

УДК 547.92

© 1991 г.

**СИНТЕЗ БРАССИНОСТЕРОИДОВ — НОВОГО КЛАССА  
ГОРМОНОВ РАСТЕНИЙ**

*Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Жабинский В. Н.*

Обобщены данные по методам синтеза брассиностероидов. Учитывая их чрезвычайно низкое содержание в описанных природных объектах, определяется роль химического синтеза этих гормонов на основе других природных стероидов как основного источника их получения для всестороннего изучения и практического применения.

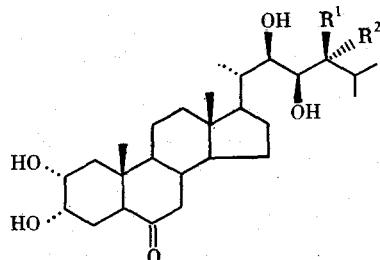
Библиография — 224 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение . . . . .	1283
II. Общие принципы, характеристика синтезов природных брассиностероидов . . . . .	1285
III. Формирование функций, характерных для циклической части молекул брассиностероидов . . . . .	1287
IV. Построение боковых цепей брассиностероидов . . . . .	1297

**I. ВВЕДЕНИЕ**

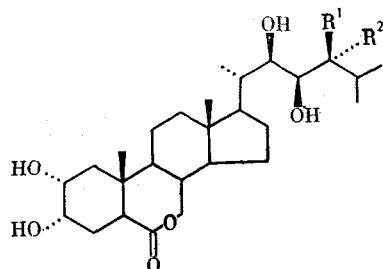
В связи с многочисленными функциями стероидных соединений в качестве гормонов человека и высших животных [1, 2], насекомых [3, 4] и некоторых видов грибов [5], а также широким распространением в растительном мире [1, 3] неоднократно высказывались предположения о возможной гормональной функции стероидов у растений. Первое действительное подтверждение роли стероидов как гормонов высших растений было получено в 1979 г., когда группой американских ученых была установлена структура брассинолида (VII), мощного ростостимулятора, выделенного из пыльцы рапса [6]. Впоследствии из различных источников был получен и идентифицирован ряд структурно и функционально родственных брассинолиду соединений, названных брассиностероидами (БС) [7—9], что позволило говорить об открытии новой группы фитогормонов. Ниже приведены некоторые из этих соединений, число которых на сегодняшний день приближается к 30 [10]. Наиболее близки к брассиностероидам в структурном отношении экдистероиды [3, 4].



брассинон,  $R^1 = R^2 = H$  (I)

кастастерон,  $R^1 = Me$ ,  $R^2 = H$  (II)

эпика стацтерон,  $R^1 = H, R^2 = Me$  (III)  
 гомок астастерон,  $R^1 = Et, R^2 = H$  (IV)  
 долих остерон,  $R^1R^2 = CH_2$  (V)  
 гомод олихостерон,  $R^1R^2 = CHMe$  (VI)



норбрассинолид,  $R^1 = R^2 = H$  (VII)  
 брассинолид,  $R^1 = Me, R^2 = H$  (VIII)  
 эпибрассинолид,  $R^1 = H, R^2 = Me$  (IX)  
 томобрассинолид,  $R^1 = Et, R^2 = H$  (X)  
 долихолид,  $R^1R^2 = CH_2$  (XI)  
 гомодолихостерон,  $R^1R^2 = CHMe$  (XII)

Особенностью химического строения БС является наличие  $2\alpha$ ,  $3\alpha$  и  $22R$ ,  $23R$ -диольных группировок, *транс*-сочленения циклов *A* и *B*, а также 6-кетогруппы (соединения (I)–(VI)) или лактонной функции в цикле *B* (соединения (VII)–(XII)). Ряд соединений не содержит некоторых из перечисленных выше группировок, являясь, вероятно, биосинтетическими предшественниками соответствующих БС с полным набором функций. Выделены также соединения с дополнительной метильной группой при C(25).

С учетом чрезвычайно низкого содержания БС в описанных растительных объектах ( $10^{-5}$ – $10^{-12}\%$ ) и непродолжительного периода их исследований следует полагать, что перечень природных соединений этого типа далек от завершения. По этим же причинам в настоящее время трудно судить о реальной распространенности БС в различных объектах растительного мира. В то же время из имеющихся данных весьма однозначно следует, что метод выделения из природного сырья не может рассматриваться как реальный путь обеспечения потребностей в БС для их изучения и возможного использования в растениеводстве. Общего положения не изменяют отдельные попытки сделать указанный подход практически значимым [11–13]. Этим обусловлен широкий размах исследований по синтезу БС, начатых сразу после установления структуры брассинолида в различных странах. К настоящему времени разработан ряд схем частичного синтеза БС из других групп природных стероидов. Полный синтез пока представляет, по-видимому, лишь теоретический интерес, так как связан с необходимостью формирования исключительно сложной стереохимии обсуждаемых соединений, содержащих в молекуле 11–13 хиальных центров. При этом следует подчеркнуть, что даже частичный синтез представляет собой весьма сложную задачу, особенно в части формирования боковой полифункциональной цепи.

Широкие исследования по синтезу БС привели к опубликованию большого числа работ, посвященных этой проблеме, в том числе, ряда обзоров [7, 8, 14–28]. Вместе с тем, быстрое накопление новой информации, а также ограниченная доступность большинства зарубежных обзоров и отсутствие таковых в отечественной литературе сделало актуальной подготовку настоящего обзора.

## II. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ, ХАРАКТЕРИСТИКА СИНТЕЗОВ ПРИРОДНЫХ БРАССИНОСТЕРОИДОВ

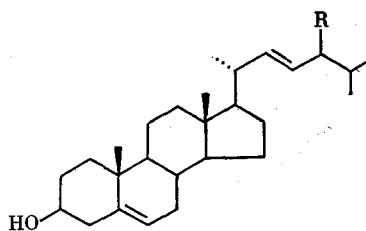
Условно любую схему синтеза БС можно разбить на две части: а) формирование характерных для БС элементов структуры в тетрациклическом ядре; б) построение боковой цепи молекулы. Если с необходимостью построения полифункциональной боковой цепи, содержащей 4 асимметрических атома углерода, исследователи встретились впервые (известное сходство задачи имеет место лишь в случае эндистероидов, однако, там она более проста), то для функционализации циклической части молекулы могут использоваться традиционные методы химии стероидов, в том числе, развитые в ходе исследований по синтезу эндизонов.

При решении вопросов стратегии и тактики синтеза БС, особенно в плане их практического использования, необходимо учитывать ряд обстоятельств, прежде всего, уровень ростостимулирующей активности и относительную синтетическую доступность того или иного БС, наличие источников стероидного сырья. В качестве исходных соединений наиболее приемлемыми являются доступные природные стерины, содержащие в боковой цепи  $\Delta^{22}$ -связь, такие, как стигмастерин (XVI) и эргостерин (XVII). Доступные, но не содержащие такой связи холестерин (XVIII) и  $\beta$ -ситостерин (XIX) позволяют получить лишь аналоги БС с нефункционализированной боковой цепью, обладающие, как правило, сравнительно низкой активностью. Весьма привлекательно использование 22-дегидрокампстерина (XIV) и брассикастерина (XV), ставших в последнее время коммерчески доступными благодаря разработке эффективных методов их выделения [29—33]. Другие возможности связаны с использованием в качестве исходных соединений производных холевых кислот, например гиодезоксихолевой кислоты (XX), и стероидов прегнанового ряда, в частности, прегненолона (XXI), применяемого в медицинской промышленности для получения лекарственных препаратов.

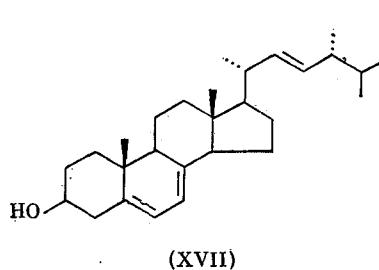
В зависимости от применяемых исходных соединений и целевых продуктов все синтетические схемы могут быть разделены на две большие группы:

- синтезы с сохранением нативного углеродного скелета исходной молекулы;
- синтезы с образованием новых углерод-углеродных связей в боковой цепи.

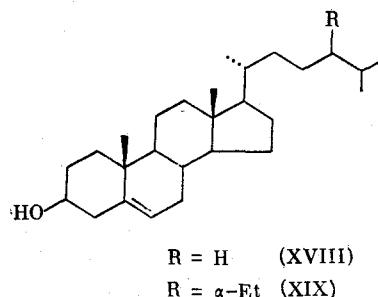
Очевидно, что синтезы, относящиеся к первой группе, более просты и экономичны, поскольку не требуют изменения углеродного скелета. Вместе с тем, возможности применения данного подхода ограничиваются доступностью стеринов, имеющих требуемый углеродный скелет и функциональность, позволяющую осуществить построение всех структурных элементов целевого соединения. Так, например, сравнительная доступность эргостерина и стигмастерина обуславливает исключительное использование метода непосредственной функционализации исходных молекул без разрыва и образования новых связей С—С в синтезах эпибрассиналида и гомобрассиналида соответственно. В то же время, пока основным методом синтеза брассиналида, из-за ограниченной доступности обладающего соответствующим углеродным скелетом 22-дегидрокампстерина (XIV), является превращение стигмастерина в 22-альдегид (например, соединения (XXII) и (XXIII)) путем расщепления связи  $C_{22}-C_{23}$  и последующее введение фрагмента  $C_{23}-C_{28}$ . Другие варианты построения боковой цепи брассиналида в зависимости от исходных соединений включают введение фрагментов  $C_{22}-C_{28}$  или  $C_{24}-C_{28}$  (в случае исходных прегнанового ряда и  $C_{23}$ -стериодов соответственно).



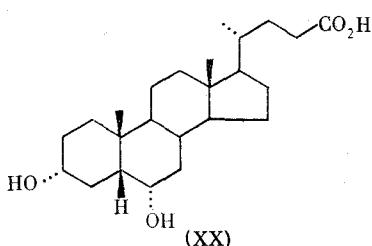
22-дегидрохолестерин, R=H (XIII)  
 22-дегидрокампстерин, R= $\alpha$ -Me (XIV)  
 брацискастериин, R =  $\beta$ -Me (XV)  
 стигмастерин, R =  $\alpha$ -Et (XVI)



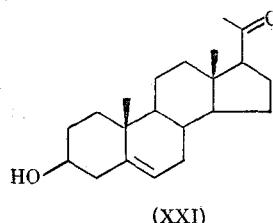
(XVII)



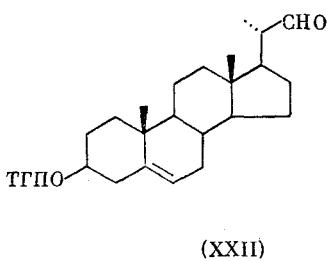
R = H (XVIII)  
 R =  $\alpha$ -Et (XIX)



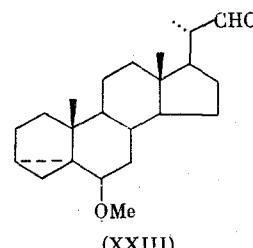
(XX)



(XXI)



(XXII)



(XXIII)

ТГП – тетрагидропиран-2-ил

Весьма существенным для обеспечения максимальной эффективности синтетической схемы является оптимальный выбор последовательности проводимых трансформаций в циклической части и боковой цепи, поскольку во многих случаях с ней непосредственно связаны суммарный выход продукта и число стадий. Хотя набор вариантов построения структурных фрагментов молекулы БС сравнительно невелик, последовательность их применения в схеме синтеза имеет принципиальное значение для достижения максимального положительного эффекта в целом. Общее представление об особенностях и эффективности разработанных схем синтеза БС дает табл. 1.

Брацисиостероиды, относящиеся к ряду 6-кетостероидов с насыщенной боковой цепью, в большинстве случаев являются непосредственными

синтетическими предшественниками соответствующих лактонов, так как окисление по Байеру-Виллигеру особенно удобно проводить после завершения формирования всех остальных структурных фрагментов молекулы. Исключение составляют лишь  $\Delta^{24(28)}$ -брассиностероиды, у которых лактонизация должна быть осуществлена до построения ненасыщенной боковой цепи на одном из ранних этапов синтеза. Однако, как и в первом случае, получение стероидов этой группы, например долихостерона (V) [42, 63] и гомодолихостерона (VI) [42, 87, 88], отличается от синтеза соответствующих 7-оксапроизводных (XI) и (XII) только отсутствием стадии лактонизации. По аналогичной схеме получают также 24(28)-ненасыщенные БС, содержащие дополнительный 25-метильный заместитель, в частности, 25-метилдолихостерон и 25-метил-2,3-диэпидолихостерон [89, 90].

Синтез 6-дезоксбрассиностероидов также включает обязательную стадию получения 6-кетопроизводных, карбонильную функцию в молекуле которых удаляют гидрогенолизом на заключительном этапе синтеза (в случае насыщенных БС) или на стадии, предшествующей введению ненасыщенной боковой цепи (в случае  $\Delta^{24(28)}$ -БС) [42, 91]. Примером реализации первого подхода является синтез 6-дезоксокастастерона [42] восстановлением кастастерона (II) по Хуанг-Минлону, второго — получение 6-дезоксолихостерона через удаление кетогруппы в промежуточном  $2\alpha,3\alpha$ -диацетокси-20-ацетоксиметилпрегнан-6-оне превращением его в этилендитиокеталь и десульфуризацией последнего на никеле Ренея [42].

От получения 6-кетобрассиностероидов  $2\alpha,3\alpha$ -диоксирида незначительно отличается синтез их эпимеров и родственных 2-дезоксипроизводных. В случае тифастерина [35, 49, 58, 59] и теаастерона [49, 58, 59, 92], например, непосредственно используют 3-замещенные 6-кетоны.

### III. ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИЙ, ХАРАКТЕРНЫХ ДЛЯ ЦИКЛИЧЕСКОЙ ЧАСТИ МОЛЕКУЛ БРАССИНОСТЕРОИДОВ

Как уже отмечалось, основными исходными соединениями, используемыми для синтеза БС, являются стерины, а также производные прегнана и желчных кислот. В большинстве этих соединений имеются  $3\beta$ -ОН-группы и  $\Delta^5$ -связь или 5,7-диеновая система. Наличие указанных элементов структуры ограничивает число формально возможных методов формирования функциональности БС и определяет набор соответствующих трансформаций исходного соединения.

Обычно используемые методы создания  $2\alpha,3\alpha$ -диокси-6-кетофункциональности известны из классической химии стероидов [1], которые были позднее развиты и усовершенствованы в ходе работ по синтезу экдизонов [3, 4, 93]. Они включают, как правило, последовательное введение 6-кетогруппы,  $\Delta^2$ -связи и ее гидроксилирование.

Один из методов получения 6-кетонов, нашедший значительное распространение в синтезе БС, заключается в гидроборировании  $\Delta^5$ -производных (XXIV) комплексом  $\text{BH}_3\text{—ТГФ}$ , окислении образующегося при этом триалкилборана щелочной перекисью водорода и дальнейшем превращении спирта (XXV) в кетоны (XXVI) [34—36, 52—56, 82, 83].

