

# СИНТЕЗ 2-(16,17-ЭПОКСИ-3 $\beta$ ,20-ДИГИДРОКСИПРЕГН-5-ЕН-20-ИЛ)-1,3-ДИТИАН

© 2023 г. З. Р. Валиуллина\*, Л. С. Хасанова, М. С. Мифтахов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение

ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,

Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69

\*e-mail: valiullina.zulya@mail.ru

Поступила в редакцию 10.03.2022 г.

После доработки 26.03.2022 г.

Принята к публикации 28.03.2022 г.

Исходя из диосгенина, осуществлен синтез 2-(16,17-эпокси-3 $\beta$ ,20-дигидроксипрегн-5-ен-20-ил)-1,3-дитиан, нового перспективного синтона для получения агликаона OSW-1 и его аналогов. В альтернативном подходе реализован «низкотемпературный» вариант дециклизации F-кольца диосгенина действием системы Et<sub>3</sub>SiOTf–(CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O–CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с образованием бис-трифторацетата псевдодиосгенина с последующим трансформированием в ключевой блок.

**Ключевые слова:** OSW-1, стероиды, гликозиды, диосгенин, 1,3-дитиан, эпексидирование

**DOI:** 10.31857/S0514749223010068, **EDN:** PFPPMC

## ВВЕДЕНИЕ

Сапонины относятся к семейству стероидных или тритерпеноидных гликозидов с огромным структурным многообразием. Эти соединения привлекают интерес широтой спектра фармакологической активности, в частности иммуностимулирующей, противоопухолевой, антиоксидантной, противогрибковой и противовирусной [1–5].

Ранее сообщалось о новом типе холестанового гликозида OSW-1 (**1**) из луковицы *Ornithogalum saundersiae*, который проявил высокую цитотоксичность в испытаниях на линии клеток NCI 60 *in vitro* (IC<sub>50</sub> 0.78 нМ) [6]. По цитотоксичности это соединение **1** превышало в 10–100 раз известные противораковые препараты, используемые в медицинской практике, включая митомицин С, адриамицин, цисплатин, камптотecin и таксол [7–9].

Содержание OSW-1 в клубнях *Ornithogalum saundersiae* крайне низкое, поэтому требуемое для широких биохимических и медицинских исследований количество данного стероидного гликозида может быть получено только путем химического

синтеза. Основными структурными фрагментами при формировании молекулы OSW-1 (**1**) химическим синтезом являются стероидный агликон **2** и дисахарид **3**, состоящий из функционализированных остатков L-арабинозы и D-ксилозы (схема 1).

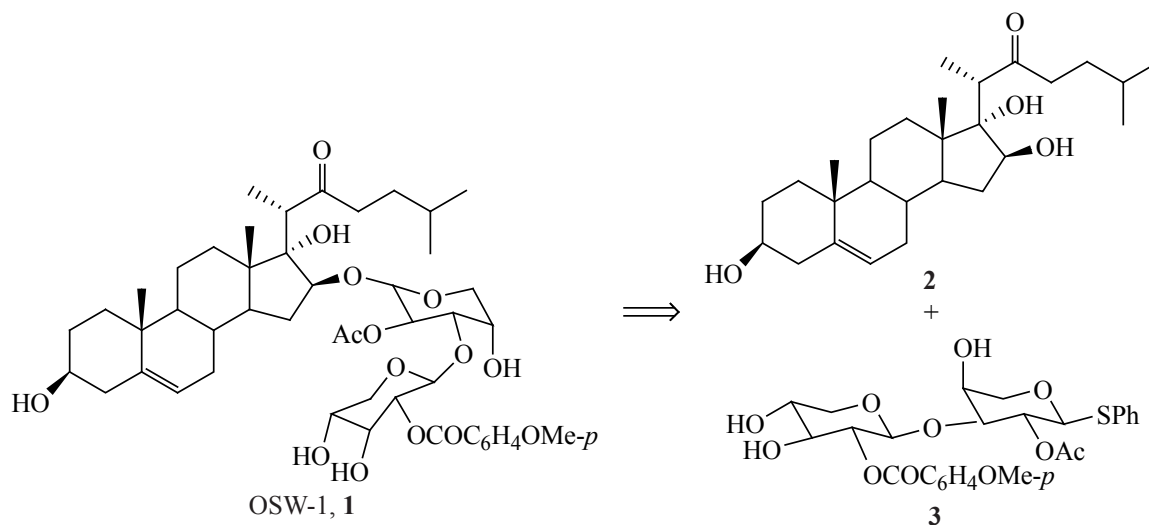
В настоящее время известны несколько методов синтеза OSW-1 и его аналогов [10–15]. Однако низкие общие выходы продуктов и многостадийность не позволяют использовать эти методы для крупномасштабного производства, поэтому разработка новых подходов, исходя из доступных и недорогих исходных материалов, безусловно, актуальна.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Диосгенин и родственные соединения являются важными исходными в синтезе ряда биологически активных соединений, таких как стероидные гормоны [12], полигидроксистеролы [16], стероидные гликозиды [14], брассиностероиды [17–18] и др.

