

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
“ИНСТИТУТ БИООГРАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ”**

УДК 547.92.057

Жибуртович Юлия Юрьевна

**СИНТЕЗ АНАЛОГОВ АНДРОГЕНОВ С КОНФОРМАЦИОННО
ЛАБИЛЬНЫМ СТЕРЕОИДНЫМ СКЕЛЕТОМ**

02.00.03 – Органическая химия

Автореферат диссертации на соискание
ученой степени кандидата химических наук

Минск 2006

Работа выполнена в лаборатории химии стероидов
Государственного научного учреждения
“Институт биоорганической химии” НАН Беларуси, г. Минск

Научные руководители: член-корреспондент НАН Беларуси,
доктор химических наук, профессор
Хрипач Владимир Александрович,
ГНУ “Институт биоорганической химии”
НАН Б, лаборатория химии стероидов

доктор химических наук
Жабинский Владимир Николаевич,
ГНУ “Институт биоорганической химии”
НАН Б, лаборатория химии стероидов

Официальные оппоненты: член-корреспондент НАН Беларуси,
доктор химических наук,
Поткин Владимир Иванович,
ГНУ “Институт физико-органической
химии” НАН Б, отдел органической химии

доктор химических наук
Ковганко Николай Владимирович
ГНУ “Институт биоорганической химии”
НАН Б, лаборатория химии экистероидов

Оппонирующая организация: ГНУ “Институт химии новых материалов”
НАН Беларуси

Защита состоится 15 июня 2006 года в 12 часов на заседании Совета по защите диссертаций Д 01.21.01 при Институте биоорганической химии НАН Беларуси по адресу: 220141, г. Минск, ул. акад. В.Ф. Купревича, 5/2 в зале заседаний Ученого Совета. Телефон Ученого секретаря Совета: 263-72-73.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИБОХ НАН Беларуси.

Автореферат разослан “ ___ ” _____ 2006 г.

Ученый секретарь Совета
по защите диссертаций Д 01.21.01,
доктор медицинских наук, профессор



Н.В. Пивень

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации связана с необходимостью разработки новых подходов к синтезу трансформированных стероидов на основе глубокой модификации углеродного скелета молекулы с целью создания новых фармакологических препаратов направленного действия. Большой интерес в этой связи представляют секостероиды – аналоги стероидных гормонов, у которых отсутствует одна из углерод - углеродных связей в сочленении циклов, в частности, производные андростанового ряда. Многие модифицированные стероиды этой группы, содержащие тетрациклический углеродный скелет, находят широкое применение в медицине в качестве основы лекарственных препаратов различного профиля действия: анаболиков, средств борьбы с хронической недостаточностью надпочечников, хронической коронарной недостаточностью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, миопатиями и прогрессирующей мышечной дистрофией, экземой, псориазом и т.д.

Действие стероидных гормонов тесно связано с особенностями их химической структуры. Очевидно, что модификации основного углеродного скелета внесут значительные изменения в структурные характеристики стероидной молекулы. В результате изучения механизма действия стероидных препаратов стало известно, что их биологическая активность в значительной степени определяется трехмерной структурой и степенью комплементарности стероида рецепторным молекулам белков. Активные стероиды способны связываться со специфическими рецепторами, изменяя при этом их конформацию. На нее оказывают влияние многие факторы: положение и характер заместителей в молекуле, наличие двойных связей, отсутствие одной или более С-С-связей в тетрациклическом скелете, как это имеет место в случае секостероидов.

Наиболее изученными в ряду секостероидов являются соединения с фрагментацией одной из внешних связей. Получение соединений с фрагментацией внутренней С-С-связи является значительно более сложным. В настоящее время относительно доступными являются только 5,10-секостероиды, проявляющие разнообразные биологические свойства. Что касается 13,14-секостероидов, они были выделены из природных источников и их получение представляет несомненный интерес как в плане разработки методов синтеза, так и в целях поиска новых медицинских препаратов.

С научной точки зрения, изучение секостероидов помогает ответить на вопрос, до какой степени присутствие тетрациклического скелета важно для проявления определенной биологической активности. Доступность целой серии

13,14- и 5,10-секостероидов делает возможным поиск на их основе новых фармакологических препаратов.

Связь работы с крупными научными программами, темами. Работа является частью плановых исследований лаборатории химии стероидов ИБОХ НАН Беларуси, выполненных в соответствии с заданиями Государственной программы “Биоорганосинтез-2” по теме “Разработка рациональных подходов к целенаправленному синтезу стероидов и родственных биорегуляторов с целью создания новых эффективных препаратов для сельского хозяйства и медицины” (2001-2005), №2004800 гос. регистрации. В период с 01.01.04 по 15.11.04 выполнялся грант, учрежденный НАН Беларуси для поддержки молодых ученых, по теме “Синтез 5,10- и 13,14-секостероидов”.

Цель и задачи исследования. Основной целью исследования является разработка подходов к синтезу 13,14-секостероидов, содержащих Δ^4 -3-кетофункциональность в цикле А; отработка методов получения ключевых 5,10-секостероидов с целью синтеза соответствующих аналогов андростана, содержащих дополнительные функциональные группы в десятичленном цикле.

Объект и предмет исследования. Объектом настоящего исследования являются методы получения и физико-химические свойства стероидов с модифицированным углеродным скелетом, образующимся в результате деградации одной из внутренних С-С-связей (C_5-C_{10} или $C_{13}-C_{14}$), а предметом исследования – 13,14- и 5,10-секостероиды ряда андростана.

Гипотеза. До настоящего времени в ходе исследований по синтезу модифицированных стероидов андростанового ряда использовались главным образом реакции введения или удаления функциональных групп и кратных связей, тогда как тетрациклический стероидный скелет в большинстве случаев оставался нетронутым.

Логично предположить, что обладающие большей конформационной подвижностью за счет отсутствия одной или более связей углерод-углеродного скелета соединения (секостероиды), имеющие набор функциональных групп, соответствующий природным стероидным гормонам, сохраняют способность связываться с соответствующими рецепторами. При этом можно ожидать обнаружения новых биологических свойств, полезных для разработки фармакологических препаратов. Необходимой предпосылкой решения данной задачи является обеспечение доступности соответствующих соединений.

Методология и методы проведенного исследования. В работе использованы современные общие методы органического синтеза и химии стероидов, а для установления структуры синтезированных соединений – совокупности хроматографических методов, методов ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Результаты диссертационной работы являются новыми в области синтеза аналогов стероидных гормонов – 5,10- и 13,14-секостероидов, ее новизна состоит в следующем:

- Осуществлен эффективный синтез ряда производных 13,14-секостероидов, отличительной особенностью которого является использование трифенилфосфина для селективного дегалогенирования 13-йодо-14,17-дикетона, протекающего без изомеризации асимметрического центра при C₁₃.
- Впервые показано, что реакция радикального окисления 5-гидроксистероидов протекает не только с образованием $\Delta^{1(10)}$ -олефинов, но также и 4-йодопроизводных.
- Впервые обнаружена фрагментация C₁-C₁₀-связи (E)-3 β ,17 β -диацетокси-5,10-секоандрост-1(10)-ен-5-она под эфирата трехфтористого бора.
- Осуществлен синтез ряда аналогов андрогенов, не содержащих 5,10- или 13,14-связи в стероидном скелете, в силу чего данные структуры отличаются значительной конформационной подвижностью.

Научная значимость полученных результатов состоит в обогащении арсенала синтетических методов химии стероидов, в частности, в разработке методов построения секостероидного скелета с фрагментированной C₁₃-C₁₄- и C₅-C₁₀-связью, а также получении потенциально биоактивных соединений, которые ранее являлись труднодоступными для исследования из-за отсутствия методов их синтеза.

Практическая и экономическая значимость полученных результатов. Практическая значимость данной работы состоит в осуществлении синтеза новых аналогов стероидов ряда 5,10- и 13,14-секоандростана, которые представляют интерес в качестве новых фармакологически активных агентов.

Основные положения диссертации выносимые на защиту

- Методы синтеза 13,14-секостероидов, позволяющие получить индивидуальные соединения данного ряда с определенной стереохимией метильной группы при C₁₃ и заместителями при C₁₄ и C₁₇.
- Синтез 4 α - и 4 β -йодопроизводных 5,10-секостероидов, использование которых обеспечивает возможность эффективного получения АВ-функционализированных 5,10-секостероидов.
- Реакция фрагментации C₁-C₁₀-связи (E)-3 β ,17 β -диацетокси-5,10-секоандрост-1(10)-ен-5-она под действием эфирата трехфтористого бора.

- Синтез 5,10- и 13,14-секоаналогов андрогенов, обладающих повышенной конформационной подвижностью стероидного скелета.

Личный вклад соискателя заключается в проведении экспериментальной работы по синтезу и установлению структуры полученных соединений, аналитическом обзоре литературы. Постановка задач, решение методологических проблем, подготовка материалов и интерпретация результатов для научных публикаций осуществлялись совместно с чл.-корр. НАН Беларуси, д.х.н., проф. В.А. Хрипачом, д.х.н. В.Н. Жабинским. Конформационный анализ проводился совместно со ст.н.с. ЛФХМИ Громаком В.В.

Апробация основных результатов работы. Материалы диссертационной работы представлены на XIX и XX конференциях по изопреноидам (Гданьск – Юрата, 2001; Либерец, 2003), Молодежной научной школе-конференции “Актуальные проблемы органической химии” (Новосибирск, 2003), Международной конференции “Химия, структура и функции биомолекул” (Минск, 2004).