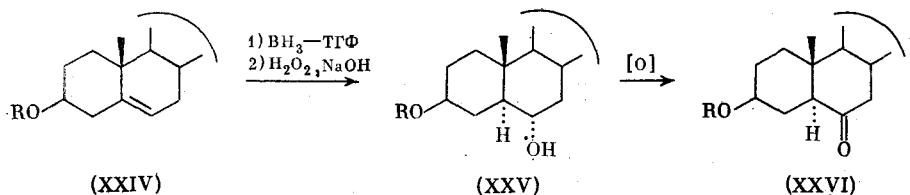


Таблица 1

## Синтезы важнейших природных БС

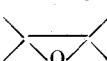
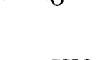
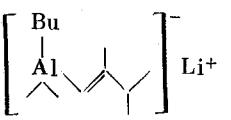
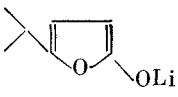
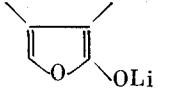
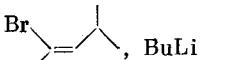
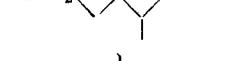
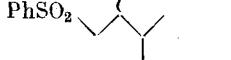
БС	Исходное соединение	Тип синтеза	Метод формирования боковой цепи			Число стадий	Суммарный выход, %	Ссылки
			вводимые углеродные атомы	функциональная группа субстрата	реагент			
(VIII)	(XXII)	$S \rightarrow B_h \rightarrow A \rightarrow B_l$	1) $C_{23}-C_{27}$	-CHO		23	2,5	[34]
			2) $C_{28}$		$u\text{zo-}PrC\equiv CLi$ $HCN-Et_3Al$			
(VIII)	(XXIII)	»	$C_{23}-C_{28}$	-CHO		12	—	[36]
(VIII)	(XXIII)	»	$C_{23}-C_{28}$	-CHO		—	—	[37]
(VIII)	(XXIII)	»	$C_{23}-C_{28}$	-CHO		—	—	[37]
(VIII)	(XX)	$B_h \rightarrow A \rightarrow S \rightarrow B_l$	$C_{23}-C_{28}$	-CHO	$Me_2CH_2COCH_2AsPh_3$	—	—	[38]
(VIII)	(XIV) + (XV)		—	—				
(VIII)	(XVI)	»	1) $C_{23}-C_{27}$	-CHO		15	7	[40]
			2) $C_{28}$		$Br$ $Br$ $Me_3Al$ , $BuLi$			
(VIII)	(XVI)	»	$C_{23}-C_{28}$	-CHO		19	1,3	[46-47]
(VIII)	(XVI)	$B_h \rightarrow S \rightarrow A \rightarrow B_l$	$C_{23}-C_{28}$	-CHO		20	7,8	[48]

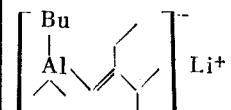
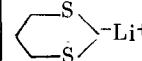
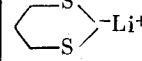
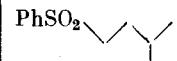
Таблица 1 (продолжение)

БС	Исходное соединение	Тип синтеза	Метод формирования боковой цепи			Число стадий	Суммарный выход, %	Ссылки
			вводимые углеродные атомы	функциональная группа субстрата	реагент			
(VIII)	(XVI)	$B_o \rightarrow S \rightarrow B_k \rightarrow A \rightarrow B_l$	1) $C_{23}-C_{27}$	-CHO		15	8,5	[49-51]
			2) $C_{28}$					
(VIII)	(XXI)	»	$C_{22}-C_{28}$	=CO		25	7	[52, 53]
(VIII)	(XXI)	$B_k \rightarrow A \rightarrow S \rightarrow B_l$	$C_{22}-C_{28}$	=CO		25	10,5	[54-56]
(VIII)	(XXIII)	$S \rightarrow B_k \rightarrow A \rightarrow B_l$	1) $C_{23}-C_{27}$	-CHO		9	2,5	[57]
			2) $C_{28}$					
			1) $C_{23}-C_{24}$	-CHO				
			2) $C_{28}$	-C=CH				
(VIII)	(XXIII)	»	3) $C_{25}-C_{27}$			24	5,3	[58-60]
(XI)	(XVI)	$B_k \rightarrow A \rightarrow B_l \rightarrow S$	$C_{23}-C_{28}$	-CHO		18	1,5	[42, 61-62]

Таблица 1 (продолжение)

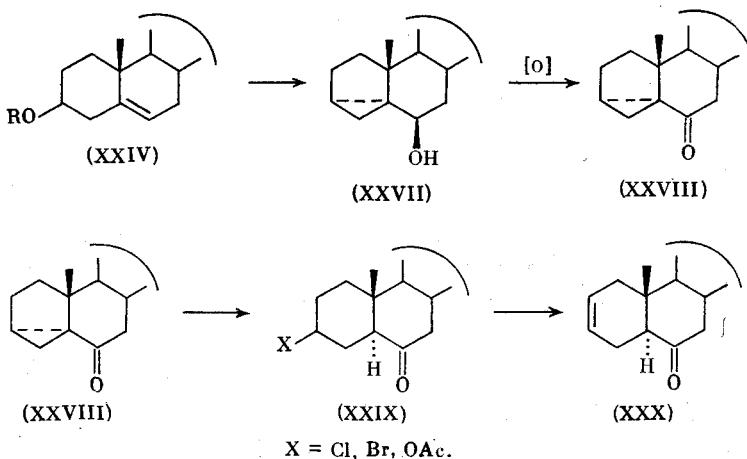
БС	Исходное соединение	Тип синтеза	Метод формирования боковой цепи			Число стадий	Суммарный выход, %	Ссылки
			вводимые углеродные атомы	функциональная группа субстрата	реагент			
(XI)	(XVI)	»	1) C <sub>23</sub>	-CHO		20	7,6	[63, 64]
			2) C <sub>24</sub> —C <sub>28</sub>	-CHO				
(IX)	(XVII)	B <sub>h</sub> → A → S → B <sub>l</sub>	—	—	—	10	4,6	[65, 66]
(IX)	(XVII)	»	—	—	—	9	<2	[67]
(IX)	(XVII)	»	—	—	—	9	13	[68]
(IX)	(XVII)	»	—	—	—	9	4	[69]
(IX)	(XV)	»	—	—	—	5	20	[70]
(IX)	(XV)	»	—	—	—	7	—	[39]
(X)	(XVI)	»	—	—	—	8	—	[71, 72]
(X)	(XVI)	»	—	—	—	8	2,6	[73]
(X)	(XVI)	»	—	—	—	15	6,8	[74, 75]
(X)	(XVI)	»	—	—	—	11	<1	[76]
(X)	(XVI)	»	—	—	—	13	3,7	[76]
(X)	(XVI)	»	—	—	—	12	8,8	[77, 78]
(XII)	(XVI)	B <sub>h</sub> → A → B <sub>l</sub> → S	—	—	—	12	1,4	[79]

Таблица 1 (окончание)

БС	Исходное соединение	Тип синтеза	Метод формирования боковой цепи			Число стадий	Суммарный выход, %	Ссылки
			вводимые углеродные атомы	функциональная группа субстрата	реагент			
(XII)	(XVI)	»	C <sub>22</sub> –C <sub>28</sub>	–CHO		18	2,6	[42, 80, 81]
(VII)	(XIII)	S → B <sub>h</sub> → A → B <sub>l</sub>	–	–	–	9	4,3	[82–84]
(VII)	(XXII)	»	1) C <sub>23</sub> 2) C <sub>24</sub> –C <sub>27</sub> C <sub>23</sub> –C <sub>27</sub>	–CHO		–	–	–
(VII)	(XXII)	»	–	–CHO	iso-BuMgBr	10	4,2	[82–84]
(VII)	(XVI)	B <sub>h</sub> → A → B <sub>l</sub> → S	1) C <sub>23</sub> 2) C <sub>24</sub> –C <sub>27</sub> C <sub>23</sub> –C <sub>27</sub>	–CHO	iso-PrC≡CLi	13	6,4	[35, 82]
(VII)	(XVI)	B <sub>h</sub> → A → B <sub>l</sub> → S	1) C <sub>23</sub> 2) C <sub>24</sub> –C <sub>27</sub> C <sub>23</sub> –C <sub>27</sub>	–CHO		–	–	–
(VII)	(XVI)	B <sub>h</sub> → S → A → B <sub>l</sub>	–	–CHO	iso-BuMgBr	20	9,8	[62]
(VII)	(XVI)	B <sub>h</sub> → S → A → B <sub>l</sub>	–	–CHO	PhSO <sub>2</sub> 	–	–	[85, 86]

Обозначения: А — цикл А со сформированной функциональностью; B<sub>o</sub>, B<sub>h</sub>, B<sub>l</sub> — цикл В с 6-окси-, 6-кето- или с 7-окса-6-кетофункцией соответственно; S — сформированная боковая цепь.

Другой, более эффективный и универсальный метод, отличающийся сравнительной простотой, состоит в использовании специфической для  $\Delta^5$ -стериоидов перегруппировки 3-тозил- или 3-мезилоксипроизводных (XXIV) в циклоспирты (XXVII), которые затем окисляют в циклокетоны (XXVIII) [39—47, 49—51, 57—62, 65—81, 84—87, 90, 94—95]. Наличие циклопропанового фрагмента в молекуле последних дает возможность их легкого превращения в соответствующие 3-замещенные 6-кетоны (XXIX), например, раскрытием пропанового цикла под действием хлористоводородной [57, 67, 96], бромистоводородной [97—102], а также смеси уксусной и серной кислот [39, 49, 59, 60].



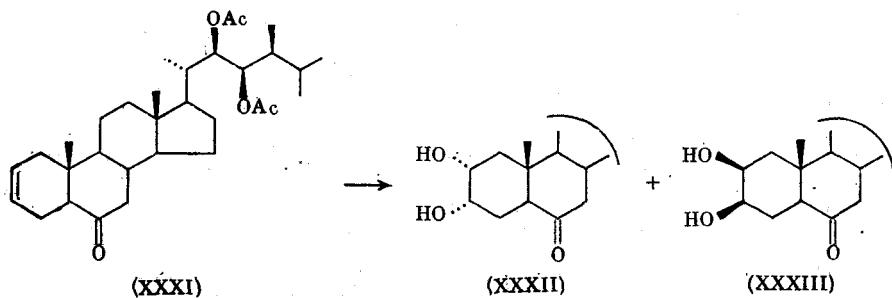
Дальнейшее элиминирование  $\text{HX}$  из молекулы (XXIX) ( $\text{X} = \text{Cl, Br}$ ) дает ненасыщенные кетоны (XXX). Может быть использован также аналогичный путь, включающий отщепление элементов  $\text{TsOH}$  или  $\text{MsOH}$  (XXIX),  $\text{X} = \text{OTs, OMs}$  [39]. Однако чаще он применяется в синтезах, включающих гидроборирование  $\Delta^5$ -связи [34—36, 52—56, 82, 83, 103].

В последнее время все более широкое применение в синтезах БС приобретают методы одностадийной трансформации циклокетонов (XXVIII) в  $\Delta^2$ -стериоиды (XXX), подобные разработанному Бартоном [104, 105] и впоследствии использованному другими авторами в синтезе БС [46, 70, 71] способу изомеризации (XXVIII) под действием  $\text{TsOH}$  в сульфолане. К ним относятся, в частности, изомеризация под действием гидроборомида пиридиния [106], а также бромидов натрия [50, 107] или лития [108, 109] в присутствии  $\text{TsOH}$  при кипячении в ДМФА, а также предложенный недавно метод [110] термической изомеризации при нагревании циклокетонов в толуоле с тозилатом пиридиния. В работе [111] обсуждается возможный механизм реакции.

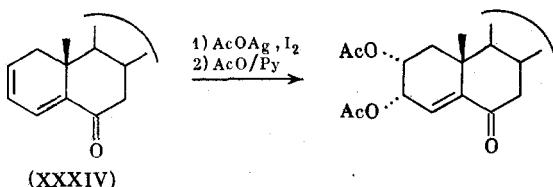
Введение  $2\alpha,3\alpha$ -диоксифункциональности в соединение (XXX) осуществляют в результате гидроксилирования  $\Delta^2$ -связи каталитическим или эквимолекулярным количеством четырехокиси осмия [112—114], обеспечивающего высокий выход  $\alpha$ -диолов (XXXII) [114].

Однако в некоторых случаях описано образование заметных количеств изомерных  $\beta$ -производных (XXXIII). Например, при гидроксилировании енона (XXXI) каталитическим количеством  $\text{OsO}_4$  диолы (XXXII) и (XXXIII) получены соответственно с выходом 77 и 14% [49].

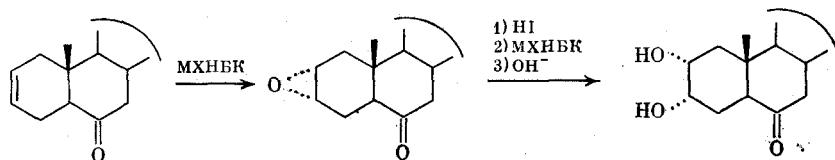
Представляют интерес методы формирования  $2,3$ -диоксифункциональности в цикле A без использования дорогостоящей и токсичной четырехокиси осмия. Один из них [115—125], основан на гидроксилировании по Вудварду  $\Delta^{2,4}$ -6-кетонов (XXXIV). При этом в отличие от соответст-



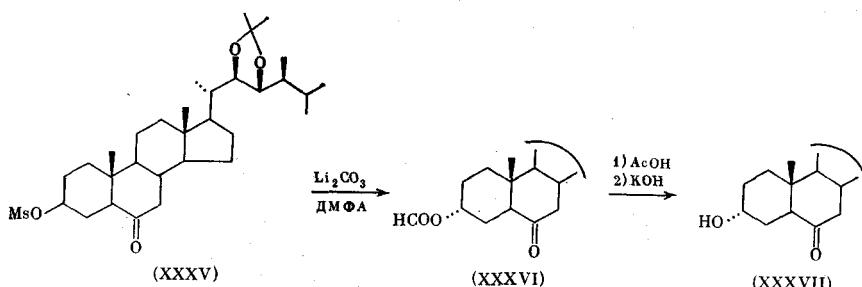
вующих  $\Delta^2$ -6-кетонов происходит образование  $2\alpha,3\alpha$ -диоксипроизводных, а не их  $2\beta,3\beta$ -эпимеров.



Второй метод заключается в эпоксидировании  $\Delta^2$ -6-кетонов мета-хлорнадбензойной кислотой (МХНБК) и дальнейшей трансформацией эпоксида в диол.

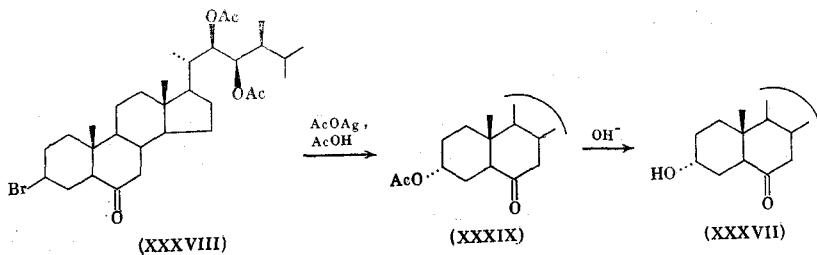


Обычный метод получения БС 2-дезоксирида состоит в нуклеофильном замещении  $3\beta$ -мезилокси- или  $3\beta$ -бром 6-кетопроизводных с целью обращения конфигурации при С(3). Так, обработка сульфоната (XXXV) карбонатом лития в ДМФА с последующим кипячением образующегося  $3\alpha$ -формиата (XXXVI) в водной уксусной кислоте и гидролизом водно-метанольной щелочью приводит к тифастерину (XXXVII) с выходом 22 % в расчете на (XXXV) [35, 59, 60].

