

УДК 542.95:547.91

## СИНТЕЗ ЮВЕНИЛЬНЫХ ГОРМОНОВ НАСЕКОМЫХ И ИХ АНАЛОГОВ

© 1992 г.

Одинокое В.Н., Куковинец О.С., Зайнуллин Р.А.,  
Толстиков Г.А.

Рассмотрены методы синтеза ювенильных гормонов насекомых и их природных и синтетических аналогов (ювеноидов). Уделено серьезное внимание ювеноидам из класса 2, 4-диеноатов, окса- и азапроизводных, циклических и гетероциклических соединений, проявляющих избирательную активность к различным видам насекомых.

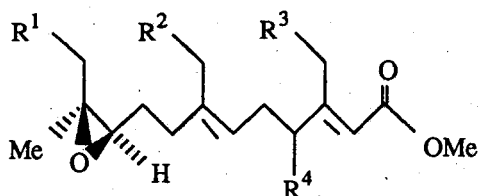
Библиография – 263 ссылок.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение.....	1332
II. Синтез природных ювенильных гормонов.....	1333
III. Синтез природных аналогов ювенильных гормонов.....	1341
IV. Синтетические аналоги ювенильных гормонов.....	1348

## I. ВВЕДЕНИЕ

В 30-х годах текущего столетия было установлено, что в регулировании развития насекомых на личиночной стадии активно участвуют вещества терпеноидной структуры, получившие название ювенильных гормонов (ЮГ) [1]. К настоящему времени выделены и идентифицированы пять нативных ювенильных гормонов – ЮГ-I, ЮГ-II, ЮГ-III, ЮГ-0 и 4-Ме-ЮГ-I [1–5].



ЮГ-I ( $R^1 = R^2 = \text{Me}, R^3 = R^4 = \text{H}$ ); ЮГ-II ( $R^1 = \text{Me}, R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ );  
ЮГ-III ( $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = \text{H}$ ); ЮГ-0 ( $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}, R^4 = \text{H}$ );  
4-Ме-ЮГ-I ( $R^1 = R^2 = R^4 = \text{Me}, R^3 = \text{H}$ ).

Титр ЮГ в организме насекомого близок к нулю при метаморфозе личинки в имаго. Показано, что введение извне ЮГ в этот период трагически сказывается на судьбе популяции вследствие нарушения естественного цикла развития насекомых, приводя к сокращению их числа в потомстве. Имея в виду такую возможность регулирования численности насекомых, ЮГ рассматривают как инсектициды нового поколения. Они экологически безопасны и действуют исключительно на членистоногих.

Поскольку ЮГ присутствуют в организме насекомых в ничтожно малых концентрациях, выделять их из природных источников для практического использования не представляется возможным, и единственным реальным путем их получения является

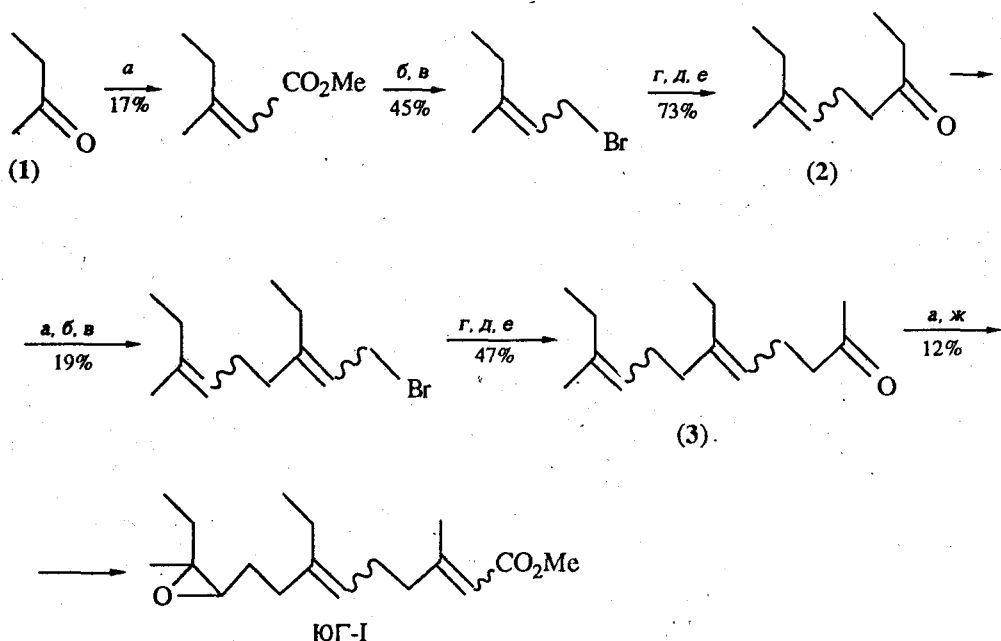
химический синтез. Перспективы практического применения этих регуляторов развития насекомых обозначились с обнаружением эффекта ЮГ для некоторых природных веществ и целого ряда синтетических соединений, структурно близких к нативным ЮГ. Эти аналоги ювенильных гормонов (АЮГ) были названы ювеноидами. Среди большого числа АЮГ обнаружены соединения со значительно более высокой ЮГ-активностью, чем у природных ЮГ. Активные ювеноиды найдены не только среди веществ, структурно близких к нативным ЮГ, но и у соединений, строение которых лишь весьма отдаленно напоминает структуру ЮГ.

Синтезу и изучению биологической активности ЮГ и АЮГ посвящен ряд монографий и обзоров [5–16], однако в них не нашли достаточного отражения сведения по 2, 4-диеноатам, окса- и азапроизводным, ювеноидам, содержащим гетеро- и карбоциклы. Кроме того, в последнее время появились новые сообщения в этой области.

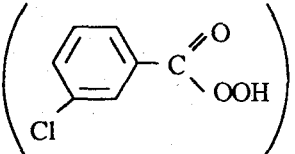
## II. СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫХ ГОРМОНОВ

Обычно используемая в синтезе ЮГ при построении тризамещенной двойной связи фосфонатная модификация реакции Виттига приводит к смеси геометрических изомеров [17, 18]. Так, трехступенчатая конденсация триметилфосфоацетата с исходным (1) и промежуточным (2), (3) кетонами дала ЮГ в виде смеси (Z)- и (E)-изомеров по  $\Delta^2$ - и  $\Delta^6$ -связям [19] (схема 1).

Схема 1

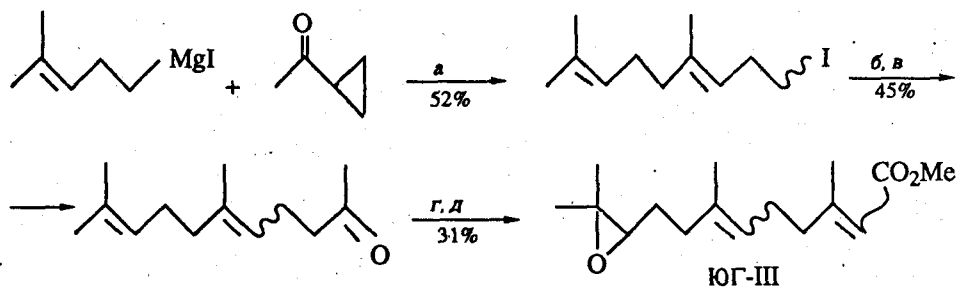


а:  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHCO}_2\text{Me}$ ; б:  $\text{AlH}_4^-$ ; в:  $\text{PBr}_3$ ; г:  $\text{Mg}$ ;

д:  $\text{MeCH}_2\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ; е:  $\Delta$ ; ж:  $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$  

Аналогичный стереохимический результат получен в синтезе ЮГ-III [20] (схема 2).

Схема 2

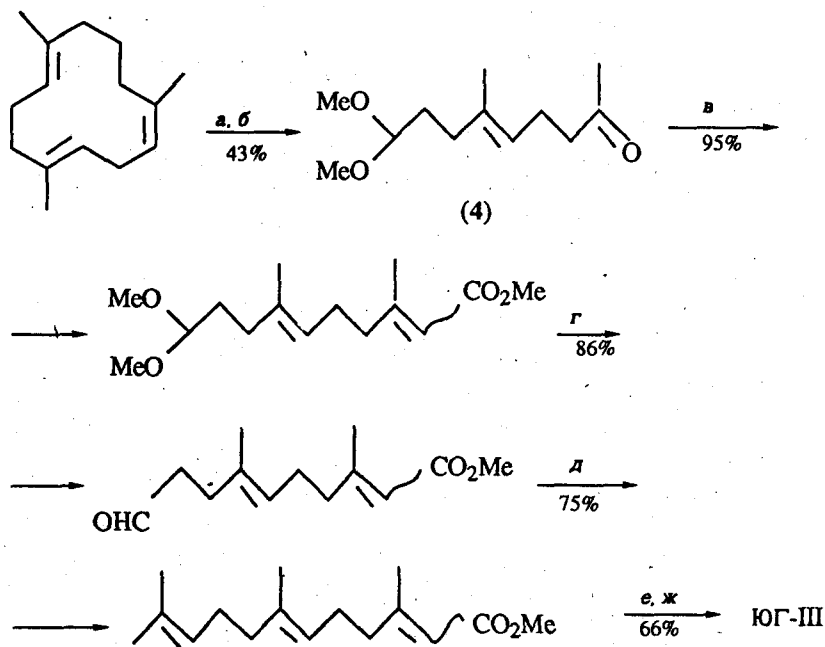


а:  $\text{H}^+$ ; б:  $\text{Mg} / \text{Et}_2\text{O}$ ; в:  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $-70^\circ\text{C}$ ; г:  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHCO}_2\text{Me}$ ;

д: NBS (N-бромсукцинимид) /  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Смесь геометрических изомеров по  $\Delta^2$ -связи образуется в синтезе ЮГ-III, базирующемся на селективном озонлизе (E, E)-триметилциклододекатриен-1, 5, 9 и реакции Петерсена с промежуточным кетоном (4) [21] (схема 3).

Схема 3



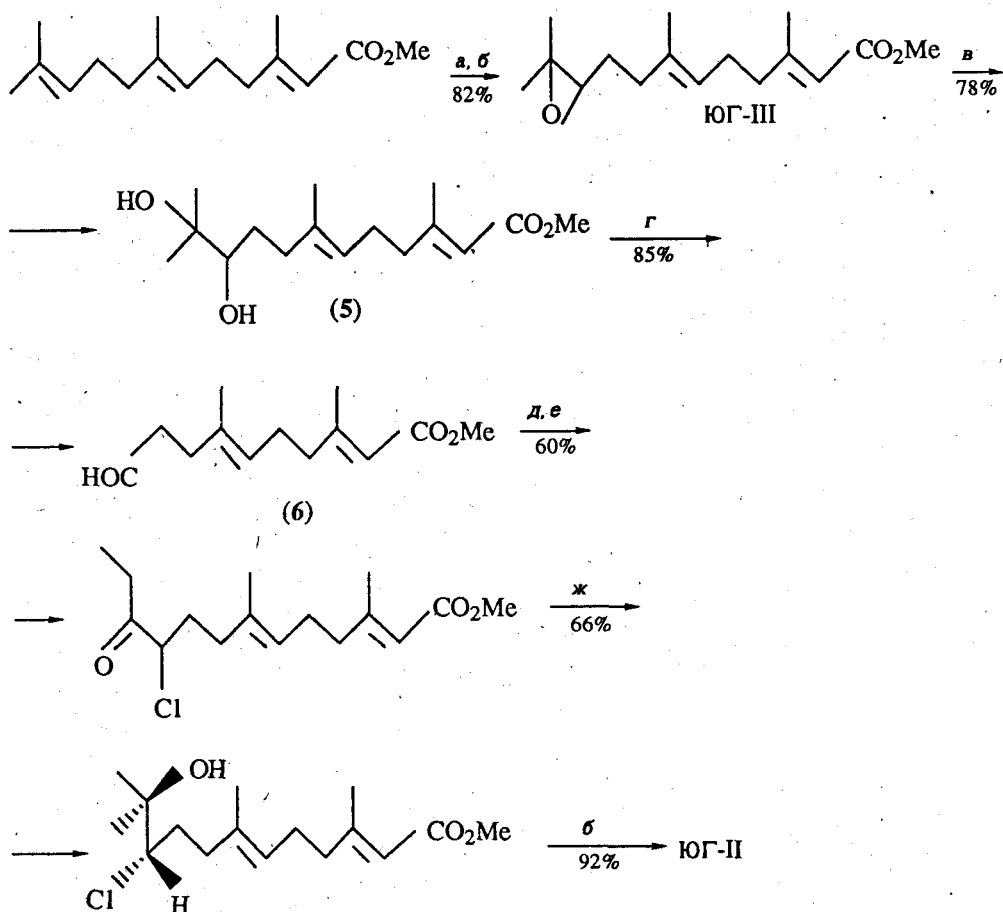
а:  $\text{O}_3 / \text{MeOH}$ ; б:  $\text{MeOH} / \text{NH}_4\text{Cl}$ ; в:  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{Me} / \text{изо-Pr}_2\text{NH}$ ;  
г:  $\text{Py} \cdot \text{TsOH} / \text{Me}_2\text{CO}$ ; д:  $\text{Me}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ ; е: NBS / ТГФ; ж:  $\text{K}_2\text{CO}_3 / \text{MeOH}$

Индивидуальные (2E, 6E)-изомеры, проявляющие, как правило, более высокую активность, чем другие изомеры [22], выделялись колоночной хроматографией.

