

УДК 547.92

© 1991 г.

СИНТЕЗ БРАССИНОСТЕРОИДОВ — НОВОГО КЛАССА ГОРМОНОВ РАСТЕНИЙ

Лажвич Ф. А., Хрипач В. А., Жабинский В. Н.

Обобщены данные по методам синтеза brassinosteroidов. 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.

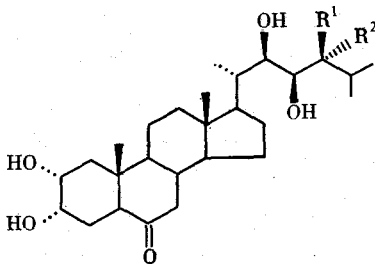
Библиография — 224 ссылки.

ОГЛАВЛЕНИЕ

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

I. ВВЕДЕНИЕ

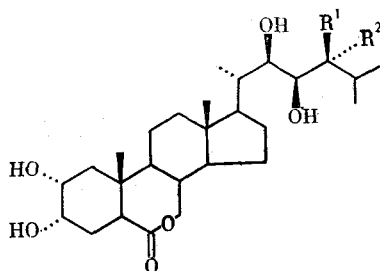
В связи с многочисленными функциями стероидных соединений в качестве гормонов человека и высших животных [1, 2], насекомых [3, 4] и некоторых видов грибов [5], а также широким распространением в растительном мире [1, 3] неоднократно высказывались предположения о возможной гормональной функции стероидов у растений. Первое действительное подтверждение роли стероидов как гормонов высших растений было получено в 1979 г., когда группой американских ученых была установлена структура brassinolida (VIII), мощного ростостимулятора, выделенного из пыльцы рапса [6]. Впоследствии из различных источников был получен и идентифицирован ряд структурно и функционально родственных brassinolиду соединений, названных brassinosteroidами (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 brassinosteroidам в структурном отношении экидистероиды [3, 4].



брассинон, $R^1 = R^2 = H$ (I)

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

эпика стастерон, $R^1 = H$, $R^2 = Me$ (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)
 гомобрассинолид, $R^1 = Et$, $R^2 = H$ (X)
 долихолид, $R^1R^2 = CH_2$ (XI)
 гомодолихостерон, $R^1R^2 = CHMe$ (XII)

Особенностью химического строения БС является наличие 2α , 3α - и $22R$, $23R$ -диольных группировок, *транс*-сочленения циклов А и В, а также 6-кетогруппы (соединения (I)—(VI)) или лактонной функции в цикле В (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 С(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 хиральных 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 экдистероидов, 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 экдизонов.

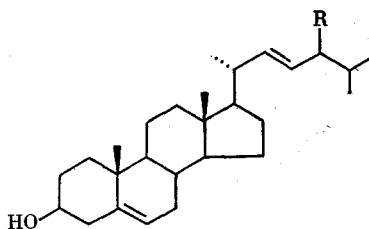
При решении вопросов стратегии и тактики синтеза БС, особенно в плане их практического использования, необходимо учитывать ряд обстоятельств, прежде всего, уровень ростостимулирующей активности и относительную синтетическую доступность того или иного БС, наличие источников стероидного сырья. В качестве исходных соединений наиболее приемлемыми являются доступные природные стерины, содержащие в боковой цепи Δ^{22} -связь, такие, как стигмастерин (XVI) и эргостерин (XVII). Доступные, но не содержащие такой связи холестерин (XVIII) и β -ситостерин (XIX) позволяют получить лишь аналоги БС с нефункционализированной боковой цепью, обладающие, как правило, сравнительно низкой активностью. Весьма привлекательно использование 22-дегидрокампестерина (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 гиодексоксиголевой 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:

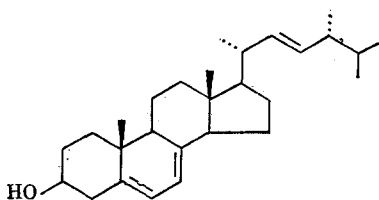
- синтезы с сохранением нативного углеродного скелета исходной молекулы;

- синтезы с образованием новых углерод-углеродных связей в боковой цепи.

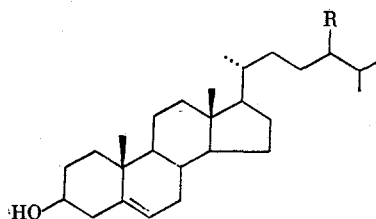
Очевидно, что синтезы, относящиеся к первой группе, более просты и экономичны, поскольку не требуют изменения углеродного скелета. Вместе с тем, возможности применения данного подхода ограничиваются доступностью стерinov, имеющих требуемый углеродный скелет и функциональность, позволяющую осуществить 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 C—C в синтезах эпибрасинолида и гомобрасинолида соответственно. В то же время, пока основным методом синтеза брасинолида, из-за ограниченной доступности обладающего соответствующим углеродным скелетом 22-дегидрокампестерина (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 брасинолида 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} -стероидов соответственно).



22-дегидрохолестерин, $R=H$ (XIII)
 22-дегидрокампестерин, $R=\alpha\text{-Me}$ (XIV)
 брассикастерин, $R=\beta\text{-Me}$ (XV)
 стигмастерин, $R=\alpha\text{-Et}$ (XVI)

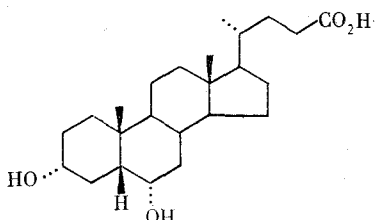


(XVII)

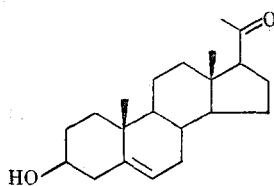


$R=H$ (XVIII)

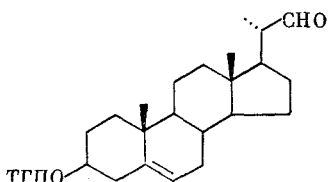
$R=\alpha\text{-Et}$ (XIX)



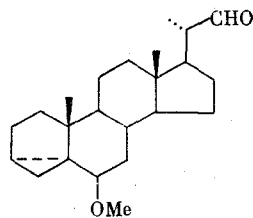
(XX)



(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.

Браassinостероиды, 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 $\Delta^{24(28)}$ -брасиностероиды, 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-дезоксобрассиностероидов 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-дезоксодолихостерона 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 $2\alpha,3\alpha$ -диоксиряда незначительно отличается синтез их эпимеров и родственных 2-дезоксипроизводных. В случае тифастерина [35, 49, 58, 59] и теастерона [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 3β -ОН-группы и Δ^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 экидионов [3, 4, 93]. Они включают, как правило, последовательное введение 6-кетогруппы, Δ^2 -связи и ее гидроксильное окисление.

Один из методов получения 6-кетонов, нашедший значительное распространение в синтезе БС, заключается в гидроборировании Δ^5 -производных (XXIV) комплексом BH_3 -ТГФ, окислении образующегося при этом триалкилборана щелочной перекисью водорода и дальнейшем превращении спирта (XXV) в кетоны (XXVI) [34—36, 52—56, 82, 83].

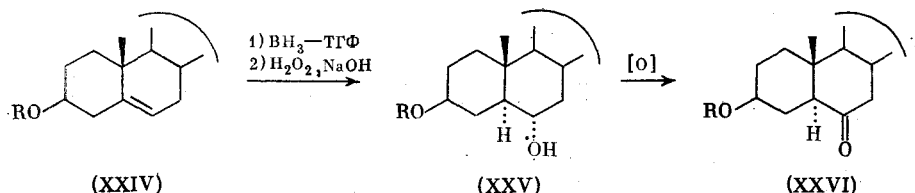


Таблица 1

Синтезы важнейших природных БС

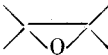
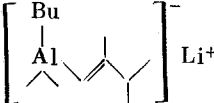
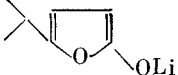
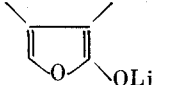
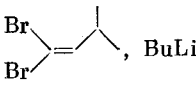
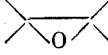
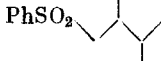
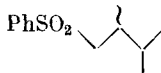
| БС | Исходное соединение | Тип синтеза | Метод формирования боковой цепи | | | Число стадий | Суммарный выход, % | Ссылки |
|--------|---------------------|---|---------------------------------|---|--|--------------|--------------------|---------|
| | | | вводимые углеродные атомы | функциональная группа субстрата | реагент | | | |
| (VIII) | (XXII) | $S \rightarrow B_k \rightarrow A \rightarrow B_l$ | 1) $C_{23}-C_{27}$ | $-\text{CHO}$ | <i>iso</i> -PrC \equiv CLi | 23 | 2,5 | [34] |
| | | | 2) C_{28} |  | HCN-Et ₃ Al | | 3,6 | [35] |
| (VIII) | (XXIII) | » | $C_{23}-C_{28}$ | $-\text{CHO}$ |  Li ⁺ | 12 | — | [36] |
| (VIII) | (XXIII) | » | $C_{23}-C_{28}$ | $-\text{CHO}$ |  OLi | — | — | [37] |
| (VIII) | (XXIII) | » | $C_{23}-C_{28}$ | $-\text{CHO}$ |  OLi | — | — | [37] |
| (VIII) | (XX) | $B_k \rightarrow A \rightarrow S \rightarrow B_l$ | $C_{23}-C_{28}$ | $-\text{CHO}$ | Me ₂ CH ₂ COCHAsPh ₃ | — | — | [38] |
| (VIII) | (XIV) + (XV) | | — | — | — | 10 | 0,9 | [39] |
| (VIII) | (XVI) | » | 1) $C_{23}-C_{27}$ | $-\text{CHO}$ |  , BuLi | 15 | 7 | [40] |
| | | | 2) C_{28} |  | Me ₃ Al, BuLi | | | |
| (VIII) | (XVI) | » | $C_{23}-C_{28}$ | $-\text{CHO}$ | PhSO ₂  | 19 | 1,3 | [46-47] |
| (VIII) | (XVI) | $B_k \rightarrow S \rightarrow A \rightarrow B_l$ | $C_{23}-C_{28}$ | $-\text{CHO}$ | PhSO ₂  | 20 | 7,8 | [48] |