Опубликованность результатов. Изложенные в диссертации результаты составили предмет 4 статей в международных научных изданиях и 4 тезисов докладов, всего 37 стр.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения; обзора литературы по теме диссертации (глава 1); обсуждения результатов собственных исследований (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов и списка используемой литературы, насчитывающего 144 источника. Работа изложена на 123 стр., содержит 4 таблицы, 105 схем, 7 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Одним из главных факторов, определяющих биологическую активность стероидных гормонов, является конформация стероидного скелета. Конформационное состояние молекулы и связанный с ним гормональный эффект могут быть изменены за счет химической модификации молекулы, т.е. введения либо удаления различных структурных элементов. Один из способов модификации – фрагментация одной или более углерод-углеродных связей в тетрациклическом скелете, приводящая к образованию секостероидов. Данные соединения в силу гибкости их молекулы могут принимать различные геометрические формы, зависящие от того, где была разорвана связь. Синтез новых производных этого класса представляет интерес в связи с перспективой получения новых фармакологически активных субстанций. Наиболее изученными в ряду секостероидов являются соединения с фрагментацией

одной из внешних связей. Соединения с фрагментацией внутренней связи: C₅-C₁₀, C₈-C₉ и C₁₃-C₁₄ – составляют менее исследованную группу, главным образом, из-за их труднодоступности.

Данная работа посвящена разработке методов построения секостероидного скелета с фрагментированной C₁₃-C₁₄- и C₅-C₁₀-связью, а также получению потенциально биоактивных соединений, которые до настоящего времени были труднодоступны для исследования из-за отсутствия методов их синтеза.

1. Синтез 13,14-секостероидов

Основной целью исследований стала разработка различных подходов к синтезу 13,14-секостероидов, содержащих Δ^4 -3-кето функциональность в цикле А (данная функциональность присутствует во многих природных стероидных гормонах).

Частичный синтез целевых соединений включал: 1) получение 3 α ,5-циклопроизводных, 2) фрагментацию 13,14-связи с последующим формированием функциональности в цикле D, 3) формирование функциональности в цикле А.

1.1. Синтез C₁₄-замещенных (13S,14R)-13,14-секостероидов [1, 3, 5, 6, 7, 8]

Наиболее эффективным способом получения 13,14-секостероидов является радикальная фрагментация 14 α -гидроксипроизводных под действием тетраацетата свинца при кипячении в бензоле в присутствии йода. В качестве исходного соединения для синтеза 13,14-секостероидов в настоящей работе использован спирт **1** (схема 1). Циклическая часть соединения **1** была трансформирована в эфир **2**, более устойчивый в условиях радикального окисления, в результате чего был получен ключевой секостероид **3**.

Удаление атома йода при C₁₃ осуществили обработкой йодида **3** трифенилфосфином в тетрагидрофуране. Реакция приводит к образованию 14,17-дикетона **4** и обращению конфигурации при C₁₃. Факт обращения конфигурации, а также другие структурные особенности соединений данного ряда были однозначно подтверждены на более позднем этапе исследований методом РСА соединения **20** (рис. 1). Обеспечение отдельной функционализации C₁₄- и C₁₇-кетогрупп осуществлялось присоединением Me₃SiCN к соединению **4**. В результате региоизбирательного присоединения по C₁₇-кетогруппе был получен триметилсилиловый эфир **5**.

Восстановление кетона **5** боргидридом кальция дало (14R)-гидроксипроизводное **6**.

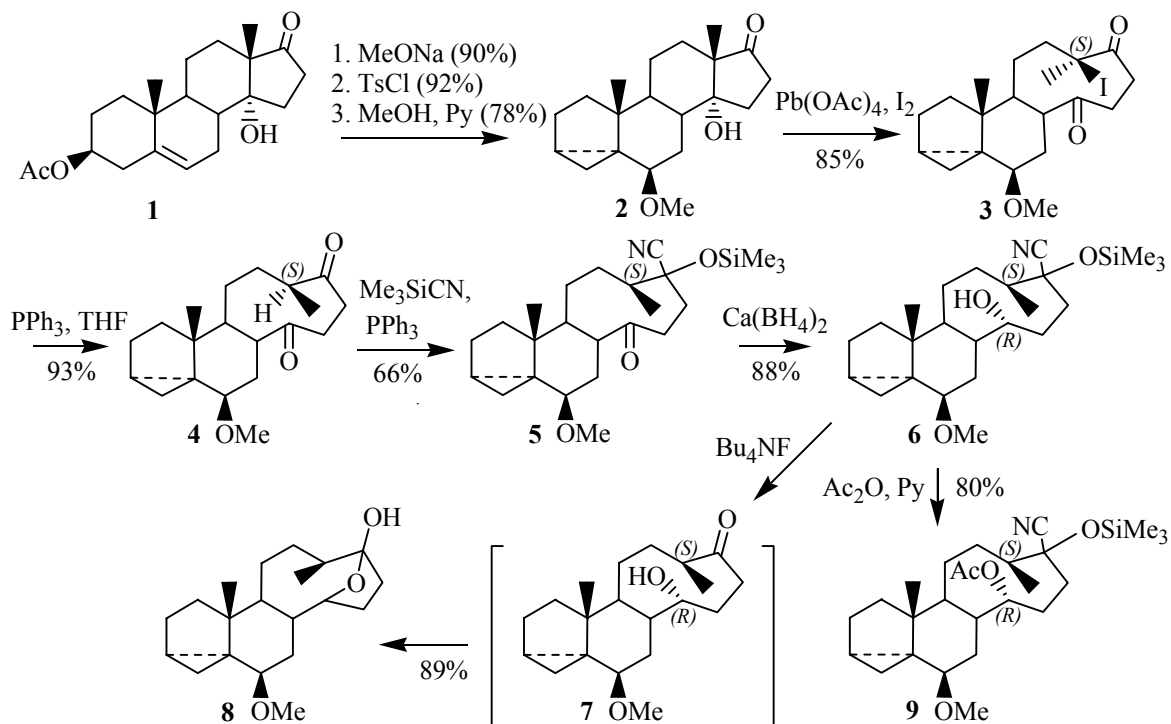


Схема 1

Для предотвращения трансаннулярной реакции, приводящей к продукту **8**, проводилось первоначальное ацилирование соединения **6** с последующей обработкой Bu₄NF полученного ацетата **9**, что дало кетон **10** (схема 2). Его восстановление L-селектридом протекало с образованием только одного из двух возможных C₁₇-диастереомерных спиртов **11**.

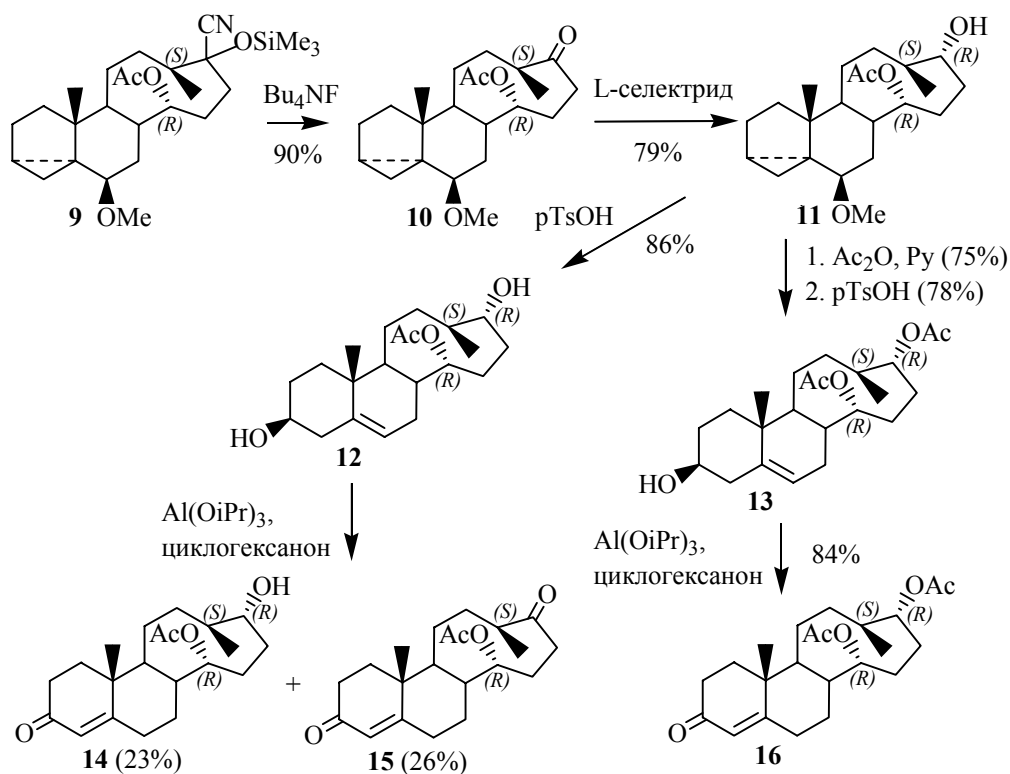


Схема 2

Нагревание $3\alpha,5$ -циклопроизводного **11** и его C_{17} -ацетата в диоксане с *para*-толуолсульфокислотой привело к 3β -гидрокси- Δ^5 -производным **12** и **13**. Их окисление по Оппенауэру дало ожидаемые Δ^4 - 3 -кетоны **14-16**. В случае окисления диола **12** наблюдалась определенная региоселективность реакции, что позволило получить секостероид **14** наряду с продуктом **15**.

