

СИНТЕЗ 2-(16,17-ЭПОКСИ-3β,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-3β,20-дигидроксипрегн-5-ен-20-ил)-1,3-дитиан, нового перспективного синтона для получения агликона OSW-1 и его аналогов. В альтернативном подходе реализован «низкотемпературный» вариант дециклизации F-кольца диосгенина действием системы $\text{Et}_3\text{SiOTf}-(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ с образованием бис-трифторацетата псевдодиосгенина с последующим трансформированием в ключевой блок.

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

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_{50} 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).

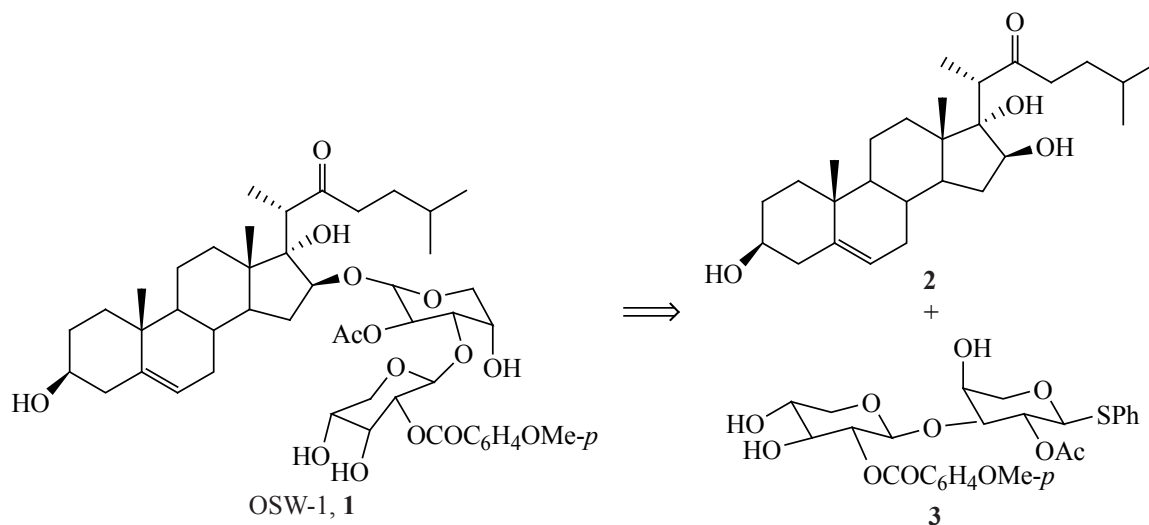
В настоящее время известны несколько методов синтеза OSW-1 и его аналогов [10–15]. Однако низкие общие выходы продуктов и многостадийность не позволяют использовать эти методы для крупномасштабного производства, поэтому разработка новых подходов, исходя из доступных и недорогих исходных материалов, безусловно, 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 Ac_2O , содержащем эквимольные количества NH_4Cl и Ru в Ac_2O , при 135°C расщепляли E-кольцо и затем образующийся диацетат 7 действием CrO_3 в двухфазной системе $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ – AcOH – H_2O [19] трансформировали в кетодиацетат 8 (схема 3).

На пути к енону 6 при генерировании двойной связи кипячением кетозфира 8 в водном метаноле с 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 Et_3SiOTf – $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ – CH_2Cl_2 . Реакция гладко протекала при температуре от 0 до 20°C в течение 3 ч, приводя с выходом 57% к дитрифторацетату псевдодиосгенина 11 (схема 5). Окислительное расщепление енолэфирной двойной связи соеди-