Стереоспецифические синтезы ЮГ-II осуществлены из (E, E)-фарнезола, метил-(E)-гераноата и (E, E)-фарнезоата [18, 23]. Эпоксидирование концевой двойной связи в метилфарнезоате по Ван-Темелену [24] дало ЮГ-III. Последующее раскрытие эпоксиды

в дил (5) и расщепление последнего периодатом натрия привели к альдегиду (6), превращенному далее в целевой ЮГ-II [18] (схема 4).

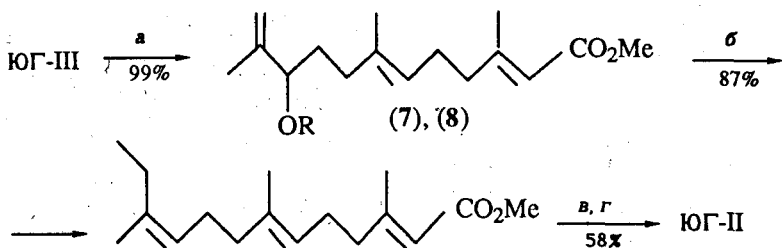
Схема 4



а: NBS; б:  $K_2CO_3$  / MeOH; в:  $HClO_4$ ; г:  $HIO_4$ ; д:  $MeCH_2C(OMe)=PPh_3$ ; е: NCS (N-хлорсукцинимид); ж:  $MeMgI$

Установлено, что ЮГ-III при перегонке превращается с высоким выходом в аллиловый спирт (7), ацетат (8) которого алкилировался диметиллитийкупротом с образованием ЮГ-II [18, 25] (схема 5).

Схема 5



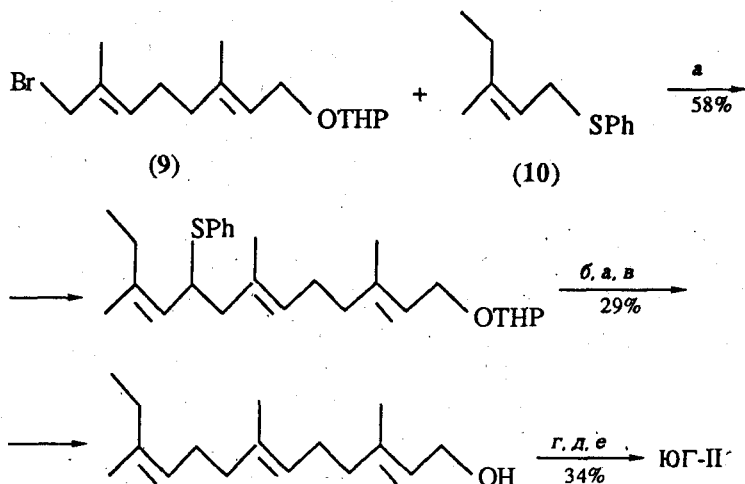
R = H(7), Ac(8)

а: Δ; б:  $Me_2CuLi$ ; в: NBS; г:  $K_2CO_3$  / MeOH.

Синтезы ЮГ через алкилирование аллильных субстратов, син-присоединение купратов и алюминийорганических реагентов к ацетиленовым соединениям обсуждены в обзоре [12]. Там же большое внимание уделено стереоспецифическому построению тризамещенных алкенов в синтезе ЮГ с использованием серосодержащих интермедиатов.

В одном из синтезов рацемического ЮГ-II ключевой была стадия сочетания аллильного бромида (9) с депротонированным аллильным фенилсульфидом (10) [26, 27] (схема 6).

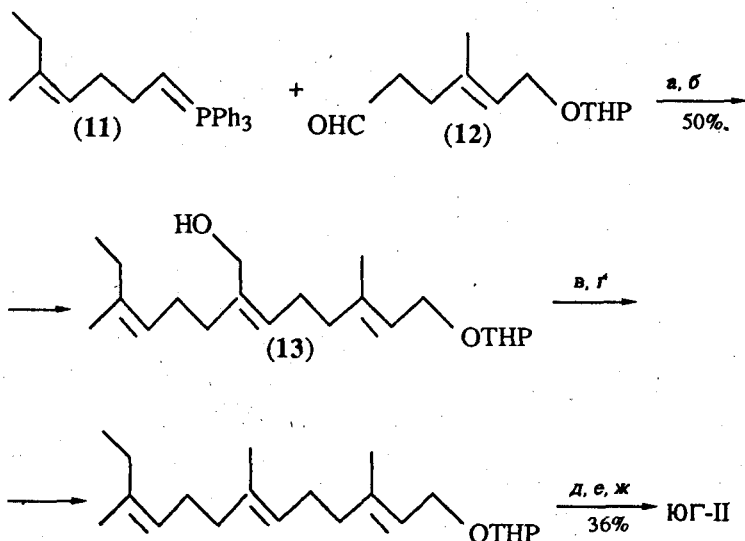
Схема 6

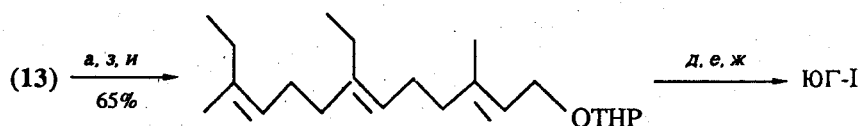


THP — 2-тетрагидропиран-1-ил; а:  $n\text{-BuLi}$ ; б:  $\text{TsOH} / \text{MeOH}$ ; в:  $\text{Li}$ ; г:  $\text{MnO}_2$ ; д:  $\text{MnO}_2 / \text{NaCN} / \text{MeOH}$ ; е:  $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ .

Депротонирование интермедиата реакции фосфорана (11) с альдегидом (12) и последующая обработка формальдегидом привели к соединению (13), дальнейшие трансформации которого дали целевые ЮГ-II и ЮГ-I [28] (схема 7):

Схема 7

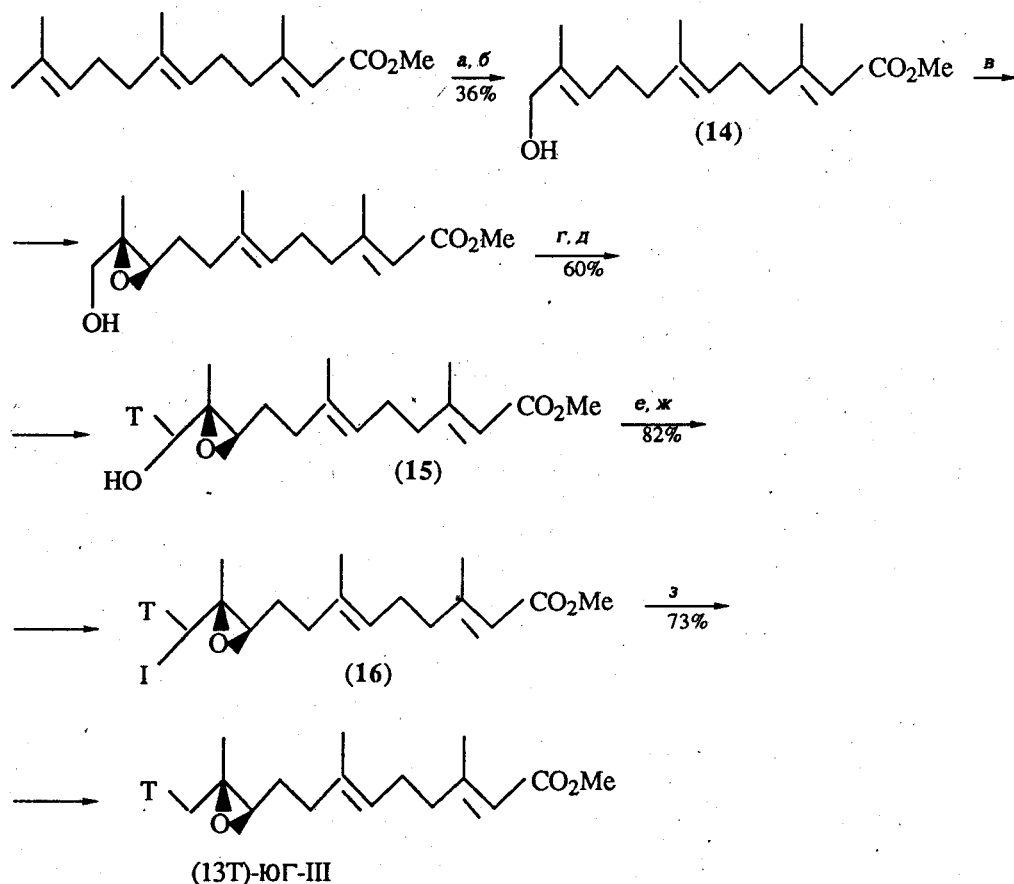




а: *n*-BuLi; б: CH<sub>2</sub>O; в: TsCl/Py; г: LiAlH<sub>4</sub>; д: MnO<sub>2</sub>; е: MnO<sub>2</sub> / NaCN / MeOH;  
ж: *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H; з: CH<sub>2</sub>=PPh<sub>3</sub>; и: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> / EtOH / NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

Еще в 1970 г. было установлено, что оптически активные нативные ЮГ имеют (10*R*,11*S*)-конфигурацию [29]. Последующие исследования показали, что соответствующие такой конфигурации синтетические (+)-энантиомеры проявляют более высокую биологическую активность по сравнению с рацематами [30]. Один из синтетических подходов к оптически активным ЮГ основан на асимметрическом эпексидировании аллиловых спиртов по Шарплессу [31, 32]. Синтез (10*R*,11*S*)-ЮГ-III, содержащего тритий при <sup>13</sup>C-атоме, осуществлен путем аллильного окисления метилфарнезоата в терминальное положение с последующим асимметрическим эпексидированием образовавшегося аллилового спирта (14). Дезоксигенерирование тритирированного оксипоксида (15) через иодид (16) к (13*T*)-ЮГ-III [33] (схема 8).

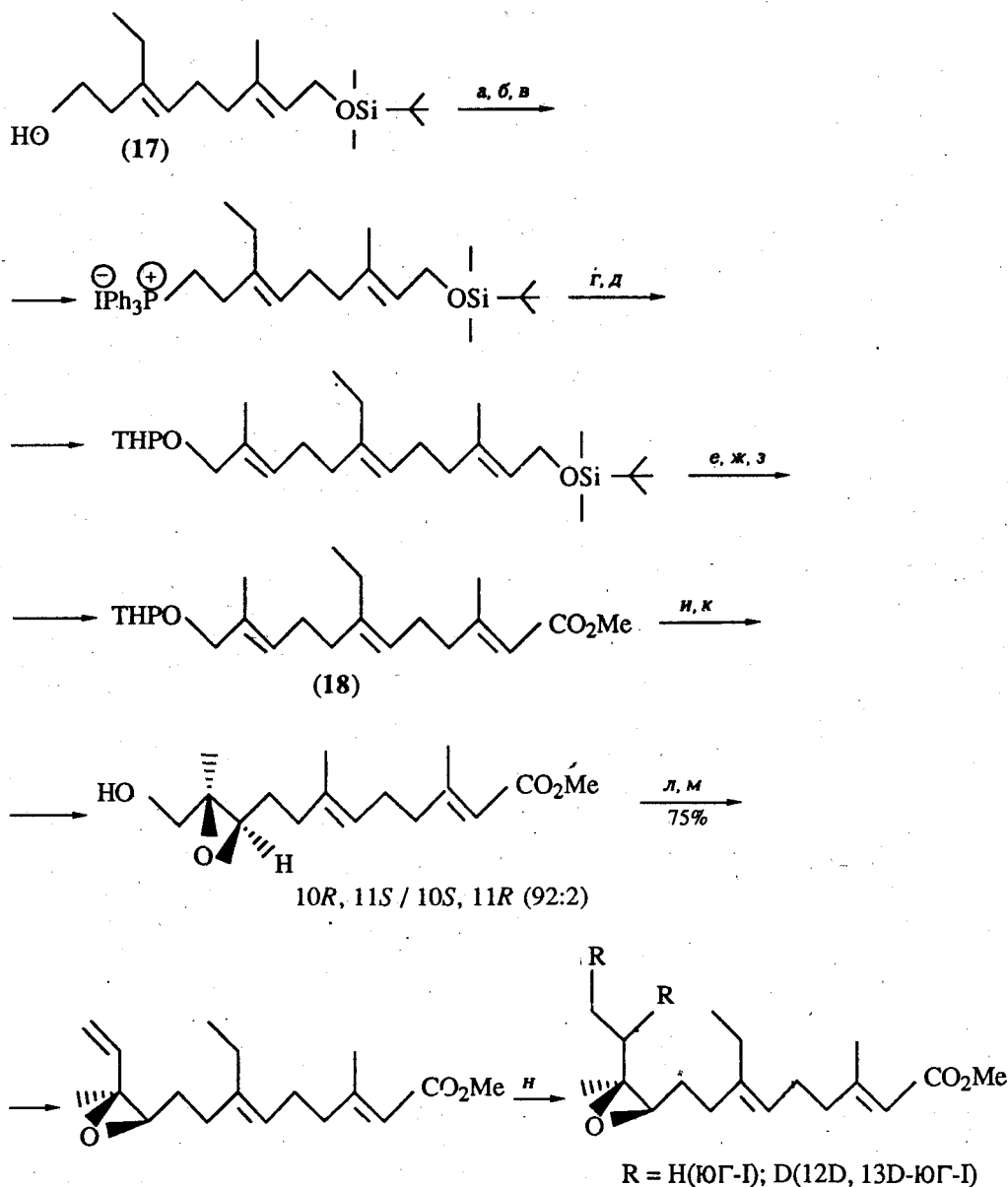
Схема 8



а: трет-BuOOH / SeO<sub>2</sub>; б: NaBH<sub>4</sub>;  
в: (изо-PrO)<sub>4</sub>Ti / трет-BuOOH / изо-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>OOCCH(OH)CH(OH)COOC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-изо;  
г: CrO<sub>3</sub> / Py; д: NaBT<sub>4</sub>; е: TsCl / Py; ж: NaI / Me<sub>2</sub>CO; з: NaBH<sub>3</sub>CN.

