

УДК 547.921

## ХИМИЯ ЭКДИЗОНОВ

А. А. Ахрем, И. С. Левина и Ю. А. Титов

Экдизоны представляют собой группу близких по строению стероидных соединений, обладающих активностью гормонов линьки и метаморфоза насекомых. В обзоре рассмотрены источники выделения экдизонов, установление их строения и методы частичного синтеза. Кратко охарактеризованы также основные черты биологического действия экдизонов и их синтетических аналогов.

Библиография — 193 наименования.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1621
II. Строение экдизонов	1623
III. Синтез экдизонов	1631
IV. Аналоги экдизонов	1640

## I. ВВЕДЕНИЕ

Под названием экдизоны объединяется группа родственных по химическому строению полигидроксированных стероидов, выделенных из членистоногих и растений (см. обзоры<sup>1-9</sup>). Эта группа веществ представляет интерес как с точки зрения химии — своеобразие строения отличает их от всех известных ранее стероидных соединений, — так и с точки зрения биологии, поскольку экдизоны обладают чрезвычайно интересной физиологической активностью. Наиболее общей характеристикой биологического действия экдизонов является их способность вызывать линьку и метаморфоз насекомых. В соответствии с источником выделения — из животных или растений — эти вещества разделяются на зоо- и фитоэкдизоны.

Зооэкдизоны содержатся в организме различных насекомых<sup>10-13</sup> и ракообразных<sup>14-16</sup>. Количество их в организме ничтожно. Так, из 500 кг куколок шелкопряда *Bombyx mori* выделено 25 мг  $\alpha$ -экдизона<sup>17</sup>, а из 2 т — 9 мг экдистерона<sup>18, 19</sup>. Выделение  $\alpha$ -экдизона соответствует обогащению в  $2 \cdot 10^7$  раз по сравнению с содержанием в исходном биологическом материале; при этом выделенное в чистом виде вещество составляет ~50% от количества гормонов, содержащихся в исходном материале (судя по биологическим тестам). Из 1 т крабов *Iasus lalandei* удалось выделить всего 2 мг экдистерона<sup>15</sup>. Как общее содержание зооэкдизонов, так и соотношение различных компонентов в их смеси зависят от вида насекомого и стадии его развития; в некоторых случаях, например, было получено до пяти индивидуальных активных фракций<sup>20</sup>.

Постэмбриональное развитие насекомых контролируется несколькими гормонами, схема взаимодействия которых может быть представлена следующим образом<sup>6</sup>. Экдизоны (гормоны линьки и метаморфоза — ЛМГ) продуцируются в проторакальной железе насекомых или в аналогичном ей Y-органе ракообразных. Выделение экдизонов контролируется полипептидным экдизиотропным гормоном (ЭТГ; другое название —

ационный гормон), продуцируемым нейросекреторными клетками. Наконец, характер вызываемой ЛМГ линьки определяется ювенильным гормоном (ЮГ), который вырабатывается в так называемых прилежащих телах (согрома allata). В присутствии ЮГ происходит личиночная линька, а в его отсутствие — метаморфоз личинки в куколку и куколки во взрослую форму (имаго). Экдизоны вызывают линьку не только насекомых, но и других классов членистоногих<sup>21, 22</sup>. По-видимому, стеронды этого типа контролировали линьку уже у общих предков членистоногих в докембрии (600 млн. лет назад), т. е. экдизоны являются самыми древними стероидными гормонами животных. ЛМГ-активность экдизонов определяется по тестам, разработанным на различных насекомых (см. обзор<sup>23</sup>). Наиболее чувствителен тест на комнатной мухе *Musca domestica*<sup>24, 25</sup>; наиболее прост в исполнении тест на вредителя риса *Chilo suppressalis*<sup>26</sup>. Самым распространенным, однако, является тест на синей мясной мухе *Calliphora erythrocephala*<sup>4, 23, 27</sup>; количество экдизонов иногда выражается в «каллифорных единицах» — КЕ ( $1\text{КЕ} \approx 0,01\text{ мкг } \alpha\text{-экдизона}$  и несколько колеблется в зависимости от расы мух). Следует учесть, что соотношение ЛМГ-активностей экдизонов по разным тестам различно<sup>28–30</sup>. Биологический контроль с использованием тестов на ЛМГ-активность оказал особенно большие услуги при выделении экдизонов из природных источников.

Экдизоны контролируют у насекомых физиологические процессы, связанные с линькой и метаморфозом; наиболее изучена их роль в образовании ложнококкона (пупария) при склеротизации кутикулы личинок в процессе окукливания. Экдизоны влияют на метаболизм углеводов, белков и нуклеиновых кислот<sup>31–38</sup>. Первичным местом действия экдизонов является ядро клетки, точнее — ее генетический материал (см. обзоры<sup>39–45</sup>). Вначале происходит активация специфических генов-регуляторов, затем — синтез информационной РНК и далее — синтез белков, в частности, ферментов, участвующих в склеротизации кутикулы. Этот механизм действия хорошо согласуется с последовательностью событий во времени.  $\alpha$ -Экдизон проникает в ядро клетки через 15–20 мин. после инъекции, вызывает образование пухов на хромосомах (т. е. активацию генов) через 30–60 мин., увеличивает синтез и-РНК через 1–2 часа, микросомной РНК — через 3–4 часа и синтез ферментов склеротизации — через 6–8 часов.

Биосинтез зооэкдизонов у насекомых начинается с холестерина, поступающего с пищей (организм насекомого неспособен самостоятельно синтезировать стероиды); при этом первым шагом является дегидрирование в 7-дегидрохолестерин<sup>46–48</sup>. Гидроксילирование в боковой цепи, по-видимому, предшествует образованию структурных элементов стероидного скелета; при этом положения  $\text{C}_{25}$  и  $\text{C}_{26}$  гидроксилируются быстрее, чем  $\text{C}_{20}$ <sup>49</sup>.  $\alpha$ -Экдизон является предшественником экдистерона у насекомых и ракообразных<sup>50</sup>. Зооэкдизоны быстро инактивируются (расщепляются) в тканях насекомых, причем основным местом их метаболизма является жировое тело<sup>51–53</sup>. Схема ферментативного расщепления зооэкдизонов не установлена; показано лишь, что одной из первых стадий метаболизма экдистерона может быть разрыв связи  $\text{C}_{22}$ — $\text{C}_{23}$ <sup>54</sup>.

В 1966–1967 гг. появились многочисленные сообщения<sup>55–63</sup> о выделении из растений веществ с ЛМГ-активностью — фитоэкдизонов. В настоящее время установлено, что эти вещества содержатся в плодах, листьях, коре и корнях более чем 100 видов растений, принадлежащих, в основном, к вечнозеленым деревьям и папоротникам<sup>64–67</sup>; у высших грибов и водорослей соединения с ЛМГ-активностью не обнаружены<sup>56</sup>. Разработаны общие методы экстракции суммы фитоэкдизонов из растения и хро-

матографического выделения отдельных компонентов<sup>68–70</sup>. Содержание фитоэкдизонов в растениях зависит от вида и части растения; оно обычно на несколько порядков превышает содержание зооэкдизонов у членистоногих. Например, в соцветиях дикорастущей серпухи (*Serratula inermis*) количество экдистерона может достигать 2% на сухой вес<sup>71</sup>.

Физиологическая роль фитоэкдизонов в настоящее время не выяснена. Они могут представлять собой конечные продукты метаболизма стерина в растениях или же играть какую-то роль в их росте и развитии (аналогично зооэкдизонам у насекомых). Предположение о защитной роли фитоэкдизонов по отношению к насекомым — вредителям растений<sup>55, 72</sup>, по-видимому, не подтверждается непосредственными опытами по изучению их токсичности<sup>73, 74</sup>. Биосинтез фитоэкдизонов у видов *Podocarpus* и *Taxus* протекает по обычной для стерина схеме — через мевалонат, холестерин и последующую его биохимическую модификацию. Оксигруппа при C<sub>25</sub> боковой цепи вводится позже оксигрупп при C<sub>20</sub> и C<sub>22</sub><sup>75–79</sup>.

Экдизоны проявляют физиологическую активность по отношению ко многим группам организмов. Сообщалось, что  $\alpha$ -экдизон ускоряет рост растений<sup>67, 70</sup> и индуцирует сексуальные циклы простейших — симбионтов насекомого *Cryptocercus* sp.<sup>81</sup>. Особенный интерес представляет воздействие экдизонов на млекопитающих. Прежде всего, как зоо-, так и фитоэкдизоны являются довольно активными анаболическими (активность на уровне 4-хлортестостерона)<sup>82–87</sup>, причем токсические эффекты отсутствуют даже при длительном их введении<sup>88</sup>. Анаболический эффект связан, по-видимому, с механизмом действия экдизонов, включающим стимуляцию синтеза белков; это свидетельствует о единстве процессов передачи и считывания генетической информации у насекомых и млекопитающих. Экдизоны ингибируют *in vitro* рост клеток саркомы-180 и фибробластов эмбрионов<sup>89, 90</sup>, но не влияют на рост клеток асцитной саркомы Йошида<sup>91</sup>. Гипохолестеринемическая активность у  $\alpha$ -экдизона практически отсутствует<sup>92</sup>. Следует упомянуть, что ткани тела человека не имеют ЛМГ-активности<sup>93</sup>.

В химии экдизонов представляют интерес три основных момента — установление строения этих соединений, синтез их из других групп стероидов и, наконец, связь активности со строением и получение структурных аналогов экдизонов, сохраняющих или увеличивающих виды физиологической активности, важные для практической деятельности человека.

## II. СТРОЕНИЕ ЭКДИЗОНОВ

Изучение строения экдизонов началось в 50-е годы, с момента их выделения из насекомых в кристаллическом состоянии. Основным препятствием при этом явилось исключительно низкое содержание зооэкдизонов в биологическом материале.

Вначале было определено строение  $\alpha$ -экдизона. Рентгеноструктурный анализ и масс-спектр позволили установить его суммарную формулу C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>6</sub><sup>94</sup>. Дегидрирование  $\alpha$ -экдизона (II) привело с небольшим выходом к так называемому «углеводороду Дильса» (I), что доказывает наличие у II стероидного скелета. Особенно полезным при определении строения  $\alpha$ -экдизона оказался спектр ЯМР (табл. I)<sup>94</sup>, благодаря которому удалось установить принадлежность всех 44 протонов, содержащихся в молекуле, к определенным группировкам. Наименьшие химические сдвиги имели две угловые метильные группы, наличие которых является дополнительным доказательством стероидной природы  $\alpha$ -экдизона. Третья метильная группа, связанная с СН-фрагментом, была приписана боковой цепи (C<sub>21</sub>). Обе концевых метильных группы боковой цепи

ТАБЛИЦА 1

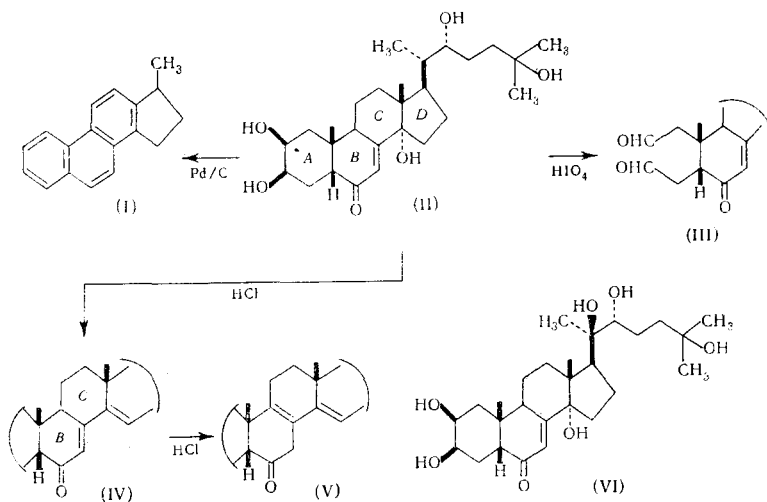
Сигналы протонов в спектре ЯМР  $\alpha$ -экдизона (в  $C_5D_5N$ )<sup>94</sup>