1.2. Синтез C_{14} -незамещенных-(13*S*)-13,14-секостероидов [3, 6, 7]

С целью синтеза C_{14} -незамещенных 13,14-секостероидов были изучены различные способы деоксигенирования соответствующих C_{14} -производных, а также формирования Δ^{14} -олефина с последующим его гидрированием.

После серии экспериментов было показано, что обработка соединения **6** тионилхлоридом в пиридине позволяет получить целевой Δ^{14} -олефин **17** с наилучшим выходом (схема 3). Снятие защиты карбонильной группы при C_{17} протекало гладко под действием Bu_4NF без изомеризации соседней ангулярной метильной группы. Обработка полученного кетона **18** L-селектридом привела к образованию (17*R*)-спирта, который был превращен в ацетат **19**. Для этого соединения была осуществлена последовательность реакций, описанная выше, в результате чего был получен Δ^4 - 3 -кетон **20**, пригодный для РСА (схема 3). Омыление ацетата **20** привело к Δ^{14} -ненасыщенному аналогу 17-эпитестостерона **21**, окисление которого дало ненасыщенный аналог андростендиона **22**.

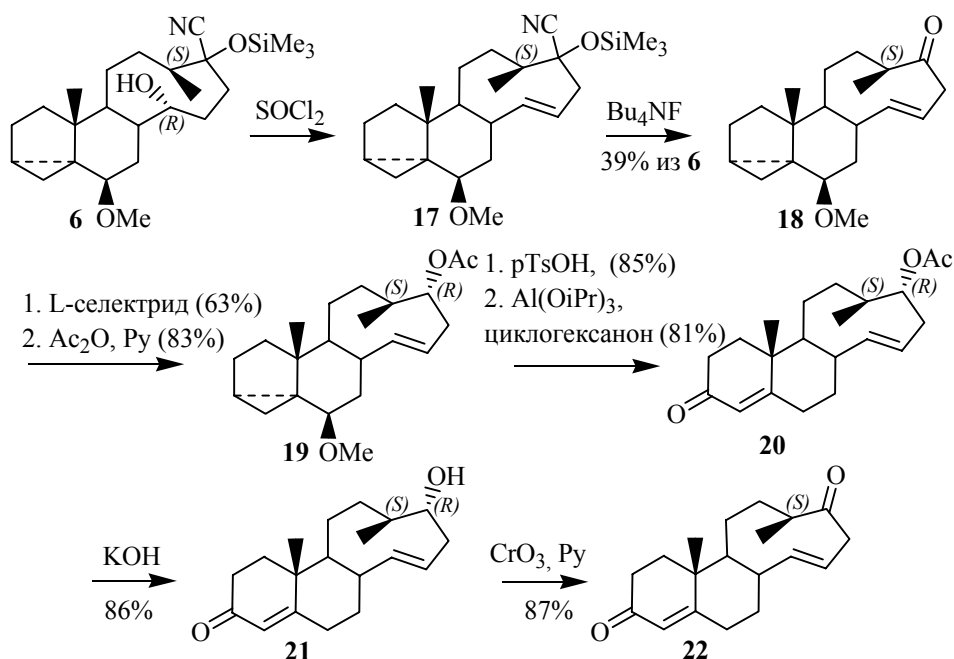


Схема 3

Ряд C_{14} -незамещенных соединений был получен после каталитического гидрирования олефина **23**. В результате приведенной на схеме 4

последовательности реакций были получены аналоги 17-эпитестостерона **27** и андростендиона **28**.

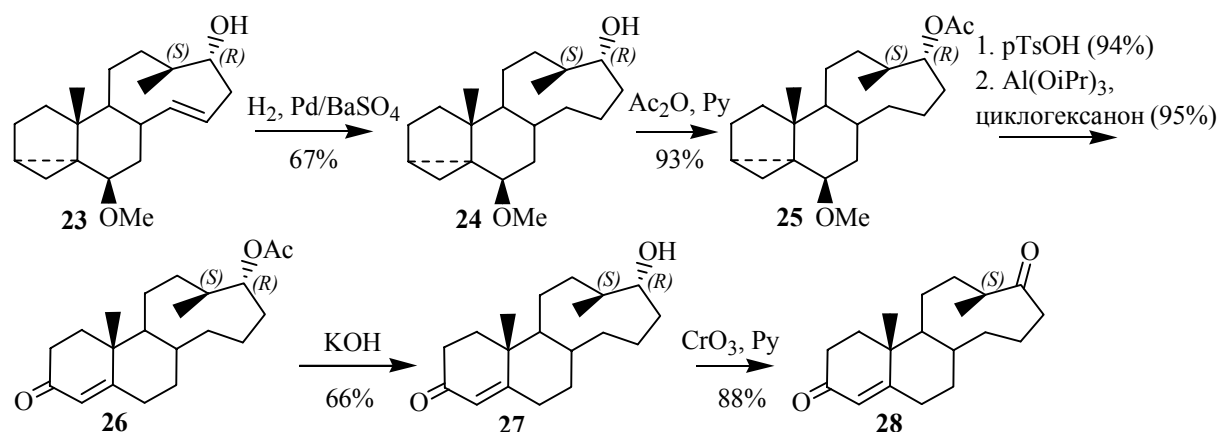


Схема 4

1.3. Определение стереохимии хиральных центров при C_{13} , C_{14} , C_{17} [2, 3]

Рентгеноструктурный анализ соединения **20** (рис. 1) позволил однозначно приписать стереохимию центров C_{13} и C_{17} и подтвердить геометрию двойной связи для **20** и всех соединений изучаемого ряда.

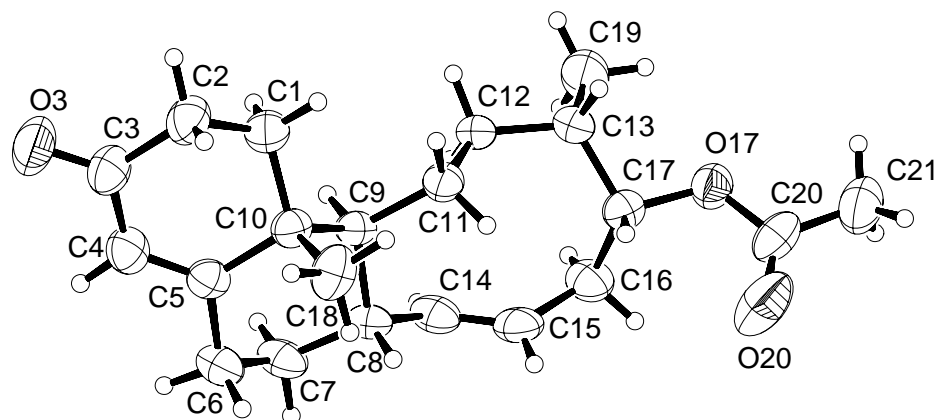


Рисунок 1. Геометрия молекулы (13S,17R)-17-ацетокси-13,14-секоандрост-4,14-диен(Е)-3-она **20**.

Дополнительные эксперименты были необходимы для установления стереохимии производных, содержащих заместитель при C_{14} , т.к. соединение **20**, которое удалось закристаллизовать и использовать для РСА, уже не содержало заместителей в этом положении. Эта проблема была решена путем сопоставления спектральных характеристик диацетоксима **31** полученного из кетона **10** и диацетоксима **29**, структура которого была установлена ранее методом РСА. Оказалось, что это разные соединения, но оба они содержат все необходимые функциональные группы. Отсюда был сделан вывод, что диацетоксим **31**, как и все соединения его ряда, имеют (14R) конфигурацию.

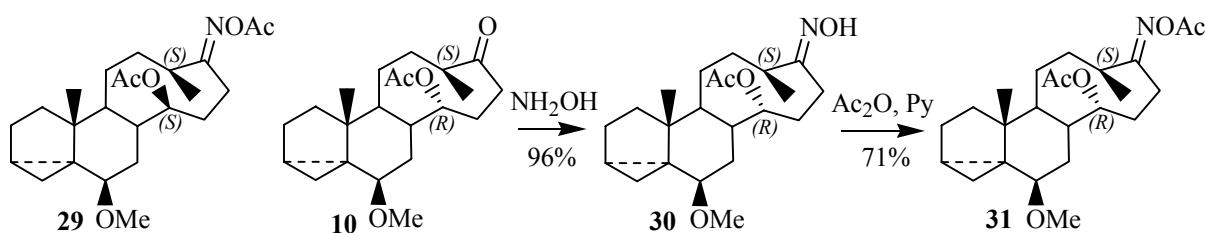


Схема 5

1.4. Синтез (13*R*)-13,14-секостероидов [6]

В ходе изучения некоторых синтетических трансформаций ряд полученных нами (13*S*)-13,14-секостероидов удалось дополнить соединениями, эпимерными по C₁₃.

Кетон **10** сначала пытались эпимеризовать в щелочных условиях. Однако одновременно с эпимеризацией по C₁₃ протекало омыление ацильной группы с последующей трансаннулярной реакцией и образованием полуацетала **33** (схема 6). Требуемая эпимеризация была достигнута под действием *n*-толуолсульфокислоты, протекающей с одновременным раскрытием циклопропанового кольца с образованием смеси эпимеров по C₁₃ **34**, которые были восстановлены L-селектридом, что дало продукты **12** и **35**. Структура соединения **12** была доказана путем прямого сравнения спектральных характеристик данного образца и соединения, полученного ранее (см. схему 2). Принимая во внимание, что соединения **12** и **35** получены в результате восстановления по C₁₇ смеси 17-кетонов, конфигурация при C₁₃ в случае соединения **35** определяется как (13*R*). Однако конфигурация гидроксильной группы при C₁₇ осталась неизвестной.