В синтезе оптически активного (10*R*,11*S*)-ЮГ-I из гомоаллилового спирта (17) ключевой стадией также служило асимметрическое эпексидирование триена (18). Дальнейшие трансформации, не затрагивающие хирального центра, привели к (10*R*,11*S*)-энантиомеру, идентичному натуральному ЮГ, либо к его (12*D*,13*D*)-аналогу [34]. Полученные продукты имели высокую оптическую чистоту (95%) (схема 9).

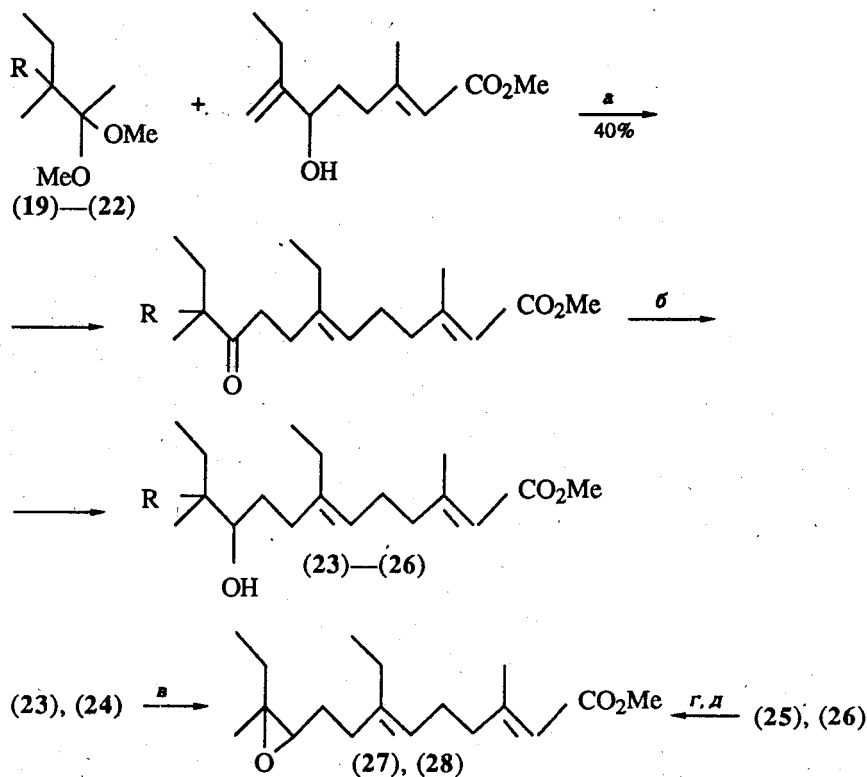
Схема 9



а: TsCl / Py; б: NaI; в: Ph<sub>3</sub>P; г: BuLi;  
 д: MeC(O)CH<sub>2</sub>OTHP; е: Bu<sub>4</sub>NF; ж: MnO<sub>2</sub>; з: MnO<sub>2</sub>-NaCN-MeOH;  
 и: TsOH · Py · MeOH;  
 к: трет-BuOOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Ti(OPr-изо)<sub>4</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ООССН(ОН)СН(ОН)СООС<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;  
 л: CrO<sub>3</sub> / Py; м: Ph<sub>3</sub>P = CH<sub>2</sub>; н: H<sub>2</sub> или D<sub>2</sub> / Rh(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Cl.

Стереоспецифические синтезы (10*R*,11*S*)-(27) и (10*R*,11*S*)-(28) энантиомеров ЮГ-I осуществлены из оптически активных 2,2-диметокси-3-метилпентан-3-олов (19), (20) и 2,2-диметокси-3-метил-3-хлорпентанов (21), (22). Оптическая чистота полученных ЮГ в данном синтезе составляла 80–90% [35, 36] (схема 10):

Схема 10



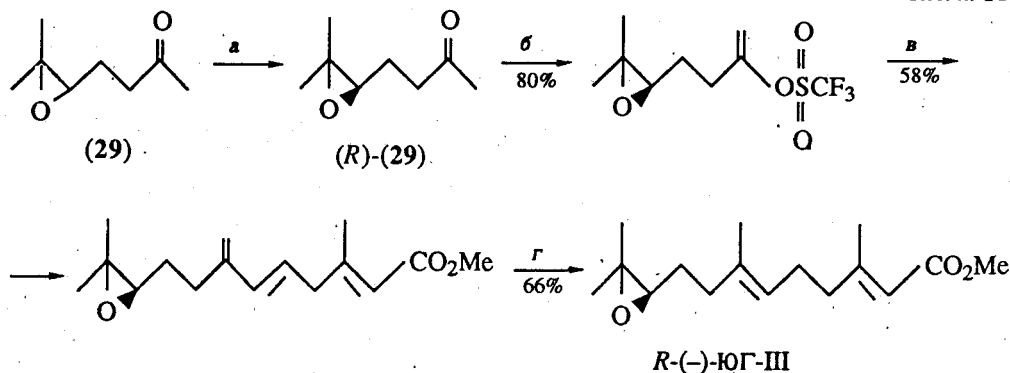
$\text{R} = \text{OH}[(\text{R})\text{-(19)}, (\text{S})\text{-(20)}, (\text{R}, \text{R})\text{-(23)}, (\text{S}, \text{S})\text{-(24)}, (\text{R}, \text{S})\text{-(27)}];$

$\text{Cl}[(\text{R})\text{-(21)}, (\text{S})\text{-(22)}, (\text{R}, \text{R})\text{-(25)}, (\text{S}, \text{S})\text{-(26)}, (\text{S}, \text{R})\text{-(28)}].$

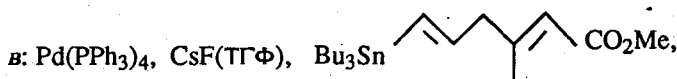
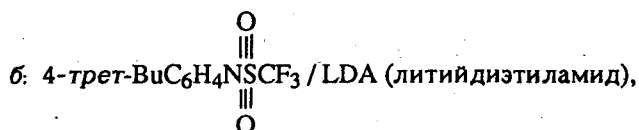
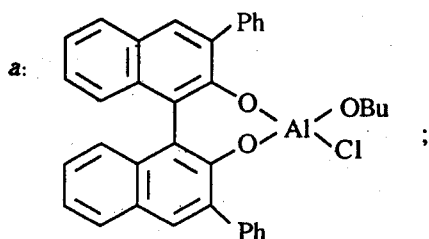
$\text{a: } \Delta; \text{б: } \text{NaBH}_4; \text{в: } \text{K}_2\text{CO}_3 / \text{MeOH}; \text{г: } \text{TsCl} / \text{Py}; \text{д: } \text{MeONa} / \text{MeOH}.$

В синтезе оптически активного ЮГ-III использовано кинетическое разделение при взаимодействии рацемического эпоксида (29) с оптически активным алюминий-органическим реагентом [37]. Последующие превращения хирального эпоксида (*R*)-(29) привели к *R*-(-)-ЮГ-III [37] (схема 11).

Схема 11

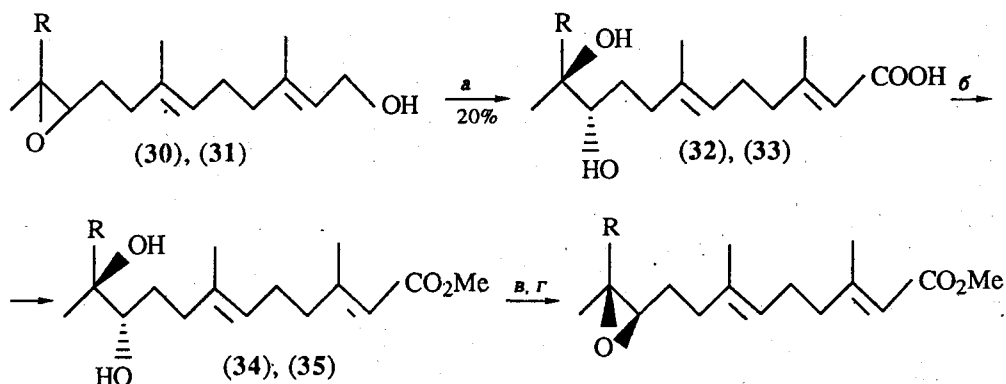






В синтезе оптически чистых ЮГ использованы ферментативные реакции. Так, рацемический 10, 11-эпоксифарнезол (30) под действием грибковой культуры *Helminthosporium Sativum* был превращен в (–)-трео-10, 11-дигидрофарнезилловую кислоту (32) и далее – в (10R)-ЮГ-III через эфир (34) [38]. Аналогично из гомофарнезола (31) через промежуточные (33), (35) получен оптически чистый (10R,11S)-ЮГ-II [39] (схема 12).

Схема 12

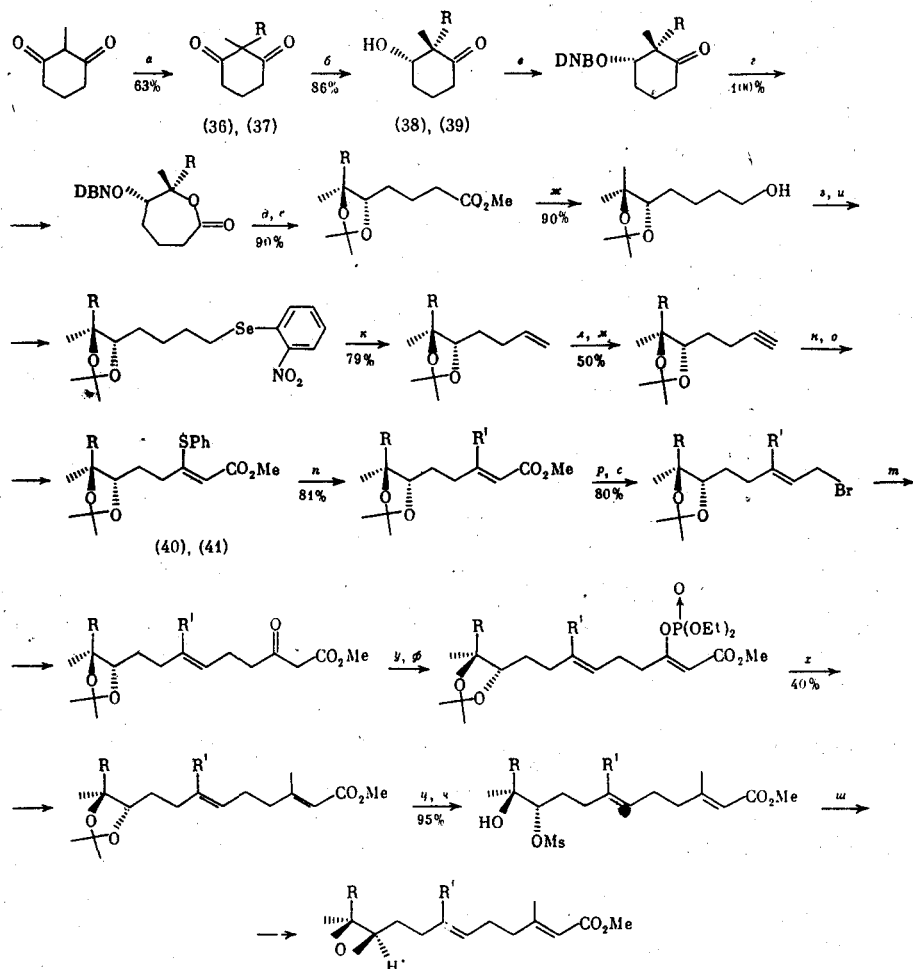


$\text{R} = \text{Me}[(10R)\text{-ЮГ-II}]; \text{Et}[(10R, 11S)\text{-ЮГ-II}];$

$\text{R} = \text{Me}(30), (32), (34); \text{Et}(31), (33), (35);$

а: *Helm. Sativum*; б:  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; в:  $\text{MsCl} / \text{Py}$ ; г:  $\text{KOH} / \text{MeOH}$ .