Таблица 1 (продолжение)

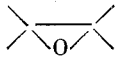
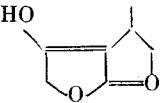
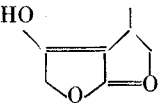
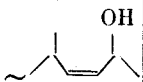
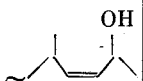
| BC | Исходное соединение | Тип синтеза | Метод формирования боковой цепи | | | Число стадий | Суммарный выход, % | Ссылки |
|--------|---------------------|---|---|---|---|--------------|--------------------|-------------|
| | | | вводимые углеродные атомы | функциональная группа субстрата | реагент | | | |
| (VIII) | (XVI) | $B_o \rightarrow S \rightarrow B_k \rightarrow A \rightarrow B_l$ | 1) $C_{23}-C_{27}$ 2) C_{28} | $-\text{CHO}$  | $u\text{-}iso\text{-PrC}\equiv\text{CLi}$ Me_3Al , BuLi | 15 | 8,5 | [49-51] |
| (VIII) | (XXI) | » | $C_{22}-C_{28}$ | $=\text{CO}$ |  | 25 | 7 | [52, 53] |
| (VIII) | (XXI) | $B_k \rightarrow A \rightarrow S \rightarrow B_l$ | $C_{22}-C_{28}$ | $=\text{CO}$ |  | 25 | 10,5 | [54-56] |
| (VIII) | (XXIII) | $S \rightarrow B_k \rightarrow A \rightarrow B_l$ | 1) $C_{23}-C_{27}$ 2) C_{28} | $-\text{CHO}$  | $u\text{-}iso\text{-PrC}\equiv\text{CMgBr}$ $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ | 9 | 2,5 | [57] |
| (VIII) | (XXIII) | » | 1) $C_{23}-C_{24}$ 2) C_{28} 3) $C_{25}-C_{27}$ | $-\text{CHO}$ $-\text{C}=\text{CH}$  | $\text{HC}\equiv\text{CLi}$ MeI , BuLi $\text{EtC}(\text{OEt})_3$ | 24 | 5,3 | [58-60] |
| (XI) | (XVI) | $B_k \rightarrow A \rightarrow B_l \rightarrow S$ | $C_{23}-C_{28}$ | $-\text{CHO}$ | $\left[\begin{array}{c} \text{Bu} \\ \\ \text{Al} \\ \\ \text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array} \right] \text{Li}^+$ | 18 | 1,5 | [42, 61-62] |

Таблица 1 (продолжение)

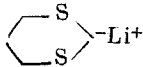
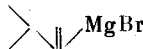
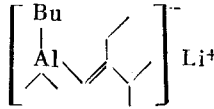
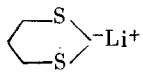
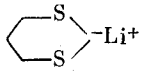
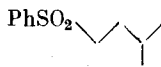
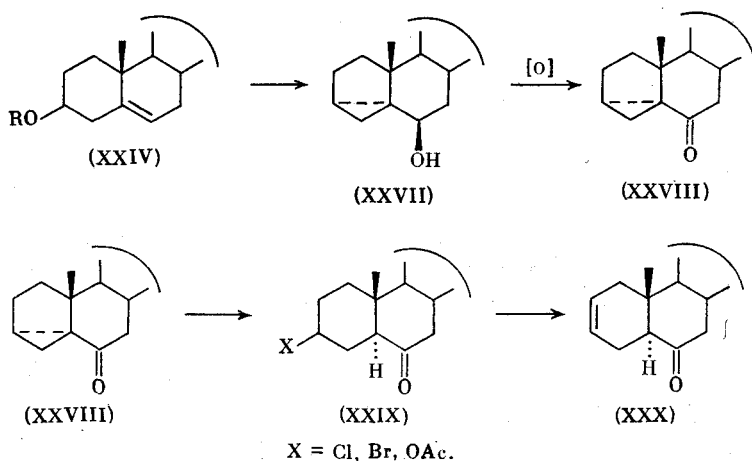
| БС | Исходное соединение | Тип синтеза | Метод формирования боковой цепи | | | Число стадий | Суммарный выход, % | Ссылки |
|-------|---------------------|---|-------------------------------------|---------------------------------|---|--------------|--------------------|----------|
| | | | вводимые углеродные атомы | функциональная группа субстрата | реагент | | | |
| (XI) | (XVI) | » | 1) C ₂₃ | -CHO |  -Li ⁺ | 20 | 7,6 | [63, 64] |
| | | | 2) C ₂₄ -C ₂₈ | -CHO |  MgBr | | | |
| (IX) | (XVII) | B _k → A → S → B _l | — | — | — | 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 _k → A → B _l → 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 ₂₂ -C ₂₈ | -CHO |  | 18 | 2,6 | [42, 80, 81] |
| (VII) | (XIII) | S → B _k → A → B _l | — | — | — | 9 | 4,3 | [82-84] |
| (VII) | (XXII) | » | 1) C ₂₃ | -CHO |  | | | |
| | | | 2) C ₂₄ -C ₂₇ | -CHO | <i>iso</i> -BuMgBr | 10 | 4,2 | [82-84] |
| (VII) | (XXII) | » | C ₂₃ -C ₂₇ | -CHO | <i>iso</i> -PrC≡CLi | 13 | 6,4 | [35, 82] |
| (VII) | (XVI) | B _k → A → B _l → S | 1) C ₂₃ | -CHO |  | | | |
| | | | 2) C ₂₄ -C ₂₇ | -CHO | <i>iso</i> -BuMgBr | 20 | 9,8 | [62] |
| (VII) | (XVI) | B _k → S → A → B _l | C ₂₃ -C ₂₇ | -CHO | PhSO ₂  | — | — | [85, 86] |

Обозначения: А — цикл А со сформированной функциональностью; B_o, B_k, B_l — цикл В с 6-окси-, 6-кето- или с 7-окса-6-кетofункцией соответственно; S — сформированная боковая цепь.

Другой, более эффективный и универсальный метод, отличающийся сравнительной простотой, состоит в использовании специфической для Δ^3 -стероидов 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].



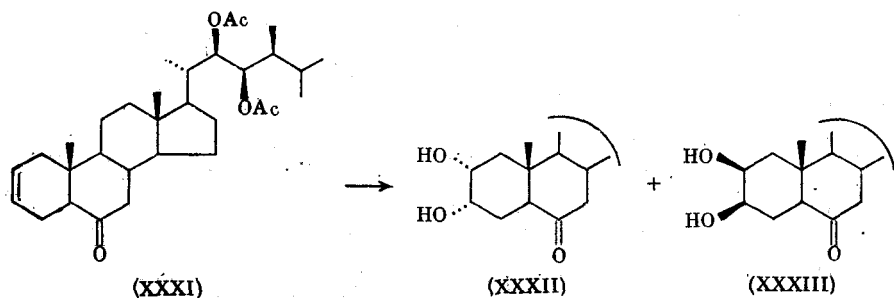
Дальнейшее элиминирование НХ из молекулы (XXIX) (X = Cl, Br) дает ненасыщенные кетоны (XXX). Может быть использован также аналогичный путь, включающий отщепление элементов TsOH или MsOH (XXIX), X = OTs, OMs [39]. Однако чаще он применяется в синтезах, включающих гидробромирование Δ^5 -связи [34—36, 52—56,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

В последнее время все более широкое применение в синтезах БС приобретают методы одностадийной трансформации циклокетонов (XXVIII) в Δ^2 -стероиды (XXX), подобные разработанному Бартоном [104, 105] и впоследствии использованному другими авторами в синтезе БС [46, 70, 71] способу изомеризации (XXVIII) под действием TsOH в сульфолане. К ним относятся, в частности, изомеризация под действием гидробромида пиридиния [106], а также бромидов натрия [50, 107] или лития [108, 109] в присутствии 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.

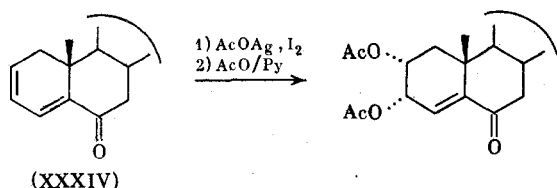
Введение 2 α ,3 α -диоксифункциональности в соединение (XXX) осуществляют в результате гидроксирования Δ^2 -связи каталитическим или эквимолекулярным количеством четырехокси осмия [112—114], обеспечивающего высокий выход α -диолов (XXXII) [114].

Однако в некоторых случаях описано образование заметных количеств изомерных β -производных (XXXIII). Например, при гидроксировании енона (XXXI) каталитическим количеством OsO₄ диолы (XXXII) и (XXXIII) получены соответственно с выходом 77 и 14% [49].

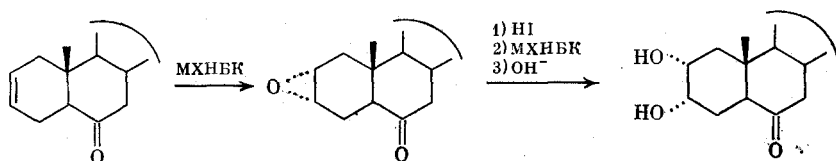
Представляют интерес методы формирования 2,3-диоксифункциональности в цикте А без использования дорогостоящей и токсичной четырехокси осмия. Один из них [115—125], основан на гидроксировании по Вудварду $\Delta^{2,4}$ -6-кетонов (XXXIV). При этом в отличие от соответ-



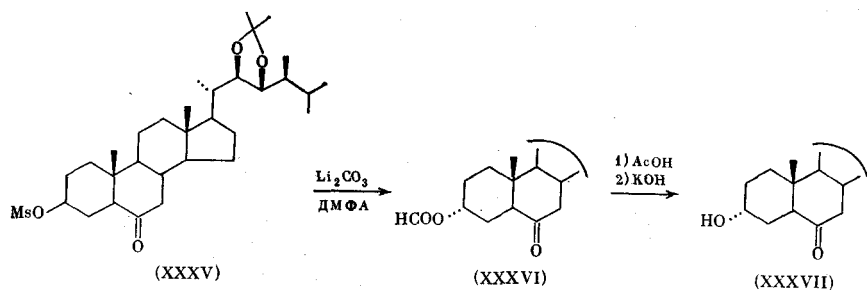
вующих Δ^2 -6-кетонс происходит образование 2 α ,3 α -диоксипроизводных, а не их 2 β ,3 β -эпимеров.



