

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАН БЕЛАРУСИ»

УДК 547.92+547.786.5+547.979.733

ЖИЛИЦКАЯ
Галина Анатольевна

**СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ ПОЛИОКСИСТЕРОИДОВ И ИХ АНАЛОГОВ,
МОДИФИЦИРОВАННЫХ В БОКОВОЙ ЦЕПИ И ЦИКЛАХ А И В**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Минск, 2013

Работа выполнена в Государственном научном учреждении "Институт биоорганической химии НАН Беларуси".

Научный руководитель: Литвиновская Раиса Павловна,
доктор химических наук, доцент, главный научный
сотрудник лаборатории химии стероидов Института
биоорганической химии НАН Беларуси

Официальные оппоненты: Поткин Владимир Иванович,
доктор химических наук, профессор, член-
корреспондент НАН Беларуси, зав. отделом
органической химии Института физико-органической
химии НАН Беларуси

Королёва Елена Вадимовна,
доктор химических наук, главный научный сотрудник
Института химии новых материалов НАН Беларуси

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Белорусский
государственный университет»

Защита состоится «26» сентября 2013 г. в 13⁰⁰ на заседании Совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении "Институт биоорганической химии НАН Беларуси" по адресу: 220141, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2 в зале заседаний Ученого Совета, e-mail: babitskaya@iboch.bas-net.by, тел. (017)267-85-53.

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке им. Якуба Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан «22» августа 2013 г.

Учёный секретарь
Совета по защите диссертаций Д 01.21.01,
кандидат химических наук

Бабицкая С.В.

ВВЕДЕНИЕ

Характерным признаком большой группы природных стероидов (экистероиды, брассиностероиды, стероиды морских организмов, витанолиды, метаболиты витамина D и др.) является наличие нескольких окисленных центров и их определенная стереохимия, которые отвечают за биологический эффект. Соединения этой группы полиоксистероидов, в частности, эки- и брассиностероиды, являются предметом нашего научного интереса в связи с большими возможностями их использования в качестве новых физиологически активных веществ.

Экистероиды (ЭС) регулируют процессы линьки насекомых и ракообразных. При этом выделены они и из растительных источников. К настоящему времени известно более 500 ЭС, из них в растениях в значительных количествах встречается 20-гидроксиэкизон (20Э). Основным источником для редких и минорных ЭС – частичный химический синтез.

Брассиностероиды (БС) – сравнительно новый класс природных фитогормонов, отдельные представители которых уже нашли применение в сельскохозяйственной практике. Из различных природных источников выделено и охарактеризовано более 70 представителей этого класса соединений. Их содержание в растениях не превышает $10^{-5}\%$. Поэтому для целей практического использования актуальной является задача разработки методов синтеза БС и их аналогов на основе доступного сырья.

Известно, что из природных источников рассматриваемые соединения выделяются не только в свободном виде, но и в виде гликозидов, конъюгатов с высшими жирными и минеральными кислотами и др. Считается, что конъюгированные с различными соединениями полиоксистероиды представляют своего рода депо, из которого под действием внутриклеточных ферментов высвобождается активный гормон. В последние годы получены химически модифицированные представители эки- (например, конъюгаты с аналогами α -токоферола) и брассиностероидов (например, конъюгаты с индолилуксусной кислотой), проявившие значительную биологическую активность. Поэтому поиск новых конъюгированных форм эки- и брассиностероидов представляет большой интерес. Есть основания считать, что такие конъюгаты могут быть перспективными компонентами аналитических систем для определения содержания и динамики соответствующих гормонов, а также могут служить в качестве основы для создания агрохимических и медицинских препаратов.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь на 2006-2010 гг. (раздел 3 «Физические, химические, биологические и генетические методы и технологии получения новых веществ, материалов, модифицированных биологических форм, наноматериалов и нанотехнологий»),

пункт 3.5 «Органический синтез новых веществ»), а также на 2011-2015 гг. (раздел 2 «Супрамолекулярная химия, химический синтез новых веществ и материалов с заданной структурой, функциональными и физико-химическими свойствами. Новые химические продукты и технологии», пункт 2.2 «Биологически активные синтетические и природные соединения, биополимеры, биорегуляторы, аминокислоты и их производные, наноструктурированные белки, нуклеиновые кислоты и их компоненты»). Диссертационная работа является частью плановых исследований Лаборатории химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси, выполненных в рамках ГПОФИ «Химия и основы технологий получения физиологически активных веществ, биорегуляторов, материалов медицинского назначения и диагностических средств» («Физиологически активные вещества»), задание 2.12 «Осуществить синтез новых физиологически активных соединений ряда стероидов и изучить возможность их практического использования в качестве основы препаратов медицинского и сельскохозяйственного назначения» (№ ГР 20061543, 2006-2010 гг.); ГПНИ «Фундаментальная и прикладная медицина и фармация», подпрограмма «Химфармсинтез», задание 2.10 «Синтез природных и модифицированных стероидов, разработка научных основ их применения в лечебной и профилактической медицине» (№ ГР 20114746); по проекту БРФФИ № Х09М-018 «Синтез природных экдистероидов и их аналогов путем трансформации 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероидов» (№ ГР 20091840); в рамках гранта НАТО СВР.ЕАР.CLG.982972 «Security through science».

Цель и задачи исследования. Цель диссертационной работы – разработка методов синтеза природных экди- и brassinостероидов и их новых производных.

Поставленная цель достигалась решением следующих задач:

- Исследование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к терминальным 20-гидрокси- Δ^{22} -эkdистероидам в качестве инструмента для формирования углеродного скелета и функциональности боковой цепи.
- Исследование реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к интернальным *цис*- и *транс*-22-гидрокси- Δ^{23} -стероидам, активированным сложноэфирной акцепторной группой, как возможного пути стереоселективного построения сложнзамещенной боковой цепи brassinостероидов и их аналогов.
- Исследование трансформаций полученных 20- и 22-изоксазолинилстероидов и синтез на их основе природных полиоксистероидов и родственных соединений.
- Разработка эффективного метода введения 9 α -гидроксигруппы в молекулу эkdистероидов.
- Исследование реакции конъюгирования экди- и brassinостероидов с порфиринами.

Объекты исследования – эkdистероиды, brassinостероиды, терминальные Δ^{22} - и интернальные Δ^{23} -стероиды, 20- и 22-изоксазолинилстероиды, модифицированные остатком борной кислоты порфирины, конъюгаты экди- и brassinостероидов с порфиринами.

Предмет исследования – реакции стероидных олефинов с нитрилоксидами и последующие трансформации образующихся при этом циклоаддуктов, реакция стереоселективного окисления экидистероидов, реакции конъюгирования полиоксистероидов с порфиринами и свойства полученных соединений.

Положения, выносимые на защиту:

- Синтез 20-гидрокси-20-изоксазолинилпроизводных экидистероидов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к терминальным 22-олефинам.
- Первый химический синтез природного экидистероида сидистерона. Ключевым интермедиатом схемы синтеза является (20*R*,5'*R*)-20-гидрокси-20-(3'-изопропилизоксазолин-5'-ил)-14 α -триметилсилилокси-2 β ,3 β -изопропилидендиокси-5 β -прегн-7-ен-6-он.
- Новый стереоселективный метод получения 9 α -гидроксилированных экидистероидов окислением Δ^7 -6-кетопроизводных в присутствии избытка фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране.
- Синтез изомерных 22-гидрокси-22-изоксазолинилстероидов и их производных 1,3-диполярным циклоприсоединением ацетонитрилоксида к 1,2-дизамещенным 23-олефинам, активированным сложноэфирной акцепторной группой.
- Региоизбирательный синтез конъюгатов 20-гидроксиэкидизона и 24-эпибрассинолида с модифицированными остатком борной кислоты порфиринами взаимодействием последних с соответствующим полиоксистероидом. Получение на их основе супрамолекулярных систем.

Личный вклад соискателя заключается в проведении экспериментальной части работы, разработке методик, установлении структуры полученных соединений, анализе литературных данных. Постановка задач, подготовка материалов и интерпретация результатов для научных публикаций осуществлялась совместно с д.х.н., доц. Р.П. Литвиновской и чл.-корр. НАН Беларуси, проф. В.А. Хрипачом. Синтез изоксазолиновых производных экидистероидов проводился совместно с к.х.н. С.В. Драч. Анализ спектров ЯМР осуществлялся совместно с к.х.н. А.В. Барановским. Рентгеноструктурные исследования проводились совместно с к.х.н. А.С. Ляховым, д-ром В. Эйгнером (Чехия) и д-ром Б. Кратохвиллом (Чехия). Синтез и изучение свойств конъюгатов порфиринов с полиоксистероидами осуществлялся под руководством проф. П. Драшара (Чехия), проф. М. Венанзи (Италия) и д-ра Д. Монти (Италия). Изучение биологической активности конъюгатов порфиринов с полиоксистероидами проводилось совместно с д-ром К. Сламой (Чехия).

Апробация результатов диссертации. Материалы диссертационной работы были представлены в виде докладов на II, III и IV Междунар. конф. «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2006, 2008 и 2012), II Междунар. конф. “Achievements and perspectives of modern chemistry” (Chisinau, 2007); II Междунар. конф. “Natural products chemistry, technology & medical perspectives” (Almaty, 2007); науч.-техн. конф. “Actual problems of synthesis and creation of new biologically active compounds and pharmaceutical preparations” (Lviv, 2008); Междунар. симпозиуме “Plant lipids and oxylipins” (Kazan, 2008); XXII Int. conf.

on advances on organic synthesis (Karpacz, 2009), 2nd Int. Workshop on phytoecdysteroids (Syktyvkar, 2010); 3rd and 4th EuChemMS chemistry congress (Nürnberg, 2010; Prague, 2012); XII Spring meeting of the division of synthetic chemistry (Jyväskylä, 2011); IUPAC conf.: Current topics in organic chemistry (Novosibirsk, 2011); Congress on steroid research (Chicago, 2011); VIIth Int. conf. on arthropods: chemical, physiological, biotechnological and environmental aspects (Białka Tatrzańska, 2011), VII Междунар. конф. Radostim (Минск, 2011), 4th Annual Russian-Korean conf. (Novosibirsk, 2012).