Оптически активный (R)-диол (34) (содержание (S)-изомера  $\leq 5\%$ ) получен из метилфирнезоата при обработке его грибом *Colletotrichum nicotianae* [30]. Однако выход целевого соединения при этом был низкий. Более удачным представляется синтез энантиомерно чистых ЮГ-0, I, II, III из хиральных блоков (38) и (39), полученных восстановлением diketонов (36) и (37) пекарскими дрожжами *Pichia terricola*. Хиральные кетоны (38), (39) после окисления по Байеру-Виллигеру и раскрытия цикла последовательно в 8 стадий превращены в соответствующие фенилтиопроизводные (40) и (41), дальнейшие трансформации которых привели к



DNB - 3,5-динитробензойл;

a: R<sup>1</sup>/трилон В; б: *Pichia terricola*; в: DNB-Cl; г: *n*-C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>CO<sub>2</sub>H/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; д: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/MeOH;

е: Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>/TsOH; ж: LiAlH<sub>4</sub>; з: *o*-(NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>SeCN; и: (*n*-Bu)<sub>3</sub>P; к: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; л: Br<sub>2</sub>;

м: NaNH<sub>2</sub>/NH<sub>3</sub>; н: ClCO<sub>2</sub>Me/*n*-BuLi; о: PhSNa/MeOH; п: R<sup>1</sup>MgBr/CuI/ТГФ, -65°C;

р: (*iso*-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>)<sub>2</sub>AlH; с: MeLi/TsCl/LiCl/HMPA; т: MeCOCHCO<sub>2</sub>Me; ф: NaN; ф: (EtO)<sub>2</sub>POCl;

х: MeCuLi; у: AcOH; ч: MsCl/Et<sub>3</sub>N; ш: MeONa/MeOH.

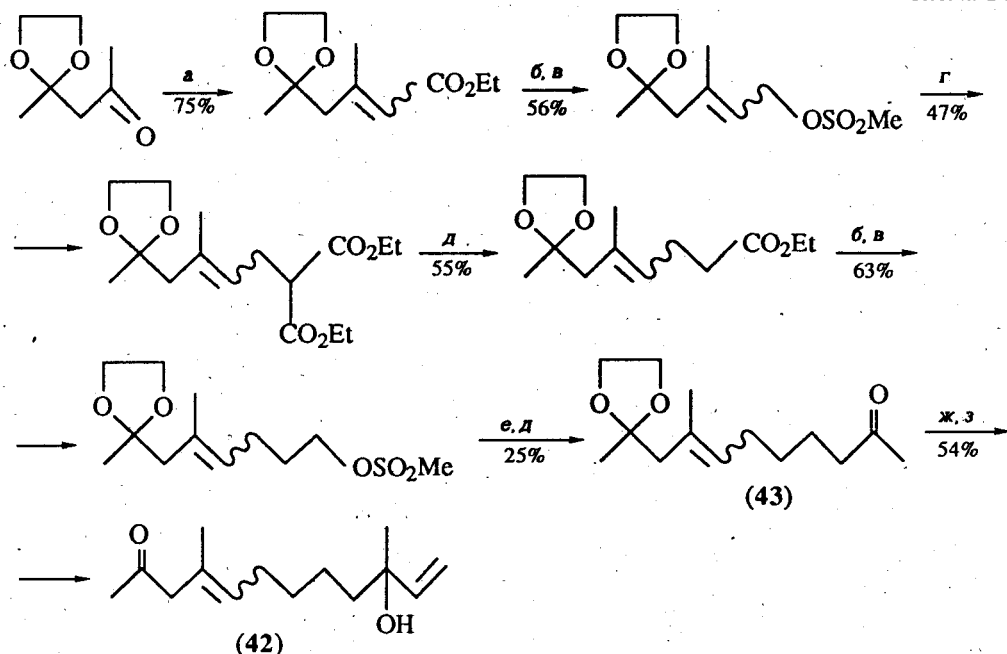
### III. СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ АНАЛОГОВ ЮВЕНИЛЬНЫХ ГОРМОНОВ

В 1975 г. из северо-американской рудбекии (*Echinacea augustrifolia*) было выделено оптически активное вещество, проявившее ювеноидное действие по отношению к большому мучному хрущаку. Это вещество, получившее название эхинолона, идентифицировано как (+)-(E)-10-гидрокси-4, 10-диметил-4, 11-додекадиен-2-он (42) [43].

Рацемический эхинолон синтезирован последовательным наращиванием углеродного скелета ацетилаcetона до моноацетала дикетона (43) с использованием на стадиях построения двойной связи реакции Хорнера. Взаимодействие кетоацетала (43)

с винилмагнийбромидом привело к целевому (+)-эхинолону (42) в виде смеси геометрических изомеров [44] (схема 14).

Схема 14

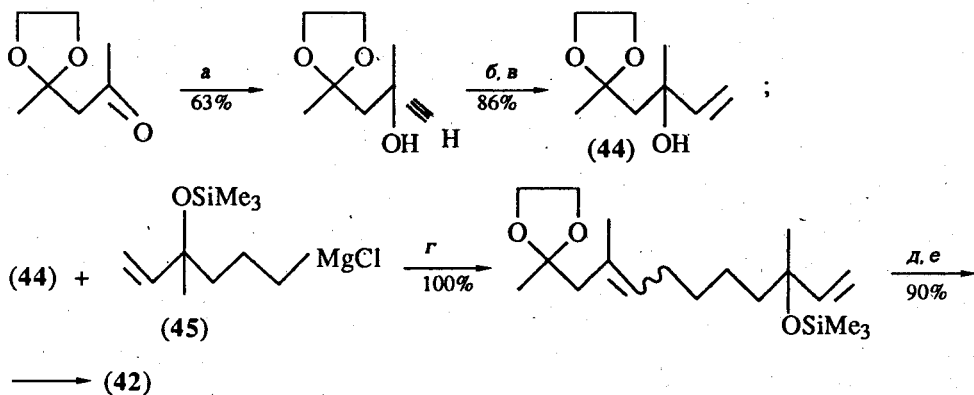


a:  $(\text{EtO})_2\text{PCHCO}_2\text{Et}$ ; б:  $\text{LiAlH}_4$ ; в:  $\text{MeSO}_2\text{OCH}_2\text{Cl}$ ; г:  $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2 / \text{NaH}$ ;

д:  $\Delta$ ; е:  $\text{MeC(O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et} / \text{NaH}$ ; ж:  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ ; з:  $\text{H}^+$ .

Другой синтез смеси (4:1) (E)- и (Z)-изомеров эхинолона (42) был конвергентным с ключевой стадией сочетания двух  $\text{C}_7$ -фрагментов (44) и (45) [45]. Индивидуальные изомеры выделены методом ВЭЖХ. Интересно отметить, что смесь геометрических изомеров эхинолона оказалась активнее, чем каждый из индивидуальных изомеров [45] (схема 15).

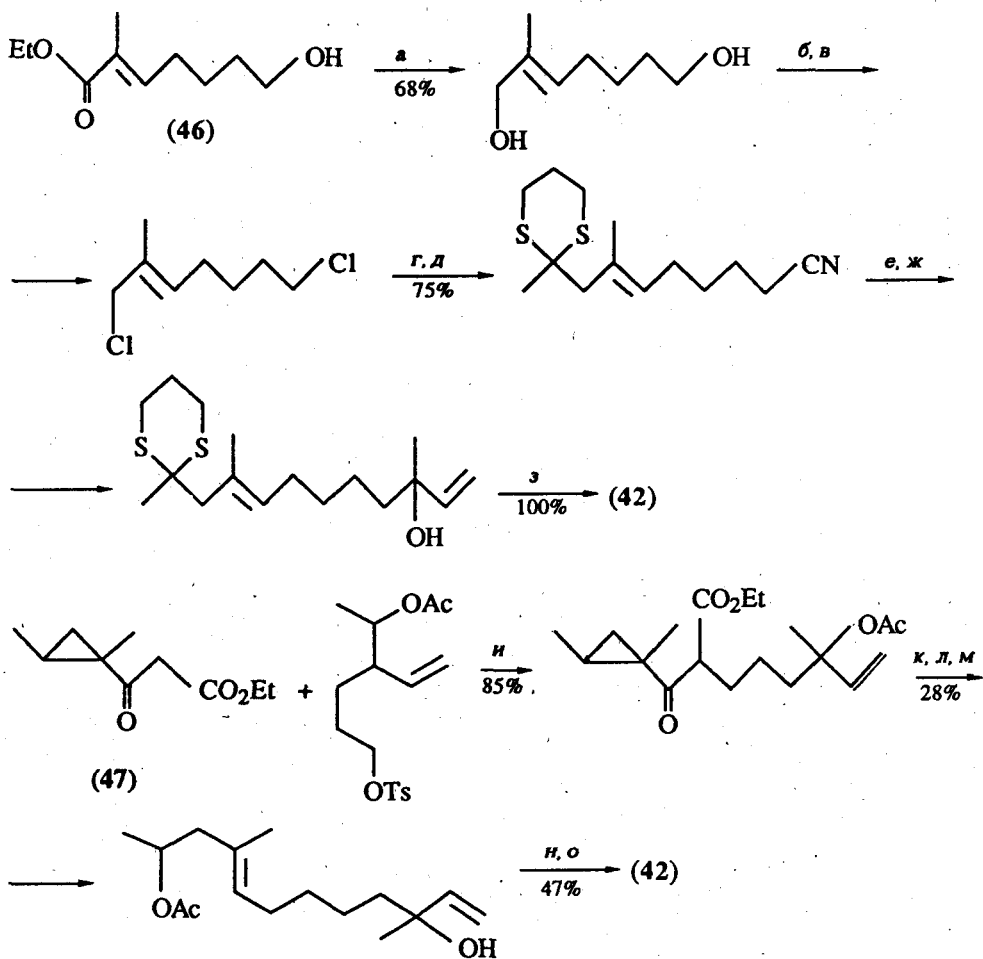
Схема 15



a:  $\text{CH}\equiv\text{CH} / \text{NH}_3 / \text{KOH}$ ; б:  $\text{Ac}_2\text{O}$ ; в:  $\text{Pd} / \text{ZnO}$ ; г:  $\text{CuI} / \text{ТГФ}$ ; д: ВЭЖХ; е:  $\text{H}^+$ .

Описаны схемы синтеза эхинолона (42) из непредельного оксифира (46) [46] и кетэфира с циклопропильным фрагментом [47] (схема 16).

Схема 16



**a:**  $\text{Na}(\text{OMe})_2(\text{OEt})\text{AlH}$ ; **б:**  $\text{MeSO}_2\text{Cl} / \text{LiCl}$ ; **в:**  $\text{Alk}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$ ;

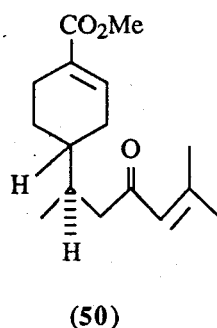
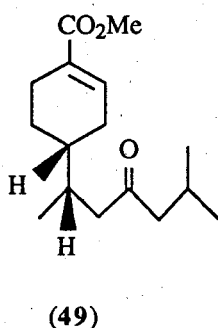
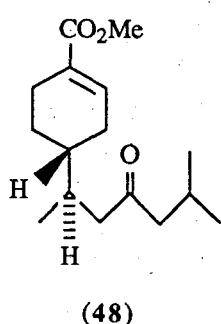
**г:**  $\text{Me}-\text{C}(\text{S}-\text{S})-\text{Me}$ ; **д:**  $\text{NaCN}$ ; **е:**  $\text{MeLi}$ ; **ж:**  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ ; **з:**  $\text{HgCl}_2 / \text{Ca}(\text{CO}_3)_2$ ;



**и:**  $\text{NaNH}$ ; **к:**  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ; **л:**  $\text{LiAlH}_4$ ; **м:**  $\text{HOAc}$ ; **н:**  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; **о:**  $\text{CrO}_3 / \text{Py} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

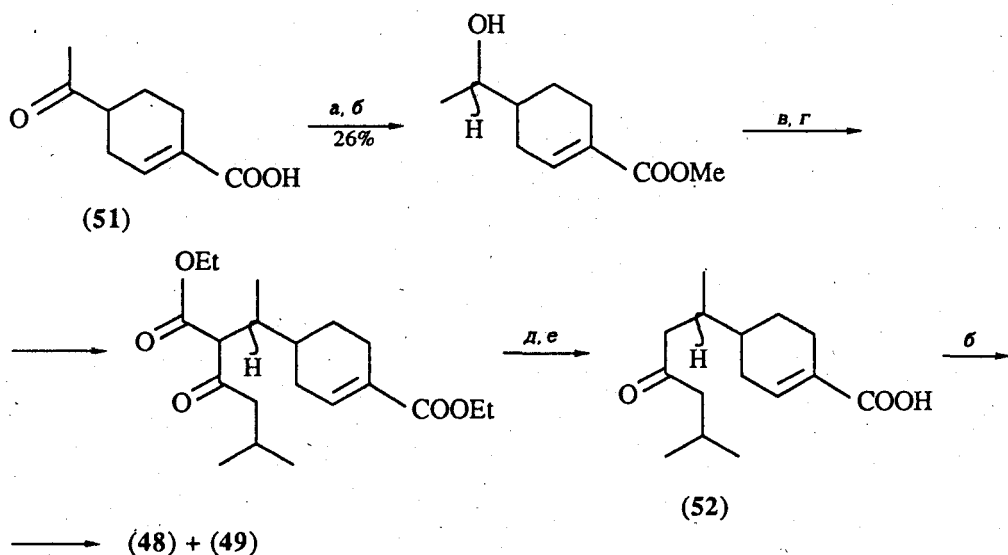
В 1965 г. Слама и Вильямс [48] обнаружили, что бумага из древесины бальзамной сосны (*Abies balsamea*) обладает действием ЮГ. Структура активного вещества оказалась идентичной метиловому эфиру (+)-тодоматовой кислоты (48) с (*R, R*)-конфигурацией асимметрических центров (49, 50). Новый АЮГ получил название ювабиона. В некоторых растениях было обнаружено вещество аналогичной структуры, но (*R, S*)-конфигурации [51–53], получившее название эпиювабиона (49). Из *Slovak fir*, наряду с (+)-ювабионом (48), был выделен еще один активный аналог – дегид-

роювабион (50) [54]:



Из предложенных нестереоспецифических путей синтеза смеси ювабиона (48) и эпиювабиона (49) [55–58] наиболее коротким представляется путь, базирующийся на превращениях метилового эфира 4-ацетилциклогексен-1-карбоновой кислоты (51) [58] (схема 17).

