

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

УДК 547.721/.729:547.279:547.786

**ФАНДО**  
**ГАЛИНА ПАВЛОВНА**

**Синтез 5,10- и 13,14-секостероидов**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – Органическая химия

МИНСК 2009

Работа выполнена в Институте биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси

**Научный руководитель :** **Жабинский Владимир Николаевич,**  
доктор химических наук,  
главный научный сотрудник  
лаборатории химии стероидов  
Института биоорганической химии  
НАН Беларуси

**Официальные оппоненты:** **Кисель Михаил Александрович,**  
доктор химических наук,  
заведующей лабораторией химии липидов  
Института биоорганической химии  
НАН Беларуси

**Бурдь Василий Николаевич,**  
доктор химических наук,  
декан факультета биологии и экологии  
Гроденского государственного  
университета

**Оппонирующая организация:** Институт химии новых материалов  
НАН Беларуси

Защита состоится « 22 » мая 2009 г. в 13.00 часов на заседании совета Д 01.21.01 по защите диссертаций в ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» по адресу: 2200141, г. Минск, ул. акад. 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.

Автореферат разослан «    » апреля 2009 г.

Ученый секретарь  
Совета по защите диссертаций Д 01.21.01,  
кандидат химических наук

С.В. Бабицкая

## ВВЕДЕНИЕ

К числу актуальных задач органического синтеза на протяжении многих десятилетий относится разработка методов получения стероидов. Это связано с тем, что среди многообразия биологически активных соединений стероиды играют важную роль в осуществлении ряда гормональных функций в живых организмах. Биологическая активность стероидных гормонов тесно связана с особенностями их химической структуры. Жесткий тетрациклический углеродный скелет является необходимым структурным элементом большинства стероидов. Родственные соединения, у которых одна из углерод-углеродных связей в тетрациклическом скелете отсутствует, также относятся к стероидам и называются *секостероидами*. В зависимости от места разрыва связи их молекулярная структура может иметь различные геометрические формы, отличающиеся более высокой конформационной подвижностью в сравнении с тетрациклическим прототипом. Их связывание с рецепторами, ответственными за проявление физиологического эффекта, может также существенно отличаться, обуславливая новый гормональный или иной эффект.

Секостероиды привлекают значительный интерес из-за широкого спектра биологического действия многих существующих в природе их представителей, наиболее известными из которых являются витамины D. Помимо витаминов D в природных источниках обнаружено большое количество других секостероидов, однако в связи с низкой доступностью таких соединений, их изучению уделялось значительно меньше внимания. Исследования в области химического синтеза секостероидов не только вносят вклад в развитие органической химии и химии природных соединений, но и представляют интерес в связи с перспективой получения новых фармакологически активных веществ.

До настоящего времени почти все исследования в этой области были связаны с изучением секостероидов с фрагментированной внешней C-C-связью, поскольку получение соединений с фрагментацией внутренней C-C-связи является значительно более сложной задачей.

Данная работа посвящена разработке методов построения секостероидного скелета с фрагментированной внутренней C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>- или C<sub>13</sub>-C<sub>14</sub>-связью, а также получению потенциально биоактивных соединений, являющихся до настоящего времени труднодоступными для исследования из-за отсутствия методов их синтеза.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами.** Работа является частью плановых исследований лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, выполненных в рамках ГПОФИ “Биооргсинтез-2”, задание 2.16 “Разработка рациональных подходов к целенаправленному синтезу стероидов и родственных биорегуляторов с целью создания новых эффективных препаратов для сельского хозяйства и медицины” № гос. регистрации 2004800 (2001-2005 гг); ГПОФИ “Химия и основы технологий получения физиологически активных веществ, биорегуляторов, материалов медицинского назначения и диагностических средств” (Физиологически активные вещества), задание 2.12 “Осуществить синтез новых физиологически активных соединений ряда стероидов и изучить возможность их практического использования в качестве основы препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения”, № гос. регистрации 20061543 (2006-2010 гг).

### **Цель и задачи исследования.**

Целью настоящей работы является разработка эффективной методологии получения 5,10- и 13,14-секостероидов.

Задачи исследования:

1. Исследование различных методических подходов к синтезу данных стероидов.
2. Отработка оптимальных методов и синтез соответствующих андростановых и эстрановых производных в качестве объектов для поиска новых лекарственных препаратов.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Радикальная фрагментация 14 $\alpha$ -гидроксипроизводных, обеспечивающая возможность эффективного получения 13,14-секостероидов.
2. Синтез 13,14-секостероидов из 14 $\beta$ -гидрокси-17 $\beta$ -тозилата в условиях фрагментации по Гробу.
3. Скелетная перегруппировка стероидов в условиях реакции Бэмфорда-Стивенса, позволяющая осуществить 1,2-сдвиг 18-метильной группы в ряду 14 $\alpha$ -гидроксистероидов.
4. Синтез 5,10-секостероидов путем радикального окисления 5 $\alpha$ -гидроксипроизводных, содержащих дополнительную карбонильную группу при C<sub>1</sub>.

5. Синтез стероидов нового типа, содержащих циклобутановый фрагмент, в результате внутримолекулярной фотохимической циклизации секостероидного 1,6-диена.

**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. Анализ данных ЯМР осуществлялся совместно с к.х.н. Н.Б. Хрипач.

**Апробация результатов диссертации.** Материалы диссертационной работы представлены на XIX, XX и XXI конференциях по изопреноидам (Гданьск – Юрата, 2001; Либерец, 2003; Беловежа, 2005), Международных конференциях “Химия, структура и функции биомолекул” (Минск, 2004), “Достижения и перспективы современной химии” (Кишинев, 2007).

**Опубликованность результатов диссертации.** По теме диссертации опубликовано 8 статей, общий объем которых составляет 5.5 авторских листа, тезисы 6 докладов международных конференций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы по теме диссертации, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и библиографического списка. Работа изложена на 110 страницах, содержит 67 рисунков и 6 таблиц. Библиографический список занимает 14 страниц и содержит 171 ссылку.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Одним из важнейших факторов, определяющим биологическую активность стероидных гормонов, является конформация стероидного скелета. 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. В последнем случае секостероиды обладают большей конформационной гибкостью в сравнении с нативными стероидами, сохраняя при этом способность связываться с соответствующими рецепторами, что в конечном итоге представляет интерес для разработки более избирательных фармакологических препаратов. Задача поиска новых биологически активных соединений среди секостероидов может быть решена как путем анализа стероидной фракции, выделяемой из

природных источников, так и путем химического синтеза. Очевидно, что второй подход позволяет получать более широкий спектр целевых соединений, хотя в случае секостероидов с фрагментированной внутренней С-С-связью является достаточно трудоемким.

## 1. Синтез 13,14-секостероидов

Разработка методов получения 13,14-секостероидов проводилась с учетом доступности потенциально пригодных для их синтеза ключевых промежуточных соединений. Наиболее подходящими интермедиатами оказались 14-гидрокси стероиды. При наличии соответствующей уходящей группы в  $\beta$ -положении (при  $C_{17}$ ) можно было ожидать протекания фрагментации по Гробу с разрывом  $C_{13}$ - $C_{14}$ -связи. Кроме того, третичная гидроксильная группа при  $C_{17}$  давала дополнительную возможность получения целевых соединений с использованием реакции радикального окисления.

### 1.1 Синтез 13,14-секостероидов в условиях фрагментации по Гробу [4, 9, 11, 12]

Разработка методов синтеза целевых продуктов была начата с изучения фрагментации по Гробу.