Опубликованность результатов диссертации. По материалам диссертации опубликовано 23 печатные работы, из них 6 статей в международных научных изданиях общим объемом 3.9 авторских листа, тезисы 16 докладов. Получен 1 патент РБ.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, 3 глав, заключения, библиографического списка и приложения. В главе 1 приводится обзор литературных данных по синтезу природных соединений и их аналогов с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к олефинам. Глава 2 посвящена обсуждению полученных результатов. Глава 3 содержит экспериментальные данные. В приложении приводятся данные по РСА изоксазолинилстероидов. Работа изложена на 137 страницах, содержит 9 рисунков на 5 страницах, 86 схем на 22 страницах, 10 таблиц на 4 страницах и приложение на 14 страницах. Список цитируемой литературы включает 268 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 1,3-Диполярное циклоприсоединение нитрилоксидов к стероидным олефинам

Анализ литературных данных показывает, что 1,3-диполярное циклоприсоединение (1,3-ДЦ) нитрилоксидов к алкенам широко используется в синтезе высокофункционализированных природных соединений для формирования новых С-С связей и одновременного введения функциональных групп. В ряде случаев синтеза биологически важных молекул, основанные на использовании нитрилоксидной методологии, оказываются более эффективными по сравнению с альтернативными подходами. В частности, 1,3-ДЦ нитрилоксидов к олефинам нашло применение для формирования сложнофункционализированных боковых цепей стероидов. Кроме того, введение изоксазолинового фрагмента в структуру известных соединений может приводить к изменению биологической активности.

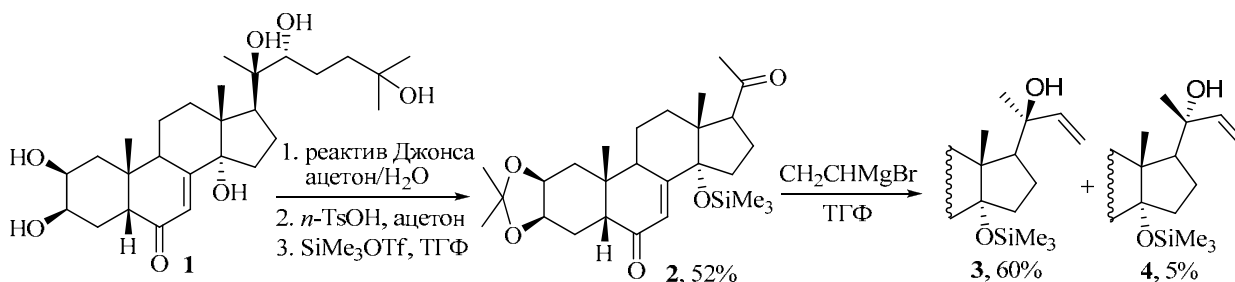
1.1 Синтез и трансформация 20-гидрокси-20-изоксазолинилпроизводных экдистероидов

Ранее в лаборатории химии стероидов ИБОХ НАН Беларуси с использованием в качестве ключевых промежуточных соединений стероидных изоксазолинов разработан

новый метод формирования боковых цепей природных ЭС, в том числе таких редких, как понастерон С и птеростерон. В настоящей работе впервые получены 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероиды с характерной для ЭС циклической частью, которые могут быть использованы для формирования боковых цепей труднодоступных гормонов данного класса.

1.1.1 Синтез 20-гидрокси-20-изоксазолинилпроизводных экидистероидов

В качестве исходного соединения выбран природный коммерчески доступный 20Э **1**. Расщепление 20,22-диольной группировки последнего под действием реактива Джонса, и последующая защита 2,3-диольной группировки в ацетоне в присутствии *n*-TsOH и 14-ОН группы под действием триметилсилилтрифлата в присутствии лутидина дает 2,3-изопропилидендиокси-14-триметилсилилокси-постстерон **2**. Стероидный диполярнофил получали по реакции Нормана с винилмагнийбромидом. Образование аллиловых спиртов **3** и **4** протекает в соотношении 12:1 в пользу продукта с природной конфигурацией C20 центра. Следует отметить, что защита 14-гидроксигруппы потребовалась из-за того, что постстерон и его 2,3-ацетонид не вступали в данную реакцию.

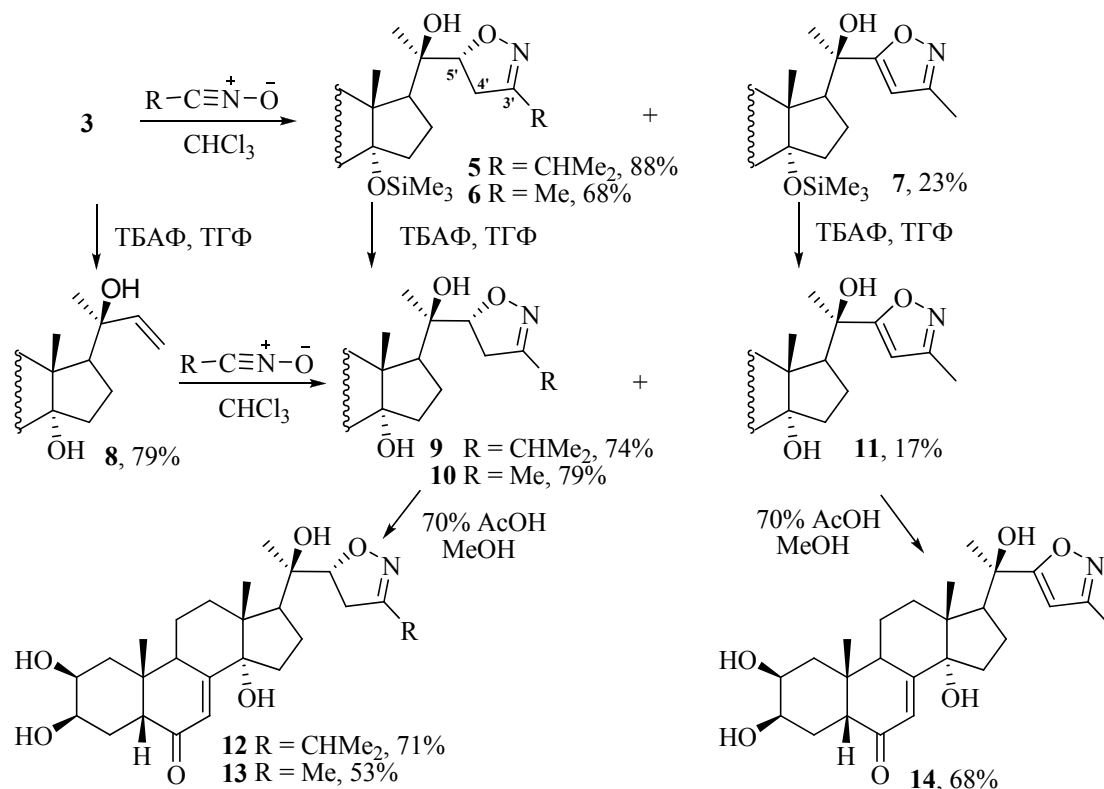


Олефин **3** изучен в реакции 1,3-ДЦ с изобутиронитрилоксидом, генерированным действием триэтиламина на соответствующий гидроксимоилхлорид. В результате с выходом 88% выделен изоксазолин **5**. Реакция протекает с образованием единственного стереоизомера. В его спектре КД в области $n\text{-}\pi^*$ перехода азометинового хромофора наблюдается отрицательный эффект Коттона, что, согласно литературным данным для данного типа соединений, свидетельствует о *R*-конфигурации образующегося нового хирального центра C5', характерной для природных ЭС.

Аналогично протекает реакция олефина **3** с ацетонитрилоксидом, приводя с выходом 61% к изоксазолину **6**. Как и в случае с изобутироальдоксимом, отмечено образование единственного 5'*R*-эпимера – 20-изоксазолинилстероида. Однако, в отличие от реакции с изобутиронитрилоксидом, наряду с 3'-метилизоксазолином **6** в данной реакции с выходом 23% образуется изоксазол **7**. Образование подобного продукта, но с низким выходом (5-10%), описано для реакции ацетонитрилоксида с другими соединениями ряда 24-норхолана.

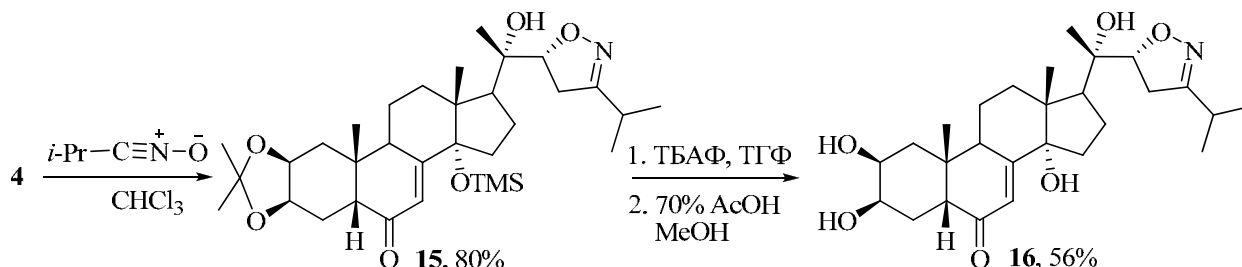
1,3-ДЦ изобутиронитрилоксида к аллиловому спирту **8** со свободной 14 α -гидроксильной группой, полученному из соединения **3** путем снятия силильной защиты под действием фторида тетрабутиламмония (ТБАФ) в ТГФ, также протекало с образованием единственного эпимера по C5' центру – аддукта **9** с выходом 74%. Реакция **8** с ацетонитрилоксидом

протекает аналогично реакции с 14-силилоксипроизводным **3** и приводит к изоксазолину **10** и изоксазолу **11**. Соединения **9**, **10** и **11** также были получены из силильных эфиров **5**, **6** и **7** путем снятия защиты.