Схема 17

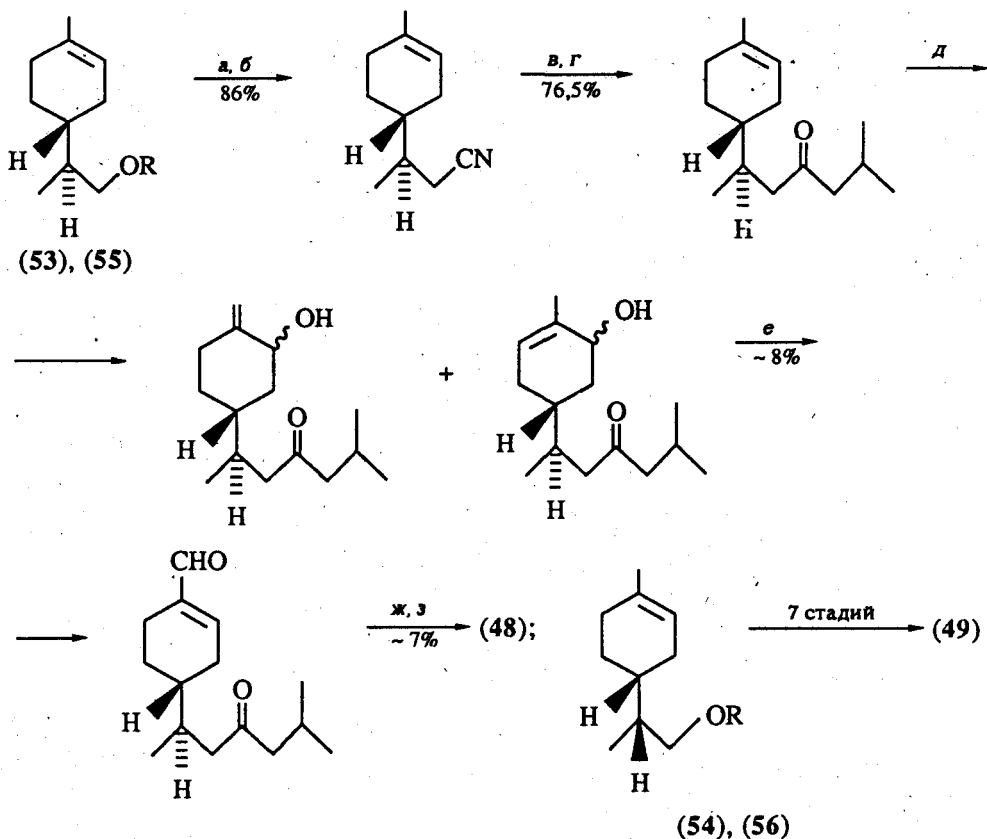


а:  $\text{NaBH}_4$ ; б:  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; в:  $\text{TsCl} / \text{Py}$ ; г:  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OEt} / \text{NaOEt}$

д:  $\text{KOH} / \text{EtOH}$ ; е:  $\Delta$ .

Индивидуальные эпимеры (48) и (49) получены путем кристаллизации семикарбазонов соответствующих кетокислот с последующей этерификацией [59, 60].

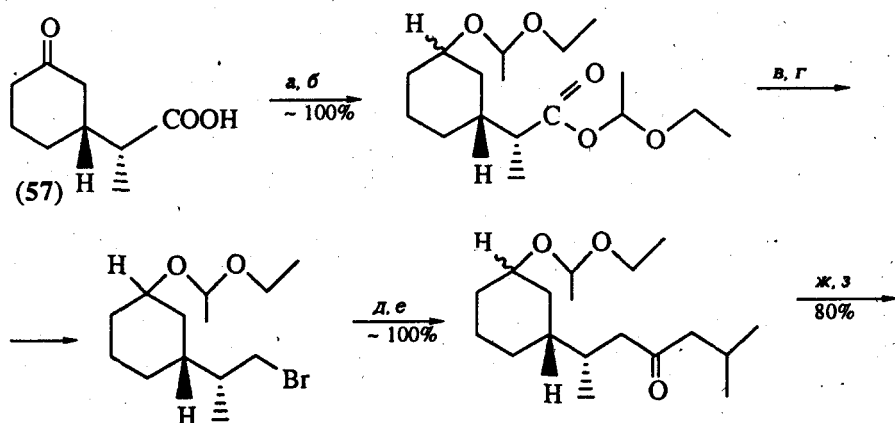
Стереоспецифический синтез индивидуальных (R,R)-(48) и (R,S)-(49) диастереомеров ювабиона выполнен из (R,R)-(53)- и (R,S)-(54)-спиртов, оптическая чистота которых была повышена дробной перекристаллизацией их 3, 5-динитробензоа-

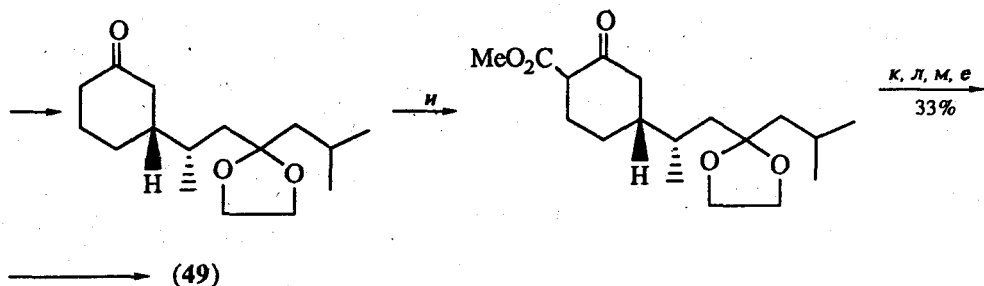


R = H (53), (54), DNB (55), (56)

а: TsCl / Py; б: NaCN / ДМСО; в: (Me)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>Li; г: H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; д: O<sub>2</sub> / hν;  
е: Na<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> / H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> / HOAc; ж: AgNO<sub>3</sub>; з: CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>.

Два стереоконтролируемых синтеза относятся к эпиювабиону (49) [62, 63]. В одном из них исходным соединением служила оптически активная кислота (57) [62] (схема 19):

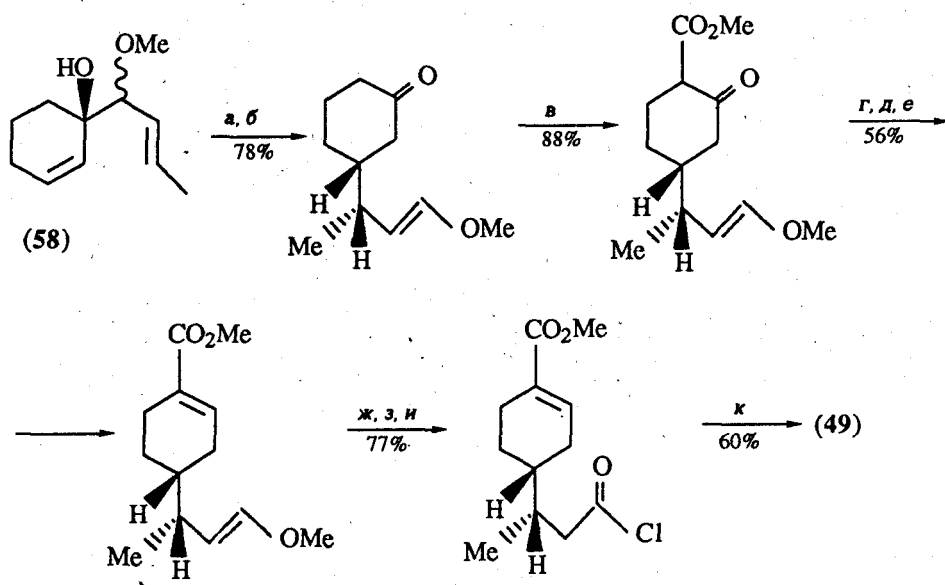




а:  $\text{PtO}_2$ ; б:  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 / \text{H}^+$ ; в:  $\text{LiAlH}_4$ ; г:  $\text{PBr}_3$ ; д:  $(\text{Me})_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CN})(\text{OH})^\ominus$ ;  
 е:  $\text{H}_3\text{O}^+$ ; ж:  $(\text{CH}_2\text{OH})_2 / \text{H}^+$ ; з:  $\text{H}_2\text{CrO}_4 / \text{Py}$ ; и:  $(\text{MeO})_2\text{CO} / \text{NaH}$ ;  
 к:  $\text{NaBH}_4$ ; л:  $\text{TsCl} / \text{Py}$ ; м:  $\text{MeONa} / \text{MeOH}$ .

Другой подход основан на [3, 3] сигматропной перегруппировке, примененной к диастереомерной смеси (58) с (*R*)-конфигурацией одного из асимметрических углеродных атомов [63] (схема 20).

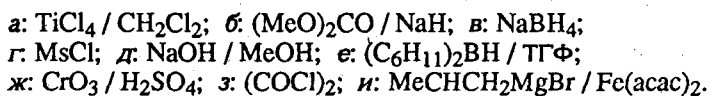
Схема 20



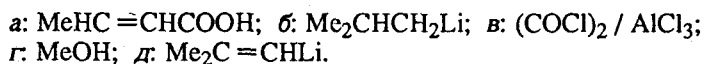
а:  $\text{KH}$ ,  $110^\circ \text{C}$ ; б:  $\text{TCX}$ ; в:  $(\text{MeO})_2\text{CO} / \text{NaH}$ ; г:  $\text{NaBH}_4$ ;  
 д:  $\text{MsCl}$ ; е:  $\text{NaOMe} / \text{MeOH}$ ; ж:  $\text{H}^+$ ; з:  $\text{CrO}_3 / \text{Me}_2\text{CO}$ ;  
 и:  $(\text{COCl})_2$ ; к:  $(\text{изо-Bu})_2\text{Cd}$ .

Синтез [64] ювабиона (48) базировался на стереоселективной конденсации енона (59) с кротилтриметилсиланом в присутствии  $\text{TiCl}_4$ , приводящей к продукту (60) *трео*-конфигурации, метоксикарбонилирование которого и последующие трансформации

### Схема 21



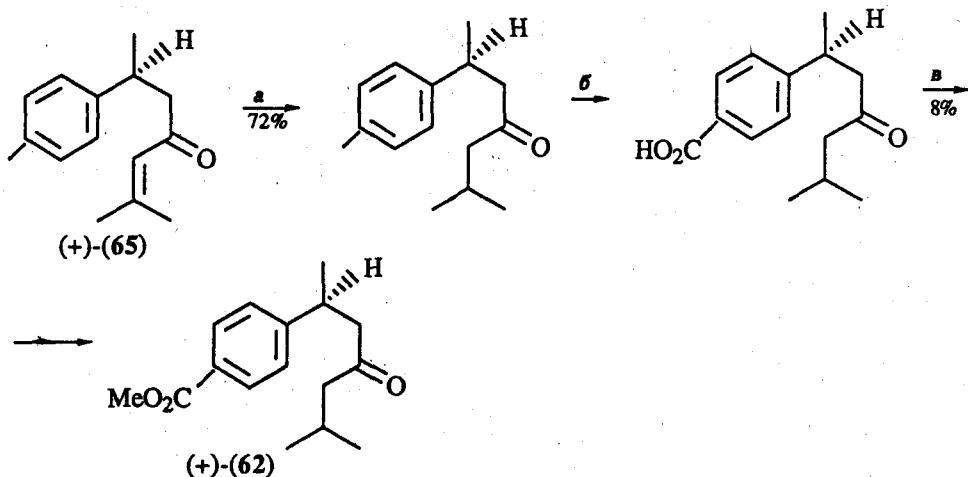
### Схема 22





Для синтеза оптически активного (+)- *a*, *r*-ювабиона (62) использован (+)-*a*, *r*-турмерон (65) [55] (схема 23).

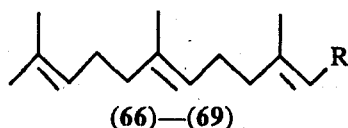
Схема 23



*a*: H<sub>2</sub> / Pd – C; *б*: CrO<sub>3</sub> / AcOH; *в*: MeOH / KOH / MeI.

#### IV. СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ ЮВЕПИЛЬНЫХ ГОРМОНОВ

В 1961 г. [58] обнаружено, что фарнезол (66) и фарнезаль (67) обладают высокой ювеноидой активностью, сравнимой с природными ЮГ, а метиловый эфир (68) и диэтиламид (69) фарнезилловой кислоты оказались еще более активными [69–71].