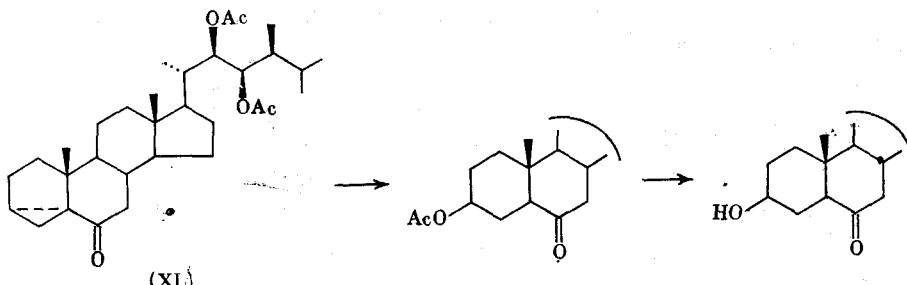


Более эффективен метод [49], использующий реакцию бромида (XXXVIII) с ацетатом серебра в уксусной кислоте и последующий гидролиз триацетата (XXXIX), давая триол (XXXVII) с суммарным выходом 46%.

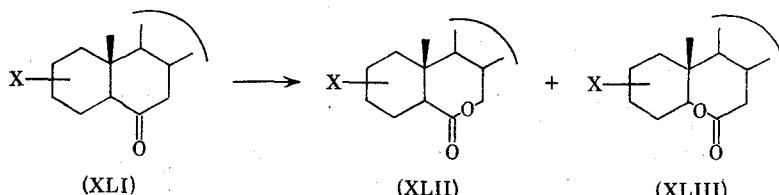
Формирование 2 $\beta$ -окси-6-кето-функциональности в синтезе тестостерона достигается простым раскрытием пропанового цикла в соединениях типа



(XI) под действием смеси уксусной и серной кислот [49, 59, 60] и последующим щелочным гидролизом ацетоксигруппы.

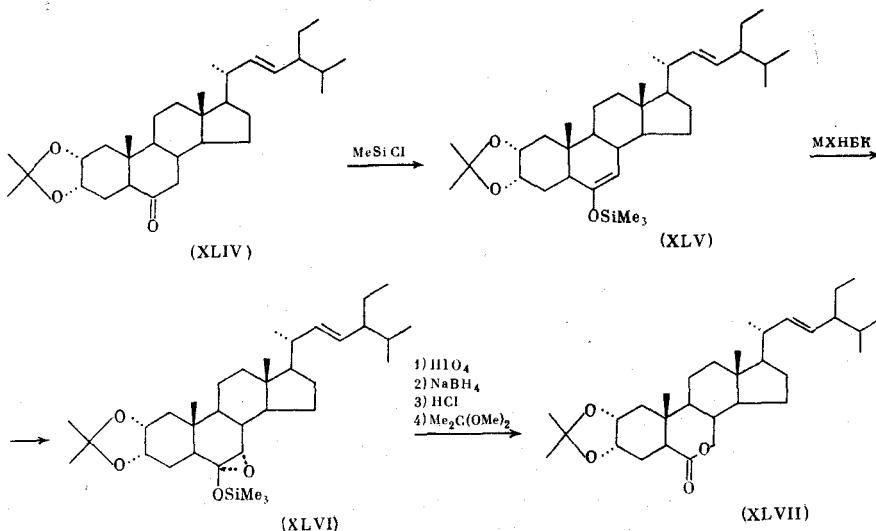


Стандартным методом введения лактонной функции в цикл *B* является окисление 6-кетонов (XL I) по Байеру-Виллигеру трифторнадуксусной кислотой [7, 8, 127–130]. Поскольку соотношение образующихся изомеров (XLII) и (XLIII) существенно зависит от природы и стереохимии заместителей в цикле *A* [131] и является наилучшим в случае 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -дизамещенных производных, окисление проводят, как правило, на заключительном этапе синтеза, что связано также с относительной лабильностью лактонного цикла.

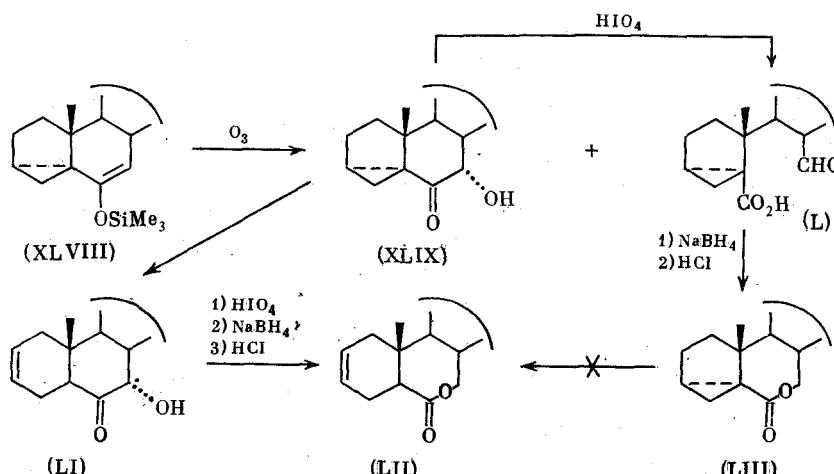


Хотя доля необходимых лактонов (XLII) максимальна для 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -диолов, в окислении обычно используют защищенные производные (ацетаты или ацетониды), благодаря чему достигается более высокий выход продуктов и облегчается разделение региоизомеров. Вместе с тем, согласно патентным данным [132], хорошие результаты могут быть достигнуты также при окислении незащищенных 2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,22*R*,23*R*-тетраолов трифторнадуксусной кислотой в присутствии трифторацетата натрия. Описано [72, 79, 133] применение мета-хлорнадбензойной кислоты как реагента для получения лактонов по Байеру-Виллигеру.

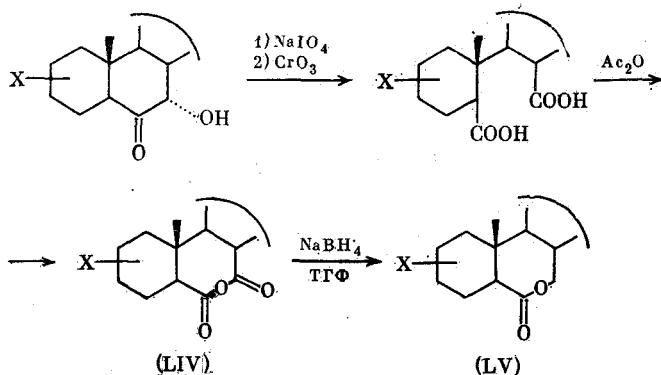
Альтернативный способ лактонизации цикла *B* через енолсилильные эфиры (XLV), получаемые из кетона (XLIV), разработан японскими авторами в синтезе долихолида [42]. Обработка эфира (XLV) метахлорнадбензойной кислотой дает эпоксид (XLVI) (53%) паряду с некоторым количеством 7 $\alpha$ -окси-6-кетона (17%). Окислительное расщепление эпоксида (XLVI) иодной кислотой, последующее восстановление и релактонизация с возобновлением запитной группировки в цикле *A* привели к лактону (XLVII).



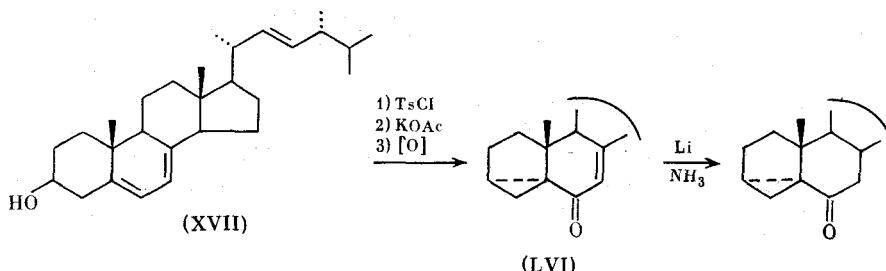
Модификацией рассмотренного подхода является предложенный недавно [134] метод формирования циклической части брассинолида с использованием озонолиза енолсиланов (XLVIII), приводящего к смеси 7-оксикетонов (XLIX) и *B*-секопроизводного (L) (в зависимости от условий реакции последнее может не образовываться). Расщепление оксикетонов (XLIX) иодной кислотой дает с количественным выходом альдегидокислоту (L), которая далее в результате гидридного восстановления и кислотной обработки превращается в циклолактон (LIII). Поскольку все попытки трансформации (LIII) в  $\Delta^2$ -стероид (LII) оказались безуспешными, последний был синтезирован из ненасыщенного кетола (LI) в результате сходной последовательности превращений с выходом 79 % в расчете на кетол (XLIX).



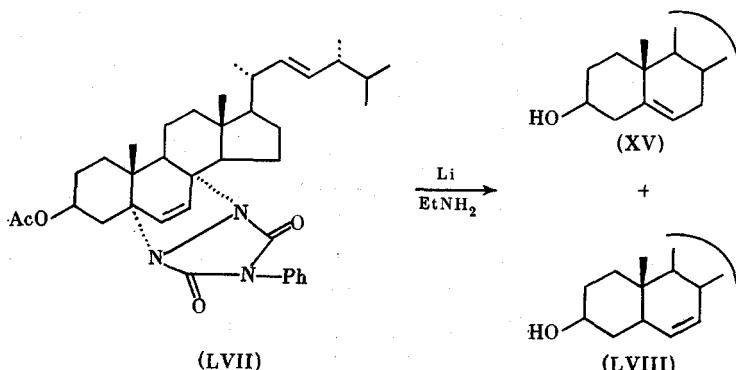
Следует отметить, что впервые принцип построения лактонного фрагмента путем окислительной деградации  $\alpha$ -кетолов типа (XLIX) в *B*-секопроизводные и последующего замыкания цикла был предложен в работе [135], где реализована родственная последовательность превращений и показана исключительно высокая региоселективность восстановления карбонильной группы в цикле *B* ангидрида (LIV), обеспечивающая высокий выход лактона (LIV).



В заключение настоящего раздела необходимо упомянуть об особенностях построения циклической части молекул БС в тех случаях, когда в качестве исходного соединения выступает эргостерин (XVII). Наличие в его молекуле дополнительной  $\Delta^7$ -связи в цикле *B* обуславливает дополнительную стадию ее восстановления с последующим построением *AB*-части молекулы БС одним из рассмотренных выше способов. Так, в работе [65] восстановление циклоенона (LVI) проводилось литием в жидким аммиаке.

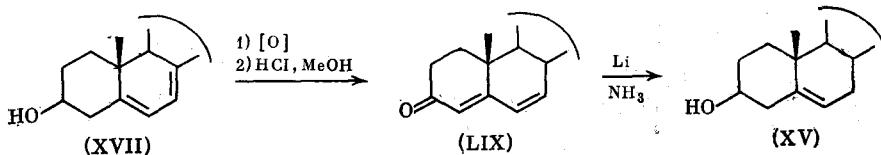


По другому методу [67] брацкастерин (XV) получают восстановлением аддукта (LVII), полученного из ацетата эргостерина в результате присоединения по Дильту-Альдеру 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона, литием в этиламине. Образующаяся смесь 5,22- и 7,22-диенов (XV) и (LVIII) (3 : 2) без разделения использовали на следующей стадии. Различные варианты непосредственного восстановления 5,7-диеновой системы эргостерина растворенными металлами (Li, Na, K) предложены в работах [69, 105, 136], причем во второй из них предпринята попытка объяснить различия в изомерном составе продуктов, зависящие от условий



реакции и характера заместителя в положении 3 молекулы эргостерина, с точки зрения механизма процесса. Недостатком описанного выше метода восстановления эргостерина является образование смеси  $\Delta^5$ - и  $\Delta^7$ -стеринов.

В работе [137] предложена последовательность реакций, позволяющая получать брассикастерин без примеси его  $\Delta^7$ -аналога. Окисление оксицидена (XVII) по Оппенауэрту и последующая кислотная изомеризация  $\Delta^{4,7}$ -3-кетона приводят к  $\Delta^{4,6}$ -3-кетону (LIX), который при восстановлении Li в жидком аммиаке дает брассикастерин (XV).



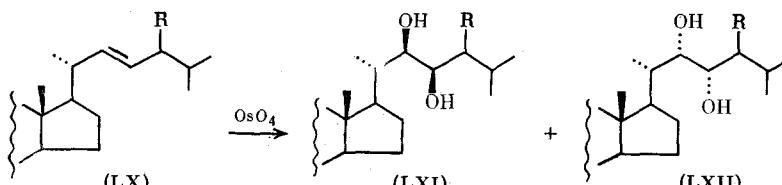
Несмотря на то, что до настоящего времени в литературе отсутствуют сведения об использовании эргостерина в синтезе БС альтернативными способами, т. е. не путем восстановления, а через *транс*-формацию  $\Delta^7$ -связи, такой подход представляется весьма интересным.

#### IV. ПОСТРОЕНИЕ БОКОВЫХ ЦЕПЕЙ БРАССИНОСТЕРОИДОВ

Построение боковых цепей БС представляет собой достаточно сложную задачу, для решения которой наряду с применением известных общих принципов [3, 4, 93, 138—140] потребовалась разработка оригинальных методических подходов. Как отмечалось, в зависимости от целевых исходных соединений построение цепи может осуществляться без изменения или с изменением углеродного скелета исходной молекулы. В последнем случае ключевая стадия введения цепи обычно представляет собой реакцию нуклеофильного присоединения подходящего карбаниона к C(22), C(23) или C(24) карбонильным производным стероидов. Немногочисленные пока примеры использования других реакций для образования C—C-связи могут также быть классифицированы по данному признаку, т. е. номеру атома, образующего новую связь.

##### 1. Синтезы с сохранением углеродного скелета

При наличии боковой цепи со сформированным углеродным скелетом задача получения БС сводится к построению 22,23-диольной группировки. Простейший метод ее введения заключается в гидроксилировании  $\Delta^{22}$ -связи четырехокисью осмия.



Реакция во всех случаях приводит к образованию обоих возможных диолов (LXI) и (LXII), соотношение которых зависит от размера и конфигурации заместителя R при C(24) (табл. 2). Хотя соотношение изомеров, как правило, оказывается неблагоприятным для синтеза природных БС, этот путь неоднократно использовался для их получения, в особенности, в ранний период исследований. Вместе с тем, метод находит

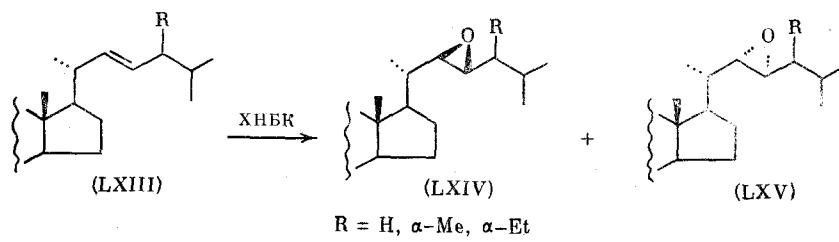
Таблица 2

Соотношение изомерных диолов при гидроксилировании  $\Delta^{22}$ -стериоидов четырехокисью осмия

Структура боковой цепи	Соотношение (LXI) : (LXII)	Ссылки
	1 : 6,7	[133]
	1 : 2,0	[134]
	1 : 4,6	[133]
	1 : 6,5	[57]
	1 : 1,0	[67, 133]
	1 : 2,7	[69]
	1 : 2,4	[112]
	1 : 2,3	[133]
	1 : 2,5	[135]
	1 : 2,3	[133]

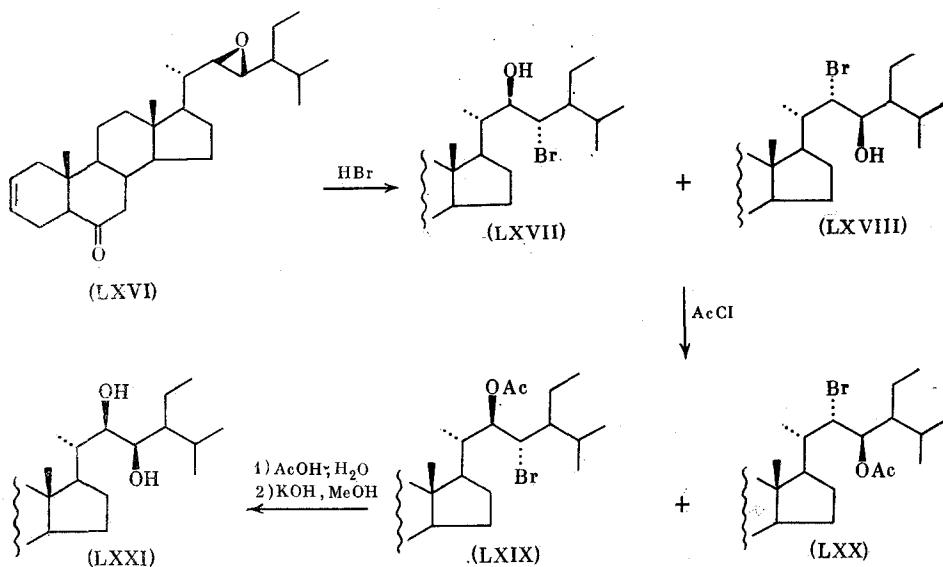
широкое применение в синтезе 22*S*, 23*S*-аналогов природных брассиностериоидов [39, 46, 57, 97—101, 141—149], а также использован в предложенном недавно процессе выделения [150] 22,23-диоксиклостигмastonов — интермедиатов БС из смеси фитостеринов сахарного тростника. Рассмотрение механизма гидроксилирования и причин преимущественного образования изомеров типа (LXII) предпринято в работе [77].

