экстрактах *S. tomentosus* и *H. petiolare*.

Установлен механизм фрагментации мостиковых нитростероидов, протекающий через образование нитрилоксидов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Дивергентный подход к синтезу 14,15-конденсированных гетероциклических производных и 14 β -замещенных стероидов на основе фрагментации 16-нитро-14,17-этен(этан)остероидов.
2. Механизм сольволиза мостиковых нитростероидов через образование нитрилоксида в качестве ключевого интермедиата.
3. Синтез модифицированных в цикле D производных эстрона и эстрадиола, проявляющих цитостатическую активность.
4. Синтез 15 β -гидроксибутилкастастерона и его 24-эпимера - D-замещенных аналогов природных гормонов, обладающих характерным профилем физиологического действия.
5. Модифицированный синтез зимостерина с использованием реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса в качестве ключевой стадии.
6. Синтез аналогов brassinosteroidов с изоксазолиновым фрагментом, проявляющих ростостимулирующую активность.
7. Метод синтеза производных эстрона с использованием реакции Мукаймы и катионных эквивалентов енонов.

Личный вклад соискателя в работе, результаты которой вошли в диссертацию, состоит в следующем:

- Постановка задач и определение целей исследования, решение методологических проблем проводилось совместно с академиком В.А. Хрипачом, д.х.н. Р.П. Литвиновской, проф. Дж. Буллом и проф. А. де Грутом. Основная часть синтетической работы, разработка методов синтеза, установление закономерностей протекания реакций и строения полученных соединений, обобщение результатов экспериментов и их оформление в виде научных статей и докладов выполнены лично соискателем. Отдельные этапы экспериментальной работы выполнялись к.х.н. Д.А. Болибрухом, М.А. Аверьковой, к.х.н. С.В. Драч, д-р. Ф. Сарабер, д-р. Б. Шнайдером, к.х.н. Н.Б. Хрипач, к.х.н. В.В. Громаком, В.П. Киселевым, к.х.н. А.А. Болотиним, В.Н. Бильдюкевичем. Изучение биологических свойств соединений выполнено к.б.н. М.Б. Голубевой, М.П. Поповой и В.А. Стрельцовой. Рентгеноструктурный анализ соединений выполнен к.х.н. А.С. Ляховым.

Апробация результатов диссертации. Результаты работы были представлены на международных конференциях, в том числе на 17-й, 19-й, 20-й, 21-й, 23-й Международных конференциях по изопреноидам (Краков, 1997, Гданьск 2001, Либерец 2003, Беловежа, 2005, Минск, 2016), 1-й – 5-й Международных конференциях «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2004, 2006, 2008, 2012, 2014), 5-й национальной конференции по органической химии им. Франка Уоррена (Аventura Альдам, ЮАР, 1995), Международной конференции

«Natural Products and Physiologically Active Substances» (Новосибирск, 1998), Международной конференции «LC-NMR and Related Techniques: Challenges in Biological Systems» (Иена, 2008), Международной конференции посвященной 50-летию Института химии Молдавской Академии Наук (Кишинев, 2009).

Опубликованность результатов. Основные результаты диссертации опубликованы в 29 научных статьях в рецензируемых научных журналах общим объемом 20,9 авторских листа и тезисах 20 докладов конференций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из перечня сокращений и условных обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав основной части, заключения, библиографического списка и приложения. Диссертация изложена на 312 страницах, включает 12 таблиц на 4 страницах, 70 схем на 33 страницах, 8 рисунков на 4 страницах и 1 приложения на 49 страницах. Библиографический список состоит из списка использованных источников, включающего 458 работ и списка публикаций соискателя ученой степени (51 работа) на 44 страницах.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Глава 1. C-14¹ и C-15¹ модифицированные стероиды: синтез, реакции, биологические свойства (обзор литературы). Обобщены и проанализированы имеющиеся в литературе данные по синтезу и биологическим свойствам стероидов с функционализированным алкильным заместителем в цикле D.

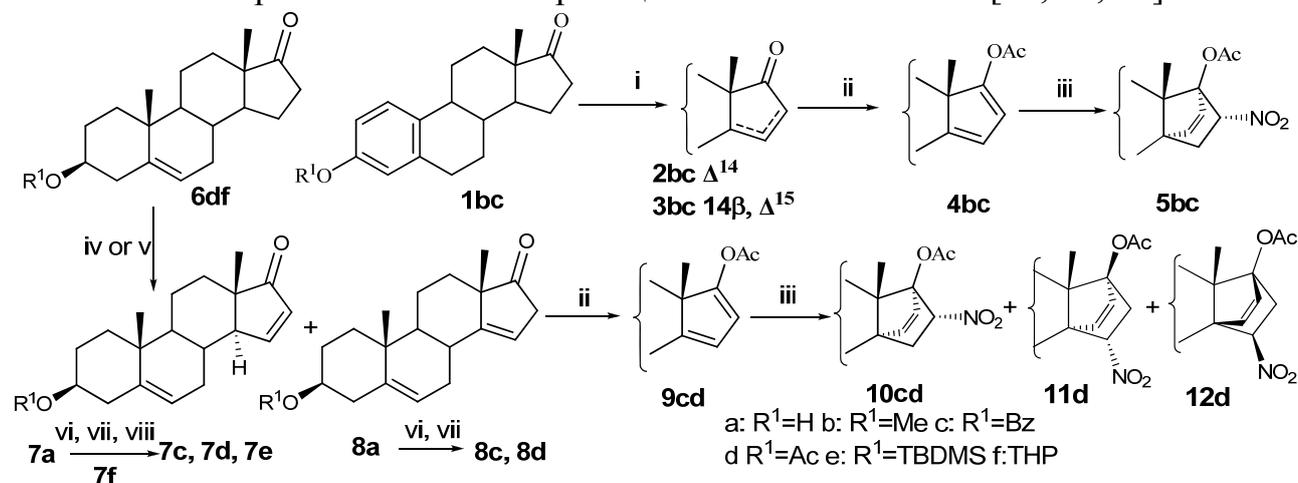
Глава 2. Синтез и свойства замещенных и конденсированных по циклу D аналогов стероидных гормонов (обсуждение результатов). Исследование посвящено синтезу, изучению трансформаций, физико-химических и биологических свойств новых стероидов, обладающих функционализированным заместителем, карбо- или гетероциклом в цикле D молекулы.

2.1 Синтез ключевых исходных соединений

Для решения поставленных задач были синтезированы исходные соединения, расположение функциональных групп в которых позволило осуществить далее селективное формирование стероидов с заместителем в цикле D. Диенилацетаты **4bc** - соединения для синтеза 14,17-этеностероидов и исследования продуктов фрагментации последних - получены из эстрона в 4 стадии, включая защиту гидроксильной группы, бромирование, дегидробромирование и ацетилирование смеси Δ^{14} - и Δ^{15} -17-кетонов [13, 28].

Еноны **7-8** были получены из ацетата **6d** через дегидробромирование 16-бromo-17-этиленкетала или из ТНР-эфира **6f** через дегидросилилирование его силильного енольного эфира (SEE). Еноны **7ef** использовались для синтеза 15-замещенных стероидов, а еноны **7cd** и **8cd** – для получения нитроаддуктов **10cd**. Стероиды **7cd** и **8cd** были превращены в диенилацетаты **9cd** аналогично енонам эстрановой серии [9, 15, 20].

Присоединение нитроэтилена к стероидам **4bc** и **9cd** протекало с образованием основных изомеров **5bc** и **10cd** (выходы 56-87%). Регио- и стереоселективность присоединения исследована на примере диена **9d**: соотношение изомеров **10d:11d:12d** в реакции составило 87:11:2 [13, 23, 28].

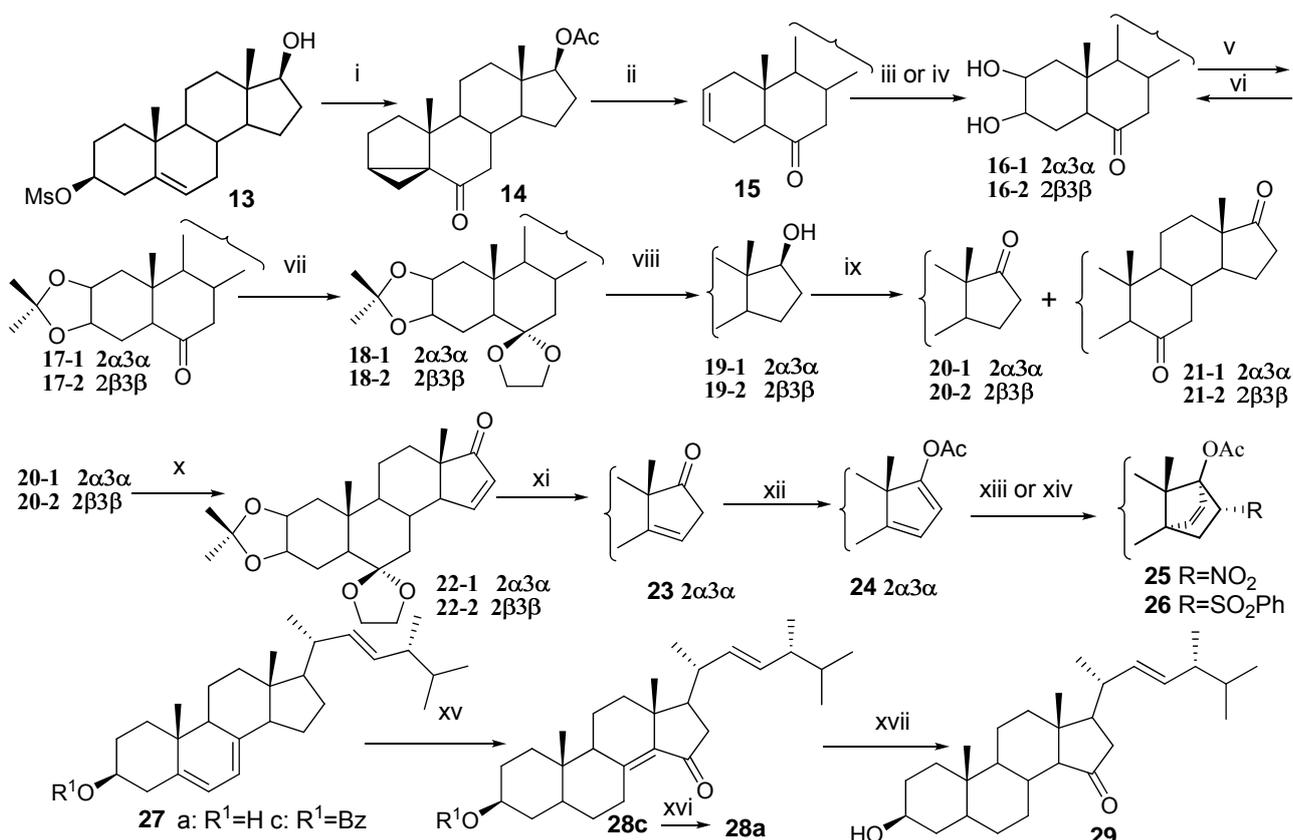


i: 1) CuBr₂, PhH, 2) LiCO₃, LiBr, DMF; ii: изопропенилацетат, Ac₂O, TsOH; iii: нитроэтилен, PhH; iv: R¹=THP 1) LDA, TMSCl, THF, 2) Pd(OAc)₂, MeCN (R¹=THP), v: R¹=Ac 1) (CH₂OH)₂, TsOH, CH(OEt)₃, Δ, 2) PyHBr₃, THF, 3) NaI, 4) Na₂S₂O₃, Py, 5) KOH, MeOH, H₂O, PhH, Δ; 6) tBuOK, DMSO (R¹=H); vi: Ac₂O, Py (R¹=Ac); vii: BzCl, Py (R¹=Bz); viii: TBDMSCl, DMF (R¹=TBDMS).

Для синтеза brassinостероидов с заместителями при C¹⁴ и C¹⁵ получен ненасыщенный кетон **22-1** [14, 16]. Мезилат **13** после ацетилирования, изостероидной перегруппировки и окисления промежуточного 6β-спирта дал кетон **14** с общим выходом 81%. Перегруппировка циклокетона **14** в DMA в присутствии RuHBr привела с выходом 65% к 2,3-дегидропроизводному **15**. Дигидроксилированием олефина **15** (OsO₄-NMO) получена смесь диолов (**16-1:16-2=5:2**), которая превращена в ацетониды **17-1** и **17-2**. При использовании системы на основе K₂OsO₄, 2,3-диолы **16-1** и **16-2** выделены в соотношении 9 : 1 с суммарным выходом 96% [45].

Дальнейшие превращения в стероиды **22** (защита 6-кетогруппы, снятие ацетильной защиты, окисление 17-гидроксигруппы и дегидрирование) проводились на индивидуальных изомерах **17-1** и **17-2**. При защите 6-карбонильной группы добиться полной конверсии не удалось. После стадии окисления минорные компоненты – 6,17-дикетоны **21** – были отделены от 17-кетонов **20**. Дегидрирование 17-кетонов **20-1** и **20-2** осуществлено действием Pd(OAc)₂ на их SEE. Формирование диенилацетата из енона **22-1** выполнено в две стадии: изомеризацией Δ¹⁵-связи получен енон **23** с выходом 76%, который под действием LDA и Ac₂O превратился в диенилацетат **24** (68%) [20, 32].

Присоединение нитроэтилена и винилфенилсульфона к диенилацетату **24**, протекало с теми же регио- и стереохимическими предпочтениями как и в случае стероидов **4bc**, **9cd**, основные изомеры **25** и **26** получены с выходами 49% и 65% соответственно [23, 26].



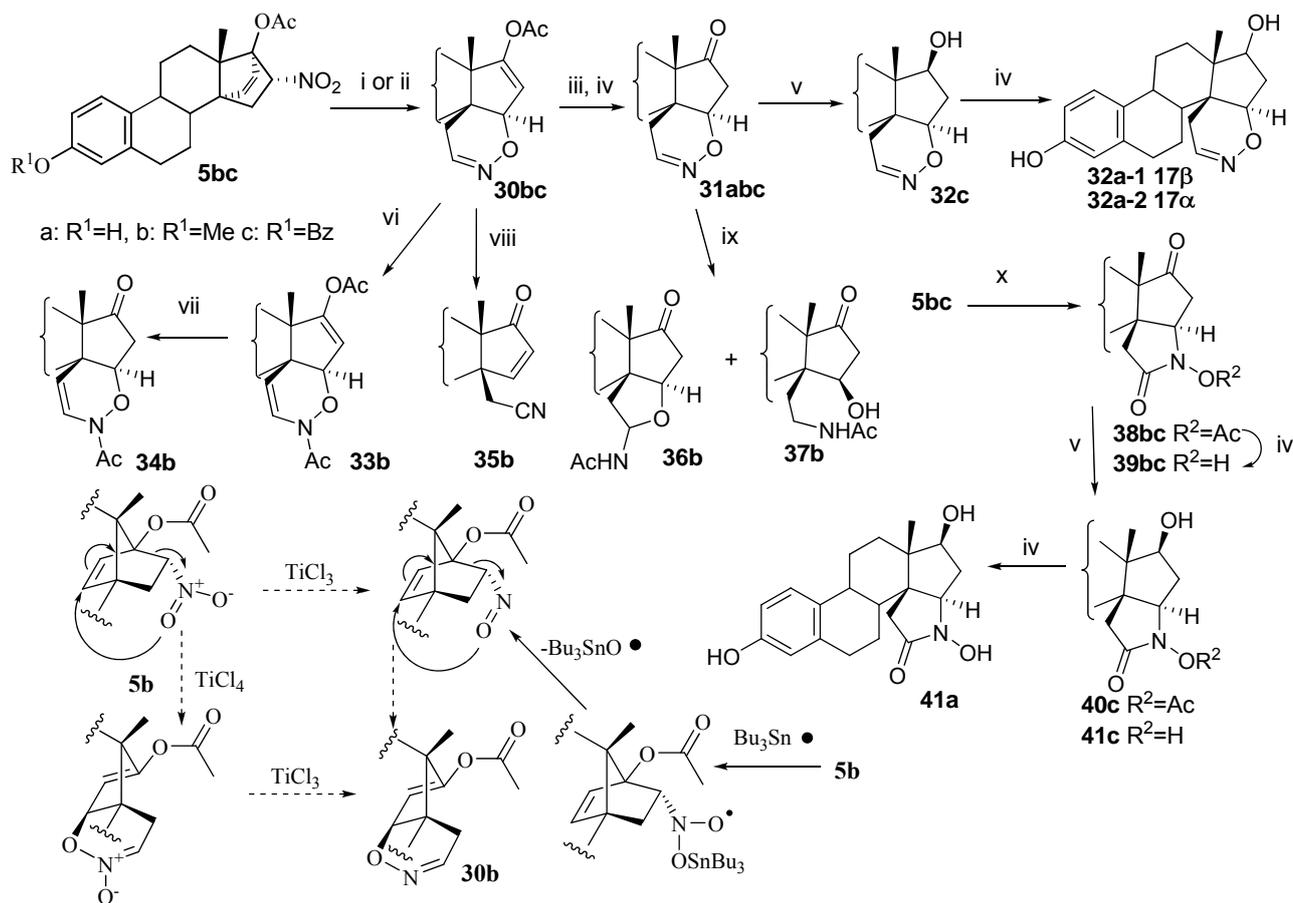
i: 1) Ac₂O, HClO₄, EtOAc, 2) KHCO₃, KOAc, Me₂CO, H₂O, 3) CrO₃, H₂SO₄, Me₂CO; ii: PyHBr, DMA; iii: K₂OsO₄·2H₂O, K₃[Fe(CN)₆], K₂CO₃, хлоробензоат дигидрохинидина, MeSO₂NH₂, tBuOH, H₂O; iv: OsO₄, NMO, Me₂CO, H₂O; v: 2,2-диметоксипропан, TsOH, DCM, MS 4A; vi: TsOH, THF, H₂O; vii: диметил-1,3-диоксолан, TsOH, PhH; viii: LiOH, MeOH; ix: реагент Десса-Мартина, DCM; x: 1) LDA, TMSCl, THF, 2) Pd(OAc)₂, MeCN; xi: iPr₂NH, SiO₂, PhH; xii: LDA, Ac₂O, THF; xiii: нитроэтилен, PhH; xiv: винилфенилсульфон, о-ксилол; xv: 1) BzCl, Py, 2) HCl, DCM, 3) MCPBA, Et₂O, 4) HCl, EtOH, CHCl₃; xvi: KOH, MeOH, H₂O; xvii: Li, NH₃, THF.