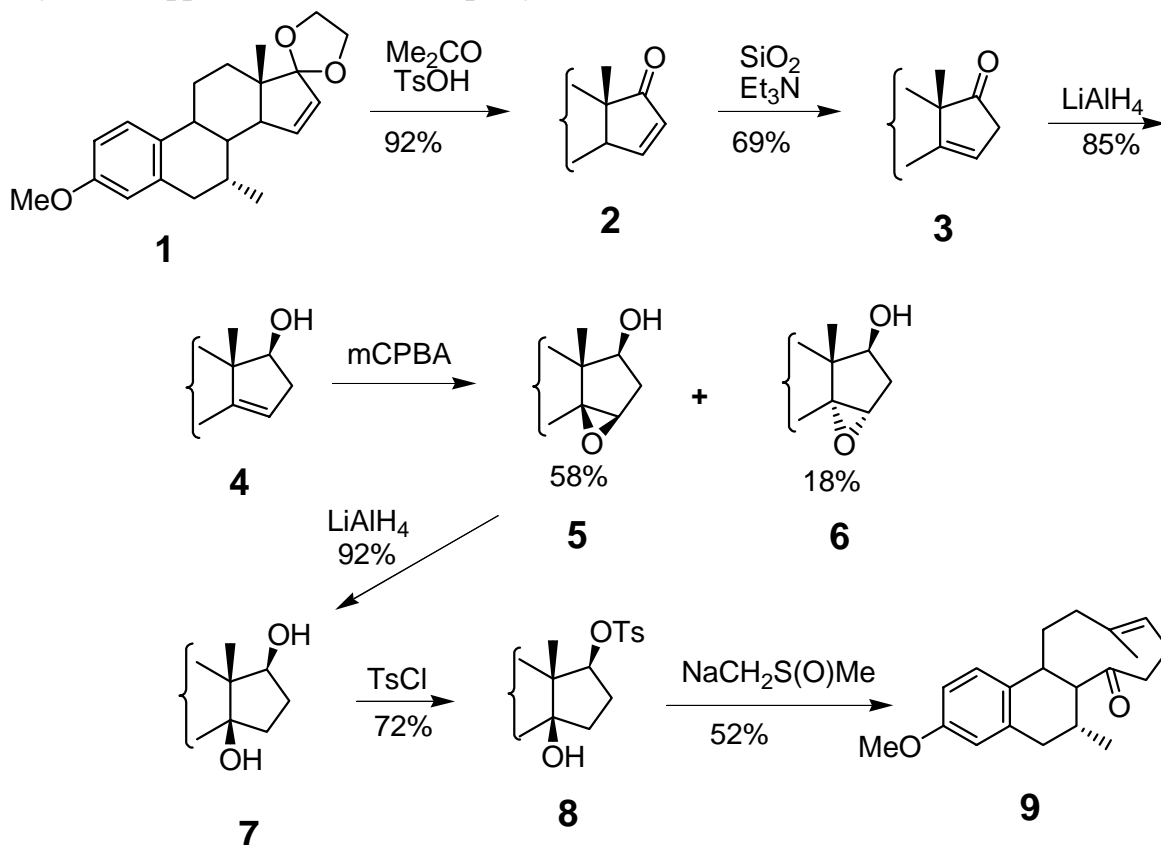


Рисунок 1

В качестве исходного соединения для синтеза 14β-гидрокси-17β-тозилата в настоящей работе использовался α,β-ненасыщенный кетон **2**, полученный из соединения **1** путем снятия диоксалановой группировки в водном ацетоне в присутствии TsOH (Рис. 1). Перегруппировка енона **2** на силикагеле в присутствии Et<sub>3</sub>N дала β,γ-ненасыщенный кетон **3**. Его гидридное восстановление привело к 17β-спирту **4**. Следующей задачей являлось превращение спирта **4** в эпоксид **5**. Эпоксидирование, проведенное с помощью mCPBA, протекало с образованием двух изомеров: 14α,15α-эпоксида **6** и 14β,15β-эпоксида **5** в соотношении 1:3. При восстановлении β-эпоксида **5** с помощью LiAlH<sub>4</sub> был получен диол **7**. Тозилирование диола **7** протекало с образованием тозилата **8**. Нагревание 14β-гидрокси-17β-тозилата **8** в диметилсульфоксиде в присутствии сильного основания сопровождалось протеканием фрагментации по Гробу и привело с умеренным выходом к секостероиду **9**. Далее с еноном **9** была осуществлена цепь химических превращений, включающая восстановление C<sub>14</sub>-кетогруппы и гидроборирование – окисление двойной связи. Интересно отметить, что обе реакции протекали стереоселективно с образованием на каждой стадии одного из двух возможных изомеров.

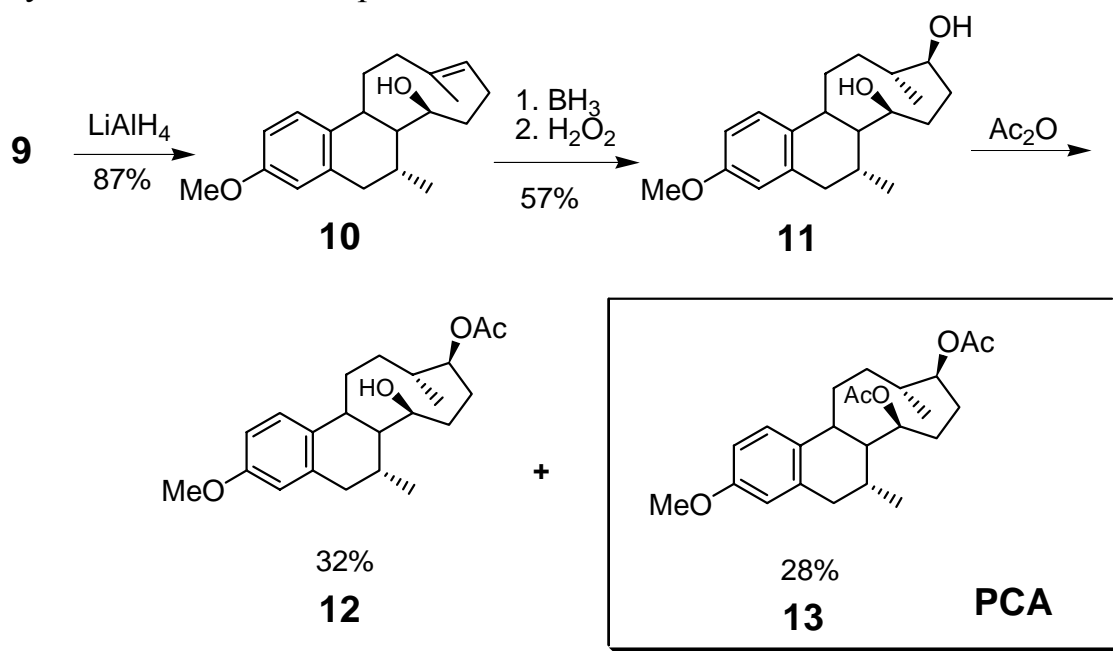
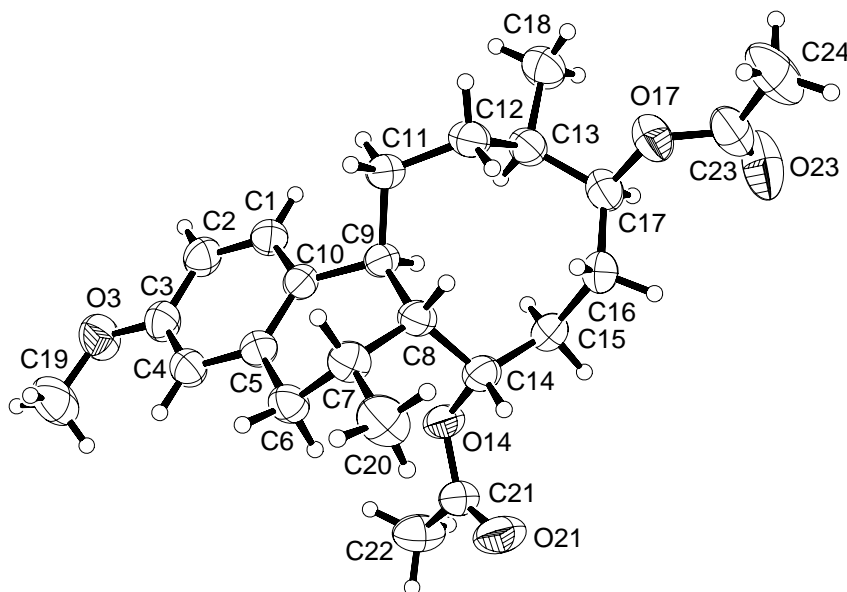


Рисунок 2

Использование ЯМР-спектроскопии не позволяло сделать однозначный вывод о стереохимии углеродных атомов C<sub>13</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>17</sub>. Методом решения данной проблемы мог быть рентгеноструктурный анализ. Для его осуществления специально получили диацетат **13**. Рентгеноструктурный

анализ данного соединения позволил однозначно приписать стереохимию всех углеродных атомов в соединениях **11** – **13**.



**Рисунок 3** - Геометрия молекулы (13*R*,14*S*,17*S*)-14,17-диацетокси-3-метокси-7α-метил-13,14-секоэстра-1,3,5(10)-триена **13**.

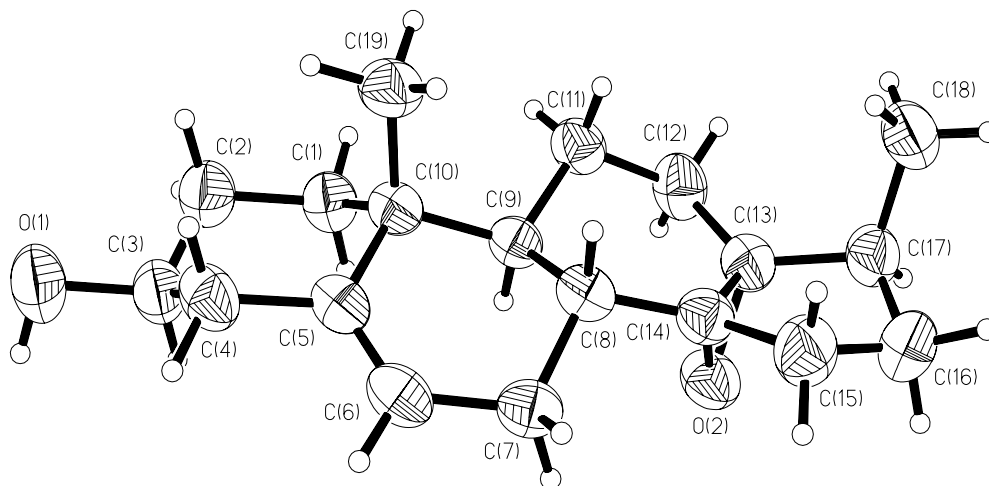
## 1.2 Трансформация 14α-гидрокси-17-тозилгидразонов в условиях реакции Бэмфорда-Стивенса [2]

Большой интерес представляла разработка методов синтеза 13,14-секостероидов на основе доступного продукта микробиологического окисления андростенолона – соответствующего 14α-гидрокси производного. Использование фрагментации по Гробу было бы затруднительно, поскольку 14α-гидрокси-17β-тозилаты в условиях фрагментации давали не 13,14-секостероиды, а 14α,17α-эпоксиды. Наше внимание привлекла возможность получения в одну стадию из соединения **14** тозилгидразона **15**. Трансформация тозилгидразонов в щелочных условиях известна как реакции Бэмфорда-Стивенса и используется для получения олефинов. При этом тозильная группа элиминируется вместе с атомом азота с образованием соответствующего карбокатиона, т.е. для 14-гидрокси-17-тозилгидразонов также можно было бы ожидать протекания реакции фрагментации C13-C14-связи. Нагревание соединения **15** в диэтиленгликоле (DEG) в присутствии КОН в течение 1.5 ч при 110-120° С (в условиях реакции Бэмфорда-Стивенса) с последующей обычной обработкой и хроматографией дало