Последней стадией синтеза изоксазолиновых аналогов природных ЭС стало снятие ацетонидной защиты соединений **9-11** под действием 70%-ной уксусной кислоты.

Исследование 20*S*-изомера олефина **4** в качестве диполярфила в реакции с изобутиронитрилоксидом показало, что циклоприсоединение также идет стереоизбирательно, приводя к единственному изомеру – 5'*R*-изоксазолину **15**. Последовательное снятие защитных групп соединения **15** дает 20*R*-аналог ЭС с изоксазолиновым циклом в боковой цепи **16**. В спектре КД изоксазолинилстероида **16** в области $n-\pi^*$ перехода азометинового хромофора наблюдается отрицательный эффект Коттона, что свидетельствует о *R*-конфигурации $C5'$ центра.



Для подтверждения правильности установления стереохимии полученных продуктов и изучения структурных особенностей соединений этой группы проведен рентгеноструктурный анализ (РСА) соединений **6** и **9** с метильным и изопропильным

заместителем в изоксазолиновом цикле, содержащих защищенную и свободную 14-гидроксигруппу, соответственно (Рисунок 1).

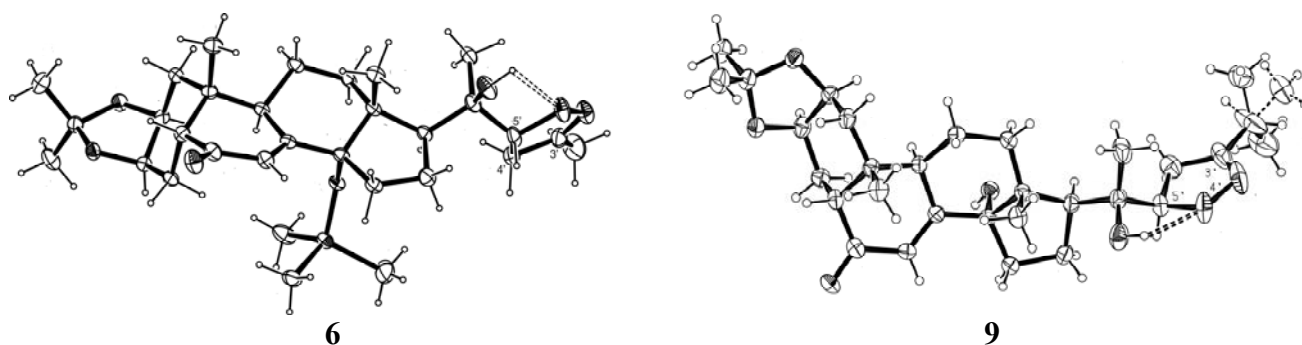


Рисунок 1 – Стандартные проекции молекул изоксазолинилстероидов 6 и 9

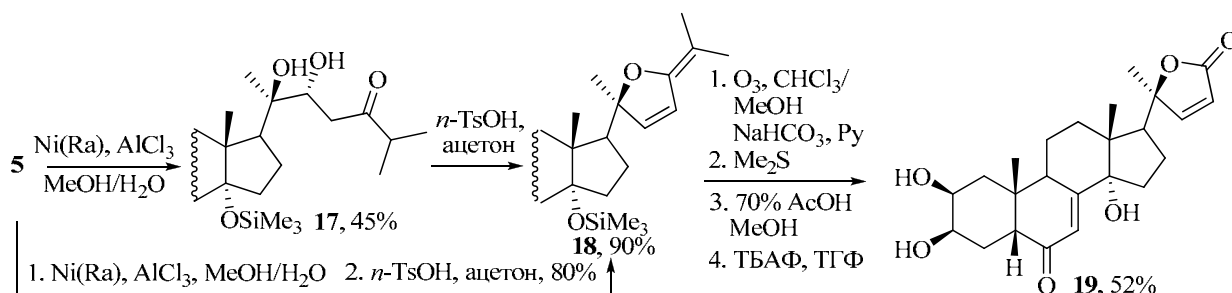
Полученные изоксазолиновые производные экистероидов перспективны с точки зрения биологической активности. Так, например, их БС аналоги обнаружили высокую рострегулирующую и адаптогенную активность.

Таким образом, впервые осуществлен синтез 20-гидрокси-20-изоксазолинил-экистероидов, интермедиатов природных и модифицированных ЭС и биологически активных соединений.

1.1.2 Синтез сидистерона

Единственным известным представителем C24-экистероидов, содержащим γ -лактонный цикл в боковой цепи, является сидистерон **19**, впервые выделенный из *Silene dioica* (L.) Clairv. и *S. otites* (L.) Wib. в минорных количествах. В настоящей работе осуществлен его первый синтез, исходя из изоксазолинового интермедиата **5**.

Восстановительное расщепление изоксазолинового цикла соединения **5** на никеле Ренея в присутствии треххлористого алюминия привело к образованию 20,22-дигидрокси-24-кетопроизводного **17** с выходом 45%.

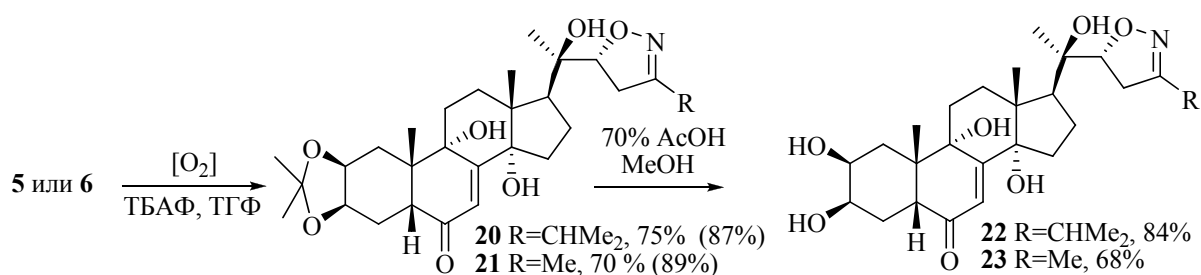


Низкий выход β -кетона **17** связан с его нестабильностью: гидроксильная группа при C22 легко подвергается дегидратации и циклизации в присутствии кислот, а также при очистке на силикагеле, приводя к дигидрофурановому производному **18**. Восстановительный озонлиз экзоциклической двойной связи соединения **18** и последующее снятие ацетонидной и триметилсилильной защитных группировок позволил получить сидистерон **19**.

Таким образом, использование 20-гидрокси-20-изоксазолинилстероида в качестве ключевого интермедиата позволило осуществить первый синтез природного фитоэкдистероида сидистерона.

1.1.3 Синтез 9 α -гидроксилированных экдистероидов

Гидроксильные группы играют важную роль для проявления биологических свойств ЭС, а их ориентация и положение определяют структурное разнообразие данного класса соединений. Недавно из растения *S. italica* (L.) Pers. выделены 9-гидроксилированные ЭС – 9 α ,20-дигидроксиэкдизон и 9 β ,20-дигидроксиэкдизон. В настоящей работе разработан препаративный метод стереоселективного гидроксилирования ЭС в 9 α -положение под действием ТБАФ в ТГФ.



Оказалось, что при увеличении количества ТБАФ при снятии силильной группы в соединениях **5** или **6**, наряду с продуктами **9** или **10**, наблюдается образование С9-гидроксилированных соединений **20** или **21**, соответственно. Последние становятся основными продуктами при использовании шестикратного избытка ТБАФ. Для доказательства структуры и стереохимии полученных продуктов проведен РСА соединения **20** (Рисунок 2).

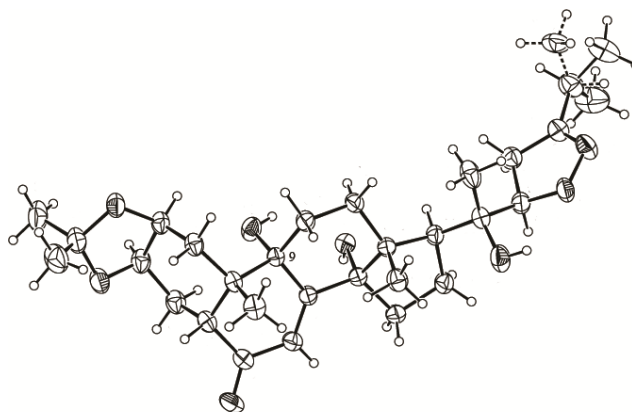
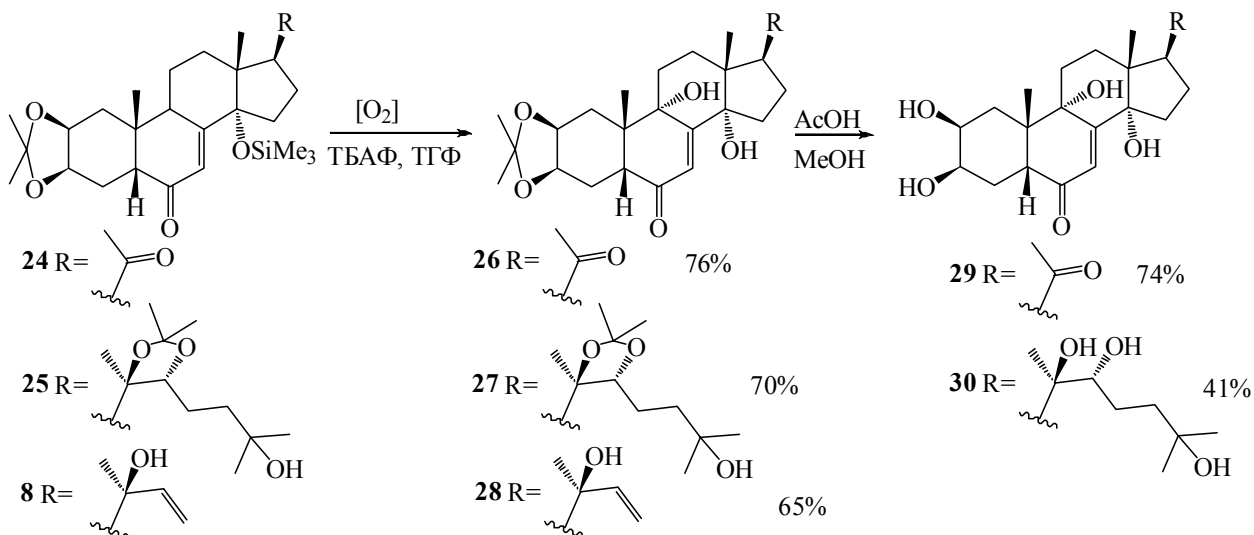


Рисунок 2 – Стандартная проекция молекулы изоксазолинилстероида **20**

Снятие ацетонидной защиты соединений **20** и **21**, как описано ранее, привело к пентаолам **22** и **23**, соответственно.