Второй метод заключается в эпоксидировании Δ^2 -6-кетонс мета-хлорнадбензойной кислотой (МХНБК) и дальнейшей трансформацией эпоксида в диол.

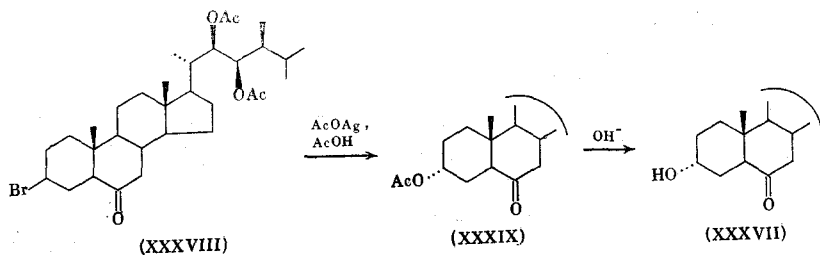


Обычный метод получения БС 2-дезоксиряда состоит в нуклеофильном замещении 3 β -мезилокси- или 3 β -бром 6-кетопроизводных с целью обращения конфигурации при С(3). Так, обработка сульфоната (XXXV) карбонатом лития в ДМФА с последующим кипячением образующегося 3 α -формиата (XXXVI) в водной уксусной кислоте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

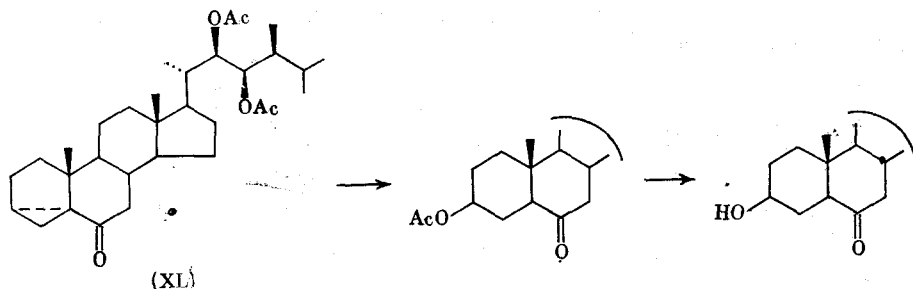


Более эффективен метод [49], использующий реакцию бромид (XXXVIII) с ацетатом серебра в уксусной кислоте и последующий гидролиз триацетата (XXXIX), давая триол (XXXVII) с суммарным выходом 46 %.

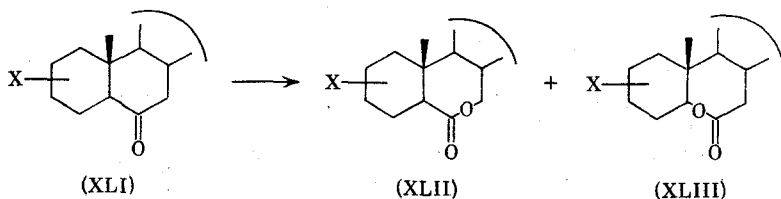
Формирование 2 β -окси-6-кето-функциональности в синтезе теастерона достигается простым раскрытием пропанового цикла в соединениях типа



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

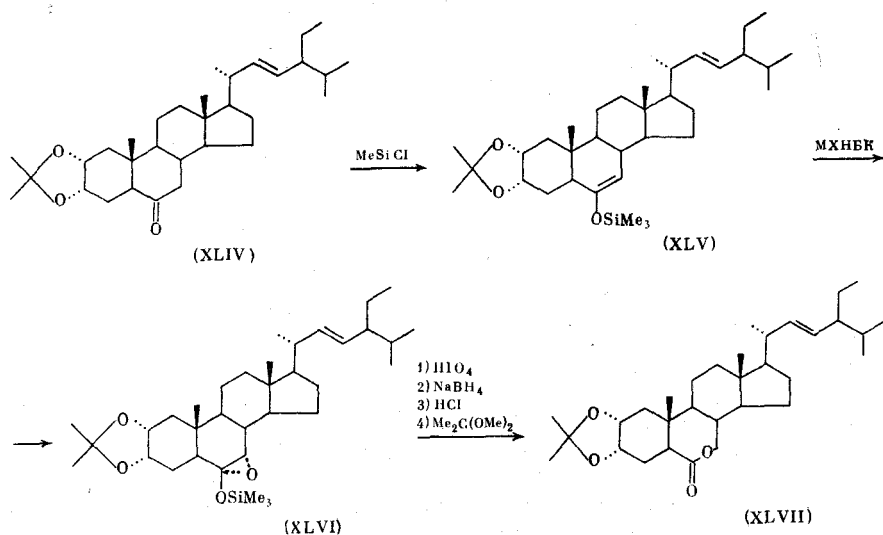


Стандартным методом введения лактонной функции в цикл *B* является окисление 6-кетонов (XLI) по Байеру-Виллигеру трифторнадуксусной кислотой [7, 8, 127—130]. Поскольку соотношение образующихся изомеров (XLII) и (XLIII) существенно зависит от природы и стереохимии заместителей в цикле *A* [131] и является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

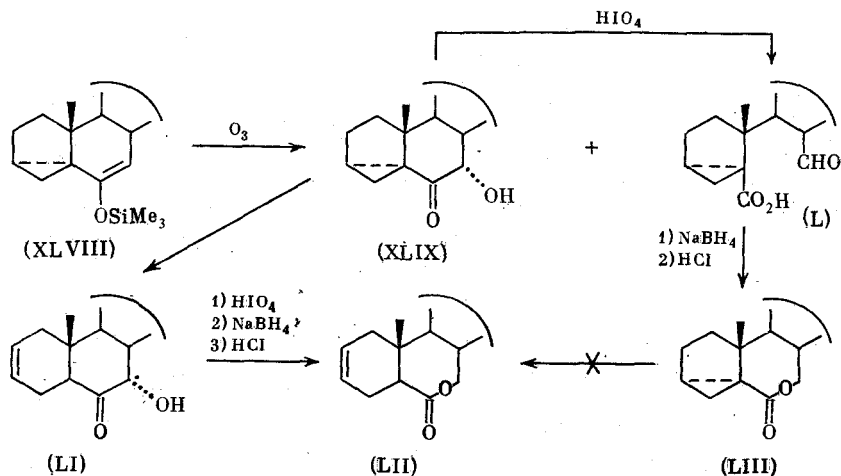


Хотя доля необходимых лактонов (XLII) максимальна для 2 α ,3 α -диолов, в окислении обычно используют защищенные производные (ацетаты или ацетониды), благодаря чему достигается более высокий выход продуктов и облегчается разделение региоизомеров. Вместе с тем, согласно патентным данным [132], хорошие результаты могут быть достигнуты также при окислении незащищенных 2 α ,3 α ,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.

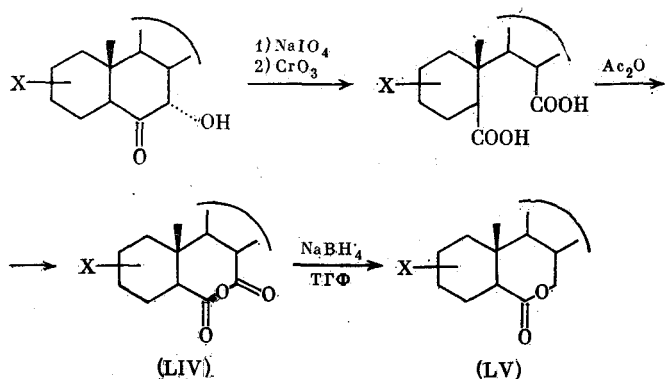
Альтернативный способ лактонизации цикла *B* через енолсилильные эфиры (XLV), получаемые из кетона (XLIV), разработан японскими авторами в синтезе долихолида [42]. Обработка эфира (XLV) метаклорнадбензойной кислотой дает эпоксид (XLVI) (53 %) наряду с некоторым количеством 7 α -окси-6-кетона (17 %).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



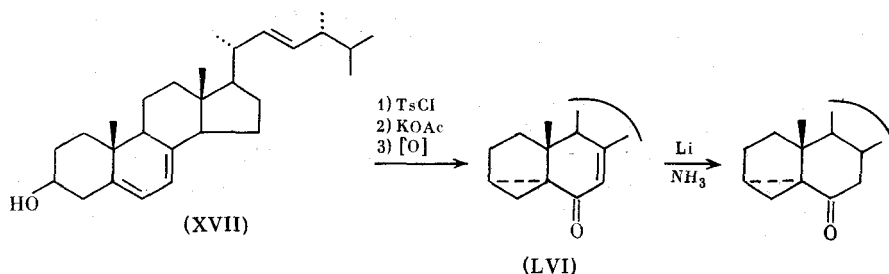
Модификацией рассмотренного подхода является предложенный недавно [134] метод формирования циклической части брассинолида с использованием озонлиза енолсиланов (XLVIII), приводящего к смеси 7-оксикетонов (XLIX) и *B*-секопроизводного (L) (в зависимости от условий реакции последнее может не образовываться). Расщепление оксикетонов (XLIX) подной 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 Δ^2 -стероид (LII) оказались безуспешными, последний был синтезирован из ненасыщенного кетона (LI) в результате сходной последовательности превращений с выходом 79 % в расчете на кетол (XLIX).