$\delta$ , м. д.	Количество протонов	Функциональные группировки
0,70	3	$\text{>C-CH}_3$ (ангулярный метил)
1,05	3	$\text{>C-CH}_3$ (ангулярный метил)
1,19	3	$\text{R-CH-CH}_3$ (дублет)
1,30		$\text{R-CH-CH}_3$ (дублет)
1,38	6	$\text{R-C(CH}_3)_2$
1,92	21	$\text{CH}$ и $\text{-CH}_2\text{-}$
4,18	1+2	$\text{HO-}$ и $\text{HC<}$
5,75	4	$\text{HO}$
6,31	1	$\text{R-CO-CH=C}$
	44	

оказались не у СН-группы, как этого следовало бы ожидать для производного холестерина, но у четвертичного атома углерода (шестипротонный синглет с  $\delta$  1,38 м. д.). Отсюда был сделан вывод, что у  $C_{25}$  вместе с обеими метильными группами находится также оксигруппа (если бы эти метильные группы находились при двойной связи, резонансный сигнал наблюдался бы при более высоких значениях  $\delta$ ). Эта оксигруппа проявляется в спектре ЯМР сигналом гидроксильного протона при 4,18 м. д. В спектре ЯМР  $\alpha$ -экдизона имеется также одиночный сигнал, отвечающий протону у двойной связи (6,31 м. д.). Предполагается, что этот протон входит в состав структурного элемента  $\text{RCOCH=CR}_2$ . Наличие в молекуле  $\alpha$ -экдизона сопряженной с двойной связью кетогруппы подтверждается также УФ-спектром ( $\lambda_{\text{макс}}^{\text{CH}_3\text{OH}}$  242 нм) и ИК-спектром ( $\nu$  1657  $\text{см}^{-1}$ ). Высокая степень замещенности этой группировки следует из неспособности ее к каталитическому гидрированию над Pd или Pt даже в жестких условиях<sup>95</sup>. Положение  $\alpha,\beta$ -ненасыщенной кетогруппы в циклической системе было установлено путем сравнения спектров большого числа модельных стероидов<sup>96</sup> и изучения их цветных реакций<sup>97</sup>. На основании этих данных был сделан вывод о наличии в молекуле  $\alpha$ -экдизона  $\Delta^7$ -6-кетогруппировки, который подтвердился при изучении превращений  $\alpha$ -экдизона под действием кислот. При обработке  $\alpha$ -экдизона HCl в  $C_2H_5OH$  вначале образуется соединение с  $\lambda_{\text{макс}}$  293 нм, которое затем превращается в продукт с  $\lambda_{\text{макс}}$  244 нм. Эти данные были интерпретированы как первоначальная дегидратация легко элиминируемой третичной 14-оксигруппы с образованием дважды ненасыщенного кетона (IV), который затем, вследствие стерической напряженности кольца B, постепенно изомеризуется в несопряженный диенон (V)<sup>95</sup>. Этими реакциями устанавливается также положение оксигруппы при  $C_{14}$ ; таким образом, из шести кислородных атомов молекулы  $\alpha$ -экдизона локализованы три.

Легкое расщепление  $\alpha$ -экдизона периодатом в соответствующий диальдегид (III) <sup>95</sup> доказывает наличие в его молекуле вицинальной гликольной группировки. Отсутствие летучих продуктов расщепления при этом окислении указывает, что гликольная группировка находится в стероидном ядре, а не в боковой цепи. На основании биогенетических данных можно предположить, что одна из оксигрупп гликольной группировки находится при  $C_3$ , как у всех остальных природных стероидов; тогда вторая оксигруппа может находиться при  $C_2$  или  $C_4$ . Несходство модельных 3,4-диолов с  $\alpha$ -экдизоном <sup>98</sup> позволяет сделать выбор в пользу 2,3-диола. Положение последней оксигруппы было установлено на основании изучения масс-спектров  $\alpha$ -экдизона <sup>94, 95</sup>. При этом получены высокоинтенсивные пики с  $m/e$  81 ( $C_6H_9^+$ ) и  $m/e$  ( $C_6H_{11}O^+$ ). Такие фрагменты могут отщепляться лишь от боковой цепи стероидной молекулы с разрывом связи  $C_{20}-C_{22}$ , что устанавливает местонахождение оставшейся оксигруппы при  $C_{22}$ .

Окончательное доказательство строения  $\alpha$ -экдизона (II) было получено с помощью рентгеноструктурного анализа, который подтвердил все выводы, сделанные выше на основании химических и спектральных данных и, кроме того, позволил установить конфигурацию оксигрупп в стероидном скелете и боковой цепи (2 $\beta$ , 3 $\beta$ , 14 $\alpha$ , 22 $R$ -) и *цис*-сочленение колец A и B <sup>99, 100</sup>.



Другой представитель группы экдизонов — выделенный из различных природных источников <sup>101, 102</sup> экдистерон (VI) — имеет на одну оксигруппу больше, чем  $\alpha$ -экдизон (II). Поскольку по масс-спектру оба гормона одинаковы до  $C_{19}$  и после  $C_{22}$ , для этой оксигруппы остается возможным лишь положение при  $C_{20}$ . К тому же выводу приводит сравнение спектров ЯМР экдистерона и  $\alpha$ -экдизона. У экдистерона сигналы протонов  $C_{18}$ - и  $C_{21}$ -метильных групп сдвинуты на 0,3—0,4 м. д. в более слабое поле по сравнению с аналогичными сигналами в спектре  $\alpha$ -экдизона. Такие изменения характерны для введения в молекулу стероида 20-оксигруппы, что было подтверждено сравнительным изучением спектров ЯМР модельных соединений. Химические свойства, ИК- и УФ-спектры экдистерона подтверждают приданную ему формулу (VI) <sup>103, 104</sup>. На основании данных по взаимным превращениям экдизонов в живых организмах и направленности реакций их синтеза большинству экдизонов приходится

## Строение экидионов


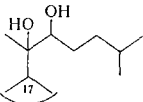
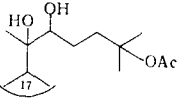
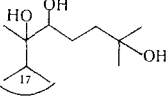
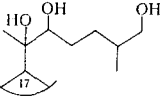
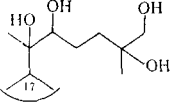
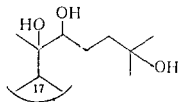
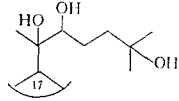
Название	Боковая цепь или C <sub>17</sub> и оксигруппы в стероидном скелете	Источники выделения и ссылки на литературу
<b>19С-Экидионы</b> Рубростерон	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>119—121</sup> синтез*
<b>27С-Экидионы</b> Аюгастерон С	 $2\beta, 3\beta, 11\alpha, 14\alpha - (\text{OH})_4$	растения <sup>122</sup>
Витикостерон Е	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>123</sup>
2-Дезоксиэкидистерон	 $3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_2$	ракообразные <sup>124</sup>
Инокостерон (витикостерон В)	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	насекомые <sup>49</sup> растения <sup>123, 125</sup>
Каллинэкидизон А	(изомер инокостерона?)	ракообразные <sup>16</sup>
26-Оксиэкидистерон	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	насекомые <sup>126</sup>
Подэкидизон В	 $2\beta, 3\beta - (\text{OH})_2$ $(\Delta^{8(9), 14})$	растения <sup>127</sup>
Полиподин В (аюгастерон А, витикостерон С, 5β-оксиэкидистерон)	 $2\beta, 3\beta, 5\beta, 11\alpha - (\text{OH})_4$	растения <sup>123, 128—130</sup>
Понастерозид А (варабистерон)	3β-D-глюкозид понастерона А	растения <sup>131—133</sup>

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

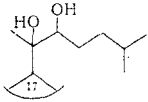
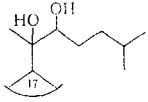
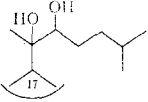
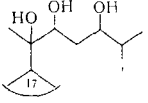
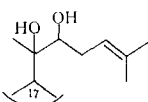
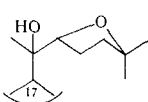
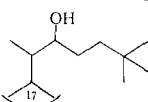
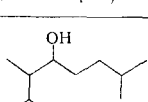
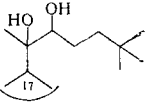
Название	Боковая цепь или C <sub>17</sub> и оксигруппы в стероидном скелете	Источники выделения и ссылки на литературу
Понастерон А	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	насекомые <sup>19</sup> растения <sup>107, 110, 126</sup> синтез*
Понастерон В	 $2\alpha, 3\alpha, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>106, 107</sup>
Понастерон С	 $2\beta, 3\beta, 5\beta, 14\alpha - (\text{OH})_4$	растения <sup>106-108</sup>
Птеростерон (витикостерон D)	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>123, 134</sup>
Стахистерон С	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>135</sup>
Стахистерон D	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_4$	растения <sup>135</sup>
Хейлантон А	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$ (7, 8-дигидро-)	растения <sup>136</sup>
Хейлантон В	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$ (7, 8-дигидро-)	растения <sup>136</sup>
Шидастерон (изомер экдистерона)	 $2\beta, 3\beta, 14\beta - (\text{OH})_3$	растения <sup>137</sup>

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

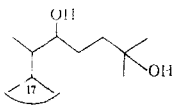
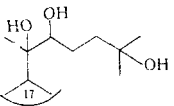
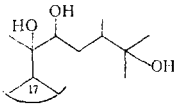
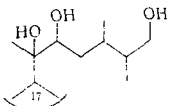
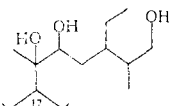
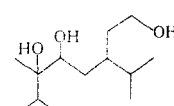
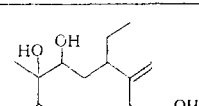
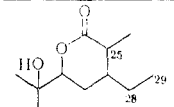
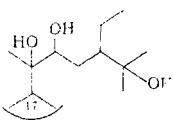
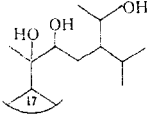
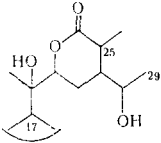
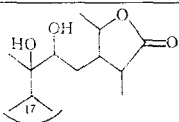
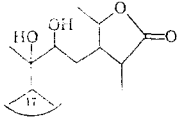
Название	Боковая цепь или C <sub>17</sub> и оксигруппы в стероидном скелете	Источники выделения и ссылки на литературу
$\alpha$ -Экдизон	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha-(OH)_3$	насекомые <sup>14, 17, 138</sup> растения <sup>62, 72, 139, 140</sup> синтез*
Экдистерон (витикостерон А, изоиннокостерон, крустэкдизон, 20-окснэкдизон, полиподин А, $\beta$ -экдизон)	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha-(OH)_3$	насекомые <sup>14, 18, 103, 141, 142</sup> ракообразные <sup>141, 143</sup> растения <sup>55, 57, 60</sup> синтез*
<b>28С-Экдизоны</b> Каллинэкдизон В	(изомер макитерона А?)	ракообразные <sup>16</sup>
Макистерон А (подэкдизон D)	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha-(OH)_3$	растения <sup>127, 144</sup>
Макистерон В	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha-(OH)_3$	растения <sup>144, 145</sup>
<b>29С-Экдизоны</b> Амарастерон А	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha-(OH)_3$	растения <sup>146</sup>
Амарастерон В	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha-(OH)_3$	растения <sup>146</sup>
Аюгастерон В	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha-(OH)_3$	растения <sup>147</sup>
Капитастерон	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha-(OH)_3$	растения <sup>148</sup>



ТАБЛИЦА 2 (окончание)

Название	Боковая цепь или C <sub>17</sub> и оксигруппы в стероидном скелете	Источники выделения и ссылки на литературу
Леммастерон (макистерон С, подэкдизон А)	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>83, 139, 145, 149</sup>
Макистерон D	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>145</sup>
Прециастерон	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>150</sup>
Сенгостерон	 $2\beta, 3\beta, 5\beta, 14\alpha - (\text{OH})_4$	растения <sup>115, 151</sup>
Циастерон	 $2\beta, 3\beta, 14\alpha - (\text{OH})_3$	растения <sup>113, 152</sup>

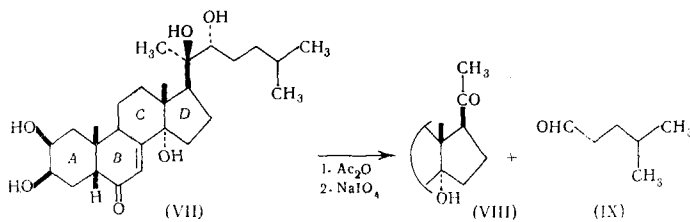
\* См. раздел III.