Применимость обнаруженной реакции 9 α -гидроксилирования к другим А/В *цис*-сочлененным стероидным 7-ен-6-онам (типичным представителям ЭС)

продемонстрирована на примере соединений **8**, **24** и **25**. Полученный из 2,3;20,22-диацетонида экидистерона **25** 9 α -гидроксиэкидистерон **30** идентичен выделенному из природных источников, а разработанный метод позволяет получать этот природный экидестероид с более высоким выходом, чем описанный ранее метод его получения с использованием 2%-ного раствора гидроксида калия в метаноле.

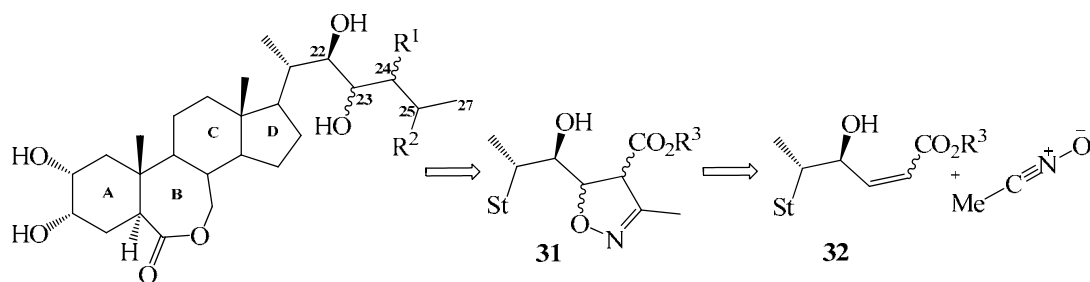


Таким образом, разработан новый стереоселективный препаративный способ получения 9 α -гидроксилированных ЭС. С использованием данного метода получен ряд 9 α -гидроксилированных 14-гидрокси- Δ^7 -6-кетостероидов, в том числе природный 9 α ,20-дигидроксиэкидизон.

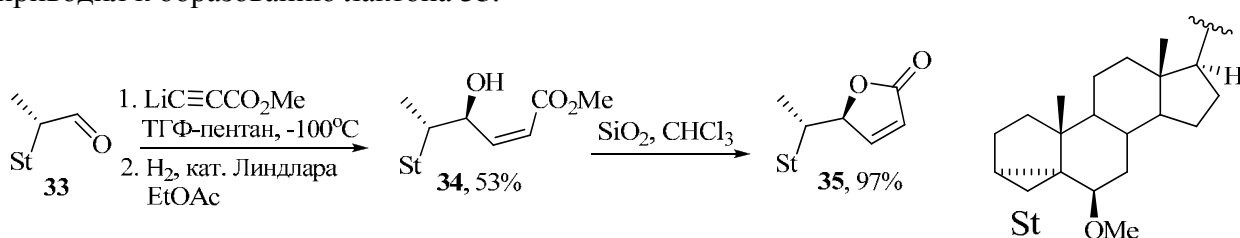
1.2 1,3-ДЦ ацетонитрилоксида к активированным стероидным олефинам и трансформация полученных аддуктов

Как отмечено выше, 1,3-ДЦ нитрилоксидов к стероидным олефинам было ранее использовано в синтезе боковых цепей природных и модифицированных стероидов, в том числе БС. Однако, большинство описанных реакций исследовано для терминальных стероидных алкенов, что позволяет получать 4'-незамещенные изоксазолины. Исследована лишь одна реакция присоединения ацетонитрилоксида к дизамещенному стероидному олефину – (23*E*)-(22*S*)-22-гидрокси-24-метил-6 β -метокси-3 α ,5-цикло-5 α -хол-23-ену, в результате чего регио- и стереоспецифично получен изоксазолин, имеющий характерную для брассинолида стереохимию образующихся хиральных центров. Однако, указанная реакция протекает очень медленно, а целевое соединение образуется с низким выходом (10-15%).

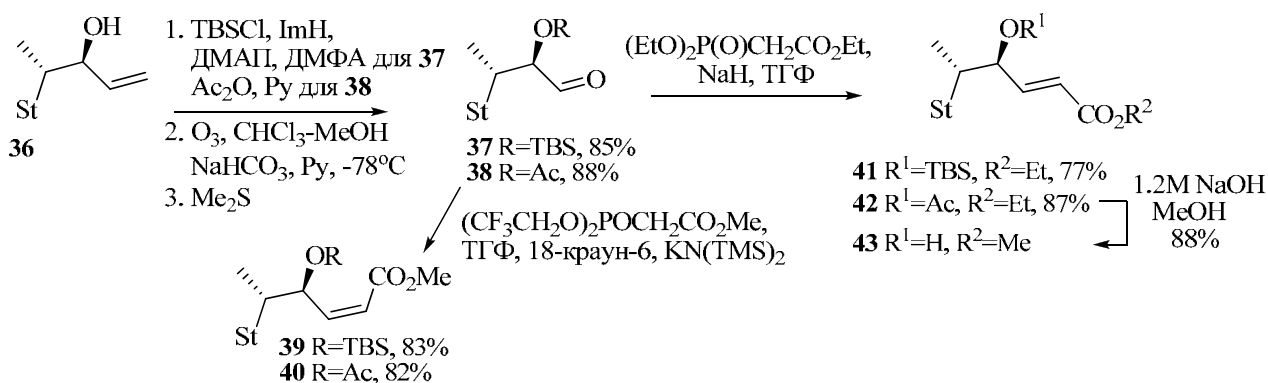
Исходя из этих данных, в настоящей работе в качестве диполярфилов для 1,3-ДЦ выбраны алкены типа **32**, содержащие акцепторную сложноэфирную группу, что, по нашему мнению, должно было привести к ускорению реакции и увеличению выхода аддуктов. Кроме того, соответствующие трансформации изоксазолинов типа **31** могут позволить получить не только природные БС, но и модифицированные по положениям C23, C24 и C25 аналоги.



В качестве диполярфилов в 1,3-ДЦ с ацетонитрилоксидом исследованы (*Z*)- и (*E*)-22-гидрокси-24-метоксикарбонил- Δ^{23} -стероиды **34** и **43** и их TBS- и ацетилпроизводные **39-41**. *цис*-Олефин **34** получен присоединением метилпропиолата при низкой температуре к альдегиду **33** и последующим восстановлением тройной связи на катализаторе Линдлара. Олефин **34** оказался неустойчивым и уже при перемешивании с силикагелем в хлороформе приводил к образованию лактона **35**.

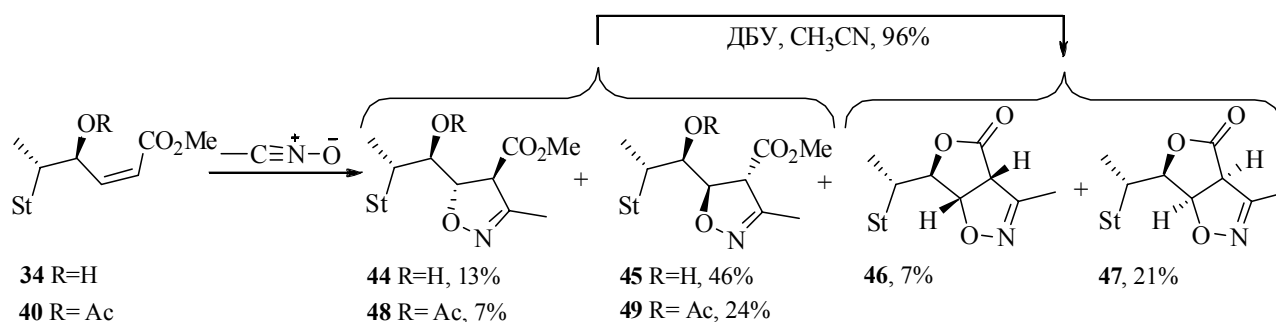


(*Z*)-Алкены **39** и **40** с защищенной 22-гидроксильной группой получены с высоким выходом и селективностью по реакции олефинирования по Стилл-Дженари из альдегидов **37** и **38**, которые, в свою очередь, получены из аллилового спирта **36** путем защиты гидроксильной группы под действием *трет*-бутилдиметилсилилхлорида или уксусного ангидрида в пиридине, соответственно, и последующим восстановительным озонлизом Δ^{23} -связи.



(*E*)-Олефины **41** и **42** синтезированы из альдегидов **37** и **38**, соответственно, по реакции Хорнера-Уодсворта-Эммонса. (*E*)-Олефин со свободной гидроксильной группой при С22 получен из ацетата **42** под действием метанольного раствора гидроксида натрия. При этом снятие ацетатной защитной группы сопровождается переэтерификацией, приводя к метиловому эфиру **43**.

