

Таким образом, анализируемые соединения в зависимости от концентрации снижают способность нейтрофилов, стимулированных fMLP, продуцировать АФКХ. Предполагаемые механизмы действия этих веществ – ингибирование активности МПО либо ее высвобождения из клеток.

Полученные данные свидетельствуют о том, что изониазид является ингибитором МПО в оксидажном, а гидразид салициловой кислоты в галогенирующем цикле этого фермента. Эти соединения могут быть использованы в дальнейшем при разработке лекарственных средств для предотвращения последствий оксидативного стресса в организме.

Литература:

1. *Nathan C.* Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6 (3): 173–82.
2. *Aratani Y.* Role of myeloperoxidase in the host defense against fungal infection. *Nippon. Ishinkin. Gakkai Zasshi.* 2006; 47 (3): 195–99.
3. *Holgate S.T., Holloway J., Wilson S., et al.* Understanding the pathophysiology of severe asthma to generate new therapeutic opportunities. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117 (3): 496–506.
4. *Cave A.C., Brewer A.C., Narayanapanicker A., et al.* NADPH oxidases in cardiovascular health and disease. *Antioxid. Redox. Signal.* 2006; 8 (5–6): 691–728.
5. *Semenkova G.N., Kavalenka A.I., Krukau A.A., et al.* Ability of phagocytes to generate reactive oxygen species in children with pollinosis. *Physica Medica.* 2004; 20 (1): 132–34.
6. *Babior B.M.* Phagocytosis and oxidative stress. *Am. J. Med.* 2000; 109: 33–44.
7. *Бейум, А.* Выделение лимфоцитов, гранулоцитов и макрофагов. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика / А. Бейум. // М.: Медицина. 1980. С. 9–36.

СИНТЕЗ ИЗОТОПНО МЕЧЕНОГО КАМПЕСТАНОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИДРИРОВАНИЯ Δ^{22} -СТЕРОИДНОГО ИНТЕРМЕДИАТА ДИИМИДОМ

Д. Ю. Шостко

ВВЕДЕНИЕ

Стероиды, содержащие в боковой цепи 24R-метильную группу, относят к кампестановому ряду. Одними из представителей таких соединений с нефункционализированной боковой цепью являются кампестерин и кампестанол **4**, которые являются предшественниками биосинтеза brassinолита, гормона роста растений [1]. Поскольку содержание кампестановых стероидов в природных источниках чрезвычайно низкое, в чистом виде они могут быть получены лишь синтетически. В Лаборато-

рии химии стероидов Института биоорганической химии НАН Беларуси разработан метод синтеза боковой цепи кампестановых стероидов основанный на использовании перегруппировки Кляйзена Δ^{23} -аллилового спирта **7** [2]. Сообщается [2], что на стадии гидрирования **1** над гетерогенными катализаторами происходит образование побочного продукта **3** (до 10 % в присутствии Pt, и до 25 % – Pd), являющегося эпимером по С-24 атому, который образуется в результате изомеризации двойной связи (рис. 1).

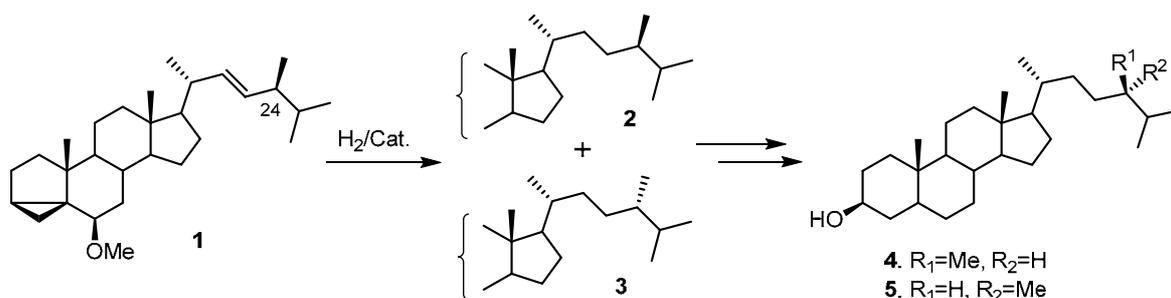


Рис. 1

ГИДРИРОВАНИЕ Δ^{22} -СВЯЗИ ДИИМИДОМ НА МОДЕЛЬНОМ СУБСТРАТЕ

Синтез модельного алкена **1**, необходимого для совершенствования стадии гидрирования, начинался с пропаргилового спирта **6** (рис. 2).