20R, 22R-конфигурация оксигрупп в боковой цепи, хотя ее нельзя считать окончательно доказанной.

В настоящее время определено строение более чем 30 зоо- и фитоэкдизонов (см. табл. 2). Выяснение строения этих соединений существенно облегчается знанием структуры  $\alpha$ -экдизона (II) и экдистерона (VI). Поэтому при определении строения вновь выделяемых экдизонов в первую очередь устанавливается структурное сходство с (II) и (VI) на основании ИК- и УФ-спектров, при минимальном изучении химических реакций (обычно лишь с HCl и HIO<sub>4</sub>). Детали строения определяются по масс-спектрам, дающим информацию прежде всего о строении боковой цепи<sup>105</sup> и по спектрам ЯМР, которые, помимо этого, дают сведения также о расположении и конфигурации оксигрупп в стероидном скелете\*. Ярким

\* Следует указать, что подобная недооценка химических методов установления строения может приводить к существенным ошибкам. Так, например, понастерону С на основании изучения спектров была придана 2 $\alpha$ , 3 $\alpha$ -конфигурация оксигрупп в кольце А<sup>106, 107</sup>. Повторное, более тщательное изучение<sup>108</sup> заставило обратить эту конфигурацию на 2 $\beta$ , 3 $\beta$ - и, кроме того, обнаружило в молекуле понастерона С добавочную 5 $\beta$ -оксигруппу, наличие которой ранее было просмотрено вследствие неверной интерпретации масс-спектра.

примером может служить установление строения фитоэкдизона понастерона А<sup>107, 109, 110</sup>. Принадлежность его к ряду экдизонов, помимо соответствующей биологической активности, доказывается также УФ- и ИК-спектрами, подобными спектрам экдистерона. Понастерон А ( $C_{27}H_{44}O_6$ ) имеет шесть кислородных функций, одна из которых входит в состав группировки  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона (УФ- и ИК-спектры, сигнал олефинового протона при 6,17 м. д.). Образование диацетонида указывает на наличие четырех оксигрупп в составе двух винциальных диольных группировок; это подтверждается также окислением  $NaIO_4$ , при котором расходуется два моля окислителя. Локализация пятой оксигруппы при  $C_{14}$  следует (по аналогии с  $\alpha$ -экдизоном) из последовательного образования соединений с  $\lambda_{max}$  294 и 241 нм при обработке понастерона  $HCl$ , а 14 $\alpha$ -конфигурация ее — из сравнения величин химических сдвигов протонов  $C_{18}$ - и  $C_{19}$ -метильных групп в спектрах ЯМР понастерона А и экдистерона. Понастерон А легко образует триацетат; в спектре ЯМР последнего ( $CDCl_3$ ) имеются сигналы при 4,82; 5,05 и 5,32 м. д., приписываемые трем карбиновым протонам у  $C_{22}$ ,  $C_2$  и  $C_3$ . Поэтому три оксигруппы являются вторичными, а остальные две — третичными. Далее в спектре ЯМР понастерона А имеется отвечающий  $C_{26}$ - и  $C_{27}$ -метильным группам дублет при 0,82 м. д., что доказывает отсутствие оксигруппы при  $C_{25}$  (у  $\alpha$ -экдизона и экдистерона эти сигналы соответственно при 1,38 и 1,34 м. д.). Сопоставление сигналов протонов при  $C_{18}$ ,  $C_{19}$  и  $C_{21}$  — у понастерона А соответственно 1,16; 1,03 и 1,51 м. д., а у экдистерона — 1,19; 1,06 и 1,55 м. д. — позволяет сделать вывод об одинаковом окружении соответствующих метильных групп и приписать понастерону А формулу (VII). Эта формула подтверждается результатами окисления 2-моноацетата понастерона А  $NaIO_4$ , при котором образуется 20-кетон (VIII)<sup>107</sup>. Идентичность этого кетона с продуктом аналогичного окисления экдистерона и полупродуктом частичного синтеза  $\alpha$ -экдизона<sup>111, 112</sup> однозначно доказывает общность тетрациклической структуры всех трех экдизонов вплоть до  $C_{21}$ . Строение боковой цепи понастерона А подтверждается выделением изогексаналя (IX) при окислении  $NaIO_4$ , а также наличием в масс-спектре интенсивного пика с  $m/e$  83, отвечающего фрагменту  $C_6H_{11}^+$ , который образуется при разрыве  $C_{20}$ — $C_{22}$ -связи<sup>107</sup>. Следует упомянуть, что строение  $\alpha$ -экдизона, экдистерона, понастерона А, а также рубростерона доказано их синтезом (см. раздел III).



Большую помощь при установлении строения экдизонов оказывают и другие физико-химические методы исследования. Кривые дисперсии оптического вращения (ДОВ) используются, в основном, для установления сочленения колец А и В. У  $\Delta^7$ -6-кетогруппировки экдизонов эффект Коттона проявляется при  $\sim 240$  нм ( $\pi \rightarrow \pi^*$ -переход) и  $\sim 340$  нм ( $n \rightarrow \pi^*$ -переход). При этом в обоих случаях амплитуда для *транс*-А/В-изомеров значительно выше, чем для *цис*-А/В-изомеров<sup>102, 106, 107, 109, 113</sup>. Кроме ам-

плитуды, существенно (на 8—10 нм) различается положение пиков кривых ДОВ у *цис*- и *транс*-изомеров. Так, природный  $\alpha$ -экдизон имеет в области  $n \rightarrow \pi^*$ -перехода пики при 377 и 361 нм, а его *транс*-*A/B*-изомер — при 366 и 351 нм<sup>114</sup>.

В кривых кругового дихроизма (КД) также наблюдается сдвиг максимума на 7—8 нм в сторону длинных волн при переходе от *транс*- к *цис*-*A/B*-сочленению<sup>114</sup>. Такой же сдвиг наблюдается при замене в молекуле экдизонов 5 $\beta$ -H-атома на 5 $\beta$ -оксигруппу, что позволяет установить наличие последней<sup>108, 115</sup>. Кривые КД дибензоатов  $\alpha$ -гликолей экдизонового ряда применены для определения их хиральности, что использовалось при установлении строения понастеронов *A*—*C*, полиподина *B* и аюгастерона<sup>108, 116, 117</sup>. Можно отметить также использование спектров флуоресценции экдистерона и инокостерона для анализа смеси этих соединений, совместно встречающихся во многих растениях<sup>118</sup>.

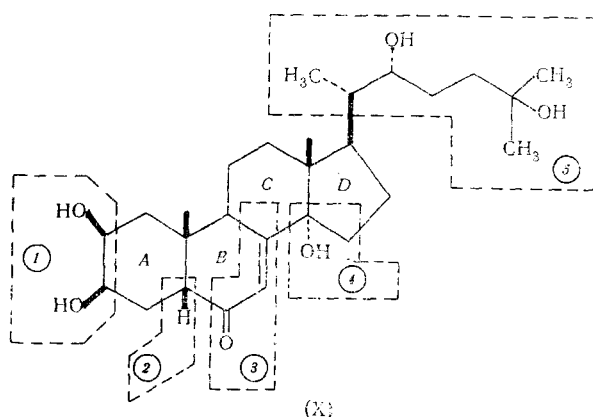
Названия и формулы известных в настоящее время экдизонов приведены в табл. 2. По числу атомов углерода в молекуле их можно разделить на четыре группы: 19С-, 27С-, 28С- и 29С-экдизонов. При этом фитозкдизоны обнаружены во всех четырех группах, а зооэкдизоны — только во второй группе (за единственным исключением каллинэкдизона *B*, имеющего, по-видимому, 28 атомов углерода). Для большинства экдизонов характерен одинаковый набор заместителей в стероидном скелете — 2 $\beta$ ,3 $\beta$ ,14 $\alpha$ -оксигруппы,  $\Delta^7$ -6-кетогруппировка, *цис*-*A/B*-сочленение. Боковая цепь (кроме рубростерона, у которого она отсутствует) всегда содержит оксигруппу при  $C_{22}$  и часто — при  $C_{20}$ ; в отдельных случаях кислородные заместители находятся при  $C_{24}$ ,  $C_{25}$ ,  $C_{26}$ ,  $C_{28}$  или  $C_{29}$ -атомах углерода боковой цепи. Таким образом, не только ЛМГ-активность, но и общность химического строения известных экдизонов оправдывает выделение их в особую группу природных соединений.

Отклонения от указанной выше типичной структуры сравнительно невелики. Полиподин *B*, понастерон *C* и сенгостерон имеют добавочную 5 $\beta$ -оксигруппу, а аюгастерон *C* — 11 $\alpha$ -оксигруппу. У понастерона *B* показана 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -конфигурация оксигрупп в кольце *A*, вместо характерной для остальных экдизонов 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -конфигурации, а шидастерон, по-видимому, имеет в молекуле 14 $\beta$ -, а не 14 $\alpha$ -оксигруппу. У хейлантонов *A* и *B* отсутствует  $\Delta^7$ -связь, а подэкдизон *B* имеет  $\Delta^{8(9)}$ , 14-диеновую систему, которая, возможно, образуется в процессе его выделения за счет отщепления 14 $\alpha$ -оксигруппы. В природных источниках обнаружено пока лишь два производных экдизонов по оксигруппе — витикостерон *E* (25-ацетат экдистерона) и понастерозид *A* (3 $\beta$ -глюкозид понастерона *A*).

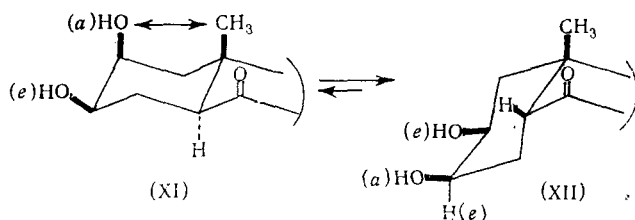
### III. СИНТЕЗ ЭКДИЗОНОВ

Осуществление синтеза экдизонов, следовавшее почти сразу же вслед за установлением их строения, свидетельствует о высоком уровне развития и больших успехах химии стероидов. В настоящее время несколькими группами исследователей разработаны четыре схемы частичного синтеза экдизонов (*X*). К сожалению, ни в одном случае авторы не приводят выходов по всем стадиям, что исключает возможность точного количественного сравнения эффективности этих схем.