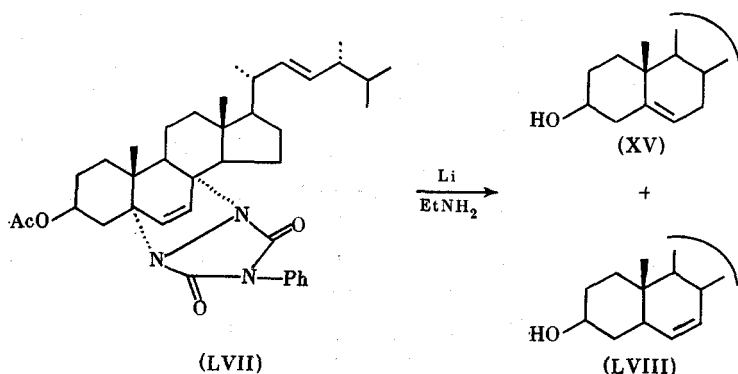
Следует отметить, что впервые принцип построения лактонного фрагмента путем окислительной деградации α -кетолов типа (XLIX) в *B*-секопроизводные и последующего замыкания цикла был предложен в работе [135], где реализована родственная последовательность превращений и показана исключительно высокая региоселективность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



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 Δ^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 жидком аммиаке.

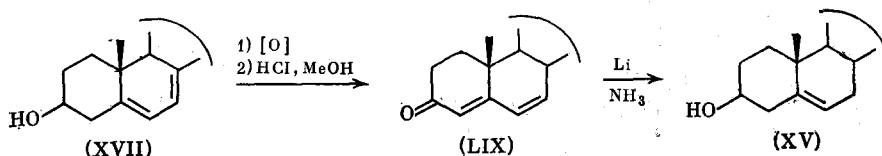


По другому методу [67] брассикастерин (XV) получают восстановлением аддукта (LVII), полученного из ацетата эргостерина в результате присоединения по Дильсу-Альдеру 4-фенил-1,2,4-триазолин-3,5-диона, литием в этиламине. Образующаяся смесь 5,22- и 7,22-диенов (XV) и (LVIII) (3 : 2) без разделения использовали 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 Δ^5 - и Δ^7 -стеринов.

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



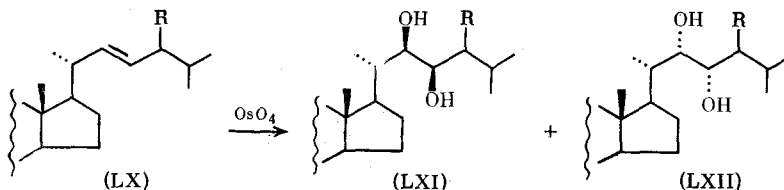
Несмотря на то, что до настоящего времени в литературе отсутствуют сведения об использовании эргостерина в синтезе БС альтернативными способами, т. е. не путем восстановления, а через *транс*-формацию Δ^7 -связи, такой подход представляется весьма интересным.

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 и 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 гидроксировании Δ^{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

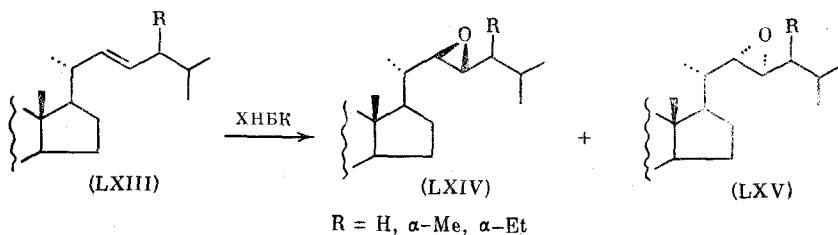
Таблица 2

Соотношение изомерных диолов при гидроксилировании
 Δ^{22} -стероидов 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] |

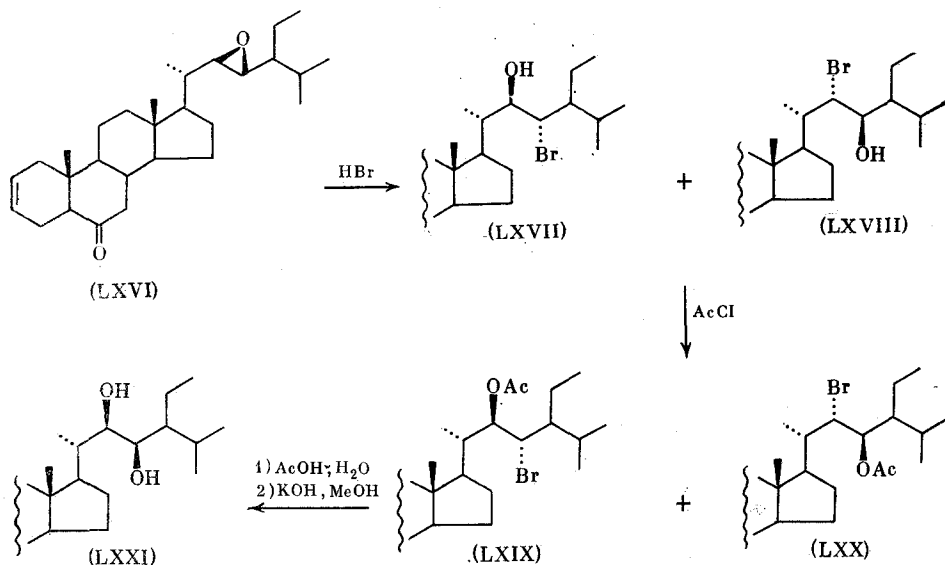
широкое применение в синтезе 22*S*, 23*S*-аналогов природных брассино-стероидов [39, 46, 57, 97—101, 141—149], а также использован в предложенном недавно процессе выделения [150] 22,23-диоксициклостигмастанов — интермедиатов БС из смеси фитостероидов сахарного тростника. Рассмотрение механизма гидроксилирования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

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



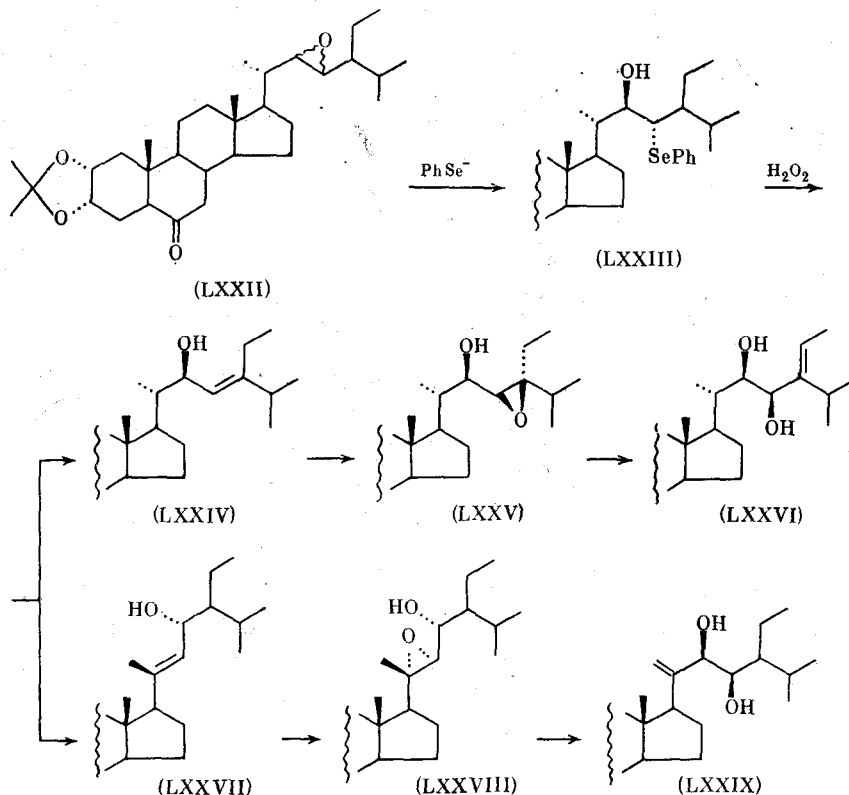
Образующиеся эпоксиды различаются по хроматографической подвижности, причем обычно менее полярными являются 22*R*,23*R*-производные. Показано [154], что удобным методом приписания конфигурации центра C(22) и C(23) может служить спектроскопия ЯМР ^{13}C .

Преимущественное образование 22*R*,23*R*-эпоксидов при действии на Δ^{22} -стероиды надкислот позволило предложить более эффективный, чем в случае гидроксирования OsO_4 путь синтеза 22*R*,23*R*-диолов, основанный на трансформации эпоксидного цикла [46, 47, 74–78, 155]. Так, для формирования боковой цепи гомобраassinоида (X) эпоксид (LXVI) обрабатывали 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 90–100° 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 браassinостероидам природного типа.

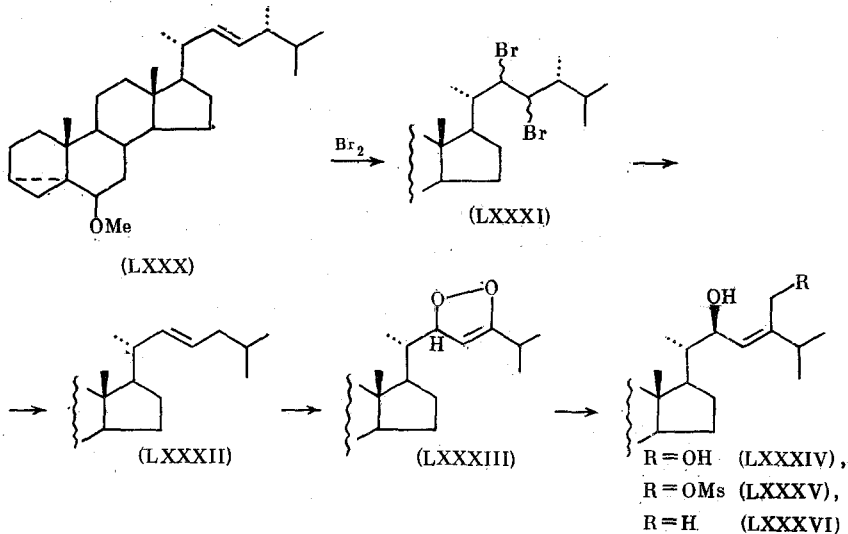


Формирование центра C(24) с сохранением углеродного скелета исходного стероида описано немногочисленными примерами. Этот путь применен, в частности, для получения гомодолихолида (XII) и гомодолихостерона (VI) из стигмастерина (XVI) через 22,23-эпоксиды типа (LXXII) [79, 87]. Раскрытие эпоксидного цикла (LXXII) под действием фенилселенил-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].