(*Z*)-Алкен **34** реагирует с ацетонитрилоксидом, генерированным *in situ* под действием триэтиламина на соответствующий гидроксимоилхлорид, региоселективно приводя к смеси стероидных изоксазолинов **44-47** с суммарным выходом 87%.



Разделить образовавшиеся изоксазолины удалось после ацилирования смеси продуктов реакции под действием уксусного ангидрида в пиридине. При этом два соединения **44** и **45** выделены в виде ацетатов **48** и **49**, соответственно, а соединения **46** и **47** – в неизменном виде. Как правило, 1,3-ДЦ ацетонитрилоксида к 1,2-дизамещенными диполярофилам протекает с образованием региоизомеров, чего, однако, не наблюдается в нашем случае. Основными факторами, определяющими высокую региоселективность описанной реакции, могут быть согласованные электронакцепторный эффект эфирной группы и направляющий эффект 22-гидроксильной группы.

Установление структуры полученных стероидных изоксазолинов **46** и **47** сделано на основании данных 1D и 2D ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа. Из-за конформационной подвижности молекул **48** и **49** данные ЯМР спектроскопии не позволили надежно приписать конфигурацию новых хиральных центров (C4' и C5'). Их стереохимия установлена методом РСА аддукта **49** и 3β-гидрокси-5-ен-производного **50** (Рисунок 3), полученного из соединения **48** под действием *n*-TsOH в водном диоксане.

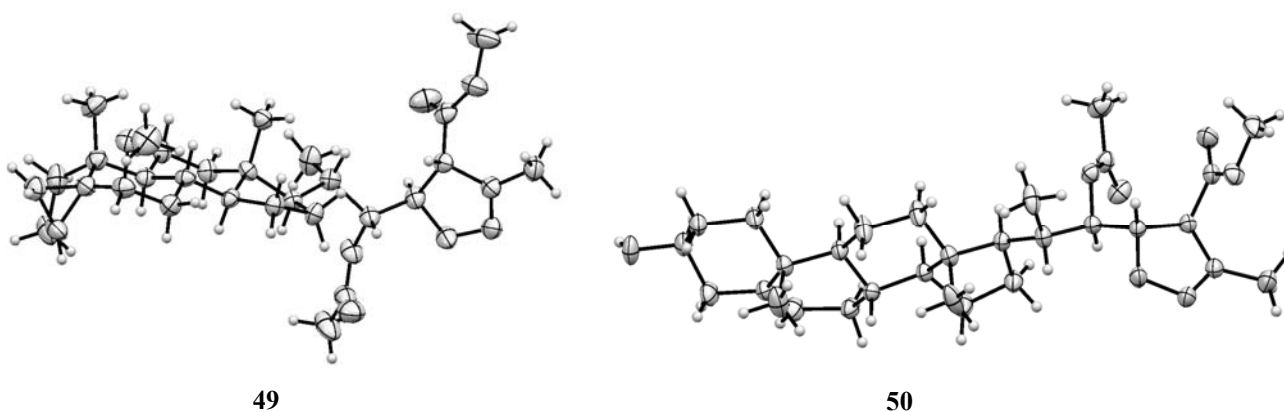
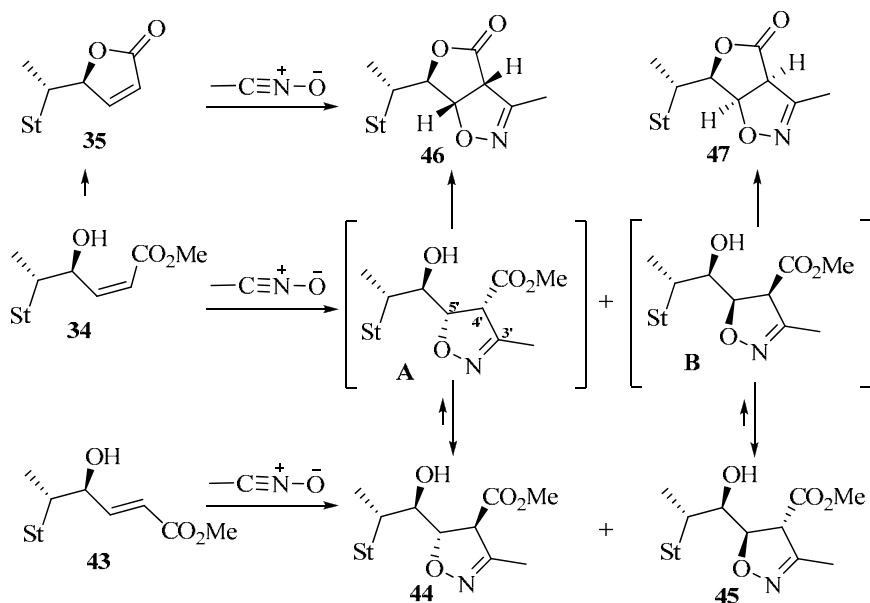


Рисунок 3 – Стандартные проекции молекул изоксазолинилстероидов **49** и **50**

Наиболее вероятным механизмом образования *транс*-аддуктов в случае (*Z*)-алкена может быть эимеризация C4' центра в первоначально образующихся аддуктах **A** и **B**,

которые являются результатом согласованной атаки нитрилоксида с различных сторон Δ^{23} -связи.



В силу стерических причин и основного характера реакционной смеси оба продукта трансформируются в лактоны **46** и **47** и/или в соответствующие 4'-эпимеры **44** и **45**. Соотношение продуктов **44:45** (13:46) и **46:47** (7:21) коррелирует с ожидаемым преимущественным образованием промежуточного соединения **B**, что связано с направляющим эффектом 22-ОН группы.

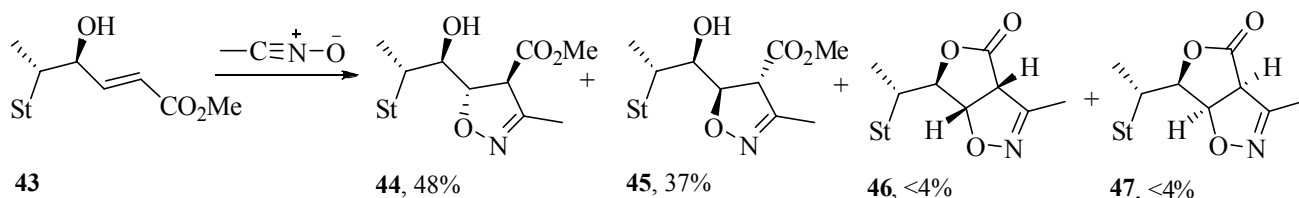
Интересно отметить, что обработка смеси соединений **44** и **45** каталитическим количеством диазабициклоундецена в ацетонитриле приводит к лактонам **46** и **47** с суммарным выходом 96%, что подтверждает обратимость эпимеризации центра С4' и позволяет получать соединение **47** с brassинолид-подобной стереохимией С22, С23 и С24 центров боковой цепи (22*R*,23*R*,24*S*).

Независимым способом получения аддукта **46** является регио- и стереоселективное присоединение ацетонитрилоксида к лактону **35**, которое протекает с выходом 72% и указывает на возможный дополнительный источник соединения **46**, не связанный с изомеризацией промежуточных циклоаддуктов **A** и **B**. Лактонизация алкена **34** в соединение **35** имеет место в ходе 1,3-ДЦ, что подтверждается присутствием сигналов протонов лактонного цикла соединения **35** в спектре ^1H ЯМР реакционной смеси.

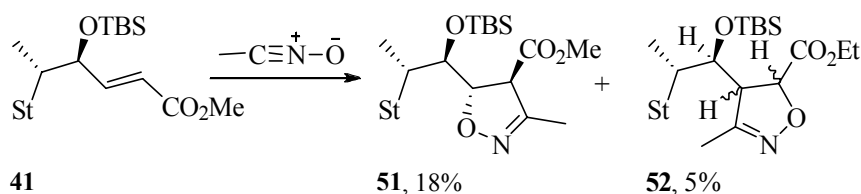
Чтобы предотвратить процесс лактонизации в качестве диполярофилов исследованы олефины **39** и **40** с защищенной 22-гидроксигруппой. В случае ацетата **40** были получены только *транс*-изоксазолины **48** и **49** в соотношении 1:3 с низкой конверсией исходного соединения (31%). TBS-защищенный субстрат **39** не вступал в реакцию, что, возможно, связано со стерическими эффектами, привнесенными в молекулу объемным заместителем.

(*E*)-Олефин **43** исследован в качестве диполярофила для оценки влияния конфигурации двойной связи на результат 1,3-ДЦ. Его реакция с ацетонитрилоксидом с выходом 85% привела к тем же продуктам **44** и **45**, которые представляют собой обычные *цис*-аддукты,

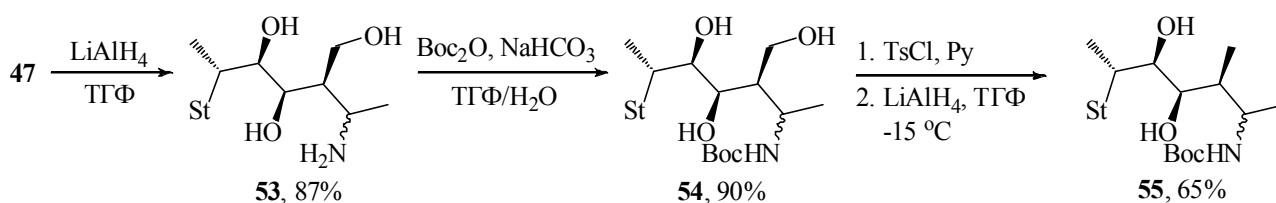
наряду с небольшими количествами лактонов **46** и **47**. Соотношение диастереомеров **44:45** (~ 1:1) указывает на то, что обе стороны двойной связи диполярофила доступны для атаки нитрилоксида приблизительно в равной степени. Тот факт, что в результате реакции образуются небольшие количества **46** и **47** может рассматриваться как дополнительное подтверждение предложенного механизма образования продуктов 1,3-ДЦ. В данном случае аддукты **44** и **45** более стабильны, чем переходные состояния **A** и **B**, приводящие к образованию соединений **46** и **47**.