В молекуле экдизонов (*X*) можно выделить пять основных элементов структуры, отличающих эту группу природных соединений от других стероидов. Это вицинальная 2 $\beta$ ,3 $\beta$ -диольная группировка в кольце *A* (1), 5 $\beta$ -атом водорода между кольцами *A* и *B* (2),  $\Delta^7$ -6-кетогруппировка в



кольце *B* (3),  $14\alpha$ -оксигруппа между кольцами *C* и *D* (4) и, наконец, боковая цепь в  $17\beta$ -положении кольца *D* (5). Введение этих элементов структуры осуществляется различными методами в зависимости от строения исходных соединений. Например,  $2\beta,3\beta$ -диольная группировка вводится в  $\Delta^2$ -соединения путем *цис*-гидроксирования двойной связи, а в  $3$ -кето- $5\alpha$ -стероиды — либо бромированием в  $2\alpha$ -положение с последующей заменой брома на  $2\beta$ -ацетоксигруппу (при помощи  $\text{AcOAg}$ ), либо же автоокислением в щелочной среде с последующим восстановлением образовавшегося  $2,3$ -дикетона  $\text{NaNH}_4$ <sup>153</sup>.  $\Delta^7$ -Связь, как правило, вводится при бромировании — дегидробромировании  $6$ -кетостероидов, однако  $\Delta^7$ - $6$ -кетогруппировка может быть образована и непосредственно при окислении  $\Delta^{5,7}$ -стероидов<sup>154, 155</sup>.  $14\alpha$ -Оксигруппа также вводится в молекулу по нескольким методам. Наиболее распространено аллильное окисление  $\Delta^7$ - $6$ -кетостероидов  $\text{SeO}_2$ <sup>156</sup>. Используется также путь через образование енолацетатов этих соединений с последующим окислением перкислотами<sup>157</sup>. Наконец, описано использование для этой цели микробиологического гидроксирования<sup>158</sup> и фотохимического окисления  $\Delta^{8(14)}$ - $6$ -кетостероидов<sup>159, 160</sup>. Обычным методом введения боковой цепи служит реакция стероидных  $20$ -кетонов или  $22$ -альдегидов с  $\text{Li}$ - или  $\text{Mg}$ -производными соответствующих ацетиленовых спиртов, содержащих все необходимые заместители. Особо следует остановиться на проблеме обеспечения  $5\beta$ -конфигурации, т. е. *цис*-сочленения колец *A* и *B*. У обычных  $6$ -кетостероидов  $5\alpha$ -изомер значительно устойчивее  $5\beta$ -изомера<sup>161</sup>. Однако у  $2\beta,3\beta$ -диокси- $6$ -кетостероидов, частным случаем которых являются экдизоны, мета-диаксиальное взаимодействие между  $2\beta$ -оксигруппой и  $\text{C}_{19}$ -метилом в молекуле  $5\alpha$ -изомера (XI) снижает его устойчивость по сравнению с  $5\beta$ -изомером (XII), где такое взаимодействие отсутствует. Поэтому в равновесной смеси преобладает  $5\beta$ -изомер (соотношение  $5\beta:5\alpha=2-4:1$  в зависимости от строения стероида), что и используется при синтезе экдизонов из  $5\alpha$ -стероидов.



Разработанные в настоящее время схемы синтеза экдизонов различаются не только по типам реакций, используемых для введения различных элементов структуры, но и по порядку их введения. Основное внимание при их рассмотрении следует уделить синтезам  $\alpha$ -экдизона, поскольку именно на них разрабатывались основные синтетические приемы. Синтезы экдистерона отличаются обычно лишь методикой введения боковой цепи, а синтезы метаболита активных экдизонов — рубростерона, — как правило, самостоятельного значения не имеют\*. Кроме того, богатым источником двух последних экдизонов являются растения, тогда как потребность в  $\alpha$ -экдизоне удовлетворяется в основном за счет синтеза.

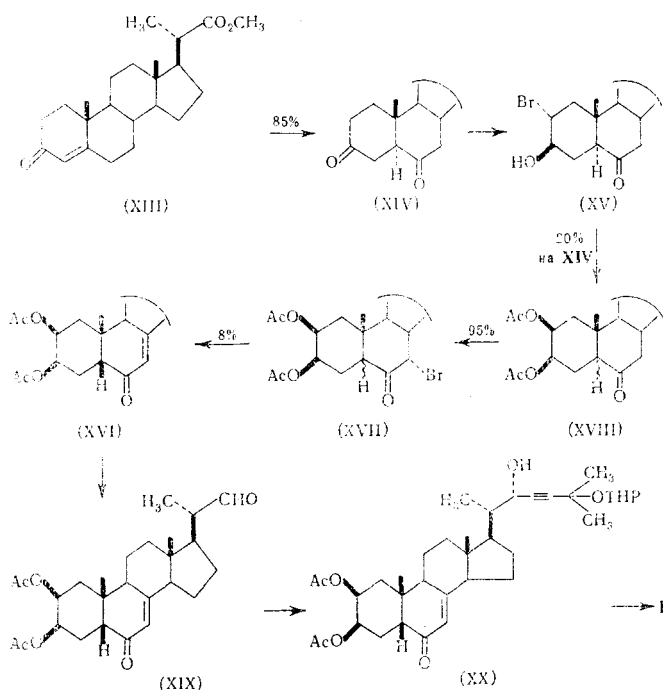
В 1966 г. группой швейцарских химиков был описан частичный синтез  $\alpha$ -экдизона (II) с введением элементов структуры (см. формулу X) по схеме  $1 \rightarrow 3 \rightarrow 2 \rightarrow 4 \rightarrow 5$ <sup>163–167</sup>. Исходным соединением в этом синтезе является метиловый эфир бис-норхоленовой кислоты (XIII), получаемый из эргостерина или стигмастерина. Образование этиленкетала, эпоксицирование  $\Delta^5$ -связи перуксусной кислотой в смесь 5 $\xi$ , 6 $\xi$ -окисей и изомеризация этой смеси при действии  $\text{HClO}_4$  привели к 3,6-дикетону (XIV). Бромирование и селективное восстановление 3-кетогруппы  $\text{LiAl}(\text{OC}_4\text{H}_9\text{-трет.})_3\text{H}$  дали 2 $\alpha$ -бром-3 $\beta$ -окисоединение (XV), ацелирование которого и замена брома на ацетоксигруппу привели к смеси эпимерных по  $\text{C}_5$  2 $\beta$ , 3 $\beta$ -диацетатов (XVIII). Введение  $\Delta^7$ -связи осуществлялось путем бромирования в кислых условиях; при этом первоначально образующаяся смесь 5- и 7-бромкетонов изомеризуется в 7 $\alpha$ -бромпроизводное (XVII). Отщепление от него  $\text{HBr}$  дает  $\Delta^7$ -6-кето-соединение, также представляющее собой смесь изомеров по  $\text{C}_5$ . Щелочная изомеризация по  $\text{C}_5$ -центру сопровождается в этом случае эпимеризацией также по центру  $\text{C}_{20}$  и сдвигом  $\Delta^7$ -связи в  $\Delta^{8(14)}$ -положение; поэтому для получения 5 $\beta$ -изомера (XVI) была использована реакция галолиза ( $\text{LiI}$  в кип. лутидине). 22-Карбометоксигруппа соединения (XVI) восстанавливалась в соответствующий альдегид (XIX) действием  $\text{LiAl}(\text{OC}_4\text{H}_9\text{-трет.})_3\text{H}$  на карбонилдимидазольное производное. Введение боковой цепи осуществлялось путем реакции Гриньяра с  $\text{MgBr}$ -производным ТНР-эфира\*\* 2-метил-3-бутил-2-ола. При этой реакции была получена смесь нужного 22 $R$ -изомера (XX) и соответствующего 22 $S$ -производного, которые разделялись хроматографией на  $\text{SiO}_2$  и обрабатывались отдельно. Каталитическое гидрирование тройной связи в боковой цепи, введение 14 $\alpha$ -оксигруппы действием  $\text{SeO}_2$  в диоксане и кислотный гидролиз защитных группировок (ацетат, ТНР-эфир) привели к  $\alpha$ -экдизону (II). Аналогичная обработка 22 $S$ -эпимера соединения (XX) позволила получить 22-изо- $\alpha$ -экдизон. По этой же схеме был осуществлен синтез рубростерона<sup>168</sup>.

Основной недостаток описанного пути синтеза — низкий выход на стадии изомеризации XVII  $\rightarrow$  XVI. Поэтому при синтезе экдистерона той же группой авторов стадия образования 5 $\beta$ -конфигурации была перенесена в конец синтеза и совмещена со щелочным гидролизом защитных группировок.

Синтез экдистерона (VI) был проведен по следующей схеме<sup>169</sup>. Полученный из прогестерона (XXI) в четыре стадии 3,6-дикетон (XXII), аналогично синтезу  $\alpha$ -экдизона (переход XIV  $\rightarrow$  XV  $\rightarrow$  XVIII  $\rightarrow$  XVII  $\rightarrow$  XVI), был в 7 стадий превращен в полупродукт (XXIII), содержащий 2 $\beta$ , 3 $\beta$ -диольную и  $\Delta^7$ -6-кетогруппировки. Боковая цепь вводилась в это соединение реакцией с  $\text{MgBr}$ -производным ТНР-эфира 2-метил-4-пентин-2-ола.

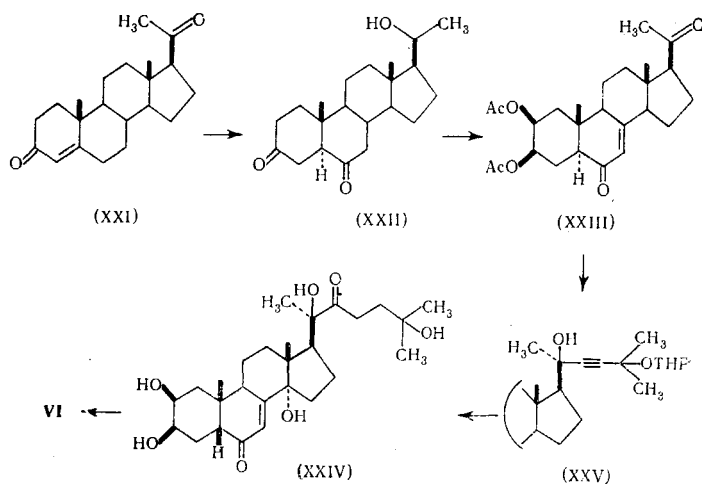
\* Недавно был разработан оригинальный синтез рубростерона через *i*-стеронды<sup>162</sup>, не распространенный, однако, на активные экдизоны.

\*\* ТНР — тетрагидропиранил,  $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ .

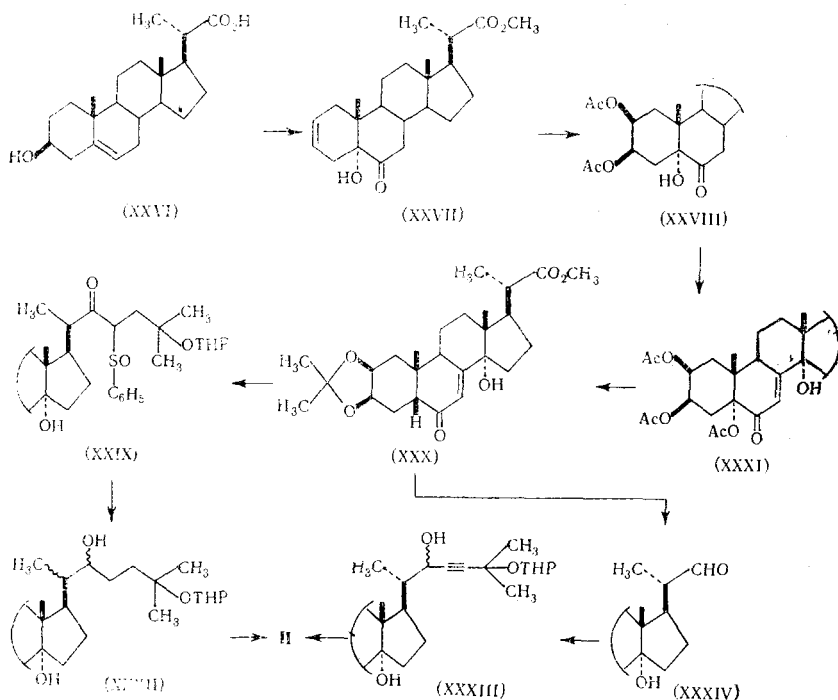


При этом была получена смесь 20R-(XXV) и 20S-изомеров в соотношении 4:1. Кислородный заместитель при C<sub>22</sub> вводился путем каталитической гидратации тройной связи в боковой цепи [Hg(OAc)<sub>2</sub>]. Последующее введение 14α-оксигруппы окислением SeO<sub>2</sub> и щелочной гидролиз защитных группировок, сопровождавшийся инверсией по C<sub>5</sub>, привели к соединению (XXIV), отличающемуся от экидистерона (VI) только наличием кетогруппы при C<sub>22</sub>. Восстановление этой кетогруппы LiAl(OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>-трет.)<sub>3</sub>N привело к смеси природного экидистерона (VI) и его 22-изомера, разделявшихся хроматографически. Непосредственное каталитическое гидрирование соединения (XXV) с последующей обработкой по описанной выше схеме позволили получить 22-дезоксиекидистерон, использовавшийся при изучении биосинтеза экидистерона<sup>170, 171</sup>.