В данной работе описан синтез на основе диосгенина (**4**) нового ключевого блока для

Схема 1



OSW-1 – 16,17-эпокси-20-гидрокси-1,3-дигидроксиан (5) (схема 2).

Вначале кипячением диосгенина (4) в растворе  $\text{Ac}_2\text{O}$ , содержащем эквимольные количества  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{Ru}$  в  $\text{Ac}_2\text{O}$ , при  $135^\circ\text{C}$  расщепляли Е-кольцо и затем образующийся диацетат 7 действием  $\text{CrO}_3$  в двухфазной системе  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ – $\text{AcOH}$ – $\text{H}_2\text{O}$  [19] трансформировали в кетодиацетат 8 (схема 3).

На пути к енону 6 при генерировании двойной связи кипячением кетозфира 8 в водном метаноле с  $\text{KOH}$ , наряду с желаемым еноном 6, образовалось

и метоксипроизводное 9 (схема 4) [20]. Замена метанола на тетрагидрофуран приводила к единственному ацетату 10 с выходом 63% на стадии 3.

Одновременно мы разработали альтернативный подход к енону 6, который включает новый «низкотемпературный» вариант дециклизации спирокетала диосгенина (4) под действием системы  $\text{Et}_3\text{SiOTf}$ – $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ – $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Реакция гладко протекала при температуре от 0 до  $20^\circ\text{C}$  в течение 3 ч, приводя с выходом 57% к дитрифторацетату псевдодиосгенина 11 (схема 5). Окислительное расщепление енолэфирной двойной связи соеди-

Схема 2

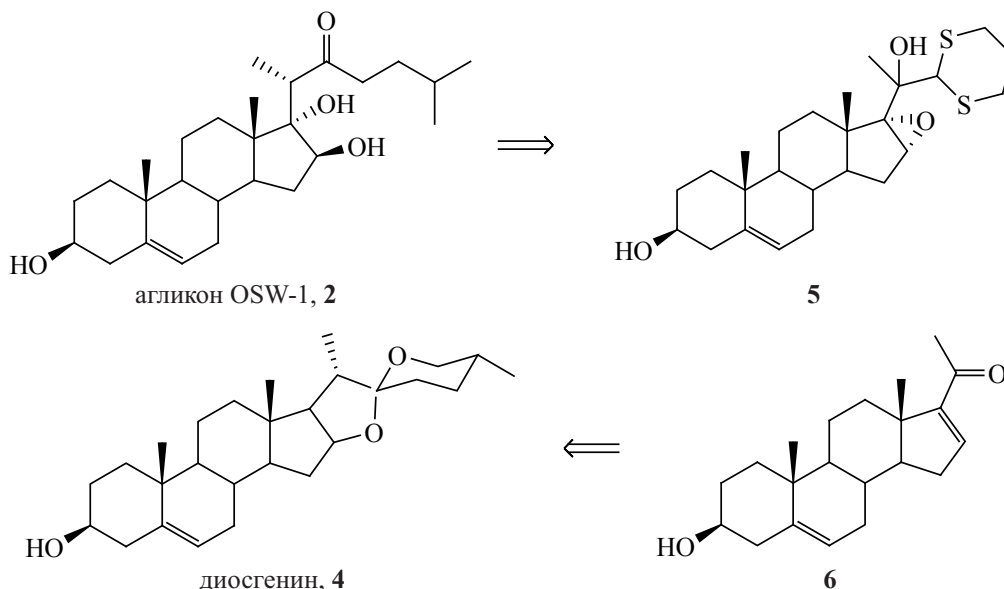
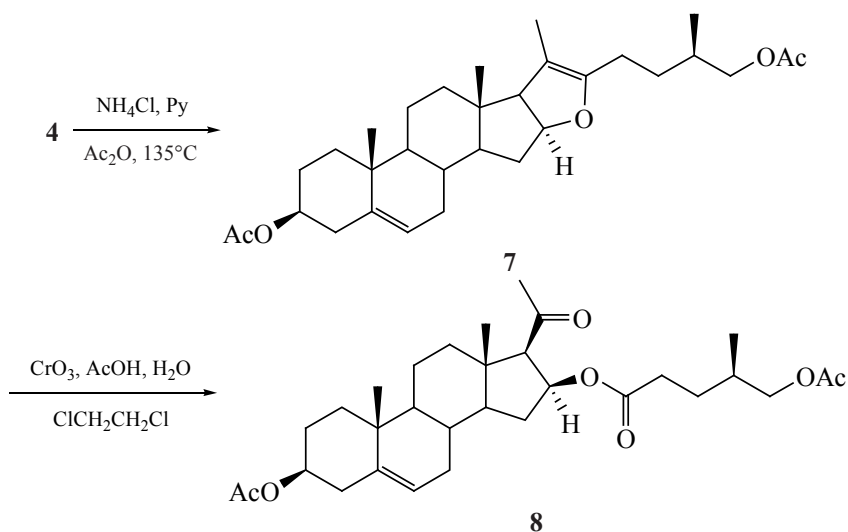