Эргостерин **27a** служил исходным соединением для получения стероида **29**. Действие HCl на бензоат эргостерина **27c** привело к смещению диеновой системы с формированием 8,14- и 7,14-диенов. Эпоксидование этой смеси и перегруппировка эпоксида в кислых условиях привели к енону **28c**. $\Delta^{8(14)}$ -Связь стероида **28a** восстановлена литием в жидком аммиаке (выход 68%) [11, 22].

2.2. Трансформации 16 α -нитро-14,17-этеностероидов

2.2.1 Синтез и свойства 14 β -производных эстрогена и эстрадиола

Стероиды, несущие 14,17-этан(этен)огруппу в цикле D, как и продукты трансформации таких стероидов, обладают широким спектром биологической активности. Первоначальная цель исследования предполагала использование нитроэтилена как эквивалента этилена и кетена для синтеза таких соединений [36]. Циклоаддукт **5b** не давал кетона в реакции Нефа или его окислительных модификациях. Восстановительная модификация реакции Нефа или радикальное восстановление нитростероида **5b** привели к 1,2-оксазину **30b** (71% и 57%). Енолацетат **30b** легко гидролизовался в 17-кетон **31b** в присутствии оснований.



i: TiCl_3 , THF, AcOH, H_2O , NaOAc; ii: Bu_3SnH , AIBN, PhH, Δ ; iii: NaHCO_3 , EtOH, H_2O , Δ ; iv: K_2CO_3 , MeOH; v: $(\text{tBuO})_3\text{LiAlH}$, THF; vi: Ac_2O , Δ ; vii: MeOH, H_2O , Δ ; viii: 1) LDA, THF; HCl, THF, H_2O ; ix: 1) Ra/Ni , H_2 , AcOH, 2) Ac_2O , AcOH; x: 1) SnCl_4 , 2) AcOH, H_2O

Сохранение 17-ацетоксигруппы в оксазине **30b** указывает, что механизм реакции - [3,3]-сигматропная перегруппировка 16 α -нитрозосоединения, которое является интермедиатом при восстановлении нитрогруппы. Аналогичным образом протекает и радикальное восстановление аддукта **5b** [13, 19, 47].

Оксазин **31b** подвергался восстановительному расщеплению водородом над Ra/Ni в присутствии кислоты, и, после ацетилирования, выделены соединения **36b** (61%) и **37b** (31%) [13]. Кипячение оксазина **30b** с Ac_2O дало N-ацетильное производное **33b**, а гидролиз енолацетата **33b** - 17-кетон **34b**. Нитрил **35b** получен с выходом 50% при действии LDA на оксазин **30b**.

Для синтеза аналогов эстрадиола с конденсированным оксазиновым циклом, аддукт **5c** превращен в оксазин **30c** [29]. Кетон **31c** получен обработкой NaHCO_3 стероида **30c**, дальнейший гидролиз с K_2CO_3 дал спирт **31a**. Восстановление карбонильной группы в соединении **31c** привело к 17 β -спирту **32c** (39%). Соотношение эпимеров установлено в отдельном эксперименте после гидролиза защитной группы и составило **32a-1:32a-2=4:1**.

Другой возможный механизм образования оксазина **30b** - инициирование перегруппировки аддукта **5b** кислотой Льюиса [13] через образование по сигматропному механизму циклического нитроната, деекисгенирование которого под действием TiCl_3 может дать оксазин **30b**. Перегруппировка соединения **5b**

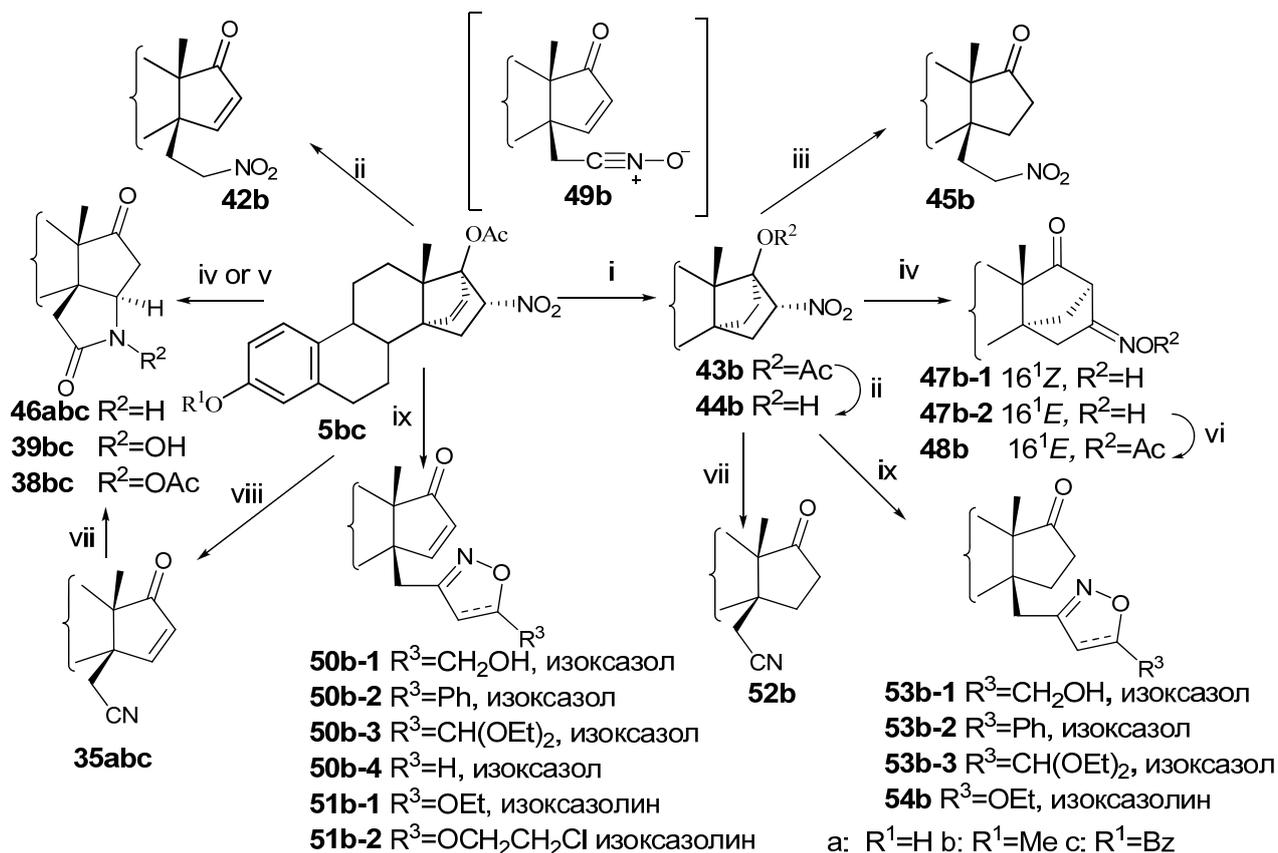
происходила в присутствии $TiCl_4$, но добавление $TiCl_3$ к смеси не приводило к оксазину, после обработки 1 N HCl был выделен N-ацетоксилактам **38b** (65%). Более высокий выход соединения **38b** (83%) получен при применении $SnCl_4$ с последующей обработкой смеси 50% водной AcOH. При гидролизе стероида **38b** образовывался N-гидроксилактам **39b**.

Из нитроаддукта **5c** получен аналог эстрадиола **41a** [29, 35]. Реакция стероида **5c** с $SnCl_4$ привела к смеси N-ацетоксилактама **38c** (51%) и N-гидроксилактама **39c** (23%). Восстановление карбонильной группы в кетоне **38c** протекало стереоизбирательно и составило не менее 15:1 в пользу 17 β -эпимера **40c**. В процессе реакции наблюдался частичный гидролиз ацетильной группы с образованием диола **41c**. В результате выход соединения **40c** составил 47%, а диола **41c** – 26%. Гидролиз защитных групп привел к соединению **41a**.

При изучении реакции Нефа с аддуктом **5b** было обнаружено, что при его кипячении с $NaHCO_3$ в водном EtOH образуется два стероида - N-гидроксилактам **39b** и лактам **46b** (получен также встречным синтезом из нитрила **35b**) [18]. Образование циклических гидроксамовых производных в результате аномальной реакции Нефа известно. Предлагаемые механизмы для таких превращений предполагают либо обычный механизм реакции Нефа с последующей циклизацией в гидроксамовые кислоты, или, как более вероятный, механизм с участием нитрилоксида. Третий вариант, в случае аддукта **5b**, может включать формирование циклического интермедиата (нитроната) с участием 17-ацетильной группы, который затем распадается в нитрилоксид. Для доказательства образования нитрилоксида, установления роли двойной связи и силы основания выполнен ряд экспериментов [13].

Нитрилоксиды подвергаются деоксигенированию под действием трифенилфосфина. Так, при кипячении аддукта **5b** в водном этаноле с $NaHCO_3$ и Ph_3P произошло его превращение в нитрил **35b** с 94% выходом.

Присутствие нитрилоксида в качестве интермедиата подтверждено и реакцией стероида **5b** с дипольярофилами. Когда реакция проводилась в абсолютном EtOH в присутствии $NaHCO_3$ и пропаргилового спирта, изоксазол **50b-1** был выделен с выходом 50%. Минорным продуктом реакции (~20%) оказался лактам **46b**. Аналогичным образом стероид **5b** реагировал и с другими ацетиленами [17, 46]. Присоединение фенилацетилена и диэтоксипропина привело к изоксазолам **50b-2** (50%) и **50b-3** (28%). Олефины, например, аллиловый спирт, не давали продуктов присоединения с нитроацетатом **5b**, результатом реакции был лактам **46b**. Винилэтиловый эфир прореагировал со стероидом **5b**, давая соответствующий изоксазолин **51b-1** как смесь (1:1) диастереоизомеров с выходом 72%. В этой реакции выделен также изоксазол **50b-4** (6%). Изоксазол **50b-4** получен как основной продукт реакции (45%) соединения **5b** с 2-хлорэтилвиниловым эфиром [17, 46].



i: H₂, Pd/C, EtOH, THF; ii: KOH, MeOH; iii: KOH, дибензо-18-краун-6, MeOH, THF; iv: NaHCO₃, EtOH, H₂O, Δ; v: Ac₂O, NaOAc, Δ; vi: Ac₂O, DMAP, Py; vii: KOH, THF, H₂O, Δ; viii: Ph₃P, NaHCO₃, EtOH, H₂O, Δ; ix: NaHCO₃, диполярфил (пропаргильовый спирт, фенилацетилен, 3,3-диэтоксипропин, 2-хлорэтилвиниловый эфир, винилэтиловый эфир), EtOH, Δ.

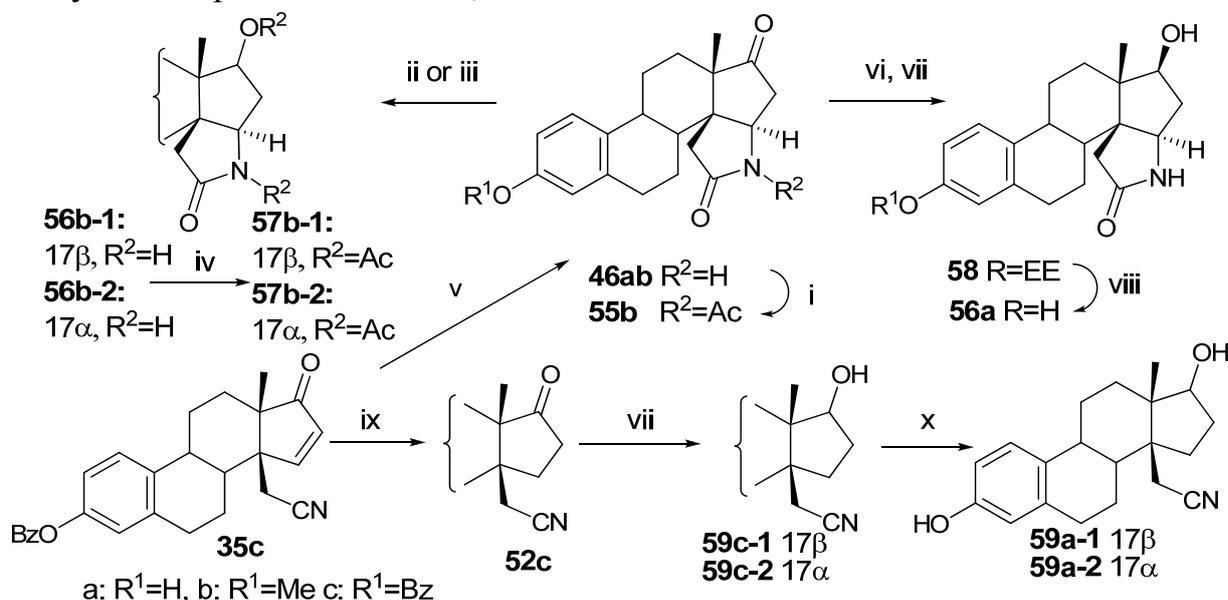
Первичные нитросоединения в присутствии диполярфила, Ac₂O и NaOAc превращаются в изоксазолы. Однако, при реакции со стероидом **5b**, образование изоксазолов не было обнаружено [13]. Когда реакция проводилась в отсутствие диполярфила, продуктом после кислотного гидролиза было ацетоксилактам **38b** (67%). В то же время реакция, проведенная в вышеупомянутых условиях, но с добавлением Ph₃P дала нитрил **35b**.

Продукт каталитического гидрирования соединения **5b** - стероид **43b** [13, 17] тоже реагировал с Ph₃P и диполярфилами. Нитрил **52b** получен с выходом 96%, изоксазолы **53b-1** - **53b-3** и изоксазолин **54b** выделены с выходами 49%, 68%, 40% и 79% соответственно. Дигидропроизводное **43b** оказалось инертным к действию кислот Льюиса (SnCl₄ или TiCl₄), что указывает на участие 17¹,17²-олефиновой связи в аналогичных реакциях со стероидом **5b**.

При сольволизе нитроацетата **43b** под действием NaHCO₃ получена смесь из двух изомерных оксимов **47b-1** и **47b-2** (соотношение 2:1) с общим выходом 40%. Применяя нитрилоксидную концепцию фрагментации, можно предположить, что здесь реализуется внутримолекулярная атака на нитрилоксид нуклеофильного центра при C¹⁶. Основной *анти*-изомер **47b-1** был проацетиленован в ацетат **48b-1**.

Действие КОН в MeOH на аддукт **5b** дало нитрокетон **42b** (88%). Реакция с КОН стероида **43b** в MeOH привела только к гидролизу 17-ацетильной группы и выделению спирта **44b**. Хороший выход нитрокетона **45b** был получен при гидролизе ацетата **43b** в присутствии краун-эфира.

Синтез аналогов эстрадиола с лактамным циклом и цианометильной группой осуществлен из нитрила **35c** [28, 29, 35]. На модельном соединении **46b** изучена селективность восстановления 17-карбонильной группы. Гидрирование лактама **46b** над никелем Ренея привело к 17 β -спирту **56b-1**, как и восстановление с (tBuO)₃LiAlH. Напротив, применение NaBH₄ дало 17 α -спирт **56b-2**. Лактам **46b** и 17-спирты **56b-1** и **56b-2** были проацетилированы в соответствующие производные **55b**, **57b-1** и **57b-2**.



i: Ac₂O, DMAP, Py Δ ; ii: – H₂ (25 бар), Ra/Ni, EtOH, H₂O (**17 β -спирт**); iii: – NaBH₄, EtOH (**17 α -спирт**); iv: Ac₂O, Δ ; v: КОН, THF, H₂O, Δ ; vi: винилэтиловый эфир, PPTS, MS 4A, THF; vii: (tBuO)₃LiAlH, THF; viii: HCl, THF, H₂O; ix: HCO₂NH₄, Pd/C, MeOH, Δ ; x: КОН, MeOH, H₂O.