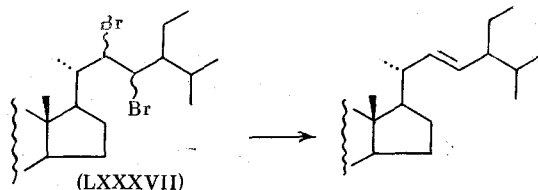
Метод превращения боковой цепи эргостерина в 23-ен-22 α -оксипроизводное (LXXXVI) — ключевой интермедиат синтеза браassinоида (VIII) [36], предложен в работе [136]. Он включает бромирование метилового эфира (LXXX), последующее превращение дибромид (LXXXI) в диен



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



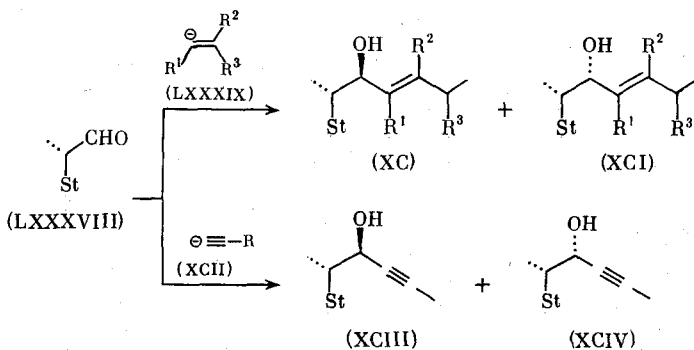
Интересно, что в условиях реакции дегидробромирования дибромид (LXXXVII) стигмастанового ряда претерпевает дебромирование [157], что может быть использовано для защиты Δ^{22} -связи [98].



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

а) Синтезы с участием центра C(22)

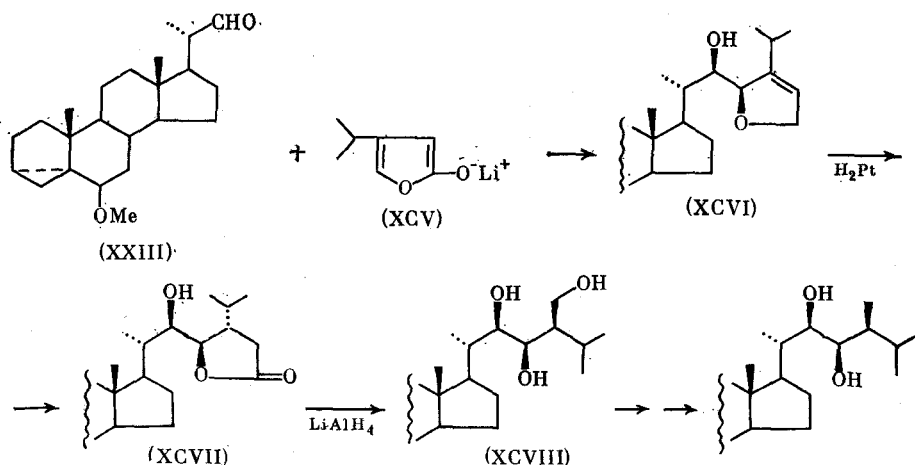
Наличие Δ^{22} -связи в молекуле стигмастерина позволяет проводить реконструкцию углеродного скелета таким образом, что к 22С-фрагменту (22-альдегиду), получаемому, например, путем озонлиза производного стерина с защищенной Δ^5 -связью, присоединяют недостающий участок цепи, содержащий в сформированном 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 α -ОН-(XC), (XCI) и 22 β -ОН-(XCII), (XCIV) изомеров.



Их соотношение, выход, а также путь дальнейшей трансформации в целевые продукты определяются структурой нуклеофила, 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 брасинолида с суммарным выходом 32% в расчете на альдегид (XXIII).

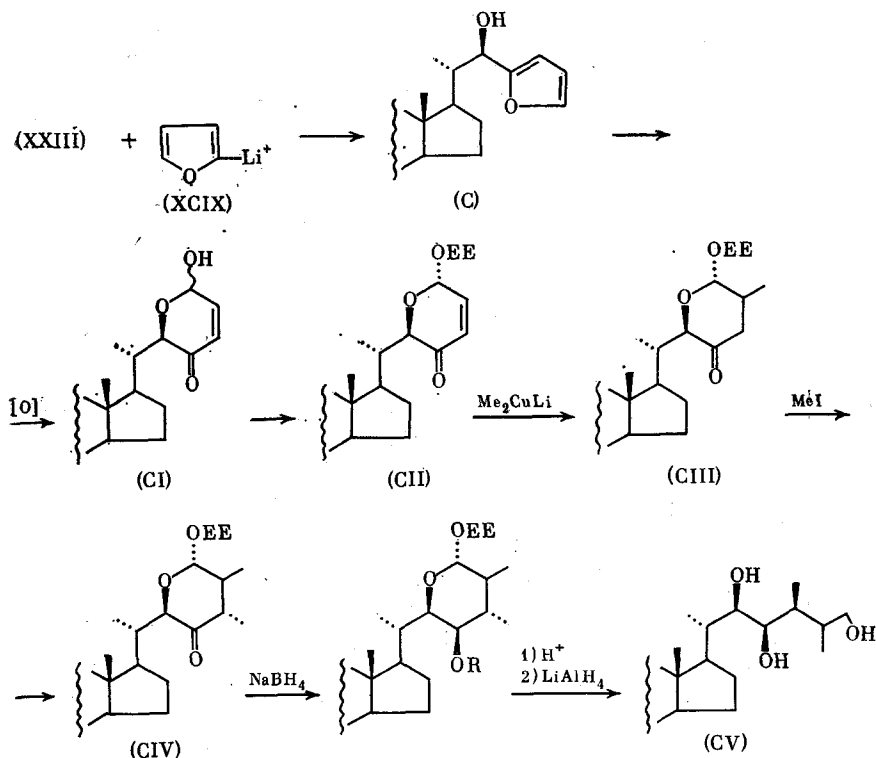
Родственный метод построения боковой цепи брасинолида через лактоны (XCVII), получаемые трансформацией аддуктов альдегида (XXIII) с 3-изопропил-2-литийфураном применен в работе [164]. Он характеризуется высоким выходом и хорошей избирательностью на стадии присоединения, однако, требует большого числа 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 α -ОН : 22 β -ОН | Ссылки |
|---|--------------------|---|--------|
| Li-C \equiv CPr- <i>изо</i> | 76 | 1 : 1 | [34] |
| | 76 | 3 : 2 | [35] |
| | 68 | 1,1 : 1 | [42] |
| | 54 | 8,5 : 1,5 | [36] |
| | 64 | 3 : 1 | [158] |
| | 97 | 10 : 1 | [159] |
| | 90 | 8 : 1 | [37] |
| | 96 | 4,5 : 1 | [164] |
| | 99 | 7 : 3 | [165] |
| Me ₂ CHC \equiv CSnBu ₃ | 78 | 9 : 1 | [163] |

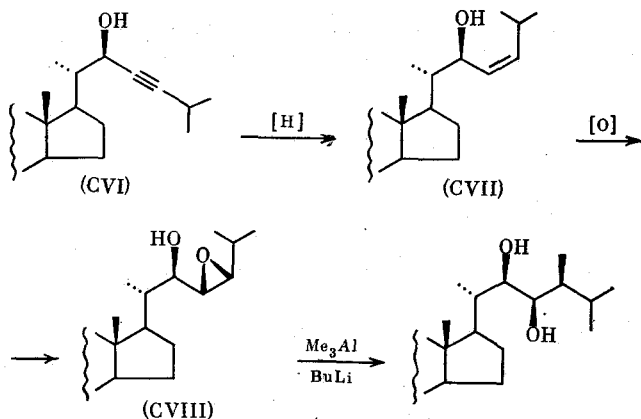
К рассмотренным способам близок в методическом отношении путь, основанный на использовании 2-литийфурана (XCIX) [165].



Образующийся в этом случае аддукт (C) окислен N-бромсукцинимидом в лактон (CI) в виде неразделимой смеси аномеров, которые были превращены в соответствующие этоксиэтиловые эфиры с преобладанием (CII). Последовательное проведение стадий сопряженного присоединения литийметилкупрата к енону (CII), α -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 брассинолида с суммарным выходом более 40% в расчете на (XXIII).

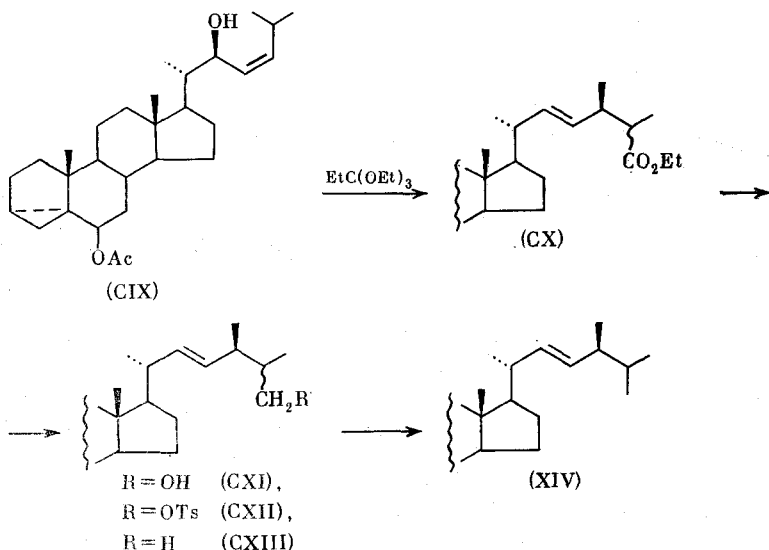
В синтезах, основанных на использовании ацетиленовых спиртов (CVI) сравнительно низкая стереоселективность на стадии присоединения ацетиленидов может быть частично компенсирована превращением побочного 22 β -спирта в 22 α -спирт в результате последовательных стадий окисления в кетон и гидридного восстановления [35, 42], приводящих к обращению конфигурации при C(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), эпоксидирование последнего гидроперекисью *трет*-бутила в присутствии ацетилацетоната оксованадия [34—36] или действием мета-хлорнадбензойной кислоты [40—42] и раскрытие эпоксида (CVIII) триметилаланатом в присутствии *n*-бутиллития [40—45, 49—51].