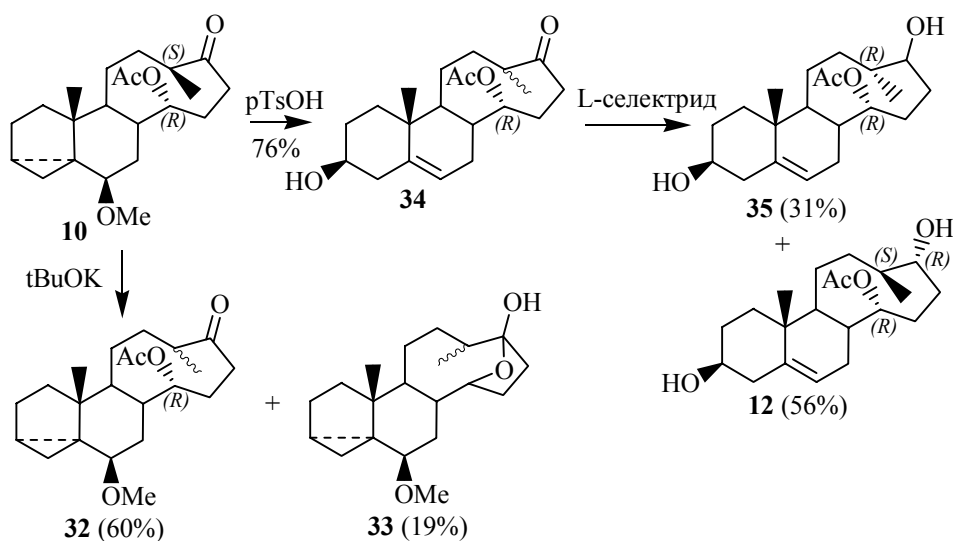


Схема 6

2. Синтез 5,10-секостероидов

Основной задачей исследований была отработка методов получения ключевых 5,10-секостероидов с целью синтеза соответствующих аналогов ряда андростана, содержащих дополнительные функциональные группы в десятичленном цикле.

2.1. Получение ключевых интермедиатов [4, 7]

До проведения настоящего исследования было известно, что окислительная β -фрагментация C_5 -гидроксистероидов тетраацетатом свинца протекает с образованием в качестве основных продуктов реакции диастереомерных (*Z*)- и (*E*)-1(10)-ненасыщенных 5,10-секостероидных кетонов **42** и **43** (схема 8). Оба соединения являются подходящими кандидатами в качестве ключевых интермедиатов для создания новых 5,10-секостероидов и большого количества их производных в качестве потенциальных фармакологических препаратов.

Исходный спирт **40** для проведения реакции радикального окисления тетраацетатом свинца в присутствии йода был получен из ацетата андростенолона **36** в три стадии, которые включали эпоксидирование, раскрытие эпоксида **37** с одновременным восстановлением C_{17} -кетогруппы и защиту C_3 - и C_{17} -гидроксильных групп (схема 7).

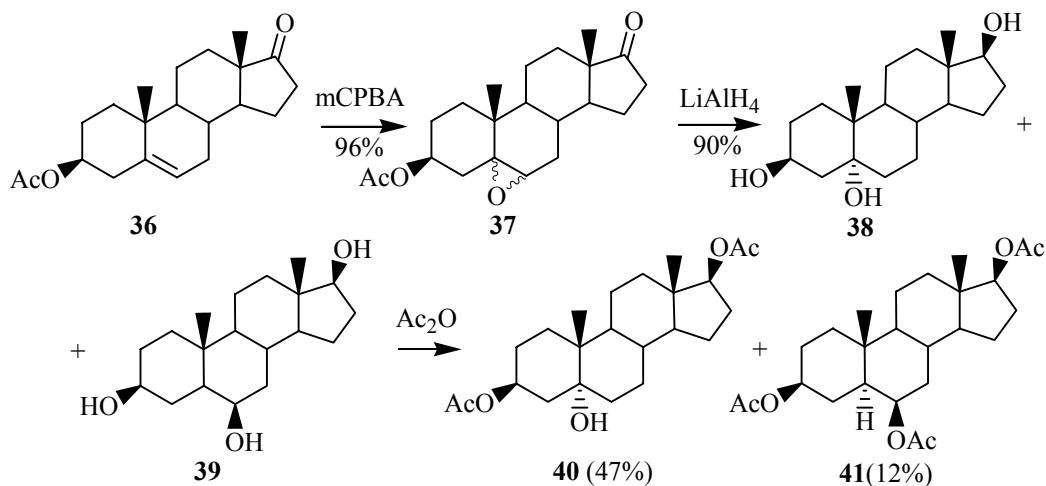


Схема 7

В результате проведенного β -расщепления C_5 - C_{10} -связи спирта **40** наряду с ожидаемыми продуктами **42**, **43**, **44** были выделены два новых соединения **45**, **46**, не описанные ранее для подобного процесса окисления стероидов (схема 8).

Структуры соединений **42-44** были приписаны путем сравнения соответствующих спектральных данных со спектральными данными, приведенными в литературе.

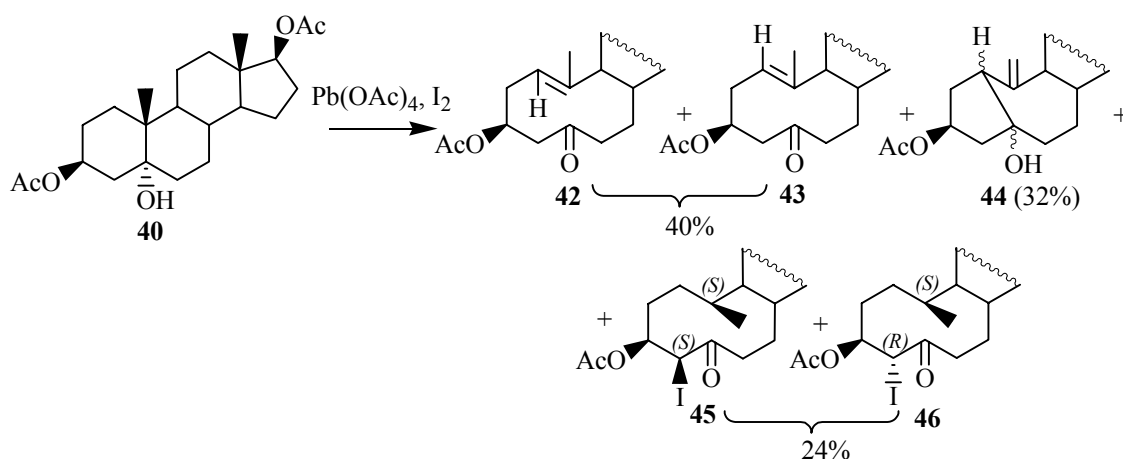


Схема 8

Образование А-нор-В-гомопроизводных 44 может быть объяснено кислотнo-катализируемой трансаннулярной циклизацией соединений 42 и 43 в условиях проводимой реакции.

Наиболее вероятный механизм образования продуктов 45 и 46 показан на схеме 9. Реакция соединения 40 с тетраацетатом свинца в присутствии йода протекает с промежуточным образованием радикала 47, который далее превращается в радикал 48 в результате разрыва $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ -связи и миграции радикального центра к C_{10} . Трансформация 48 может привести либо к отщеплению водорода при C_1 с образованием $\Delta^{1(10)}$ -олефинов 42 и 43, либо - к радикальному отщеплению α -водорода при C_4 . Молекулярные модели показывают, что расстояние между атомами C_{10} и C_4 около 2.8 Å. Это делает возможным трансаннулярную миграцию атома водорода от C_4 к C_{10} с образованием радикала 49. Его реакция с йодом, присутствующим в реакционной среде, дает йодиды 45 и 46.

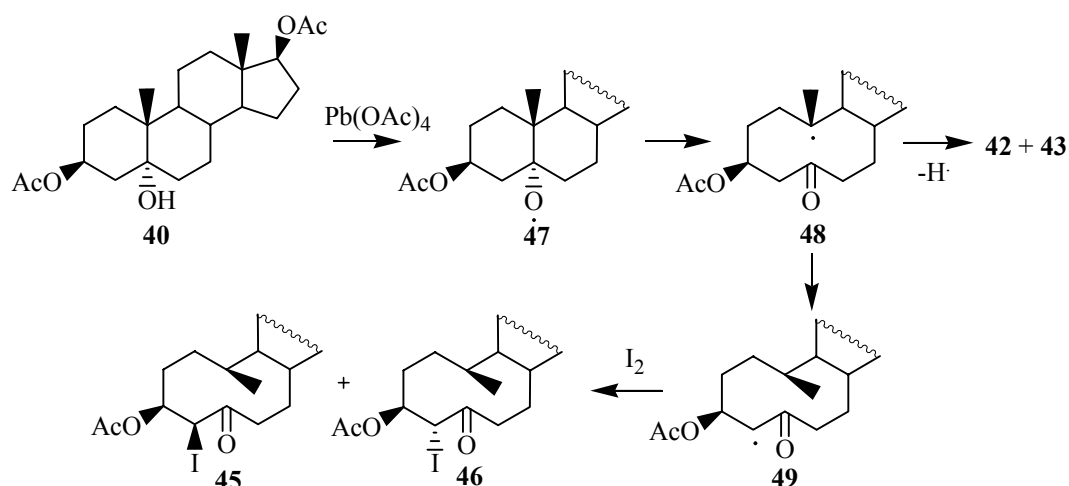


Схема 9

Интересно, что эти соединения реагируют с трифенилфосфином различным образом. Реакция *цис*-ориентированного йодоацетата 45 дает в основном продукт дейодирования 50 (схема 10).