Иные стереохимические результаты наблюдаются при окислении  $\Delta^{22}$ -связи надкислотами, приводящем к 22*R*,23*R*-эпоксидам в качестве основных продуктов реакции [138, 143, 151—153]. Например, при эпоксидировании производного дегидроолестерина (LXIII), R = H соотношение эпоксидов (LXIV) и (LXV) составляет 2 : 1 [143], а при окислении родственных производных кампестерина (R =  $\alpha$ -Me) и стигмостерина (R =  $\alpha$ -Et) соотношение в изомерных парах (LXIV) и (LXV) соответственно равно 1,5 : 1 [46] и 1,1 : 1 [76].



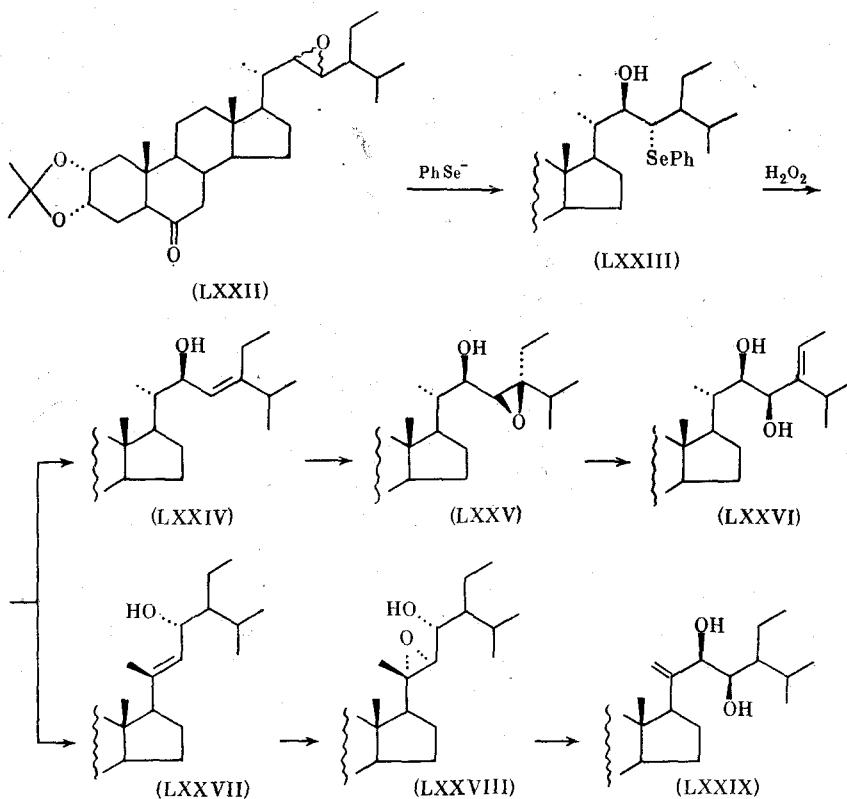
Образующиеся эпоксиды различаются по хроматографической подвижности, причем обычно менее полярными являются  $22R,23R$ -производные. Показано [154], что удобным методом приписания конфигурации центра C(22) и C(23) может служить спектроскопия ЯМР  $^{13}\text{C}$ .

Преимущественное образование  $22R,23R$ -эпоксидов при действии на  $\Delta^{22}$ -стериоиды надкислот позволило предложить более эффективный, чем в случае гидроксилирования  $\text{OsO}_4$  путь синтеза  $22R,23R$ -диолов, основанный на трансформации эпоксидного цикла [46, 47, 74–78, 155]. Так, для формирования боковой цепи гомобрассинолида (X) эпоксид (LXVI) обработали  $\text{HBr}$ , получая смесь бромгидринов (LXVII) и (LXVIII). Их обработка уксусным ангидридом в пиридине привела к ацетатам (LXIX) и (LXX), гидролиз которых 80 %-ной уксусной кислотой при  $90\text{--}100^\circ\text{C}$  протекает с обращением конфигурации углеродного атома, связанного с бромом. Дальнейшим дезацилированием оксиацетатов получен диол (LXXI) [74, 75]. Применение этого подхода обеспечивает достаточно эффективный путь к брашиностероидам природного типа.

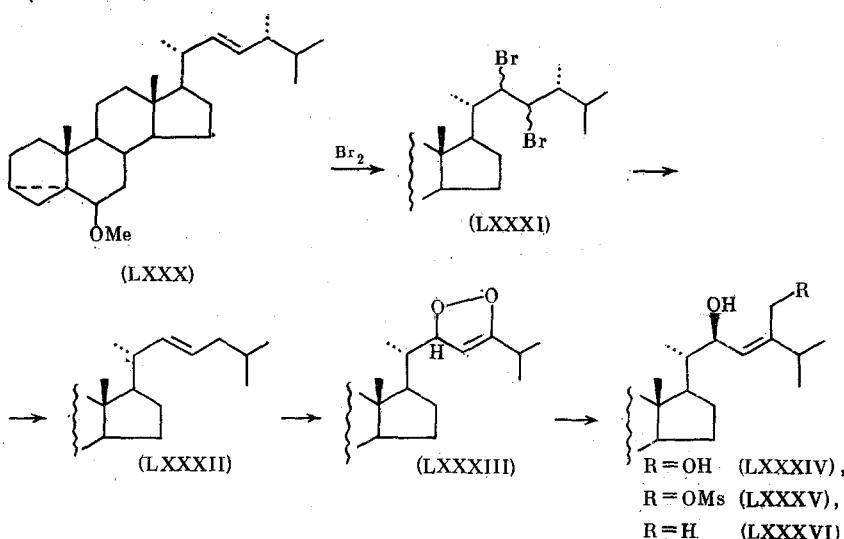


Формирование центра C(24) с сохранением углеродного скелета исходного стериоида описано немногочисленными примерами. Этот путь применен, в частности, для получения гомодолихолида (XII) и гомодолихостерона (VI) из стигмастерина (XVI) через  $22,23$ -эпоксиды типа (LXXII) [79, 87]. Раскрытие эпоксидного цикла (LXXII) под действием фенилселениил-аниона, полученного из дифенилдиселенида и натрийборгидрида, привело к спирту (LXXIII) в смеси с его региоизомером. Обработка смеси перекисью водорода дала неразделяемую смесь аллильных спиртов (LXXIV) и (LXXVII), эпоксидированием которой с последующей обработкой эпоксидов (LXXV), (LXXVIII) изопропилатом алюминия получена смесь диолов (LXXVI), (LXXIX), после разделения которой диол (LXXVI) был превращен в гомодолихолид (XII). Аналогичный способ построения боковой цепи был использован в синтезе долихолида (XI) [156].

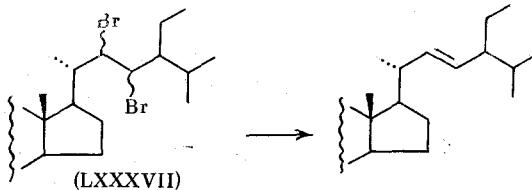
Метод превращения боковой цепи эргостерина в  $23\text{-ен-22}\alpha\text{-оксипроизводное}$  (LXXXVI) — ключевой интермедиат синтеза брашинолида (VIII) [36], предложен в работе [136]. Он включает бромирование метилового эфира (LXXX), последующее превращение дибромида (LXXXI) в диен



(LXXII), обработку раствора диена в пиридине молекулярным кислородом и расщепление эпидиоксида (LXXXIII) гидрированием над катализатором Линдлара. Удаление  $\text{OH}$ -группы при  $\text{C}(28)$  в спирте (LXXXIV) осуществляли превращением его в мезилат с последующим восстановлением (LXXXV) литийалюминогидридом.



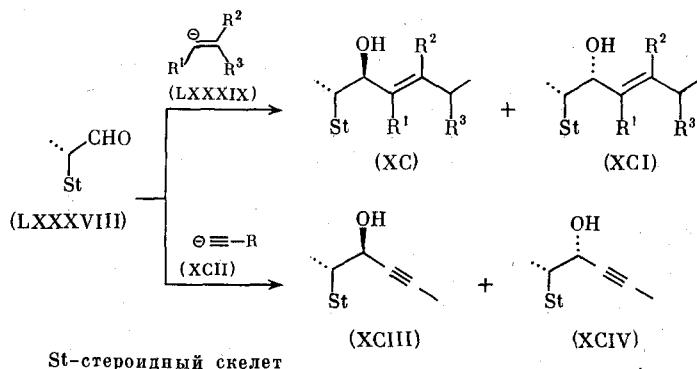
Интересно, что в условиях реакции дегидробромирования дибромид (LXXXVII) стигмастанового ряда претерпевает дебромирование [157], что может быть использовано для защиты  $\Delta^{22}$ -связи [98].



## 2. Построение боковой цепи с образованием новых углерод-углеродных связей

### а) Синтезы с участием центра C(22)

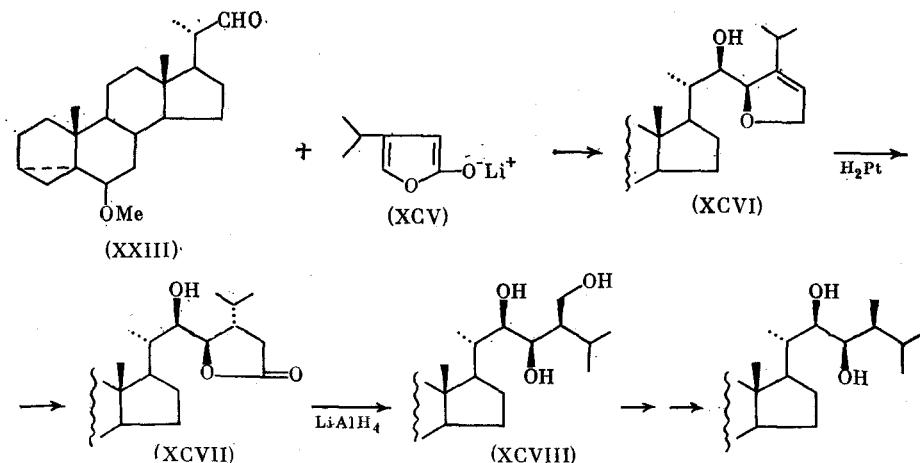
Наличие  $\Delta^{22}$ -связи в молекуле стигмастерина позволяет проводить реконструкцию углеродного скелета таким образом, что к 22C-фрагменту (22-альдегиду), получаемому, например, путем озонолиза производного стерина с защищенной  $\Delta^5$ -связью, присоединяют недостающий участок цепи, содержащий в сформированном виде или допускающий формирование центров C(24), C(25), а также центра C(23). В качестве нуклеофилов в реакции присоединения к альдегиду (LXXXVIII) в большинстве случаев используются винильные (LXXXIX) [36, 42, 61, 62, 80, 81, 158–159] или этинильные (XCII) [34, 35, 40–45, 49–51, 57–60, 82, 160–163] карбанионы, источником которых являются соответствующие металлоорганические соединения. Во всех случаях в результате реакции образуется смесь 22 $\alpha$ -ОН-(XC), (XCIII) и 22 $\beta$ -ОН-(XCI), (XCIV) изомеров.



Их соотношение, выход, а также путь дальнейшей трансформации в целевые продукты определяются структурой нуклеофилла, в связи с чем в ходе исследований по синтезу БС предпринимались попытки оптимизации ключевой стадии (альдольной реакции) за счет подбора реагентов. Сравнительная эффективность некоторых из них приведена в табл. 3.

Среди изученных реагентов весьма перспективными представляются гетероциклические производные, обеспечивающие высокий выход и хорошую стереоизбирательность процесса. Вместе с тем, образующиеся в этих случаях аддукты позволяют, как правило, легко переходить к целевым соединениям через минимальное число стадий. Так, применение в работе [37] аниона 3-изопропилбут-2-енолида (XCV) в реакции с альдегидом (XXIII) позволило сформировать одновременно центры C(22) и C(23) с высокой стереоселективностью.

Последующее восстановление бутенолидного интермедиата (XCVI) также протекает селективно, приводя к 24S-изомеру с выходом 78%. Восстановительное расщепление лактона (XCVII), защита диоксигруппировки в триоксипроизводном (XCVIII), окисление гидроксила при C(29) в ке-



тон и декарбонилирование завершают формирование боковой цепи брашинолида с суммарным выходом 32% в расчете на альдегид (XXIII).

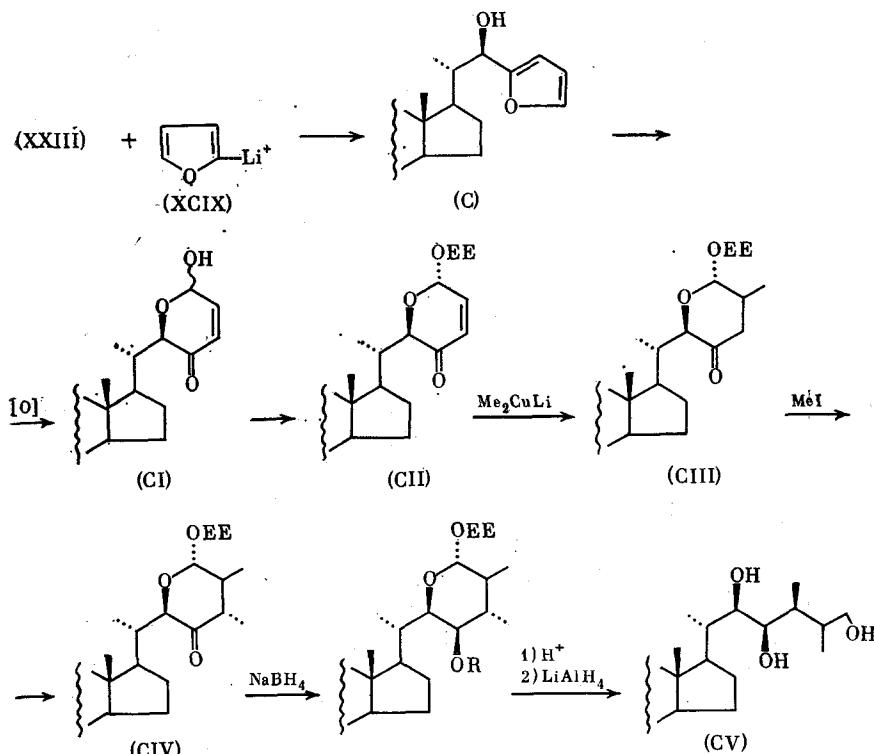
Родственный метод построения боковой цепи брашинолида через лактоны (XCVII), получаемые трансформацией аддуктов альдегида (XXIII) с 3-изопропил-2-литийфураном применен в работе [164]. Он характеризуется высоким выходом и хорошей избирательностью на стадии присоединения, однако, требует большого числа стадий для последующей трансформации в целевой продукт.