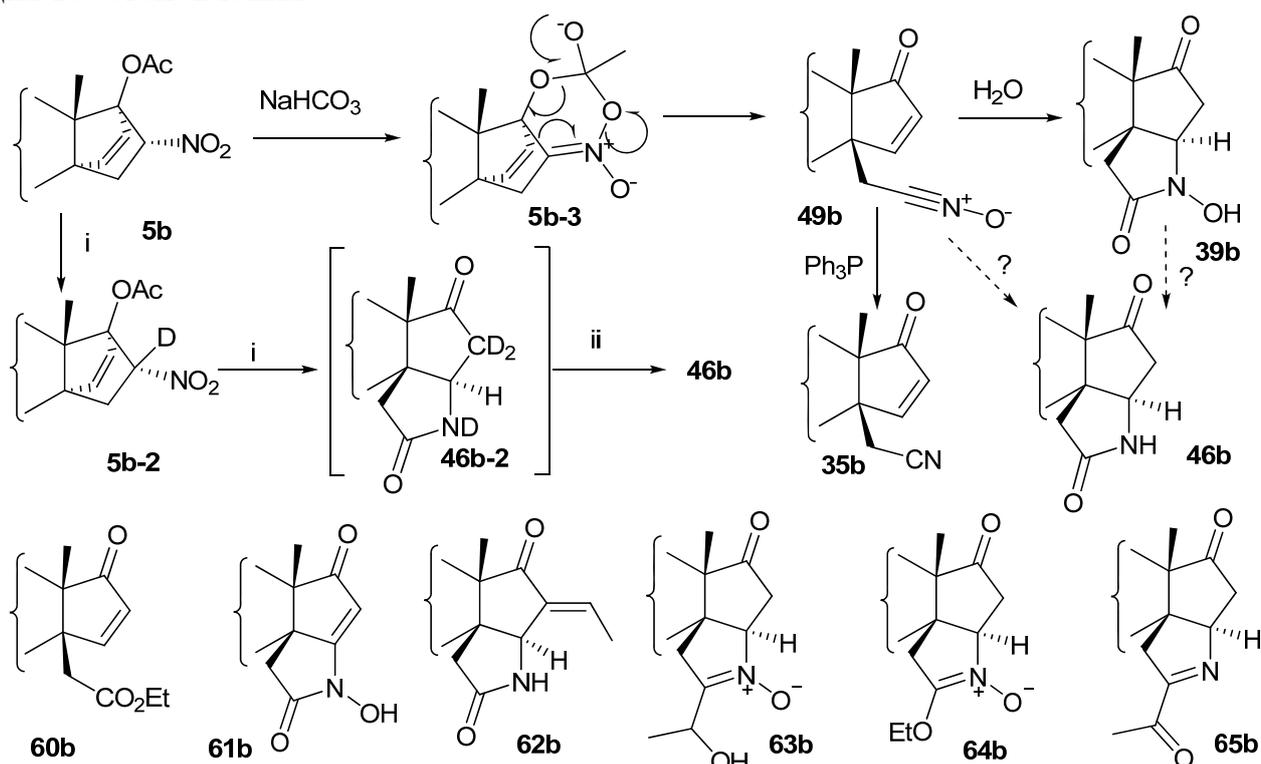
Кипячение нитрила **35c** с КОН в водном THF привело к лактаму **46a** с выходом 81%. Гидроксильная группа при C³ лактама **46a** была защищена в виде *EE*-эфира и полученный продукт восстановлен (tBuO)₃LiAlH в спирт **58**. После удаления защитной группы и хроматографической очистки, диол **56a** получен с выходом 63% (исходя из лактама **46a**). Для синтеза 17-спиртов **59**, гидрирование двойной связи в нитриле **35c** проводилось водородом, который генерировался *in situ* из HCO₂NH₄ в присутствии Pd/C. В результате гидрирования получен кетон **52c** с выходом 90%. Реакция восстановления кетона **52c** с (tBuO)₃LiAlH привела к образованию четырех соединений (**59c-1,2** и **59a-1,2**), суммарный выход - 94%. Соотношение 17 α - к 17 β -эпимерам - 1:1. Гидролиз бензоатов **59c-1,2** дал спирты **59a-1,2** с выходами 65-75%.

Цитостатическая активность стероидов **32a-1**, **41a**, **46a**, **52a**, **56a**, **59a-1**, **59a-2** исследовалась в диапазоне концентраций 1-100 мкМ в опытах *in vitro* на моделях опухолей: карцинома шейки матки М-HeLa клон 11, лейомиосаркома

матки SK-UT-1В, аденокарцинома молочной железы MCF-7, карцинома молочной железы ZR-75-1, тератокарцинома яичника РА-1, острая миелогенная лейкемия KG-1, глиобластома А-172 [28, 29]. Цитотоксичность обнаружена для аналогов эстрадиола **59a-1** (SK-UT-1В - IC₅₀ = 4,6 мкМ; М-HeLa - IC₅₀ = 15 мкМ; KG-1 - IC₅₀ = 42 мкМ), **59a-2** (SK-UT-1В IC₅₀ = 40 мкМ), **46a** (SK-UT-1В - IC₅₀=48 мкМ), **32a-1** (М-HeLa - IC₅₀=68 мкМ; SK-UT-1В - IC₅₀=35 мкМ; А-172 - IC₅₀=78 мкМ).

2.2.2 Исследование механизма фрагментации мостиковых нитростероидов

Как следует из полученных результатов, основной гипотезой механизма для большинства реакций является формирование нитрилоксида **49b** из-за расщепления C¹⁶-C¹⁷ связи в циклическом интермедиате **5b-3**. Это предположение объясняет образование таких продуктов реакции как изоксазолы **50b**, **53b**, изоксазолины **51b**, **54b**, нитрилы **35b**, **52b**, оксимы **47b**, N-гидрокси- и N-ацетоксилактамы **39b**, **38b**, но не образование лактама **46b**, для которого требуется стадия восстановления.



i: NaHCO₃, этанол-d₆, 76°C, реакция в ампуле для ЯМР; ii: SiO₂

Для получения дополнительных доказательств участия нитрилоксидов и с целью установления механизма формирования лактама **46b** [27, 31, 49], было выполнено исследование реакции сольволиза нитроаддукта **5b** методами ЯМР и масс-спектрометрии.

ЯМР использовали для наблюдения хода образования лактама **46b** из аддукта **5b**. Реакция была проведена в ампуле ЯМР. Спектры ЯМР периодически регистрировались в течение 40 ч. В результате эксперимента установлено: 1)

реакция начиналась в точке кипения этанола- d_6 ; при более низких температурах наблюдался только дейтериевый обмен; 2) трансформация стероида **5b** в его дейтероаналог **5b-2** завершилась в течение 30 мин.; 3) для превращения **5b-2** в дейтеролактамы **46b-2** в безводных условиях потребовалось более 40 ч; 4) сигналов в спектре ЯМР ^1H , подтверждающих присутствие нитрилоксида **49b** или продуктов с Δ^{15} -связью в реакционной смеси, не обнаружено. Длительное время превращения **5b** в лактамы есть результат отсутствия воды в системе, обычно сольволиз проводился в присутствии 5-10% воды. Стероид **5b-2** выделен из смеси путем кристаллизации из этанола- d_6 . Выделить соединение **46b-2** не удалось из-за обмена дейтерия на водород при хроматографии, что привело к недеитерированному лактаму **46b**.

Метод LC-SPE-NMR использован для выделения и анализа минорных продуктов реакции. Идентифицировано шесть соединений - **39b**, **46b** (основные) и **60b-63b** (минорные).

Для фиксации различий в ходе сольволиза методом хроматомасс-спектрометрии выполнено два эксперимента: эксперимент **A** был проведен в этаноле, содержащем < 5% воды (медленная трансформация в лактамы **46b**), и эксперимент **B** - в этаноле, содержащем 15% воды (быстрая конверсия). Гидроксилактамы **39b** не был обнаружен в смеси **A** после 15 минут реакции, в отличие от смеси **B**, где этот стероид присутствовал. На хроматограмме образца **A** соединение с m/z 384 привлекло наибольшее внимание. Его пик интенсивности равнялся интенсивности пика лактамы **46b** в точке, когда прореагировало 50% исходного материала. Молекулярная масса соответствует соединению **63b** (минорный компонент в ЯМР эксперименте) или α -этоксинитрону **64b** (не обнаружен в ЯМР эксперименте). Новое соединение при добавлении кислоты превращалось в лактамы **46b** и *N*-гидроксилактамы **39b**, а соединение **63b** было инертно. Только после кипячения раствора соединения **63b** в водном спирте в присутствии TsOH образовался кетон **65b**. Следовательно, стероид с m/z 384 может быть только α -этоксинитроном **64b**.

Формирование эфира **60b** и *N*-гидроксилактамы **39b** - результат нуклеофильного присоединения растворителей (этанол, вода) к нитрилоксиду. Гидролиз гидроксимовой кислоты дает эфир **60b**, а гидролиз α -этоксинитрона **64b** приводит к *N*-гидроксилактаму **64b**. Соединения **62b** и **63b** содержат фрагмент ацетальдегида в своей структуре, что указывает на EtOH как возможный восстановитель, т.к. только EtOH может быть источником ацетальдегида и только в EtOH происходит формирование лактамы (в Ac_2O образуется **38b**). Присоединение EtOH к нитрилоксиду **49b** приводит к его циклизации в α -этоксинитрон

римолекулярно, то образование лактама из нитрона **64b** протекает через интермедиат **66b**. Окисление этанола α -этоксинитроном **64b** маловероятно, т.к. реакция протекает очень медленно в безводном растворителе. Для подтверждения предположений был проведен эксперимент, где вместо EtOH использовали *i*PrOH, так как интермедиаты должны легче окисляться и быть менее стабильны из-за стерических проблем. Реакция контролировалась методом ВЭЖХ-МС, и за 7 часов нитроаддукт **5b** полностью превратился в лактам.

Полученные результаты позволяют с помощью одного общего механизма объяснить течение 3 реакций (NaHCO₃-EtOH, NaOAc-Ac₂O и SnCl₄-DCM). Первая стадия включает в себя формирование аци-формы нитрогруппы (соединение **67b**) под действием слабого основания (NaHCO₃, NaOAc) или кислоты Льюиса из аддукта **5b**. Последующая атака отрицательно заряженного атома кислорода аци-формы на карбонильную группу C¹⁷-ацетата приводит к образованию циклических интермедиатов **68b-70b**. Разложение интермедиатов **68b-70b** ведет к нитрилоксиду **49b** или его ацетильному производному **71b**. Дальнейшие превращения интермедиатов зависят от условий реакции. Реакция в EtOH в присутствии NaHCO₃ дает продукты **39b** и **46b**, но здесь нитрилоксид **49b** может взаимодействовать с Ph₃P или диполярофилом, что приводит к нитрилам и изоксазолам. Реакция в Ac₂O с NaOAc или в CH₂Cl₂ с SnCl₄ может дать только *N*-ацетоксилактамы **38b** через интермедиаты **71b-74b**.

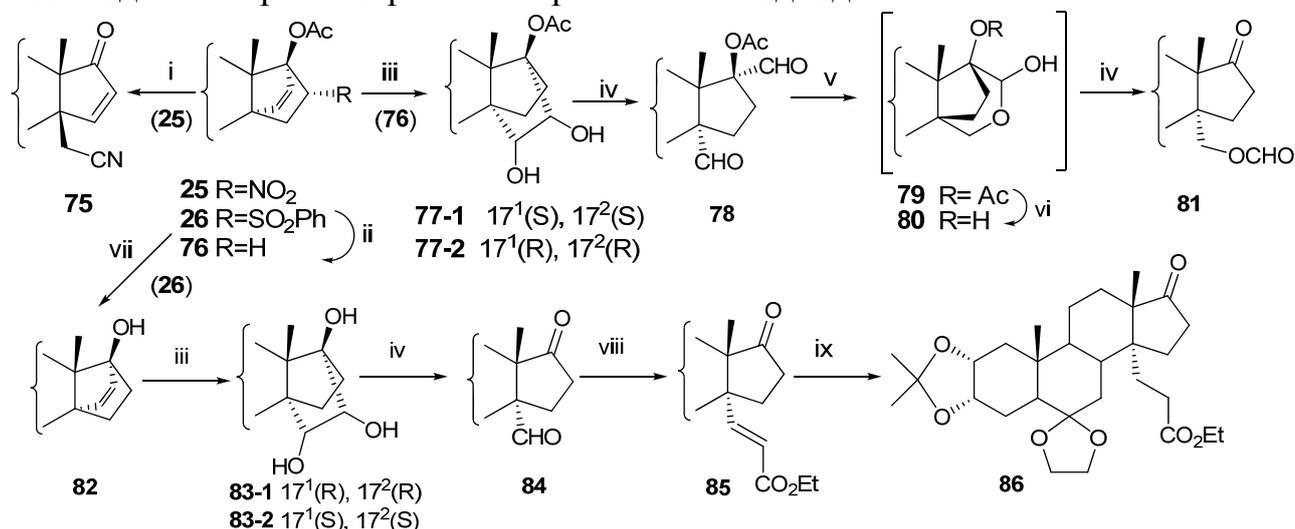
2.2.3 Синтез 14 α -производных – андростановых аналогов brassinosteroidов

Для получения модифицированных brassinosteroidов, имеющих функционализированный алкильный заместитель при C¹⁴ стероидной молекулы, был изучен подход к синтезу 14 α -замещенных андростанов, основанный на реакции Дильса-Альдера диенилацетата **24** с различными диенофилами.

Нитроаддукты **25** непригодны к трансформациям в 14 α -производные, т.к. являясь весьма реакционноспособными соединениями, дают 14 β -производные. Например, как и в эстрановой серии, восстановительное расщепление с Ph₃P в присутствии NaHCO₃ приводит к нитрилу **75**. Нитрильная группа представляет интерес для дальнейшего наращивания цепи при C¹⁴, однако cis-сочленение колец C-D, приводит к значительному искажению плоскости молекулы, и трудно ожидать сохранения специфической активности таких аналогов по сравнению с природными brassinosteroidами [23].

Аддукт **26** оказался более удобен для синтеза 14 α -функционализированных соединений. Фенилсульфонильную группу в стероиде **26** удалили под действием Na-Hg. В результате реакции получен стероид **76** с выходом 88% [26, 48]. При действии эквивалентных количеств OsO₄ на олефин **76** образовывались диолы **77**, которые окислили в диальдегид **78**. Восстановление диальдегида **78** с NaBH₄ дало полуацетали **79**, при их гидролизе получили эпимерную смесь дио-

лов **80**. Соединения **79-80** не разделялись, а сразу после получения использовались в следующей стадии. Расщепление С-С связи диольного фрагмента стероидов **80** привело к кетоэфиру **81** с выходом 46% исходя из диальдегида **78**. Кетон **81** является вполне приемлемым субстратом, на основе которого можно формировать С¹⁷-боковую цепь брассиностероидов. Однако сравнительно низкий выход и достаточно лабильная формильная защитная группа вызвали необходимость рассмотреть альтернативный подход.



i: Ph₃P, NaHCO₃, EtOH, H₂O, Δ; ii: Na/Hg (6%), Na₂HPO₄, KH₂PO₄, THF, MeOH; iii: OsO₄, Py; iv: NaIO₄, EtOH, H₂O; v: NaBH₄, EtOH; vi: KOH, MeOH; vii: Na/Hg (6%), Na₂HPO₄, THF, MeOH; viii: NaH (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, PhH; ix: Pd/C, H₂, MeOH.

Такой подход основан на использовании спирта **82**, который получен из аддукта **26** с выходом 80%. Дигидроксилирование спирта **82** привело к смеси триолов **83-1** и **83-2**. Здесь, как и в случае олефина **76**, наилучшие результаты, были получены при использовании эквимольных количеств OsO₄ (91% выход, соотношение **83-1:83-2**=1:2). Триолы без разделения использовали в реакции расщепления с NaIO₄. Расщепление смеси триолов до стероида **84** протекало неоднозначно – наилучший выход составил 65%.

Олефинирование альдегида **84** дало стероид **85** с 70% выходом. В результате гидрирования двойной связи в соединении **85** образовался стероид **86**, дальнейшие трансформации которого предусматривают формирование С¹⁷-боковой цепи известными методами для получения аналогов брассиностероидов, несущих С¹⁴-заместитель.

2.3 15-Замещенные стероиды и их трансформации

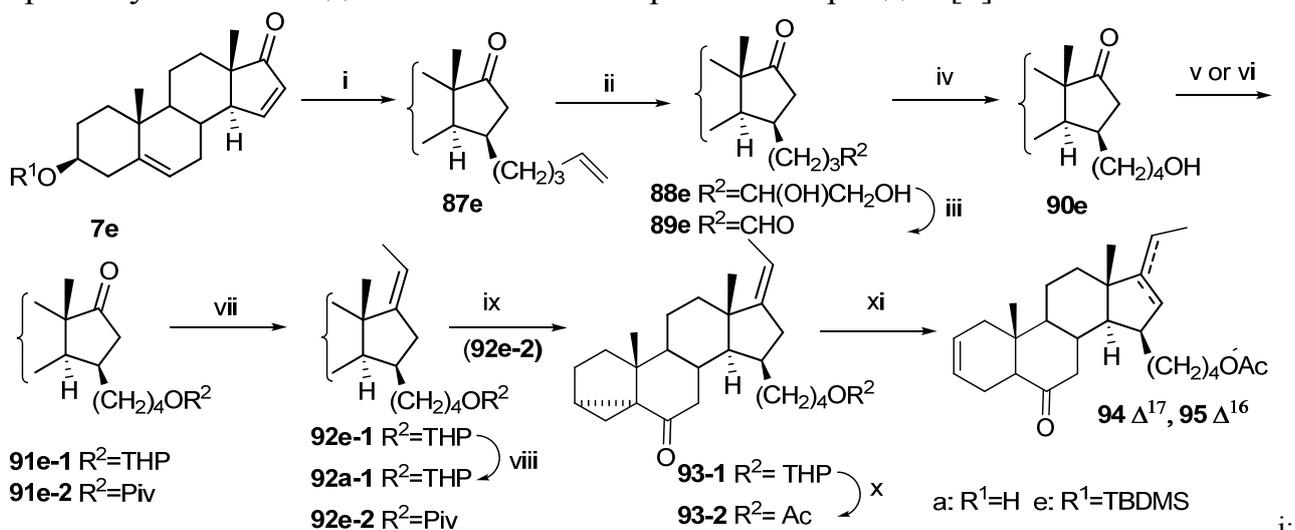
2.3.1 Синтез 15-замещенных стероидов ряда андростана

Для получения аналогов брассиностероидов с заместителем при С¹⁵ на первом этапе были выполнены исследования на модельных соединениях с целью выбора наиболее оптимального метода [9, 15, 41, 44].