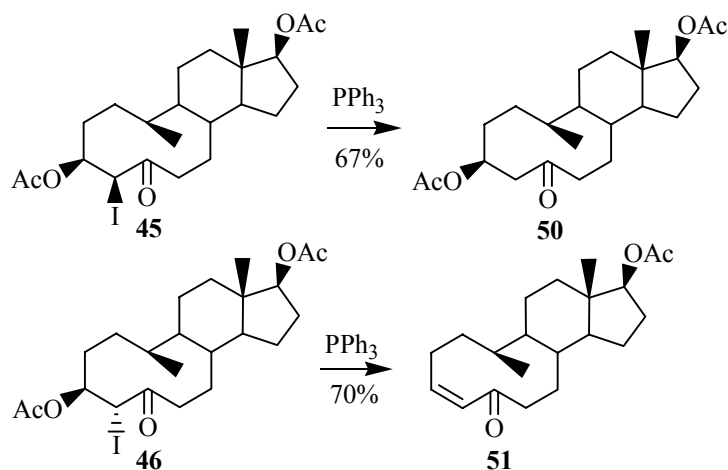


Схема 10

Обработка же изомерного *транс*-йодоацетата **46** трифенилфосфином в тетрагидрофуране протекает с элиминированием ацетоксигруппы и образованием (*Z*)-олефина **51**.

2.2. Стереохимия 5,10-секостероидов [4]

Рентгеноструктурный анализ (4*R*,10*S*)-4-йодо-3β,17β-диацетокси-5,10-секоандростан-5-она **46** позволил определить конфигурацию при C₄ как (*R*) (рис. 2). Было также показано, что стереохимия при C₁₀ в соединении **46** осталась неизменной после реакции радикального окисления.

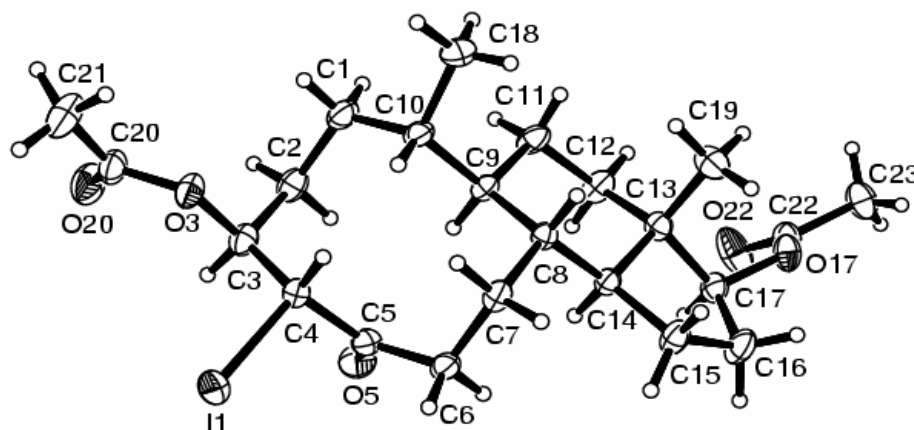


Рисунок 2. Геометрия молекулы (4*R*,10*S*)-4-йодо-3β,17β-диацетокси-5,10-секоандростан-5-она **46**.

Хотя можно предположить, что в изомерном йодиде **45** конфигурация данного центра также осталась неизменной, было решено провести несколько химических трансформаций, чтобы это подтвердить (схема 11). С этой целью

эфирные группы в 3 β ,17 β -диацетате **50**, полученном из йодида **45**, были омылены с образованием β -кетола **52**. Дегидратация под действием pTsOH дала енон **53**. Он был превращен в продукт **54**, спектр которого оказался идентичным спектру соединения **51**, полученному из йодида **46**. Таким образом, получение этого продукта доказывает, что соединения **45** и **46** имеют одинаковую конфигурацию при C₁₀.

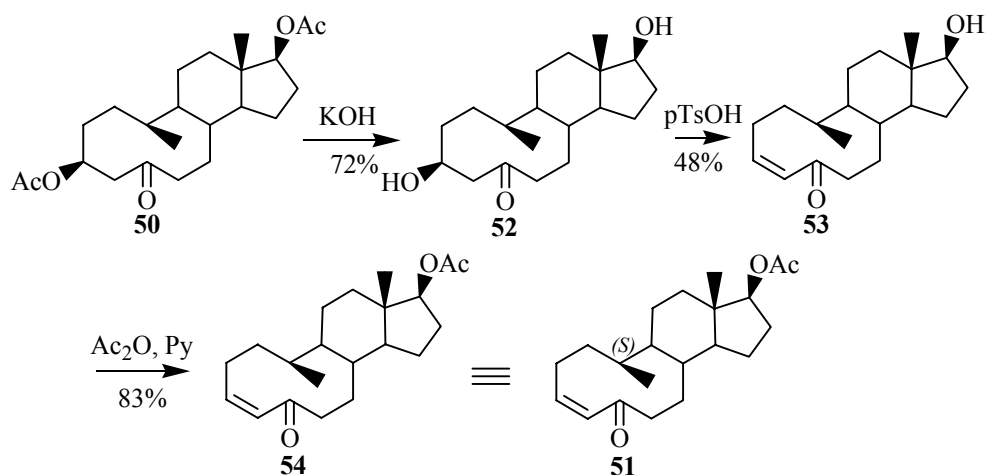


Схема 11

2.3. Синтез 5,10-секоаналогов андрогенов [7]

Наличие функциональных группировок при C₃, C₄ и C₅ у продуктов радикального окисления **45** и **46** (а также двойной связи у соединений **42** и **43**) открывает большие потенциальные возможности для синтеза 5,10-секостероидов андростанового ряда. Исследования показали, что факт вхождения данных группировок в состав десятичленного макроцикла в ряде случаев накладывает существенный отпечаток на характер протекания довольно привычных органических реакций.

2.3.1. Получение ряда 5,10-секостероидов из кетона **50**

Кетон **50** дает возможность получения 5,10-секостероидов, имеющих Δ^4 -3-кетофункциональность, характерную для многих природных стероидных гормонов. Восстановление кетона **50** боргидридом кальция протекало стереоселективно с образованием соответствующего спирта, который далее превратили в ТНР-эфир **55** (схема 12). Манипуляции с защитными группами при C₃, C₁₇ привели к C₃, C₁₇-дикетону **56**. Действие на него pTsOH позволило осуществить две реакции: снятие защитной группировки при C₅ с образованием C₅-гидроксипроизводного и его дегидратацию, что привело к одному из целевых продуктов – 5,10-секоаналогу андростендиона **57**. Следует отметить, что соединение **57** имеет *цис*-двойную связь.

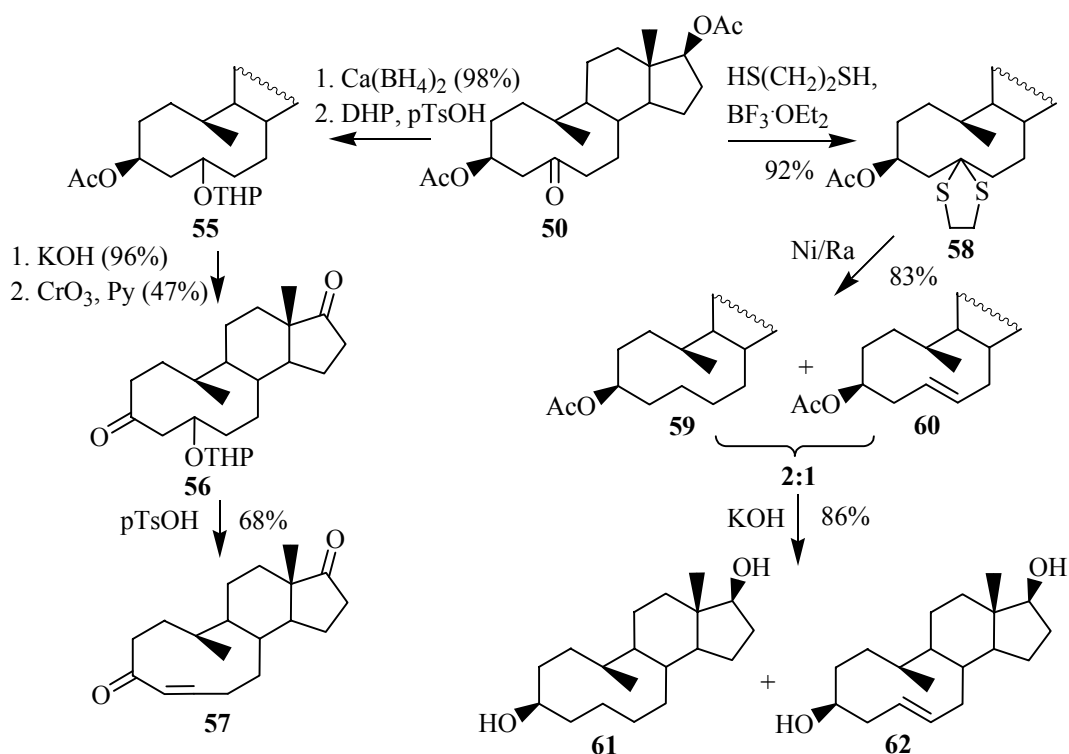


Схема 12

Нами была предпринята попытка также деоксигенирования кетона **50**. Первая стадия этого процесса протекала гладко с образованием тиокетала **58** с высоким выходом. Однако его десульфуризация обработкой никелем Ренея привела не только к ожидаемому диацетату **59**, но также и к продукту элиминирования - Δ^5 -олефину **60**. Эти два стероида образуют неразделимую смесь. Но их диолы **61** и **62**, полученные после омыления смеси **59** и **60**, были разделены и охарактеризованы.