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



[25—34], включающим гидроцианирование эпоксида (CVIII) и последующую трансформацию CN-группы при C(24) в метильную.

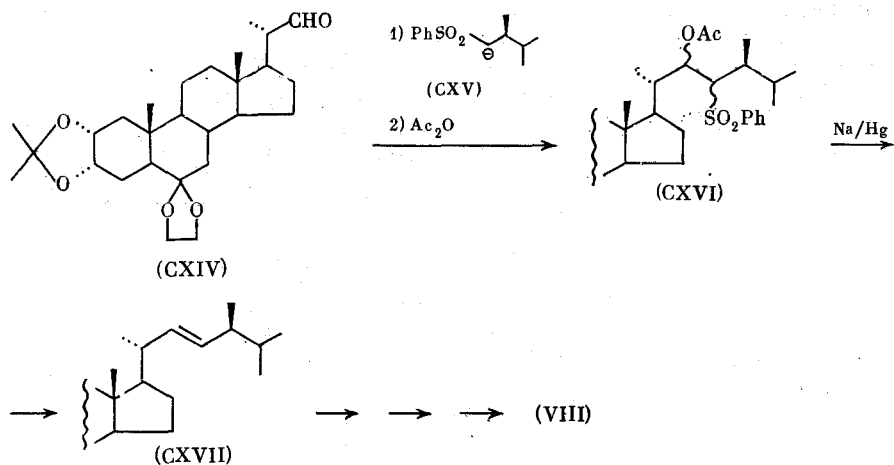
Другой путь перехода от аллиловых спиртов (CVII) к боковой цепи брассинолида связан с применением перегруппировки Кляйзена [57, 58, 160]. Так, перегруппировка спирта (CIX) с использованием ортопропионового эфира дала смесь эпимерных по C(25) сложных эфиров (CX), восстановление которых привело к соответствующим спиртам (CXI). Последовательным тозилрованием (CXI) и литийалюмогидридным 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).

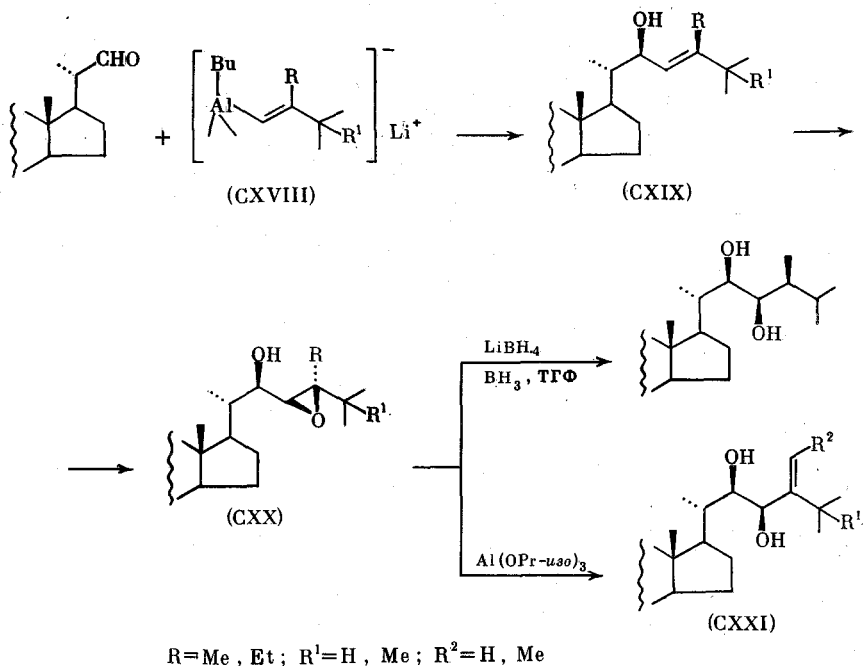
Формирование только одного центра C(24) с получением на первом этапе Δ^{22} -производных используется также в методе [46—48], основанном на реакции с альдегидом (CXIV) аниона (CXV), генерируемого из соответствующего сульфона. Ацетилирование продукта и восстановление ацетоксисульфонов (CXVI) амальгамой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

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



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

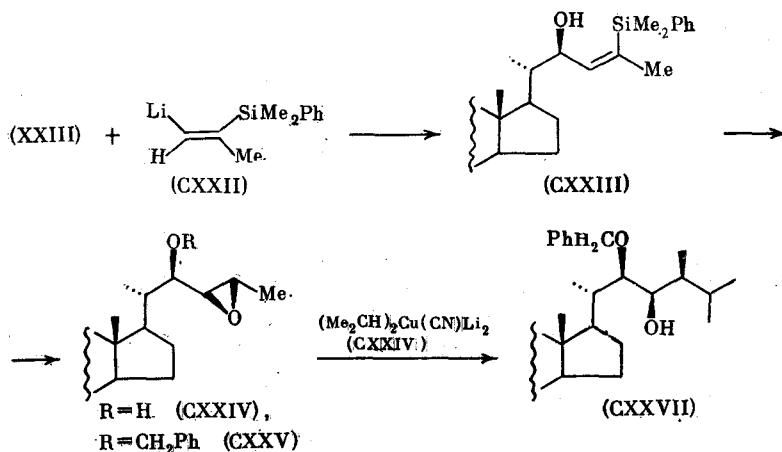
Среди методов, использующих винильные карбанионы, наиболее употребимы реакции с аланатами (CXVIII) [36, 42, 61, 62, 80, 81], приводящие к образованию Δ^{23} -производных (CXIX), как и в рассмотренном выше случае аллиловых спиртов (CVII).



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

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

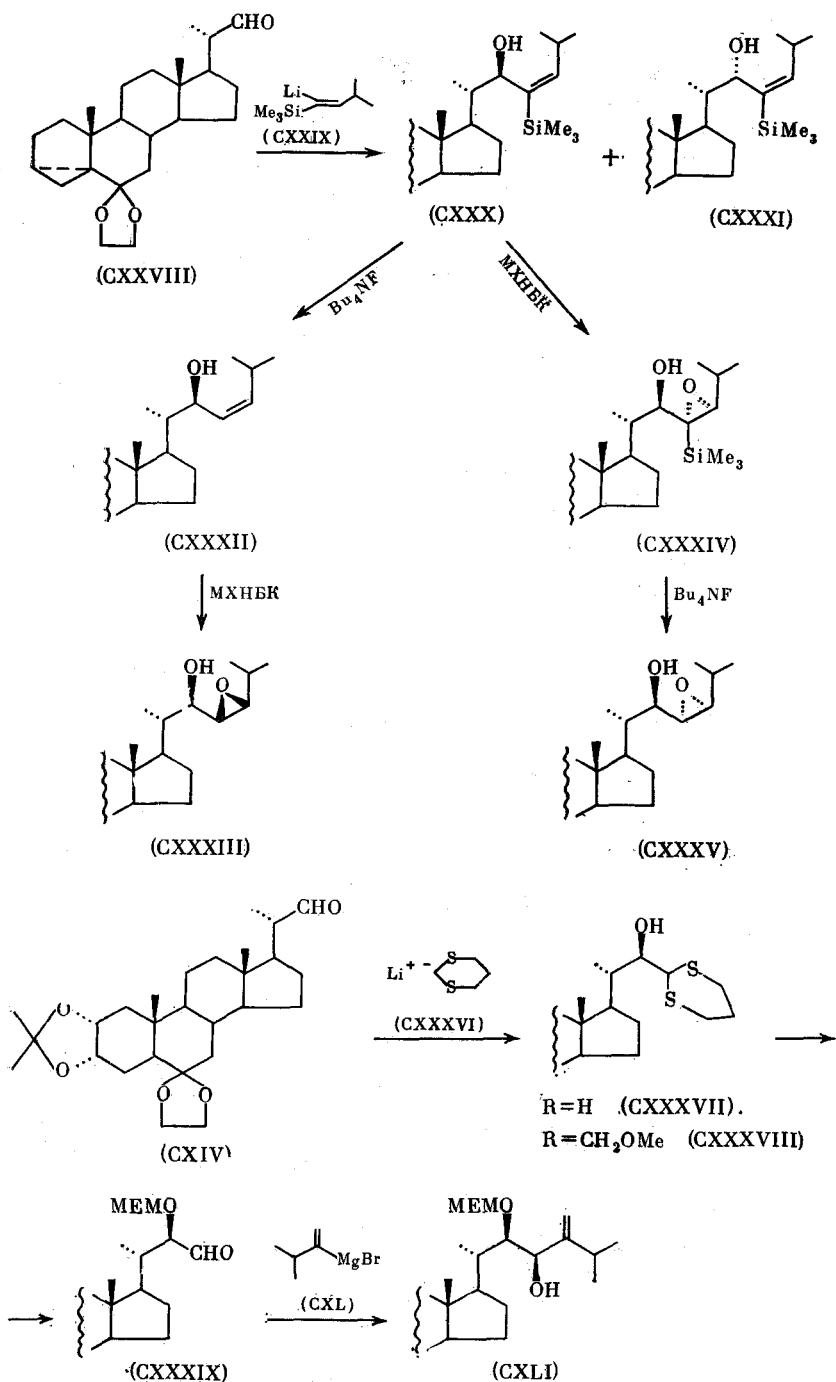
Полезность применения винилсиланов (СХХII) в реакции с альдегидом (XXIII) показана в работе [158]. Эпоксидирование аддукта (СХХIII) с последующим удалением диметилфенилсилильной группировки дают эпоксид (СХХIV). Взаимодействие бензилового эфира (СХХV) со смешанным купратом (СХХVI) и последующее расщепление эфира (СХХVII) литием в жидком аммиаке приводят к диолу со сформированной боковой цепью брассинолида.



