

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ
К СИНТЕЗУ ЭСТРАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ В
КАЧЕСТВЕ ОБЪЕКТОВ
ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Белорусский государственный медицинский университет
Кафедра биоорганической химии

к.хим.н., доцент Фандо Галина Павловна

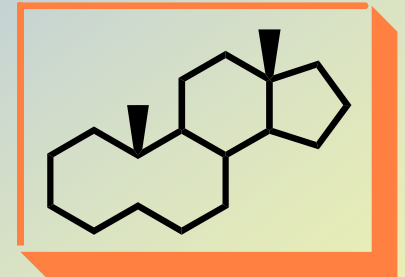
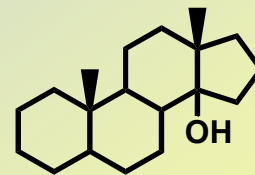
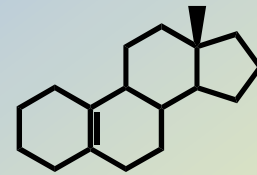
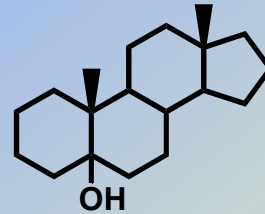
Актуальная задача органического синтеза

- разработка методов получения стероидов.

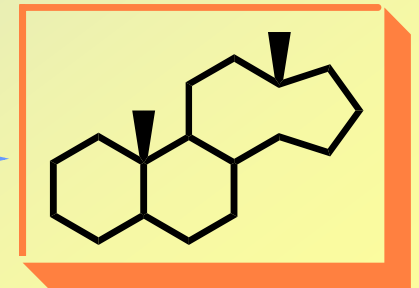
Это связано с тем, что среди многообразия биологически активных соединений стероиды играют важную роль в осуществлении ряда гормональных функций в живых организмах. Биологическая активность стероидных гормонов тесно связана с особенностями их химической структуры. **Жесткий тетрациклический углеродный 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*.

Секостероиды

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.



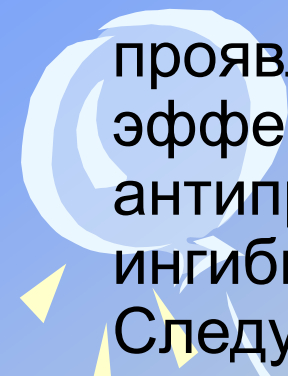
5,10-
секостероид



13,14-
секостероид

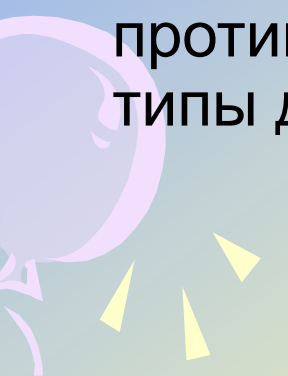


Биологическая активность:



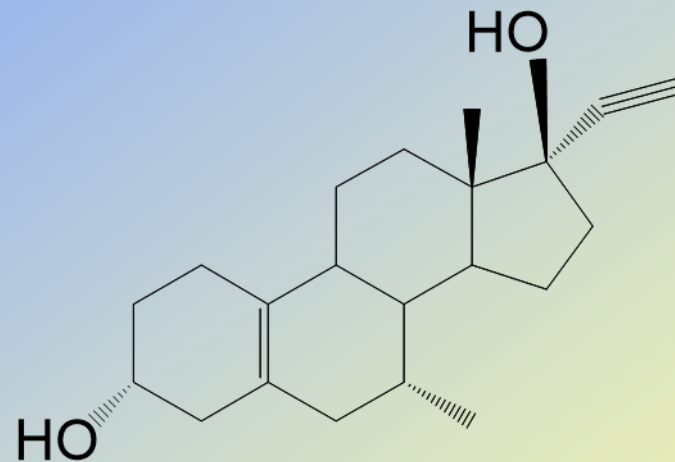
проявляют высокую токсичность к опухолевым клеткам, эффективные антигистаминные и антипролиферативные агенты, ингибиторы воспалительных процессов.