В случае TBS-защищенного (*E*)-олефина **41** 1,3-ДЦ ацетонитрилоксида протекает с выходом 23% с образованием двух продуктов – изоксазолина **51** и его региомера **52**. Очевидно, образование региомера в данном случае обусловлено стерическими факторами, конкурирующими с электронными.



Полезность полученных изоксазолиновых соединений в качестве удобных интермедиатов продемонстрирована на примере изоксазолина **47**. Его восстановительное расщепление под действием алюмогидрида лития и последующая обработка полученного 25-аминопроизводного **53** ангидридом *трет*-бутилового эфира угольной кислоты привели к стероиду **54** с открытой боковой цепью, имеющей стереохимию C22, C23 и C24 центров, характерную для брассинолида. Соединение **54** получено в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 17:1. Тозилирование первичной 28-гидроксильной группы соединения **54** в пиридине и последующее восстановление полученного продукта алюмогидридом лития при пониженной температуре дало целевое соединение **55** с общим выходом 65%. Формирование АВ циклов БС может быть осуществлено по стандартным методикам.



Таким образом, установлено, что 1,3-ДЦ ацетонитрилоксида к 1,2-дизамещенным (*Z*)- и (*E*)- Δ^{23} -стероидам, активированным 24-алкоксикарбонильной группой, приводит к смеси *транс*-аддуктов и продуктов циклизации *цис*-аддуктов – конденсированным

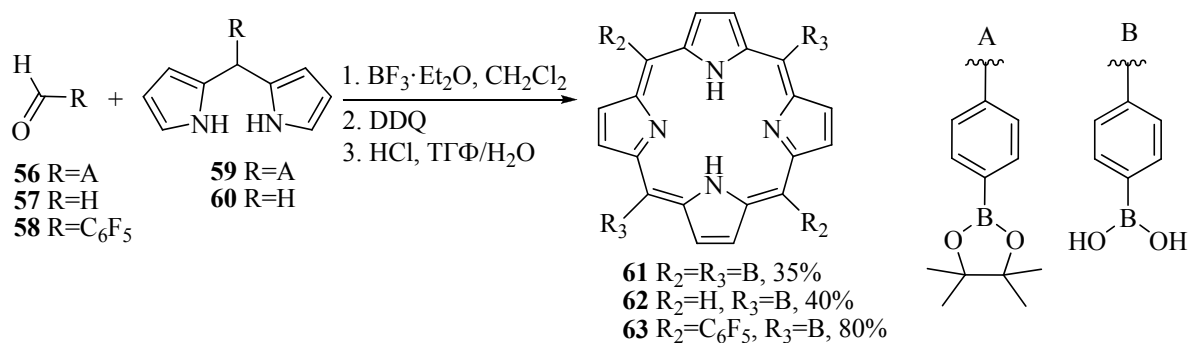
изоксазолинолактонам. Действие ДБУ на смесь *транс*-аддуктов в случае (*Z*)-алкена приводит к образованию стероидных конденсированных изоксазолинолактонов со стереохимией, характерной для C23 и C24 центров brassinостероидов ряда brassинолида.

2 Синтез и изучение свойств конъюгатов 20-гидроксиэкдизона и 24-эпибрассинолида с порфиринами

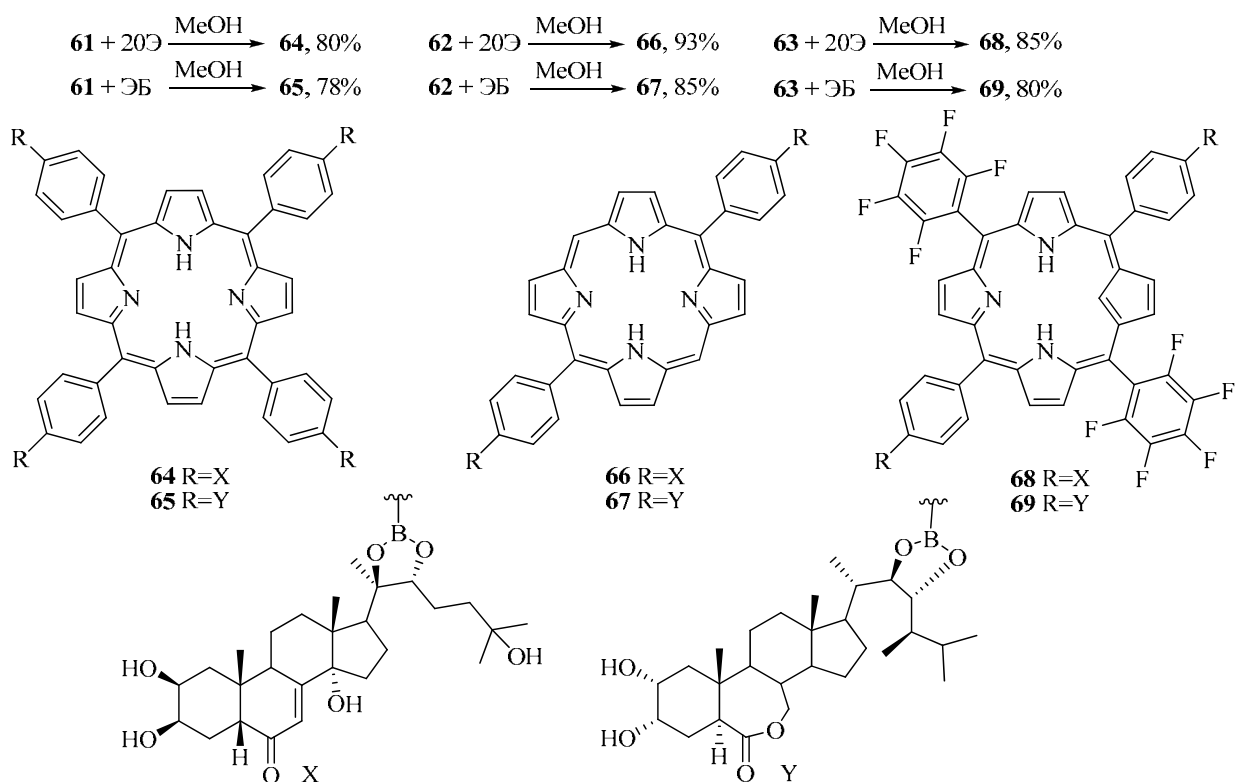
Ранее в лаборатории химии стероидов ИБОХ НАН Беларуси был получен конъюгат порфирина с четырьмя остатками молекулы 24-эпибрассинолида (ЭБ) путем реакции стероида с порфирином, модифицированным диметилдиоксоборолановыми группами. Исследование спектрально-люминесцентных свойств этого соединения показало потенциальную возможность использования такого рода конъюгатов в качестве компонентов аналитических систем. В данной работе поставлена задача синтеза новых конъюгатов ЭБ с различными порфиринами, а также конъюгатов 20-гидроксиэкдизона с порфиринами, исследования их физико-химических свойств, в том числе супрамолекулярных.

Присутствие вицинальных 20,22- (для 20Э) и 22,23- (для ЭБ) диольных группировок позволило применить общий подход (отличный от описанного ранее) к конъюгированию, используя порфирины, модифицированные остатком незащищённой борной кислоты. Это позволило получить соответствующие конъюгаты с высокими выходами и минимизировало процесс их очистки.

Порфирины **61-63** получены с использованием метода Линдзи из соответствующих альдегидов и дипиррометанов с последующим снятием пинакольных защитных групп обработкой порфиринов концентрированной соляной кислотой в смеси ТГФ/вода. При этом порфирин **63** получен впервые.



Реакция порфиринов **61-63** с небольшим избытком (1.1 эквивалента) полиоксистероида в метаноле протекала региоизбирательно и привела к образованию соответствующих конъюгатов **64-69**. Все продукты выделены в виде пурпурных порошков с высокими выходами (78-93%). Следует отметить, что в указанных условиях не наблюдалось образования конъюгатов с вицинальной 2β,3β- (для 20Э) или 2α,3α-(для ЭБ) диольной группировкой цикла А.



Хорошо известно, что порфирины и их конъюгаты могут образовывать агрегаты в различных условиях. На основе данных УФ-, флуоресцентной и ^1H ЯМР спектроскопии конъюгатов **64-69** в растворах чистых ДМА и ДМСО и их смесей с водой, сделан вывод об индуцированном водой образовании упорядоченных *J*-агрегатов. С помощью КД-спектров показано наличие супрамолекулярной хиральности у *J*-агрегатов ЭБ и ее отсутствие у конъюгатов 20Э, что, возможно, обусловлено спиральной структурой агрегатов ЭБ и линейным или случайным стэкингом для агрегатов конъюгатов 20Э. Считается, что именно на супрамолекулярном уровне проявляются многие свойства материалов – оптические, хемо- и биосенсорные, механические, поэтому получение и исследование таких систем представляется перспективным.

Конъюгаты полиоксистероидов с порфиринами интересны в качестве биологически активных соединений, что было показано на примере производных экдистероидов. У насекомых экдистероиды функционируют как гомеостатические факторы синхронизации циклов роста и развития, главным образом при метаморфозе. В Институте энтомологии Чешской академии наук исследованы конъюгаты экдистероидов с порфиринами **64**, **66** и **68**. Оказалось, что при введении в больших концентрациях в гемолимфу личинок восковой моли (*Galleria mellonella*) они не вызывают гиперэкдизонизма – нежелательного патофизиологического синдрома, который возникает при использовании свободных экдизонов в дозах, превышающих физиологические. Напротив, инъекции конъюгатов порфиринов-20Э индуцируют у насекомых постадийные физиологические изменения, являющиеся естественными для нормального процесса линьки. По сравнению с 20Э,

эффекты конъюгатов порфирин-20Э, как правило, задерживаются при комнатной температуре на 1-3 суток.