Введение 15β-цепи осуществлялось путем присоединения к ненасыщенному кетону **7e** реактива Гриньяра. В результате реакции получен стероид **87** (95%) с 15β-конфигурацией заместителя. Дигидроксилирование **87** системой

OsO₄-NMO привело к диолу **88e**, расщепление диола NaIO₄ позволило получить альдегид **89e** (88%). Селективное восстановление стероида **89e** (tBuO)₃LiAlH дало спирт **90e** (97%). Для изучения дальнейших трансформаций, требующих защиты гидроксильной группы, были синтезированы его производные – тетрагидропиранильный и пивалоиловый эфиры **91e-1** и **91e-2**.

Выход к производным прегнана осуществлен исходя из кетонов **91e-1** и **91e-2** с использованием реакции Виттига. Кипячение илида и 17-кетона **91e-1** в бензоле привело к соединению **92e-1** с выходом 90%. На примере 15β-замещенного олефина **92e-1** осуществлена попытка трансформаций в циклической части стероидной молекулы с целью получения Δ²-6-кетонов – промежуточных соединений в синтезе brassinosteroidов [9].

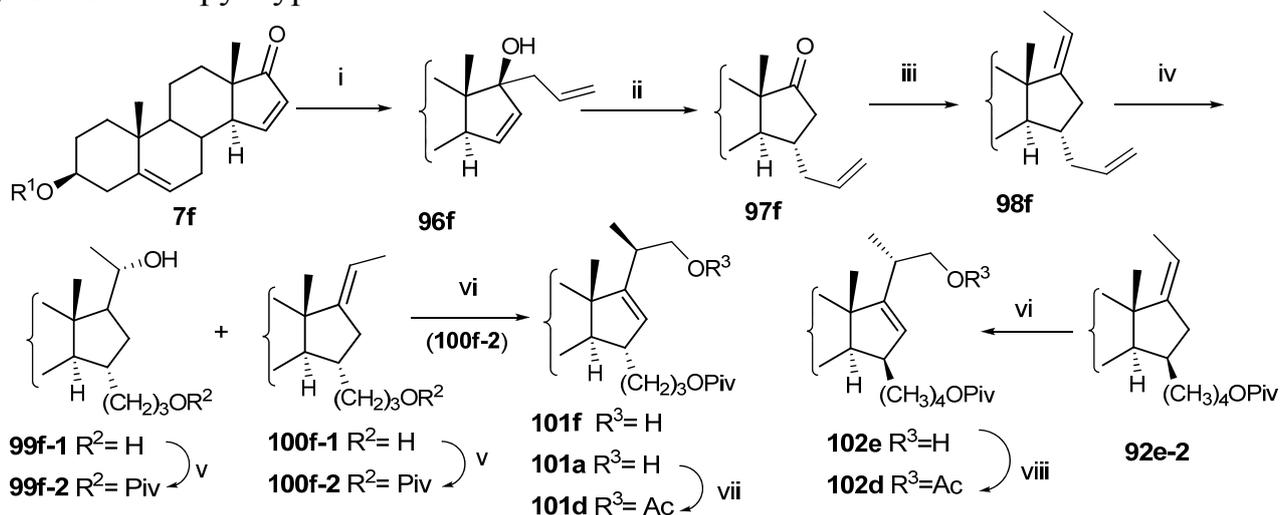


i: 5-бромопентен, Mg, CuBrDMS, TMSCl, HMPA, THF; ii: OsO₄, NMO, tBuOH; iii: NaIO₄, EtOH, H₂O; iv: (tBuO)₃LiAlH, THF; v: DHP, PPTS, THF; vi: Piv₂O, DMAP, Py; vii: Ph₃PEtBr, tBuOK, PhH, Δ; viii: TBAF, THF; ix: 1) TsCl, DMAP, Py, 2) AcOK, Me₂CO, H₂O, Δ, 3) AcOK, PCC, DCM; x: 1) TsOH, MeOH, H₂O, 2) Ac₂O, DMAP, Py; xi: PyHBr, DMF, Δ.

Снятие TBDMS-защиты, тозилрование, изо-стероидная перегруппировка, окисление 3α,5-циклоспирта и замена защитной группы заместителя при C¹⁵ протекали без осложнений и с высокими выходами. Однако, перегруппировка 3α,5-циклокетона **93-2** в Δ²-производное под действием PyHBr в DMF сопровождалась изомеризацией центра C²⁰ или смещением Δ¹⁷-связи в цикл, давая неразделяемую смесь изомеров **94** и **95** в соотношении 1:1.

Превращение ненасыщенного кетона **7f** в стероид с 15α-заместителем **97f** производилось в две стадии [15]. Для этой цели диенон **7f** подвергли действию церий-органического реагента, что привело с почти количественным выходом к аллильному спирту **96f**. Спирт **96f** в условиях анионной перегруппировки Коупа был превращен в кетон **97f** с выходом 56%. Реакция Виттига с кетоном **97f** привела к триену **98f**. При гидроксировании олефина **98f** образовалось два продукта: диол **99f-1** и 17E-олефин **100f-1** в равном соотношении. С целью подтверждения конфигурации двойной связи при C¹⁷ в соединении **100f-1**, выполнена еновая реакция стероида **100f-2** с параформом. Для 17-прегненов та-

кой процесс протекает стереоселективно: 17*Z*-прегнены приводят к 20β-производным, а 17*E*-прегнены - к 20α-производным. В результате реакции получены спирты **101f** и **101a** (суммарно 64%). Параллельно была проведена аналогичная еновая реакция с 17*Z*-прегненом **92e-2**, имеющим 15β-заместитель, которая привела к гомоаллильному спирту **102e** с выходом 51%. Из продуктов еновой реакции **101a** и **102e** были получены и их диацетаты **101d** и **102d** для уточнения структуры.



a: R¹=H d: R¹=Ac e: R¹=TBDMS f: R¹=THP

i: аллилмагний бромид, CeCl₃, THF; ii: KN, дибензо-18-краун-6, THF; iii: Ph₃PtBr, tBuOK, PhH, Δ; iv: 1) BH₃-DMS, THF, 2) H₂O₂, NaOH, H₂O, THF; v: Piv₂O, DMAP, Py; vi: (CH₂O)_n, Et₂AlCl, DCM; vii: Ac₂O, Py, DCM; viii: 1) Bu₄NF, THF, 2) Ac₂O, Py.

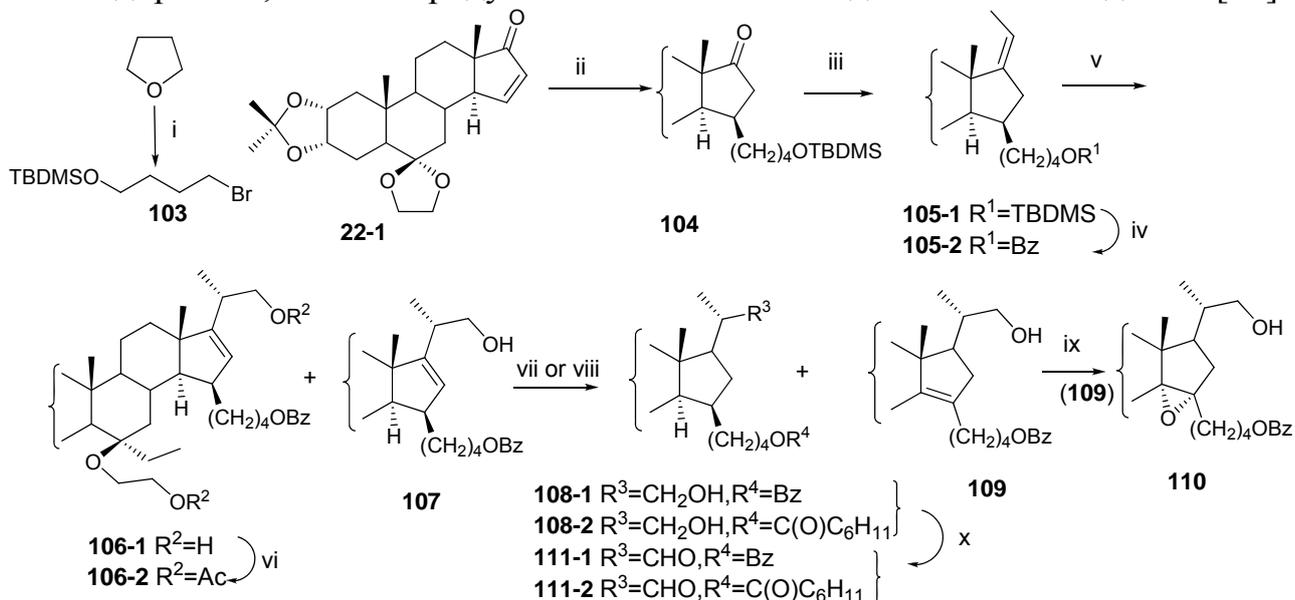
2.3.2 Синтез 15β-аналогов кастастерона и их биологическая активность

Изложенный выше путь, основанный на введении заместителя в положение C¹⁵ ненасыщенного кетона с дальнейшей модификацией колец А и В, имеет существенные ограничения из-за неустойчивости прегн-17-еновой структуры во время модификации циклов и конкурентных реакций. Для синтеза аналогов кастастерона выбран другой путь синтеза, при котором циклическая часть формируется на первых стадиях [21].

Сопряженное присоединение реактива Гриньяра к енону **22-1** дало аддукт **104** (99%). Олефинирование по Виттигу кетона **104** привело к 17*Z*-прегнену **105-1** (90%). Заменой защитной группы, неустойчивой в условиях еновой реакции, получен бензоат **105-2**, еновая реакция которого с параформом дала спирт **107** и побочный продукт, структура которого установлена ЯМР-анализом его ацетата **106-2**. Причина образования соединения **106-1** – следы воды в реакционной смеси. Тщательное обезвоживание всех субстратов обеспечило выход стероида **107** в 73%.

Для восстановления Δ¹⁶-связи применен катализатор Адамса, что позволило получить соединение **108-2** (86%). Масштабирование синтеза (более 0,2 ммоль) приводило к неполному восстановлению ароматического цикла, давая смесь соединений **108-1** и **108-2**, причем содержание **108-1** варьировалось от

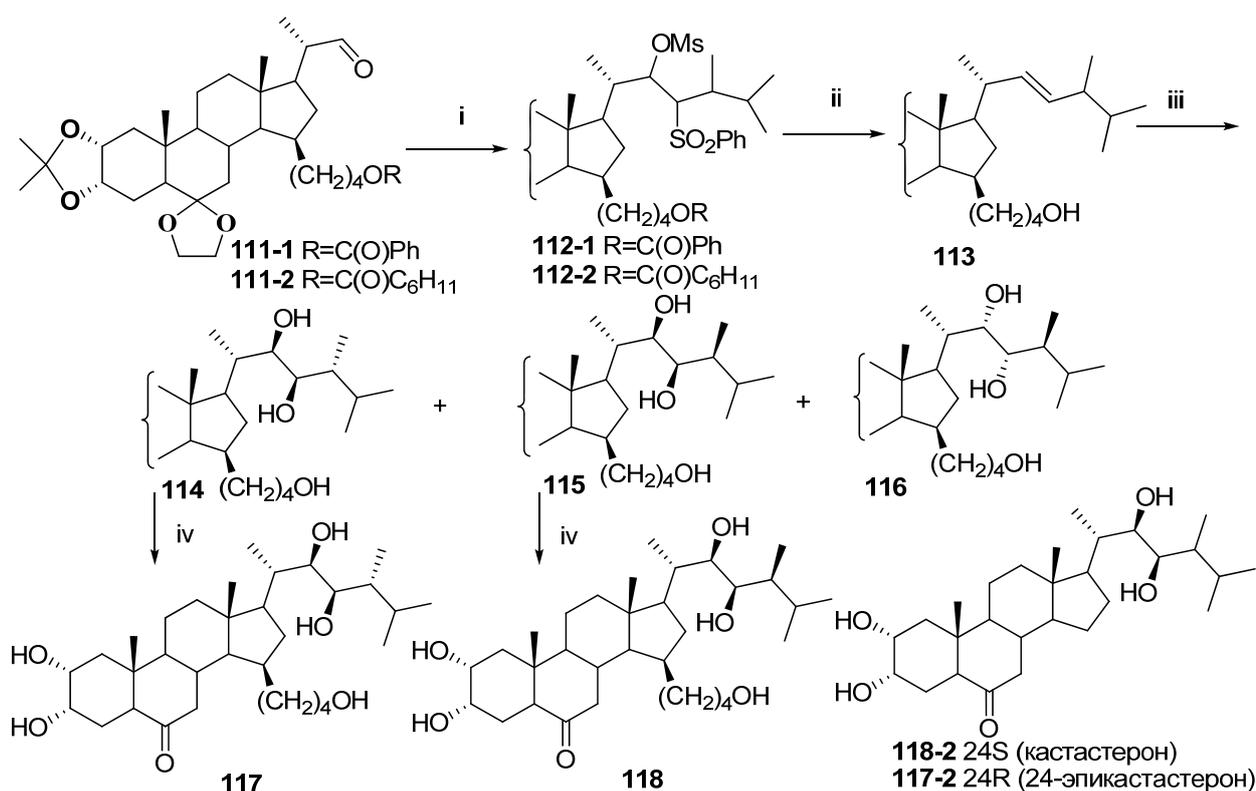
20% до 40%. При гидрировании соединения **107** над Pd/C образовывалась смесь спирта **108-1** и олефина **109** в соотношении 1:1. С целью изменения соотношения продуктов в пользу спирта **108-1**, применили гидрирование в системе Pd/C-HCO₂NH₄. ЯМР-анализ реакционной смеси показал присутствие спирта **108-1** и Δ¹⁴-производного **109** в отношении 2,7:1. Суммарный выход продуктов составил 80-95%. Хроматографически неделимая смесь соединений **108-1** и **109** была эпоксицирована, и затем продукт **108-1** был легко отделен от эпоксида **110** [24].



i: 1) HBr, 2) TBDMSCl, Et₃N, DCM; ii: 1) **103**, Mg, CuBr, Me₂S, HMPA, TMSCl, THF, 2) K₂CO₃, MeOH; iii: Ph₃PEtBr, t-BuOK, PhH, Δ; iv: 1) Bu₄NF, THF, 2) BzCl, Py, DCM; v: (CH₂)_n, Et₂AlCl, DCM; vi: Ac₂O, Py; vii: Pd/C, HCO₂NH₄, MeOH; viii: H₂, PtO₂ EtOH; ix: магния монопероксифталат, DCM; x: перидинан Десса-Мартина, DCM.

Для дальнейших превращений практичным оказалось использование катализатора Адамса, так как на последующих стадиях синтеза защитная группа в заместителе при C¹⁵ удаляется [25, 33]. Смесь спиртов **108** была окислена в альдегиды **111-1** и **111-2** с суммарным выходом 82%. Присоединение рацемического сульфена к смеси альдегидов **111** и формирование двойной связи выполнено без разделения интермедиатов. Таким образом, в результате трехстадийного синтеза из альдегидов **111-1** и **111-2** получена смесь эпимерных по C²⁴ олефинов **113** с выходом 56%.

Каталитическое дигидроксилирование по Шарплессу стероидов **113** привело к образованию триолов **114-116** в соотношении **114:115:116**=4:2,5:1 с суммарным выходом 75%. Триолы были разделены, гидролиз защитных групп в соединениях **114** и **115** под действием TsOH позволил выделить аналоги кастастерона **118** и 24-эпикастастерона **117**. Оба синтезированных аналога **117** и **118** исследовались на трех культурах в ряде биотестов на проявление ростостимулирующей активности в сравнении с природными brassinosterоидами - кастастероном и 24-эпикастастероном.



i: 1) LDA, (2,3-диметилбутил)фенилсульфон, THF, 2) MsCl, DMAP, Py; ii: Na/Hg, Na₂HPO₄, MeOH, THF; iii: OsO₄, (DHQD)₂AQN, K₃[Fe(CN)₆], K₂CO₃, MeSO₂NH₂, tBuOH, H₂O; iv: TsOH, THF, H₂O.

При культивировании проростков салата (*Latuca sativa* L.) соединения **117** и **118** оказывали влияние на рост гипокотилей и корней интактных проростков, сравнимое с величиной для природных соединений. В тесте на энергию прорастания с кресс-салатом (*Lepidium sativum*), при концентрации 0,00001 мг/л значительно повысилась энергия прорастания кресс-салата, аналог 24-эпикастастерона **117** показал результат, превосходящий процент взошедших семян для эпикастастерона **117-2** и кастастерона **118-2**. В тесте по удлинению сегментов coleoptилей пшеницы стимуляция аналогами **117** и **118** была ниже по сравнению с кастастероном на 25%, но близка к действию эпикастастерона.