Следует отметить, что спектр активностей, тестируемых при выделении новых секостероидов, остается узким.



Большинство исследователей ведут поиск новых противоопухолевых соединений, в то время как другие типы действия этих веществ остаются неизученными.

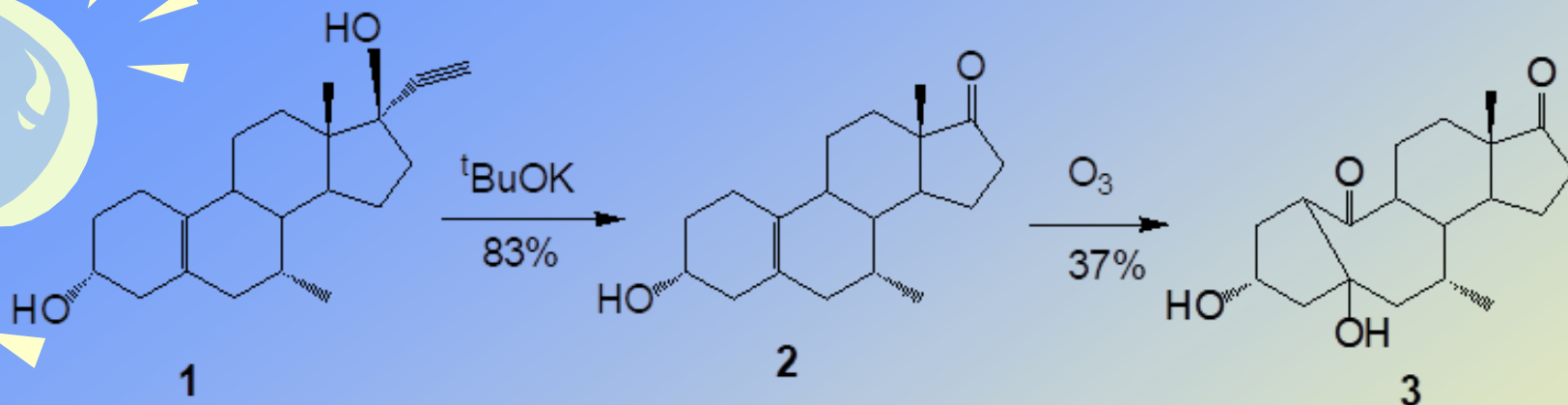
Тиболон - синтетический стероид с эстрогенными, андрогенными и прогестагенными свойствами.



Он структурно отличается от эстрадиола и селективных модуляторов рецепторов эстрогена.

