

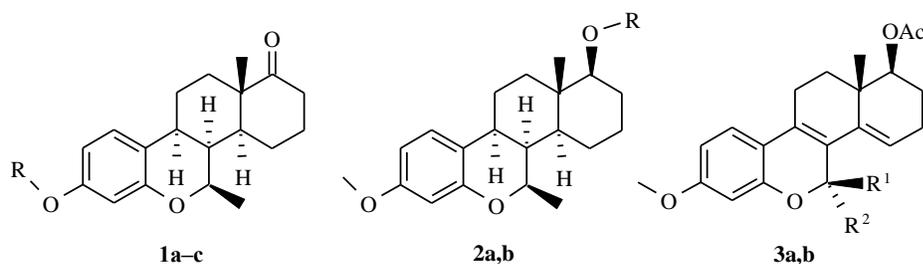
ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

НОВЫЙ ВАРИАНТ СИНТЕЗА D-ГОМО-6-ОКСА-8 α -АНАЛОГОВ СТЕРОИДНЫХ ЭСТРОГЕНОВ, СОДЕРЖАЩИХ β -МЕТИЛЬНУЮ ГРУППУ ПРИ С-7

Ключевые слова: ингибиторы сульфатазы эстрогена, сульфаматы стероидных эстрогенов, полный синтез стероидов.

Ингибиторы сульфатазы эстрогена перспективны для создания на их основе лекарственных препаратов для лечения рака молочной железы [1–3]. Один из таких ингибиторов – сульфамат 7 β -метил-D-гомо-6-окса-8 α -эстрогена **1a** [4]. Подобные соединения необратимо дезактивируют сульфатазу эстрогена, при этом образуются стероиды со свободной гидроксильной группой при С-3 [5]. Последние не должны обладать эстрогенной активностью [6]. Стероид **1b** соответствует этому условию, поэтому усовершенствование метода получения данного вещества представляет серьезный интерес.

17 β -Ацетокси-7 β -метил-3-метокси-D-гомо-6-окса-8 α -эстра-1,3,5(10)-триен (**2a**) служит промежуточным соединением в синтезе ингибитора **1a** и его аналога **1b**. Ранее соединения **2** получали каталитическим гидрированием смеси эпимеров **3a** и **3b** при высокой температуре и давлении [7], однако выход целевого стероида **2** не превышал 25%.



1 a R = NH₂SO₂, **b** R = H, **c** R = Me; **2 a** R = Ac, **b** R = H; **3 a** R¹ = Me, R² = H; **b** R¹ = H, R² = Me

Рентгеноструктурный анализ соединения **3a** показал, что β -область молекулы пространственно экранирована метильными группами при атомах С-7 и С-13 [8]. Это означает, что при каталитическом гидрировании стероида **3a** преимущественный подход катализатора к системе сопряженных двойных связей будет осуществляться с α -стороны молекулы, что открывает возможность восстановления двойных связей в мягких условиях. Это предположение мы подтвердили экспериментально, проведя каталитическое гидрирование эстрапентаена **3a** в смеси ТГФ–метанол в присутствии Pd/C при комнатной температуре и атмосферном давлении. Выход целевого стероида **2a** составил 61%. Гидролиз этого соединения с последующим окислением полученного спирта **2b** реактивом Саретта позволяет синтезировать метиловый эфир **1c** с выходом 64% в расчете на ацетат **2a**.

Полученные результаты представляют интерес не только в плане детального исследования биологических свойств ингибиторов сульфатазы эстрогена типа **1a**, но и ингибиторов других ферментов, ответственных за метаболизм стероидных гормонов.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали при 295 К на спектрометре Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно). Для спектров ЯМР ¹H использовали растворы 5–7 мг вещества в 0.6 мл CDCl₃, а для ЯМР ¹³C – 30–50 мг в том же объеме. Химические сдвиги измеряли по отношению к ТМС путем присвоения сигналам растворителя (CDCl₃/CHCl₃ 99.9/0.1) стандартных значений 7.26 (¹H) и 76.90 м. д. (¹³C). Соединения анализировали на газовом хроматографе HP 6890 с масс-селективным детектором HP 5973 (GC–MS). HP-5MS капиллярная колонка (30 м×0.25 мм), толщина 0.25 мкм (Agilent, Palo Alto, CA, USA), газ-носитель гелий, 1.3 мл/мин. Энергия ионизации 70 эВ.