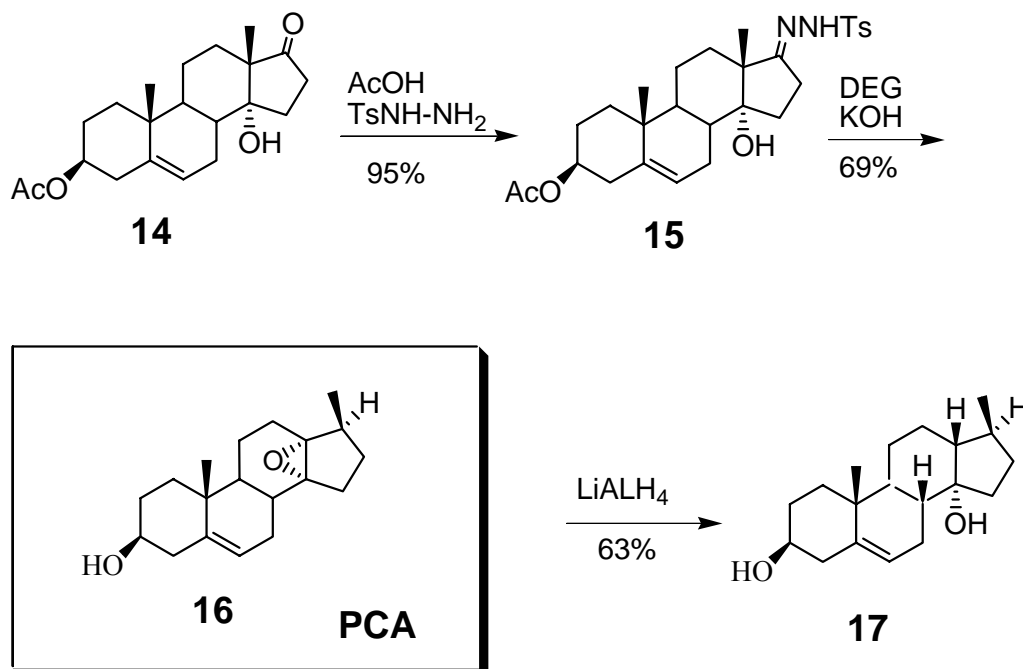


эпоксид **16** (Рис. 5). Приписание его структуры осуществлено на основании данных ЯМР и подтверждено рентгеноструктурным анализом (Рис. 4).

Далее была предпринята попытка раскрыть эпоксидное кольцо в соединении **16**. Обработка его  $\text{LiAlH}_4$  дала спирт **17**. Таким образом, последовательность **14**→**17** является методом перемещения 18-метильной группы из положения  $\text{C}_{13}$  в положение  $\text{C}_{17}$  в  $14\alpha$ -гидроксистероидах.



**Рисунок 4** - Геометрия молекулы  $13\alpha,14\alpha$ -эпокси- $3\beta$ -гидрокси- $18$ -нор- $17\beta$ -метиландрост-5-ена **16**.



**Рисунок 5**

### 1.3 Радикальное окисление 17-функционализованных 14 $\alpha$ -гидрокси стероидов [1, 5, 10, 12]

До проведения настоящего исследования было известно, что в условиях радикального окисления 14 $\alpha$ -спирты превращаются в сложные смеси, содержащие 13,14-секостероиды. Однако препаративного значения данная реакция не имела. Нами исследовано радикальное окисление 14 $\alpha$ -гидроксипроизводных, содержащих различные заместители при C<sub>17</sub>, используя тетраацетат свинца (LTA) и церий аммоний нитрат (CAN) в качестве окислителей. Исходным соединением для их синтеза являлся 14 $\alpha$ -гидрокси-17-кетон **14**.

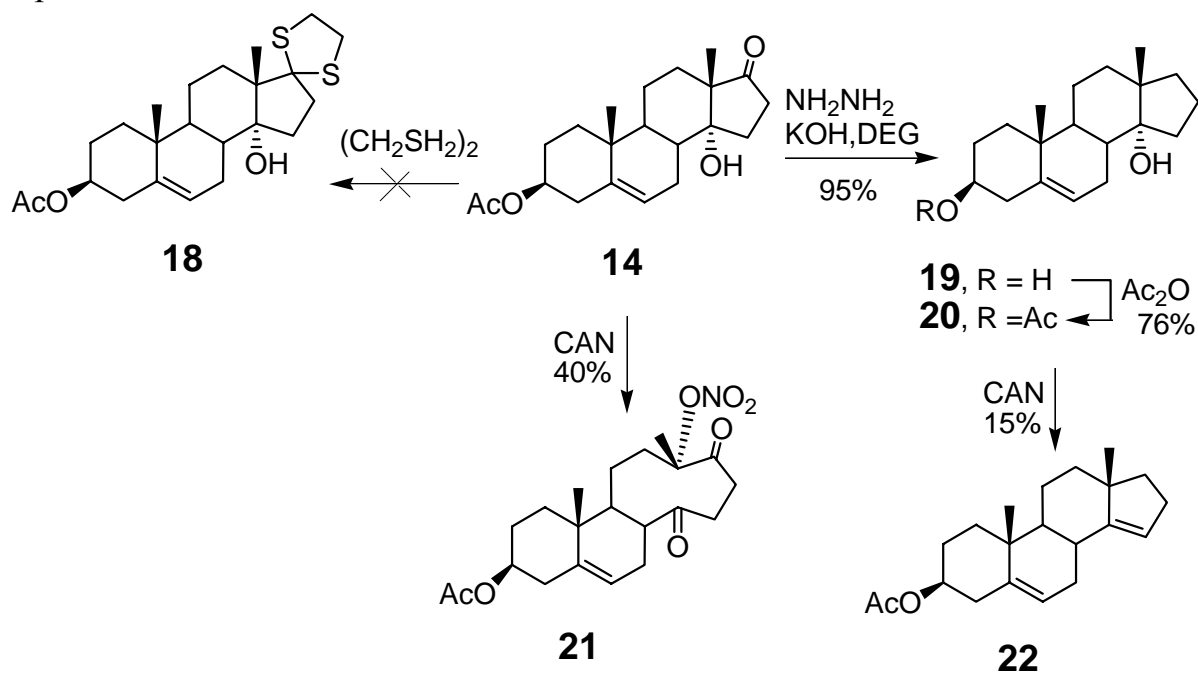


Рисунок 6

В результате реакции 17-оксо стероида **14** с CAN получили 13,14-секостероид **21** с умеренным выходом (40%). В аналогичных условиях изучено радикальное окисление 17-незамещенных 14 $\alpha$ -гидрокси стероидов **19** и **20**. При окислении **19** реакционная смесь была слишком сложна для какой-либо оценки. Обработка 14 $\alpha$ -спирта **20** CAN привела к образованию довольно сложной смеси соединений, из которой удалось идентифицировать лишь продукт элиминирования гидроксильной группы - олефин **22**.

В случае диола **23** окислительная фрагментация циклов C и D протекала с образованием двух основных продуктов **25** (38%) и **26** (14%). В аналогичных условиях 14 $\alpha$ -гидрокси-17 $\beta$ -ацетат **24** подвергался дегидратации, в результате чего образовался олефин **27** (Рис. 7).

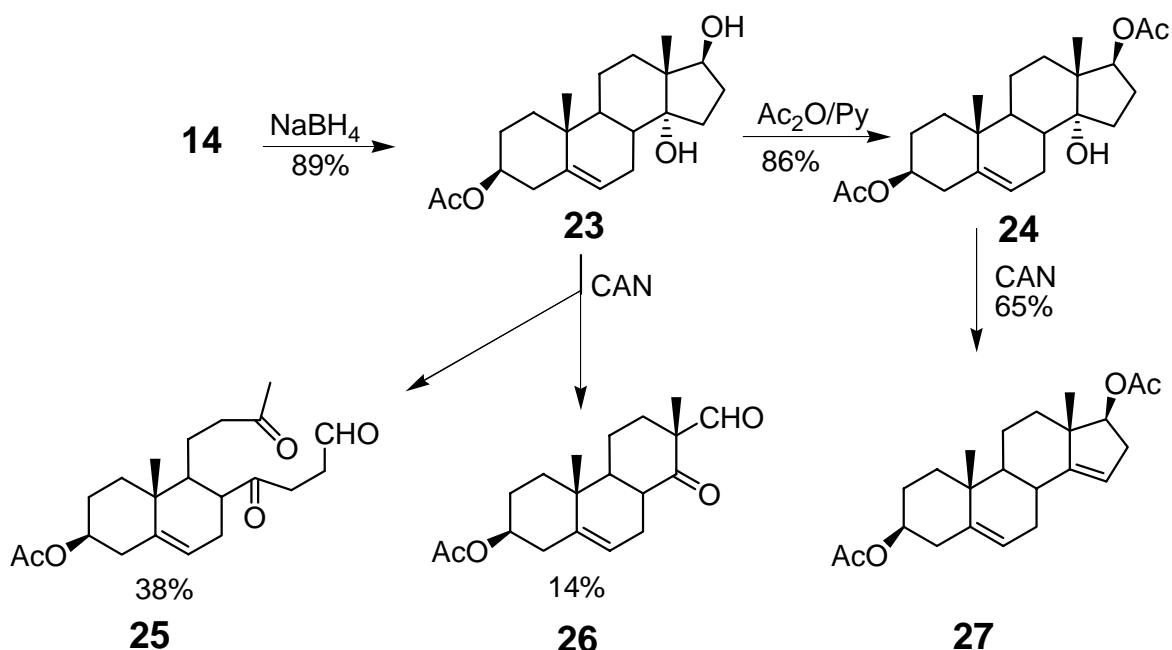


Рисунок 7

Была изучена также реакция радикального окисления 14-гидроксистероидов **14**, **19**, **20**, **23** и **24** с LTA. Однако ожидаемый результат был получен только в случае соединения **14**, которое с небольшим выходом было превращено в йодид **28**.