Схема 2

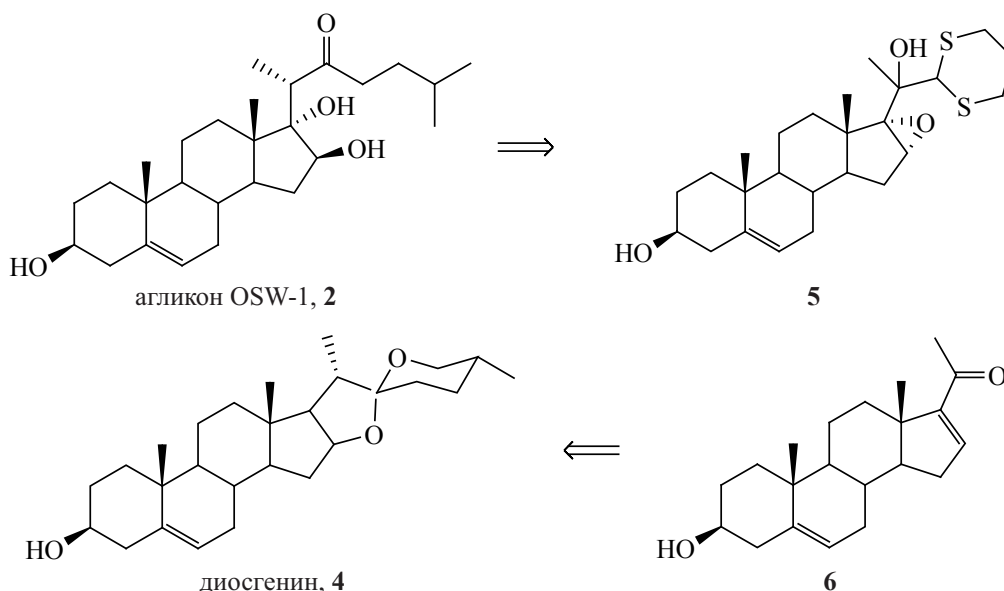
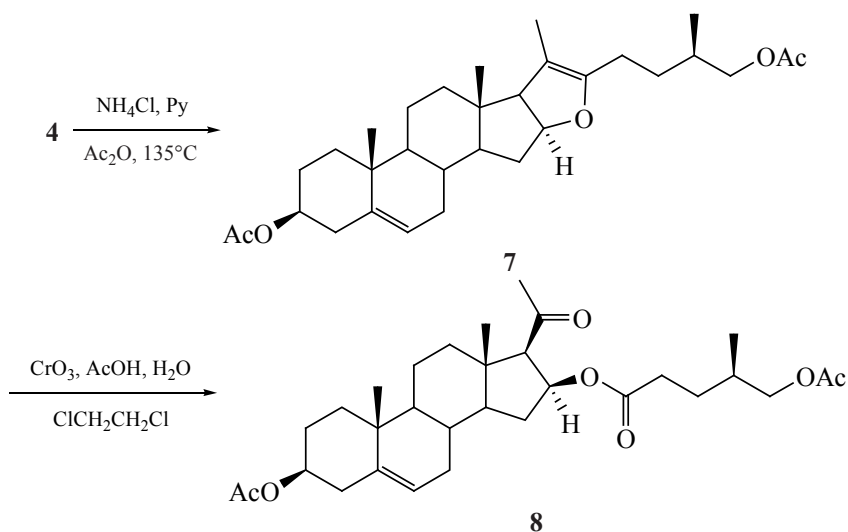


Схема 3



нения **11** под действием РСС (пиридиний хлорхромат) в CH_2Cl_2 и щелочной гидролиз промежуточного эфира **12** при нагревании в смеси KOH –ТГФ– H_2O привели к енону **6**.

Еноны **6** и **10** удобны как для оксигенирования в циклопентеновой 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°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