Температуры плавления веществ определяли на нагревательном столике Boetius.

Все синтезированные соединения рацемические.

17 α -Ацетоксип-7 β -метил-3-метокси-D-гомо-6-окса-8 α -эстра-1,3,5(10)-триен (2a). К раствору 500 мг эстрапентаена **3a** [9] в 15 мл смеси ТГФ–МеОН (1:1) добавляют 150 мг 5% Pd/C. Через раствор при перемешивании пропускают ток водорода при атмосферном давлении и комнатной температуре в течение 12 ч. Целевой продукт очищают кристаллизацией из метанола. Получают 0.311 мг (61%) соединения **2a**, т. пл. 201–203.5 °С (т. пл. 201–203 °С [7]). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированного стероида соответствуют данным литературы [7]. Полученное соединение плавится без депрессии температуры плавления в пробе смешения с заведомо известным препаратом. Найдено, %: С 73.35; 73.34; Н 8.63; 8.63. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 73.71; Н 8.43.

3-Метилловый эфир 7 β -метил-D-гомо-6-окса-8 α -эстрадиола (2b). Гидролиз 200 мг ацетата **2a** в обычных условиях [7] приводит к образованию спирта **2b**, после кристаллизации из метанола выход целевого соединения 145 мг (82%), т. пл. 152–153.5 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.07 (1H, H-1); 6.49 (1H, H-2); 6.35 (1H, H-4); 4.41 (1H, H-7 α); 2.59 (1H, H-8 α); 2.65 (1H, H-9 α); 1.97 (1H, H-11 α); 1.64 (1H, H-11 β); 1.19 (1H, H-12 α); 1.92 (1H, H-12 β); 1.61 (1H, H-14 α); 1.43 (1H, H-15 α); 1.43 (1H, H-15 β); 1.43 (1H, H-16 α); 1.83 (1H, H-16 β); 1.68 (1H, H-17 α); 1.47 (1H, H-17 β); 3.22 (1H, H-17 $\alpha\alpha$); 0.93 (3H, 18- CH_3); 3.75 (3H, CH_3O); 1.42 (3H, CH_3 -7 β); 1.62 (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 129.01 (C-1); 107.16 (C-2); 158.68 (C-3); 102.27 (C-4); 153.04 (C-5); 71.55 (C-7); 40.56 (C-8); 34.91 (C-9); 118.85 (C-10); 27.14 (C-11); 36.24 (C-12); 37.73 (C-13); 43.96 (C-14); 24.67 (C-15); 24.67 (C-16); 30.13 (C-17); 80.55 (C-17 α); 12.81 (C-18); 55.04 (CH_3O); 18.58 (C-7 α). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 (100); 301 (19); 287 (28); 283 (11); 269 (10); 215 (8); 201 (8); 189 (15); 175 (34); 163 (30); 161 (75); 150 (37); 137 (49); 128 (5); 121 (10). Найдено, %: 76.28; Н 8.58. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.91; Н 8.92.