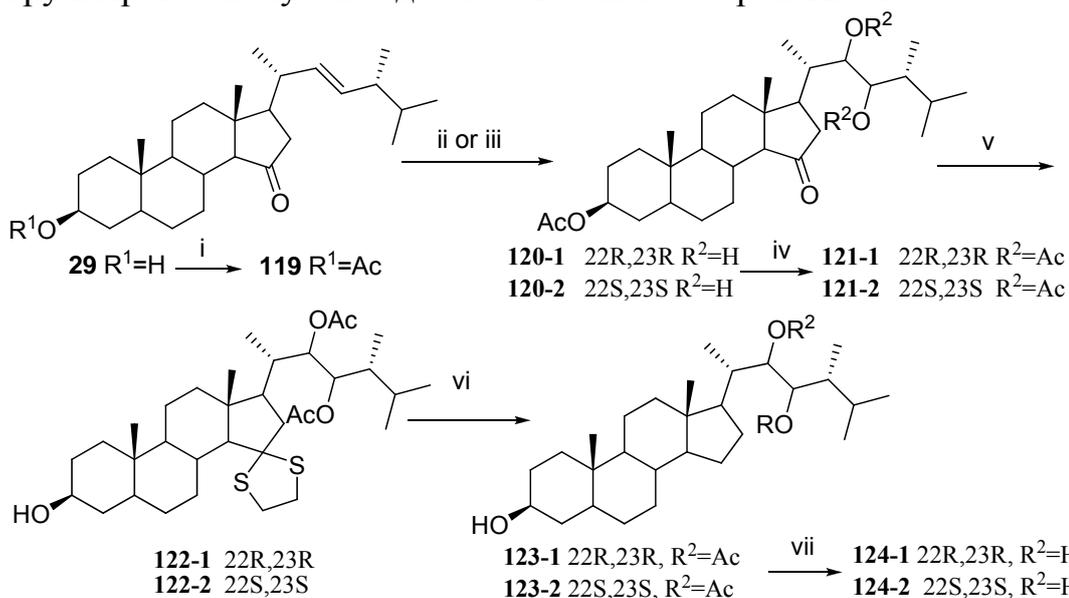
На основании полученных данных биотестов, можно заключить, что введение заместителя в положение C¹⁵ молекул brassinостероидов не оказало отрицательного воздействия на фитогормональную активность. Соединения типа **117** и **118** могут рассматриваться в качестве перспективных гаптенных для иммунохимического анализа brassinостероидов и основы биохимических зондов для изучения механизма их действия [25].

2.3.3 Синтез 6-деоксо-24-эпикастастерона и зимостерина

Среди выделенных к настоящему времени из природных источников brassinостероидов более десяти принадлежат к группе 6-дезоксопроизводных, которые в ряде случаев проявляют заметную активность. Для изучения механизма действия, путей биосинтеза, метаболизма потребовалась разработка методов синтеза таких соединений. В качестве исходного соединения для получения 6-деоксо-24-эпикастастерона использовали ацетат **119**. Дигидрокси-

лирование в разных условиях привело к диолам **120**, которые разделены после ацетилирования. Наиболее селективным способом дигидроксилирования оказался каталитический метод с применением K_2OsO_4 , что дало 22R,23R-диол **120-1** с выходом 45% при 59%-ной конверсии.

Дальнейшие трансформации проведены на триацетатах **121-1** и **121-2**. Триацетоксикетон **121-1** был превращен в этилентиокеталь **122-1**. В условиях реакции отмечено избирательное удаление ацетатной защитной группы в положении C³. Десульфуризация этилентиокетала **122-1** проводилась в присутствии никеля Ренея и дала 15-дезоксопродукт **123-1**. После снятия защитных группировок получен 6-дезоксо-24-эпитеастерон **124-1**.



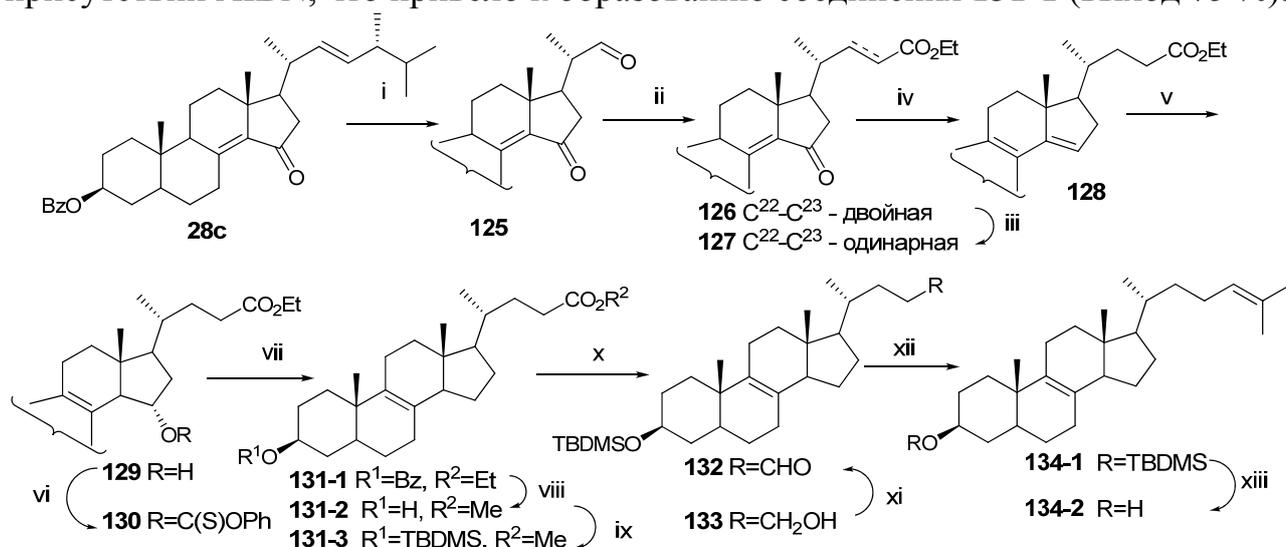
i: Ac_2O , Et_3N , DMAP, DCM; ii: OsO_4 , Py; iii: $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$, 10,11-дигидрохинидина *n*-хлоробензоат, $K_3[Fe(CN)_6]$, K_2CO_3 , $MeSO_2NH_2$; iv: Ac_2O , DMAP, Py; v: $(CH_2SH)_2$, BF_3Et_2O , MeOH, $CHCl_3$, Δ ; vi: Ra/Ni, MeOH, Δ ; vii: KOH, MeOH, DCM.

Применение аналогичной схемы к 3,22,23-триацетокси-15-кетону **121-2** позволило получить 22S,23S-диастереомер **124-2** [11, 43].

Зимостерин **134-2** – интермедиат в биосинтезе холестерина и эргостерина из ланостерина. В данной работе предлагается модифицированный синтез зимостерина из стероида **28с**. Основным инструментом для частичного формирования боковой цепи зимостерина выбрана реакция Хорнера-Уодсворта-Эммонса с альдегидом **125**. Реакция аниона триэтилфосфоацетата с альдегидом **125** протекала с высоким выходом (91%), давая эфир **126**, гидрирование которого над никелем Ренея привело к соединению **127** (94%).

С целью формирования $\Delta^{8(9)}$ -связи енон **127** был превращен в диен **128**. Трансформация осуществлена через восстановление енольного эфира, полученного при реакции соединения **127** с Tf_2O . Диен **128** получен с выходом 88%. Гидроборирование соединения **128** с дальнейшей обработкой окисью триэтиламина дало спирт **129** с выходом 48%, наряду с выделением из реакционной смеси исходного диена (89% конверсии). Для проведения деоксигенирования

спирт **129** превращен в ксантогенат **130**, а последний восстановлен с Bu_3SnH в присутствии AIBN, что привело к образованию соединения **131-1** (выход 75 %).



i: 1) O_3 , судан III, DCM, 2) Me_2S ; ii: $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF; iii: Ra/Ni, H_2 , EtOH; iv: 1) Tf_2O , 2,6-ди-*tert*-бутил-4-метилпиридин, DCM; 2) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ph_3P , Bu_3N , HCO_2H , DMF; v: 1) $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$, THF, 2) Et_3N , H_2O_2 , H_2O , THF; vi: PhOCSCl , DMAP, DCM; vii: Bu_3SnH , AIBN, PhMe; viii: KOH, MeOH, THF; ix: TBDMSCl, имидазол, DMF; x: DIBALH, PhMe, -78°C ; xi: $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , DCM; xii: BuLi, $\text{Ph}_3\text{P}i\text{PrI}$, THF; xiii: TBAF, THF.

Для завершения синтеза зимостерина необходимо введение изопренильной группировки. Гидролиз защитной группы и переэтерификация дали спирт **131-2** (86%), который превращен в эфир **131-3**. Восстановление эфира **131-3** привело к двум продуктам: альдегиду **132** (87%) и спирту **133** (10%). Спирт **133** окислили по Сверну в альдегид с выходом 67%, что позволило повысить суммарный выход соединения **132**.

Альдегид **132** легко вступал в реакцию Виттига с соответствующим илидом, давая диен **134-1**. Гидролиз защитной группы при C^3 с TBAF привел к спирту **134-2**, совпадающему по всем физико-химическим характеристикам с природным зимостерином [8, 22, 40].

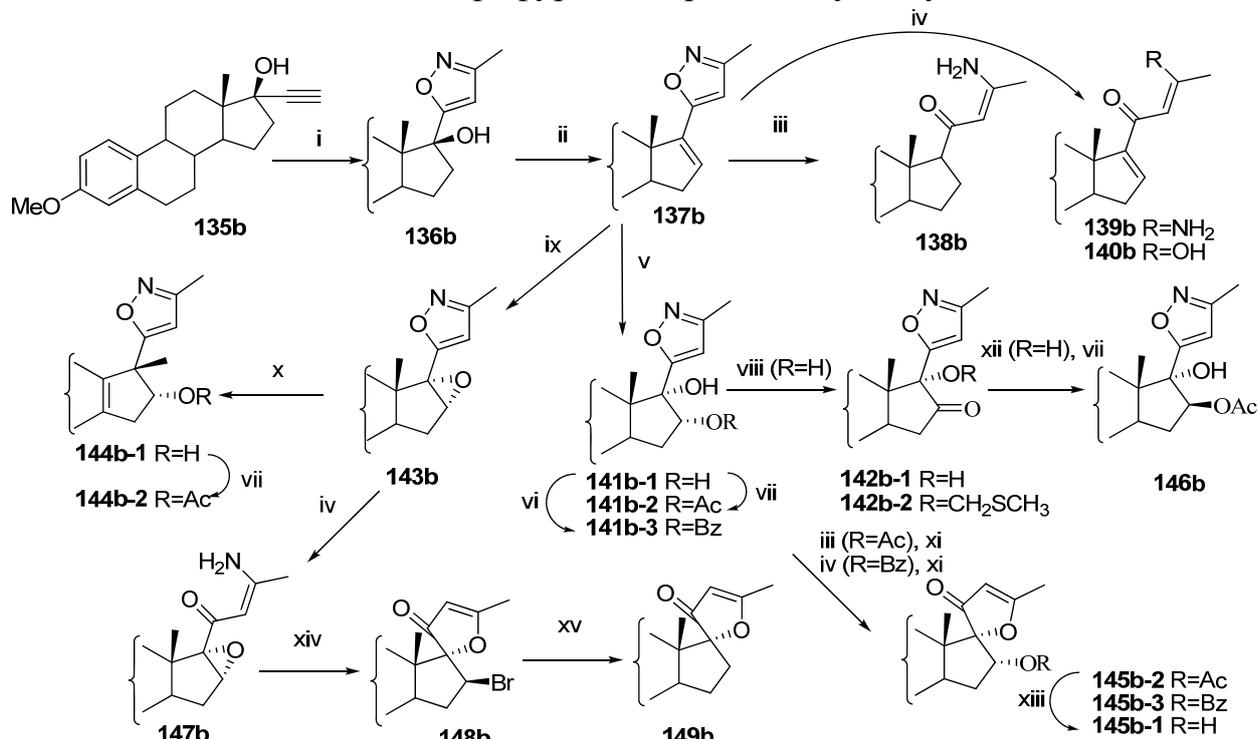
2.4 Модификация кольца по C^{17} . Формирование гетероциклических производных

2.4.1 Производные эстрона с изоксазольным циклом при C^{17} и 17-спирофураноны

К моменту выполнения исследования было известно только несколько примеров синтеза 17 β -изоксазолилстероидов и 17R-спирофуранонов. Впоследствии, было показано, что такого рода соединения являются ингибиторами ряда ключевых ферментов, проявляют антипролиферативные свойства.

Для формирования 17 β -изоксазолов и спирофуранонов, 17 β -гидроксиизоксазол **136b**, полученный циклоприсоединением нитрилоксида к местранолу **135b**, дегидратирован под действием SOCl_2 , в алкен **137b** (84%). Расщепление изоксазольного цикла осуществлено восстановлением с боридом никеля, одновременно с насыщением Δ^{16} -связи, что привело к енаминкетону **138b**. Чтобы

избежать восстановления двойной связи, для расщепления гетероцикла был применен $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Реакция изоксазола **137b** с $\text{Mo}(\text{CO})_6$ дала смесь енаминокетона **139b** и diketона **140b** с хорошим выходом. Попытки циклизации соединений **139b** и **140b** в спирофуран не привели к успеху.



i: $\text{MeCH}=\text{NOH}$, NCS , Et_3N , CHCl_3 ; ii: SOCl_2 , Py , THF ; iii: NiCl_2 , NaBH_4 , THF , MeOH ; iv: $\text{Mo}(\text{CO})_6$, MeCN , H_2O , Δ ; v: OsO_4 , NMO , Me_2CO , H_2O ; vi: BzCl , DMAP , DCM ; vii: Ac_2O , Py ; viii: $(\text{COCl})_2$, DMSO , Et_3N , THF ; ix: MCPBA , NaHCO_3 , DCM ; x: HClO_4 , H_2O , THF ; xi: 37% aq. HCl , THF ; xii: $(\text{tBuO})_3\text{LiAlH}$, THF ; xiii: KOH , MeOH ; xiv: 48% aq. HBr , THF ; xv: Bu_3SnH , AIBN , PhH , Δ .

Такой результат заставил сформировать хиральный центр при C^{17} до момента раскрытия гетероцикла. Были исследованы два подхода: через дигидроксилирование или эпоксирирование двойной связи. В результате реакций с олефином **137** выделены диол **141b-1** (82%) и эпоксид **143b** (57%). Раскрытие эпоксидного кольца соединения **143b** с HClO_4 привело к продукту перегруппировки **144b-1** с выходом 64%. Для детального анализа структуры спирт **144b-1** был превращен в ацетат **144b-2**.

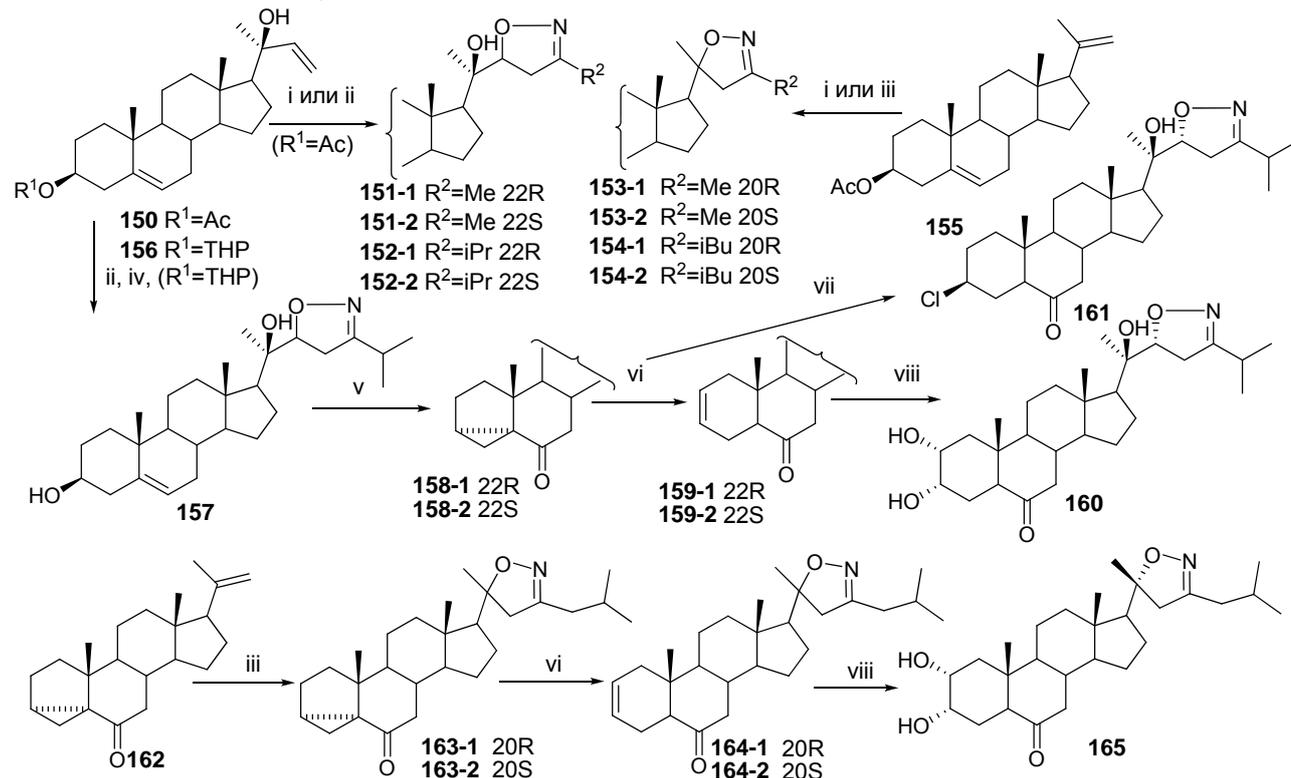
Гидроксильная группа при C^{16} в диоле **141b-1** защищена в виде эфиров **141b-2** или **141b-3** для предотвращения циклизации в C^{16} . С целью синтеза 16 β -эпимера диола **141b-1**, получили кетон **142b-1** (63%) окислением по Сверну, наряду с сульфидом **142b-2**. Кетон **142b-1** был селективно восстановлен в 16 β -спирт, который после ацетилирования выделен как ацетат **146b**.