Таблица 3

Сравнительная эффективность реагентов в реакции нуклеофильного присоединения к 22-альдегидам

Реагент	Суммарный выход, %	Соотношение изомеров 22 $\alpha$ -ОН : 22 $\beta$ -ОН	Ссылки
Li-C≡CPr- <i>iso</i>	76	1 : 1	[34]
	76	3 : 2	[35]
	68	1,1 : 1	[42]
$\left[ \begin{array}{c} \text{Bu} \\   \\ \text{Al} \\   \\ \text{---} \end{array} \right] \text{Li}^+$	54	8,5 : 1,5	[36]
Li $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \end{array}$ SiMe <sub>2</sub> Ph	64	3 : 1	[158]
Li $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{---} \\ \diagdown \end{array}$ Me	97	10 : 1	[159]
$\begin{array}{c} \text{---} \\   \\ \text{---} \\   \\ \text{---} \\   \\ \text{---} \\   \\ \text{---} \end{array} \text{O-Li}^+$	90	8 : 1	[37]
$\begin{array}{c} \text{---} \\   \\ \text{---} \\   \\ \text{---} \\   \\ \text{---} \end{array} \text{Li}$	96	4,5 : 1	[164]
$\begin{array}{c} \text{---} \\   \\ \text{---} \\   \\ \text{---} \\   \\ \text{---} \end{array} \text{Li}$	99	7 : 3	[165]
Me <sub>2</sub> CHC≡CSnBu <sub>3</sub>	78	9 : 1	[163]

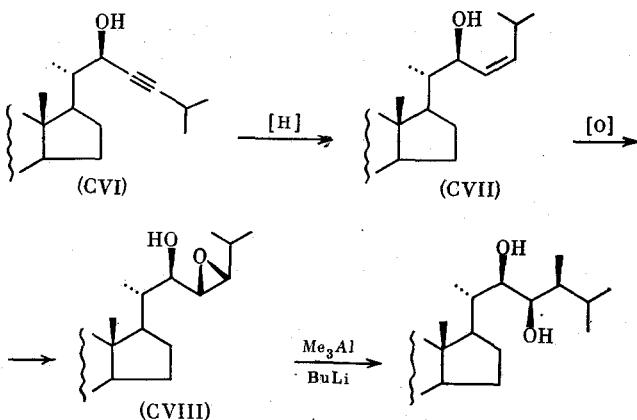
К рассмотренным способам близок в методическом отношении путь, основанный на использовании 2-литийфурана (ХСІХ) [165].



Образующийся в этом случае аддукт (С) окислен N-бромусукцинимидом в лактон (CI) в виде неразделимой смеси аномеров, которые были превращены в соответствующие этоксиэтиловые эфиры с преобладанием (CII). Последовательное проведение стадий сопряженного присоединения литийметилкупратом к еону (CII),  $\alpha$ -метилирования кетона (CIII), натрий-боргидридного восстановления карбонильной группы в диметиллактоне (CIV) и раскрытие цикла дало триол (CV). Защита виц-диольной группировки и удаление 27-оксифункции гидридным восстановлением соответствующего мезилата привели к сформированной боковой цепи брашинолида с суммарным выходом более 40% в расчете на (XXIII).

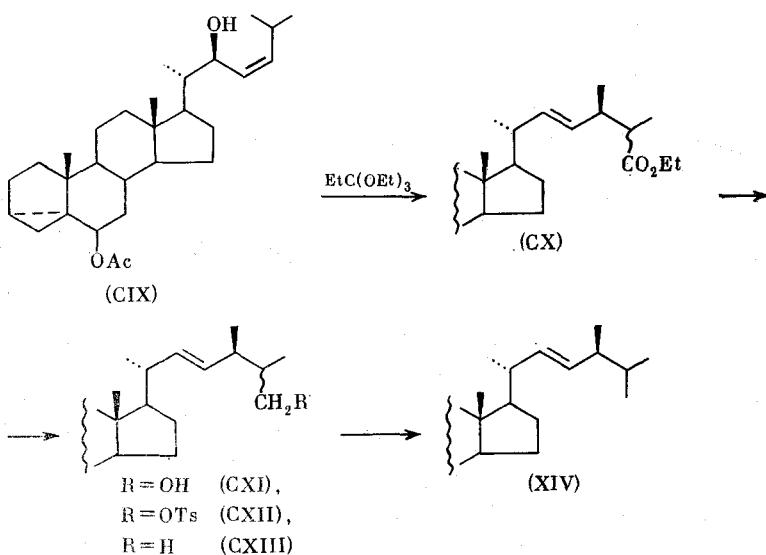
В синтезах, основанных на использовании ацетиленовых спиртов (CVI) сравнительно низкая стереоселективность на стадии присоединения ацетиленидов может быть частично компенсирована превращением побочного  $22\beta$ -спирта в  $22\alpha$ -спирт в результате последовательных стадий окисления в кетон и гидридного восстановления [35, 42], приводящих к обращению конфигурации при С(22). Обычный путь дальнейших превращений включает гидрирование ацетиленовых спиртов (CVI) на катализаторе Линдлара [34, 35, 57, 160] или никеле Ренея в присутствии этилендиамина [42, 44] в цис-олефин (CVII), окисление последнего гидроперекисью *тремт*-бутила в присутствии ацетилацетоната оксovanадия [34–36] или действием мета-хлорнадбензойной кислоты [40–42] и раскрытие эпоксида (CVII) триметилаланатом в присутствии *n*-бутиллита [40–45, 49–51].

Осуществление последней стадии, однако, связано с определенными методическими трудностями [35], в связи с чем введение метильной группы в положение С(24) иногда проводят сложным многостадийным синтезом



[25–34], включающим гидроциандирование эпоксида<sup>7</sup> (CVIII) и последующую трансформацию CN-группы при С(24) в метильную.

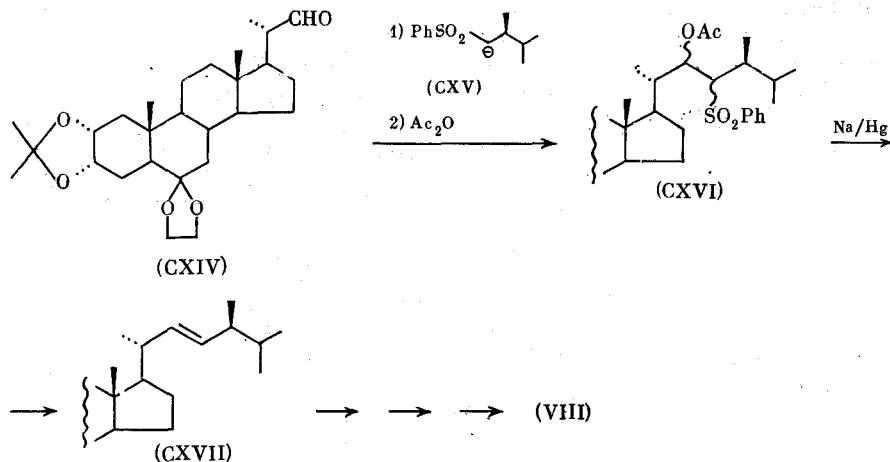
Другой путь перехода от аллиловых спиртов (CVII) к боковой цепи брассинолида связан с применением перегруппировки Кляйзена<sup>8</sup> [57, 58, 160]. Так, перегруппировка спирта (CIX) с использованием ортопропионового эфира дала смесь эпимерных по С(25) сложных эфиров (CX), восстановление которых привело к соответствующим спиртам (CXI). Последовательным тозилированием (CXI) и литийалюминогидридным восстановлением тозилата (CXII) получен циклоспирт (CXIII), изомеризованный далее в 22-дегидрокампестерин (XIV) [160].



Недостатком указанного подхода к синтезу БС является необходимость дальнейшего применения к соединению (XIV) рассмотренных выше методов функционализации боковой цепи со сформированным углеродным скелетом, что приводит к сравнительно невысокому выходу конечных продуктов при значительном общем числе стадий (более 20).

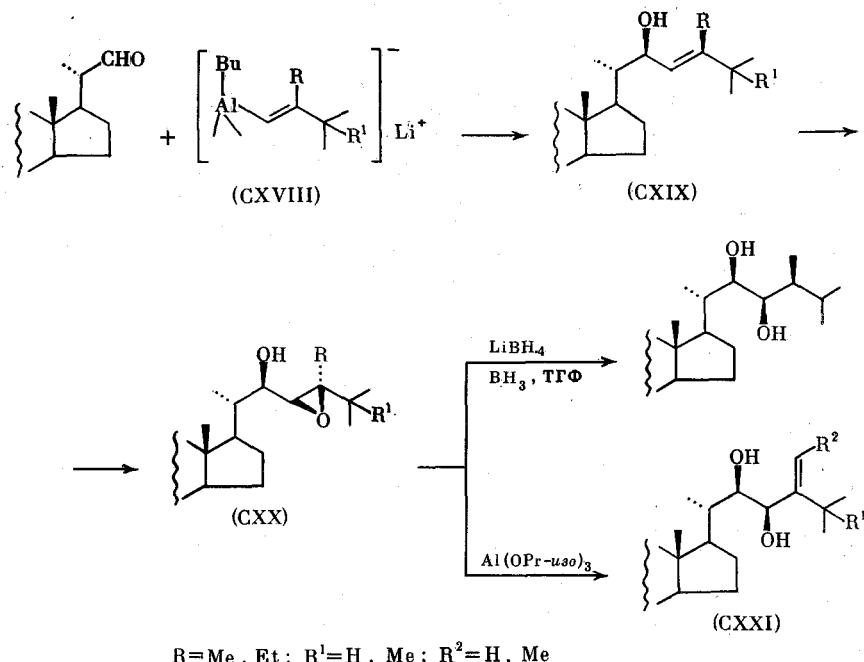
Формирование только одного центра С(24) с получением на первом этапе  $\Delta^{22}$ -производных используется также в методе [46–48], основанном на реакции с альдегидом (CXIV) аниона (CXV), генерируемого из соответствующего сульфонда. Ацетилирование продукта и восстановление ацетоксисульфонов (CXVI) амальгамой натрия привели к соединению (CXVII),

имеющему боковую цепь 22-дегидрокампстерина, которое было превращено в брассинолид (VIII) через 22,23-эпоксиды.



Аналогичный принцип может быть использован для получения 28-нораналогов БС, не содержащих хирального центра при С(24) [48, 85].

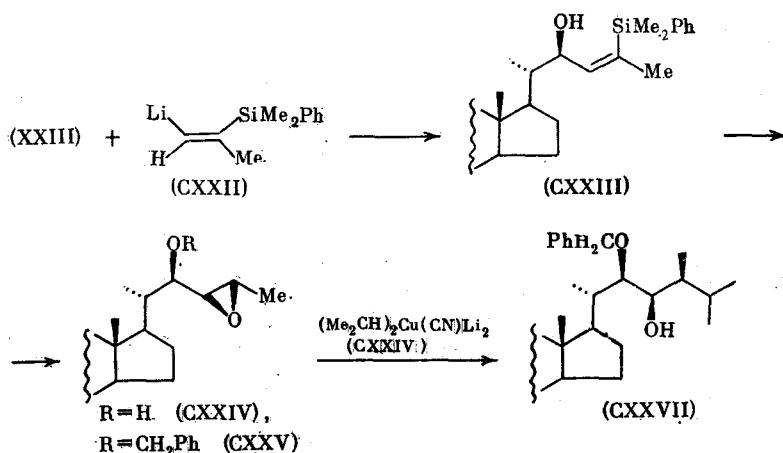
Среди методов, использующих винильные карбанионы, наиболее употребимы реакции с алланатами (CXVIII) [36, 42, 61, 62, 80, 81], приводящие к образованию  $\Delta^{23}$ -производных (CXIX), как и в рассмотренном выше случае аллиловых спиртов (CVII).



Их дальнейшую трансформацию осуществляют превращением в 22,23-эпоксиды и последующим восстановительным раскрытием окисного цикла (CXIX) против правила Марковникова, приводящим к боковой цепи брассинолида [36]. Изомеризация эпоксидов (CXIX) под действием изопропилата алюминия при кипячении в толуоле представляет удобный

метод получения диолов (CXXI) [42, 61, 62, 80, 81] — интермедиатов 24(28)-ненасыщенных брассиностероидов.

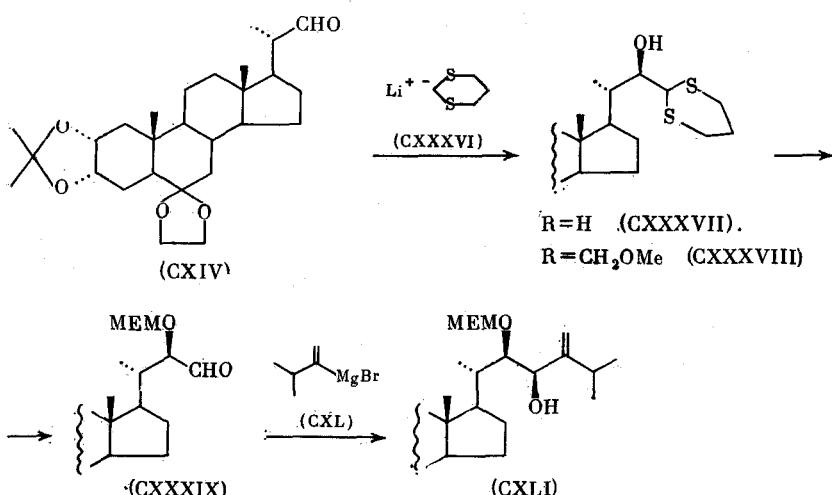
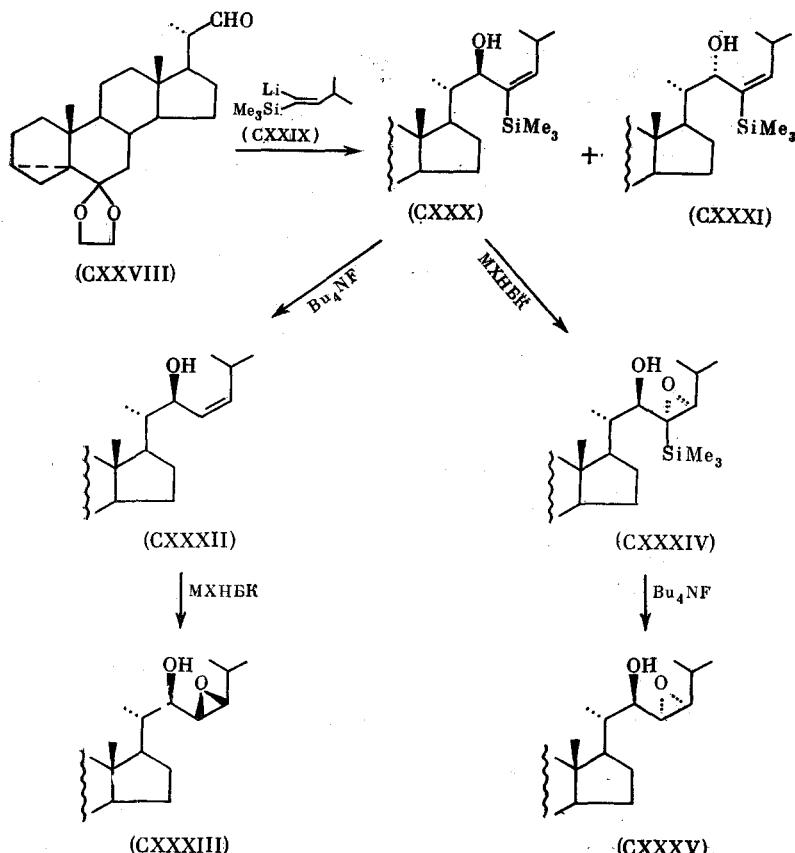
Полезность применения винилсиланов (CXXII) в реакции с альдегидом (XXIII) показана в работе [158]. Эпоксидирование аддукта (CXXIII) с последующим удалением диметилфенилсилильной группировки дают эпоксид (CXXIV). Взаимодействие бензилового эфира (CXXV) со смешанным купратом (CXXVI) и последующее расщепление эфира (CXXVII) литием в жидком аммиаке приводят к диолу со сформированной боковой цепью брассинолида.