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

Десилилирование (СХХХ) и последующее эпоксидирование (СХХХII) приводят к эпоксиду (СХХХIII), из которого боковая цепь брассинолида может быть построена описанными выше методами [40—45, 49—51]. Изменение последовательности реакций (эпоксидирование (СХХХ) и затем десилилирование (СХХХIV)) приводят к изомерному эпоксиду (СХХХV).

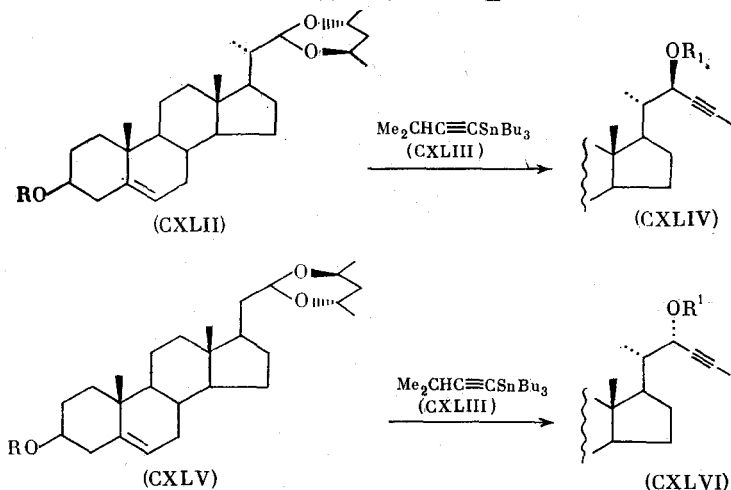
Обработка альдегида (CXIV) литиевой солью 1,3-дитиана (СХХХVI) в тетрагидрофуране при -20°C и последующая защита оксигруппы в аддукте (СХХХVII) под действием хлорметилметилового эфира приводит к дитиану (СХХХVIII) с выходом 85%. Его дитиоацетализация протекает количественно без эпимеризации при C(22) и дает альдегид (СХХХIX), который далее был использован для стереоселективного построения центра C(23) в синтезе долихолида (XI) и долихостерона (V) [63, 64] путем взаимодействия с реактивом Гриньяра (CXI), полученным из 2-бromo-3-метил-1-бутена. Превращение спирта (CXLI), 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 винилстанный [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 взаимодейст-

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

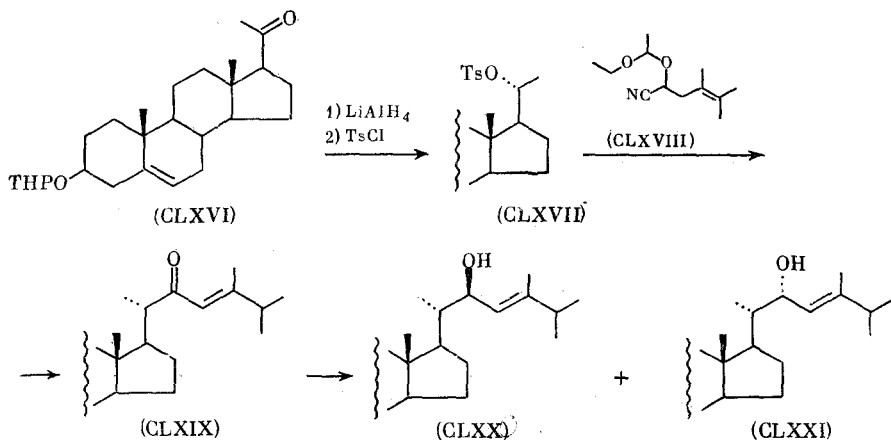
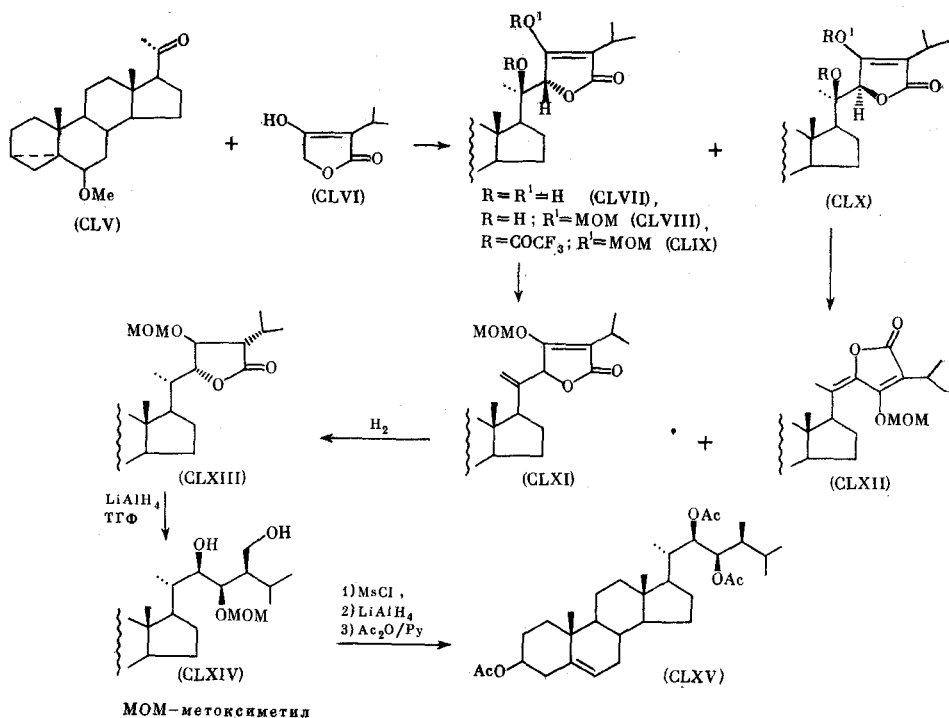


Описано использование мышьякорганических соединений для формирования боковой цепи брассинолида [169]. Альдегид (CXLVII), полученный из гиодезоксисолевоы кислоты (XX), обрабатали илидом (CXLVIII) с образованием α,β -ненасыщенного кетона (CXLIX).

Эпоксидирование (CXLIX) щелочной перекисью водорода дало эпокси-кетон (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) диизобутилалюмогидридом (ДИБАГ), обработка образовавшегося гемиацетала 2,2-диметоксипропаном и декарбонилирование заканчивают построение боковой цепи брассинолида.

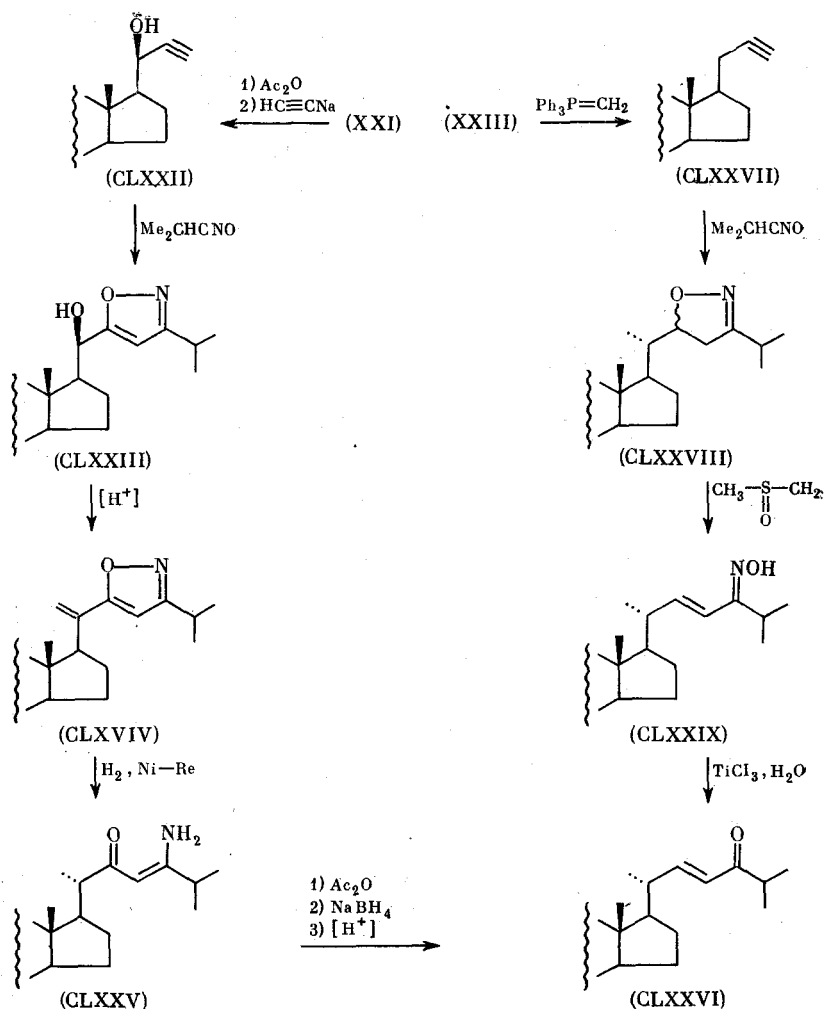
б) Синтезы с участием центра C(20)

Основную часть этой группы составляют синтезы, ключевой стадией которых является реакция нуклеофильного присоединения аниона 3-изопропилтетроновой кислоты (CLVI) к C(20)-кетонам прегнанового ряда (CLV) [52—55]. Интересно отметить, что присоединение удастся 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 эимером (CLX) в соотношении 91 : 9 с суммарным выходом 84%. Защита вторичной гидроксильной группы в соединении (CLVII) в виде метоксиметилового эфира и последующая обработка (CLVIII) трифторуксусным ангидридом в присутствии триэтиламина и 4-пирролидинопиридина привели к ацетату (CLIX), который при кипячении в бензоле с 1,8-дизабицикло [5,4,0]-ундеп-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 ацелирование