В кислых условиях эпоксид **143b** претерпевал перегруппировку со смещением метильной группы, поэтому оксирановый цикл раскрыли после расщепления изоксазольного кольца с $\text{Mo}(\text{CO})_6$. Под действием HBr соединение **147b** превратилось без перегруппировки в бромофуранон **148b** (90%). Дебромирование бромофуранона **148b** выполнено с Bu_3SnH .

16-Замещенные спирофураноны **145b-2** и **145b-3** получены из изоксазолов **141b-2** и **141b-3**. Расщепление изоксазола **141b-2** осуществлялось с боридом никеля и, после циклизации, фуранон **145b-2** выделен с выходом 70%. Из бензоата **141b-3**, при использовании $\text{Mo}(\text{CO})_6$, фуранон **145b-3** был получен с 91% выходом после циклизации. Циклизация енаминокетонов была выполнена под действием HCl в этаноле. Гидролиз ацетатной группы в фураноне **145b-2** дал спирт **145b-1** с 67% выходом [7, 37].

2.4.2 Изоксазолиновые аналоги брассиностероидов и их биологическая активность

В лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии разработаны разнообразные подходы к синтезу брассиностероидов и их аналогов. Среди возможных путей синтеза брассиностероидов и, в частности, формирования их боковой цепи рассматривался вариант, предполагавший формирование C^{17} - и C^{20} -изоксазолинилстероидов в качестве интермедиатов. Кроме задач формирования боковой цепи представлялось интересным исследовать ростостимулирующие свойства аналогов брассиностероидов с изоксазолиновым циклом.



i: $\text{MeCH}=\text{NOH}$ NCS, Et_3N , Py, CHCl_3 ; ii: $\text{iPrCH}=\text{NOH}$, NCS, Et_3N , Py, CHCl_3 ; iii: $\text{iBuCH}=\text{NOH}$, NCS, Et_3N , Py, CHCl_3 ; iv: HCl , THF, H_2O ; v: 1) TsCl , Py, 2) AcOK , Me_2CO , H_2O , Δ , 3) CrO_3 , H_2SO_4 , Me_2CO ; vi: PyHBr , DMF, Δ ; vii: HCl , H_2O , AcOH ; viii: OsO_4 , NMO, Me_2CO , H_2O .

Введение изоксазолинового цикла осуществлялось путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к стероидным олефинам. В качестве диполярофилов были взяты стероидные олефины с различной степенью замещения у двойной связи: соединения **150** и **155**. Присоединение нитрилоксидов к аллильному спирту **150** протекало с высокой степенью селективности (влияние

гидроксильной группы). Изоксазолины **152-1** и **152-2** получены в соотношении 7:1 с суммарным выходом 75%. Изоксазолины **151-1** и **151-2** выделены с выходом 70% и соотношением 6:1 в пользу стероида **151-1** [1, 6, 34]. Присоединение нитрилоксидов к олефину **155** протекало менее селективно, преимущественно образовывались продукты **153-1** и **154-1**. Соотношение изомеров составило 2,3-2,9:1 в пользу 20R-эпимеров [2]. Полученные соединения показали себя удобными синтетическими предшественниками при построении боковых цепей ряда природных полиоксистероидов, в том числе и брассиностероидов.

Синтез аналогов 24-норкастастерона с изоксазолиновым фрагментом осуществлен исходя из олефинов **156** и **162** [4]. Последовательность реакций, включавших получение эпимерных изоксазолинов **157** и частичная функционализация циклов А и В, была проведена без выделения промежуточных соединений. Циклоприсоединение к олефину **156** и гидролиз ТНР-защиты в аддукте дали спирт **157**. Тозилирование спирта **157**, изостероидная перегруппировка и окисление промежуточного циклоспирта привели к образованию кетонов **158-1** и **158-2**.

Раскрытие трехчленного цикла в кетоне **158-1** под действием HCl привело к стероиду **161** (83%). Δ^2 -Производное **159-1** было получено дегидрогалогенированием стероида **161**. Альтернативно Δ^2 -6-кетоны **159-1** и **159-2** синтезировали путем перегруппировки циклокетонов **158-1** и **158-2** под действием гидробромида пиридина. Цис-дигидроксилирование Δ^2 -связи было выполнено с 22R-эпимером **159-1** и привело к 2 α ,3 α -диолю **160** с выходом 96%.

Для получения 17-изоксазолиниланалогов использовали олефин **162**, который в результате реакции дал два эпимера по положению C²⁰ с преобладанием 20R-изомера (соотношение 2,5:1). Дальнейшие превращения были проведены на 20R-изомере **163-1**. Трансформация циклокетона **163-1** под действием RuHBr₂ дало еноны **164**, а дигидроксилирование основного эпимера **164-1** привело к аналогу 24-норкастастерона **165**.

Изоксазолинилстероиды **158-1**, **160**, **161**, **163-1**, **163-2** и **165** были протестированы на их способность стимулировать рост растений [3]. В биотесте на гипокотильях салата наблюдали изменение длины гипокотилия и длины корня растения в зависимости от структуры синтезированных соединений и их дозы. Исследования проводили в лабораторных условиях на растениях салата сорта Каменная головка. Аппликация соединений **160**, **165** не влияла на длину гипокотилия, но становилось заметным их действие на длину корней растения. Эффект увеличивался при снижении концентрации (0,001 ppm и ниже, удлинение 17-30%). При аппликации соединения **161** заметно увеличивался рост гипокотилия и длина корней только при концентрации 0,001 ppm (11-23%).

В биотесте на проростках фасоли наблюдали изменение длины 2-го междоузлия и общей длины растения. В опытах использовали фасоль

обыкновенную. Стероиды **163-1** и **163-2** проявили наибольшую из изученных стероидных соединений ростостимулирующую активность. Лучшие результаты получены в тесте по увеличению длины 2-го междоузлия и в более высоких концентрациях (0,1 ppm, 20-55%), при этом активность этих соединений близка, различия между эпимерами проявлялись лишь при изменении концентраций.

2.5 Реакция Мукайямы-Михаэля в полном синтезе стероидов

Применение последовательного присоединения по Михаэлю или реакции Мукайямы в домино-реакциях хорошо известно. Представлялось интересным применить оба метода для получения энантимерно чистых продуктов, в частности при синтезе замещенных производных эстрона. В качестве источника хиральности был выбран карвон – природный терпен, оба энантиомера которого легкодоступны. Для оценки и подбора условий (акцепторов, катализаторов) реализации подхода в полном синтезе стероидов, на первом этапе выполнен синтез кадианов - бициклических сесквитерпенов, выделенных из *Helichrysum petiolare* (ЮАР) и *Senecio tomentosus* (Мексика) [5].

2.5.1 Синтез кадианов из *S. tomentosus* и *H. Petiolare*

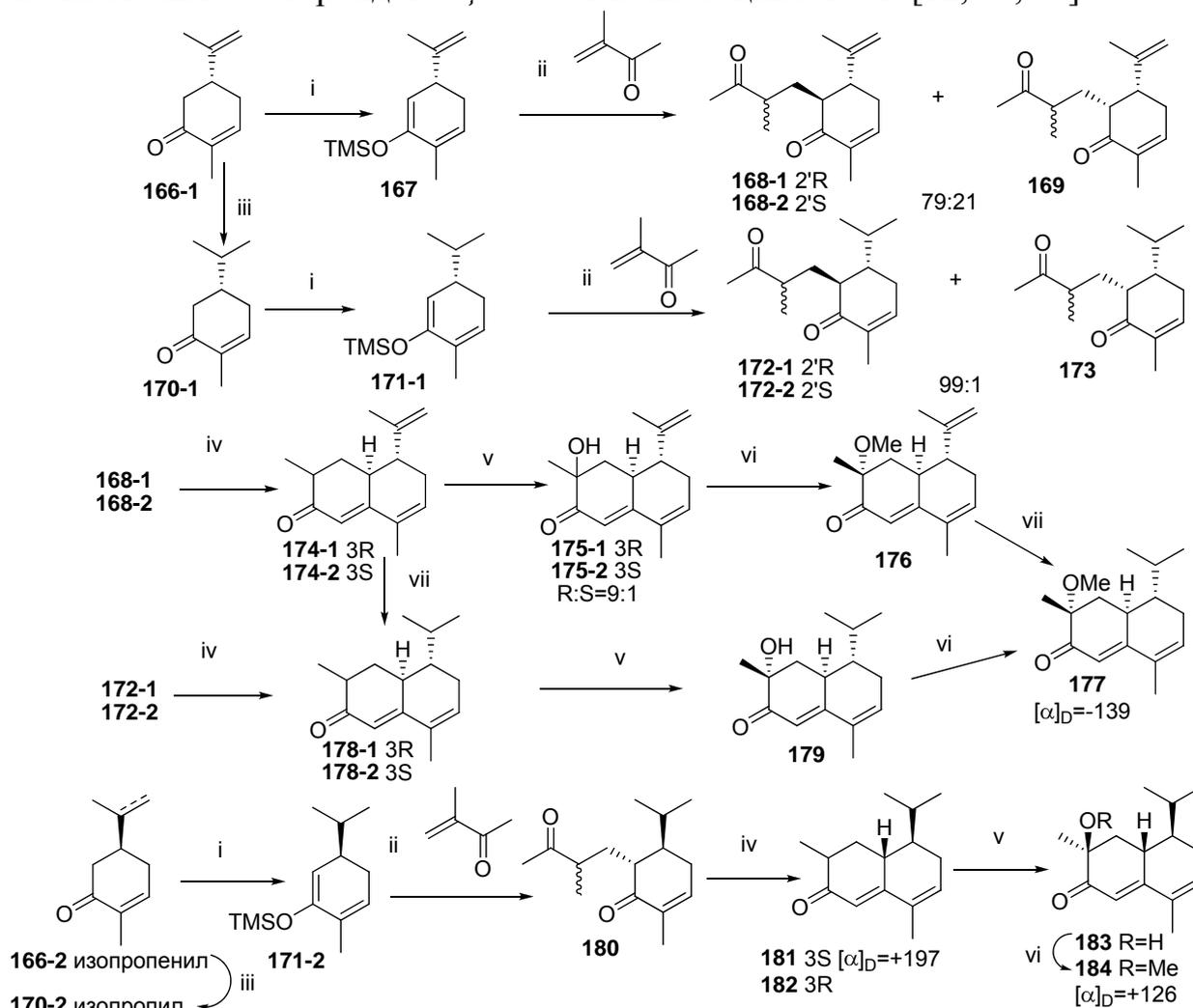
Реакция Мукайяма-Михаэля SEE R-(-)-карвона **167** протекала с хорошей стереоселективностью и становилась практически полностью стереоселективной с SEE **171-1**. Циклизация дикетонов **168** по Робинсону дала ненасыщенные бициклические кетоны **174** с выходом 70%, исходя из карвона. Кетон **174-1** получался как единственный продукт, когда использовали избыток основания (время реакции 3-5 мин). Экзоциклическая двойная связь в **174-1** селективно восстанавливалась над катализатором Уилкинсона (кетон **178-1**).

Превращение кетонов **174** в 4-метокси-1,9-кадинадиен-3-он **177** осуществлено путем эпоксидирования SEE кетонов **174**, обработкой образовавшегося продукта TBAF (кетолы **175-1** и **175-2**, 9:1, 74%), последующим метилированием кетолов и гидрированием экзоциклической двойной связи в триене **176**. Спектральные данные метоксикетона **177** совпадали с литературными, но величина и знак оптического вращения синтетического продукта **177** ($[\alpha]_D -139^\circ$) отличались от природного ($[\alpha]_D +28^\circ$). Был сделан вывод, что синтезирован энантиомер природного кадиана и для окончательного подтверждения структуры проведены дополнительные эксперименты.

Циклизация соединений **172** привела к смеси кетонов **178**, гидроксילирование и метилирование которых дали тот же диенон **177**.

Энантиомеры соединений **177** и **178** были синтезированы исходя из S-(+)-карвона. S-(+)-карвон **166-2** был восстановлен в дигидрокарвон **170-2**, который был преобразован по описанной выше процедуре в (+)-1,9-кадинадиен-3-он **181** и в (+)-4-метокси-1,9-кадинадиен-3-он **184**. Оптическое вращение соединения **184** имеет тот же знак, но величина вращения ($[\alpha]_D + 126$) оказалась выше, чем

указано в литературе. Разработанные подходы и условия реакций использованы в полном синтезе стероидов с *цис*-сочленением циклов CD [12, 38, 39].



i: LDA, TMSCl, THF; ii: TrSbCl₆, THF; iii: H₂, Zn, NiCl₂, 2-метоксиэтанол; iv: KOH, MeOH; v: 1) LDA, TMSCl, THF; 2) MCPBA, C₆H₁₄, 3) TBAF, THF; vi: NaH, MeI, DMF; vii: H₂, (Ph₃P)₃RhCl, PhH.

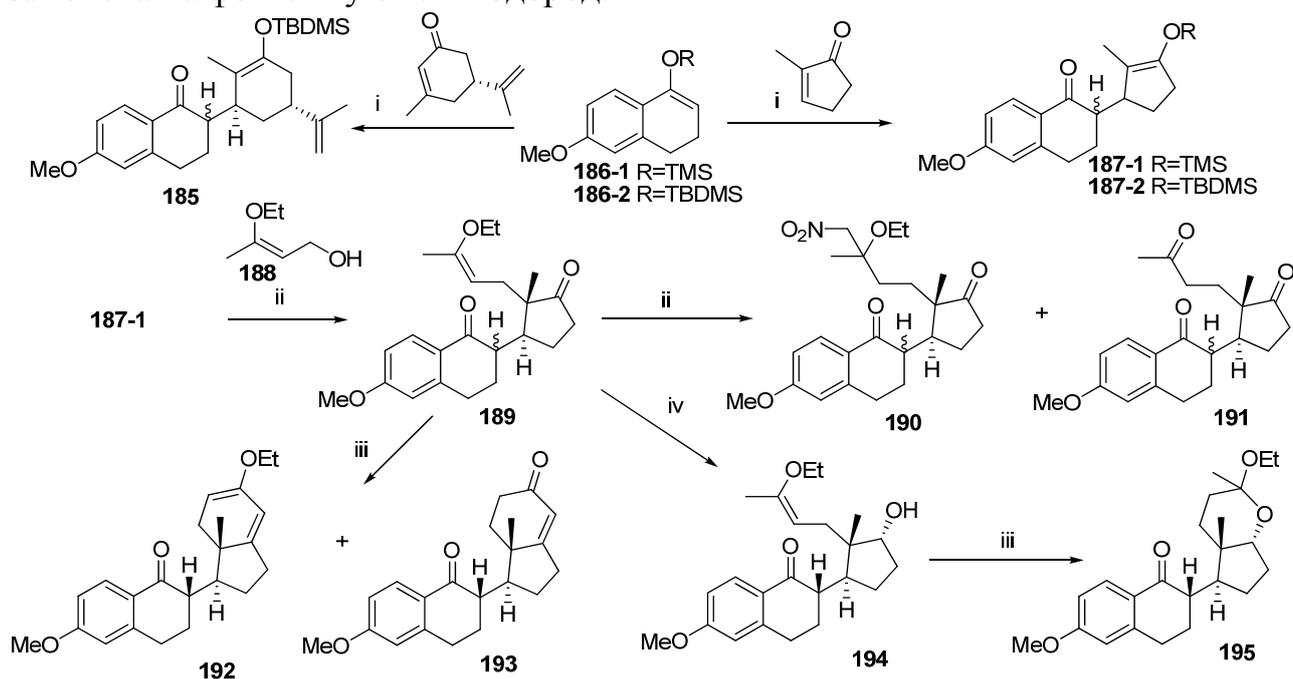
2.5.2 Синтез 9,11-секо-стероидов на основе 6-метокситетралона

Возможность синтеза стероидов и D-гомостероидов с *транс*-сочленением циклов CD исследована на основе алкилирования SEE карбокатионными эквивалентами енонов, так как присоединение SEE **185** и **187** к енонам оказалось не эффективным [10].

Аллильный спирт **188** реагировал с SEE **187-1** в 0,05-0,7 М растворе LiClO₄ в MeNO₂, за 3 ч давая соединение **189** (52%). При более длительном времени реакции в 4 М растворе LiClO₄ наблюдалось образование нитроэфира **190** (28%) и трикетона **191** (33%). Восстановление карбонильной группы в кольце D основного изомера **189** привело к спирту **194**, который при реакции с Et₂AlCl образовывал ацеталь **195** (56%). Циклизация основного изомера **189** дала продукты конденсации в цикл D - енон **193** (47%) и его енолизированное производное **192** (20%).