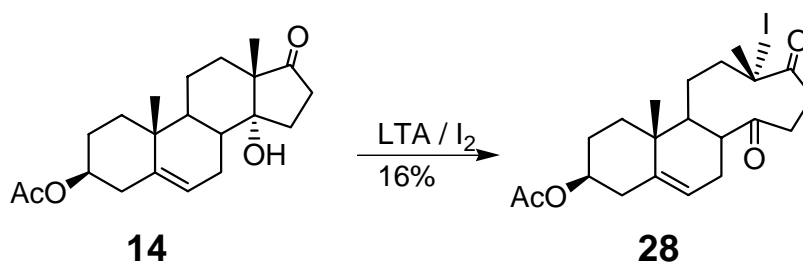


Рисунок 8

Радикальное окисление оксима **33** LTA привело к образованию смеси из двух соединений (Рис. 9), которые невозможно было разделить и идентифицировать. Кристаллизуя полученную смесь из этанола, выделили секостероид **33** с выходом 11%. Затем, обработав маточный раствор  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ , получили два продукта. Один из них по полярности на ТСХ совпадал с исходной смесью, другой – более полярный. Менее полярный продукт был выделен с помощью колоночной хроматографии и идентифицирован как соединение **34**.

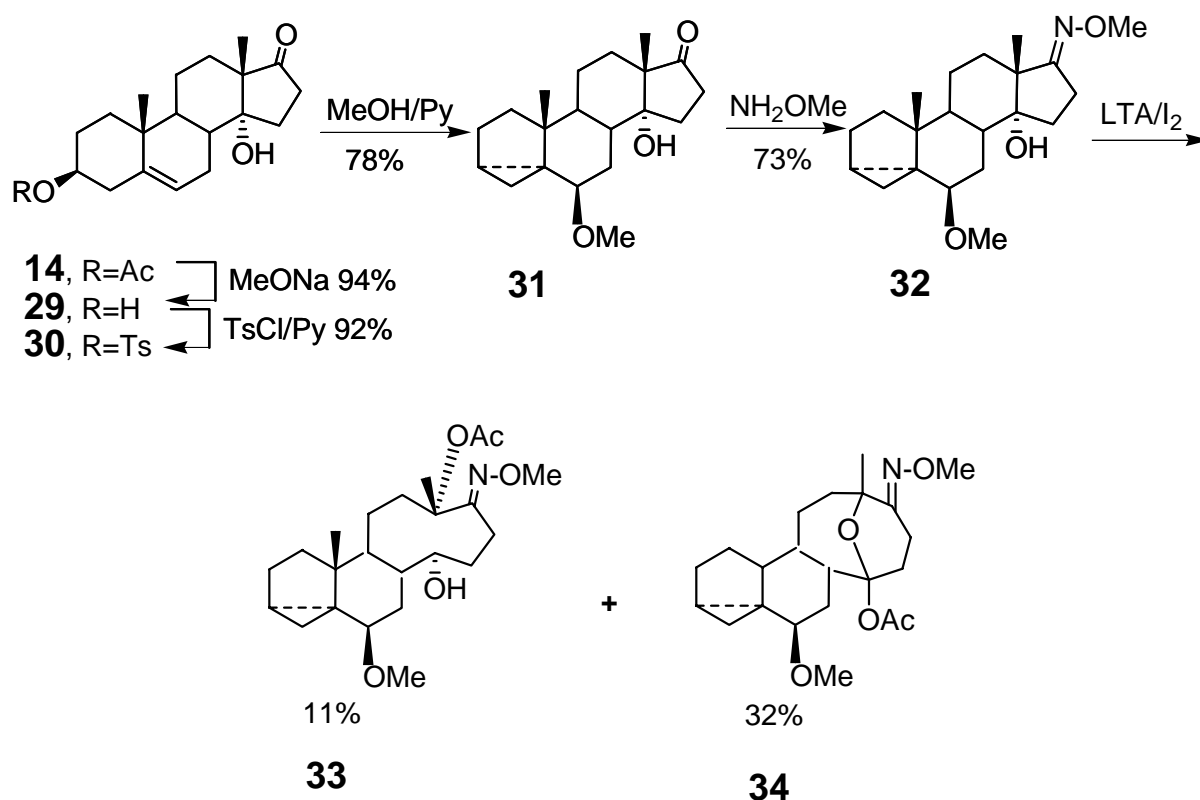


Рисунок 9

Анализируя данные по окислению 14-гидроксистероидов CAN и LTA, были сделаны следующие выводы. Результат реакции радикального окисления данных соединений зависел от заместителя при C<sub>17</sub>. Наиболее однозначно реакция протекала в случае 17-кетонa. Кроме того, наличие Δ<sup>5</sup>-связи в молекуле исходных 14-гидроксистероидов заметно усложняло состав реакционной смеси за счет протекания побочных реакций в циклической части. Действительно, радикальное окисление соединения **31** в аналогичных условиях привело к 13,14-секостероиду **35** с выходом 85%, что делает этот метод привлекательным для получения 13,14-секостероидов с различными заместителями.

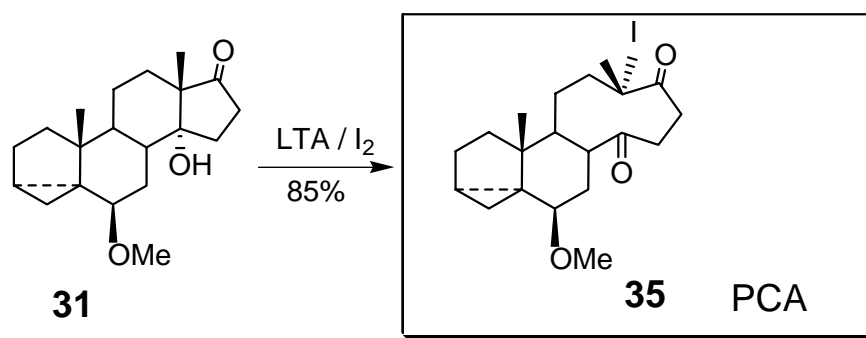
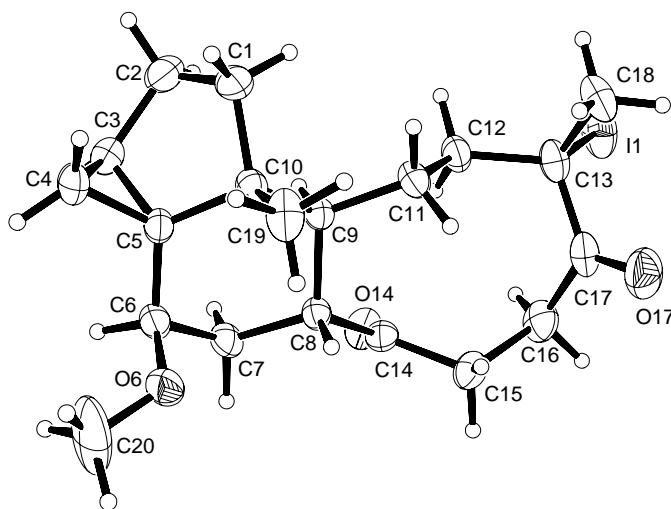


Рисунок 10

Использование ЯМР-спектроскопии не позволило однозначно определить ориентацию атома йода и метильной группы при C<sub>13</sub>. Наиболее полная и убедительная информация могла быть получена при использовании рентгеноструктурного анализа. Получить соответствующие кристаллы удалось для стероида **35**. Рентгеноструктурный анализ данного соединения позволил однозначно установить стереохимию C<sub>13</sub>-центра, а также конформацию девятичленного цикла данной молекулы в кристалле.



**Рисунок 11** - Геометрия молекулы (13S)-13-йодо-6 $\beta$ -метокси-3 $\alpha$ ,5-цикло-13,14-секо-5 $\alpha$ -андростан-14,17-диона **35**.

## 2. Синтез 5,10-секостероидов

Другой группой соединений с необычным углеродным скелетом стали 5,10-секостероиды. В ряду 19-норстероидов наиболее очевидным подходом к решению поставленной цели является озонлиз  $\Delta^{5(10)}$ -стероидов. Основной метод получения 5,10-секостероидов, содержащих 19-метильную группу – радикальное окисление C<sub>5</sub>-гидроксистероидов. Были исследованы оба подхода фрагментации C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>-связи с использованием в качестве исходных соединений тиболона **36** и андростенолона **64**.

## 2.1 Синтез 5,10-секостероидов с использованием реакции озонлиза $\Delta^{5(10)}$ -стероидов [6, 12, 13]

19-Норстероиды, содержащие  $\Delta^{5(10)}$ -связь, являются сравнительно доступными соединениями. Некоторые стероидные препараты, в частности, тиболон **36**, уже содержат требуемый элемент структуры в цикле А. В данном случае задача получения исходного материала для синтеза 5,10-секостероидов сводилась к удалению ацетиленового фрагмента путем кратковременного кипячения **36** в этиленгликоле в присутствии  $t\text{BuOK}$ . Для проведения реакции озонлиза был использован  $\Delta^{5(10)}$ -17-кетон **37**, а также полученные из него спирт **39** и диацетат **41**.