R = CH<sub>2</sub>OH (66), CHO (67), CO<sub>2</sub>Me (68), CONEt<sub>2</sub> (69)

За этим последовали интенсивные исследования, направленные на поиск активных АЮГ и их синтез. В результате широкомасштабного поиска выявлено несколько типов ювеноидов. Высокоактивные АЮГ найдены, главным образом, среди ациклических соединений с изопреноидными фрагментами в цепи, к которым относятся, в частности, производные фарнезилловой кислоты и эфиры гераниола. Наиболее активные ювеноиды выявлены в ряду эфиров изопреноидных 2, 4-диеновых кислот (2, 4-диеноаты). Ювеноиды избирательного действия обнаружены среди алифатических соединений, содержащих гетероатом или циклический фрагмент в углеродной цепи.

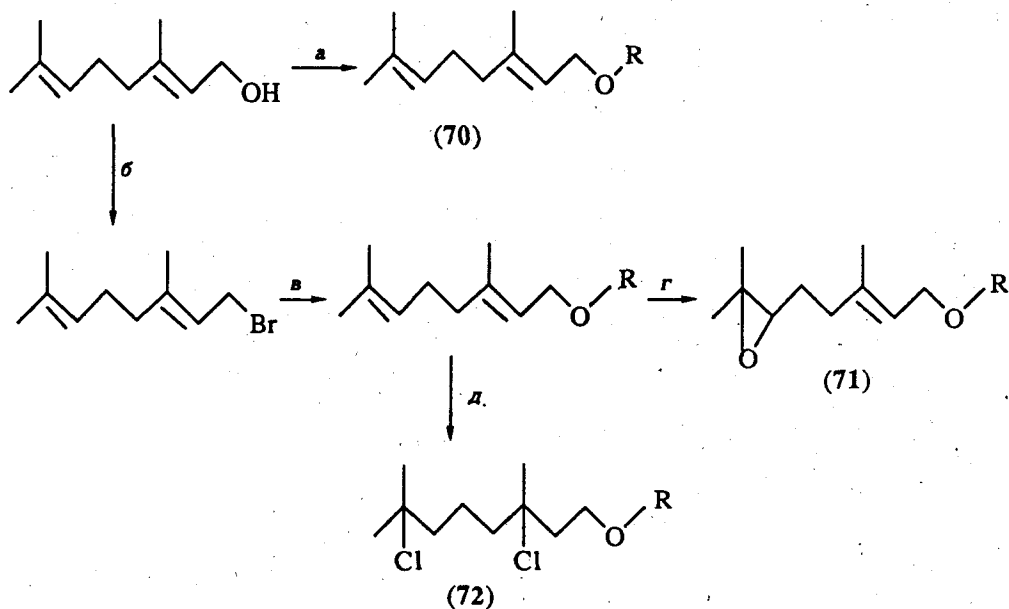
##### 1. Ациклические ювеноиды

###### а) Производные гераниола

При исследовании биологической активности алкиловых эфиров гераниола (70), эпокси-(71) и дихлор-(72) производных [72–74] по отношению к красной бабочке хлопковой моли (*Dysdercus koenigii*) выявлено, что существенное значение имеет длина цепи алкильного радикала (оптимально – от 4 до 6 углеродных атомов), причем разветвление в радикале R вызывает небольшое увеличение биологической активности. Эпоксидирование терминальной двойной связи в гераниольной части

молекулы [соединения ряда (71)] понижает ювеноидную активность (схема 24).

Схема 24

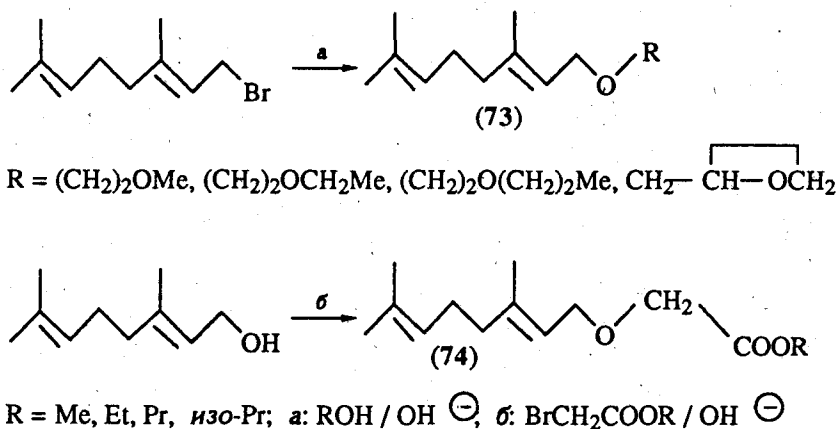


$R = n\text{-Bu}, \text{CH}_2\text{CHMe}_2, (\text{CH}_2)_4\text{Me}, (\text{CH}_2)_2\text{CHMe}_2, \text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2;$

*a*:  $\text{RBr} / \text{OH}^-$ ; *б*:  $\text{PBr}_3$ ; *в*:  $\text{RONa}$ ; *г*:  $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ ; *д*:  $\text{HCl}$ .

Наиболее активны соединения с общим числом 14–18 углеродных атомов [73]. Взаимодействием геранилбромида со спиртами или гераниола с алкилбромидами в присутствии щелочей синтезированы гераниловые эфиры (73) или (74) [75–77] (схема 25).

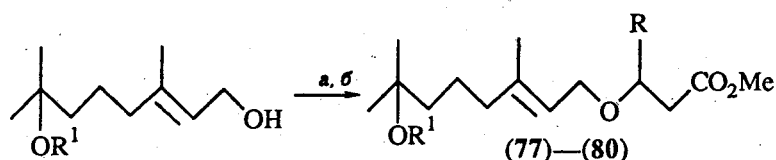
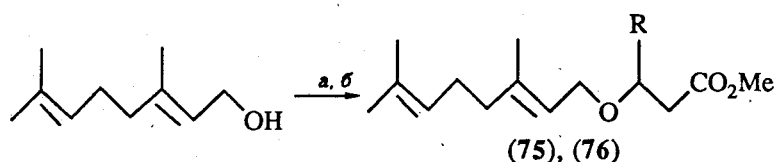
Схема 25



Для синтеза соединений (75)–(80) использовано каталитическое присоединение гераниола или его 7-алкоксипроизводных к активированной двойной связи метилкротоната [74] или метил-2-пентеноата [78, 79] (схема 26). Замечено, что введение

метокси- и этокси групп в терминальное положение полученных соединений увеличивает их ЮГ-активность.

Схема 26



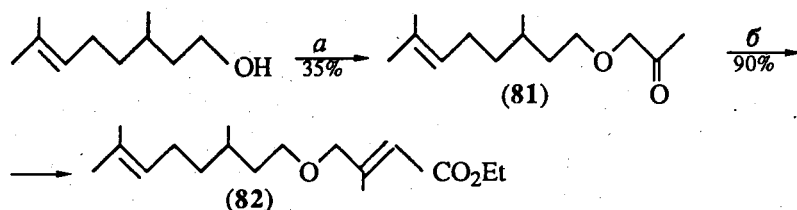
R = Me (75), (77), (79); Et (76), (78), (80);

R¹ = Me (77), (80); Et (78), (79);

a: R  $\text{CH=CHCO}_2\text{Me/OH}^-$ ; б: MeOH / TsOH.

Интересный подход к синтезу такого рода АЮГ представляет олефинирование соединения (81), полученного взаимодействием citronellol с диазокетоном [80–82]. Таким путем был синтезирован, например, эфир (82) (схема 27).

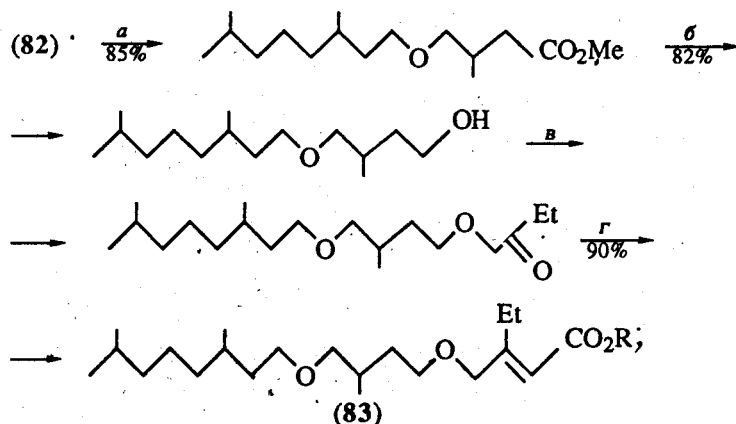
Схема 27

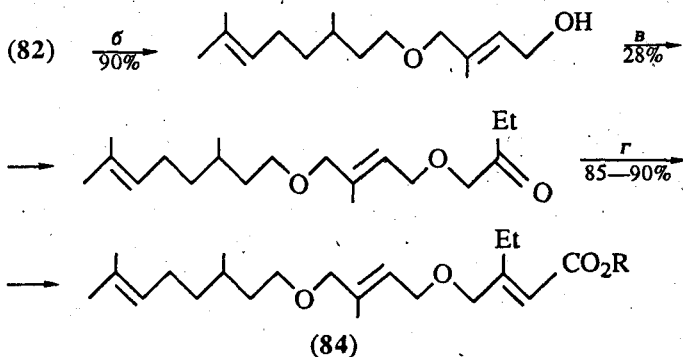


a: MeC(O)CH₂N₂/BF₃; б: Ph₃P=CH₂CO₂Et

Аналогичные трансформации, выполненные с соединением (82), привели к эфирам (83) [83–86] и (84) [84–86] с атомом кислорода в алкильном радикале производного citronellol (схема 28).

Схема 28



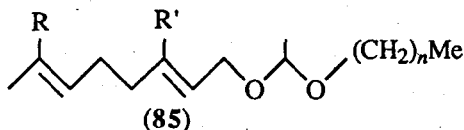


R = Me, Et, *изо*-Pr;

a:  $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$ ;  $\sigma$ :  $\text{LiAlH}_4$ ; B:  $\text{EtC(O)CH}_2\text{N}_2/\text{BF}_3$ ;

r:  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{R}$ .

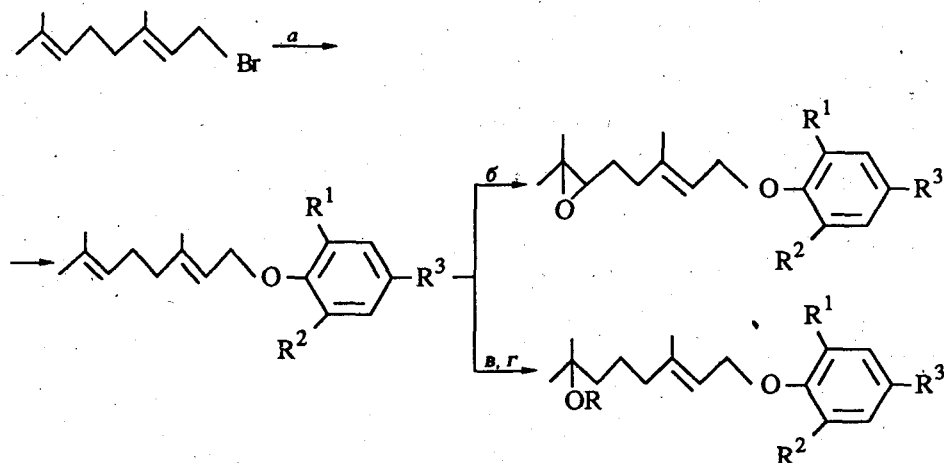
Некоторые из соединений этого типа проявили избирательную активность. Так, соединения ряда (85) оказались эффективными ювеноидами для мексиканского бобового жука [87]:



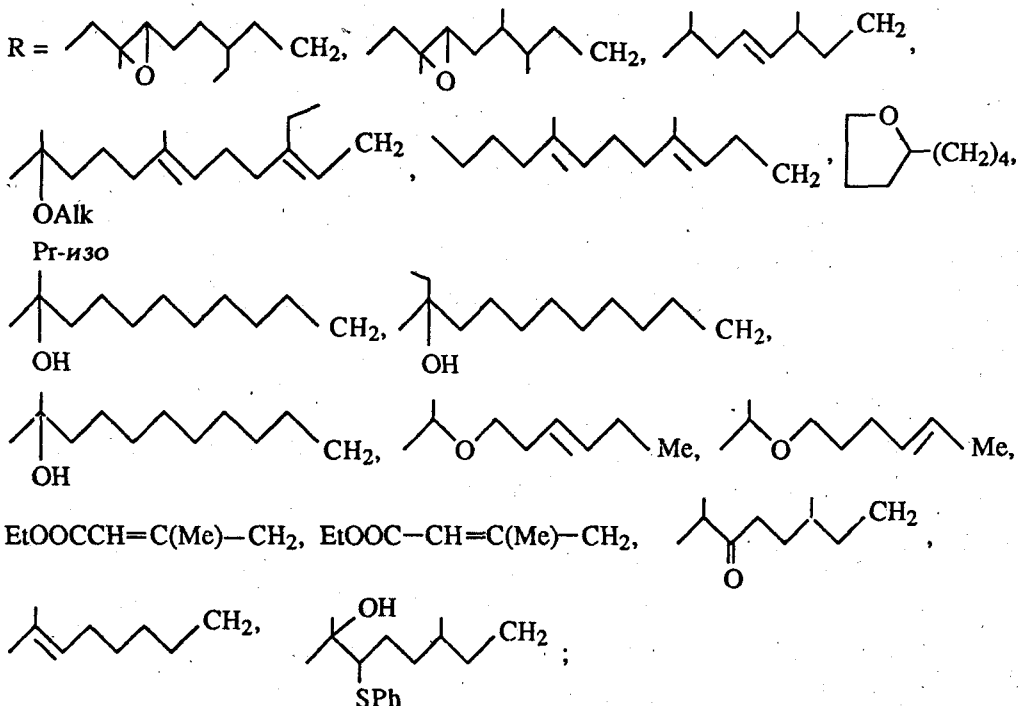
R, R' = Me, Et; n = 0, 1.