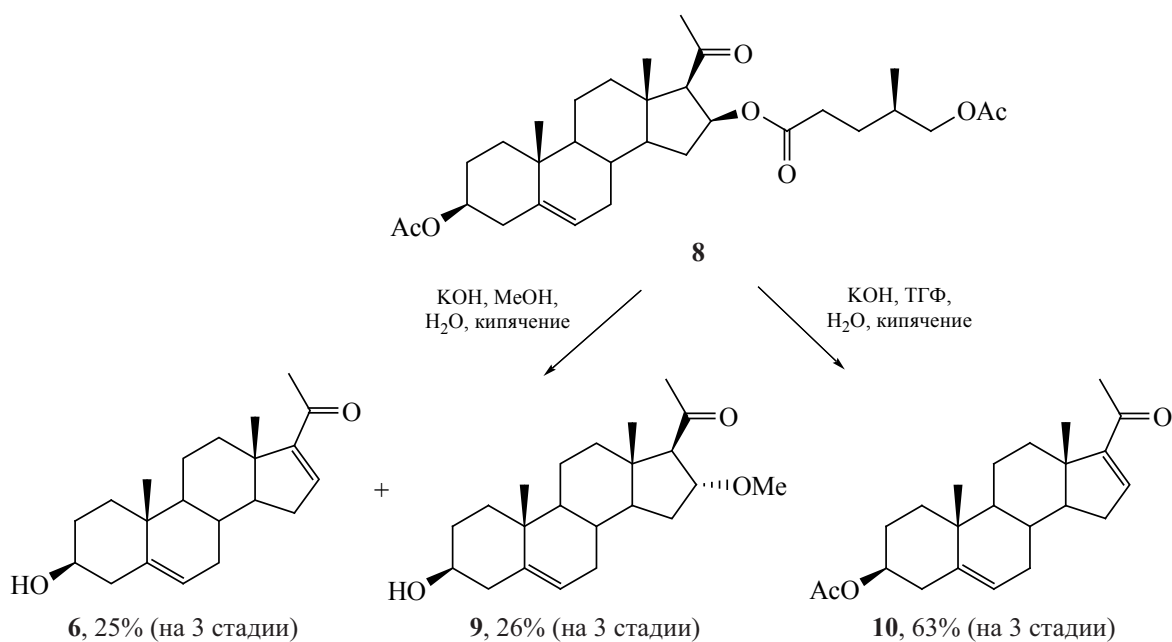
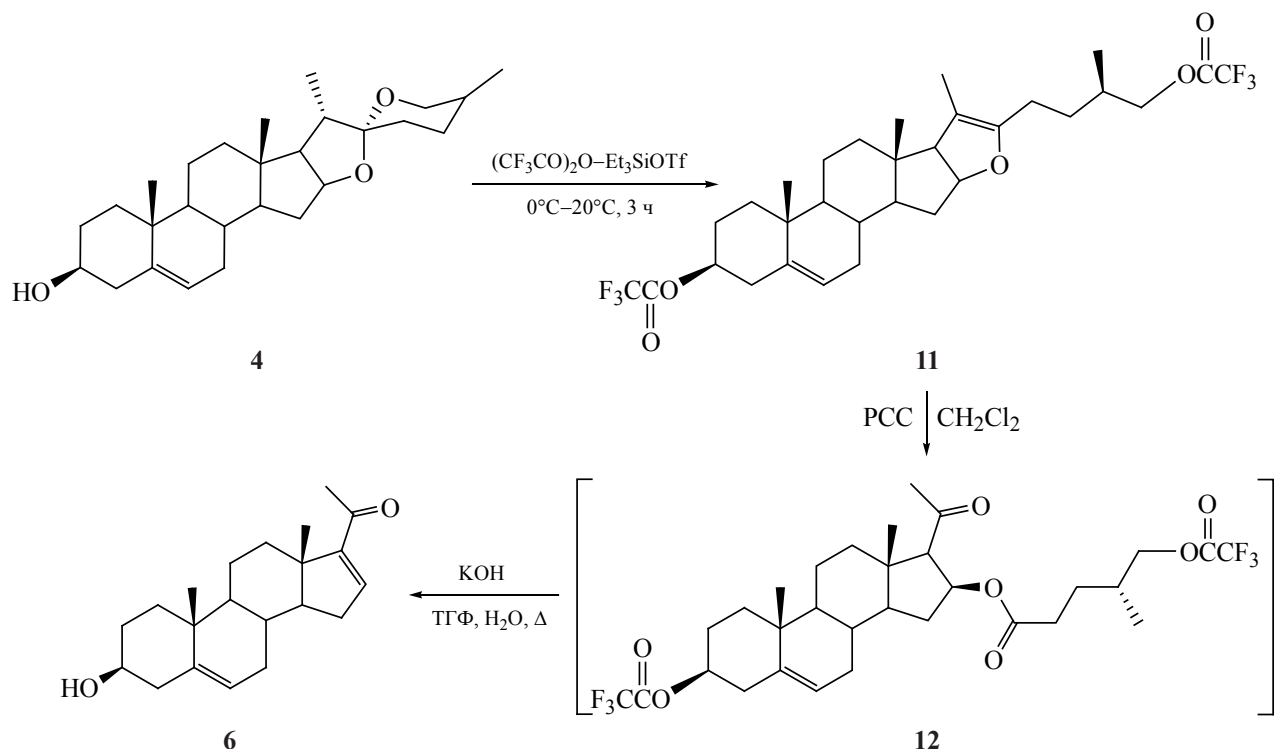


