

Р. Г. Савченко, Л. В. Парфенова

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН,
450075, Россия, г. Уфа, пр. Октября, 141,
rimasavchenko@mail.ru*

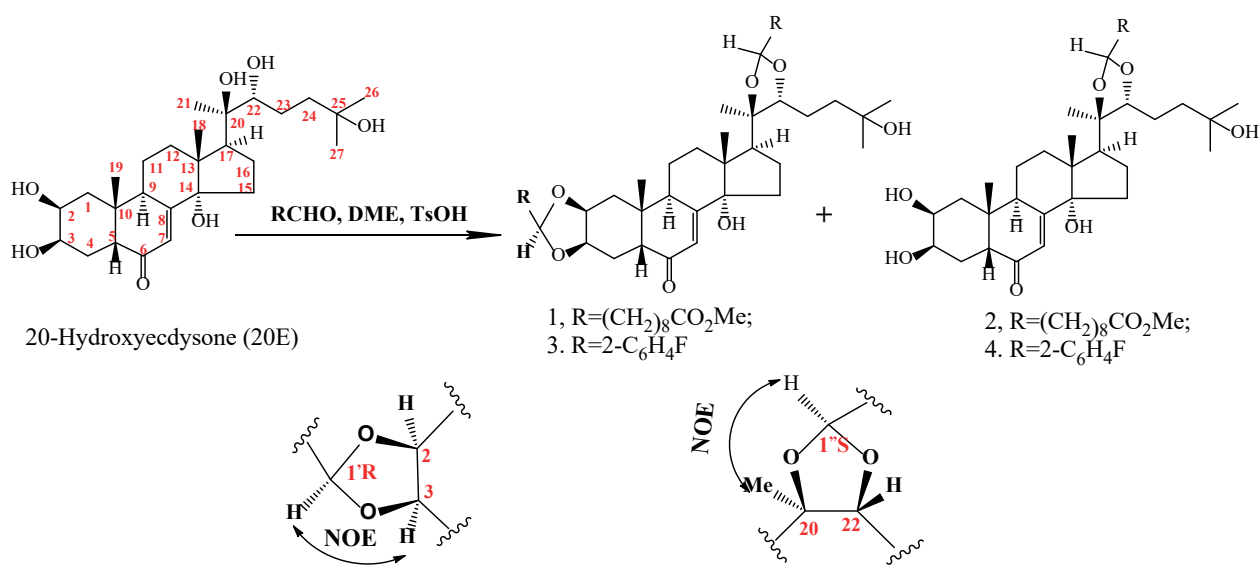
ДИАСТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ДИОКСОЛАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА*

Ключевые слова: экдистероиды, 20-гидроксиэкдизон, синтез, прегнан.

20-Гидроксиэкдизон (20E), природное полигидроксилированное стероидное соединение, относится к многочисленному классу экдистероидов [1]. Доступность получения его из некоторых видов растений [2] и выявленные ценные медико-биологические эффекты для млекопитающих и человека [3] определяют перспективу направленных химических трансформаций 20E в новые практически важные стероидные производные для медицины и агрохимии. Обнаруженные недавно хемосенсибилизирующие свойства малополярных производных экдистероидов [4] дают возможность рассматривать эти соединения в контексте противоопухолевых препаратов в комбинированной терапии рака. Были установлены синергетические и антагонистические свойства для природных и полусинтетических экдистероидов различной полярности в сочетании с доксорубицином, и показано их влияние на резистентные к лекарственным средствам опухолевые клетки, при этом выявлено, что наиболее перспективными соединениями являются 2,3-диоксолановые производные экдистероидов [4]. С целью получения новых хемосенсибилизирующих агентов на основе диоксолановых производных нами изучена кислотнo-катализируемая конденсация природной молекулы с алифатическим ($\text{CHO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$) и ароматическим ($\text{o-FC}_6\text{H}_5\text{CHO}$) альдегидами.

Стартовый субстрат 20E выделен из растения *Serratula coronata* согласно разработанному ранее методу [2]. Конденсация экдистероида с $\text{CHO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{Me}$, катализируемая TsOH, приводила к образованию мажорного 2,3:20,22-бис- и минорного 20,22-моно-ацеталей **1** и **2** соответственно, с суммарным выходом 52 %. Очевидно, образование моно-аддукта **2** происходит в связи с известной лабильностью защитных групп в 2,3- положении целевого диацетала **1** в кислых условиях реакции. В случае использования в реакции конденсации 20E о-фторбензальдегида наблюдается аналогичная картина образования смеси ацеталей **3** и **4**, но с более количественным суммарным выходом (75 %) (схема). По-видимому, низкий выход ацеталей в случае конденсации 20E с алифатическим альдегидом обусловлен самоконденсацией последнего в кислых условиях реакции [5].

При образовании 1,3-диоксоланов – циклических 2,3- и 20,22-ацеталей в соединениях **1**, **3** появляются два новых асимметрических атома 1' и 1'' (схема). Согласно спектрам ЯМР ^{13}C , появление двух новых сигналов третичных атомов углеродов в области 98–104 м. д. (АРТ), коррелирующих с протонами в области 4.8–6.14 м. д. в спектрах HSQC, свидетельствовало об образовании циклической ацетальной связи с 2,3- и 20,22-вицинальными гидроксилами. Одиночный набор сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C циклических ацеталей 1–4 свидетельствовал о высокой стереоселективности реакции. На основании NOE-корреляций протонов групп C^3H и $\text{HC}1'$, C^{20}H_3 и $\text{C}1''$ установлены абсолютные *R*- (для 1') и *S*- (для 1'') конфигурации новых асимметрических атомов (схема).



Список литературы

1. Lafont R., Harmatha J., Marion-Poll F., Dinan L. // The Ecdysone Handbook. 2002.
2. Odínokov V. N., Galyautdinov I. V., Nedopekin D. V. et al. // Insect Biochemistry and Molecular Biology. 2002. Vol. 32, № 2. P. 161–165.
3. Dinan L. // Phytochemistry. 2001. Vol. 57, № 3. P. 325–339.
4. Martins A., Tóth N., Ványolós A. et al. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55, № 11. P. 5034–5043.
5. Глушков В. А., Толстиков А. Г. // Успехи химии. 2008. Т. 77. С. 138–160.

* Работа выполнена при частичной финансовой поддержке грантов РФФИ 20-03-00649 и Минобрнауки России ФЦП № 2019-05-595-000-058 с использованием оборудования ЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.