Схема 3



нения **11** под действием РСС (пиридиний хлорхромат) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и щелочной гидролиз промежуточного эфира **12** при нагревании в смеси  $\text{KOH}$ –ТГФ– $\text{H}_2\text{O}$  привели к енону **6**.

Еноны **6** и **10** удобны как для оксигенирования в цикlopентеновой части, так и для формирования боковой цепи OSW-1. С этой целью обработкой 3-ацетоксиенона **10** щелочной перекисью водорода [21] получили эпоксид **13** (схема 6). Для увеличения цепи на один углеродный атом кетон **13** конденсировали с литийпроизводным 1,3-дителиана

в ТГФ при  $-30^\circ\text{C}$  [22] и с хорошим выходом получили эпоксидитианпроизводное **5**. По спектральным данным полученное соединение **5** представляет один стереоизомер.

Корректное уточнение стереохимии третичного спиртового центра не имеет особого значения, поскольку в последующих трансформациях в направлении к агликону **2** этот центр будет «затрагиваться». В целом же структура блока **5** позволяет открыть новые оригинальные подходы к агликону **2**.

Схема 4

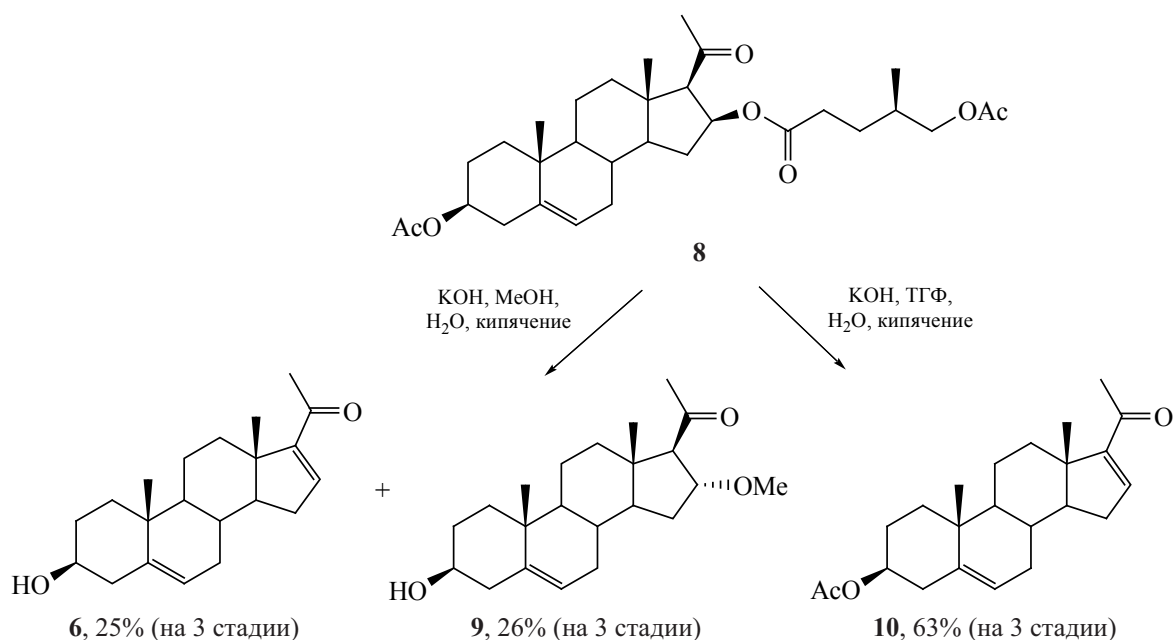
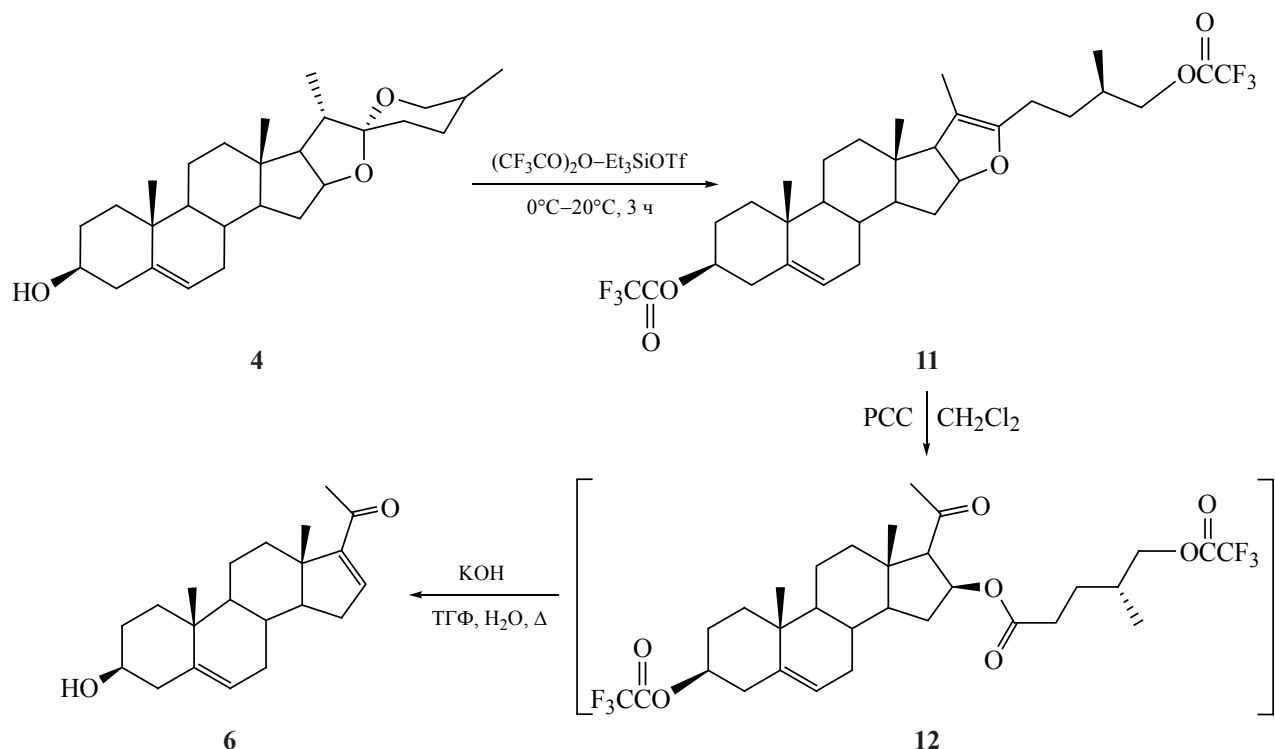


