

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

**ПРЕПАРАТЫ – ПРОИЗВОДНЫЕ
ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА**

Методические рекомендации

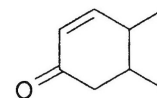
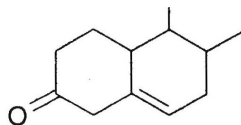
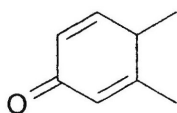
Составители:
П.М. Карлов,
Л.Ю. Яковлев

Издательско-полиграфический центр
Воронежского государственного университета
2012

СОДЕРЖАНИЕ

1. Классификация и номенклатура стероидных соединений.....	4
2. Особенности строения и стереохимии стероидных соединений, взаимосвязь с их физиологической активностью	6
3. Взаимосвязь между химическим строением и биологической активностью стероидных гормонов.....	8
3.1. Андрогены и анаболические стероиды.....	9
3.2. Гестагены.	10
3.3. Кортикостероиды	11
3.4. Эстрогены.....	12
4. Способы получения стероидных гормонов	13
4.1. Химический синтез стероидных гормонов.....	13
4.2. Микробиологическая трансформация стероидов	16
5. Контроль качества стероидных гормонов.....	20
5.1. Методы установления подлинности и доброкачественности стероидных гормонов.	21
5.1.1. Физико-химические методы.	21
5.1.2. Химические методы.....	35
5.2. Методы количественного анализа стероидных гормонов в субстанциях и лекарственных формах.....	42
5.2.1. Титриметрические методы.....	42
5.2.2. Спектральные методы	44
5.2.3. Поляриметрия.....	50
5.2.4. Хроматографические методы.	51
5.2.5. Полярография.	51
5.2.6. Гравиметрия.....	53
6. Особенности контроля качества стероидных гормонов в лекарст- венных формах.	53
7. Тестовые задания.....	54
8. Литература.....	63
Приложение.....	65

2) синтетические стероиды



$\Delta^{1,4}$ -3-кето-стероиды Δ^5 -3-кето-стероиды Δ^1 -3-кето-стероиды

Часто в названии стероидов используют разные приставки.

Нор- или **гомо-** обозначают уменьшение или увеличение углеродного скелета соединения на один углеродный атом.

Дегидро- применяется для соединений отличающихся от исходного стероида наличием одной дополнительной двойной связи или карбонильной группы.

Дезокси- или **дезоксо-** применяется для соединений, отличающихся от исходного стероида отсутствием одной гидроксильной или карбонильной группы.

Дигидро- применяется для соединений, отличающихся от исходного стероида наличием двух дополнительных атомов водорода.

Эпи- обозначает иную пространственную ориентацию функциональной группы по сравнению с исходным стероидом.

2. ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И СТЕРЕОХИМИИ СТЕРОИДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С ИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

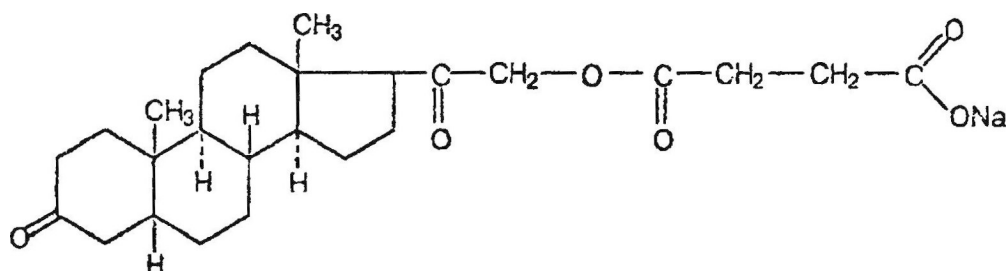
Единство полиморфного по строению и функциям класса стероидных соединений определяется наличием в молекулах всех его представителей общего строительного блока – полициклического стеранового скелета. Стерановое ядро имеет компактную, довольно жесткую трехмерную структуру с несколькими асимметричными атомами углерода. Для циклогексанового скелета колец ABC характерна конформация кресла, а для цикlopентанового кольца D – полукресла или конверта. Для всех биологически активных природных стероидных гормонов характерно транс-сочленение всех углеродных колец в стерановом скелете. При этом конформация колец B и C стабильна при введении любых заместителей, структура кольца D может варьировать от 3 β -конверта до 13 β ,14 α -полукресла в зависимости от заместителей в нем.