Предложен [159] метод формирования боковой цепи брассинолида с использованием винилсиланов типа (CXXIX). Наличие объемистого заместителя, стабилизирующего карбанион и связанного непосредственно с анионным центром нуклеофила, позволило значительно повысить стереоселективность протекания реакции и выход аддукта. Так, присоединение аниона (CXXIX) к альдегиду (CXXVIII) протекает с образованием спиртов (CXXX) и (CXXXI) в соотношении 10 : 1 с суммарным выходом 97 %.

Десилирирование (CXXX) и последующее эпоксидирование (CXXXII) приводят к эпоксиду (CXXXIII), из которого боковая цепь брассинолида может быть построена описанными выше методами [40—45, 49—51]. Изменение последовательности реакций (эпоксидирование (CXXX) и затем десилирирование (CXXXIV)) приводят к изомерному эпоксиду (CXXXV).

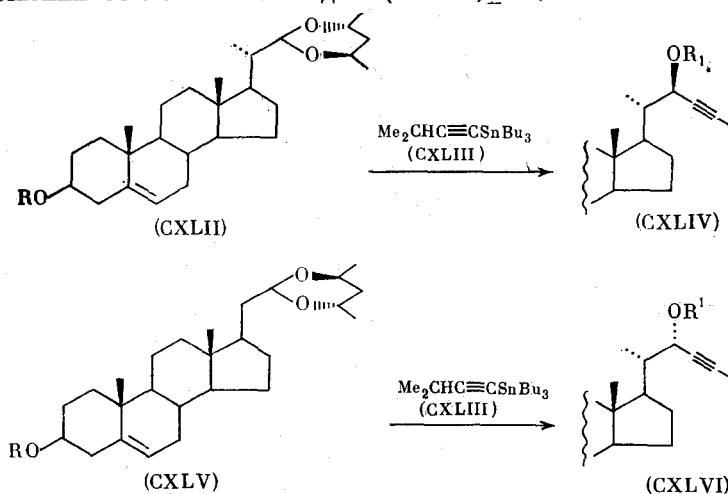
Обработка альдегида (CXXIV) литиевой солью 1,3-дитиана (CXXXVI) в тетрагидрофуране при  $-20^{\circ}\text{C}$  и последующая защита оксигруппы в аддукте (CXXXVII) под действием хлорметилметилового эфира приводит к дитиану (CXXXVIII) с выходом 85 %. Его детиоацетализация протекает количественно без эпимеризации при C(22) и дает альдегид (CXXXIX), который далее был использован для стереоселективного построения центра C(23) в синтезе долихолида (XI) и долихостерона (V) [63, 64] путем взаимодействия с реагентом Гриньяра (CXL), полученным из 2-бromo-3-метил-1-бутина. Превращение спирта (CXL), образующегося селективно с выходом 73 %, в соответствующий диол достигается последовательными стадиями защиты 23-окси-группы в виде ацетата, гидролиза разбавленной хлорной кислотой, ацетилирования и омыления диацетата раствором гидроокиси калия.



Аналогичным путем с использованием изобутилмагнийбромида [63, 82, 84] был синтезирован 28-норбрассинолид. Описано избирательное присоединение к 23-альдегидам винилсттананов [166].

В соответствии с патентными данными [167, 168], эффективный способ воздействия на стереохимию 22-оксипроизводных состоит в использовании в реакции присоединения стереоизомерных ацеталей (CXLII) и (CXLV) соответствующего альдегида с 2-метилпентандиолом-2,4. Их взаимодействие

вие с ацетиленидом (CXLIII) протекает с высокой стереоизбирательностью, приводя к эпимерной смеси ацетиленовых производных (CXLIV) и (CXLVI) в соотношении 95 : 5 и 11 : 89 для (CXLII) и (CXLV), соответственно.

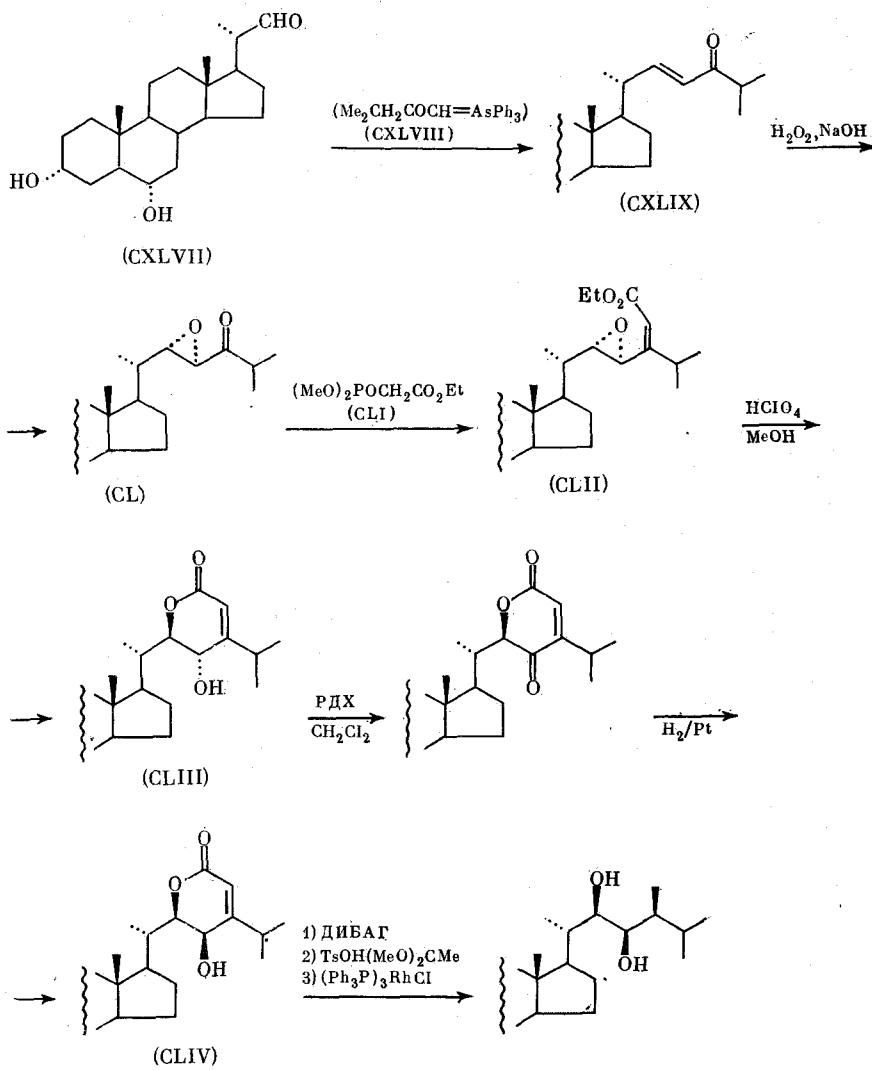


Описано использование мышьякорганических соединений для формирования боковой цепи брассинолида [169]. Альдегид (CXLVII), полученный из гиодезоксихолевой кислоты (XX), обработали илидом (CXLVIII) с образованием  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного кетона (CXLIX).

Эпоксидирование (CXLIX) щелочной перекисью водорода дало эпоксикетон (CL), который в результате реакции Виттига-Хорнера с соединением (CLI) превращен в эпоксиэфир (CLII). Лактон (CLIII) получен в результате кислотной обработки (CLII). При этом формируется природная стереохимия заместителя при C(22). Обращение конфигурации при C(23) достигается в результате последовательного окисления и восстановления 23-гидроксильной группы. Восстановление (CLIV) дилизобутилалюмогидридом (ДИБАГ), обработка образовавшегося гемиацетала 2,2-диметоксипропаном и декарбонилирование заканчивают построение боковой цепи брассинолида.

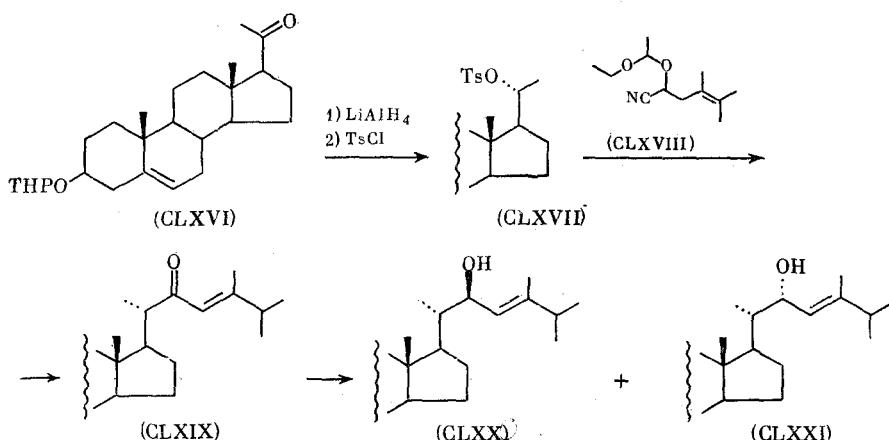
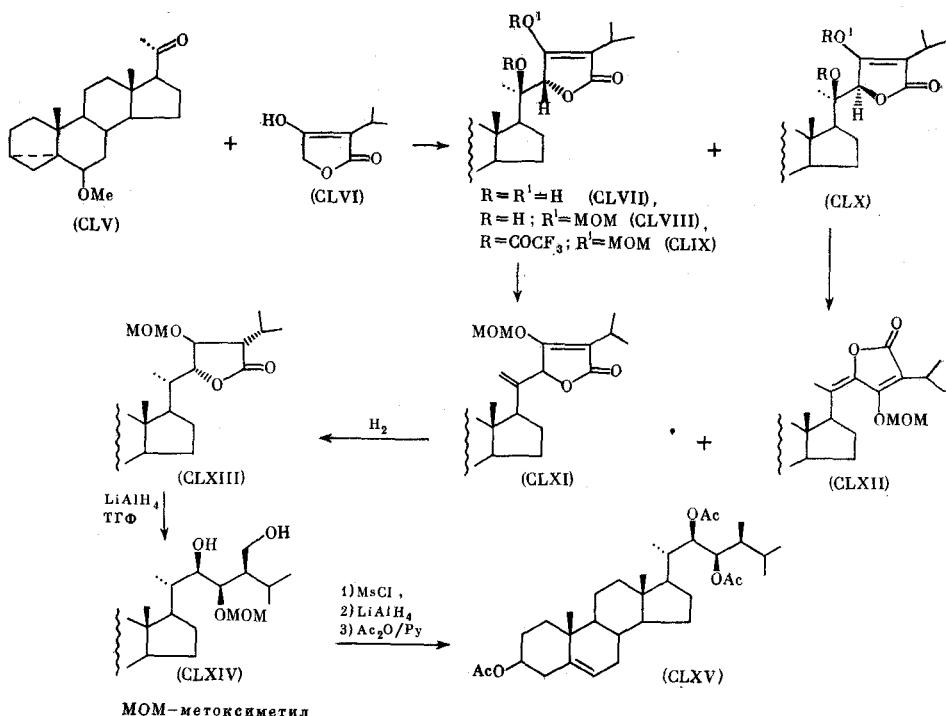
### б) Синтезы с участием центра C(20)

Основную часть этой группы составляют синтезы, ключевой стадией которых является реакция нуклеофильного присоединения аниона 3-изопропилтетроновой кислоты (CLVI) к C(20)-кетонам pregnанового ряда (CLV) [52—55]. Интересно отметить, что присоединение удается осуществить только для производных (CLVII) с незащищенной гидроксильной группой, тогда как в случае соответствующего метоксиметилового эфира реакция не идет. Для дальнейших превращений использовали диол (CLVII), полученный наряду с минорным эпимером (CLX) в соотношении 91 : 9 с суммарным выходом 84 %. Защита вторичной гидроксильной группы в соединении (CLVII) в виде метоксиметилового эфира и последующая обработка (CLVIII) трифтормукусным ангидридом в присутствии триэтиламина и 4-пирролидинопиридина привели к ацетату (CLIX), который при кипячении в бензole с 1,8-диазабицикло [5,4,0]-ундек-7-еном дал смесь 5-илидентетронатов (CLXI) и (CLXII) с выходом 73 % в соотношении 82 : 18. Каталитическим гидрированием основного изомера (CLXI) в качестве основного продукта получен насыщенный лактон (CLXIII). Восстановительное расщепление цикла в соединении (CLXIV), удаление 28-оксигруппы превращением спирта (CLXIV) в 28-мезилоксипроизводное с последующим восстановлением алюмогидридом лития и ацетилирование



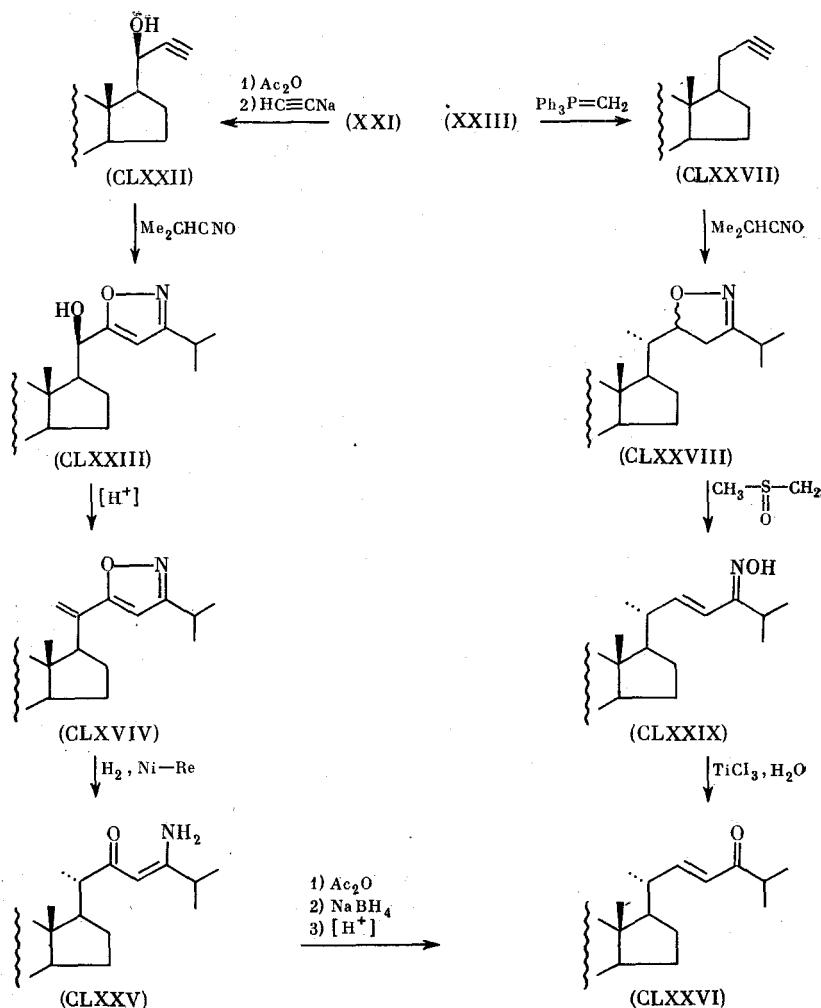
приводят с выходом 29% (на (CLV)) к триацетату (CLXV), имеющему боковую цепь брассинолида с защищеннымными гидроксильными группами [52—56]. Осуществление аналогичной последовательности реакций для тетроната (CLXII) позволяет получить боковую цепь с 22*S*,23*S*,24*R*-конфигурацией заместителей.