Ювеноиды с высоким морфогенетическим эффектом обнаружены в ряду фениловых эфиров гераниола, а также их 6, 7-эпоксид-, 7-окси- и 7-алкоксипроизводных [9]. Наибольшее влияние на ювеноидную активность оказывали заместители в *п*- и *о*-положениях фенильного радикала, а также гидроксильная и метоксильная группы в 7-ом положении [88–110]. Некоторые из этих соединений, например, содержащие этильную, пропильную и циклопропильную группы в пара-положении фенильного радикала, оказались в 100 и более раз активнее по отношению к *Tenebrio molitor*, *Culex pipien*, *Aedes aegyptii*, чем алкиловые эфиры гераниола [88, 90, 92, 93, 95]. Из 7-гидрокси- и 7-алкоксипроизводных наибольшую активность проявили соединения с этокси- и пропокси группами [88, 93] (схема 29).

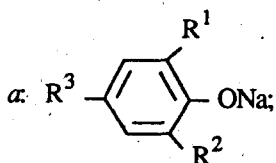
Схема 29



OMe, SMe, NO<sub>2</sub>, Cl



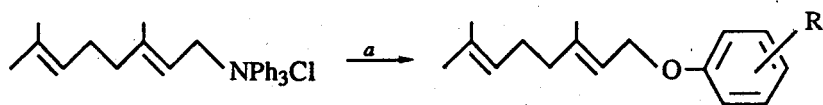
F, Cl, Br, NO<sub>2</sub>;



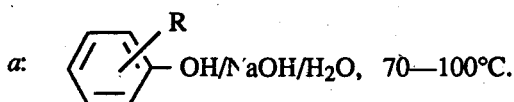
1352

Предложен метод получения феноловых эфиров гераниола путем взаимодействия соответствующего фенолята щелочного металла с трифенилгераниламмонийхлоридом [111, 112] (схема 30).

Схема 30

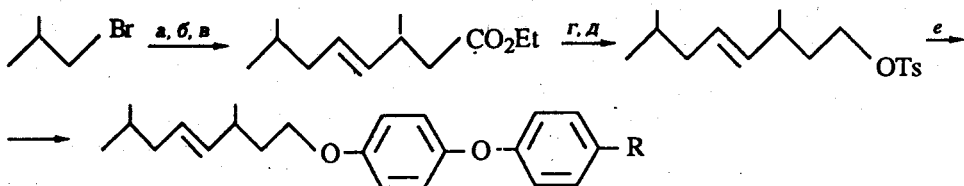


R = 3-Me, 4-Me, 4-Et, 3,4-Me<sub>2</sub>, 4-изо-Pr, 2-изо-Pr, 5-Me, 2-OMe, 3-OMe, 4-NO<sub>2</sub>, 4-Cl



Ювеноидная активность существенно повышается для *p*-феноксифеноловых эфиров [113] (схема 31).

Схема 31



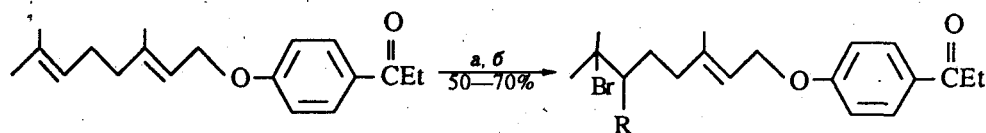
R = Bu, NO<sub>2</sub>;

α: Mg; β: ; в: MeC(OEt)<sub>3</sub>; г: LiAlH<sub>4</sub>; д: TsCl/Py;

е: NaO--R.

Введение атома галогена, окси- или алкоксигрупп в терпеноидную часть молекулы не оказывало существенного влияния на биологическую активность исходного эфира гераниола [114] (схема 32).

Схема 32

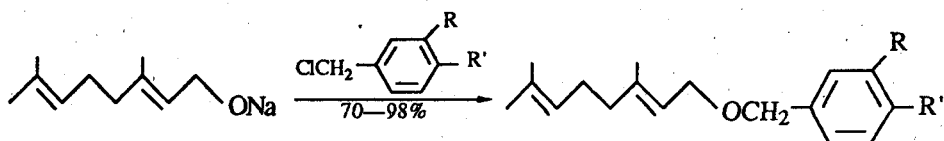


R = OH, OMe, изо-Pr;

α: NBS, β: ROH.

Бензиловые эфиры гераниола оказались менее активными по сравнению с феноловыми [115, 116] (схема 33).

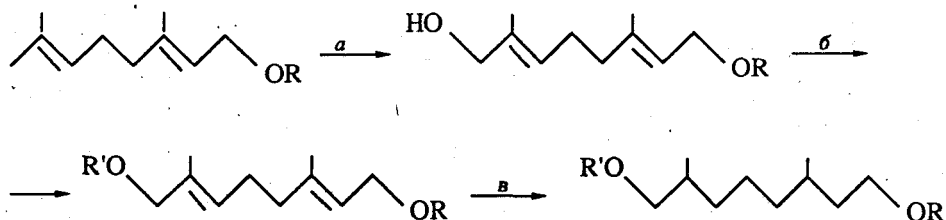
Схема 33



R = H, OH, Cl; R' = H, CMe<sub>3</sub>, OMe, OEt, SMe, SEt, Cl, Br.

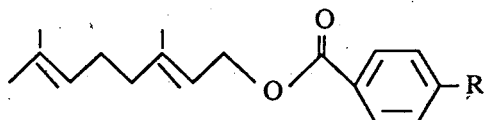
Дизефиры 3, 7-диметил-(2*E*,6*E*)-октадиен-1, 8-диола и их тетрагидропроизводные показали высокую активность по отношению к москитам и красной бабочке хлопковой моли [117] (схема 34).

Схема 34



$R = \text{Me, Et, Ph, Bz, } p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ;  $R' = \text{Me, Et, Ph, } p\text{-ClPh, Bz, } p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ;  
 $a$ :  $\text{SeO}_2$ ;  $б$ :  $R'\text{Hal}-\text{NaNH}$ ;  $в$ :  $\text{H}_2/\text{PtO}_2-\text{Et}$ .

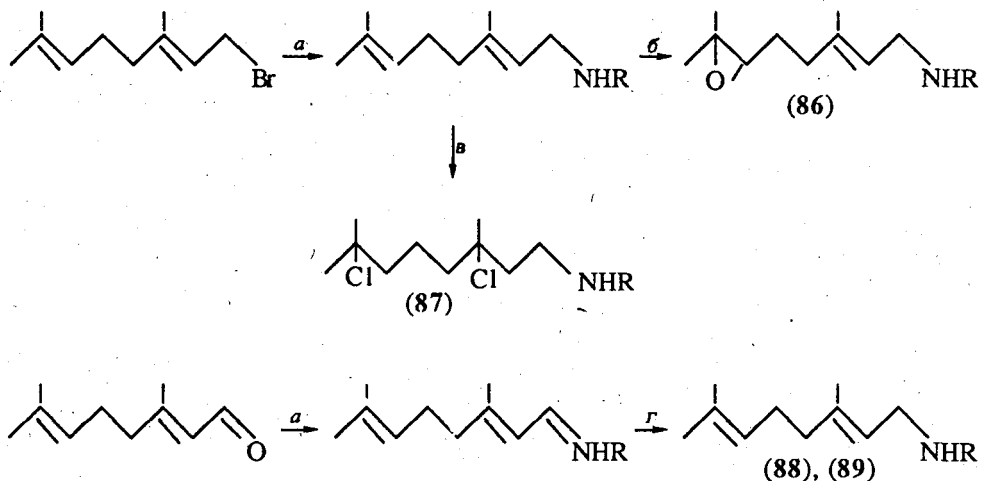
Высокую активность проявили гераниловые эфиры *p*-замещенных бензойных кислот [118]:



$R = \text{OMe, Cl, NO}_2$ .

В качестве потенциальных ювеноидов исследованы производные гераниламина (86)–(89). Однако они оказались менее активными, чем соответствующие кислородсодержащие аналоги [73, 119] (схема 35).

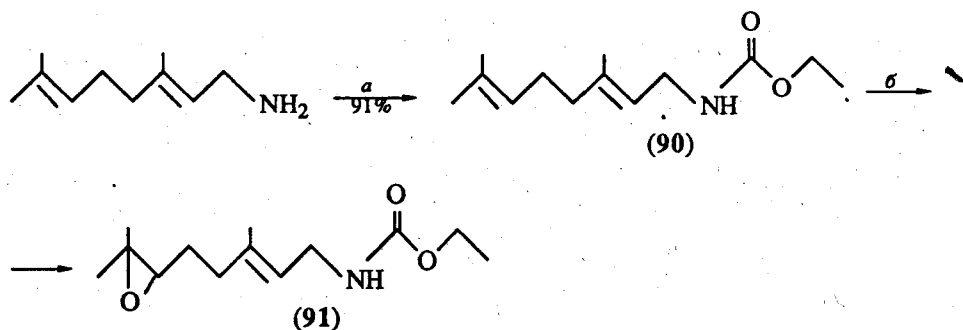
Схема 35



$R = \text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  ( $n = 1 + 9$ ) (86), (87);  $p\text{-(EtO}_2\text{C)C}_6\text{H}_4$  (88),  $p\text{-(HO}_2\text{C)C}_6\text{H}_4$  (89);  
 $a$ :  $\text{RNH}_2$ ;  $б$ :  $M\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ ;  $в$ :  $\text{HCl}$ ;  $г$ :  $\text{KBH}_4$ .

С другой стороны, геранилпроизводные карбаминовой кислоты (90), (91), полученные реакцией хлоругольного эфира с гераниламином [120], проявили высокую ювеноидную активность по отношению к большому мучному хрущаку [120] (схема 36).

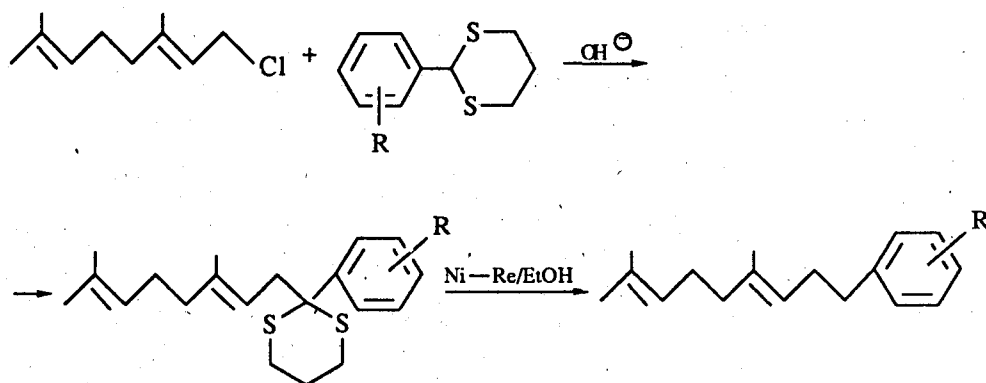
Схема 36



a:  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ; б:  $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ .

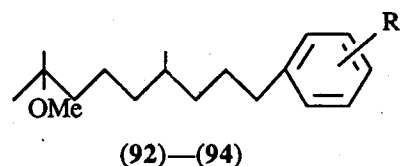
Взаимодействие геранилхлорида с дитианами замещенных бензальдегидов и последующее восстановление дитиановой группы дали геранилбензил производные [121] (схема 37).

Схема 37



$\text{R} = 3\text{-Br}, 4\text{-Br}, 4\text{-F}, 4,5\text{-Cl}_2, 4\text{-CN}, 4\text{-CO}_2\text{Et}, 4\text{-NMe}_2$

Метоксизамещенные тетрагидропроизводные этого ряда (92)–(94) проявили высокую ювеноидную активность против комнатной мухи [122]. Наиболее активным оказалось соединение (94).

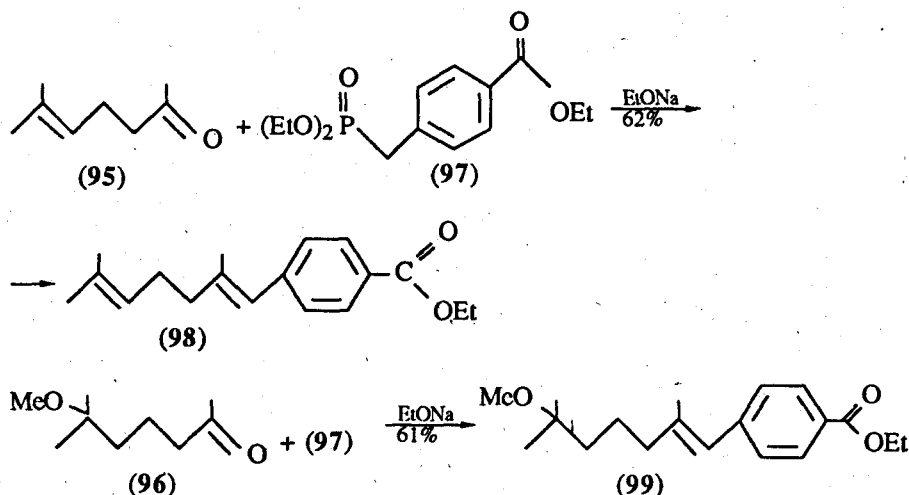


$\text{R} = \text{Et}$  (92),  $\text{Pr}$  (93),  $\text{изо-Pr}$  (94).