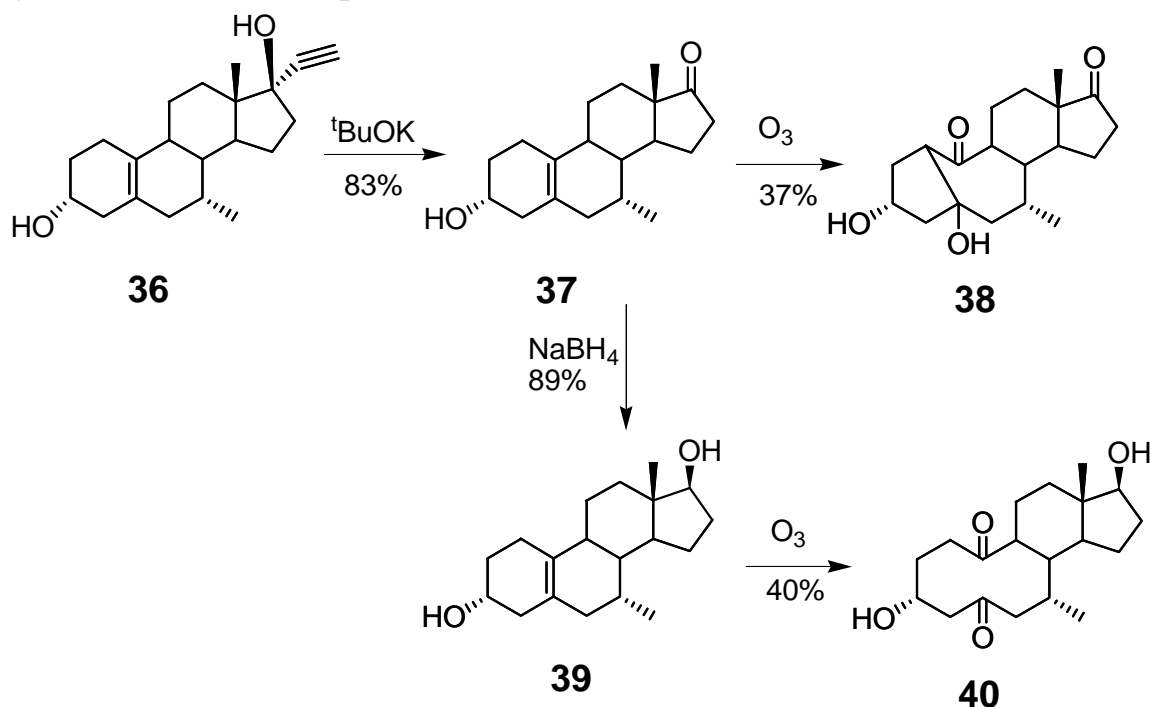
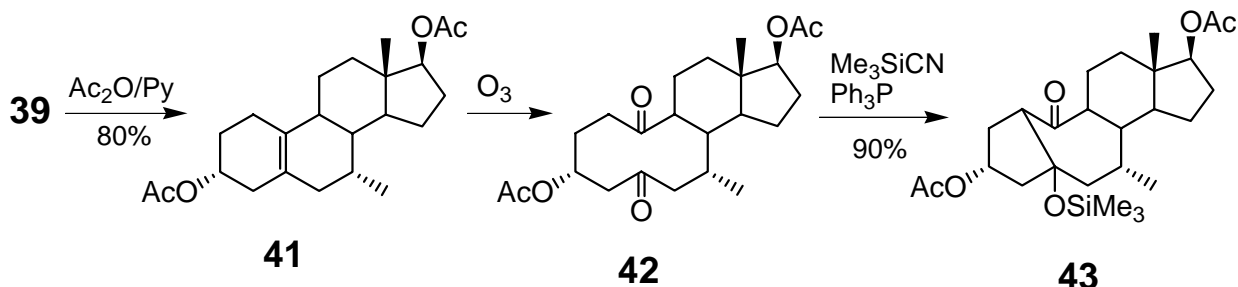


Рисунок 12

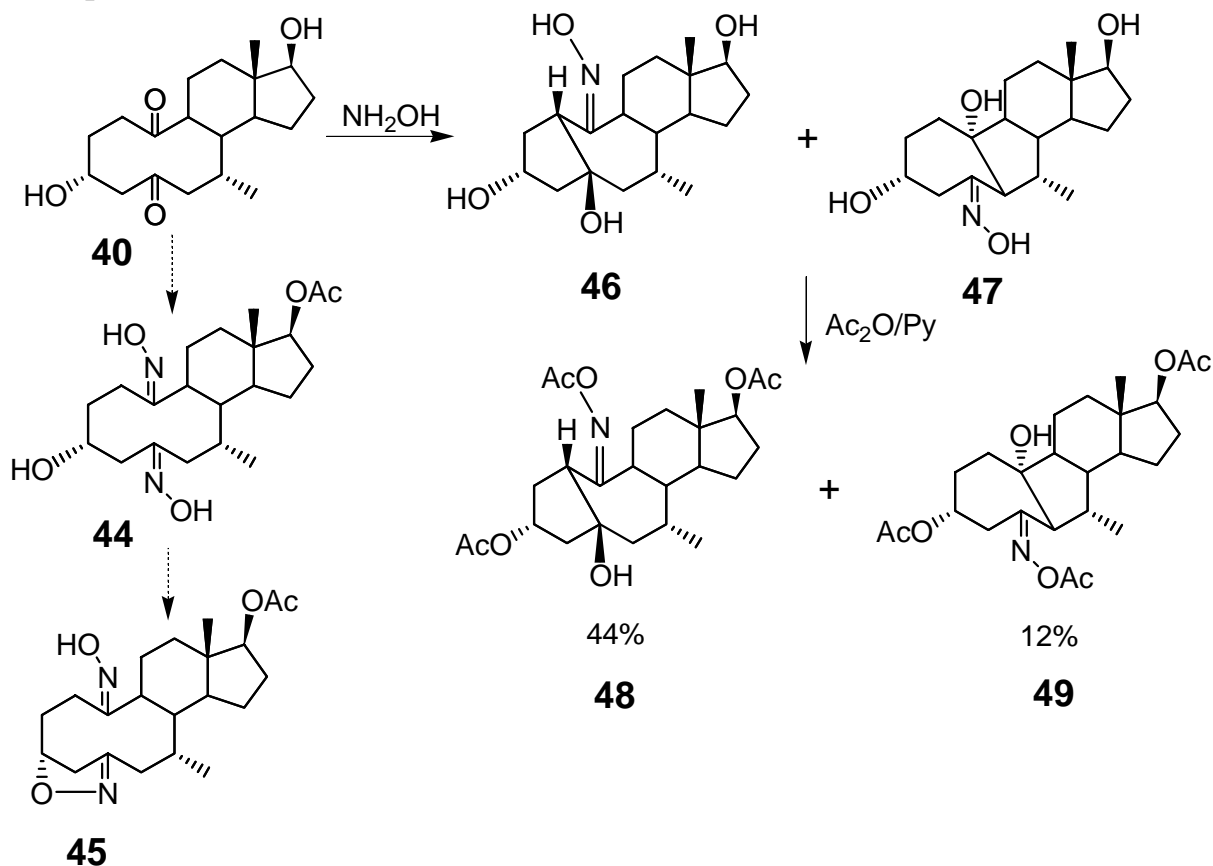
Удалось выделить с невысоким выходом 5,10-дикетон **40**, однако аналогичный эксперимент с озонлизом соединения **37** закончился выделением продукта внутримолекулярной альдольной конденсации **38**. Очевидно, что 5,10-секостероиды являются неустойчивыми при обычных условиях соединениями, и конечный состав и структура полученных соединений определяются в значительной степени продолжительностью обработки реакционной смеси и ее хроматографии. Решение проблемы внутримолекулярной циклизации виделось в трансформации одной или обеих кетогрупп продуктов озонлиза  $\Delta^{5(10)}$ -стероидов. Следует отметить, что ранее аналогичную проблему в ряду 13,14-секостероидов нам удалось успешно решить путем обработки 14,17-дикетона  $\text{Me}_3\text{SiCN}$  и  $\text{Ph}_3\text{P}$  в

тетрагидрофуране. Однако попытка повторить ту же реакцию в случае 5,10-дикетонов закончилась неудачей. Скорость внутримолекулярной альдольной циклизации оказалась в данном случае выше скорости реакций с кето-группой, и реагент взаимодействовал уже с продуктом циклизации с образованием силильного эфира **43**.



**Рисунок 13**

В ходе выполнения настоящей работы была предпринята попытка получения оксимов из 5,10-дикетонов. Предполагалось если не региоселективное оксимирование, то хотя бы образование диоксима **44**, который далее мог быть превращен в изоксазолин **45** (Рис. 14). Однако и в этом случае реакция внутримолекулярной альдольной циклизации предшествовала реакции оксимирования. Реакция **40** с гидроксиламином привела к образованию соединений, которые удалось разделить только в виде триацетатов **48** и **49**.



**Рисунок 14**

В конечном итоге нам удалось преобразовать промежуточные 5,10-дикетоны в более стабильные производные путем восстановления смеси, полученной после озонирования, боргидридом кальция. В результате, помимо желаемого диола **50**, удалось выделить еще два продукта внутримолекулярной альдольной конденсации **51** и **52**.