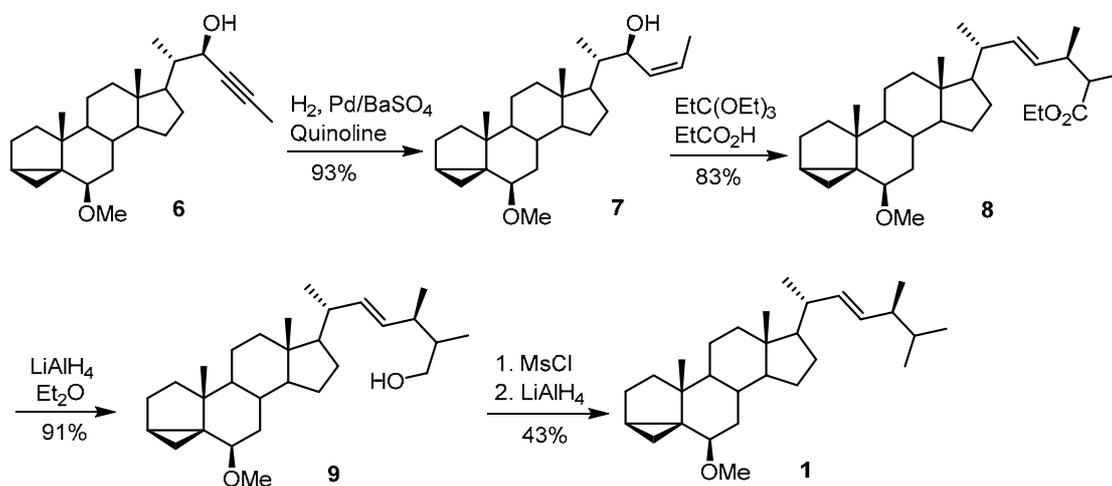


Рис. 2

Гидрирование **6** над катализатором Линдлара привело к образованию (Z)-аллилового спирта **7**. Последующим присоединением триэтилортопропионата к аллиловому спирту **7** получен эфир **8**, содержащий 24R-метильную группу и транс- Δ^{22} -связь. Восстановление сложноэфирной группы алюмогидридом лития привело к спирту **9**. Удаление 26-

гидроксигруппы осуществлялось последовательностью реакций мезилирования и восстановления мезилата. Был получен алкен **1** с выходом 30 % за 5 стадий.

С целью исключить эимеризацию при гидрировании Δ^{22} -связи, было решено использовать альтернативный метод: восстановление диимидом $\text{HN}=\text{NH}$. Диимид селективно восстанавливает неполярные С–С связи, при этом механизм реакции исключает любую изомеризацию [3]. Диимид может быть сгенерирован из гидразина и различных его производных. Также сообщается [4], что производные флавина действуют как катализаторы при образовании диимида окислением гидразина в атмосфере кислорода.

Было найдено, что добавление тетрабутирилрибофлавина **10** (рис. 3) в качестве катализатора в количестве до 4 % существенным образом не оказывает влияния на величину конверсии (№ 3, 4, Таблица). Использование 20 экв. $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, добавляемыми двумя порциями по 10 экв. через определенный промежуток времени, является оптимальным методом гидрирования Δ^{22} -связи.