Схема 5



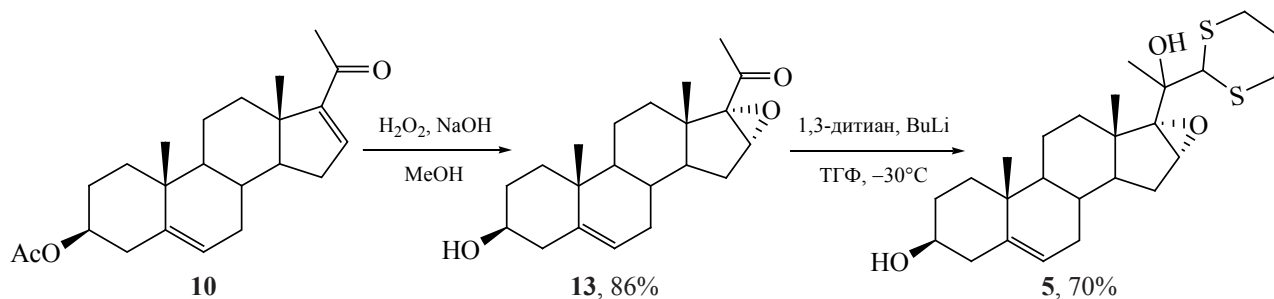
## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Германия) [рабочие частоты 300.13 ( $^1\text{H}$ ) и 75.47 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц] или Bruker Avance-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 ( $^1\text{H}$ ) и 125.77 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц]. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  за внутренний стандарт принято значение сигналов  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{C}}$  77.00 м.д.), в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta_{\text{H}}$  7.27 м.д.). Углы вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer 341 M» (США). Элементный анализ выполнен

на CHNS-анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при  $120-150^\circ\text{C}$ . Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества). Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [23].

**Окислительное расщепление Е- и F-колец диосгенина.** К суспензии 0.30 г (0.36 ммоль) диосгенина **4** в 5 мл  $\text{As}_2\text{O}$  добавляли смесь 0.038 г

Схема 6



(0.72 ммоль)  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и 0.058 мл (0.72 ммоль)  $\text{Ru}$  и кипятили до полного расходования исходного соединения (ТСХ, 10 ч). Затем к реакционной смеси добавляли 2 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 2 мл дихлорэтана и 0.5 мл воды, затем при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 0.11 г (1.12 ммоль) раствора  $\text{CrO}_3$  в 2 мл смеси  $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$  (1:2). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 5 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$  и 3 мл  $\text{MeOH}$ , перемешивали еще 1 ч. Продукт реакции экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ , органический слой промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали и получили эфир **8**, который без очистки растворяли в 8 мл  $\text{MeOH}$ , добавляли 0.36 г (6.48 ммоль)  $\text{KOH}$ , растворенного в 2 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , и перемешивали 1 ч при кипении. Реакционную массу охлаждали,  $\text{MeOH}$  упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенными растворами  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После концентрирования реакционной смеси в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 8:2), получали 0.043 г (25%) енона **6** и 0.05 г (26%) соединения **9**.