Другой путь использования 20-кетопрегнанов для построения боковой цепи брассиностероидов, предложенный в работе [170], включает превращение 20-кетогруппы прегненолона (CLXVI) в (20*R*)-тозильную (CLXVII) с последующим алкилированием тозилата (CLXVII) защищенным циангидрином (CLXVIII). Восстановление образовавшегося еона (CLXIX) дийзобутилалюмогидридом протекает с образованием смеси аллильных спиртов (CLXX) и (CLXXI) в соотношении 97 : 3. Дальнейшее построение боковой цепи брассинолида из аллилового спирта (CLXX) было выполнено аналогично описанному в работе [136].



Большими потенциальными возможностями обладает метод построения боковых цепей стероидов с использованием нитрилоксидного подхода [171—181], который с успехом может быть применен в синтезе брацциностероидов. Ниже приведены два способа получения  $\Delta^{22}$ -24-кетона (CLXXVI) из прегненолона (XXI). Первый способ включает присоединение окиси изобутиронитрила к ацетиленовому спирту (CLXXII), дегидратацию спирта (CLXXIII), гидрирование (CLXXIV) и превращение енамино-кетона (CLXXV) в  $\Delta^{22}$ -24-кетон (CLXXVI) в результате последовательных реакций ацетилирования, боргидридного восстановления и кислотного гидролиза. Более удобен путь к (CLXXVI) через изоксазолин (CLXXVIII), получаемый из олефина (CLXXVII) и окиси изобутиронитрила в результате реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. Изомеризация изоксазолина (CLXXVIII) под действием основания приводит к  $\alpha,\beta$ -нена-

сыщенному оксиму (CLXXIX), обработка которого треххлористым титаном дает (CLXXVI). Использование  $\Delta^{22}$ -24-кетонов в синтезе брассиностероидов продемонстрировано в работах [169, 182, 183].



Наряду с рассмотренными подходами необходимо упомянуть также о предложенных недавно усовершенствованных методах получения исходных и промежуточных веществ для синтеза БС, в том числе, 20-формил- [184—186] и 20-карбоксипрегнанов [181, 187, 188], 22,23-диолов и их производных [150, 189], новом способе формирования цепей через 17(20)-прегнены [190, 191].

Одновременно с развитием исследований по синтезу природных брашиностероидов предпринимались попытки получения их биологически активных аналогов, отличающихся структурой боковой цепи или циклической части молекулы. В некоторых случаях, как, например, в синтезе эпиврашинолида (IX), получение синтетическим путем [39, 65—70] предшествовало обнаружению гормона в природных объектах. В основном, для получения модифицированных БС используются те же методы, что и для природных. К настоящему времени осуществлен синтез большого числа производных, в том числе, содержащих трансформированную боковую цепь [39, 46, 57, 61, 97—101, 133—140], видоизмененный циклический

ческий фрагмент [145, 192, 217—222] или сочетающих модификацию в обеих частях молекулы [192, 207, 209—215, 223, 224]. Как и ожидалось, среди синтезированных аналогов найдены соединения, сравнимые по активности с природными гормонами, что указывает на перспективность дальнейшего поиска в этом направлении.

Рассмотренные методы формирования циклической части и боковых цепей БС, в основном, охватывают данные, опубликованные к настоящему времени в научной и патентной литературе. Вместе с тем, исследования в этой области продолжают бурно развиваться, что позволяет предвидеть появление в ближайшее время новых работ, связанных как с созданием оригинальных подходов, так и с более широким освоением в синтезе БС методов и реакций, известных в приложении к другим классам природных веществ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Физер Л., Физер М. Стероиды. М.: Мир. 1964. 982 с.
2. Сергеев П. В. Стероидные гормоны. М.: Наука, 1984. 240 с.
3. Ахрем А. А., Левина И. С., Титов Ю. А. Экдизоны — стероидные гормоны насекомых. Минск: Наука и техника, 1973. 232 с.
4. Ахрем А. А., Ковганюк Н. В. Экдистероиды: химия и биологическая активность. Минск: Наука и техника, 1989. 327 с.
5. Дерфлинг К. Гормоны растений. М.: Мир, 1985. 303 с.
6. Grove M. D., Spencer G. F., Rohwedder W. K. et al. // Nature (London). 1979. V. 281. P. 216—217.
7. Kohout L. // Chem. Listy. 1984. V. 78. N 11. P. 1129—1156.
8. Adam G., Marquardt V. // Phytochemistry. 1986. V. 25. N 8. P. 1787—1799.
9. Муромцев Г. С., Чакиников Д. И., Кулаева О. А., Гамбург К. З. Основы химической регуляции роста и продуктивности растений. М.: Агропромиздат, 1987. 383 с.
10. Лахович Ф. А., Хрипач В. А., Жабинский В. Н. // Весці АН БССР. Сер. хім. наук. 1990. N 3. С. 106—123.
11. Пат. 6011498 Япония // C. A. 1986. V. 103. 174038.
12. Пат. 63255297 Япония // C. A. 1990. V. 111. 36804.
13. Пат. 63216896 Япония // C. A. 1990. V. 111. 4522.
14. Marumo S., Wada K. // Shokubutsu no Kagaku Chosetsu. 1981. V. 16. N 1. P. 1—10; C. A. 1982. V. 97. 121907.
15. Chen S. C. // Chem. Can. 1983. V. 35. N 9. P. 13—20; C. A. 1984. V. 99, 209764.
16. Guo Q. // Huaxue Tongbao. 1983. N 11. P. 30—32; C. A. 1984. V. 100. 85981.
17. Mandava N. B., Thompson M. J. // Conf. Isopentenoids Plants. Biochem. Funct. Abstracts. 1982. P. 401—431; C. A. 1984. V. 100. 188702.
18. Yokota T. // Gendai Kagaku. 1985. V. 167. P. 14—20; C. A. 1986. V. 103. 3612.
19. Yokota T., Takahashi N. // XII Intern. Conf. Plant Growth Subst. Abstracts. 1985. P. 129—138; C. A. 1987. V. 106, 2846.
20. Singh H., Bhardwaj T. R. // Indian J. Chem. Sect. B. 1986. V. 25. N 10. P. 989—998.
21. Yokota T. // Shokubutsu no Kagaku Chosetsu. 1987. V. 22. N 1. P. 10—17; C. A. 1988. V. 108, 34741.
22. Marumo S. // XIV Conf. Proc. Plant. Growth Regul. Soc. Amer. Abstracts. 1987. P. 174—185; C. A. 1988. V. 108, 126485.
23. Meudt W. J. // ACS Symp. Ser. Abstracts. 1987. P. 325; C. A. 1987. V. 106. 81522.
24. Mandava N. B. // Ann. Rev. Plant Phys. Mol. Biol. 1988. V. 39. P. 23—52; C. A. 1988. V. 109, 146248.
25. Mori K. // Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi. 1985. V. 43. N 9. P. 849—861; C. A. 1986. V. 105, 115270.
26. Tian W. // Youji Huaxue. 1984. N 4. P. 259—264; C. A. 1984. V. 101, 130961.
27. Zhou W. // Pure Appl. Chem. 1989. V. 61. N 3. P. 431—434.
28. Adam G. // Z. Chem. 1987. B. 27. H. 2. S. 41—49.
29. Matsumoto T., Shimizu N., Shigenoto T. et al. // Phytochemistry. 1983. V. 22. N 3. P. 789—790.
30. Пат. 5343520 Япония // ИЗР. 1979. № 12. С. 155.
31. Пат. 2560199 Франция // ИСМ. 1986. N 2 (2). С. 1987.
32. Пат. 4614620 США // ИСМ. 1987. N 14 (2). С. 120.
33. Заявка 3506938 Австрия // ИСМ. 1986. N 7 (1). С. 85.
34. Ishiguro M., Takatsuto S., Morisaki M., Ikekawa N. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1980. N 20. P. 962—964.

35. *Takatsuto S., Yazawa N., Ishiguro M. et al.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1984. N 2. P. 139–145.

36. *Fung S., Siddal J. B.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1980. V. 102. N 21. P. 6581–6582.

37. *Donaubauer J. R., Greaves A. W., McMorris T. C.* // *J. Org. Chem.* 1984. V. 49. N 15. P. 2833–2834.

38. *Zhou Wei-Shan, Biax Jiang, Xin – fu Pan* // *J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1989. N 10. P. 612–614.

39. *Thompson M. J., Mandava N. B., Meudt W. J. et al.* // *Steroids.* 1981. V. 38. N 5. P. 567–580.

40. *Aburatani M., Takeuchi T., Mori K.* // *Agric. Biol. Chem.* 1985. V. 49. N 12. P. 3557–3562.

41. *Sakakibara M., Mori K.* // *Ibid.* 1983. V. 47. N 3. P. 663–664.

42. *Mori K., Sakakibara M., Okada K.* // *Tetrahedron.* 1984. V. 40. N 10. P. 1767–1781.

43. *Mori K.* // *Rev. Latinoam. Quim.* 1985. V. 16. N 2. P. 55–59.

44. Заявка 2156353 Великобритания // ИСМ. 1986. N 22 (2). C. 100.

45. Пат. 5933300 Япония // С. А. 1984. V. 101, 11269.

46. *Mori K., Sakakibara M., Ichikawa Y. et al.* // *Tetrahedron.* 1982. V. 38. N 14. P. 2099–2109.

47. *Sakakibara M., Okada K., Ichikawa Y., Mori K.* // *Heterocycles.* 1982. V. 17. P. 301–304.

48. *Khrapach V., Zhabinskiy V., Olkhovik V.* // V Intern. Conf. on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. Abstracts. 1989. P. 230–234.

49. *Aburatani M., Takeuchi T., Mori K.* // *Agric. Biol. Chem.* 1987. V. 51. N 7. P. 1909–1913.

50. *Aburatani M., Takeuchi T., Mori K.* // *Ibid.* 1986. V. 50. N 12. P. 3043–3047.

51. Пат. 201042 Европа // С. А. 1987. V. 106, 102614.

52. *Kametani T., Katoh T., Tsubuki M., Honda T.* // *J. Amer. Chem. Soc.* 1986. V. 108. N 22. P. 7055–7060.

53. *Kametani T., Katoh T., Tsubuki M., Honda T.* // XXVIII Conf. Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu. Abstracts. 1986. P. 409–416; С. А. 1988. V. 107, 154592.

54. *Kametani T., Katoh T., Fujio J. et al.* // *J. Org. Chem.* 1988. V. 53. N 9. P. 1982–1991.

55. *Kametani T., Tsubuki M., Higurashi K., Honda T.* // *Ibid.* 1985. V. 51. N 15. P. 2932–2939.

56. Пат. 2597482 Франция.

57. *Anastasia M., Ciuffreda P., Del Puppo M., Fieicchi A.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1983. N 2. P. 383–386.

58. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *Ibid.* 1986. N 4. P. 591–593.

59. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1986. V. 34. N 3. P. 1415–1418.

60. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *Ibid.* 1986. V. 34. N 10. P. 4045–4049.

61. *Kondo M., Mori K.* // *Agric. Biol. Chem.* 1983. V. 47. N 4. P. 97–102.

62. *Okada K., Mori K.* // *Ibid.* 1983. V. 47. N 4. P. 925–926.

63. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *Tetrahedron Lett.* 1983. V. 24. N 8. P. 773–776.

64. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1983. N 9. P. 2133–2137.

65. *Thompson M. J., Mandava N., Flippen-Anderson J. L. et al.* // *J. Org. Chem.* 1979. V. 44. N 26. P. 5002–5004.

66. Пат. 4346226 СССР // ИЗР. 1983. N 10 (2). C. 139.

67. *Anastasia M., Ciuffreda P., Fieicchi A.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1983. N 2. P. 379–382.

68. Пат. 60139685 Япония.

69. *Ахрем А. А., Хрипач В. В., Жабинский В. Н., Ольховик В. К.* // Весні АН БССР, Сер. хім. нау. 1989. N 2. С. 69–73.

70. *Takatsuto M. J., Ikekawa N.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1984. V. 32. N 5. P. 2001–2004.

71. *Mori K.* // *Agric. Biol. Chem.* 1980. V. 44. N 5. P. 1211–1212.

72. Пат. 40517 Европа // ИЗР. 1983. N 9 (1). C. 52.

73. *Mitra R. B., Hazra B. G., Kapoor V. M.* // *Indian J. Chem. Sect. B.* 1984. V. 23. N 2. P. 106–109.

74. А. с. 1270154 СССР // Б. И. 1986. N 42. С. 88.

75. А. с. 1270155 СССР // Б. И. 1986. N 42. С. 88.

76. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1982. V. 30. N 11. P. 4181–4185.

77. *Sakakibara M., Mori K.* // *Agric. Biol. Chem.* 1982. V. 46. N 11. P. 2769–2779.

78. Пат. 80381 Европа.

79. *Sakakibara M., Mori K.* // *Agric. Biol. Chem.* 1983. V. 47. N 6. P. 1407–1408.

80. *Sakakibara M., Mori K.* // *Ibid.* 1984. V. 48. N 3. P. 745–752.

81. Пат. 59231088 Япония // С. А. 1986. V. 103, 123804.

82. *Takatsuto S., Ying B., Morisaki M., Ikekawa N.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. V. 29. N 3. С. 903–905.

83. Пат. 57163400 Япония // С. А. 1983. V. 98, 198606.

84. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1987. V. 35. N 7. P. 3006—3010.

85. *Okada K., Mori K.* // *Agric. Biol. Chem.* 1983. V. 47. N 1. P. 89—95.

86. *Хрипач В. А., Жабинский В. Н., Ольховик В. К., Ахрем А. А.* // *Весні АН БССР, Сер. хім. науки.* 1990. N 6. С. 69—74.

87. *Sakakibara M., Mori K.* // *Agric. Biol. Chem.* 1983. V. 47. N 6. P. 1405—1406.

88. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *Chem. Pharm. Bull.* 1987. V. 35. N 2. P. 829—832.

89. *Mori K., Takeuchi T.* // *Liebigs Ann. Chem.* 1988. N 8. P. 815—818.

90. Пат. 1168696 Япония // С. А. 1990. V. 112, 21200.

91. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1986. N. 12. P. 2269—2272.

92. *Takatsuto S.* // *Ibid.* 1986. V. 10. P. 1833—1836.

93. *Ахрем А. А., Ковганко Н. В., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А.* // *Весні АН БССР, Сер. хім. науки.* 1985. N 2. С. 96—117.