Иной путь синтеза α-экидизона и экидистерона — по схеме 1→3→4→2→



→5 — был предложен в 1966 г. группой химиков из США<sup>172–175</sup>. Синтез исходит из производного биснорхоленовой кислоты (XXVI), которое путем ацетилирования и обработки  $\text{CH}_2\text{N}_2$  было превращено в 3-ацетат метилового эфира. Гидроксילирование последнего по  $\Delta^5$ -связи, гидролиз 3-ацетоксигруппы, окисление по  $\text{C}_6$  N-бромсукцинимидом, тозилрование и отщепление  $\text{TsOH}$  при действии  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  привели к соединению (XXVII) с общим выходом до 50% на исходную кислоту (XXVI). *Цис*-гидроксילирование  $\Delta^2$ -связи  $\text{AcOAg}$  и  $\text{I}_2$  в  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и последующее ацетилирование дали соединение (XXVIII), введение в которое  $\Delta^7$ -связи было осуществлено путем бромирования в кислой среде и последующего отщепления  $\text{HBr}$  действием  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ . Катализируемое кислотами ацетилирование третичной 5 $\alpha$ -оксигруппы и введение 14 $\alpha$ -оксигруппы путем аллильного окисления  $\text{SeO}_2$  привели к соединению (XXXI), содержащему уже три фрагмента структуры  $\alpha$ -экдизона. Введение следующего фрагмента — 5 $\beta$ -атома водорода — проводили в четыре стадии. 5 $\alpha$ -Ацетоксигруппа была удалена восстановлением  $\text{CrCl}_2$ ; далее проводили щелочной гидролиз 2,3-диацетата, диольная группа защищалась путем образования ацетонида и, наконец, изомеризация по  $\text{C}_5$  нагреванием с водно-метанольным раствором  $\text{K}_2\text{CO}_3$  привела к смеси 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -изомеров в соотношении 1:3. Хроматографированием на  $\text{SiO}_2$  из этой смеси был выделен чистый 5 $\beta$ -изомер (XXX).



Введение характерной для  $\alpha$ -экдизона боковой цепи в соединение (XXX) осуществляли двумя методами. Согласно первоначальному варианту<sup>173</sup>, 6-кетогруппа восстанавливалась  $\text{LiAl}(\text{OC}_4\text{H}_9\text{-трет.})_3\text{H}$  в смеси 6 $\alpha$ - и 6 $\beta$ -оксипроизводных; алкилирование этой смеси по  $\text{C}_{22}$  Li-солью ТНР-эфира 2-метил-4-сульфоксифенилбутанола-2, согласно<sup>176</sup>, привело к соединению (XXIX). Гидрогенолиз сульфоксифенильной группы этого соединения амальгамой  $\text{Al}$  и восстановление 22-кетогруппы  $\text{LiAlH}_4$  (одновременно восстанавливается и 6-кетогруппа) позволили получить 22-

оксипроизводное (XXXII), представляющее собой смесь эпимеров по  $C_{20}$  и  $C_{22}$ . Ресинтез 6-кетогруппы окислением этой смеси  $MnO_2$  (затрагивается только аллильная 6ξ-оксигруппа) и гидролиз защитных группировок разб.  $HCl$  привели к смеси соответствующих изомеров α-экдизона, из которой природный гормон (II) был выделен путем хроматографирования на  $SiO_2$  с выходом 12% на XXX.

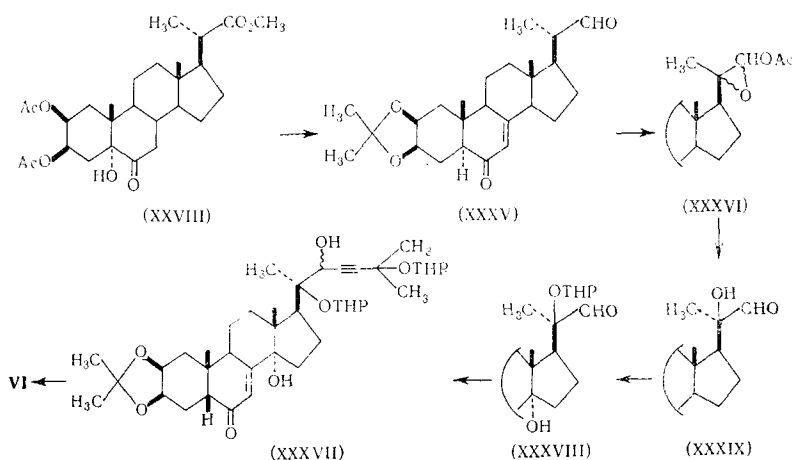
Недостаточная стереоспецифичность этого синтеза заставила разработать его модификацию, при которой введение боковой цепи в соединение (XXX) не сопровождается изомеризацией по  $C_{20}$ -центру<sup>111</sup>. Метилэфир (XXX) был превращен в альдегид (XXXIV) довольно сложным путем. Восстановление 6-кетогруппы  $LiAl(OC_4H_9\text{-}трет.)_3H$ , восстановление 22-карбоксиметильной группы  $LiAlH_4$  и ресинтез 6-кетона путем окисления  $MnO_2$  позволили получить из XXX соответствующее 22-оксипроизводное. Окисление его в альдегид (XXXIV) проводили действием диклогексилкарбодимида в диметилсульфоксиде в присутствии  $CF_3COOH$  в качестве катализатора<sup>177</sup>. Реакция альдегида (XXXIV) с  $Li$ -производным ТНР-эфира 2-метил-3-бутин-2-ола привела к смеси эпимерных по  $C_{22}$  22-оксисоединений (XXXIII). Разделение этой смеси путем препаративной тонкослойной хроматографии на  $SiO_2$ , каталитическое гидрирование тройной связи и гидролиз защитных группировок позволили получить α-экдизон (II) и 22-изо-α-экдизон.

По аналогичной схеме был осуществлен также синтез экдистерона (VI)<sup>178, 179</sup>. Исходным в этом синтезе является ранее описанное соединение (XXVIII), которое в 8 стадий превращалось в 22-альдегид (XXXV) (аналогично превращению  $XXVIII \rightarrow XXXI \rightarrow XXX \rightarrow XXXIV$  в синтезе α-экдизона по методу той же группы авторов). Енолацетилирование альдегида (XXXV) и окисление образовавшегося енолацетата *m*-хлорпербензойной кислотой привели к смеси изомеров 20ξ, 22ξ-окиси (XXXVI). Гидролиз этой смеси  $KHCO_3$  в водном метаноле позволил получить 20R-окиси-22-альдегид (XXXIX) и его 20S-изомер в соотношении 5:3; изомеры удалось разделить хроматографией на  $SiO_2$ . Защита 20-оксигруппы ТНР-эфиром и введение 14α-оксигруппы окислением  $SeO_2$  привели к соединению (XXXVIII), непосредственно использованному для введения боковой цепи. Реакция с  $MgCl$ -производным ТНР-эфира 2-метил-3-бутин-2-ола и изомеризация по  $C_5$  ( $K_2CO_3-H_2O-CH_3OH$ ) привели к соединению (XXXVII) (в равновесной смеси 5α:5β=1:3). Наконец, каталитическое гидрирование тройной связи в боковой цепи (5%  $Pd-C$ )<sup>\*</sup> и гидролиз защитных группировок разб.  $HCl$  дали экдистерон (VI). Достоинством рассмотренной схемы синтеза экдизоном следует считать использование удобного метода введения 2β,3β-диольной группировки путем *цис*-гидроксирования  $\Delta^2$ -связи; к числу недостатков следует прежде всего отнести неудачный выбор биснорхолановых кислот в качестве исходных продуктов (учитывая трудоемкость избранного авторами метода превращения их в 22-альдегиды).

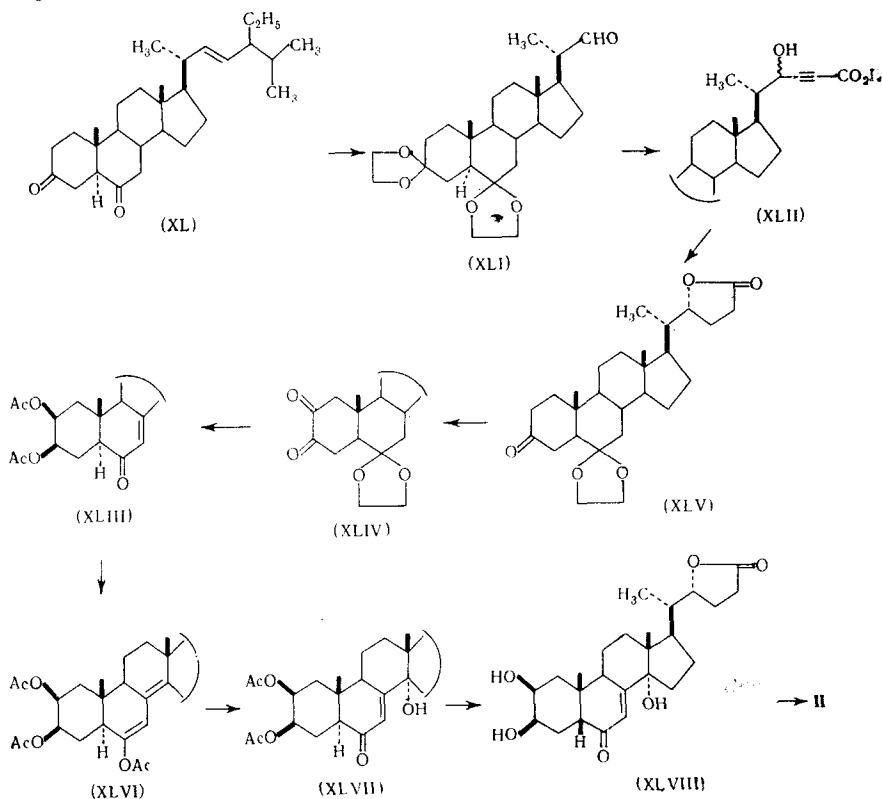
Третий способ синтеза экдизонов по схеме  $5a \rightarrow 1 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 2 \rightarrow 5b$  (боковая цепь строилась в два этапа) опубликован в 1967—1968 гг. группой японских химиков. Для синтеза α-экдизона<sup>181</sup> исходным продуктом служил полученный из стигмастерина 3,6-дикетон (XL), который путем катализации, озонлиза и восстановления озонида  $Zn$ -пылью в  $AcOH$  был превращен в дикеталь 22-альдегида (XLI). Частичное построение боковой цепи проводили посредством этинилирования с  $BrMgC \equiv CH$  и последующей реакции  $MgBr$ -производного образовавшегося этинилкарбинола с  $CO_2$ . Каталитическое гидрирование и кислотный гидролиз ацети-

\* При гидрировании протекает также гидрогенолиз 25-оксигруппы и в качестве побочного продукта образуется 25-дезоксипроизводное экдистерона (понастерон А)<sup>180</sup>.