**3 $\beta$ -Гидрокси-16,17-дегидро-5-прегнен-20-он (6).**  $R_f$  0.26 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), т.пл.  $195^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} -35^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3210 (ОН), 1718 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.91 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.40–3.60 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 5.36 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  5.2 Гц), 6.71 д.д (1H,  $\text{H}^{16}$ ,  $J$  1.8, 3.4 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.72 ( $\text{C}^{18}$ ), 19.31 ( $\text{C}^{19}$ ), 20.69 ( $\text{C}^{11}$ ), 27.15 ( $\text{C}^{21}$ ), 30.21 ( $\text{C}^8$ ), 31.56 ( $\text{C}^7$ ), 31.65 ( $\text{C}^2$ ), 32.26 ( $\text{C}^{15}$ ), 34.66 ( $\text{C}^{12}$ ), 36.71 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.13 ( $\text{C}^1$ ), 42.29 ( $\text{C}^4$ ), 46.09 ( $\text{C}^{13}$ ), 50.50 ( $\text{C}^9$ ), 56.46 ( $\text{C}^{14}$ ), 71.71 ( $\text{C}^3$ ), 121.04 ( $\text{C}^6$ ), 141.41 ( $\text{C}^5$ ), 144.44 ( $\text{C}^{16}$ ), 155.40 ( $\text{C}^{17}$ ), 196.86 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 80.29; Н 9.54.  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 80.21; Н 9.62.

**3 $\beta$ -Гидрокси-16-метокси-5-прегнен-20-он (9).**  $R_f$  0.18 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), т.пл.  $150-151^\circ\text{C}$ . ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3410 (ОН), 1720 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1170 ( $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.62 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.17 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.53 д (1H,  $\text{H}^{17}$ ,  $J$  6.1 Гц), 3.20 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.45–3.60 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 4.31–4.38 м (1H,  $\text{H}^{16}$ ), 5.34 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  4.9 Гц). Спектр ЯМР

$^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.85 ( $\text{C}^{18}$ ), 20.76 ( $\text{C}^{19}$ ), 22.12 ( $\text{C}^{11}$ ), 32.81 ( $\text{C}^{21}$ ), 32.92 ( $\text{C}^7$ ), 32.95 ( $\text{C}^2$ ), 33.13 ( $\text{C}^8$ ), 33.36 ( $\text{C}^{15}$ ), 37.89 ( $\text{C}^{12}$ ), 38.49 ( $\text{C}^1$ ), 40.18 ( $\text{C}^{10}$ ), 43.58 ( $\text{C}^4$ ), 45.82 ( $\text{C}^{13}$ ), 51.20 ( $\text{C}^9$ ), 55.82 ( $\text{C}^{14}$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 58.56 ( $\text{C}^{17}$ ), 72.97 ( $\text{C}^3$ ), 82.83 ( $\text{C}^{16}$ ), 122.63 ( $\text{C}^6$ ), 142.13 ( $\text{C}^5$ ), 209.56 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 76.32; Н 9.82.  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 76.26; Н 9.89.

**3 $\beta$ -Ацетокси-16-дегидро-5-прегнен-20-он (10).** Получен аналогично предыдущей методике [из суспензии 2.00 г (4.8 ммоль) диосгенина (**4**), 15 мл  $\text{As}_2\text{O}_3$ , 0.25 г (4.8 ммоль)  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и 0.38 мл (4.8 ммоль)  $\text{Ru}$ ] сырой эфир **8** растворяли в 35 мл ТГФ– $\text{H}_2\text{O}$  (5:1), добавляли 2.15 г (38.4 ммоль) раствора  $\text{KOH}$  в 5 мл воды и кипятили 1 ч. ТГФ упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенными растворами  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 9:1) выделяли енон **10**. Выход 1.08 г (63%).  $R_f$  0.28 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1, 2 прогона), т.пл.  $172^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} -37.5^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.90 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2.25 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.55–4.63 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 5.38 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  4.8 Гц), 6.70 д (1H,  $\text{H}^{16}$ ,  $J$  1.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.71 ( $\text{C}^{18}$ ), 19.22 ( $\text{C}^{19}$ ), 20.62 ( $\text{C}^{11}$ ), 21.43 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 27.15 ( $\text{C}^{21}$ ), 27.72 ( $\text{C}^2$ ), 30.15 ( $\text{C}^8$ ), 31.53 ( $\text{C}^7$ ), 32.24 ( $\text{C}^{15}$ ), 34.58 ( $\text{C}^{12}$ ), 36.77 ( $\text{C}^1$ ), 36.86 ( $\text{C}^{10}$ ), 38.12 ( $\text{C}^4$ ), 46.05 ( $\text{C}^{13}$ ), 50.37 ( $\text{C}^9$ ), 56.33 ( $\text{C}^{14}$ ), 73.85 ( $\text{C}^3$ ), 121.99 ( $\text{C}^6$ ), 140.26 ( $\text{C}^5$ ), 144.42 ( $\text{C}^{16}$ ), 155.33 ( $\text{C}^{17}$ ), 170.51 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 196.81 ( $\text{C}^{20}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 77.53; Н 9.10.  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 77.49; Н 9.05.