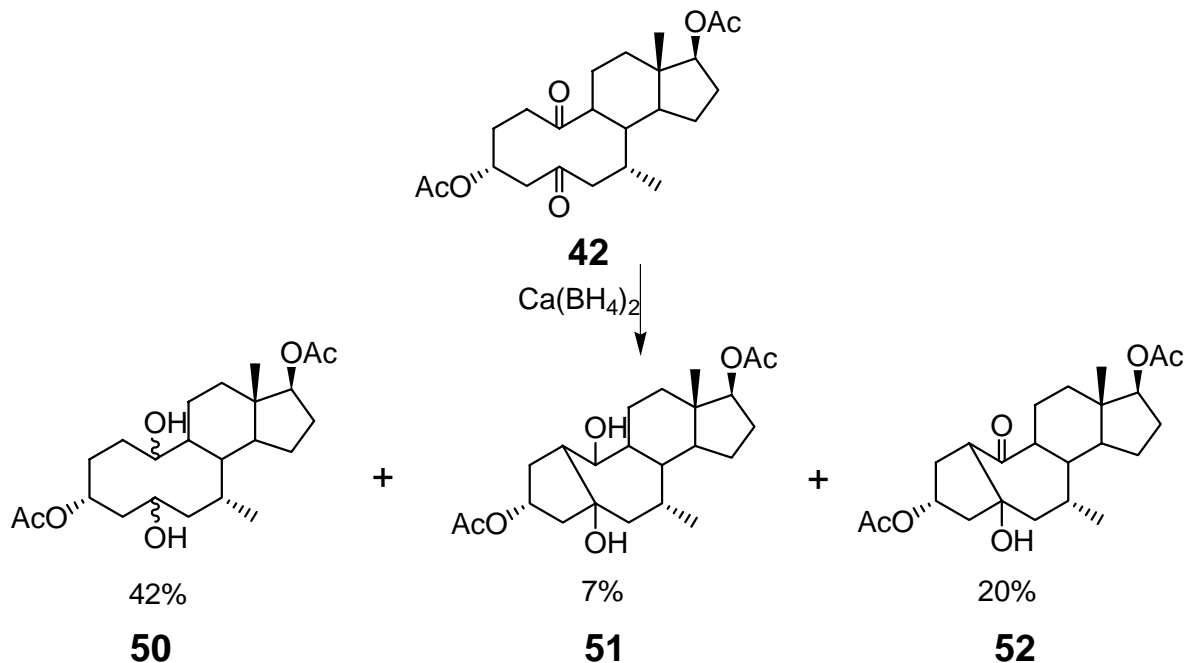


Рисунок 15

Поскольку многочисленные попытки тщательного хроматографического разделения изомеров **50** не привели к успеху, следующие шаги были направлены на деоксигенирование двух гидроксильных групп с целью получить соединение **55**. Сначала был получен димезилат **53**, кипячение которого в ацетоне с KI привело к образованию диiodида **54** с выходом 31% (Рис. 16). Далее нами было исследовано радикальное дегалогенирование **54** с  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Реакция протекала с образованием соединений, не содержащих атомов галогена, однако, образование продукта **55** зафиксировано не было. Очевидно, промежуточно образующиеся радикалы инициировали реакции транс-аннулярной циклизации. Проанализировать состав реакционной смеси не представлялось возможным ввиду ее сложности и близости свойств образующихся соединений.

Описанные выше эксперименты по дефункционализации 5,10-дикетонов показали, что попытки проведения таких реакций, включающие промежуточное образование карбанионов, карбокатионов или радикальных центров в макроцикле, будут обречены на неудачу из-за побочно протекающих транс-аннулярных процессов. В этой связи наше внимание



привлекла возможность син-элиминирования должным образом дифункционализированных 5,10-стероидов.

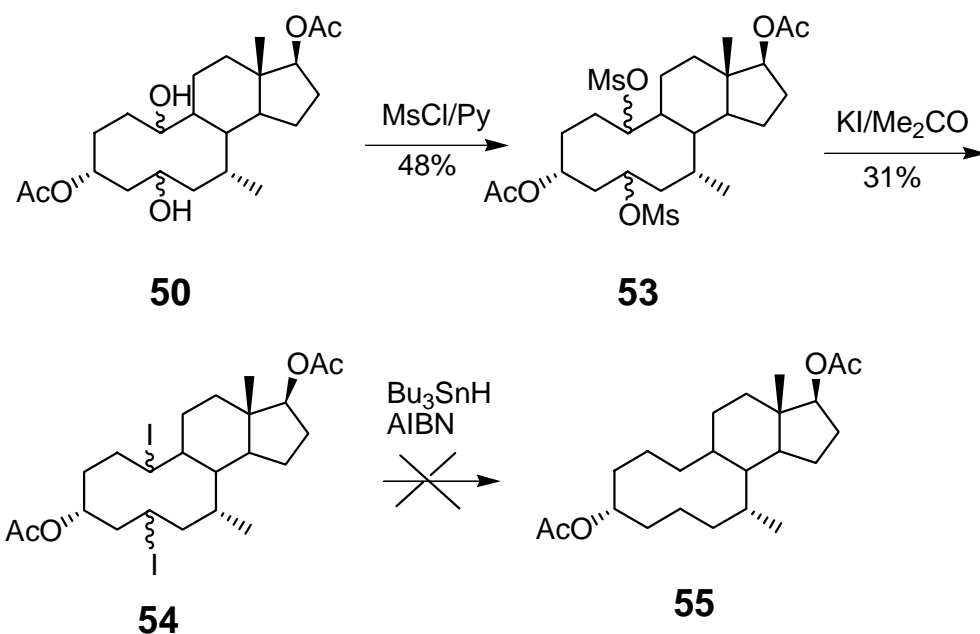


Рисунок 16

Известно, что такие реакции характерны для производных, содержащих тиокарбонильную группу. С этой целью нами был получен тиоимидазол **56**. При попытке провести его пиролиз образовывалась слишком сложная смесь продуктов реакции. Положительный результат был достигнут с использованием метоксипроизводных **57-59**. Они были получены в результате щелочного гидролиза **56**, причем состав реакционной смеси зависел от концентрации KOH и времени проведения реакции (Рис. 17). Целевые олефиновые продукты **60-62** в конечном счете были получены путем пиролиза производных **57-59**, содержащих метокситиокарбонильные группы.

Конфигурация АВ-фрагмента молекулы **60**, в которой обе двойные связи находятся параллельно и близко друг к другу, позволяла предположить возможность внутримолекулярного [2+2] фотохимического циклоприсоединения. Действительно, УФ-облучение с помощью ртутной лампы низкого давления соединения **60** в MeOH с 66%-ным выходом привело к образованию нового продукта **63**, содержащего циклобутановый фрагмент в циклической части молекулы (Рис. 18).