Угол сочленения колец A и B зависит от ориентации атома водорода у C₅-углеродного атома, в этой связи принято выделять 5 α - и 5 β -стероиды. Обозначение «5 α » говорит о том, что атом водорода в положении C₅ нахо-

дится ниже общей плоскости колец. Как правило, высокая биологическая активность стероидных гормонов связана с отсутствием α -заместителей в положениях 1, 9, 11, 13, 17 и отсутствием β -заместителей в положениях 4–8, 14, 15.

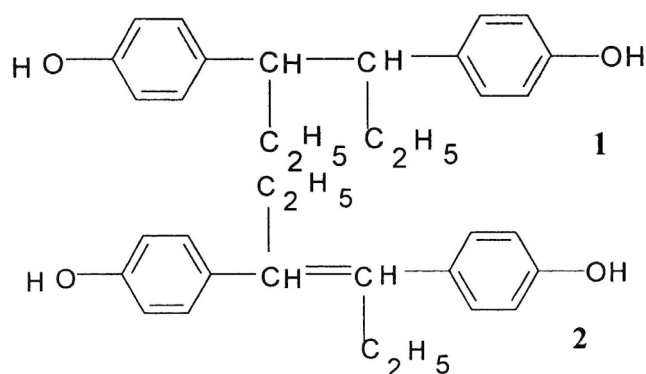
Известно, что первой стадией в биологическом действии стероидных гормонов является их влияние на специфический транспорт белков. Предполагают, что с белками стероиды взаимодействуют плоской нижней стороной (α -поверхность) молекулы.

Для 5β -стероидов известны другие типы биологической активности, например, лекарственный препарат «Предион», по структуре близкий к кортикостероидам, оказывает снотворное и наркотическое действие.



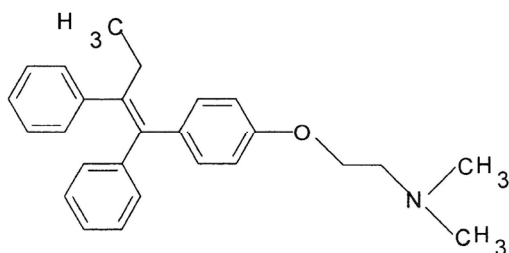
Введение двойной связи в положение C_4 , как в природных Δ^4 -3-кетостероидах (андрогены, гестагены, кортикостероиды), превращает кольцо А в $1\alpha,2\beta$ -полукресло. При этом кольцо становится относительно гибким и данная конформация может инвертироваться под влиянием заместителей в конформацию $1\beta,2\alpha$ -полукресла.

Из всех стероидных гормонов наименее жесткие требования к структуре предъявляют к соединениям, обладающим эстрогенной активностью. При условии ароматизации кольца А и наличии кислотной гидроксильной группы в положении C_3 строение остальной молекулы имеет второстепенное значение. В 1938 году появились простые высокоэффективные бензольные аналоги стероидных эстрогенов: синестрол и диэтилстильбэстрола – эффективные при лечении злокачественных новообразований, например, для лечения рака предстательной железы. Форма молекул этих соединений не похожа на молекулы эстрогенов, но у них наблюдается примерно одинаковое расстояние между атомами кислорода: 1,2 нм у *мезо*-формы синестрола, 1,21 нм у *транс*-изомера диэтилстильбэстрола и от 1,07 до 1,11 нм в стероидных эстрогенах. Известно, что для проявления эстрогенной активности необходимо образование двух водородных связей рецептора с атомами кислорода лиганда. Кроме того, эстрогенное действие диэтилстильбэстрола связано с толщиной его молекулы, которая составляет 0,45 нм и равна толщине молекул стероидных эстрогенов.



Структурные формулы синестрола и диэтилстильбэстрола

Высокой противоопухолевой активностью обладает один из основных современных антиэстрогенов – тамоксифен, эффективный при эстрогензависимых формах рака молочной железы. Препарат конкурентно связывается с белковыми рецепторами эстрадиола, понижая их концентрацию в цитоплазме, тормозя деление опухолевых клеток. Основой химического строения тамоксифена (как и у синтетических эстрогенов) является стильбен.



Структурная формула тамоксифена

Все природные стероиды являются D-изомерами стерана, как правило, синтетические L-изомеры гормональной активностью не обладают. Исключение составляет высокоэффективный синтетический гестаген – левоноргестрел, который входит в состав пероральных контрацептивных препаратов («Овидон», «Тризистон», «Триквилар», «Постинор» и др.).

3. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ХИМИЧЕСКИМ СТРОЕНИЕМ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ

В молекуле стероидных гормонов принято выделять функциональные группы и заместители с доминантным и субдоминантным значением в реализации их специфической гормональной активности. У эстрогенов доминантной группой является ароматическое кольцо А. Характер гормональной активности других стероидных гормонов зависит от типа функциональных