Таким образом, впервые получены конъюгаты 20Э и новые конъюгаты ЭБ с различными порфиринами по реакции порфиринов, модифицированных остатком борной кислоты, с соответствующим стероидом. Конъюгаты порфирин-20Э, вероятно, представляют собой группу метаболически активированных экистероидов, «экизогенов», механизм действия которых связан с высвобождением физиологически активного 20Э под действием компонентов, участвующих в нормальном метаболизме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. С использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к терминальным 22-олефинам впервые осуществлен синтез аналогов экистероидов, содержащих изоксазолиновый цикл в боковой цепи. Трансформацией полученных аддуктов впервые осуществлен химический синтез экистероида сидистерона, выделенного из *S. dioica* (L.) Clairv. [1, 3, 4, 7, 9, 10-12].
2. Разработан новый стереоселективный препаративный способ введения 9 α -гидроксигруппы в молекулу экистероидов окислением в присутствии избытка фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране. С использованием данного метода получен ряд 9 α -гидроксилированных соединений, в том числе природный 9 α ,20-дигидроксиэкизон [2, 8, 13, 23].
3. Обнаружено, что 1,3-диполярное циклоприсоединение ацетонитрилоксида к 1,2-дизамещенным (*Z*)- и (*E*)- Δ^{23} -стероидам, активированным 24-алкоксикарбонильной группой, приводит к смеси *транс*-аддуктов и продуктов циклизации *цис*-аддуктов – конденсированным изоксазолинолактонам. Показано, что при действии ДБУ на смесь *транс*-аддуктов в случае (*Z*)-алкена преимущественно образуется стероидный конденсированный изоксазолинолактон со стереохимией, характерной для C23, C24 центров brassinостероидов ряда brassинолида [6, 16, 19-22].
4. Впервые осуществлен синтез конъюгатов 20-гидроксиэкизона, а также новых конъюгатов 24-эпibrассинолида с порфиринами с использованием остатка борной кислоты в качестве линкера. Показано, что полученные конъюгаты в системе вода-органический растворитель образуют *J*-агрегаты, а наличие супрамолекулярной хиральности характерно только для *J*-агрегатов 24-эпibrассинолида. Биологическое тестирование полученных соединений показало, что, проявляя экизоноподобную активность, сравнимую с ЭС, они не вызывают у насекомых синдрома гиперэкизонизма, характерного для природных ЭС в аналогичных условиях [5, 14, 15, 17, 18].

Рекомендации к практическому использованию результатов

В практике тонкого органического синтеза могут использоваться: запатентованный стереоселективный метод введения 9α -гидроксигруппы в молекулу эктистероида; нитрилоксидный метод получения природных экти- и брассиностероидов и их аналогов; метод региоселективного получения конъюгатов экти- и брассиностероидов с порфиринами.

Порфириновые производные 20-гидроксиэктизона и 24-эпибрассинолида могут использоваться в качестве флуоресцентномеченых компонентов аналитических систем для определения содержания и распределения гормонов в растениях и членистоногих.

Список публикаций соискателя

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Синтез аналогов эктистероидов, содержащих изоксазолиновый цикл в боковой цепи / Р.П. Литвиновская, С.В. Драч, Г.А. Жилицкая, В.А. Хрипач // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44, № 11. – С. 1615-1622.

2. Stereoselective synthesis of 9α -hydroxylated ecdysteroids / S.V. Drach, V.A. Khripach, R.P. Litvinovskaya, A.S. Lyakhov, B. Schneider H.A. Zhylitskaya // Steroids. – 2010. – Vol. 75, № 2. – P. 184-188.

3. Рентгеноструктурное исследование новых производных эктистероидов, содержащих изоксазолиновый цикл в боковой цепи / Р.П. Литвиновская, Г.А. Жилицкая, С.В. Драч, А.С.Ляхов, В.А. Хрипач // Журн. общ. химии. – 2011. – Т. 81, № 4. – С. 630-633.

4. Synthesis of sidisterone, a phytoecdysteroid from *Silene dioica* (L.) Clairv. / H. Zhylitskaya, R. Litvinovskaya, S. Drach, V. Khripach // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52, № 41. – P. 5267-5269.

5. Design and studies of novel polyoxysterol-based porphyrin conjugates / H.A. Zhylitskaya, V.N. Zhabinskii, R.P. Litvinovskaya, R. Lettieri, D. Monti, M. Venanzi, V.A. Khripach, P. Drasar // Steroids. – 2012. – Vol. 77, № 11. – P. 1169-1175.

6. Regio- and stereocontrolled synthesis of novel steroidal isoxazolines: a new route to the formation of selectively modified steroid side chains / H. Zhylitskaya, R. Litvinovskaya, A. Baranovsky, V. Eigner, B. Kratochvíl, P. Drašar, V. Khripach // Steroids. – 2013. – № 9. – P. 823-831.

Тезисы докладов конференций:

7. Синтез аналогов эктистероидов с изоксазолиновым циклом в боковой цепи / Г.А. Жилицкая, Р.П. Литвиновская, С.В. Драч, В.А. Хрипач // Химия, структура и функции биомолекул : материалы II Междунар. конф., Минск, 3-5 окт. 2006 г. / Ин-т. биоорг. хим. НАН Беларуси; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2006. – PR-59.

8. Synthesis of 9α -hydroxylated ecdysteroids / R.P. Litvinovskaya, S.V. Drach, H.A. Zhylitskaya, V.A. Khripach // Achievements and perspectives of modern chemistry : Proceedings of IInd Int. Conf. Chem. Soc. Rep. Moldova, Chisinau, 1-3 Oct. 2007. / Acad. Sci. Moldova : eds.: P. Vlad [et al.]. – Chisinau, 2007. – С. 130.

9. Synthesis and identification of ecdysteroid derivatives / R.P. Litvinovskaya, S.V. Drach, H.A. Zhylitskaya, V.A. Khripach // Natural products chemistry, technology & medical perspectives : Proceedings of II Int. conf., Almaty, 10-13 Oct. 2007. / Almaty, 2007. – P. 188.
10. Синтез аналога эдистероидов с дигидрофурановым циклом в боковой цепи / Г.А. Жилицкая, Р.П. Литвиновская, С.В. Драч, В.А. Хрипач // Липиды и оксипирины растений : материалы междунар. симпозиума, Казань, 25-27 сент. 2008 г. / Отделение биол. наук РАН; редкол.: В.Е. Васьковский [и др.]. – Казань, 2008. – С. 56.
11. Синтез новых производных эдистероидов / Г.А. Жилицкая, Р.П. Литвиновская, С.В. Драч, В.А. Хрипач // Химия, структура и функции биомолекул : материалы III Междунар. конф., Минск, 1-3 окт. 2008 г. / Ин-т. биоорг. хим. НАН Беларуси; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2008. – С. 103.
12. The first synthesis of sidisterone / R.P. Litvinovskaya, S.V. Drach, H.A. Zhylitskaya, V.A. Khripach // Actual problems of synthesis and creation of new biologically active compounds and pharmaceutical preparations [Electronic resource] : Proceedings of Sci.-techn. Conf., Lviv, Oct. 2008. – Electr. data (15 Mb). – Lviv, 2008. – 1 CD-ROM. – P. 36.
13. Stereoselective synthesis of 9 α -hydroxylated ecdysteroids / H. Zhylitskaya, R. Litvinovskaya, S. Drach, V. Khripach // XXII Int. conf. on advances on organic synthesis (formerly conf. on isoprenoids), 8-12 July, 2009 / Eds.: M.Chmieliewski [et.al.]. – Karpacz, Poland, 2009. – PR 2.
14. Synthesis of the conjugates of 20-hydroxyecdysone with porphyrins / H. Zhylitskaya, R. Litvinovskaya, V. Khripach, P. Drasar // Chemistry – the creative force [Electronic resource] : Proceedings of 3rd EuChemMS Chemistry Congress, Nürnberg, 29 Aug. - 2 Sept. 2010. – Electr. data (186 Mb). – Nürnberg, 2010. – 1 CD-ROM : col.
15. Steroids as chiral modifiers of oligopyrrole macrocycles / H. Zhylitskaya, M. Venanzi, D. Monti, K. Zelenka, P. Drasar, V. Khripach // Congress on steroid research [Electronic resource] : Proceedings of Int. Congress, Chicago, 27-29 March 2011. – Electr. data (98 Mb). – Chicago, 2011. – 1 CD-ROM.
16. Litvinovskaya, R. 1,3-Dipolar cycloaddition of nitrile oxides to 1,2-disubstituted steroidal olefins / R. Litvinovskaya, H. Zhylitskaya, V. Khripach // Current topics in organic chemistry : Proceedings of Int. Conf., Novosibirsk, 6-10 June 2011. / Vorozhtsov Novosibirsk Inst. of Org. Chem.; eds.: I. Grigor'ev [et al.]. – Novosibirsk, 2011. – P. 140.
17. Steroid modified oligopyrrole macrocycles / H. Zhylitskaya, M. Jurášek, K. Zelenka, L. Cardová, T. Trnka, V. Khripach, Z. Wimmer, D. Monti, M. Venanzi, P. Drašar // XII Spring meeting of the division of synthetic chemistry : Proceedings of Int. conf., Jyväskylä, 7-10 June 2011. / Univ. of Jyväskylä; eds.: K. Ahonen [et al.]. – Jyväskylä, 2011. – P. 19.
18. Discovery of ecdysogens; the biochemically activated porphyrin-ecdysteroid complexes with potential insecticide properties / H. Zhylitskaya, R. Litvinovskaya, V. Khripach, K. Slama // Stefan Kopeć memorial conference : Proceedings of VIIth international conference on arthropods:

chemical, physiological, biotechnological and environmental aspects, Białka Tatrzańska, 18-23 Sept. 2011. / Univ. of Wrocław : eds.: D. Konopińska [et al.]. – Wrocław, 2011. – P. 21.