2.3.2. Синтез 5,10-секостероидов на основе (Z)- и (E)- $\Delta^{1(10)}$ -олефинов **42** и **43**

Изначальная идея этой части исследований предполагала получение из (Z)- и (E)-енонов **42** и **43** соединений, содержащих $\Delta^{1,4}$ -3-кетофункциональность, характерную для многих фармакологически активных субстанций (схема 13).

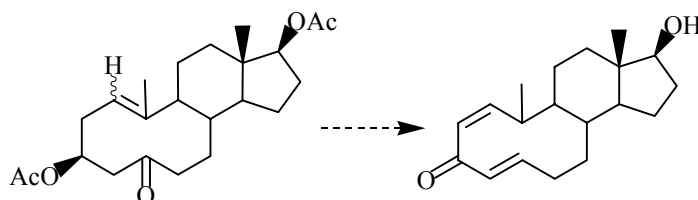


Схема 13

Проведенные исследования показали, что такие кроссопряженные $\Delta^{1,4}$ -3-кетоны в ряду секостероидов, вероятно, не могут быть получены.

Синтетические превращения, такие как восстановление кетона **42**, защита гидроксигруппы в соединении **63**, омыление ацетата **64** и окисление по Оппенауэру позволили получить продукты **66** и **67** (схема 14).

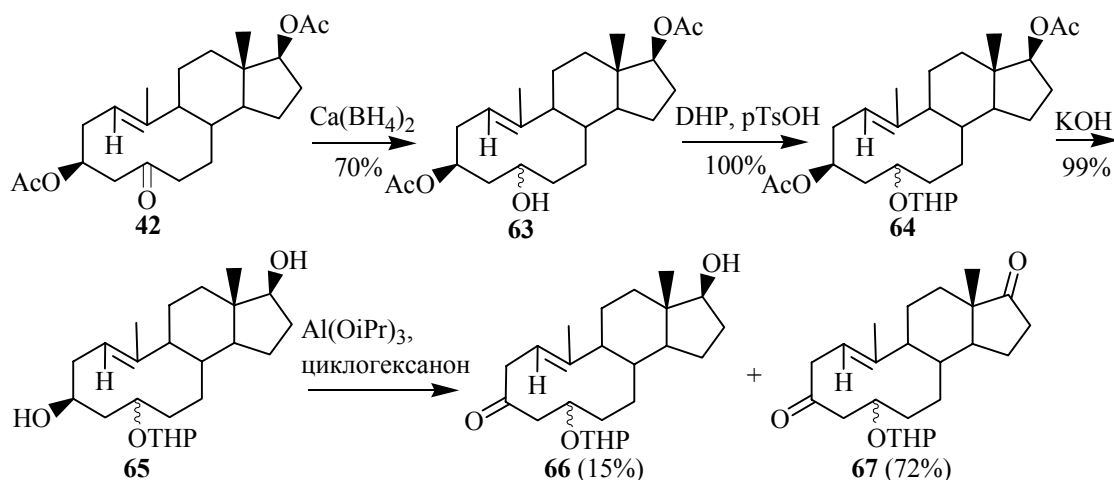


Схема 14

Различные преобразования с кетонами **66** и **67** показали исключительную стабильность $\Delta^{1(10)}$ -двойной связи, что не позволило осуществить ее миграцию с образованием соответствующего кроссопряженного $\Delta^{1,4}$ -3-кетона. Снятие ТНР-защиты с помощью TsOH в стероидах **66** и **67** протекало гладко, но попытки провести элиминирование C_5 -гидроксильной группы для **69** приводили к сложной смеси продуктов (схема 15).

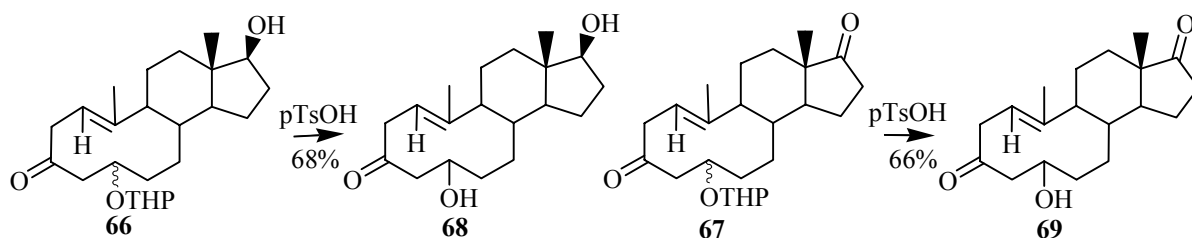


Схема 15

Аналогичная последовательность реакций, проведенная на (*Z*)-еноне **43**, дала соединение **71** (схема 16).

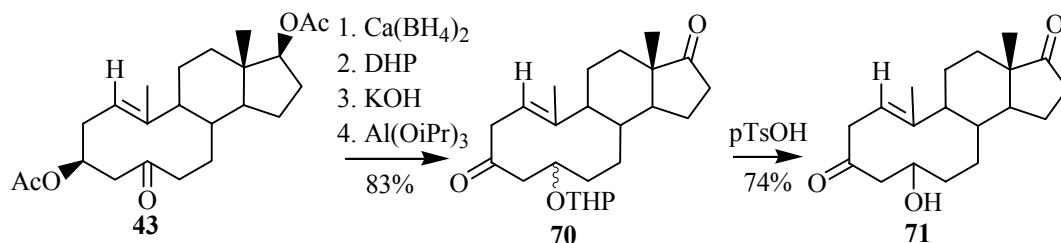


Схема 16

С целью синтеза новых 5,10-секостероидов предполагалось получение 5-дезоксипроизводных из кетона **42**. Эта достаточно простая трансформация может быть осуществлена в две стадии путем получения тиокетала и

десульфуризацией последнего. Тиокеталь **72** получили в результате взаимодействия кетона **42** с 1,2-этандитиолом в присутствии эфирата трехфтористого бора (схема 17). Оказалось, что тиокеталь **72** образуется с низким выходом (24%). Основным продуктом реакции (образующимся также с выходом до 60% и без 1,2-этандитиола) является кетон **73**.

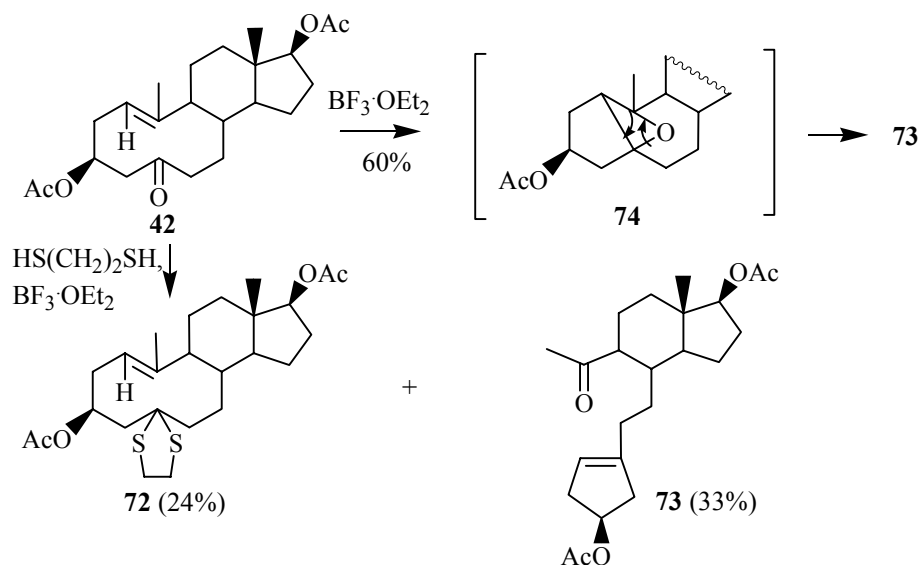


Схема 17

Попытки провести аналогичное превращение с изомерным еноном **43** приводили либо к образованию очень сложной реакционной смеси, либо при проведении реакции в более мягких условиях - к выделению только исходного соединения. Очевидно, что особенности конформации молекулы соединения **42** играют первостепенную роль в протекании данного процесса.

Согласно DFT-расчетам в растворах соединения **42** в неполярных растворителях в заметном количестве следует ожидать присутствия конформеров **42а**, его поворотного изомера **42б**, **42в**, **42г** (рис. 3), со значительным доминированием конформера **42а**, отличающегося наиболее энергетически выгодной конформацией типа “корона”.

Для превращения кетона **42** в **73** является важным высокое относительное содержание конформера **42г**. В этой конформации кетогруппа и двойная связь ориентированы таким образом, что [2+2]-циклоприсоединение (реакция Патерно-Бюхи, которая обычно идет при облучении) становится возможным с образованием оксетана **74**. Последний подвержен дециклизации с разрывом $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ и O-C_5 связей с образованием продукта **73**. Необычность обнаруженной реакции состоит в том, что она протекает без облучения (т.е. особенности структуры соединения **42** играют более существенную роль для протекания данной реакции, чем запрет по симметрии).