**3,26-Бис-трифторацетоксифурооста-5,20-диен (11).** К перемешиваемому раствору 0.3 г (0.72 ммоль) соединения **4** в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в атмосфере аргона при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 0.96 мл (4.23 ммоль)  $\text{Et}_3\text{SiOTf}$ , затем 1.2 мл (7.14 ммоль)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  при  $-10^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали 15 мин при  $0^\circ\text{C}$ , далее температуру довели до комнатной и перемешивали 3 ч. Затем добавляли 3 мл ледяной  $\text{H}_2\text{O}$  и 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , из водного слоя продукт экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , органический слой промывали последовательно насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$ , сушили

ли  $\text{MgSO}_4$ . Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 0.24 г (54%) соединения **11**.  $[\alpha]_D^{20} -38.8^\circ$  ( $c$  0.98,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.67 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.98 д (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  6.8 Гц), 1.07 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.57 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50–2.54 м (3H,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.15 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  6.6, 10.5 Гц), 4.22 д.д (1H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ,  $J$  5.7, 10.5 Гц), 4.73–4.79 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 4.81 д.д (1H,  $\text{H}^{16}$ ,  $J$  5.1, 6.1 Гц), 5.43 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  5.0 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.63 ( $\text{CH}_3$ ), 13.91 ( $\text{CH}_3$ ), 16.38 ( $\text{CH}_3$ ), 19.28 ( $\text{CH}_3$ ), 20.98 ( $\text{C}^{11}$ ), 23.00 ( $\text{C}^{23}$ ), 27.24 ( $\text{C}^2$ ), 30.32 ( $\text{C}^{24}$ ), 31.18 ( $\text{C}^8$ ), 31.89 ( $\text{C}^{25}$ ), 32.17 ( $\text{C}^7$ ), 34.11 ( $\text{C}^{15}$ ), 36.66 ( $\text{C}^{10}$ ), 36.75 ( $\text{C}^1$ ), 37.44 ( $\text{C}^4$ ), 39.42 ( $\text{C}^{12}$ ), 43.26 ( $\text{C}^{13}$ ), 49.90 ( $\text{C}^9$ ), 54.93 ( $\text{C}^{14}$ ), 64.15 ( $\text{C}^{17}$ ), 72.58 ( $\text{C}^{26}$ ), 78.62 ( $\text{C}^3$ ), 84.35 ( $\text{C}^{16}$ ), 103.55 ( $\text{CF}_3$ ), 104.25 ( $\text{C}^{20}$ ), 123.53 ( $\text{C}^6$ ), 138.54 ( $\text{C}^5$ ), 150.97 ( $\text{C}^{22}$ ), 157.14 ( $\text{O}=\text{C}=\text{O}$ ).

**Синтез енона 6 из эфира 11.** К суспензии 0.17 г (0.79 ммоль) РСС в 7 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании добавляли 0.24 г (0.39 ммоль) диэфира **11** в 3 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , через 4 ч (контроль по ТСХ) реакционную массу отфильтровывали от неорганического осадка, промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , фильтрат концентрировали. Сырой диэфир **12** растворяли в 10 мл ТГФ– $\text{H}_2\text{O}$  (5:1), добавляли 0.13 г (2.34 ммоль) раствора КОН в 1 мл воды и кипятили 1 ч. ТГФ упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенными растворами  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 9:1) выделяли 0.075 г (60%) енона **6**.