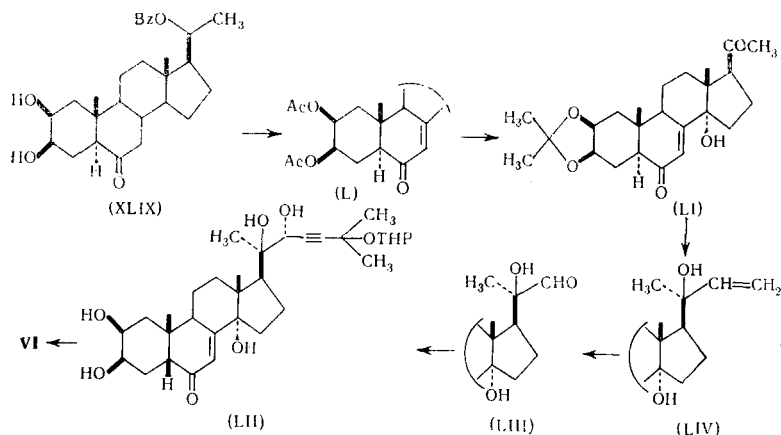


леновой оксикислоты (XLII) привели к смеси эимерных по  $C_{22}$  3,6-дикетоллактонов, в которой преобладал нужный 22*R*-изомер. Селективное восстановление 3-кетогруппы  $NaBH_4$ , катализация 6-кетогруппы и окисление 3-оксигруппы в 3-кетон комплексом  $CrO_3$  с пиридином привели к необходимому для дальнейшего синтеза 6-монокеталю (XLV). Автоокисление этого соединения в присутствии *трет.*- $C_4H_9OK$  дало маслообразную смесь обеих возможных енольных форм 2,3-дикетона (XLIV). Восстановление этой смеси  $NaBH_4$  и последующее хроматографическое разделение позволили выделить 2β,3β-диол, который превращался в соответствующий диацетат.



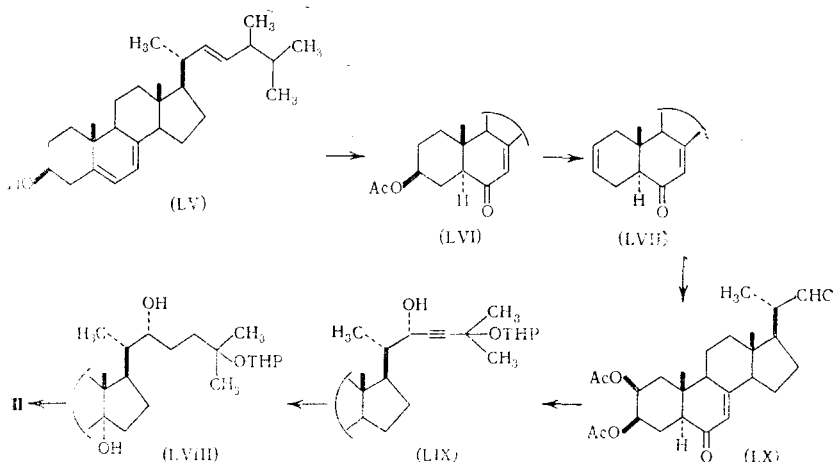
Бромирование по  $C_7$  с последующим дегидробромированием при действии  $Li_2CO_3$  дали  $\Delta^7$ -6-кетостероид (XLIII).  $14\alpha$ -Оксигруппу вводили в него путем превращения в енолацетат (XLVI) ( $Ac_2O$  и  $HClO_4$ ) и окисления последнего моноперфталевой кислотой. Образовавшийся продукт (XLVII) при нагревании в мягких щелочных условиях ( $K_2CO_3-H_2O-CH_3OH$ ) претерпевал гидролиз ацетатных групп и инверсию по  $C_5$  с образованием соединения (XLVIII). Для превращения в  $\alpha$ -экдизон (II) это соединение требовало лишь дотройки боковой цепи, которая была осуществлена проведением реакции Гриньяра по лактонной группировке с большим избытком  $CH_3MgBr$ . По аналогичной схеме из изомерного соединению (XLV) 22S-лактона был осуществлен синтез 22-изо- $\alpha$ -экдизона<sup>182</sup>. Описанная в этих работах схема синтеза ядра экдизонов нашла применение также в синтезе рубростерона<sup>183</sup>.

Синтез экдистерона (VI), проведенный той же группой авторов<sup>184</sup>, исходит из препненолона, который в 9 стадий был превращен в соединение (XLIX) (введение  $2\beta,3\beta$ -диольной группировки осуществлялось через 3,6-дикетон, аналогично синтезу  $\alpha$ -экдизона<sup>35</sup>). Ацелирование, бромирование и дегидробромирование позволили получить из (XLIX)  $\Delta^7$ -6-кетостероид (V), введение в который  $14\alpha$ -оксигруппы осуществлялось посредством окисления енолацетата моноперфталевой кислотой. Щелочная изомеризация по  $C_5$ , защита диольной группировки в кольцо А ацетонидом и окисление по  $C_{20}$  комплексом  $CrO_3$  с пиридином привели к 20-кетону (LI), имеющему все структурные элементы экдистерона, кроме боковой цепи. Построение ее было осуществлено в пять стадий. Реакция Нормана и последующий озонлиз полученного винилкарбинола (LIV) привели к альдегиду (LIII), который вводился в реакцию Гриньяра с  $MgBr$ -производным ТНР-эфира 2-метил-3-бутин-2-ола, образуя соединение (LII). Гидрирование тройной связи, гидролиз защитных группировок и хроматографическое разделение образовавшихся  $C_{22}$ -изомеров позволили получить экдистерон (VI), идентичный природному гормону. Описанная выше третья схема синтеза экдизонов исходит непосредственно из 22-альдегидов, что облегчает введение боковой цепи. Основным недостатком этой схемы является многостадийность введения 2,3-диольной группировки и боковой цепи.



От большинства недостатков рассмотренных ранее схем синтеза экдизонов свободен разработанный швейцарскими химиками синтез  $\alpha$ -экдизона (II) из эргостерина (LV) с введением элементов структуры по схеме  $3 \rightarrow 1 \rightarrow 5 \rightarrow 4 \rightarrow 2$ <sup>154, 155</sup>. Окисление ацетата эргостерина  $CrO_3$  дает  $5\alpha$ -окси-6-кетопроизводное, которое при восстановлении  $Zn$ -пылью в

АсОН превращается в соединение (LVI) со сформированной  $\Delta^7$ -6-кето-структурой<sup>185</sup>. Дальнейший синтез проводили по нескольким вариантам, из которых успешным оказался только один. Двухстадийная замена  $3\beta$ -ацетоксигруппы в соединении (LVI) на  $3\beta$ -мезилоксигруппу с последующим расщеплением мезилата  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  привела к  $\Delta^2$ -стероиду (LVII). *Цис*-гидроксилирование  $\Delta^2$ -связи ( $\text{AcOAg}$ ,  $\text{I}_2$ ), защита образовавшейся  $2\beta$ ,  $3\beta$ -диольной группировки путем образования диацетата и озоноллиз в контролируемых условиях стереоспецифически (без инверсии по  $\text{C}_{20}$ ) привели к 22-альдегиду (LX). Действие на этот альдегид реактива Гриньяра, полученного из ТНР-производного 2-метил-3-бутин-2-ола, привело к смеси изомерных 22 $\xi$ -оксипроизводных, в которой преобладал нужный 22 $R$ -компонент (LIX); смесь разделялась хроматографированием на  $\text{SiO}_2$ . Каталитическое восстановление тройной связи в положении  $\text{C}_{23}$ — $\text{C}_{24}$ \* и последующее введение  $14\alpha$ -оксигруппы при действии  $\text{SeO}_2$  позволили получить соединение (LVIII). Изомеризация по  $\text{C}_5$  и гидролиз ацетоксигрупп в мягких щелочных условиях ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ — $\text{H}_2\text{O}$ — $\text{CH}_3\text{OH}$ ) дали соответствующий  $2\beta$ ,  $3\beta$ -диол с *цис*-сочленением колец *A* и *B*, а гидролиз ТНР-группы разб.  $\text{HCl}$  привел к  $\alpha$ -экдизону (II). Рассмотренная схема представляет собой наиболее простой путь синтеза экдизонов; переход от эргостерина (LV) к  $\alpha$ -экдизону (II) требует по этой схеме 14 стадий. Выход соединения (LVIII) составляет 0,063% на эргостерин<sup>155</sup> (выходы на двух последних стадиях не указаны).



В других вариантах этой схемы синтеза  $\alpha$ -экдизона изменялся порядок введения основных структурных элементов молекулы<sup>155</sup>. Например, изомеризацию по  $\text{C}_5$  пытались осуществить уже на стадии  $2\beta$ ,  $3\beta$ -диола, полученного при гидроксилировании  $\Delta^2$ -стероида (LVII); при этом, однако, протекала также изомеризация по  $\text{C}_{14}$  в *цис*-*C/D*-производное. Очевидно, что до изомеризации по  $\text{C}_5$  необходимо защитить положение  $\text{C}_{14}$  путем введения в молекулу  $14\alpha$ -оксигруппы. В то же время введение этой оксигруппы до построения боковой цепи нежелательным образом изменило стереохимию реакции Гриньяра:  $14\alpha$ -оксианалог альдегида (LX)

\* Применение в гидрировании (LIX) (и аналогичных полупродуктов с ацетиленовой связью в боковой цепи, получаемых по другим схемам) трития вместо водорода приводит к  $\alpha$ -экдизону и образующемуся в качестве побочного продукта его 25-дезоксипроизводному, меченым тритием по  $\text{C}_{23}$  и  $\text{C}_{24}$ ; эти соединения нашли применение в биологических исследованиях<sup>49, 180</sup>.

при этой реакции образовывал только 22S-изомер, который аналогично описанному выше синтезу в две стадии был превращен в 22-изо- $\alpha$ -экдизон. Таким образом, в данном случае необходимо сначала ввести в молекулу боковую цепь, затем 14 $\alpha$ -оксигруппу и лишь в последнюю очередь проводить изомеризацию по C<sub>5</sub> (т. е. вводить фрагменты структуры по схеме 5→4→2). Это указывает на большое значение правильного выбора последовательности стадий синтеза.

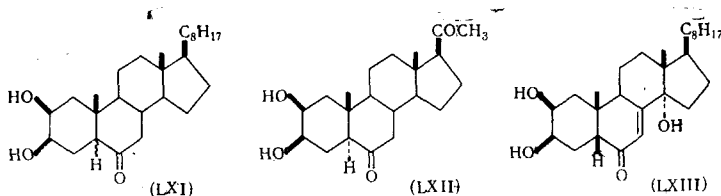
#### IV. АНАЛОГИ ЭКДИЗОНОВ

Изучение аналогов экдизонов имеет большое практическое значение, поскольку, действуя как инсектициды или хемотростероиды, эти соединения дают возможность контролировать численность вредных насекомых. Прежде всего необходимо рассмотреть влияние строения экдизонов на их ЛМГ-активность, что позволит выявить относительное значение различных структурных элементов молекулы для наличия у нее биологической активности.

В настоящее время изучена преимущественно роль оксигрупп в стероидном скелете и боковой цепи экдизонов. Значение оксигрупп в кольце A молекулы экдизонов можно оценить по следующим фактам: в то время как имеющий 3 $\beta$ -оксигруппу 2-дезоксизэкдистерон равен по активности экдистерону<sup>124</sup>, его 3 $\alpha$ -эпимер в три раза менее активен<sup>186</sup>. Таким образом, оксигруппа при C<sub>2</sub> не имеет значения для ЛМГ-активности, тогда как наличие оксигруппы при C<sub>3</sub> и ее экваториальная конфигурация играют существенную роль. Еще более велико значение 14 $\alpha$ -оксигруппы, удаление которой снижает активность в 15 раз по сравнению с  $\alpha$ -экдизоном<sup>187</sup>. Введение в молекулу добавочной 5 $\beta$ -оксигруппы (полиподин В) значительно увеличивает ЛМГ-активность<sup>128</sup>.

Наличие в молекуле стероида длинной боковой цепи при C<sub>17</sub> необходимо для ЛМГ-активности, поскольку рубростерон и его аналог с ацетильной боковой цепью (VIII) этой активности не имеют<sup>112, 120</sup>. Полное отсутствие оксигруппы в боковой цепи также резко снижает активность (в 50 раз по сравнению с  $\alpha$ -экдизоном<sup>187</sup>). Удаление или изомеризация 22R-оксигруппы приводят к резкому снижению или полному исчезновению ЛМГ-активности<sup>111, 155, 170</sup>; те же последствия имеет введение добавочной 26-оксигруппы<sup>126</sup>. С другой стороны, добавочная 24-оксигруппа или  $\Delta^{24}$ -связь существенно не влияют на активность, а 20R-оксигруппа несколько ее повышает<sup>134, 135</sup>. Наличие у 29C-экдизонов этильной группы при C<sub>24</sub> не сказывается на активности<sup>139, 149</sup>; также не снижается активность при наличии в боковой цепи лактонных группировок (капитастерон, циастерон)<sup>113, 148</sup>. В то же время окисная группировка в боковой цепи (стахистерон D) практически лишает соединения ЛМГ-активности<sup>135</sup>.