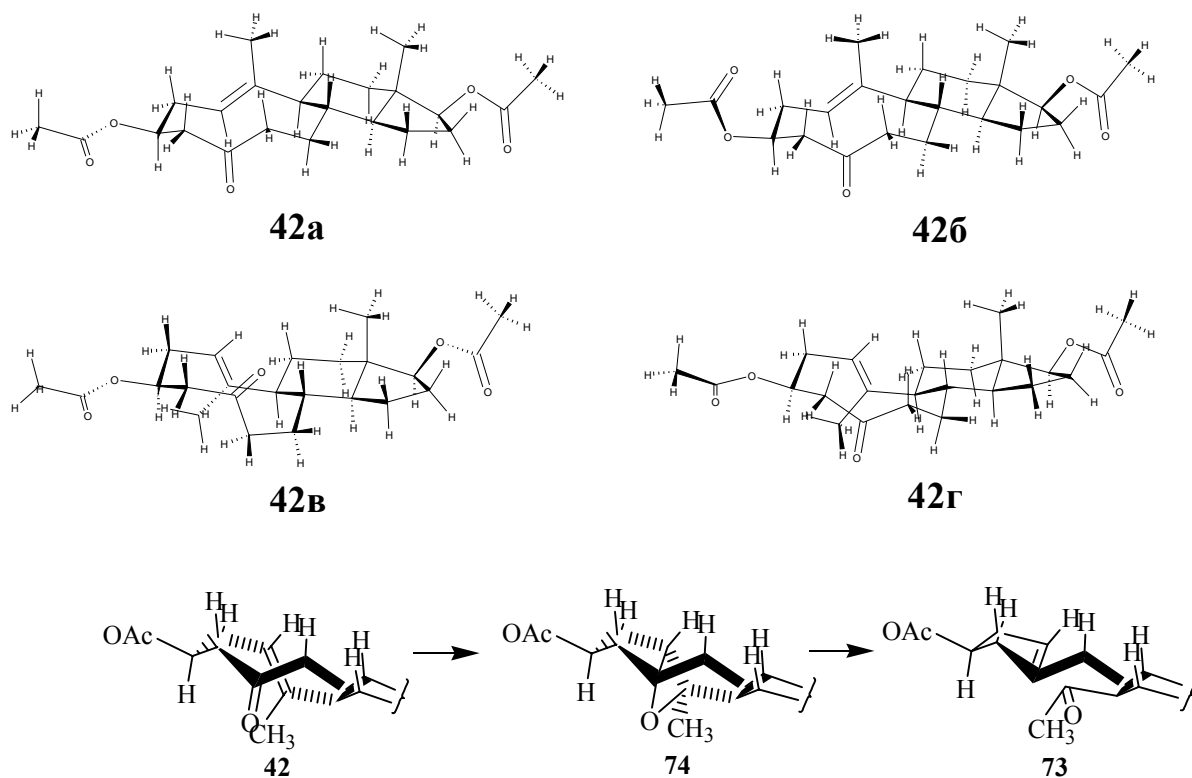


Рисунок 3. Конформации молекулы соединения **42**, его превращение в продукт **73**.

Эксперименты с $\Delta^{1(10)}$ -олефинами **42** и **43** показали, что любые манипуляции с центром C_5 , включающие промежуточное образование карбкатиона либо радикала, приводят к протеканию трансаннулярных реакций.

Так, попытки получения 5-дезоксипроизводных **76** и олефинов **77** из соединений типа **75** с помощью различных трансформаций приводили в основном к образованию продуктов циклизации типа **78** или **79** (схема 18).

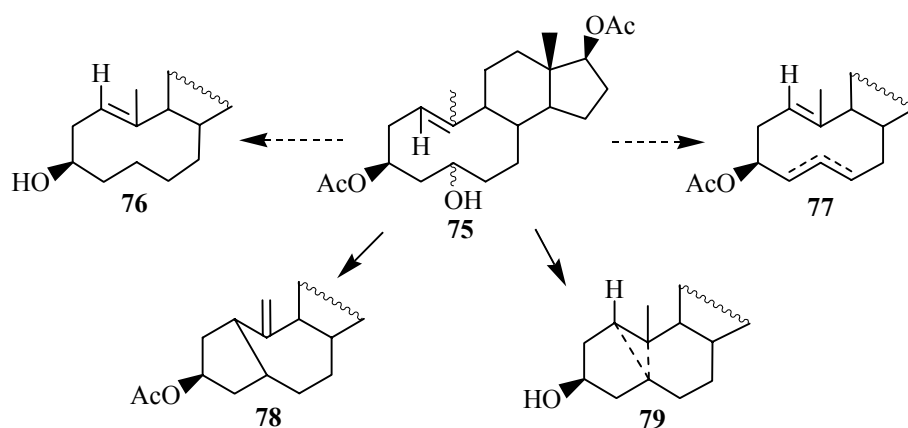


Схема 18

Проблему C_5 дефункционализации производных **42** и **43** удалось решить путем первоначального эпоксицирования двойной связи (схема 19).

Соответствующий эпоксид оказался достаточно стабильным в условиях радикального деоксигенирования, что было использовано для синтеза новых

5,10-секостеороидов из $\Delta^{1(10)}$ -олефина **42**. Полученный эпоксид **80** восстанавливали с образованием смеси C_5 -гидроксипроизводных **81**, превращенную в смесь тиимидазolidов **82**. Данные соединения легко восстанавливались в продукт **83**. Его омыление дало 3 β -гидроксиацетат **84** и 3,17-диол **85**. Каждый из этих спиртов затем окислили CrO_3 с образованием моно и дикетонов **86** и **87** соответственно.

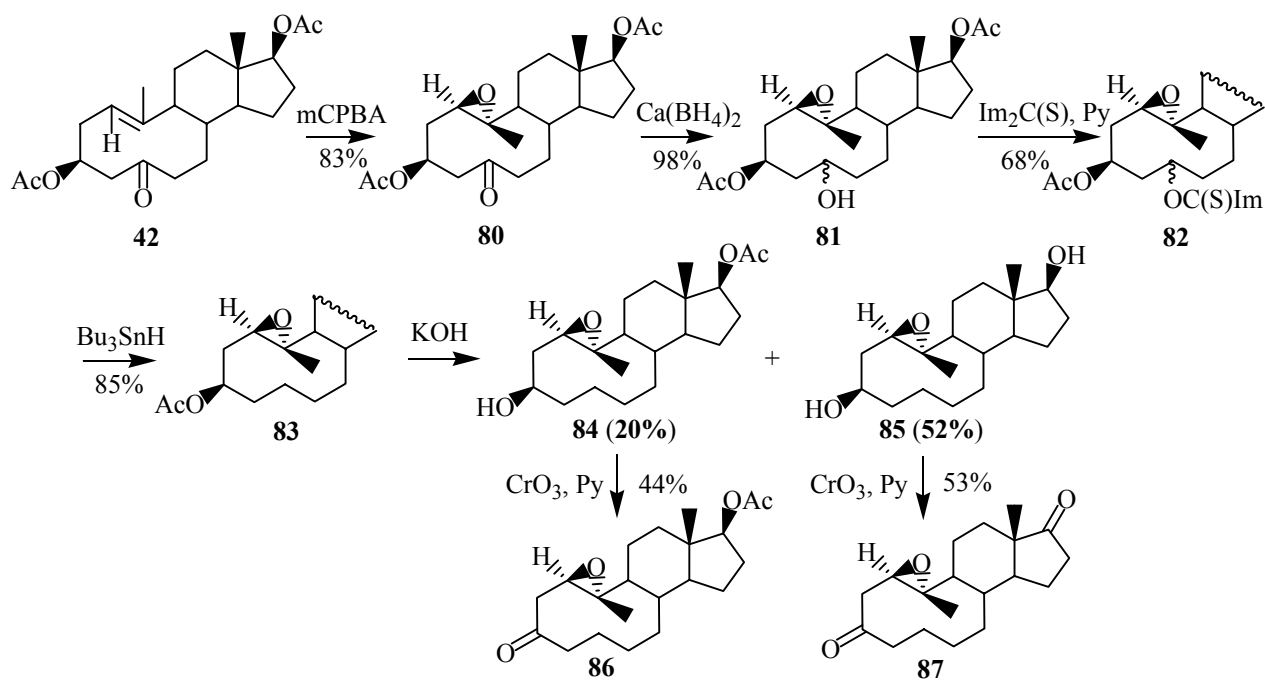


Схема 19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов получены важные результаты, существенно расширяющие возможности синтеза 13,14- и 5,10-секоаналогов стероидных гормонов:

- проведена региоизбирательная трансформация C_{14} - и C_{17} -кетогрупп в ключевом интермедиате (13*S*)-6 β -метокси-3 α ,5-цикло-13,14-секо-5 α -андростан-14,17-дионе, что позволило осуществить ряд направленных превращений по каждому из этих центров [1, 5, 8];
- исследованы разнообразные методы деоксигенирования C_{14} -кетогруппы. Найден эффективный путь для получения C_{14} -дефункционализированных 13,14-секостеороидов, что позволило синтезировать ряд (13*S*)-13,14-секоаналогов андрогенов [2, 3, 6, 7];
- Впервые показано, что реакция радикального окисления C_5 -гидроксистероидов протекает не только с образованием $\Delta^{1(10)}$ -олефинов, но также и 4-йодопроизводных [4, 7];
- в результате реакции дейодирования (4*S*,10*S*)-4-йодо-3 β ,17 β -диацетокси-5,10-секоандростан-5-она получен (10*S*)-3 β ,17 β -диацетокси-5,10-

секоандростан-5-он – ключевой интермедиат в синтезе 5,10-секоандростана и его производных [4];

- исследованы разнообразные реакции (10S)-3 β ,17 β -диацетокси-5,10-секоандростан-5-она и (E)-3 β ,17 β -диацетокси-5,10-секоандрост-1(10)-ен-5-она по C₅-кетогруппе. Найдены методы дефункционализации C₅-положения и получен ряд неизвестных ранее 5,10-секоаналогов андрогенов [7];
- впервые обнаружена фрагментация C₁-C₁₀-связи (E)-3 β ,17 β -диацетокси-5,10-секоандрост-1(10)-ен-5-она под действием эфира трифтористого бора [7].