Схема 5



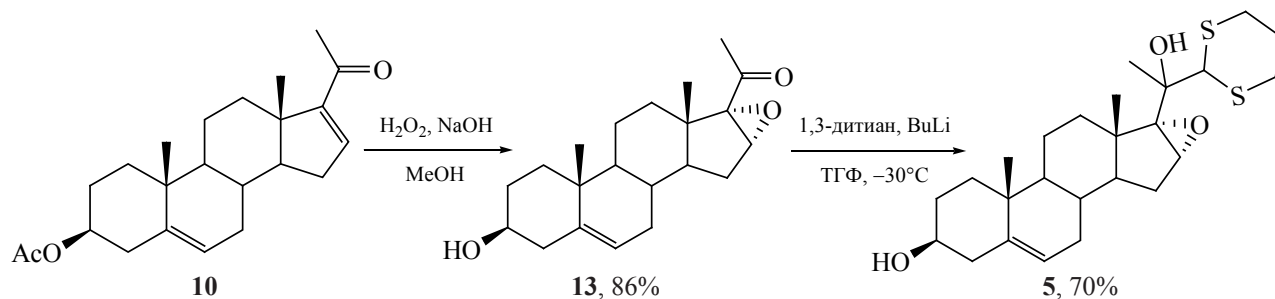
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Германия) [рабочие частоты 300.13 (1H) и 75.47 (^{13}C) МГц] или Bruker Avance-500 (Германия) [рабочие частоты 500.13 (1H) и 125.77 (^{13}C) МГц]. В спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов $CDCl_3$ (δ_C 77.00 м.д.), в спектре ЯМР 1H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в $CDCl_3$ (δ_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 $120-150^\circ C$. 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 E- и F-колец диосгенина. К суспензии 0.30 г (0.36 ммоль) диосгенина 4 в 5 мл As_2O добавляли смесь 0.038 г

Схема 6



(0.72 ммоль) NH_4Cl и 0.058 мл (0.72 ммоль) Ru и кипятили до полного расходования исходного соединения (ТСХ, 10 ч). Затем к реакционной смеси добавляли 2 мл CH_3COOH , 2 мл дихлорэтана и 0.5 мл воды, затем при 0°C добавляли 0.11 г (1.12 ммоль) раствора 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 NaCl и 3 мл MeOH , перемешивали еще 1 ч. Продукт реакции экстрагировали CHCl_3 , органический слой промывали H_2O , сушили Na_2SO_4 , упаривали и получили эфир **8**, который без очистки растворяли в 8 мл MeOH , добавляли 0.36 г (6.48 ммоль) KOH , растворенного в 2 мл H_2O , и перемешивали 1 ч при кипении. Реакционную массу охлаждали, MeOH упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промывали насыщенными растворами NH_4Cl и NaCl , сушили Na_2SO_4 . После концентрирования реакционной смеси в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2), получали 0.043 г (25%) енона **6** и 0.05 г (26%) соединения **9**.

3 β -Гидрокси-16,17-дегидро-5-прегнен-20-он (6). R_f 0.26 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), т.пл. 195°C , $[\alpha]_D^{20} -35^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210 (ОН), 1718 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.91 с (3H, CH_3), 1.04 с (3H, CH_3), 2.25 с (3H, CH_3CO), 3.40–3.60 м (1H, H^3), 5.36 д (1H, H^6 , J 5.2 Гц), 6.71 д.д (1H, H^{16} , J 1.8, 3.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.72 (C^{18}), 19.31 (C^{19}), 20.69 (C^{11}), 27.15 (C^{21}), 30.21 (C^8), 31.56 (C^7), 31.65 (C^2), 32.26 (C^{15}), 34.66 (C^{12}), 36.71 (C^{10}), 37.13 (C^1), 42.29 (C^4), 46.09 (C^{13}), 50.50 (C^9), 56.46 (C^{14}), 71.71 (C^3), 121.04 (C^6), 141.41 (C^5), 144.44 (C^{16}), 155.40 (C^{17}), 196.86 (C=O). Найдено, %: C 80.29; H 9.54. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 80.21; H 9.62.