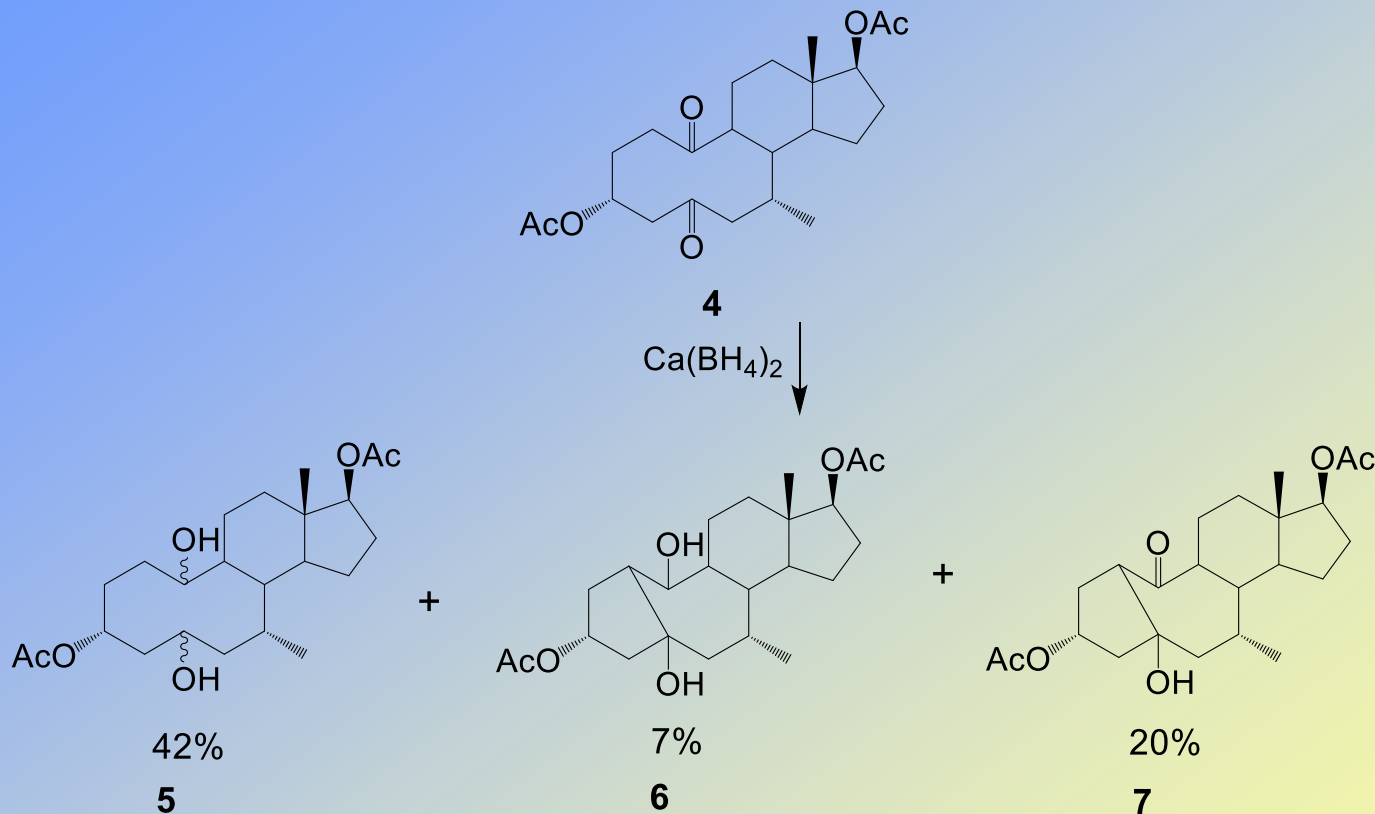
Одобен во многих странах для лечения симптомов менопаузы и профилактики остеопороза.

Рандомизированное исследование показало, что тиболон снижает риск переломов и рака молочной железы и, возможно, рака толстой кишки, но увеличивает риск инсульта у пожилых женщин с остеопорозом.



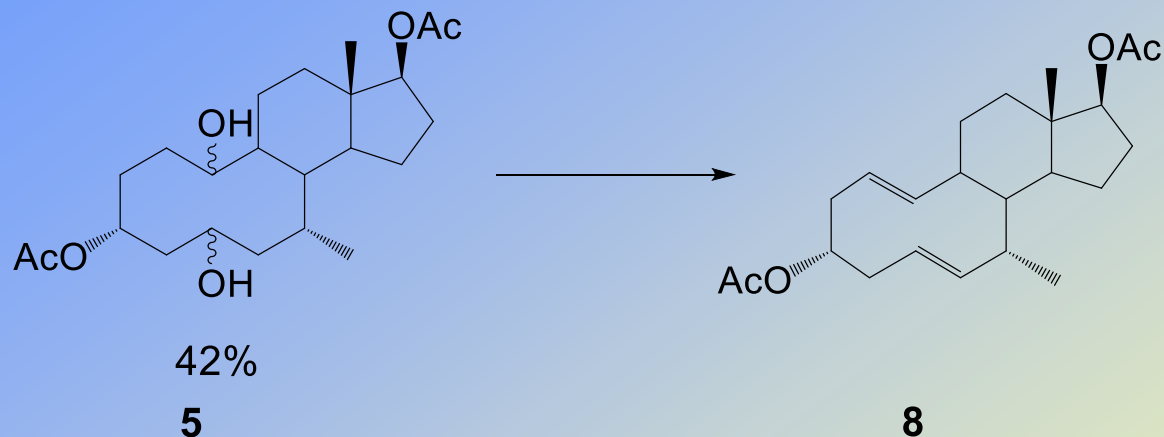
Для получения исходного соединения для синтеза 5,10-секостероидов необходимо удалить ацетиленовый фрагмент из тиболона **1** путем его кратковременного кипячения в этиленгликоле в присутствии трет-бутилата калия. Полученный кетон **2** затем озонировали. Следует отметить, что несмотря на очевидность использования 5(10)-олефинов для синтеза 5,10-секостероидов, все описанные в литературе попытки заканчивались обычно на стадии 5,10-дикетонов.