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

Статьи:

1. Radical oxidation of 17-functionalized 14 α -hydroxy steroids. V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, A.I. Kotyatkina, G.P. Fando, Y.Y. Zhiburtovich, A.S. Lyakhov, A.A. Govorova, M.B. Groen, J. van der Louw, A. de Groot // Collect. Czech. Chem. Commun.– 2001.– Vol. 66.– P. 1764-1776.
2. Reaction of (13S)-13-iodo-6 β -methoxy-3 α ,5-cyclo-13,14-seco-5 α -androstane-14,17-dione with hydroxylamine and its application to the synthesis of new 13,14-seco steroids. V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, A.I. Kuchto, G.P. Fando, Y.Y. Zhiburtovich, A.S. Lyakhov, A.A. Govorova, M.B. Groen, J. van der Louw, A. de Groot // Steroids– 2004.– Vol.69, №7.– P. 511-514.
3. Synthesis of 13,14-secotestosterone derivatives. V.A. Kripach, V.N. Zhabinskii, A.I. Kuchto, Y.Y. Zhiburtovich, G.P. Fando, A.S. Lyakhov, A.A. Govorova, M.B. Groen, J. van der Louw, A. de Groot // Steroids– 2004.- Vol.69, №7.– P. 501-509.
4. Isolation and structure elucidation of new radical oxidation products of 5-hydroxy steroids. V.A. Kripach, V.N. Zhabinskii, A.I. Kuchto, Y.Y. Zhiburtovich, G.P. Fando, A.S. Lyakhov, A.A. Govorova, M.B. Groen, J. van der Louw, A. de Groot // Steroids– Article In Press, Corrected Proof, Available online 15 March 2006.

Тезисы докладов:

5. Studies on synthesis of 13,14-secosteroids. V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, A.I. Kotyatkina, G.P. Fando, Y.Y. Zhiburtovich, A.S. Lyakhov, A.A. Govorova, J. van der Louw, M.B. Groen, A. de Groot // 19th Conf. On Isoprenoids: Book of Abstracts.– Gdansk - Jurata.– 2001.– P. 34.
6. Синтез 13,14-секостероидов. Жибуртович Ю.Ю., Котяткина А.И. // Актуальные проблемы органической химии: Тез. докл. науч. конф. – Новосибирск, 2003.– [http:// www.nioch.nsc.ru/school/03/file/82.pdf](http://www.nioch.nsc.ru/school/03/file/82.pdf).

7. Synthesis of 5,10- and 13,14-seco steroids. V.N. Zhabinskii, G.P. Fando, A.A. Govorova, M.B. Groen, A. de Groot, V.A. Khripach, A.I. Kotyatkina, J. van der Louw, A.S. Lyakhov, Y.Y. Zhiburtovich // 20th Conf. On Isoprenoids: Book of Abstracts.– Liberec– Chem Listy.- 2003.– P. 315-316.
8. Подходы к синтезу 13,14-секоаналогов тестостерона. Ю.Ю. Жибуртович, В.А. Хрипач, В.Н. Жабинский, А.И. Кухто, Г.П. Фандо, А.А. Говорова, А.С. Ляхов, М.В. Groen, J. van der Louw, A. de Groot // Химия, структура и функции биомолекул: Тез. докл. науч. конф.– Минск.– Весці НАН Беларусі– 2004.– №2.– С. 53.

РЕЗЮМЕ

Жибуртович Юлия Юрьевна

“Синтез аналогов андрогенов с конформационно лабильным стероидным скелетом”

Ключевые слова: секостероиды, радикальное окисление, андрогены, андростан

Целью настоящего исследования являлась разработка методов синтеза 13,14-секостероидов, содержащих Δ^4 -3-кетофункциональность в цикле А; отработка методов получения ключевых 5,10-секостероидов с целью синтеза соответствующих аналогов андростанового ряда, содержащих дополнительные функциональные группы в десятичленном цикле.

В качестве ключевой реакции для получения 13,14- и 5,10-секостероидов использовали радикальное окисление соответствующих стероидных 14 α - и 5 α -спиртов.

В ходе выполнения работы были разработаны методы региоизбирательной трансформации C₁₄- и C₁₇-кетогрупп и деоксигенирования C₁₄-кетогруппы 13,14-секостероидов. Получен ряд новых (13S)-13,14-секоаналогов андрогенов. Изучена реакция радикального окисления C₅-гидроксистероидов. Впервые показано, что реакция протекает не только с образованием $\Delta^{1(10)}$ -олефинов, но также и 4-йодопроизводных. Их дегалогенирование позволило получить ряд интермедиатов в синтезе 5,10-секоандростана и его производных. Найдены методы дефункционализации C₅-положения 5,10-секостероидов и получен ряд неизвестных ранее 5,10-секоаналогов андрогенов. Впервые обнаружена фрагментация C₁-C₁₀-связи (E)-3 β ,17 β -диацетокси-5,10-секоандрост-1(10)-ен-5-она под действием эфирата трехфтористого бора.

РЭЗІЮМЕ

Жыбуртовіч Юлія Юр'еўна

“Сінтэз аналагаў андрагенаў з канфармацыйна лабільным стэроідным скелетам”

Ключавыя словы: сэкастэроіды, радыкальнае акісленне, андрагены, андрастан

Мэтай даследавання з'яўлялася распрацоўка метадаў сінтэзу 13,14-сэкастэроідаў з Δ^4 -3-кетафункцыянальнасцю ў цыкле А; распрацоўка метадаў атрымання ключавых 5,10-сэкастэроідаў з мэтай сінтэзу адпаведных аналагаў андрастанавага рада з дадатковымі функцыянальнымі групамі ў дзесяцічленным цыкле.

У якасці ключавой рэакцыі для атрымання 13,14- і 5,10-сэкастэроідаў выкарыстоўвалі радыкальнае акісленне адпаведных стэроідных 14α - і 5α -спіртоў.

У ходзе выканання работы былі распрацаваны метады рэгіявыбарнай трансфармацыі C_{14} - і C_{17} -кетагруп і дэаксігенавання C_{14} -кетагрупы 13,14-сэкастэроідаў. Атрыманы шэраг (13*S*)-13,14-сэкааналагаў андрагенаў. Даследавана рэакцыя радыкальнага акіслення C_5 -гідроксістэроідаў. Упершыню паказана, што рэакцыя праходзіць не толькі з утварэннем $\Delta^{1(10)}$ -алефінаў, але таксама і 4-ёдавытворных. Іх дэгалагенаванне дазволіла атрымаць шэраг інтэрмедыятаў у сінтэзе 5,10-сэкаандрастана і яго вытворных. Знойдзены метады дэфункцыяналізацыі C_5 -палажэння 5,10-сэкастэроідаў і атрыманы шэраг невядомых раней 5,10-сэкааналагаў андрагенаў. Упершыню выяўлена фрагментацыя C_1 - C_{10} -сувязі (E)- 3β , 17β -дзіацэтоксі-5,10-сэкаандрост-1(10)-ен-5-она пад дзеяннем эфірату трохфторыстага бору.

SUMMARY

Zhiburtovich Yuliya Yruevna

“Synthesis of androgenes analogues with flexible steroidal skeleton”

Key words: seco steroids, radical oxidation, androgenes, androstane

The present research deals with new methods for preparation of 13,14-seco steroids having Δ^4 -3-keto-function in cycle A; preparation of some key 5,10-seco steroids for the purpose of synthesis of androstane analogues with additional functional groups in a ten-membered ring.

Radical oxidation of the corresponding steroidal 14α - and 5α -alcohols has been used as a key reaction for preparing 13,14- and 5,10-seco steroids.

Regioselective transformations of C_{14} - and C_{17} -ketones have been elaborated. A number of new 13,14-seco analogues of androstane series have been prepared. Radical oxidation of C_5 -hydroxy steroids was found to give two new 4-iododerivatives in addition to $\Delta^{1(10)}$ -olefines. A number of 5,10-seco analogues of androstane series was obtained. Borone trifluoride etherate catalyzed fragmentation of C_1 - C_{10} -bond in 5,10-secoandrost-1(10)-en-5-one has been found.

Автор выражает глубокую благодарность научным руководителям чл.-корр. НАН Беларуси, д.х.н., профессору В.А. Хрипачу и д.х.н., гл.н.с. ЛХС В.Н. Жабинскому за постоянное внимание к работе, обсуждение и анализ полученных результатов; ст.н.с. ЛФХМИ Громаку В.В. за помощь в проведении конформационного анализа. Благодарю Кухто А.И. за помощь в проведении эксперимента, а также всех сотрудников лаборатории химии стероидов, в которой была выполнена эта работа, за оказанное содействие и дружескую атмосферу.

Научное издание

ЖИБУРТОВИЧ Юлия Юрьевна

Синтез аналогов андрогенов с конформационно лабильным стероидным скелетом

02.00.03 – органическая химия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук

Подписано в печать . Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 1,2. Тираж 60 экз. Заказ № .

Отпечатано в Республиканском унитарном предприятии
«Информационно-вычислительный центр
Министерства финансов Республики Беларусь»
ЛП № 02330/0056683 от 29.03.2004.
220004, г. Минск, ул.Кальварийская, 17.