3 β -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, ν , cm^{-1} : 3410 (ОН), 1720 (C=O), 1170 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.62 с (3H, CH_3), 0.99 с (3H, CH_3), 2.17 с (3H, CH_3CO), 2.53 д (1H, H^{17} , J 6.1 Гц), 3.20 с (3H, OCH_3), 3.45–3.60 м (1H, H^3), 4.31–4.38 м (1H, H^{16}), 5.34 д (1H, H^6 , J 4.9 Гц). Спектр ЯМР

^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.85 (C^{18}), 20.76 (C^{19}), 22.12 (C^{11}), 32.81 (C^{21}), 32.92 (C^7), 32.95 (C^2), 33.13 (C^8), 33.36 (C^{15}), 37.89 (C^{12}), 38.49 (C^1), 40.18 (C^{10}), 43.58 (C^4), 45.82 (C^{13}), 51.20 (C^9), 55.82 (C^{14} , OCH_3), 58.56 (C^{17}), 72.97 (C^3), 82.83 (C^{16}), 122.63 (C^6), 142.13 (C^5), 209.56 (C=O). Найдено, %: C 76.32; H 9.82. $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 76.26; H 9.89.

3 β -Ацетокси-16-дегидро-5-прегнен-20-он (10). Получен аналогично предыдущей методике [из суспензии 2.00 г (4.8 ммоль) диосгенина (**4**), 15 мл Ac_2O , 0.25 г (4.8 ммоль) NH_4Cl и 0.38 мл (4.8 ммоль) Ru] сырой эфир **8** растворяли в 35 мл $\text{TGF}-\text{H}_2\text{O}$ (5:1), добавляли 2.15 г (38.4 ммоль) раствора KOH в 5 мл воды и кипятили 1 ч. TGF упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенными растворами NH_4Cl и NaCl , сушили Na_2SO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на 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°C , $[\alpha]_D^{20} -37.5^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 0.90 с (3H, CH_3), 1.04 с (3H, CH_3), 2.02 с (3H, CH_3CO), 2.25 с (3H, CH_3), 4.55–4.63 м (1H, H^3), 5.38 д (1H, H^6 , J 4.8 Гц), 6.70 д (1H, H^{16} , J 1.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15.71 (C^{18}), 19.22 (C^{19}), 20.62 (C^{11}), 21.43 (CH_3CO), 27.15 (C^{21}), 27.72 (C^2), 30.15 (C^8), 31.53 (C^7), 32.24 (C^{15}), 34.58 (C^{12}), 36.77 (C^1), 36.86 (C^{10}), 38.12 (C^4), 46.05 (C^{13}), 50.37 (C^9), 56.33 (C^{14}), 73.85 (C^3), 121.99 (C^6), 140.26 (C^5), 144.42 (C^{16}), 155.33 (C^{17}), 170.51 (CH_3CO), 196.81 ($\text{C}^{20}=\text{O}$). Найдено, %: C 77.53; H 9.10. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 77.49; H 9.05.