Мониторинг хода реакционного процесса методом тонкослойной хроматографии показал, что сама реакция озонлиза протекает достаточно гладко с образованием соединений, которые стабильны в условиях реакции озонлиза (при температуре -50°). Однако обработка реакционной смеси проводилась при комнатной температуре, и уже в этих условиях наблюдалось образование продукта **3**. Еще более существенное изменение состава реакционной смеси было отмечено после колоночной хроматографии.



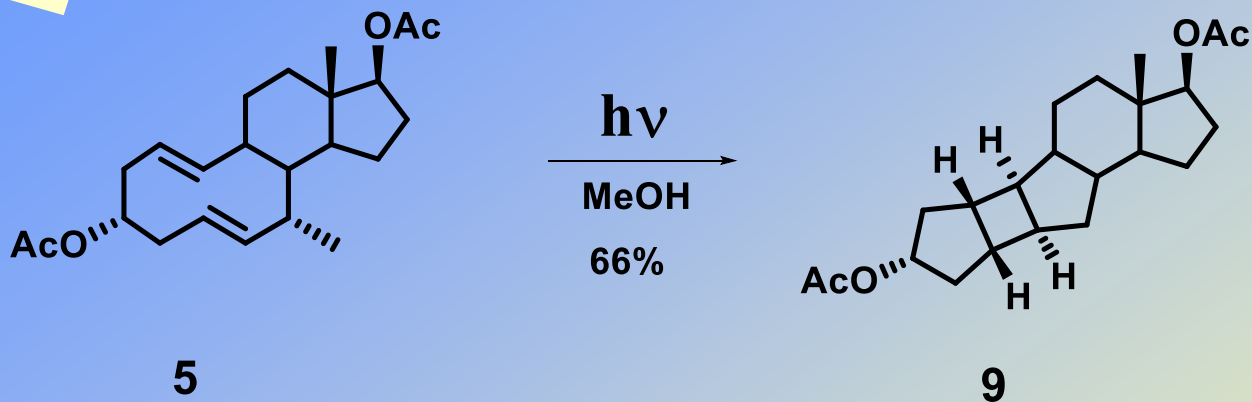
5,10-секостероиды являются неустойчивыми при обычных условиях соединениями, и конечный состав и структура полученных соединений определяются в значительной степени продолжительностью обработки реакционной смеси и ее хроматографии. Удалось преобразовать интермедиаты в более стабильные производные путем восстановления смеси, полученной после озонирования, боргидридом кальция.

В результате, помимо желаемого диола **5**, удалось выделить еще два продукта внутримолекулярной альдольной конденсации **6** и **7**.



Конфигурация молекулы **8**, в которой обе двойные связи находятся параллельно и близко друг к другу, позволяла предположить возможность внутримолекулярного [2+2] фотохимического циклоприсоединения.

УФ-облучение с помощью ртутной лампы низкого давления соединения **8** в MeOH с 66%-ным выходом привело к образованию нового продукта **9**, содержащего циклобутановый фрагмент в циклической части молекулы. Структура полученного соединения **9** подтверждена спектральными методами.



5,10-Секостероиды представляют собой новую группу модифицированных стероидов.

Удаление связи между углеродными атомами в положении C_5 и C_{10} неизбежно приводит к большей конформационной подвижности этой части молекулы. Сравнение биологических свойств таких соединений со свойствами обычных стероидов представляет интерес в плане поиска новых биологически активных соединений.

Выводы:

разработка методов получения 5,10-секостероидов представляет большой научный и практический интерес в химии стероидов, а также для получения потенциально биоактивных соединений, которые в настоящее время недоступны для исследователей вследствие отсутствия методов их синтеза.



Благодарю за внимание