Многие синтетические аналоги экдизонов могут ингибировать линьку и метаморфоз при развитии насекомых (т. е. действовать как антагонисты экдизонов), а также оказывать общий токсический эффект на взрослые формы. На примере клопа *Pyrrocoris apterus*<sup>188-190</sup> и некоторых других насекомых<sup>74</sup> было изучено токсическое действие аналогов экдизонов — производных андростана, прегнана и холестерина. Наиболее активными при этом оказались соединения (LXI) — (LXIII).



Наиболее токсичные для насекомых соединения имеют низкую ЛМГ-активность и наоборот. Для токсичности оказалось несущественным наличие оксигруппы при  $C_2$  и конфигурация атома водорода при  $C_5$ . Токсичность не только снижалась при введении  $\Delta^7$ -связи и полностью исчезала при ацетилировании 3-оксигруппы или восстановлении 6-кетогруппы. В то же время четкой связи между токсичностью и строением стероида установить не удалось: по-видимому, в данном случае имеет место суперпозиция различных токсических эффектов, по-разному зависящих от строения. Непосредственной причиной смерти личинок *P. apterus* оказалось нарушение целостности клеточных мембран вследствие изменения поверхностного натяжения гемолимфы, вызванного введением стероида<sup>189</sup>. Следует отметить, что различные виды насекомых по-разному восприимчивы к стероидным инсектицидам<sup>67, 74</sup>. Это требует проведения в каждом случае широкой программы испытаний и вместе с тем открывает возможность подбора соединений, селективно угнетающих данный вид насекомых.

Значительный интерес представляет также обнаружение у многих аналогов экдизонов стерилизующего действия на самок комнатной мухи и других двукрылых<sup>74, 191, 192</sup>. Строгих корреляций между структурой и активностью и в этом случае обнаружить не удалось, но для высокой стерилизующей активности, как и для токсичности, по-видимому, необходимо наличие в молекуле стероида 6-кетогруппы. Синтетические аналоги экдизонов представляют собой новый класс безопасных для теплокровных и специфичных хемотрестерилантов насекомых<sup>193</sup>.

Таким образом, синтез аналогов экдизонов открывает путь к принципиально новым инсектицидам гормонального действия. Для этих соединений, помимо высокой активности, можно ожидать селективности действия по отношению к избранному виду насекомых и невозможность адаптации вредных насекомых к этим инсектицидам.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. P. Karlson, Gen. and Compar. Endocrinol., Suppl. 1, 1 (1962).
2. P. Karlson, Angew. Chem., **75**, 257 (1963).
3. P. Karlson, C. E. Sekeris, Recent Progr. Hormone Res., **22**, 473 (1966).
4. P. Karlson, Naturwiss., **53**, 445 (1966).
5. P. Karlson, Pure Appl. Chem., **14**, 75 (1967).
6. V. J. A. Novak, Insect Hormones, Methuen, London, 1966.
7. C. E. Berkoff, Quart. Revs., **23**, 372 (1969).
8. T. Okauti, Botyu Kagaku, **34**, 140 (1969).
9. K. Nakanishi, M. Koreeda, Yuki Gosei Kagaku Kyokai shi, **27**, 1046 (1969).
10. M. D. Stamm, Anal. real. soc. espan. fis. quim., **55B**, 171 (1959).
11. J. N. Kaplanis, M. J. Thompson, R. T. Yamamoto, W. E. Robbins, S. J. Loulendes, Steroids, **8**, 605 (1966).
12. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, J. A. Thompson, G. J. Neufeld, R. J. Hackney, J. Insect Physiol., **15**, 1225 (1969).
13. M. D. Stamm, Rev. Espan. Fisiol., **20**, 23 (1964); C. A., **61**, 12289h (1964).
14. P. Karlson, Ann. Sci. natur., Zool. Biol. animale (11) **18**, 125 (1956); C., **1957**, 5615.
15. D. H. S. Horn, S. Fabbri, F. Hampshire, M. E. Lowe, Biochem. J., **109**, 399 (1968).
16. A. Faux, D. H. S. Horn, E. G. Middleton, H. M. Fales, M. E. Lowe, Chem. Comm. **1969**, 175.
17. A. Butenandt, P. Carlson, Naturforsch., **9b**, 389 (1954).
18. H. Hoffmeister, Angew. Chem., **78**, 269 (1966).
19. H. Hoffmeister, Naturforsch., **21b**, 335 (1966).
20. W. J. Burdette, Science, **135**, 432 (1962).
21. A. Krishnakumaran, H. A. Schneiderman, Nature, **220**, 601 (1968).
22. A. Krishnakumaran, H. A. Schneiderman, Gen. Compar. Endocrinol., **12**, 515 (1969).
23. P. Karlson, Vitamines and Hormones, **14**, 227 (1956).

24. J. N. Kaplanis, L. A. Tabor, M. J. Thompson, W. E. Robbins, T. J. Shortino, *Steroids*, **8**, 625 (1966).
25. D. Adelung, P. Karlson, *J. Insect. Physiol.*, **15**, 130 (1969).
26. Y. Sato, M. Sakai, S. Fujioka, *Appl. Ent. Zool.*, **3**, 49 (1968).
27. P. Carlson, E. Schaaya, *J. Insect Physiol.*, **10**, 797 (1964).
28. C. M. Williams, *Biol. Bull.*, **134**, 344 (1968).
29. T. Ohtaki, R. D. Milkman, C. M. Williams, *Proc. Nat. Acad. Sci. US*, **58**, 981 (1967).
30. M. Kobayashi, K. Nakanishi, M. Koreeda, *Steroids*, **9**, 529 (1967).
31. M. Kobayashi, S. Kimura, M. Yamasaki, *Appl. Entomol. Zool.*, **2**, 79 (1967).
32. M. Kobayashi, S. Kimura, *J. Insect Physiol.*, **13**, 545 (1967).
33. U. Clever, P. Karlson, *Exptl. Cell. Res.*, **20**, 623 (1960).
34. C. E. Sekeris, P. Karlson, *Arch. biochem. biophys.*, **105**, 483 (1964).
35. M. Kobayashi, H. Akai, *Appl. Entomol. Zool.*, **2**, 223 (1967).
36. A. Krishnakumaran, H. Oberlander, H. A. Schneiderman, *Nature*, **205**, 1131 (1965).
37. G. R. Wyatt, B. Linzen, *Biochim. biophys. acta*, **103**, 588 (1965).
38. N. N. B. Gopalan, C. M. S. Dass, *Indian J. Exp. Biol.*, **7**, 29 (1969); *C. A.*, **70**, 85314 (1969).
39. P. Karlson, *Perspect. Biol. Med.*, **6**, 203 (1963).
40. J. Bonner, P. Tso, *The Nucleohistones*, Holden Day Inc., San Francisco, 1964.
41. P. Karlson, *Mechanisms of Hormone Action*, Academic Press, N. Y., 1965.
42. H. Kroeger, *Mem. Soc. Endocrinol.*, **15**, 55 (1967).
43. P. Karlson, *Там же*, **15**, 67, 74 (1967).
44. H. Kroeger, M. Lezzi, *Ann. Rev. Entomol.*, **11**, 1 (1966).
45. W. Etkin, L. J. Gilbert, *Metamorphosis*, Appleton — Century — Crofts, N. Y., 1968.
46. P. Karlson, H. Hoffmeister, *Ztschr. Physiol. Chem.*, **331**, 298 (1963).
47. W. E. Robbins, M. J. Thompson, J. N. Kaplanis, T. J. Shortino, *Steroids*, **4**, 635 (1964).
48. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, *Chem. Comm.*, **1970**, 173.
49. J. A. Thomson, J. B. Siddall, M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, *Там же*, **1969**, 669.
50. D. S. King, J. B. Siddall, *Nature*, **221**, 955 (1969).
51. T. Ohtaki, R. D. Milkman, C. M. Williams, *Biol. Bull.*, **135**, 322 (1968).
52. P. Karlson, C. Bode, *J. Insect Physiol.*, **15**, 111 (1969).
53. E. Schaaya, *Naturforsch.*, **24b**, 718 (1969).
54. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, J. A. Thomson, J. B. Siddall, W. Haefliger, *Chem. Comm.*, **1969**, 1134.
55. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, *Там же*, **1966**, 905.
56. T. Takemoto, S. Ogawa, N. Nishimoto, S. Arihara, K. Bue, *J. Pharm. Soc. Japan*, **87**, 1414 (1967).
57. J. Jizba, V. Herout, F. Šorm, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 1689.
58. H. Rimpler, G. Schulz, *Там же*, **1967**, 2033.
59. T. Takemoto, S. Ogawa, N. Nishimoto, H. Hirayama, T. Taniguchi, *J. Pharm. Soc. Japan*, **87**, 748 (1967).
60. T. Takemoto, S. Ogawa, N. Nishimoto, H. Hoffmeister, *Naturforsch.*, **22b**, 681 (1967).
61. G. B. Staal, *Proc. Nederl. Akad. Wetenschappen*, **70C**, 409 (1967).
62. G. Heinrich, H. Hoffmeister, *Experientia*, **23**, 995 (1967).
63. T. Takemoto, Y. Hikino, T. Arai, M. Kawahara, C. Konno, S. Arihara, H. Hikino, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 1815 (1967).
64. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, *Austral. J. Chem.*, **22**, 1045 (1969).
65. S. Imai, T. Toyosato, M. Sakai, Y. Sato, S. Fujioka, E. Murata, M. Goto, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 340 (1969).
66. S. Imai, T. Toyosato, M. Sakai, Y. Sato, S. Fujioka, E. Murata, M. Goto, *Там же*, **17**, 335 (1969).
67. T. Matsuoka, S. Imai, M. Sakai, M. Kamada, *Ann. Rept. Takeda Res. Lab.*, **28**, 221 (1969).
68. K. Nakanishi, M. Koreeda, T. Kurokawa, *Steroids*, **10**, 557 (1967).
69. T. Takemoto, S. Ogawa, N. Nishimoto, H. Hirayama, S. Taniguchi, *J. Pharm. Soc. Japan*, **88**, 1293 (1968).
70. M. Hori, *Steroids*, **14**, 33 (1969).
71. Я. К. Яцук, Г. М. Сегаль, *Химия прир. соед.*, **1970**, 281.
72. J. N. Kaplanis, M. J. Thompson, W. E. Robbins, B. M. Bryce, *Science*, **157**, 1436 (1967).
73. D. B. Carlisle, P. E. Ellis, *Там же*, **159**, 1472 (1968).