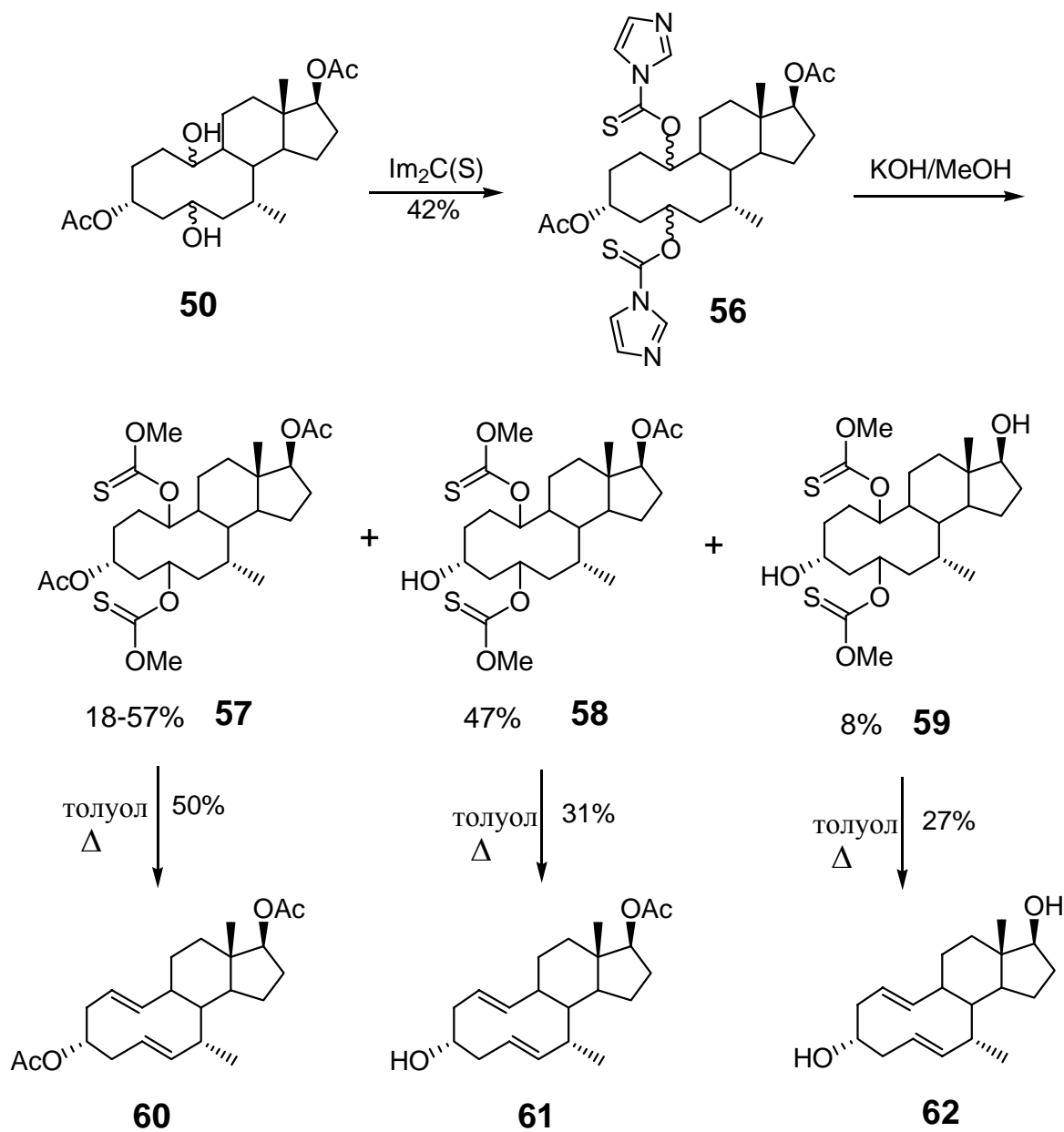


Рисунок 17

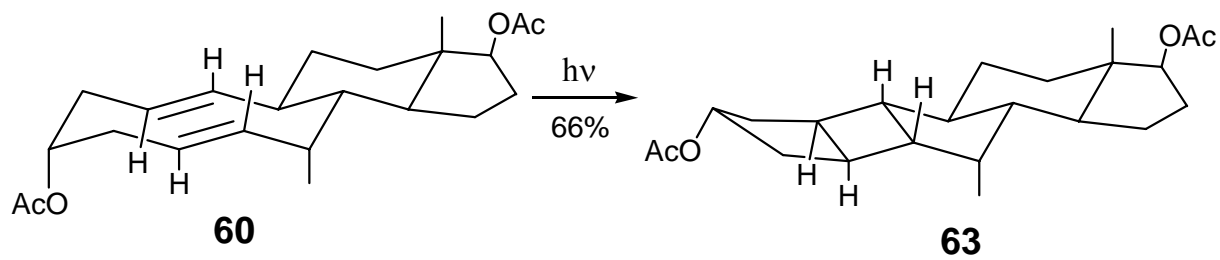


Рисунок 18

## 2.2 Синтез и радикальное окисление 1-оксо-5 $\alpha$ -гидрокси стероидов [7, 14]

Реакция радикального окисления стероидных 5 $\alpha$ -спиртов с кетогруппой при C<sub>1</sub> до настоящего времени не описана. Одной из причин этого является труднодоступность соответствующих исходных соединений. Способы получения 1-функционализированных стероидов достаточно широко представлены в литературе в связи с изучением метаболитов витамина D. Однако опыт, накопленный в этой области, не мог быть применен в нашем случае из-за необходимости иметь также 5 $\alpha$ -гидроксильную группу в молекуле соединения. Проблему удалось решить используя опыт, накопленный в ходе синтеза бициклических терпеноидов.

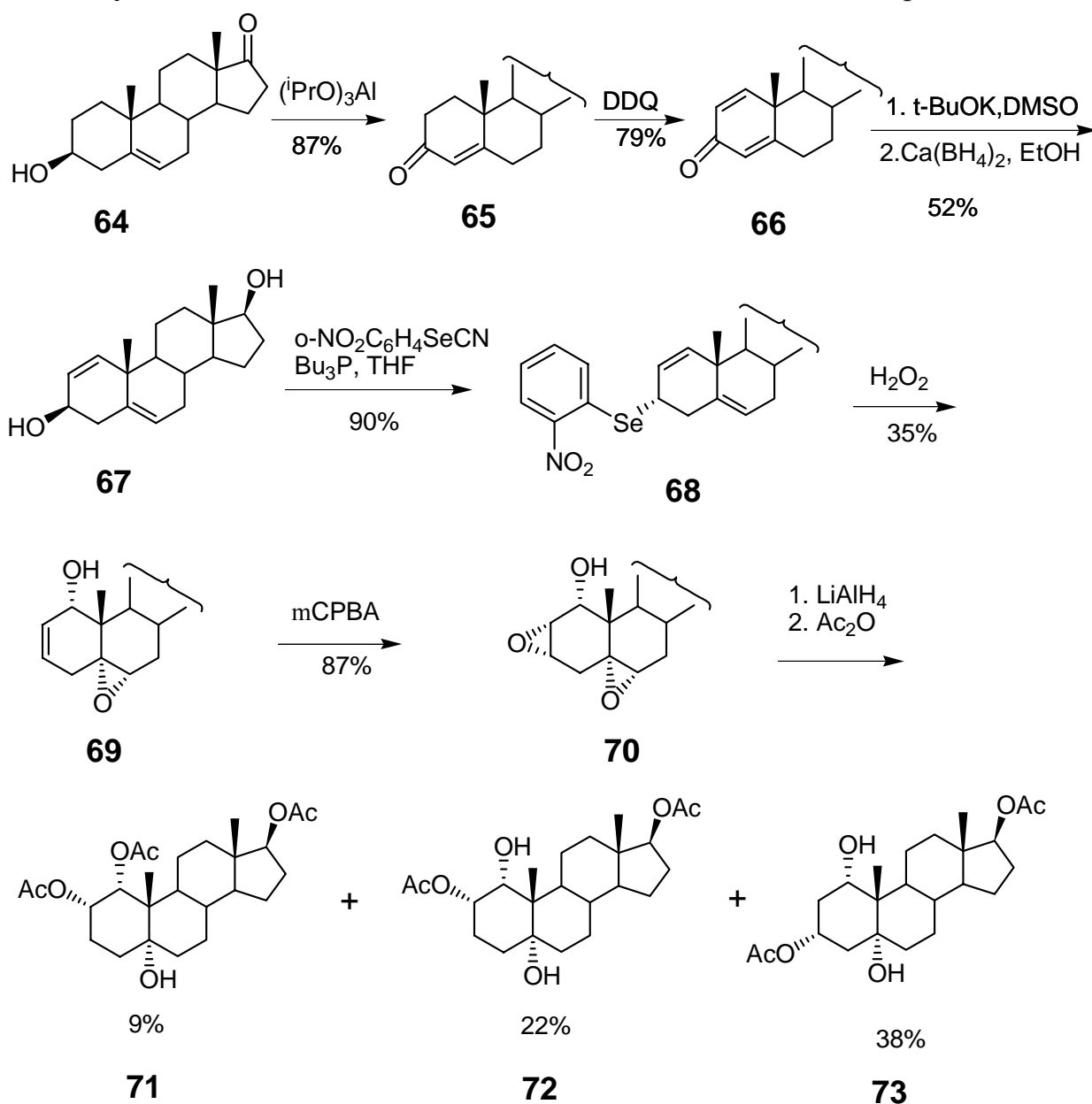


Рисунок 19

В качестве исходного соединения мы использовали андростенон **64**. В результате проведения первых четырех стадий (окисление **64** по Опенауэру, окисление с помощью DDQ енона **65**, деконъюгация енона **66** и восстановление последнего  $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$ ), получили диол **67** (Рис. 19). Обработка **67** о-нитрофенил селеноцианатом привела к образованию  $\alpha$ -нитроселенида **68**. Его окисление перекисью водорода сопровождалось [2,3]-сигматропной перегруппировкой промежуточного селенида и образованием  $\Delta^2$ -1 $\alpha$ -гидрокси соединения **69**. Отличительной особенностью перегруппировки такой системы является одновременное  $\alpha$ -эпоксидирование  $\Delta^5$ -связи, вероятно, в результате промежуточного образования арилпероксиселениновой кислоты.

С целью получения 1-кето-5 $\alpha$ -ола **74** диацетат **73** окислили  $\text{CrO}_3$  в пиридине (Рис. 20). Кипячение спирта **74** в бензоле в присутствии 1.5-кратного избытка LTA, карбоната кальция и йода привело к расщеплению  $\text{C}_5$ - $\text{C}_{10}$ -связи и образованию необходимого соединения **75**, которое было выделено с 56%-ным выходом.

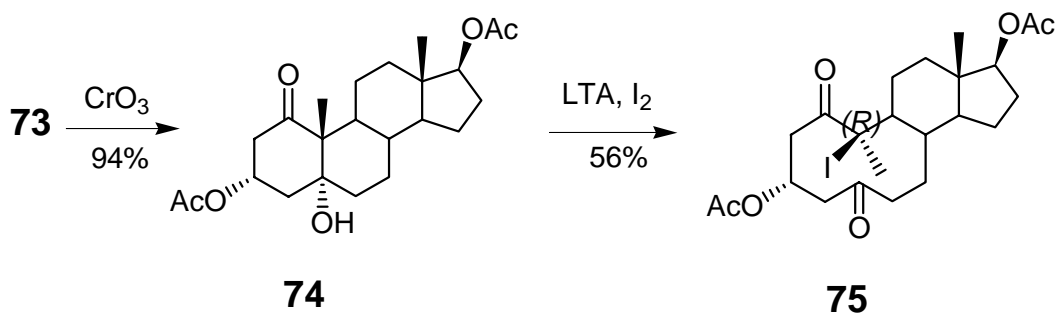


Рисунок 20

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Разработан новый метод синтеза 13,14-секостероидов путем расщепления углерод-углеродной связи 14 $\beta$ -гидрокси-17 $\beta$ -тозилатов под действием димсилнатрия в условиях фрагментации по Гробу. Его использование позволило осуществить синтез ряда ранее неизвестных 13,14-секостероидов [4, 9, 11, 12].
2. Проведен сравнительный анализ зависимости характера протекания реакции радикального окисления 14 $\alpha$ -гидрокси стероидов от заместителя при C<sub>17</sub>. На основе полученных данных разработан эффективный препаративный метод синтеза 13,14-секостероидов [1, 3, 5, 10, 12].
3. Показано, что стероидные 14 $\alpha$ -гидрокси-17-тозилгидразоны под действием основания в условиях реакции Бэмфорда-Стивенса подвергаются скелетной перегруппировке. Установлен механизм ее протекания и предложен метод осуществления 1,2-сдвига 18-метильной группы в ряду 14 $\alpha$ -гидроксистероидов [2].
4. Осуществлен синтез стероидов нового типа с циклобутановым фрагментом в циклах АВ с использованием внутримолекулярной фотохимической циклизации секостероидного 1,6-диена [6, 12, 13].
5. Осуществлен синтез ранее неизвестных 5,10-секостероидов с использованием в качестве ключевой реакции радикального окисления 5 $\alpha$ -гидрокси стероидов, содержащих карбонильную группу при C<sub>1</sub> [7,14].