Большими потенциальными возможностями обладает метод построения боковых цепей стероидов с использованием нитрилоксидного подхода [171—181], который с успехом может быть применен в синтезе брассиностероидов. Ниже приведены два способа получения Δ^{22-24} -кетона (CLXXVI) из прегненолона (XXI). Первый способ включает присоединение окиси изобутиронитрила к ацетиленовому спирту (CLXXII), дегидратацию спирта (CLXXIII), гидрирование (CLXXIV) и превращение енаминокетона (CLXXV) в Δ^{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 α, β -нена-

сыщенному оксиму (CLXXIX), обработка которого треххлористым титаном дает (CLXXVI). Использование Δ^{22} -24-кетонов в синтезе брасино-стероидов 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 брасиностероидов предпринимались попытки получения их биологически активных аналогов, отличающихся структурой боковой цепи или циклической части молекулы. В некоторых случаях, как, например, в синтезе эпибрасинолида (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 цикли-

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., Ковганко Н. В. Экдистероиды: химия и биологическая активность. Минск: Наука и техника, 1989. 327 с.
5. Дерффлинг 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., Чканников Д. И., Кулаева О. А., Гамбург К. З. Основы химической регуляции роста и продуктивности растений. М.: Агропромиздат, 1987. 383 с.
10. Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Жабинский В. Н. // Весці АН БССР. Сер. хім. навук. 1990. N 3. С. 106—123.
11. Пат. 6011498 Япония // С. А. 1986. V. 103. 174038.
12. Пат. 63255297 Япония // С. А. 1990. V. 111. 36804.
13. Пат. 63216896 Япония // С. А. 1990. V. 111. 4522.
14. Marumo S., Wada K. // Shokubutsu no Kagaku Chosetsu. 1981. V. 16. N 1. P. 1—10; С. А. 1982. V. 97. 121907.
15. Chen S. C. // Chem. Can. 1983. V. 35. N 9. P. 13—20; С. А. 1984. V. 99. 209764.
16. Guo Q. // Huaxue Tongbao. 1983. N 11. P. 30—32; С. А. 1984. V. 100. 85981.
17. Mandava N. B., Thompson M. J. // Conf. Isopentenoids Plants. Biochem. Funct. Abstracts. 1982. P. 401—431; С. А. 1984. V. 100. 188702.
18. Yokota T. // Gendai Kagaku. 1985. V. 167. P. 14—20; С. А. 1986. V. 103. 3612.
19. Yokota T., Takahashi N. // XII Intern. Conf. Plant Growth Subst. Abstracts. 1985. P. 129—138; С. А. 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; С. А. 1988. V. 108. 34741.
22. Marumo S. // XIV Conf. Proc. Plant. Growth Regul. Soc. Amer. Abstracts. 1987. P. 174—185; С. А. 1988. V. 108. 126485.
23. Meudt W. J. // ACS Symp. Ser. Abstracts. 1987. P. 325; С. А. 1987. V. 106. 81522.
24. Mandava N. B. // Ann. Rev. Plant Phys. Mol. Biol. 1988. V. 39. P. 23—52; С. А. 1988. V. 109. 146248.
25. Mori K. // Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi. 1985. V. 43. N 9. P. 849—861; С. А. 1986. V. 105. 115270.
26. Tian W. // Youji Huaxue. 1984. N 4. P. 259—264; С. А. 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., Shigemoto 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, Biaz Jiang, Xin — fu Pan // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 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. Lationoam. Quim. 1985. V. 16. N 2. P. 55—59.
44. Заявка 2156353 Великобритании // ИСМ. 1986. N 22 (2). С. 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. Khripach 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; C. A. 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., Fiecchi 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 1. 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 США // ИЗР. 1983. N 10 (2). С. 139.
67. Anastasia M., Ciuffreda P., Fiecchi A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1983. N 2. P. 379—382.
68. Пат. 60139685 Япония.
69. Азрем А. А., Хрипач В. В., Жабинский В. Н., Ольховик В. К. // Весті АН БССР, Сер. хім. нав. 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). С. 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. Хрунач В. А., Жабинский В. Н., Ольховик В. Р., Ахрем А. А. // Весці АН БССР, Сер. хім. нав. 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. // Liebig's 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., Лавиш Ф. А., Хрунач В. А. // Весці АН БССР, Сер. хім. навук. 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 // Б. И. 1985. N 23. С. 23.
96. Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P., Fiecchi A. // Synthesis. 1983. N 2. P. 123—124.
97. Ахрем А. А., Лавиш Ф. А., Хрунач В. А. и др. // Докл. АН СССР. 1984. Т. 275. N 5. С. 1089—1091.
98. Ахрем А. А., Лавиш Ф. А., Хрунач В. А. и др. // Там же. 1985. Т. 283. N 1. С. 130—133.
99. Khripach V., Lachvich F., Kovganko N., Zhabskiy V. // III Intern. Conf. on Chemistry and Biotechnology of Biologically Active Natural Products. Abstracts. 1985. P. 259—263.
100. Akhrem A., Lakhvich F., Khripach V. et al. // III FECHM Conference. Abstracts. 1984. P. 35.
101. Ахрем А. А., Лавиш Ф. А., Хрунач 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., Lusinch X., Magdzinski L., Sandoval Ramirez J. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 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 Rhee 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., Khripach V. A., Kovganko N. V. // IX Intern. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1981. P. 28.
116. Ахрем А. А., Лавиш Ф. А., Хрунач В. А., Ковганко Н. В. // Докл. АН СССР. 1981. Т. 257. N 5. С. 1133—1135.
117. Ахрем А. А., Лавиш Ф. А., Хрунач В. А., Ковганко Н. В. // Журн. орган. химии. 1983. Т. 19. N 6. С. 1249—1256.
118. Akhrem A., Lakhvich F., Khripach V. et al. // X Intern. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1983. P. 3.
119. Akhrem A. A., Khripach V., Kovganko N. et al. // XII Int. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1987. P. 116.
120. Хрунач В. А., Жабинский В. Н., Ковганко Н. В., Ахрем А. А. // Всесоюз. конф. «Химия непредельных соединений». Тез. докл. 1986. P. 70.
121. Ахрем А. А., Хрунач В. А., Кашкан Ж. Н., Ковганко Н. В. // Докл. АН СССР. 1988. Т. 301. N 4. С. 878—880.
122. Ахрем А. А., Лавиш Ф. А., Хрунач 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. Khripach V., Kovganko N. // II Conf. of young Scientists on Bioorganic Chemistry. Abstracts. 1982. P. 55.
125. Ахрем А. А., Лавиш Ф. А., Хрунач В. А., Ковганко Н. В. // Весці АН БССР. Сер. хім. нав. 1983. N 2. С. 65—70.
126. Cerny V. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1989. V. 54. N 8. P. 2211—2217.

127. Ахрем А. А., Лажвич Ф. А., Хрупач В. А., Ковганко Н. В. // Докл. АН СССР. 1983. Т. 269. N 2. С. 366—368.
128. Akhrem A., Lakhvich F., Khripach V. et al. // X Int. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1983. P. 4.
129. Пат. 62167797 Япония // С. А. 1988. V. 107, 198756.
130. Пат. 175500 Япония // С. А. 1990. V. 111, 214814.
131. Takatsuto S., Ikekawa N. // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. N 9. P. 917—920.
132. Пат. 1175992 Япония // С. А. 1990. V. 112, 21202.
133. Пат. 63303978 Япония // С. А. 1990. V. 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., Ekhatto 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 1. P. 75—98.
140. Камерницкий А. В., 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. V. 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. V. 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. V. 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. V. 99, 122766.
156. Takatsuto S. // Agric. Biol. Chem. 1988. V. 52. N 9. P. 2361—2363.
157. Ахрем А. А., Лажвич 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. Khripach V. // XVII Intern. Symp. on Chemistry of Natural Products. Abstracts. 1990. P. 24.
160. Anastasia M., Allevi P., Ciuffreda P., Fiecchi A. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1983. N 10. P. 2365—2367.
161. Anastasia M., Fiecchi 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. V. 107, 198755.
164. Kametani T., Kigawa M., Tsubuki M., Honda T. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1988. N 6. P. 1503—1507.
165. Kametani T., Keino K., Kigawa M. et al. // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. N 24. P. 3141—3142.
166. Пат. 6314798 Япония // С. А. 1988. V. 109, 110747.
167. Пат. 6251628 Япония // С. А. 1988. V. 107, 198754.
168. Пат. 6251629 Япония // С. А. 1988. V. 107, 217934.
169. Zhou W. // XIII Intern. Conf. on Isoprenoids. Abstracts. 1989. P. 2.
170. Takahashi T., Ootahe A., Yamada H., Tsuji J. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. N 1. P. 69—72.
171. Khripach V. A., Lakhvich F. A., Zavadskaya M. I. et al. // XI Intern. Conf. on Organic Synthesis: Abstracts. 1986. P. 164.
172. Akhrem A. A., Khripach V. A., Lakhvich F. A. et al. // VIII Indo-Soviet Symp. on the Chemistry of Natural Products. Abstracts. 1986. P. 40.

173. Ахрем А. А., Хрипач В. А., Лажвич Ф. А. и др. // Докл. АН СССР. 1987. Т. 297. N 2. С. 364—367.
174. Khrpach 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. Ахрем А. А., Хрипач В. А., Лажвич Ф. А. и др. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. N 10. С. 2120—2128.
176. Khrpach 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. Khrpach 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. Akhrem A., Khrpach 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. Khrpach 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. Commun. 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. Commun. 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., Лазвич Ф. А., Хрипач В. А., Ковганко Н. В.* // *Весті АН БССР. Сер. хім. навук.* 1982. N 5. С. 80—83.
224. *Ахрем А. А., Лазвич 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