74. W. E. Robbins, J. N. Kaplanis, M. J. Thompson, T. J. Shortino, C. F. Cohen, S. C. Joyner, Там же, **161**, 1158 (1968).
75. H. H. Sauer, R. D. Bennett, E. Heftmann, *Phytochemistry*, **7**, 2027 (1968).
76. E. Heftmann, H. H. Sauer, R. D. Bennett, *Naturwiss.*, **55**, 37 (1968).
77. H. Hikino, T. Kohama, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 415 (1969).
78. N. Y. de Souza, E. L. Ghisalberti, H. H. Rees, T. W. Goodwin, *Biochem. J.*, **114**, 895 (1969).
79. R. A. Yoly, C. M. Svahn, R. D. Bennett, E. Heftmann, *Phytochemistry*, **8**, 1917 (1969).
80. D. B. Carlisle, D. Y. Osborne, P. E. Ellis, J. E. Moorhouse, *Nature*, **200**, 1230 (1963).
81. L. R. Cleveland, A. W. Burke, P. Karlson, *J. Protozool.*, **7**, 229 (1960).
82. W. J. Burdette, R. L. Coda, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **112**, 216 (1963).
83. T. Takemoto, Y. Hikino, T. Arai, C. Konno, S. Nabetani, H. Hikino, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 759 (1968).
84. T. Otaka, M. Uchiyama, S. Okui, T. Takemoto, H. Hikino, S. Ogawa, N. Nishimoto, Там же, **16**, 2426 (1968).
85. S. Okui, T. Otaka, M. Uchiyama, T. Takemoto, H. Hikino, S. Ogawa, N. Nishimoto, Там же, **16**, 384 (1968).
86. T. Otaka, S. Okui, M. Uchiyama, Там же, **17**, 75 (1969).
87. T. Otaka, M. Uchiyama, T. Takemoto, H. Hikino, Там же, **17**, 1352 (1969).
88. H. Hikino, S. Nabetani, K. Nomoto, T. Arai, T. Takemoto, T. Otaka, M. Uchiyama, *J. Pharm. Soc. Japan*, **89**, 235 (1969).
89. W. J. Burdette, R. C. Richards, *Nature*, **189**, 666 (1961).
90. W. J. Burdette, *Acta Unio Intern. Contra Cancrum*, **20**, 1531 (1964).
91. J. Hirono, I. Sasaoka, M. Shimizu, *Gann*, **60**, 341 (1969); *C. A.*, **71**, 46344 (1969).
92. P. J. Lupien, G. M. Hinze, K. D. Chaudhary, *Arch. Int. Physiol. Biochim.*, **77**, 206 (1969).
93. W. J. Burdette, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **110**, 730 (1962).
94. P. Karlson, H. Hoffmeister, W. Hoppe, R. Huber, *Lieb. Ann.*, **662**, 1 (1963).
95. P. Karlson, H. Hummel, P. Hocks, G. Spiteller, *Chem. Ber.*, **98**, 2394 (1965).
96. H. Hoffmeister, C. Kufer, H. H. Keller, H. Schairer, P. Karlson, Там же, **98**, 2361 (1965).
97. H. Hoffmeister, C. Rufer, Там же, **98**, 2376 (1965).
98. C. Rufer, H. Hoffmeister, H. Schairer, M. Traut, Там же, **98**, 2383 (1965).
99. W. Hoppe, R. Huber, Там же, **98**, 2353 (1965).
100. R. Huber, W. Hoppe, Там же, **98**, 2403 (1965).
101. P. Hocks, G. Schulz, P. Karlson, *Naturwiss.*, **54**, 44 (1967).
102. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, P. Hocks, G. Schulz, H. Hoffmeister, Там же, **44**, 471 (1967).
103. H. Hoffmeister, H. F. Grützmaker, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 4017.
104. H. Hoffmeister, H. F. Grützmaker, K. Dünnebeil, *Naturforsch.*, **22b**, 66 (1967).
105. M. Koreeda, K. Nakanishi, S. Imai, T. Tsuchiya, N. Wasaga, *Shin-suryo Bunseki*, **17**, 669 (1969).
106. K. Nakanishi, M. Koreeda, M. L. Chang, H. Y. Hsu, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1105.
107. K. Nakanishi, *Bull. soc. chim., France*, **1969**, 3475.
108. M. Koreeda, K. Nakanishi, *Chem. Comm.*, **1970**, 351.
109. K. Nakanishi, M. Koreeda, S. Sasaki, M. L. Chang, H. Y. Hsu, Там же, **1966**, 915.
110. H. Moriyama, K. Nakanishi, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1111.
111. I. T. Harrison, J. B. Siddall, J. H. Fried, Там же, **1966**, 3457.
112. J. B. Siddall, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, *Chem. Comm.*, **1967**, 899.
113. H. Hikino, Y. Hikino, K. Nomoto, T. Takemoto, *Tetrahedron*, **24**, 4895, (1968).
114. H. Scherrer, *Helv. chim. acta*, **52**, 2428 (1969).
115. H. Hikino, K. Nomoto, T. Takemoto, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1417.
116. N. Harada, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 3989 (1969).
117. M. Koreeda, N. Harada, K. Nakanishi, *Chem. Comm.*, **1969**, 548.
118. T. Takemoto, S. Ogawa, M. Morita, N. Nishimoto, K. Dome, K. Morishima, *J. Pharm. Soc. Japan*, **88**, 39 (1968).
119. T. Takemoto, Y. Hikino, H. Hikino, S. Ogawa, N. Nishimoto, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 3053.

120. T. Takemoto, Y. Hikino, H. Hikino, S. Ogawa, N. Nishimoto, *Tetrahedron*, **25**, 1241 (1969).
121. H. Hikino, Y. Hikino, T. Takemoto, Там же, **25**, 3389 (1969).
122. S. Imai, E. Murata, S. Fujioka, M. Koreeda, K. Nakanishi, *Chem. Comm.*, **1969**, 546.
123. H. Rimpler, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 329.
124. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, R. J. Hackney, *Chem. Comm.*, **1968**, 83.
125. T. Takemoto, S. Ogawa, N. Nishimoto, *J. Pharm. Soc. Japan*, **87**, 1474 (1967).
126. M. J. Thompson, J. N. Kaplanis, W. E. Robbins, R. T. Yamamoto, *Chem. Comm.*, **1967**, 650.
127. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, R. J. Hackney, Там же, **1969**, 402.
128. J. Jizba, V. Herout, F. Šorm, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 5139.
129. J. Jizba, V. Herout, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **32**, 2867 (1967).
130. G. Heinrich, H. Hoffmeister, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 6063.
131. H. Hikino, S. Arihara, T. Takemoto, *Tetrahedron*, **25**, 3909 (1969).
132. T. Takemoto, S. Arihara, H. Hikino, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 4199.
133. T. Takemoto, S. Arihara, Y. Hikino, H. Hikino, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 762 (1968).
134. T. Takemoto, S. Arihara, Y. Hikino, H. Hikino, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 375.
135. S. Imai, E. Murata, S. Fujioka, T. Matzuoka, M. Koreeda, K. Nakanishi, *Chem. Comm.*, **1970**, 352.
136. A. Faux, M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, J. A. Thomson, Там же, **1970**, 243.
137. T. Takemoto, Y. Hikino, T. Okuyama, S. Arihara, H. Hikino, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 6095.
138. H. Hoffmeister, C. Rufer, H. Ammon, *Naturforsch.*, **20b**, 130 (1965).
139. T. Takemoto, Y. Hikino, T. Arai, H. Hikino, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 4061.
140. T. Takemoto, H. Yin, T. Arai, H. Hikino, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1636 (1968).
141. D. H. S. Horn, E. J. Middleton, J. A. Wunderlich, F. Hampshire, *Chem. Comm.*, **1966**, 339.
142. P. Hocks, R. Wiechert, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 2989.
143. F. Hampshire, D. H. S. Horn, *Chem. Comm.*, **1966**, 37.
144. S. Imai, M. Hori, S. Fujioka, E. Murata, M. Goto, K. Nakanishi, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 3883.
145. S. Imai, S. Fujioka, E. Murata, Y. Sasakawa, K. K. Nakanishi, Там же, **1968**, 3887.
146. T. Takemoto, K. Nomoto, H. Hikino, Там же, **1968**, 4953.
147. S. Imai, S. Fujioka, E. Murata, K. Otsuka, K. Nakanishi, *Chem. Comm.*, **1969**, 82.
148. T. Takemoto, K. Nomoto, Y. Hikino, H. Hikino, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 4929.
149. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, Q. N. Porter, R. J. Hackney, *Chem. Comm.*, **1968**, 971.
150. H. Hikino, K. Nomoto, R. Ino, T. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1073 (1970).
151. H. Hikino, K. Nomoto, T. Takemoto, *Tetrahedron*, **26**, 887 (1970).
152. T. Takemoto, Y. Hikino, K. Nomoto, H. Hikino, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 3191.
153. H. Mori, K. Shibata, T. Tsuneda, M. Sawai, *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, 460 (1967).
154. A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, P. Hocks, U. Kerb, R. Wiechert, *Experientia*, **22**, 573 (1966).
155. A. Furlenmeyer, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, P. Hocks, U. Kerb, R. Wiechert, *Helv. chim. acta*, **50**, 2387 (1967).
156. A. Zürcher, H. Heusser, O. Jeger, P. Geistlich, Там же, **37**, 1562 (1954).
157. H. Mori, K. Shibata, K. Tsuneda, M. Sawai, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 1593 (1968).
158. Франц. пат. 1158242 (1968); *C. A.*, **71**, 3586 (1969).
159. N. Furutachi, Y. Nakadaira, K. Nakanishi, *Chem. Comm.*, **1968**, 1625.
160. Ам. пат. 3440241 (1969); *C. A.*, **71**, 39297 (1969).
161. H. B. Henbest, T. J. Wrigley, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4569.
162. W. Van Bever, F. Kohen, V. V. Ranade, R. E. Counsell, *Chem. Comm.*, **1970**, 758.



163. R. Wiechert, U. Kerb, P. Hocks, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, *Helv. chim. acta*, **49**, 1581 (1966).
164. A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, Там же, **49**, 1591 (1966).
165. U. Kerb, G. Schultz, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, Там же, **49**, 1601 (1966).
166. U. Kerb, P. Hocks, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, A. Langemann, G. Waldvogel, *Tetrahedron Letters*, **1966**, 1387.
167. A. Furlenmeier, A. Fürst, P. Hocks, P. Kerb, A. Langemann, G. Waldvogel, R. Wiechert, *Proc. Int. Congr. Hormonal Steroid*, 2nd, Milan, **1966**, 295 (pub. 1967).
168. P. Hocks, U. Kerb, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 4281.
169. U. Kerb, R. Wiechert, A. Furlenmeier, A. Fürst, Там же, **1968**, 4277.
170. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, R. J. Hackney, *Chem. Comm.*, **1968**, 466.
171. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, R. J. Hackney, *Austral. J. Chem.*, **22**, 1517 (1969).
172. J. B. Siddall, J. P. Marshall, A. Bowers, A. D. Cross, J. A. Edwards, J. H. Fried, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 379, (1966).
173. J. B. Siddall, A. D. Cross, J. H. Fried, Там же, **88**, 856 (1966).
174. Ам. пат. 3378549; *C. A.*, **69**, 87388 (1968).
175. Ам. пат. 3455905 (1969); *C. A.*, **71**, 81663 (1969).
176. E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1345 (1965).
177. K. E. Pfitzner, J. G. Moffatt, Там же, **85**, 3027 (1963).
178. G. Hüppi, J. B. Siddall, Там же, **89**, 6790 (1967).
179. Ам пат. 3481926; *C. A.*, **72**, 67214 (1970).
180. C. Hüppi, J. B. Siddall, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1113.
181. H. Mori, K. Shibata, K. Tsuneda, M. Sawai, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 563 (1968).
182. H. Mori, K. Shibata, K. Tsuneda, M. Sawai, Там же, **16**, 2416 (1968).
183. K. Shibata, H. Mori, Там же, **16**, 1404 (1968).
184. H. Mori, K. Shibata, Там же, **17**, 1970 (1969).
185. D. H. R. Barton, C. H. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3045.
186. M. N. Galbraith, D. H. S. Horn, E. J. Middleton, R. J. Hackney, *Austral. J. Chem.*, **22**, 1059 (1969).
187. P. Hocks, A. Yager, P. Kerb, R. Wiechert, *Angew. Chem.*, **78**, 680 (1966).
188. O. Velgova, L. Labler, V. Černý, F. Šorm, K. Slama, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **33**, 242 (1968).
189. L. Labler, K. Slama, F. Šorm, Там же, **33**, 2226 (1968).
190. J. Hora, L. Labler, A. Kasal, V. Černý, F. Šorm, K. Slama, *Steroids*, **8**, 887 (1966).
191. B. Rezabova, J. Hora, V. Landa, V. Černý, F. Šorm, Там же, **11**, 475 (1968).
192. J. Hora, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **34**, 344 (1969).
193. A. B. Borkovec, *Insect Chemosterilants*, Intersc. Pub., N. Y., 1966.

Институт органической химии  
им. Н. Д. Зелинского АН СССР