94. *Steele J. A., Mosettig E.* // *J. Org. Chem.* 1963. V. 28. N 2. P. 571—572.

95. А. с. 1162816 СССР // Е. И. 1985. N 23. С. 23.

96. *Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P., Fiechi A.* // *Synthesis.* 1983. N 2. P. 123—124.

97. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А. и др.* // *Докл. АН СССР.* 1984. Т. 275. N 5. С. 1089—1091.

98. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А. и др.* // *Там же.* 1985. Т. 283. N 1. С. 130—133.

99. *Khrpach V., Lakhvich F., Kovganko N., Zhabinsky V.* // *III Intern. Conf. on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. Abstracts.* 1985. P. 259—263.

100. *Akhrem A., Lakhvich F., Khrpach V. et al.* // *III FECHEM Conference. Abstracts.* 1984. P. 35.

101. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А. и др.* // *Журн. орган. химии.* 1987. Т. 23. N 4. С. 762—770.

102. Пат. 6299396 Япония // С. А. 1988. V. 107, 217936.

103. Пат. 63246394 Япония // С. А. 1990. V. 111, 39675.

104. *Barton D. H. R., Feakins P. G., Poyser J. P., Sammes P. G.* // *J. Chem. Soc. C.* 1970. N 11. P. 1584—1591.

105. *Barton D. H. R., Lusinchi X., Magdzinski L., Sandoval Ramirez J.* // *J. Chem. Soc. Chem. Communns.* 1984. N 18. P. 1236—1238.

106. *Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P., Oleotti A.* // *Steroids.* 1985. V. 45. N 6. P. 561—564.

107. *Aburatani M., Takeuchi T., Mori K.* // *Synthesis.* 1987. N 2. P. 181—183.

108. Пат. 6169790 Япония // С. А. 1986. V. 105, 153400.

109. Пат. 63246395 Япония // С. А. 1990. V. 111, 58159.

110. Пат. 261656 Европа // С. А. 1988. V. 109, 129462.

111. *Takatsuto S., Kobayashi K., Watanabe T. et al.* // *Agric. Biol. Chem.* 1988. V. 52. N 12. P. 3217—3218.

112. *Van Rheenen V., Kelly R. C., Cha D. Y.* // *Tetrahedron Lett.* 1976. N 23. P. 1973—1976.

113. *Schroder M.* // *Chem. Rev.* 1980. V. 80. N 2. P. 187—213.

114. *Shoppee C. W., Jones D. N., Summers G. H. R.* // *J. Chem. Soc.* 1957. N 7. P. 3100—3107.

115. *Akhrem A. A., Lakhvich F. A., Khrpach V. A., Kovganko N. V.* // *IX Intern. Conf. on Isoprenoids. Abstracts.* 1981. P. 28.

116. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Ковганко Н. В.* // *Докл. АН СССР.* 1981. Т. 257. N 5. С. 1133—1135.

117. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Ковганко Н. В.* // *Журн. орган. химии.* 1983. Т. 19. N 6. С. 1249—1256.

118. *Akhrem A., Lakhvich F., Khrpach V. et al.* // *X Intern. Conf. on Isoprenoids. Abstracts.* 1983. P. 3.

119. *Akhrem A. A., Khrpach V., Kovganko N. et al.* // *XII Int. Conf. on Isoprenoids. Abstracts.* 1987. P. 116.

120. *Хрипач В. А., Жабинский В. Н., Ковганко Н. В., Ахрем А. А.* // *Всесоюзн. конф. «Хімія непредельних соєднин».* Тез. докл. 1986. Р. 70.

121. *Ахрем А. А., Хрипач В. А., Кащак Ж. Н., Ковганко Н. В.* // *Докл. АН СССР.* 1988. Т. 301. N 4. С. 878—880.

122. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А. и др.* // *Журн. орган. химии.* 1989. Т. 25. N 8. С. 1661—1665.

123. *Ахрем А. А., Галицкий Н. М., Ясницкий Г. А. и др.* // *Там же.* 1990. Т. 26. N 4. С. 771—775.

124. *Khrpach V., Kovganko N.* // *II Conf. of young Scientists on Bioorganic Chemistry. Abstracts.* 1982. P. 55.

125. *Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Ковганко Н. В.* // *Весні АН БССР, Сер. хім. науки.* 1983. N 2. С. 65—70.

126. *Cerny V.* // *Collect. Czech. Chem. Communns.* 1989. V. 54. N 8. P. 2211—2217.

127. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрупач В. А., Ковганко Н. В. // Докл. АН СССР. 1983. Т. 269. № 2. С. 366—368.

128. Akhrem A., Lakhvich F., Khrapach V. et al. // X Int. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1983. P. 4.

129. Пат. 62167797 Япония // С. А. 1988. В. 107, 198756.

130. Пат. 175500 Япония // С. А. 1990. В. 111, 214814.

131. Takatsuto S., Ikekawa N. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. N 9. P. 917—920.

132. Пат. 1175992 Япония // С. А. 1990. В. 112, 21202.

133. Пат. 63303978 Япония // С. А. 1990. В. 111, 78503.

134. Zhou Wei-Shan, Jiang Biao, Pan Xin-Fu // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1988. N 12. P. 791—793.

135. Brooks C. J. W., Ekhato I. V. // Ibid. 1982. N 16. P. 943—944.

136. Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P. et al. // J. Org. Chem. 1984. V. 49. N 22. P. 4297—4300.

137. А. с. 1594181 СССР. 1989.

138. Piatak D. M., Wicha S. // Chem. Rev. 1978. V. 78. N 3. P. 199—241.

139. Redpath J., Zeelen F. J. // Chem. Soc. Rev. 1983. V. 12. N 4. P. 75—98.

140. Камерницкий А. Б., Решетова И. Г., Чернобурова Е. И. // Химия природных соединений. 1988. N 1. С. 3—28.

141. Thompson M. J., Meudt W. J., Mandava N. B. et al. // Steroids. 1982. V. 39. N 1. P. 89—105.

142. Takatsuto S., Yazawa N., Ikekawa N. et al. // Phytochemistry. 1983. V. 22. N 6. P. 1393—1397.

143. Hirano Y., Takatsuto S., Ikekawa N. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. N 8. P. 1775—1779.

144. Wada K., Marumo S. // Agric. Biol. Chem. 1981. V. 45. N 11. P. 2579—2585.

145. Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P. et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1986. N 12. P. 2117—2121.

146. Заявка 3234606 ФРГ // С. А. 1984. В. 101, 152187.

147. Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P. et al. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. N 3. P. 321—325.

148. Zhou Weishan, Tian Weisheng. // Huaxue Xuebao. 1985. V. 43. N 11. P. 1060—1067; С. А. 1986. В. 105, 60806.

149. Takatsuto S., Muramatsu M. // Agric. Biol. Chem. 1988. V. 52. N 11. P. 2943—2945.

150. Пат. 160748 Индия // С. А. 1988. В. 109, 93447.

151. Ishiguro M., Ikekawa N. // Chem. Pharm. Bull. 1975. V. 23. N 11. P. 2860—2866.

152. Nakane M., Morisaki M., Ikekawa N. // Tetrahedron. 1975. V. 31. N 22. P. 2755—2760.

153. Zeelen F. J. // Rec. Trav. Chim. Pays—Bas. 1984. V. 103. N 9. P. 245—251.

154. Sierra M. N., Bustos D. A., Zudenigo M. E., Ruveda E. A. // Tetrahedron. 1986. V. 42. N. 2. P. 755—758.

155. Пат. 5880000 Япония // С. А. 1984. В. 99, 122766.

156. Takatsuto S. // Agric. Biol. Chem. 1988. V. 52. N 9. P. 2361—2363.

157. Ахрем А. А., Лахвич Ф. А., Хрупач В. А. и др. // Журн. орган. химии. 1984. Т. 20. N. 10. С. 2140—2143.

158. Hayami H., Sato M., Kanemoto S. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1983. V. 105. N 13. P. 4491—4492.

159. Khrapach V. // XVII Intern. Symp. on Chemistry of Natural Products. Abstracts. 1990. P. 24.

160. Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P., Fiechi A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1983. N. 10. P. 2365—2367.

161. Anastasia M., Fiechi A. // J. Org. Chem. 1981. V. 46. N 8. P. 1726—1728.

162. Back T. G., Brunner K., Krihsna M. V., Lai E. K. Y. // Can. J. Chem. 1989. V. 67. N 6. P. 1032—1037.

163. Пат. 6251696 Япония // С. А. 1988. В. 107, 198755.

164. Kometani T., Kigawa M., Tsubuki M., Honda T. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1988. N 6. P. 1503—1507.

165. Kometani T., Keino K., Kigawa M. et al. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. N 24. P. 3141—3142.

166. Пат. 6314798 Япония // С. А. 1988. В. 109, 110747.

167. Пат. 6251628 Япония // С. А. 1988. В. 107, 198754.

168. Пат. 6251629 Япония // С. А. 1988. В. 107, 217934.

169. Zhou W. // XIII Intern. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1989. P. 2.

170. Takahashi T., Ootake A., Yamada H., Tsuji J. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. N. 1. P. 69—72.

171. Khrapach V. A., Lakhvich F. A., Zavadskaya M. I. et al. // XI Intern. Conf. on Organic Synthesis: Abstracts. 1986. P. 164.

172. Akhrem A. A., Khrapach V. A., Lakhvich F. A. et al. // VIII Indo-Soviet Symp. on the Chemistry of Natural Products. Abstracts. 1986. P. 40.

173. *Aхрем А. А., Хрипач В. А., Лахович Ф. А. и др.* // Докл. АН СССР. 1987. Т. 297. N 2. С. 364—367.

174. *Khripach V. A., Litvinovskaya R. P., Baranovskiy A. V., Zavadskaya M. I. et al.* // XVI Int. Symp. on the Chemistry of Natural Products. Abstracts. 1988. P. 321.

175. *Aхрем А. А., Хрипач В. А., Лахович Ф. А. и др.* // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. N. 10. С. 2120—2128.

176. *Khripach V. A., Lakhvich F. A., Drachenova O. A. et al.* // V Intern. Conf. on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. Abstracts. 1989. P. 244—248.

177. *Khripach V. A.* // XIII Intern. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1989. P. 8.

178. *Ахрем А. А., Хрипач В. А., Литвиновская Р. П. и др.* // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. N 9. С. 1901—1908.

179. *Aхрем А., Khripach V., Litvinovskaya R. et al.* // XII Intern. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1987. P. 22—23.

180. *Хрипач В. А., Литвиновская Р. П., Барановский А. В.* // IX Советско-Индийский симп. по химии природных соединений. Тез. докл. 1989. P. 88—89.

181. *Khripach V., Litvinovskaya R., Baranovsky A.* // V Intern. Conf. on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. Abstracts. 1989. P. 227—229.

182. Пат. 62201897 Япония // С. А. 1988. V. 109, 380606.

183. *Huang Y.-Z., Shi L.-L., Li S.-W.* // Synthesis. 1988. N 12. P. 975—977.

184. *Schonecker B., Hauschild U., Marquardt V. et al.* // Z. Chem. 1989. B. 29. N 6. S. 218—219.

185. Пат. 61251697 Япония // С. А. 1987. V. 106, 84947.

186. Пат. 247904 ГДР // С. А. 1988. V. 109, 73757.

187. Пат. 251139 ГДР // С. А. 1988. V. 109, 73758.

188. Пат. 250538 ГДР // С. А. 1988. V. 109, 6797.

189. Пат. 62167795 Япония // С. А. 1988. V. 107, 198757.

190. Пат. 62205099 Япония // С. А. 1988. V. 109, 6798.

191. Пат. 63159395 Япония.

192. Пат. 61103894 Япония // С. А. 1987. V. 106, 50552.

193. *Takatsuto S., Yazawa N., Ikekawa N.* // Phytochemistry. 1984. V. 23. N 3. P. 525—528.

194. Пат. 59181300 Япония // С. А. 1985. V. 102, 149631.

195. *Zhou Wei — Shan, Tian Wei — Sheng* // Acta Chim. Sin. 1984. V. 42. N 11. P. 1173—1177; С. А. 1985. V. 102, 221085.

196. Пат. 59227900 Япония // С. А. 1986. V. 103, 105225.

197. *Kerb U., Eder U., Kraehmer H.* // Agric. Biol. Chem. 1986. V. 50. N 5. P. 1359—1360.

198. *Cerny V., Strnad M., Kaminek M.* // Collect. Czech. Chem. Communs. 1986. V. 51. N 3. P. 687—697.

199. *Cerny V., Zajicek J., Strnad M.* // Ibid. 1987. V. 52. N 1. P. 215—222.

200. *Kametani T., Katoh T., Tsubuki M., Honda T.* // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35. N 6. P. 2334—2338.

201. Пат. 242122 Чехословакия // С. А. 1989. V. 110, 187809.

202. *Zhou Weishan, Jiang L., Tian W. et al.* // Huaxue Xuebao. 1988. V. 46. N 12. P. 1212—1218; С. А. 1990. V. 111, 78496.

203. Пат. 252605 Чехословакия // С. А. 1990. V. 111, 134642.

204. Пат. 5927886 Япония // С. А. 1984. V. 101, 130976.

205. *Kakiuchi T., Kamuro Y., Takatsuto S., Kobayashi K.* // Agric. Biol. Chem. 1988. V. 52. N. 9. P. 2381—2382.

206. Пат. 282984 Европа // С. А. 1989. V. 110, 96639.

207. *Takatsuto S., Futatsuya F., Kobayashi K., Satoh H.* // Agric. Biol. Chem. 1989. V. 53. N. 1. P. 263—265.

208. Пат. 315921 Европа // С. А. 1990. V. 111, 214813.

209. *Kohout L., Strnad M.* // Collect. Czech. Chem. Communs. 1986. V. 51. N 2. P. 447—458.

210. *Kohout L., Cerny V., Strnad M.* // Ibid. 1987. V. 52. N 4. P. 1026—1042.

211. *Kohout L., Velgova H., Strnad M., Kaminek M.* // Ibid. 1987. V. 52. N 2. P. 476—486.

212. Пат. 3234605 ФРГ // С. А. 1984. V. 101, 152188.

213. Пат. 3305747 ФРГ // С. А. 1985. V. 102, 6952.

214. Пат. 2127022 Великобритания.

215. Пат. 2127021 Великобритания.

216. *Weishan Z., Biao J., Xinfu P.* // Huahue Xuebao. 1989. V. 47. N 2. P. 182—185; С. А. 1990. V. 111, 78497.

217. *Takatsuto S., Ikekawa N.* // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1984. N 3. P. 439—447.

218. *Anastasia M., Allevi P., Brasca M. G. et al.* // Gazz. Chim. Ital. 1984. V. 114. N 3. P. 159—161.

219. *Kishi T., Wada K., Marumo S., Mori K.* // Agric. Biol. Chem. 1986. V. 50. N 7. P. 1821—1830.
220. *Takatsuto S., Ikekawa N., Morishita T., Abe H.* // Chem. Pharm. Bull. 1987. V. 35. N 1. P. 211—216.
221. Пат. 62135459 Япония // С. А. 1988. V. 108, 94840.
222. Пат. 63166900 Япония // С. А. 1988. V. 109, 231363.
223. *Ахрем А. А., Лахович Ф. А., Хрипач В. А., Ковганко Н. В.* // Весці АН БССР. Сер. хім. науок. 1982. N 5. С. 80—83.
224. *Ахрем А. А., Лахович Ф. А., Хрипач В. А., Ковганко Н. В.* // Журн. орган. химии. 1985. Т. 21. N 4. С. 802—804.

Институт биоорганической химии АН БССР, Минск