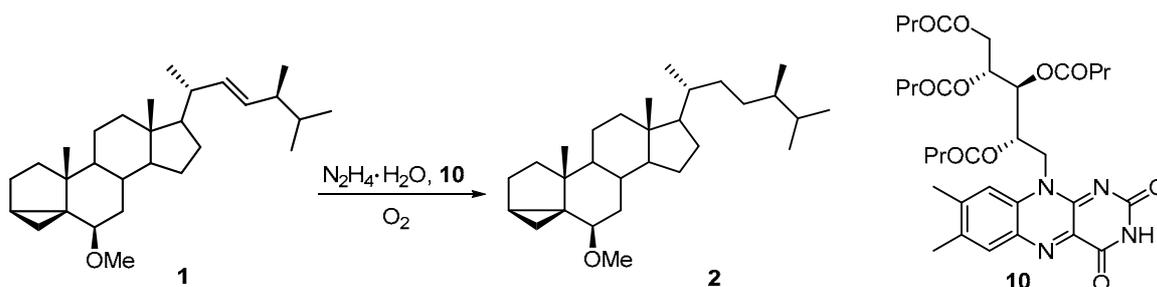


Рис. 3

Таблица

Оптимизация условий гидрирования Δ^{22} -связи диимидом

№	$\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, экв.	Кат. 10 , %	Растворитель	Время, ч	Температура, °С	Конверсия, %
1	4	1	CH_3CN , CH_2Cl_2	72	30	36
2	10	1	CH_3CN , CH_2Cl_2	26	30	21
3	10	4	EtOH	28	75	73
4	10	–	EtOH	24	75	67
5	10+10 ^a	–	EtOH	48	75	92
6	20	–	EtOH	24	75	80

Условия эксперимента: Реакции проводились в атмосфере O_2 . Конверсия определялась по спектрам ^1H ЯМР. ^a дополнительные 10 экв. $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ добавлены через 24 часа.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИДРИРОВАНИЯ ДИИМИДОМ В СИНТЕЗЕ [26-²H₃]-КАМПЕСТАНОЛА

Изучение биосинтеза и метаболизма брассиностероидов связано с использованием предварительно синтезированных изотопномеченных соединений [5]. В рамках данной работы был синтезирован [26-²H₃]-кампестанол **15** (рис 4.).