**3 $\beta$ -Гидрокси-16,17-эпокси-5-прегнен-20-он (13).** К суспензии 0.40 г (1.12 ммоль) енона **10** в 15 мл  $\text{MeOH}$  добавляли 0.84 мл (3.36 ммоль) 4 н раствора  $\text{NaOH}$ , затем при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 1.72 мл (16.83 ммоль) 30%-ного раствора  $\text{H}_2\text{O}_2$  и перемешивали при этой температуре 15 мин, затем выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор  $\text{Na}_2\text{SO}_3$ ,  $\text{MeOH}$  упаривали. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали последовательно насыщенными растворами  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После концентрирования реакционной смеси в вакууме

остаток очищали колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Выход 0.36 г (86%).  $R_f$  0.26 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), т.пл.  $188^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{20} +1.5^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3415 (ОН), 1724 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.01 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.02 с (3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 3.45–3.55 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 3.67 с (1H,  $\text{H}^{16}$ ), 5.32 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  4.8 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.08 ( $\text{C}^{18}$ ), 19.22 ( $\text{C}^{19}$ ), 20.33 ( $\text{C}^{11}$ ), 25.06 ( $\text{C}^{21}$ ), 25.89 ( $\text{C}^2$ ), 29.61 ( $\text{C}^8$ ), 31.26 ( $\text{C}^7$ ), 31.33 ( $\text{C}^{15}$ ), 31.43 ( $\text{C}^{12}$ ), 36.57 ( $\text{C}^1$ ), 37.03 ( $\text{C}^{10}$ ), 41.41 ( $\text{C}^4$ ), 42.09 ( $\text{C}^{13}$ ), 45.43 ( $\text{C}^9$ ), 50.19 ( $\text{C}^{14}$ ), 60.43 ( $\text{C}^{16}$ ), 70.92 ( $\text{C}^{17}$ ), 71.43 ( $\text{C}^3$ ), 141.41 ( $\text{C}^5$ ), 120.83 ( $\text{C}^6$ ), 204.92 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 76.19; Н 9.27.  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 76.33; Н 9.15.

**2-(16,17-Эпокси-3 $\beta$ ,20-дигидроксипрегн-5-ен-20-ил)-1,3-дитиан (5).** К раствору 0.15 г (1.25 ммоль) 1,3-дитиана в 7 мл ТГФ добавляли 1.41 мл (1.41 ммоль) 1.02 н раствора  $\text{BuLi}$  при  $-40^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при  $-30^\circ\text{C}$  2 ч, затем при той же температуре добавляли 0.13 г (0.39 ммоль) раствора эпоксида **13** в 2 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при  $-30^\circ\text{C}$ , затем 20 мин при  $0^\circ\text{C}$ , массу разлагали добавлением насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , ТГФ упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали насыщенными растворами  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и  $\text{NaCl}$ , сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После упаривания растворителя в вакууме очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход 0.12 г (70%).  $R_f$  0.20 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3).  $[\alpha]_D^{20} -14.8^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3445 (ОН). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.98 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.52 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50–3.00 м (4H,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.40 с (1H,  $\text{H}^{16}$ ), 3.45–3.60 м (1H,  $\text{H}^3$ ), 4.25 с (1H,  $\text{H}^{22}$ ), 5.35 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J$  4.3 Гц). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16.92 ( $\text{C}^{18}$ ), 19.19 ( $\text{C}^{19}$ ), 20.66 ( $\text{C}^{11}$ ), 25.62 ( $\text{CH}_2$ ), 26.64 ( $\text{CH}_2\text{S}$ ), 26.76 ( $\text{C}^{21}$ ), 29.97 ( $\text{C}^8$ ), 30.16 ( $\text{C}^7$ ), 30.24 ( $\text{C}^2$ ), 31.35 ( $\text{C}^{12}$ ), 31.44 ( $\text{C}^{15}$ ), 33.33 ( $\text{C}^{10}$ ), 36.50 ( $\text{C}^1$ ), 37.01 ( $\text{C}^4$ ), 42.49 ( $\text{C}^{13}$ ), 46.59 ( $\text{C}^{14}$ ), 49.95 ( $\text{C}^9$ ), 57.77 ( $\text{C}^{16}$ ), 58.37 ( $\text{C}^{22}$ ), 60.32 ( $\text{C}^{17}$ ), 71.44 ( $\text{C}^3$ ), 75.17 ( $\text{C}^{20}$ ), 121.09 ( $\text{C}^6$ ), 140.87 ( $\text{C}^5$ ). Найдено, %: С 66.67; Н 8.59; S 14.14.  $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 66.62; Н 8.50; S 14.23.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из диосгенина **4**, осуществлен синтез 16,17-эпокси-20-дитиана **5**, перспективного синто-на для получения агликона OSW-1 и его аналогов.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме «Дизайн и синтез биоактивных природных и не природных цикло-пентаноидов, гетероциклов, эптоилонов и анало-гов», № 122031400261-4 госзадания.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиуллина Зулейха Рахмьяновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6868-4870>

Хасанова Лидия Семеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7183-4200>