3,26-Бис-трифторацетоксифурооста-5,20-диен (11). К перемешиваемому раствору 0.3 г (0.72 ммоль) соединения **4** в 10 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона при 0°C добавляли 0.96 мл (4.23 ммоль) Et_3SiOTf , затем 1.2 мл (7.14 ммоль) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ при -10°C . Реакционную смесь перемешивали 15 мин при 0°C , далее температуру довели до комнатной и перемешивали 3 ч. Затем добавляли 3 мл ледяной H_2O и 10 мл CH_2Cl_2 , из водного слоя продукт экстрагировали CH_2Cl_2 , органический слой промывали последовательно насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , суши-

ли $MgSO_4$. Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 0.24 г (54%) соединения **11**. $[\alpha]_D^{20} -38.8^\circ$ (*c* 0.98, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.67 с (3H, CH_3), 0.98 д (3H, CH_3 , *J* 6.8 Гц), 1.07 с (3H, CH_3), 1.57 с (3H, CH_3), 2.50–2.54 м (3H, CH , CH_2), 4.15 д.д (1H, CH_2O , *J* 6.6, 10.5 Гц), 4.22 д.д (1H, CH_2O , *J* 5.7, 10.5 Гц), 4.73–4.79 м (1H, H^3), 4.81 д.д (1H, H^{16} , *J* 5.1, 6.1 Гц), 5.43 д (1H, H^6 , *J* 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 11.63 (CH_3), 13.91 (CH_3), 16.38 (CH_3), 19.28 (CH_3), 20.98 (C^{11}), 23.00 (C^{23}), 27.24 (C^2), 30.32 (C^{24}), 31.18 (C^8), 31.89 (C^{25}), 32.17 (C^7), 34.11 (C^{15}), 36.66 (C^{10}), 36.75 (C^1), 37.44 (C^4), 39.42 (C^{12}), 43.26 (C^{13}), 49.90 (C^9), 54.93 (C^{14}), 64.15 (C^{17}), 72.58 (C^{26}), 78.62 (C^3), 84.35 (C^{16}), 103.55 (CF_3), 104.25 (C^{20}), 123.53 (C^6), 138.54 (C^5), 150.97 (C^{22}), 157.14 ($OCOCF_3$).

Синтез енона 6 из эфира 11. К суспензии 0.17 г (0.79 ммоль) РСС в 7 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавляли 0.24 г (0.39 ммоль) диэфира **11** в 3 мл CH_2Cl_2 , через 4 ч (контроль по ТСХ) реакционную массу отфильтровывали от неорганического осадка, промывали CH_2Cl_2 , фильтрат концентрировали. Сырой диэфир **12** растворяли в 10 мл ТГФ– H_2O (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 NH_4Cl и $NaCl$, сушили Na_2SO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1) выделяли 0.075 г (60%) енона **6**.

3 β -Гидрокси-16,17-эпокси-5-прегнен-20-он (13). К суспензии 0.40 г (1.12 ммоль) енона **10** в 15 мл $MeOH$ добавляли 0.84 мл (3.36 ммоль) 4 н раствора $NaOH$, затем при $0^\circ C$ добавляли 1.72 мл (16.83 ммоль) 30%-ного раствора H_2O_2 и перемешивали при этой температуре 15 мин, затем выдерживали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор Na_2SO_3 , $MeOH$ упаривали. Продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали последовательно насыщенными растворами NH_4Cl и $NaCl$, сушили Na_2SO_4 . После концентрирования реакционной смеси в вакууме

остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Выход 0.36 г (86%). R_f 0.26 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), т.пл. $188^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} +1.5^\circ$ (*c* 1.0, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (OH), 1724 (C=O). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.01 с (3H, CH_3), 1.03 с (3H, CH_3), 2.02 с (3H, CH_3CO), 3.45–3.55 м (1H, H^3), 3.67 с (1H, H^{16}), 5.32 д (1H, H^6 , *J* 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 15.08 (C^{18}), 19.22 (C^{19}), 20.33 (C^{11}), 25.06 (C^{21}), 25.89 (C^2), 29.61 (C^8), 31.26 (C^7), 31.33 (C^{15}), 31.43 (C^{12}), 36.57 (C^1), 37.03 (C^{10}), 41.41 (C^4), 42.09 (C^{13}), 45.43 (C^9), 50.19 (C^{14}), 60.43 (C^{16}), 70.92 (C^{17}), 71.43 (C^3), 141.41 (C^5), 120.83 (C^6), 204.92 (C=O). Найдено, %: C 76.19; H 9.27. $C_{21}H_{30}O_3$. Вычислено, %: C 76.33; H 9.15.