Формирования C⁹-C¹¹ связи не удалось достигнуть и при применении более стабильного TBDMS-производного карвона **185**. Чтобы исключить

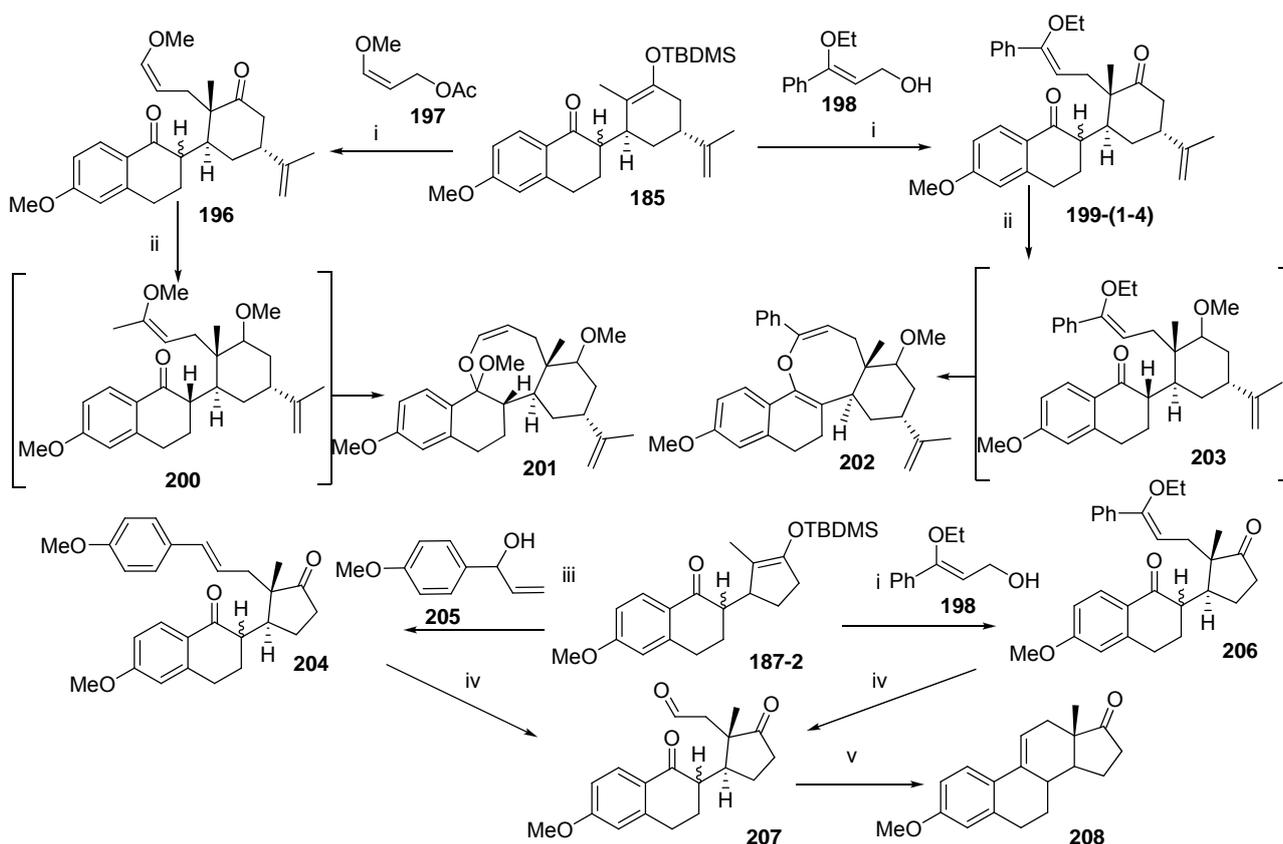
возможность альдольной конденсации в кольцо D (домино-реакция), вместо спирта **188** использовали соединения **197** и **198**, у которых метильная группа заменена на фенильную или водород.



i: TrSbCl_6 , DCM; ii: LiClO_4 , MeNO_2 ; iii: Et_2AlCl , DCM; iv: $(\text{tBuO})_3\text{LiAlH}$, THF.

После присоединения, карбонильные группы в кольцо D аддуктов **196** и **199** были селективно восстановлены и их спиртовые группы защищены в виде метиловых эфиров **200** и **203**, во избежание образования ацеталя.

Метиловые эфиры **200** и **203** оказались нестабильными и быстро циклизовались в эфиры **201** и **202** в момент выделения, а само присоединение SEE **185** давало низкие выходы аддуктов. Напротив, реакция Мукайяма-Михаэля циклопентанового SEE **187-2** и спирта **198** привела к соединению **206** с выходом 93%. Такой результат позволил получить путем озонлиза кетоальдегид **207**, ранее полученный Циглером. Однако, озонлиз стерически затрудненного олефина **206** протекал с низким выходом. Проблема озонирования была решена при использовании аддукта **204** (выход 87%), озонлиз которого дал соединение **207** с выходом 70%. Таким образом, в результате исследования [10, 12, 30, 42] установлены факторы, влияющие на направление циклизации, подобраны эффективные катализаторы и разработан синтез кетоальдегида Циглера **207** с общим выходом в 61% из 6-метокситетралона в 4 стадии. Циклизация соединения **207** в рацемическое производное эстрогена **208** достигается в условиях модифицированной реакции Макмурри.



i: LiClO₄, MeNO₂; ii: 1) (tBuO)₃LiAlH, THF 2) MeI, KOH, DMSO; iii: ZnBr₂, DCM; iv: 1) O₃, MeOH, DCM, 2) (NH₂)₂CS; v: TiCl₃, Zn/Ag, DME, Δ.

Структура соединений **30b**, **46b**, **48b**, **152-1**, **175-1** установлена методом РСА, ряда других подтверждена методами двумерной спектроскопии ЯМР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Разработана многоцелевая стратегия синтеза ранее недоступных стероидных соединений, характерной особенностью которых является наличие функционализированного или содержащего гетероцикл заместителя в цикле D [4, 11 - 13, 25, 27, 33, 49].

2. Обнаружена фрагментация 16-нитро-14,17-энено(этаностероидов под действием слабых неорганических оснований и кислот Льюиса; установлен ее механизм, который включает образование циклического нитроната и его распад с образованием стероидного нитрилоксида в качестве ключевого интермедиата. На основании механизма фрагментации разработан дивергентный, одностадийный подход к синтезу модифицированных в цикле D стероидов, имеющих 14β-функционализированный заместитель или 14,15-конденсированный гетероцикл, и впервые получены 14,15-конденсированные стероидные N-гидроксилактамы, лактамы, оксазины, 14β-нитроэтил-, 14β-цианометил-, 14β-изоксазолилметил-, 14β-изоксазолинилметилстероиды. 14β-Цианометил- и 14,15-оксазиноаналоги

эстрадиола проявили цитостатическую активность [13, 17 - 19, 23, 27 - 29, 31, 35, 36, 46, 47].

3. Осуществлен синтез аналогов brassinosteroidов с функционализированным заместителем при C¹⁵ (15β-гидроксибутилкастастерона и его 24-эпимера), позволяющим обеспечить конъюгацию стероидной молекулы с белком или флуоресцентной меткой. Метод основан на стереоселективном присоединении по Михаэлю функционализированного реактива Гриньяра к еноновой системе и последующем формировании боковой цепи с использованием еновой реакции и олефинированием по Джулиа. Показано, что введение алкильного заместителя в 15β-положение не оказывает отрицательного воздействия на ростостимулирующую активность аналогов brassinosteroidов. [9, 14, 15, 21, 24 – 26, 41, 44, 45, 48].

4. Впервые получены аналоги brassinosteroidов с изоксазолиновым фрагментом при C¹⁷, проявляющие ростостимулирующую активность. Метод синтеза включает 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к стероидным олефинам с последующей модификацией циклов А и В стероидной молекулы [1 - 4].

5. Осуществлен синтез 6-дезоксibrassinosteroidов - 6-дезоксо-24-эпитеастерона, его 22,23-диастереомера и их производных с оксо-функцией при C¹⁵, что дает возможность введения заместителя в это положение. Ключевое соединение в синтезе - 3β-бензоилоксиэргоста-8(14),22-диен-15-он, был использован в новой схеме формирования боковой цепи зимостерина. Схема синтеза основана на применении реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса. [8, 11, 40, 43].

6. Выполнен синтез новых 17β-изоксазолилстероидов на основе реакции 1,3-диполярного присоединения нитрилоксидов к стероидным ацетиленам. Трансформации в цикле D, раскрытие гетероцикла и циклизация енаминкетон привели к формированию 17-спирофуранонов [7, 37].

7. Впервые осуществлен синтез (+)-1,9-кадинадиен-3-она и (+)-4-метокси-1,9-кадинадиен-3-она - бициклических сесквитерпенов, выделенных из *S. tomentosus* и *H. petiolare*. Ключевыми стадиями синтеза являются присоединение силильного диенольного эфира карвона к 3-метилбут-3-ен-2-ону и циклизация аддукта по Робинсону [5, 38, 39].

8. Осуществлен синтез производных эстрона с использованием реакции Мукайямы-Михаэля силильных енольных эфиров с катионными эквивалентами енонов в присутствии мягких кислот Льюиса (LiClO₄, ZnBr₂). Метод позволяет получить кетоальдегид Циглера и различные C-гомо- и D-гомопроизводные стероидов [10, 12, 30, 42].

9. Стероидные соединения исследованы методами двумерной спектроскопии ЯМР, выполнено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C,

что явилось доказательством структуры и конфигурации хиральных центров всех синтезированных соединений [6, 16, 19, 20 - 24, 26, 32, 34].

Рекомендации по практическому использованию результатов

К практическому использованию могут быть рекомендованы:

Разработанные в данном исследовании методы и препаративные методики получения новых аналогов стероидных гормонов, несущих функционализированный заместитель при C¹⁴ или C¹⁵; конденсированный по C¹⁴-C¹⁵ гетероцикл; гетероциклический заместитель при C¹⁷ (аналоги эстрона, эстрадиола, кастастерона и др.) [9, 13, 15, 17 - 19, 21, 25, 26];

новый метод генерирования нитрилоксидов из нитросоединений в мягких условиях. Данный метод может быть использован как эффективный способ введения гетероциклического либо функционализированного заместителя в 3-положение гидроинданов [13, 27];

15-замещенные производные кастастерона в качестве молекулярных зондов и перспективных гаптенов для иммунохимического анализа brassinosterоидов, изучения метаболизма и механизма действия. Наличие заместителя, удаленного от функциональных групп, ответственных за специфическую активность brassinosterоидов, открывает возможность для их дальнейшей модификации путем введения различных фармакофорных и иных групп для усиления и изменения биологической активности соединений [25];

аналоги эстрадиола, обладающие цитотоксической активностью в тестах *in vitro*, для разработки на их основе соединений, сочетающих избирательность действия с высоким терапевтическим статусом, путем химической модификации при C³, C¹⁴ и C¹⁷ известными методами [28, 29];

6-дезоксоаналоги теастерона в качестве полезных соединений для изучения процесса биосинтеза brassinosterоидов, их обнаружения в растительном сырье, а также как биологически активных веществ. Наличие оксо-функции при C¹⁵ открывает возможность для модификации и получения их конъюгатов с белками, что может быть использовано при разработке методов иммунохимического анализа 6-деоксиbrassinosterоидов [11];

изоксазолиновые аналоги brassinosterоидов, с ростостимулирующей активностью в качестве потенциальных средств защиты растений [3, 4];

производные карвона в качестве исходных соединений для энантиоселективного синтеза природных стероидов и их аналогов. Методы синтеза таких производных, основанные на реакции Мукайямы сильных енольных эфиров с катионными эквивалентами енонов [10, 12].

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к Δ^{22} -стероидам / А.А. Ахрем, В.А. Хрипач, Р.П. Литвиновская, А.В. **Барановский**, М.И. Завадская, А.Н. Харитонович, Е.В.Борисов, Ф.А. Лахвич // Журн. Орг. Хим. - 1989. - Т. 25. - С. 1901-1908.
2. Барановский, А.В. 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к некоторым олефинам прегненового ряда / А.В. **Барановский**, Р.П. Литвиновская, В.А. Хрипач // Журн. Орг. Хим. -1990. - Т. 26, №6. - С. 1274-1278.
3. Влияние изоксазолинилстероидов на начальный рост растений / Р.П. Литвиновская, С.В. Драч, А.В. **Барановский**, В.А. Стрельцова, В.А. Хрипач // Весці АНБ, сер. Біял. Навук. – 1996.- № 2. – С. 51-55.
4. Литвиновская, Р.П. Функционализация АВ-циклов 17- и 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероидов / Р.П. Литвиновская, А.В. Барановский, В.А. Хрипач // Журн. Орг. Хим. – 1997. -Т. 33, №.9. - С. 1350-1356.
5. Enantioselective synthesis of cadinanes starting from R-(-)- or S-(+)-carvone / A.V. **Baranovsky**, B.J.M. Jansen, T.M. Meulemans, Ae. de Groot // Tetrahedron. – 1998. – V. 54. - P. 5623-5634.
6. Стереохимические отнесения в ряду производных 20-изоксазолин-5'-илстероидов методом спектроскопии ЯМР ^1H / Р.П. Литвиновская, А.В. **Барановский**, С.В. Драч, В.А. Хрипач // Журн. Общ. Хим. – 1998. – Т.68, №5. - С. 867-873.
7. Synthesis of 17 β -isoxazolyl and spiro[steroid-17,2'-furanone]s A.V. **Baranovsky**, M.B. Groen, Ae. de Groot, R.P. Litvinovskaya, Khripach V.A.// Collect. Czech. Chem. Commun. – 1998. - V. 62. - P. 1564-1570.
8. Барановский, А.В. Новый синтез зимостерина / А.В. **Барановский**, Р.П. Литвиновская, В.А. Хрипач // Биоорганическая химия. – 2002. – Т.28. – С. 277-283.
9. Барановский, А.В. Синтез 15 β -гидроксиалкил замещенных (17Z)-прегн-17-енов и их эфиров / А.В. **Барановский**, Р.П. Литвиновская, В.А. Хрипач // Журн. Орг. Хим. – 2004. -Т. 40, №11. – С. 1656- 1664.
10. New approaches toward the synthesis of (D-homo) steroid skeletons using Mukaiyama reactions / F.C.E. Sarabèr, A. **Baranovsky**, B.J.M. Jansen, M.A. Posthumus, Ae. de Groot // Tetrahedron. – 2006. – V.62. – С. 1726–1742.
11. Синтез 6-дезоксо-24-эпитеастерона и его аналогов / Р.П. Литвиновская, М.А. Аверькова, А.В. **Барановский**, В.А. Хрипач // Журн. Орг. Хим. – 2006. – V. 42, № 9. – С. 1344–1350.

12. Mukaiyama and Torgov Chemistry in the Synthesis of (D-homo) Steroid Skeletons / F.C.E. Saraber, S.V. Drach, A. **Baranovsky**, T. Charnikhova, S. Pogrebnoi, B.J.M. Jansen, Ae. de Groot // Polish J. Chem. – 2006. – V. 80. - P. 535–548.
13. Baranovsky, A.V. Synthesis of 3-Methoxy-14,17-etheno-16 α -nitroestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl Acetate, and Fragmentation Mediated Pathways to 14 β :15 β -Fused N-Heterocycles and 14 β -Functionalised-alkyl Derivatives / A.V. **Baranovsky**, D.A. Bolibrukh, J.R. Bull // Eur. J. Org. Chem. – 2007. - №3. – P. 445-454.
14. Синтез 2 α ,3 α -изопропилиден-6,6-этилендиокси-5 α -андрост-15-ен-17-она и его 2 β ,3 β -изомера / Р.П. Литвиновская, А.В. **Барановский**, М.А. Аверькова, В.А. Хрипач // Биоорганическая химия. – 2007. Т. 33, № 3. – С. 342-348.
15. Барановский, А.В. Синтез 15 α -замещенных прегненов. Z-E-изомеризация 17Z-двойной связи под действием диборана / А.В. **Барановский**, Р.П. Литвиновская, В.А.Хрипач // Журн. Орг. Хим. – 2007. - Т.43, № 8. - С. 1159–1164.
16. ЯМР спектры андростановых аналогов брассиностероидов / А.В. **Барановский**, Р.П. Литвиновская, М.А. Аверькова, Н.Б. Хрипач, В.А. Хрипач // Журн. Прикл. Спектр. – 2007. - Т. 74, №5. - С. 583-590.
17. A new approach to heterocycle-modified steroids via nitrile oxide intermediates / A.V. **Baranovsky**, D.A. Bolibrukh, V.A. Khripach, B. Schneider // ARKIVOC. – 2008. -V. 9. – С. 29-41.
18. Synthesis and molecular structure of 14,15-pyrrolidino- and 14,16-ethano derivatives of estrone, A.V. **Baranovsky**, D.A. Bolibrukh, J.R. Bull, A.S. Lyakhov, V.A. Khripach // Steroids. – 2008. - V. 73, №6. - P.585-593.
19. Барановский, А.В. Синтез и структура 3-метокси-5',6'-дигидро-4'H-1',2'-оксазино-[5',6':14 β ,15 β]-эстра-1,3,5(10),16-тетраен-17-ил ацетата / А.В. **Барановский**, Д.А. Болибрух, А.С. Ляхов // Журн. Общ. Хим. – 2011. - Т. 81, №8. - P. 1331–1335.
20. Барановский, А.В. Синтез 14,16-диен-17-илацетатов андростанового ряда. Данные ЯМР и масс-спектрометрии / А.В. **Барановский**, Д.А. Болибрух, В.В. Громак // Журн. Общ. Хим. – 2011. – Т. 81, № 9. - С. 1540–1548.
21. Барановский, А.В. Стероиды, модифицированные по атому C¹⁵. Синтез и спектро-структурные корреляции / А.В. **Барановский**, В.А. Хрипач // Журн. Общ. Хим. – 2011. – Т. 81, №10. – С. 2142-2150.
22. Барановский, А.В. Спектры ЯМР производных 3 β -гидрокси-5 α -холанов – полупродуктов синтеза зимостерина / А.В. Барановский, А.А. Болотин, В.П. Киселев // Журн. Прикл. Спектр. – 2011. – Т. 78, №2. - С. 207-214.
23. Diels-Alder reaction of androsta-14,16-dien-17-yl acetates with nitroethylene: product distribution and selected adduct transformations / A.V. **Baranovsky**, D.A. Bolibrukh, V.A. Khripach, B. Schneider // Steroids. – 2013. – V. 78, № 2. - P. 282–287.