19. Жилицкая, Г.А. Синтез 25-амино brassиностероидов трансформацией изоксазолиновых производных / Г.А. Жилицкая, Р.П. Литвиновская, В.А. Хрипач // Фитогормоны, гуминовые вещества и другие биорациональные пестициды в сельском хозяйстве : материалы VII Междунар. конф., Минск, 2-4 ноября 2011 г. / Ин-т. биоорг. хим. НАН Беларуси; редкол.: Ф.А. Лахвич [и др.]. – Минск, 2011. – С. 48-49.

20. A new approach to brassinosteroid side chain synthesis via nitrile oxide cycloadducts / H. Zhylitskaya, R. Litvinovskaya, V. Eigner, B. Kratochvil, P. Drasar, V. Khripach [Electronic resource] : 4th EuCheMS Chemistry Congress: Proceedings of Int. congress, Prague, 26-30 Aug. 2012. – Electr. data (11 Mb). – Prague, 2012. – 1 CD-ROM. – P. s1367.

21. Жилицкая, Г.А. Синтез 25-аминоbrassinosterоидов / Г.А. Жилицкая, Р.П. Литвиновская, В.А. Хрипач // Химия, структура и функции биомолекул : материалы IV междунар. науч. конф., посвящ. 100-летию со дня рожд. акад. А.А. Ахрема, Минск, 17-19 окт. 2012 г. / Ин-т. биоорг. хим. НАН Беларуси ; редкол.: С.А. Усанов [и др.]. – Минск, 2012. – С. 77-78.

22. Zhylitskaya, H. Synthesis of 25-aminobrassinosteroids / H. Zhylitskaya, R. Litvinovskaya, V. Khripach // Current issues of natural products. Chemistry and biotechnology : Proceedings of 4th Annual Russ.-Korean Conf., Novosibirsk, 18-21 Oct. 2012. / Novosibirsk Inst. of Org. Chem. : eds.: K.P. Volcho [et al.]. – Novosibirsk, 2012. – P. 166.

Патенты:

23. Способ получения 9 α -гидроксиэкдистероидов : пат. 13694 Респ. Беларусь. МПК (2009) С 07J 9/00 / В.А.Хрипач, Р.П.Литвиновская, Г.А.Жилицкая, С.В.Драч ; заявитель ГНУ "Инст. биоорг. хим. НАН Беларуси" – № а 20081413 ; заявл. 11.11.2008 ; опубл. 30.10.2010 // Афiцыйны бюл. / Нац. цэнтр iнтэлектуал. уласнасцi. – 2010. – № 5. – С. 100.

РЭЗІЮМЭ

Жыліцкая Галіна Анатольеўна

Сінтэз прыродных поліоксістэроідаў і іх аналагаў, мадыфікаваных у бакавым ланцугу і цыклах А і В

Ключавыя словы: экдыстэроіды, брасінастэроіды, 1,3-дыпалярнае цыкладалучэнне, нітрылаксіды, парфірыны, ізаксазаліны.

Мэта работы: распрацоўка метадаў сінтэзу прыродных экды- і брасінастэроідаў і іх новых вытворных.

Аб'екты даследвання: экдыстэроіды, брасінастэроіды, тэрмінальныя Δ^{22} - і інтэрнальныя Δ^{23} -стэроіды, 20- і 22-ізаксазалінілстэроіды, мадыфікаваныя рэшткай борнай кіслаты парфірыны, кан'югаты экды- і брасінастэроідаў з парфірынамі.

Прадмет даследавання: рэакцыі стэроідных алефінаў з нітрылаксідамі і наступная трансфармацыя цыклаадуктаў, рэакцыі кан'югіравання паліоксістэроідаў з парфірынамі і ўласцівасці атрыманых злучэнняў, рэакцыя стэрэаселектыўнага акіслення экдыстэроідаў.

Метады даследвання: сучасныя метады прэпаратыўнай арганічнай хіміі, раздзялення і ачысткі атрыманых прадуктаў, метады элементнага, рэнтгенаструктурнага аналіза, 1D і 2D ЯМР, ІЧ, УФ-, КД-спектраскапіі, мас-спектраметры.

Атрыманныя вынікі і іх навізна: з выкарыстаннем 1,3-дыпалярнага цыкладалучэння нітрылаксідаў да 22-алефінаў упершыню ажыццёўлены сінтэз аналагаў экдыстэроідаў з ізаксазалінавым цыклам у бакавым ланцугу. Прапанаваны першы метады сінтэзу прыроднага экдыстэроіда сідзістэрона. Распрацаваны новы стэрэаселектыўны прэпаратыўны спосаб увядзення 9 α -гідроксігрупы у малекулу экдыстэроідаў. Выяўлена, што 1,3-дыпалярнае цыкладалучэнне ацэтанітрылаксіда да 1,2-дызамешчаных (*Z*)- і (*E*)- Δ^{23} -стэроідаў, актываваных 24-алкоксикарбанільнай групай, прыводзіць да сумесі *цыс*- і *транс*-аддуктаў, прапанаваны магчымы шлях іх утварэння. Упершыню здзейснены сінтэз кан'югатаў 20-гідроксіэдызона, а таксама новых кан'югатаў 24-эпібрасіналіда з парфірынамі з выкарыстаннем рэшткі борнай кіслаты ў якасці лінкера. Вывучаны спектральныя і супрамалекулярныя ўласцівасці атрыманых кан'югатаў. Біялагічныя тэсты паказалі, што кан'югаты 20-гідроксіэдызона праяўляюць экдызонападобную актыўнасць.

Галіна выкарыстання: арганічная хімія, хімія прыродных злучэнняў.

**Синтез природных полиоксистероидов и их аналогов,
модифицированных в боковой цепи и циклах А и В**

Ключевые слова: экдистероиды, brassinosteroids, 1,3-диполярное циклоприсоединение, нитрилоксиды, порфирины, изоксазолины

Цель работы: разработка методов синтеза природных экди- и brassinosteroids и их новых производных.

Объекты исследования: экдистероиды, brassinosteroids, терминальные Δ^{22} - и интернальные Δ^{23} -стероиды, 20- и 22-изоксазолинилстероиды, модифицированные остатком борной кислоты порфирины, конъюгаты экди- и brassinosteroids с порфиринами.

Предмет исследования: реакции стероидных олефинов с нитрилоксидами и последующие трансформации образующихся при этом продуктов, реакция конъюгирования полиоксистероидов с порфиринами и свойства полученных соединений, реакция стереоселективного окисления экдистероидов.

Методы исследования: современные методы препаративной органической химии, разделения и очистки полученных продуктов, методы элементного, рентгеноструктурного анализа, 1D и 2D ЯМР, ИК-, УФ-, КД-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Полученные результаты и их новизна: С использованием 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к 22-олефинам впервые осуществлен синтез аналогов экдистероидов, содержащих изоксазолиновый цикл в боковой цепи. Предложен первый метод синтеза природного экдистероида сидистерона. Разработан новый стереоселективный препаративный способ 9 α -гидроксилирования молекулы экдистероидов. Обнаружено, что 1,3-диполярное циклоприсоединение ацетонитрилоксида к 1,2-дизамещенным (*Z*)- и (*E*)- Δ^{23} -стероидам, активированным 24-алкоксикарбонильной группой, приводит к смеси *цис*- и *транс*-аддуктов, рассмотрен возможный путь их образования. Впервые осуществлен синтез конъюгатов 20-гидроксиэкдизона, а также новых конъюгатов 24-эпибрассинолида с порфиринами с использованием остатка борной кислоты в качестве линкера. Изучены спектральные и супрамолекулярные свойства полученных конъюгатов. Биологическое тестирование показало экдизоноподобную активность конъюгатов 20-гидроксиэкдизона

Область применения: органическая химия, химия природных соединений.

SUMMARY

Zhylitskaya Halina Anatol'euna

The synthesis of natural polyoxysteroids and their analogs modified in side chain and A and B cycles

Key words: ecdysteroids, brassinosteroids, 1,3-dipolar cycloaddition, nitrile oxides, porphyrins, isoxazolines.

The purpose of the work: development of methods of synthesis of natural ecdy- and brassinosteroids and their new analogs.

The objects of the research: ecdysteroids, brassinosteroids, terminal Δ^{22} - and internal Δ^{23} -steroids, 20- and 22-isoxazolinylderoids, porphyrins modified with the boronic acid moiety, conjugates of ecdy- and brassinosteroids with porphyrins.

The subject of the research: reactions of steroidal olefins with nitrile oxides and transformation of obtained products, reaction of conjugation of polyoxysteroids with porphyrins and the properties of obtained compounds, reaction of stereoselective oxidation of ecdysteroids.

Methods of investigation: modern methods of preparative organic chemistry, separation and purification of obtained products, elemental, X-ray analysis, 1D and 2D NMR, IR-, UV-, CD-spectroscopy, mass-spectrometry.

Obtained results and their novelty: New analogs of ecdysteroids with the isoxazolinylder ring in the side chains were synthesized by 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to 22-olefins. The first method for the synthesis of natural ecdysteroid sidisterone was proposed. New stereoselective preparative method of 9α -hydroxylation of ecdysteroids was developed. It was found that 1,3-dipolar cycloaddition of acetonitrile oxide to 1,2-disubstituted (*Z*)- and (*E*)- Δ^{23} -steroids, activated with 24-alkoxycarbonyl group gives the mixture of *cis*- and *trans*-adducts. The possible mechanism of their formation was proposed. The first synthesis of new conjugates of 20-hydroxyecdysone and new conjugates of 24-epibrassinolide with porphyrins was carried out using boronic acid moiety as linker. Spectral and supramolecular properties of obtained compounds were studied. Biological tests of the conjugates of 20-hydroxyecdysone with porphyrins showed that they possess ecdysone-like activity.

Field of usage: organic chemistry, chemistry of natural compounds.