2-(16,17-Эпокси-3 β ,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 $BuLi$ при $-40^\circ C$ в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при $-30^\circ C$ 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 $-30^\circ C$, затем 20 мин при $0^\circ C$, массу разлагали добавлением насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали насыщенными растворами NH_4Cl и $NaCl$, сушили Na_2SO_4 . После упаривания растворителя в вакууме очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на 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, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445 (OH). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 0.98 с (3H, CH_3), 1.01 с (3H, CH_3), 1.52 с (3H, CH_3), 2.50–3.00 м (4H, CH_2S), 3.40 с (1H, H^{16}), 3.45–3.60 м (1H, H^3), 4.25 с (1H, H^{22}), 5.35 д (1H, H^6 , *J* 4.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 16.92 (C^{18}), 19.19 (C^{19}), 20.66 (C^{11}), 25.62 (CH_2), 26.64 (CH_2S), 26.76 (C^{21}), 29.97 (C^8), 30.16 (C^7), 30.24 (C^2), 31.35 (C^{12}), 31.44 (C^{15}), 33.33 (C^{10}), 36.50 (C^1), 37.01 (C^4), 42.49 (C^{13}), 46.59 (C^{14}), 49.95 (C^9), 57.77 (C^{16}), 58.37 (C^{22}), 60.32 (C^{17}), 71.44 (C^3), 75.17 (C^{20}), 121.09 (C^6), 140.87 (C^5). Найдено, %: C 66.67; H 8.59; S 14.14. $C_{25}H_{38}O_3S_2$. Вычислено, %: C 66.62; H 8.50; S 14.23.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из диосгенина **4**, осуществлен синтез 16,17-эпокси-20-дитиана **5**, перспективного синтона 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 неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов», № 122031400261-4 госзадания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Валиуллина Зулейха Рахимьяновна, 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 интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 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
- 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
- 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
- Jayatilake G.S., Freeberg D.R., Liu Z., Richheimer S.L., Blake M.E., Bailey D.T., Haridas V., Guterman J.U. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 779–783. doi 10.1021/np020400v
- Hostettmann K., Marston A. *Saponins*. New York: Cambridge University, **1995**, 76–96.
- 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
- Mimaki Y., Kuroda M., Kameyama, A., Sashida Y., Hirano T., Maekawa R., Wada T., Sugita K., Beutler A.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 633–636. doi 10.1016/S0960-894X(97)00071-1
- 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
- Kongkathip B., Kongkathip N., Rujirawanich J. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 2248–2255. doi 10.1080/00397911.2014.891747
- Guo C.X., Fuchs P.L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1099–1102. doi 10.1016/S0040-4039(97)10814-0
- Yu W.S., Jin Z.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3369–3370. doi 10.1021/ja004098t
- 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
- Xue J., Liu P., Pan Y., Guo Z. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 157–161. doi 10.1021/jo7018812
- Tang Y., Li N., Duan J., Weiwei T. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5480–5514. doi 10.1021/cr300072s
- Kaori S., Tomoya T., Masato H., Rika Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6318–6321. doi 10.1021/ol503044j
- Jiang B., Shi H., Tian W., Zhou W. *Tetrahedron*. **2008**, *64*, 469–476. doi 10.1016/j.tet.2007.11.028
- Rincon S., Rosa E.R., Sandoval-Ramirez S., Meza-Reyes S., Montiel-Smith S., Fernandez M.A., Farfan N., Santillan R. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 2594–2602. doi 10.1016/j.tet.2005.12.036
- Rosado-Abon A., de Dios-Bravo G., Rodriguez-Sotres R., Iglesias-Arteaga M.A. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2013**, *134*, 45–50. doi 10.1016/j.jsbmb.2012.10.007
- Mićović I.V., Ivanović M.D., Piatak D.M. *Synthesis*. **1990**, *7*, 591–592. doi 10.1055/s-1990-26951
- 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
- Xu F.F., Li H.P., Wang M.Ch., Ma H.Y., Zhao M.X., Ding K. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1710–1714.
- 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
- Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**, 542.

Synthesis of 2-(16,17-Epoxy-3 β ,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 β ,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 Et₃SiOTf-(CF₃CO)₂O-CH₂Cl₂ 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