24. Барановский, А.В. Каталитическое гидрирование 15 β -замещенных прегн-16-енов / А.В. **Барановский**, Д.А. Болибрух, В.А. Хрипач // Журн. Общ. Хим. – 2013. Т. 83, №10. - С. 1666–1674.

25. Барановский, А.В. Синтез и ростостимулирующая активность 15 β -замещенных brassinosteroidов / А.В. **Барановский**, М.П. Попова, В.А. Хрипач // Хим. Прир. Соед. – 2015. - №2. - С. 254-259.

26. Барановский, А.В. Синтез 14 α -замещенных андростанов – ключевых соединений в синтезе 14-замещенных brassinosteroidов / А.В. **Барановский**, Д.А. Болибрух, Б. Шнайдер // Журн. Орг. Хим. - 2015. - Т. 51, №1. – С. 81-88.

27. Baranovsky, A.V. Solvolysis of 14,17-etheno-bridged 16 α -nitroestratrienyl acetate and lactam formation pathways studied by LC–NMR and LC–MS. Structures of minor products / A.V. **Baranovsky**, D.A. Bolibrukh, V. Schneider // Steroids. – 2015. - V. 104. - P. 37-48.

28. Синтез 14 β -цианометильных производных эстрадиола и оценка их противоопухолевой активности *in vitro* / А.В. **Барановский**, В.Н. Бильдюкевич, М.Б. Голубева, Б.Б. Кузьмицкий, Ю.Ю. Мамчиц // Биоорганическая химия. – 2016.- Т. 42, № 1. - С. 94–103.

29. Барановский, А.В. Синтез и оценка цитостатической активности 14 β ,15 β -оксаино- и 14 β ,15 β -пирролидиновых производных эстрадиола / А.В. **Барановский**, М.Б. Голубева // Хим. Прир. Соед. – 2016. - №5. - С. 730-737.

Материалы конференций:

30. Steroids from carvone / F.C.E. Saraber, S. Dratch, T Charnikhova, A. **Baranovsky**, S. Pogrebnoi, B.J.M. Jansen, A. De Groot // 21 Conference on Isoprenoids : Bialowieza 23-29 September 2005 / University of Białystok, Institute Of Organic Chemistry ; ed. : J. Wicha [et al.]. - Białystok, 2005 - P. 49.

31. HPLC-SPE-NMR-analysis of 3-methoxy-14,17-etheno-16 α -nitroestra-1,3,5(10)-trien-17 β -yl acetate solvolysis products / A. V. **Baranovsky**, D. A. Bolibrukh, V. A. Khripach, V. Schneider // Challenges in Biological Systems: materials of International Conference on LC-NMR and Related Techniques, Jena, 27-29 August 2008. / MPI of Chemical Ecology ; ed. K. Albert [et al.]. – Jena. – 2008. – P. 24.

32. Получение стероидных 14,16-диенил-17-ацетатов – ключевых соединений в синтезе 14-замещенных стероидов андростанового ряда / А.В. **Барановский**, Д.А. Болибрух, Б. Шнайдер, В.А. Хрипач // Химия, структура и функция биомолекул : сборник материалов III Междунар конф., Минск, 1-3 октября 2008 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2008. - С 32.

33. Барановский, А.В. Синтез 15 β -алкилзамещенных аналогов кастастерона / А.В. **Барановский**, В. А. Хрипач // Химия, структура и функция

биомолекул : сборник материалов IV Междунар конф., Минск, 17-19 октября 2012 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2012. – С. 15.

34. Хрипач, Н.Б. ^1H , ^{13}C , ^{15}N ЯМР спектры эпимерных 20-гидрокси-20-изоксазолинил стероидов / Н.Б. Хрипач, А.В. **Барановский** // Химия, структура и функция биомолекул : сборник материалов IV Междунар конф., Минск, 17-19 октября 2012 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2012. – С. 225.

35. Барановский, А.В. Синтез аналогов эстрадиола – стероидов, модифицированных по C^{14} - C^{15} / А. В. **Барановский** // Химия, структура и функция биомолекул : сборник материалов V Междунар конф., Минск, 4-6 июня 2014 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2014. – С. 33.

Тезисы докладов:

36. Baranovsky, A. Rearrangement reactions of bridged nitrosteroids / A. **Baranovsky**, J.R. Bull // 5th Frank Warren National Conference on Org. Chem. : book of abstracts, Aventura Aldam 4-7 April 1995 / SACI. - Orange Free State, 1995. - P. 54.

37. Synthesis of steroidal 17-spirofuranes / A. **Baranovsky**, M.B. Groen, Ae. de Groot, V.A. Khripach, R.P.Litvinovskaya, V.B. Sazanov //17-th Conference on Isoprenoids : book of abstracts, Cracow 21-26 September 1997 / Institute of Organic Chemistry ; ed. : J. Wicha [et al.]. - Krakow, 1997. - P. 52

38. S-(+)- and R-(-)-carvone as starting material in the enantioselective synthesis of natural products / Ae. de Groot, A.A. Verstegen-Haaksma, H.J. Swarts, B.J.M Jansen, T.M. Meulemans, L.H.D. Jenniskens, S.V Drach, A. **Baranovsky** // 17-th Conference on Isoprenoids : book of abstracts, Krakow 21-26 September 1997 / Institute of Organic Chemistry ; ed. : J. Wicha [et al.]. - Krakow, 1997. - P. 4.

39. S-(+)- and R-(-)-carvone as starting material in the enantioselective synthesis of natural products / Ae de Groot, B.J.M. Jansen, T.M. Meulemans, L.H.D. Jenniskens, S.V. Drach, A. **Baranovsky**, E. Zhernosek, F. Macaev // Int Conf on Natural Products and Physiologically Active Substances: book of abstracts, Novosibirsk 30 November-6 December 1998. / Novosibirsk Institute of Organic Chemistry. – Novosibirsk, 1998. - P.14.

40. Baranovsky, A. Improved synthesis of zymosterol / A. **Baranovsky**, R. Litvinovskaya, V. Khripach. // 19 Conference on Isoprenoids : book of abstracts, Gdansk 8-14 September 2001 / Institute of Organic Chemistry ; ed. : J. Wicha [et al.]. - Gdansk, 2001. - P. 100.

41. Litvinovskaya, R.P. Synthesis of 15β -substituted steroids / R.P. Litvinovskaya, A.V. **Baranovsky**, V.A. Khripach // 20 Conference on Isoprenoids,

Liberec 12-18 September 2003 / Institute of Organic Chemistry ; ed. : I. Valterová [et al.]. - *Chemicke Listy*. 2003. – V. 97. - P. 282.

42. Carvone as a starting material for the total synthesis of steroids 20-th conference on isoprenoids F.C.E. Saraber, S.V. Drach, T.V. Charnikhova, A.V. **Baranovski**, B.J.M. Jansen, Ae. de Groot // 20 Conference on Isoprenoids, Liberec 12-18 September 2003 / Institute of Organic Chemistry ; ed. : I Valterová [et al.]. - *Chemicke Listy*. 2003. – V. 97. - P.300.

43. Синтез 6-дезоксобрассиностероидов / М.А. Аверькова, А.В. **Барановский**, Р.П. Литвиновская, В.А. Хрипач // *Химия, структура и функция биомолекул : тез. докл. Междунар конф., Минск, 28-30 июня 2004 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. - Весці НАН Беларусі, с. хім. навук. 2004. - №2. – С. 19.*

44. Барановский, А.В. Синтез 15-замещенных стероидов / А.В. **Барановский**, Р.П. Литвиновская, В.А. Хрипач // *Химия, структура и функция биомолекул : тез. докл. Междунар конф., Минск, 28-30 июня 2004 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. - Весці НАН Беларусі, с. хім. навук. 2004. - №2. – С. 30.*

45. Синтез аналогов брассиностероидов ряда андростана / М.А. Аверькова, Р.П. Литвиновская, А.В. **Барановский**, В.А. Хрипач // *Химия, структура и функция биомолекул : тез. докл. Междунар конф., Минск, 3-5 октября 2006 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Н.Б. Хрипач [и др.] - Минск, 2006. – С. PR-1.*

46. Барановский, А.В. Метод введения изоксазольного фрагмента в положение С-14 стероидов / А.В. **Барановский**, Д.А. Болибрух, В.А. Хрипач // *Химия, структура и функция биомолекул : тез. докл. Междунар конф., Минск, 3-5 октября 2006 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Н.Б. Хрипач [и др.] - Минск, 2006. – С. PR-15.*

47. Структура, синтез и спектральные свойства 3-метокси-2'-оксопирролидино-[4',5': 14 β ,15 β]-эстра-1,3,5(10)-триен-17-она / Д.А. Болибрух, А.В. **Барановский**, Д.Р. Булл, А.С. Ляхов, В.А. Хрипач // *Химия, структура и функция биомолекул : тез. докл. Междунар конф., Минск, 3-5 октября 2006 г. / ИБОХ НАН Беларуси ; редкол.: Н.Б. Хрипач [и др.] - Минск, 2006. – С. PR-20.*

48. A Way to Synthesis of C14 α -Substituted Oxygenated Androstanes / A.V. **Baranovsky**, D. A. Bolibruch, V. A. Khripach, B. Schneider // *Int. Conf. dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Moldavian Academy of Sciences: book of abstracts, Chişinău 26-28 May 2009 / Institute of Chemistry – Chişinău, 2009. – P. 125.*

49. Baranovsky, A.V. Solvolysis of 14,17-etheno-bridged 17-acetoxy-16-nitrosteroids: Mechanism and synthetic applications / A.V. **Baranovsky** // 23 Conference on Isoprenoids : abstract book, Minsk 4-7 September 2016 / Institute of

Патенты:

50. (20S,5'ξ)-20-(3'-изопропилизоксазолин-5'-ил)-6β-метокси-3α,5-цикло-5α-прегнан в качестве полупродукта в синтезе (22R,23R)-3β-ацетокси-22,23-изопропенилидендиокси-24-метилхолест-5-ена : пат. RU 2004548 / В.А. Хрипач, Р.П. Литвиновская, А.В. Барановский, А.А. Ахрем. – Оpubл. 15.12.93.

51. (22ξ)-6β-метокси-3α,5-цикло-5α-холестан-24-он-22-ол в качестве полупродукта в синтезе (22R,23R)-3β-ацетокси-22,23-изопропенилидендиокси-24-метилхолест-5-ена: пат. RU 2024540 / В.А. Хрипач, Р.П. Литвиновская, А.В. Барановский, А.А. Ахрем. - Оpubл. 15.12.94.

РЕЗЮМЭ

Бараноўскі Аляксандар Вячаслававіч

Сінтэз, трансфармацыі і структурны аналіз замешчаных і кандэнсаваных па цыкле D аналогаў стэроідных гармонаў

Ключавыя словы: эстрадыёл, брасінастэроіды, сілільныя янольныя эфіры карвона, азоцістыя гетэрацыклы, фрагментацыя, нітрылаксіды, рэакцыя Мукайямы, цытастатычная і ростастымулюючая актыўнасці.

Мэта працы: сінтэз і даследаванне фізіка-хімічных біялагічных уласцівасцяў новых аналагаў прыродных стэроідных гармонаў, характэрнай асаблівасцю якіх з'яўляецца наяўнасць функцыялізаванага замяшчальніка або гетэрацыкла ў цыкле D стэроіднай малекулы.

Метады даследавання: арганічны сінтэз, двухмерны ЯМР, ІЧ-спектраскапія, мас-спектраметрыя, ВЭВХ.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Выяўленая фрагментацыя 16-нітра-14,17-этэно(этана)стэроідаў пад дзеяннем слабых неарганічных асноў і кіслот Люіса, усталяваны яе механізм. Распрацаваны дывергентны, аднастадыйны падыход да сінтэзу 14,15-кандэнсаваных стэроідных лактамаў, N-гідроксілактамаў, аксазінаў; 14β-цыанаметыл-, 14β-ізоксазалілметылстэроідаў. Атрыманыя 14β-цыанаметыл- і 14,15-аксазінааналагі эстроны і эстрадыёла, якія выяўляюць цытастатычную актыўнасць. Распрацавана схема сінтэзу 14- і 15-замешчаных брасінастэроідаў, атрыманыя аналагі кастэстроны і 24-эпікастэстроны з 15β-гідроксібутыльным замяшчальнікам, якія валодаюць ростастымулюючай актыўнасцю. Атрыманыя аналагі брасінастэроідаў з ізаксазалінавым фрагментам пры C²⁰ і C¹⁷, якія выяўляюць ростастымулюючую актыўнасць. Здзейснены сінтэз 6-дэзоксабрасінастэроідаў - 6-дэзокса-24-эпітэастроны, яго 22,23-діастэрэамэра і іх 15-кетавытворных. Прапанаваны метады сінтэзу 17β-ізаксазаліл-, 17R-спірафурылстэроідаў і новая схема сінтэзу зімастэрына. З R- і S-карвона ўпершыню сінтэзаваныя каданыны, вылучаныя з *S. tomentosus* і *H. petiolare* і іх энантимеры. Прапанаваны сінтэз вытворных эстроны з выкарыстаннем рэакцыі Мукайямы сілільных янольных эфіраў з катыённымі эквівалентамі янонаў у прысутнасці мяккіх кіслот Люіса.

Галіна выкарыстання: арганічная і біяарганічная хімія, сельская гаспадарка, медыцына.

РЕЗЮМЕ

Барановский Александр Вячеславович

Синтез, трансформации и структурный анализ замещенных и конденсированных по циклу D аналогов стероидных гормонов

Ключевые слова: эстрадиол, brassinosteroids, силильные енольные эфиры карвона, азотсодержащие гетероциклы, фрагментация, нитрилоксиды, реакция Мукайямы, цитостатическая и ростостимулирующая активности.

Цель работы: синтез и исследование физико-химических и биологических свойств новых аналогов природных стероидных гормонов, характерной особенностью которых является наличие функционализированного заместителя или гетероцикла в цикле D стероидной молекулы.

Методы исследования: органический синтез, двумерная ЯМР, ИК спектроскопия, масс-спектрометрия, ВЭЖХ.

Полученные результаты и их новизна: Обнаружена фрагментация 16-нитро-14,17-этно(этаностероидов под действием слабых неорганических оснований и кислот Льюиса, установлен ее механизм. Разработан дивергентный, одностадийный подход к синтезу 14,15-конденсированных стероидных лактамов, N-гидроксилактамов, оксазинов; 14 β -цианометил-, 14 β -изоксазолилметилстероидов. Получены 14 β -цианометил- и 14,15-оксазиноаналоги эстрона и эстрадиола, проявляющие цитостатическую активность. Разработана схема синтеза 14- и 15-замещенных brassinosteroids и получены аналоги кастастерона и 24-эпикастастерона с 15 β -гидроксипропильным заместителем, обладающие ростостимулирующей активностью. Получены аналоги brassinosteroids, несущие изоксазолиновый фрагмент при C²⁰ и C¹⁷, проявляющие ростостимулирующую активность. Осуществлен синтез 6-дезоксобраassinosteroids - 6-дезоксо-24-эпитеастерона, его 22,23-диастереомера и их 15-кетопроизводных. Предложен метод синтеза 17 β -изоксазолил-, 17R-спирофурилстероидов и новая схема синтеза зимостерина. Из R- и S-карвона впервые синтезированы кадинаны, выделенные из *S. tomentosus* и *H. petiolare*, и их энантиомеры. Предложен синтез производных эстрона с использованием реакции Мукайямы силильных енольных эфиров с катионными эквивалентами енонов в присутствии мягких кислот Льюиса.

Область применения: органическая и биоорганическая химия, сельское хозяйство, медицина.

SUMMARY

Baranovsky Alexander Vyacheslavovich

Synthesis, transformations and structure analysis of steroid hormones' analogs substituted and fused in the ring D

Keywords: estradiol, brassinosteroids, carvone silyl enol ethers, nitrogen heterocycles, fragmentation, nitrile oxides, the Mukayama reaction, cytostatic and growth-promoting activity.

The aim of the research: synthesis and investigation of physical, chemical and biological properties of new analogs of natural steroidal hormones having functionalized substituent or heterocycle at the ring D of the steroid molecule as a characteristic feature.

Methods of research: organic synthesis, 2D NMR, IR-spectroscopy, mass-spectrometry, HPLC.

Results and their novelty: The fragmentation of 14,17-etheno(ethano)-16-steroids under action of weak inorganic bases and the Lewis acids was found. The reaction mechanism was established. A divergent approach to the synthesis of 14,15-fused steroidal lactams, *N*-hydroxylactams, oxazines; 14 β -cyanomethyl-, 14 β -isoxazolylmethylsteroids was elaborated. The prepared 14 β -cyanomethyl-, and 14,15-oxazino analogs of estrone and estradiol show cytostatic activity. An approach to the synthesis of 14- and 15-substituted brassinosteroids was elaborated, the prepared castasterone and 24-epicastasterone analogs bearing a 15 β -hydroxybutyl substituent show growth-promoting activity. The obtained analogues of brassinosteroids bearing an isoxazoline fragment at C²⁰ and C¹⁷ exhibit growth-promoting activity. Synthesis of some 6-deoxo brassinosteroids (6-deoxo-24-epiteasterone, its 22,23-diastereomer and their 15-keto derivatives) was fulfilled. A method of 17 β -isoxazolyl- and 17*R*-spirofurylsteroids synthesis was proposed as well as a new scheme of the zymosterol synthesis. Cadinanes of *S. tomentosus* and *H. petiolare* species and their enantiomers were synthesized starting from *R*- and *S*-carvone. Synthesis of estrone derivatives via the Mukaiyama reaction of silyl enol ethers with carbocation precursors in the presence of mild Lewis acids was developed.

Fields of application: organic and bioorganic chemistry, agriculture, medicine.