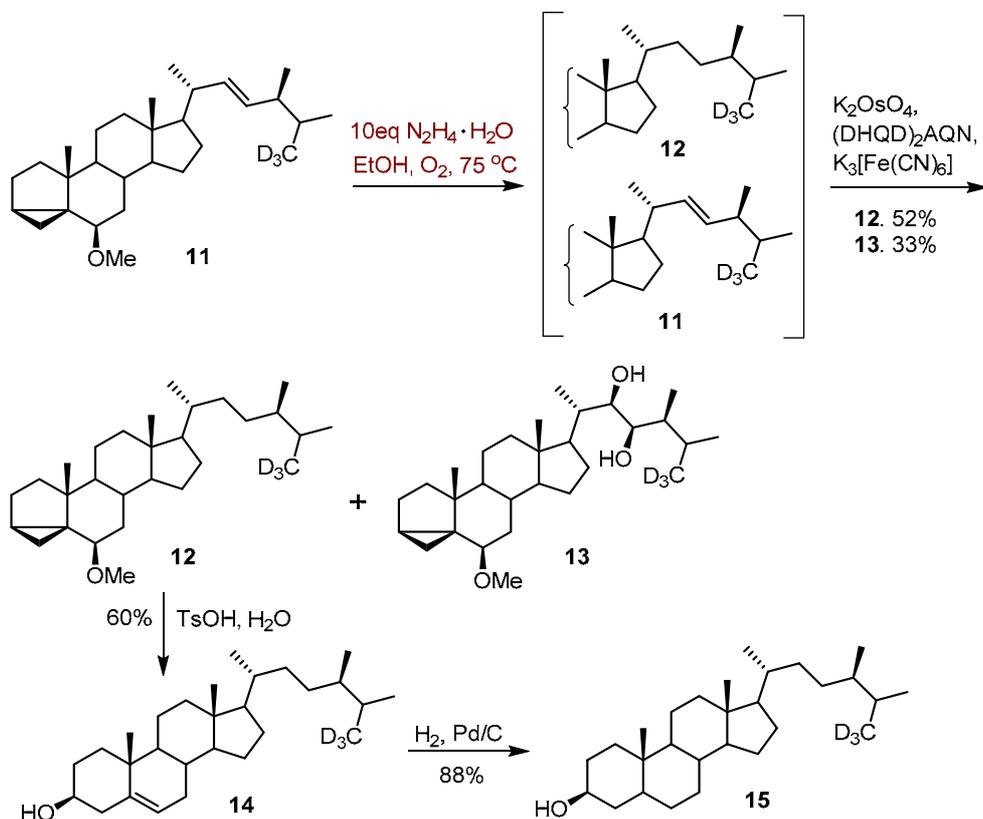


Рис. 4

Алкен с дейтериевой меткой **11** был синтезирован по схеме, аналогичной синтезу **1**, дейтерий введен с использованием LiAlD₄. Для гидрирования алкена **1** было использовано 10 экв. N₂H₄·H₂O в атмосфере кислорода при 75 °C. Конверсия составила 57 %. Для возможности разделения продукта и исходного вещества было проведено асимметрическое дигидроксилирование алкена по Шарплессу [6]. Образующийся диол **13** является ценным интермедиатом в синтезе других биосинтетических предшественников брассинолида, поэтому повторное гидрирование не было проведено. Далее обработка TsOH соединения **12** привела к [26-²H₃]-кампестерину **14**. Гидрированием **14** над палладием получен целевой [26-²H₃]-кампестанол **15**.

Таким образом, были подобраны оптимальные условия гидрирования Δ²²-связи кампестанового хвоста диимидом. При этом необходима была стадия очистки продукта от непрореагировавшего исходного материала,

которая заключалась в асимметрическом дигидроксилировании по Шарплессу. Также с использованием гидрирования диимидом был осуществлён синтез дейтерированного аналога предшественника природного фитогормона брассинолида, [26-²H₃]-кампестанола.

Литература

1. *Khripach V.A., Zhabinskii V.N., de Groot A.E.* Brassinosteroids – a new class of plant hormones. San Diego, 1999.
2. *Khripach V.A. [et al.]*. [3,3]-Claisen rearrangements in 24 α -methyl steroid synthesis. Application to campesterol, crinosterol, and Δ 25-crinosterol side chain construction // *Steroids*. 2002. Vol. 67. № 7. P. 597–603.
3. *Pasto D.J.* Reduction of C=C and C \equiv C by noncatalytic chemical methods // *Compr. Org. Synth.* 1991. Vol. 8. P. 471–488.
4. *Imada Y. [et al.]*. Aerobic reduction of olefins by in situ generation of diimide with synthetic flavin catalysts // *Chem. Eur. J.* 2011. Vol. 17. № 21. P. 5908–5920.
5. *Антончик, А. П.* Синтез дейтерированных 24 α -метилбрассиностероидов. Исследование биосинтеза брассинолида : Автореф. дис. ... канд. Хим. Наук. М., 2005.
6. *Becker H., Sharpless K. B.* A new ligand class for the asymmetric dihydroxylation of olefins // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996. Vol. 35. № 4. P. 448–451.

ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ ПО КУЛИНКОВИЧУ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОНИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. С. Якимчик, Е. С. Близнюк, Д. А. Асташко

Оксициклопропанольные соединения обладают большим синтетическим потенциалом, что связано с возможностью раскрытия циклопропанового цикла в мягких условиях с получением различных функционально замещённых органических соединений [1]. Одним из подходов к созданию циклопропанового кольца является открытая на кафедре органической химии БГУ реакция циклопропанирования сложных эфиров реактивами Гриньяра в присутствии Ti(Oi-Pr)₄ (реакция Кулинковича) [2]. Введение в данное превращение сложных эфиров оксокислот, содержащих карбонильную группу в форме О,О-ацеталя, нашло широкое применение в синтезе практически важных природных соединений [3]. В то же время циклопропанирование субстратов, содержащих несколько сложноэфирных группировок, изучено недостаточно. В связи с этим интерес представляет изучение циклопропанирования по Кулинковичу производных ацетондикарбонической кислоты 1 (схема 1), содержащих две сложноэфирные группы и кетогруппу в ацетальной форме. Синтез таких соединений и их циклопропанирование в различных условиях и явился целью данной работы.