Мифтахов Мансур Сагарьярович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0269-7484>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта ин-тересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marciani D., Press J.B., Reynolds R.C., Pathak A.K., Pathak V., Gundy L.E., Farmer J.T., Koratich M.S., May R.D. *Vaccines*. **2000**, *18*, 3141–3151. doi 10.1016/S0264-410X(00)00118-3
2. Marciani D., Reynolds R.C., Pathak A.K., Pathak V., Finley-Woodman K., May R.D. *Vaccines*. **2003**, *21*, 3961–3971. doi 10.1016/s0264-410x(03)00298-6
3. Al-Habori M., Raman A. *Phytother. Res.* **1998**, *12*, 233–242. doi 10.1002/(SICI)1099-1573(199806)12:4<233::AID-PTR294>3.0.CO;2-V
4. Jayatilake G.S., Freeberg D.R., Liu Z., Richheimer S.L., Blake M.E., Bailey D.T., Haridas V., Gut-terman J.U. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 779–783. doi 10.1021/np020400v
5. Hostettmann K., Marston A. *Saponins*. New York: Cambridge University, **1995**, 76–96.
6. Kubo S., Mimaki Y., Terao M., Sashida Y., Nikaida T., Ohmato T. *Phytochemistry*. **1992**, *31*, 3969–3973. doi 10.1016/S0031-9422(00)97565-4

7. Mimaki Y., Kuroda M., Kameyama, A., Sashida Y., Hirano T., Maekawa R., Wada T., Sugita K., Beut-ler A.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 633–636. doi 10.1016/S0960-894X(97)00071-1
8. Zhang Y., Fang F., Fan K., Zhang Y., Zhang J., Guo H., Yu P., Ma J. *Oncol. Rep.* **2017**, *37*, 3509–3519. doi 10.3892/or.2017.5582
9. Kongkathip B., Kongkathip N., Rujirawanich J. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2248–2255. doi 10.1080/00397911.2014.891747
10. Guo C.X., Fuchs P.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1099–1102. doi 10.1016/S0040-4039(97)10814-0
11. Yu W.S., Jin Z.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3369–3370. doi 10.1021/ja004098t
12. Fernandez-Herrera M.A., Sandoval-Ramires J., Meza-Reyes S., Montiel-Smith S. *J. Mex. Chem. Soc.* **2009**, *53*, 126–130. doi 10.29356/jmcs.v53i3.993
13. Xue J., Liu P., Pan Y., Guo Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 157–161. doi 10.1021/jo7018812
14. Tang Y., Li N., Duan J., Weiwei T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5480–5514. doi 10.1021/cr300072s
15. Kaori S., Tomoya T., Masato H., Rika Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6318–6321. doi 10.1021/ol503044j
16. Jiang B., Shi H., Tian W., Zhou W. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 469–476. doi 10.1016/j.tet.2007.11.028
17. Rincon S., Rosa E.R., Sandoval-Ramirez S., Meza-Reyes S., Montiel-Smith S., Fernandez M.A., Far-fan N., Santillan R. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 2594–2602. doi 10.1016/j.tet.2005.12.036
18. Rosado-Abon A., de Dios-Bravo G., Rodriguez-Sot-res R., Iglesias-Arteaga M.A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *134*, 45–50. doi 10.1016/j.jsbmb.2012.10.007
19. Mićović I.V., Ivanović M.D., Piatak D.M. *Synthesis*. **1990**, *7*, 591–592. doi 10.1055/s-1990-26951
20. Singh R.P., Kant R., Singh K., Sharma S., Sethi A. *J. Mol. Struct.* **2015**, *1095*, 125–134. doi 10.1016/j.molstruc.2015.04.018
21. Xu F.F., Li H.P., Wang M.Ch., Ma H.Y., Zhao M.X., Ding K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1710–1714.
22. Shingate B.B., Hazra B.G., Pore V.S., Gonnade R.G., Bhadbhade M.M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *63*, 5622–5635. doi 10.1016/j.tet.2007.04.014
23. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**, 542.

# Synthesis of 2-(16,17-Epoxy-3 $\beta$ ,20-dihydroxypregn-5-en-20-yl)-1,3-dithiane

Z. R. Valiullina\*, L. S. Khasanova, and M. S. Miftakhov

*Ufa Institute of Chemistry UFRC RAS, prosp. Oktyabrya 69, Ufa, 450054 Russia*

*\*e-mail: valiullina.zulya@mail.ru*

Received March 10, 2022; revised March 26, 2022; accepted March 28, 2022

The synthesis of 3 $\beta$ ,20-dihydroxy-5-pregnene-16,17-epoxy-20-dithian, a new promising synthon for obtaining of OSW-1 aglycone and its analogues, was carried out from diosgenin. In an alternative approach, a “low-temperature” version of the decyclization of the F-ring of diosgenin by the action of the Et<sub>3</sub>SiOTf-(CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> system was implemented to form pseudodiosgenin bis-trifluoroacetate, followed by transformation into a key block.

**Keywords:** OSW-1, steroids, glycosides, diosgenin, 1,3-dithiane, epoxidation