Метилловый эфир 7 β -метил-D-гомо-6-окса-8 α -эстрона (1c). К раствору 100 мг соединения **2b** в 3 мл пиридина добавляют реактив Саретта, приготовленный из 80 мг хромового ангидрида и 2 мл пиридина. Через 24 ч избыток окислителя разлагают 2 мл этанола. После обычной обработки [10] выделяют целевой стероид кристаллизацией из метанола. Выход 78 мг (78.5%), т. пл. 149–151 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.08 (1H, H-1); 6.50 (1H, H-2); 6.35 (1H, H-4); 4.48 (1H, H-7 α); 2.65 (1H, H-8 α); 2.62 (1H, H-9 α); 2.05 (1H, H-11 α); 1.64 (1H, H-11 β); 1.74 (1H, H-12 α); 1.72 (1H, H-12 β); 1.94 (1H, H-14 α); 1.73 (1H, H-15 α); 1.84 (1H, H-15 β); 1.73 (1H, H-16 α); 2.13 (1H, H-16 β); 2.26 (1H, H-17 α); 2.60 (1H, H-17 β); 1.17 (3H, 18- CH_3); 3.75 (3H, CH_3O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 129.1 (C-1); 107.40 (C-2); 158.9 (C-3); 102.4 (C-4); 152.9 (C-5); 71.0 (C-7); 40.8 (C-8); 34.5 (C-9); 118.4 (C-10); 27.0 (C-11); 32.0 (C-12); 47.1 (C-13); 44.8 (C-14); 24.5 (C-15); 26.4 (C-16); 37.3 (C-17); 214.9 (C-17 α); 19.5 (C-18); 55.1 (CH_3O); 18.7 (C-7 β). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314 (100), 299 (9), 285 (6), 271 (5), 257 (5), 343 (7), 229 (5), 215 (23), 189 (11), 176 (17), 175 (22), 161 (45), 150 (22), 137 (21). Найдено, %: С 76.16; 76.09; Н 8.58; 8.66. $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.40; Н 8.33.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. J. Reed, A. Purohit, L. W. Woo, S. P. Newman, B. V. L. Potter, *Endocr. Rev.*, **26**, 171 (2005).
2. P. A. Foster, M. J. Reed, A. Purohit, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **8**, 732 (2008).
3. J. M. Day, A. Purohit, H. J. Tutill, P. A. Foster, L. W. Woo, B. V. Potter, M. J. Reed, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1155**, 80 (2009).
4. I. A. Gluzdikov, A. Purohit, M. J. Reed, A. G. Shavva, *XVIII Mendeleev congress on general and applied chemistry, Moscow, September 23–28, 2007. Abstract Book*, Moscow, 2007, p. 2056.
5. L. W. L. Woo, M. Lightowler, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **57**, 79 (1996).
6. B. Raobaikady, A. Purohit, S. K. Chander, L. W. L. Woo, M. P. Leese, B. V. L. Potter, M. J. Reed, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **84**, 351 (2003).
7. А. Г. Шавва, С. Н. Морозкина, И. В. Ищенко, И. И. Елисеев, Г. Л. Старова, С. И. Селиванов, *Биоорг. химия*, **33**, 310 (2007).
8. Г. Л. Старова, С. К. Никольская, А. Г. Шавва, *Тез. докл. VI Национальной конференции по применению рентгеновского, синхротронного излучений, нейтронов и электронов для исследования материалов, Москва, 2007, 12–17 ноября*, Москва, 2007, с. 166.
9. A. S. Chentsova, S. N. Morozkina, S. I. Selivanov, F. E. Putilina, L. I. Zakharova, A. G. Shavva, *International Conference on Organic Chemistry for Young Scientists (InterYCOS-2009), June 21–25, 2009, Abstracts*, Санкт-Петербург, 2009, p. 75.
10. А. Г. Шавва, С. И. Селиванов, Г. Л. Старова, Т. Р. Бороноева, И. В. Ищенко, И. А. Глуздилов, А. Н. Шарецкий, В. Г. Исаева, Б. П. Суринов, *Биоорганическая химия*, **28**, 242 (2002).

**С. Н. Морозкина, А. С. Ченцова, Т. Ю. Хасан,
С. И. Селиванов, А. Л. Шаварда, А. Г. Шавва***

*Санкт-Петербургский государственный университет,
Химический факультет, кафедра химии природных
соединений, Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: Alexander.Shavva@gmail.com*

Поступило 21.07.2009