### Рекомендации по практическому использованию результатов

К практическому применению могут быть рекомендованы:

1. Простой в препаративном отношении метод синтеза 13,14-секостероидов путем окисления 14 $\alpha$ -гидрокси-17-кетонив тетраацетатом свинца.
2. Метод синтеза 13,14-секостероидов с использованием фрагментации 14 $\beta$ -гидрокси-17 $\beta$ -тозилатов под действием димсилнатрия.
3. Метод синтеза стероидов с циклобутановым фрагментом в циклах АВ.
4. Метод синтеза 5,10-секостероидов путем радикального окисления 1-оксо-5 $\alpha$ -гидрокси стероидов.

## Список работ, опубликованных по теме диссертации

### *Статьи в научных журналах:*

1. Radical oxidation of 17-functionalized 14 $\alpha$ -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 // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. – 2001. – Vol. 66. – P. 1764–1776.

2. An unusual Bamford-Stevens reaction of 17-toluenesulfonyl-hydrazono-3 $\beta$ -acetoxy-14-hydroxyandrost-5-ene / 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 // Mendeleev Communications. – 2001. – № 4. – P. 144–145.

3. Synthesis of 13,14-secotestosterone derivatives / V.A. Khripach, 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. The synthesis of functionalized 13,14-seco steroids via Grob fragmentation / V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, A.I. Kuchto, 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.495-499.

5. Reaction of (13S)-13-iodo-6 $\beta$ -methoxy-3 $\alpha$ ,5-cyclo-13,14-seco-5 $\alpha$ -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.

6. A new type of steroids with a cyclobutane fragment in the AB-ring moiety / V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, G.P. Fando, A.I. Kuchto, N.B. Khripach, M.B. Groen, J. van der Louw, A. de Groot // Steroids. – 2006. – Vol. 70, № 6. – P.445-449.

7. Synthesis and radical oxidation of steroidal 1-oxo-5 $\alpha$ -alcohols / V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, G.P. Fando, N.B. Khripach, B.Schneider // ARKIVOC (Archive for Organic Chemistry). – 2008. - №9. – P. 20-28.

### *Статьи в сборниках:*

8. Фандо, Г.П. Секостероиды: выделение, структура, свойства. Биорегуляторы : исследование и применение, Выпуск 2, под. ред. Ф.А. Лахвича / Г.П. Фандо, В.Н. Жабинский, В.А. Хрипач // Минск: «Белорусская наука» - 2008. – С. 53-69.

*Тезисы докладов:*

9. Трансформация стероидных 14-гидрокси-17-тозилатов в условиях фрагментации по Гробу / Г.П. Фандо, В.А. Хрипач, В.Н. Жабинский, А.И. Кухто, А.А. Говорова, А.С. Ляхов, М.В. Groen, J. van der Louw, A. de Groot // Химия, структура и функция биомолекул: материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 30-летию Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, 29-30 июня 2004 г. // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2004. – № 2. – С. 109.

10. Подходы к синтезу 13,14-секо аналогов 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 функция биомолекул: материалы Междунар. науч. конф., посвящ. 30-летию Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, 29-30 июня 2004 г. // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2004. – № 2. – С. 53.

11. Studies on synthesis of 13,14-seco steroids / 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 // In:19<sup>th</sup> Conf. on Isoprenoids, September 8-14, Gdansk – Jurata. - 2001.- P. 80.

12. 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 // In:20<sup>th</sup> Conf. on Isoprenoids, September 9-12, Liberec, Chem Listy. – 2003. - P. 315-316.

13. A new type of steroids with a cyclobutane fragment in the AB-ring moiety / V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, G.P. Fando, A.I. Kuchto, N.B. Khripach, M.B. Groen, J. van der Louw, A. de Groot // In:21<sup>th</sup> Conf. on Isoprenoids, September 23-29, Bielowieza, 2005.- P. 73.

14. Studies on radical oxidation of steroidal 1-охо-5 $\alpha$ -alcohols / V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, G.P. Fando, N.B. Khripach, B.Schneider //2-я Межд. конф. “Achievements and perspectives of modern chemistry”, Кишинев, 1-3 октября 2007 г. - P. 128.

## РЭЗЮМЕ

Фандо Галіна Паўлаўна

“Сінтэз 5,10- і 13,14-сэкастэроідаў”

**Ключавыя словы:** стэроіды, сэкастэроіды, радыкальнае акісленне, фрагментацыя па Гробу, рэакцыя Бэмфорда-Сцівенса.

**Аб’ектамі даследавання** з’яўляліся стэроіды андрастанавага і эстранавага радоў.

**Прадмет даследавання** ўключаў распрацоўку розных метадычных падыходаў і сінтэз адпаведных андрастанавых і эстранавых вытворных, удасканаленне распрацаваных метадаў сінтэзу 5,10- і 13,14- сэкастэроідаў.

**Мэта работы:** распрацоўка эфектыўных метадаў сінтэзу 5,10- і 13,14-сэкастэроідаў.

**Мэтады даследавання:** хімічны сінтэз, ЯМР- і ІЧ спектраскапія, мас-спектраметрыя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** распрацаваны эфектыўны спосаб атрымання 13,14-сэкастэроідаў з дапамогай радыкальнай фрагментацыі 14 $\alpha$ -гідрокси-вытворных з кета-групай пры  $C_{17}$  пад уздзеяннем тэтраацэтату свінца ў прысутнасці ёду. Паказана, што рэакцыі радыкальнага акіслення стэроідаў з іншымі намеснікамі пры  $C_{17}$  у аналагічных умовах даюць складаныя сумесі прадуктаў. Упершыню здзейснены сінтэз 13,14-сэкастэроіда з 14 $\beta$ -гідрокси-17 $\beta$ -тазілата ва ўмовах фрагментацыі па Гробу. Даследавана расшчапленне аліфатычных тазілгідразонаў ва ўмовах рэакцыі Бэмфорда-Сцівенса. Знойдзена, што радыкальнае акісленне 5 $\alpha$ -гідрокси стэроідаў з карбанільнай групай пры  $C_1$  прыводзіць да ўтварэння 5,10-сэкастэроідаў, якія з’яўляюцца дастаткова ўстойлівымі, каб быць выкарыстанымі ў якасці інтэрмедыятаў шэрагу 5,10-сэкастэроідаў. Прапанаваны метады сінтэзу новага тыпу стэроідаў з цыклабутанавым фрагментам у цыклах АВ.

**Галіна выкарыстання:** арганічная хімія, хімія прыродных злучэнняў.



## РЕЗЮМЕ

Фандо Галина Павловна

“Синтез 5,10- и 13,14-секостероидов”

**Ключевые слова:** стероиды, секостероиды, радикальное окисление, фрагментация по Гробу, реакция Бэмфорда-Стивенса.

**Объектами исследования** являлись стероиды андростанового и эстранового рядов.

**Предмет исследования** включал разработку различных методических подходов и синтез соответствующих андростановых и эстрановых производных, отработку оптимальных методов синтеза 5,10- и 13,14-секостероидов.

**Цель работы:** разработка эффективных методов синтеза 5,10- и 13,14-секостероидов.

**Методы исследования:** химический синтез, ЯМР- и ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия.

**Полученные результаты и их новизна:** разработан эффективный способ получения 13,14-секостероидов путем радикальной фрагментации 14 $\alpha$ -гидроксипроизводных, содержащих кето-группу при C<sub>17</sub>, протекающей под действием тетраацетата свинца в присутствии йода. Показано, что реакция радикального окисления стероидов, содержащих другие заместители при C<sub>17</sub>, в аналогичных условиях дает сложные смеси продуктов. Впервые осуществлен синтез 13,14-секостероида из 14 $\beta$ -гидрокси-17 $\beta$ -тозилата в условиях фрагментации по Гробу. Исследовано расщепление алифатического тозилгидразона в условиях реакции Бэмфорда-Стивенса. Обнаружено, что радикальное окисление 5 $\alpha$ -гидрокси стероидов, содержащих карбонильную группу при C<sub>1</sub>, приводит к образованию 5,10-секостероидов, которые являются сравнительно устойчивыми соединениями и могут быть использованы в качестве интермедиатов для получения набора 5,10-секостероидов. Предложен метод синтеза стероидов нового типа с циклобутановым фрагментом в циклах АВ.

**Область применения:** органическая химия, химия природных соединений.

## SUMMARY

Fando Galina Pavlovna

“Synthesis of 5,10- and 13,14-seco steroids”

**Key words:** steroids, seco steroids, radical oxidation, Grob fragmentation, Bamford-Stevens reaction.

**The objects of the research** were steroids of androstane and estrane series.

**The subjects of the research** was the elaboration of different approaches to the synthesis of 5,10- and 13,14-seco steroids of androstane and estrane series.

**Goal of work** was the development of efficient approaches to 5,10- and 13,14-seco steroids.

**Results obtained and their novelty.** The best approach to 13,14 seco steroids was shown to be radical oxidation of  $14\alpha$ -hydroxy derivatives containing oxo group at  $C_{17}$  by lead tetraacetate in the presence of iodine. The oxidation of steroids with other functional groups at  $C_{17}$  gave complex mixtures of products under the same conditions. An alternative approach to 13,14-seco steroids was found Grob fragmentation of  $14\beta$ -hydroxy- $17\beta$ -tosylates. The cleavage of steroidal  $14\alpha$ -hydroxy- $17\beta$ -tosyl hydrazones under Bamford-Stevens reaction conditions was investigated. Radical oxidation of  $5\alpha$ -hydroxy steroids containing oxo group at  $C_1$  led to 5,10-seco steroids, which are stable enough and can be used as intermediates in the synthesis of a set of 5,10-seco steroids. A new type of steroids with cyclobutane fragment in the AB ring was obtained.

**Areas of application:** organic chemistry, chemistry of natural compounds.