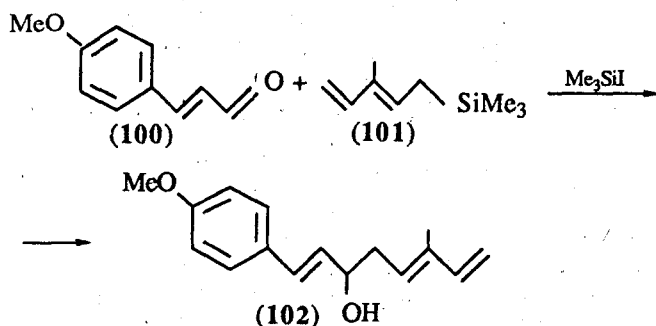
Избирательную ЮГ-активность по отношению к двукрылым проявили также соединения (98), (99), полученные из кетонов (95), (96), и фосфоната (97) [123] (схема 38).

Схема 38



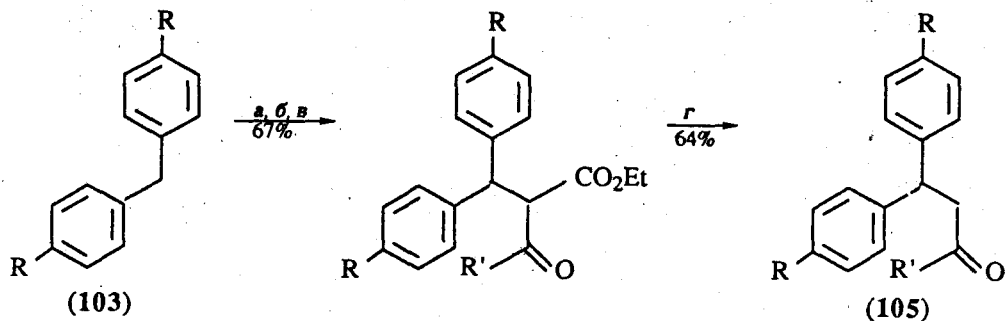
Ювеноидную активность показал продукт (102) взаимодействия 4-метоксинамальдегида (100) с аллилсиланом (101) [124] (схема 39).

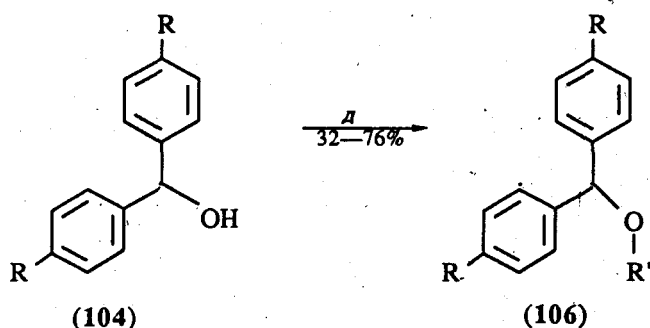
Схема 39



Активность замещенных диарилметанов (105), (106), синтезированных [125] из симметричных дифенилметанов (103), (104), зависит от длины алкильной цепи  $\text{R}'$ . Наиболее высокую ЮГ-активность имеют соединения с восемью углеродными атомами в боковой цепи (схема 40).

Схема 40



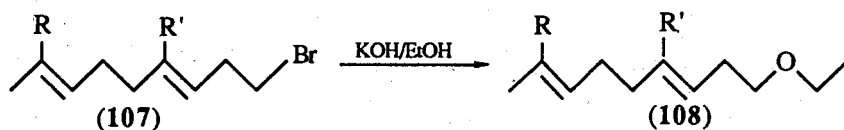


$\text{R} = \text{Cl}, \text{CO}_2\text{Me}; \text{R}' = \text{Me}, \text{Et}, \text{изо-Pr}; \text{изо-Bu}, \text{COCCl}_3, \text{COCH}_2\text{CHMe}_2,$   
 $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{Me})(\text{CH}_2)_2;$   
 $\alpha: \text{NBS}; \beta: \text{R}^1\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{Et}; \text{в: } \text{K}_2\text{CO}_3/\text{ДМФА}; \text{г: } \text{NaCl}-\text{ДМСО}; \text{д: } \text{R}^1\text{X/Py}.$

### б) Окса- и азапроизводные

Интересные результаты, полученные для эфиров гераниола, стимулировали поиск активных аналогов ЮГ в ряду других соединений эфирного типа, получивших в литературе название оксааналогов ЮГ [16]. Так, на основе гомологов геранилбромиды (107) синтезированы окса-АЮГ (108) [126] (схема 41).

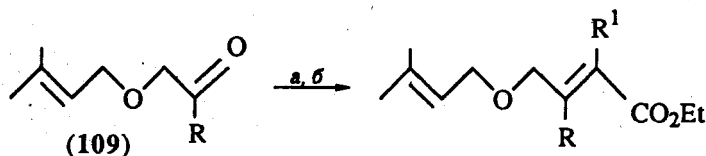
Схема 41



$\text{R}, \text{R}' = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}.$

Однако более перспективными представляются соединения, содержащие в молекуле  $\Delta^2$ -двойную связь, сопряженную со сложноэфирной группой. Синтезированы соединения такого класса с различным положением кислорода в цепи. 5-Оксааналоги ЮГ получают, например, по реакции Реформатского из кетозэфиров (109) и  $\alpha$ -галогенкислот с последующей дегидратацией образующихся  $\beta$ -оксиэфиров [127] (схема 42).

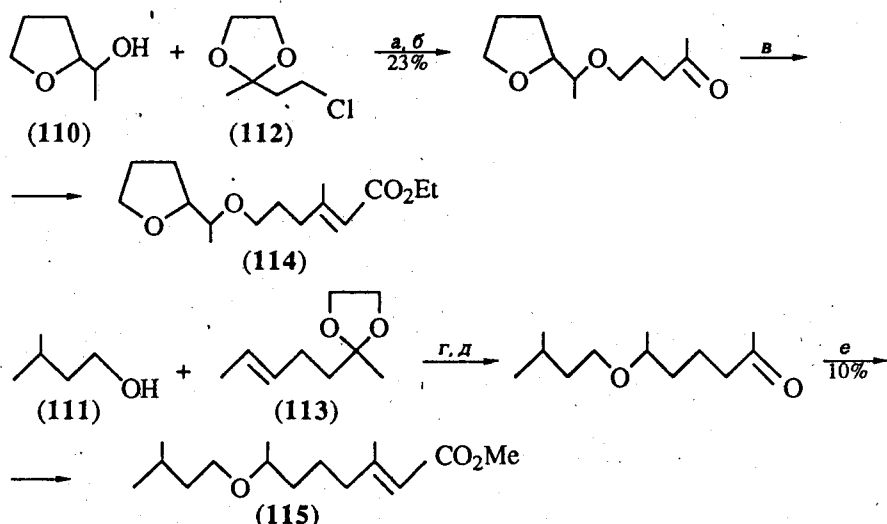
Схема 42



$\text{R}, \text{R}^1 = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr};$   
 $\alpha: \text{R}^1\text{CH}_2(\text{Br})\text{COOEt}; \beta: \text{POCl}_3.$

Взаимодействием спиртов (110) и (111) с ацетальми (112) и (113), соответственно, с последующим олефинированием по Хорнеру получены соединения (114), (115) [128, 129] (схема 43).

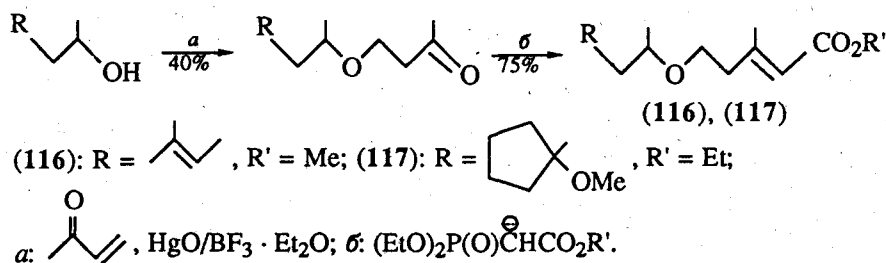
Схема 43



$\alpha$ : NaOH;  $\beta$ :  $\text{H}_3\text{O}^+$ ;  $\nu$ :  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}^-\text{CO}_2\text{Et}$ ;  $\gamma$ :  $\text{NaBH}_4$ ;  $\delta$ : TsOH;  $\epsilon$ :  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}^-\text{CO}_2\text{Me}$ .

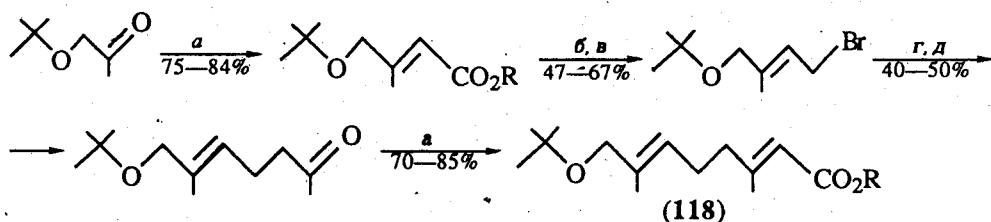
Ключевой стадией в синтезе эфиров 6-оксапроизводных 3, 7-диметил-(2E)-алкеновых кислот (116), (117), согласно [130, 131], является катализированное окисью ртути и эфиром трехфтористого бора присоединение спиртов к метилэтилкетону с последующим олефинированием образующихся кетонов по Хорнеру (схема 44).

Схема 44



С использованием реакции олефинирования на двух стадиях синтезирования 9-оксапроизводные (2E, 6E)-ундекадиеновой кислоты (118) [132, 133] (схема 45).

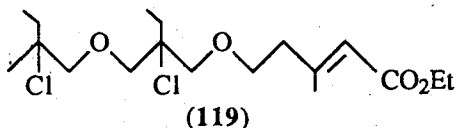
Схема 45



$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{изо-Pr};$

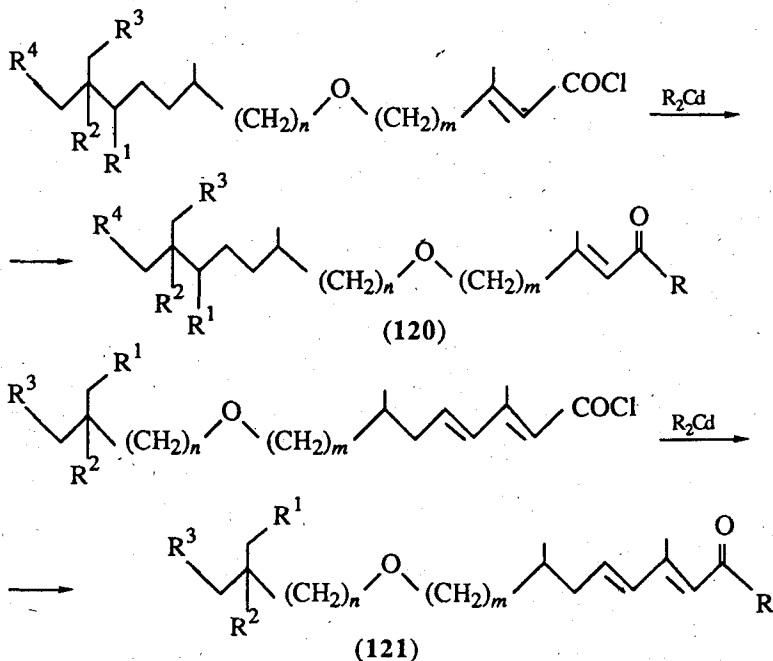
$\alpha$ :  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ ;  $\beta$ :  $\text{LiAlH}_4$ ;  $\gamma$ :  $\text{PBr}_3$ ;  $\delta$ :  $\text{MeC}(\text{O})\text{CH}(\text{Na})\text{CO}_2\text{Et}$ ;  $\epsilon$ :  $\Delta$ .

Ювеноидная активность соединений (114)–(118) оказалась меньше по сравнению с соответствующими дезоксапроизводными [134]. Однако в ряду оксапроизводных выявлены соединения, селективно действующие на определенные виды насекомых. Так, эфир 8, 12-дихлор-8-этил-12-метил-6, 10-диокса-(2*E*)-тетрадеценовой кислоты (119) является эффективным ювеноидом по отношению к *Dysdercus cingulatus*; доза вещества, позволяющая при стандартных условиях обработки получить 50% промежуточных форм (особей с признаками полуличинки-полукуколки) ( $UD_{50}$ ) = 0,06 мкг/особь [84].



Выявлен ряд сопряженных моно-(120) и диеновых (121) кетонов, содержащих атом кислорода в основной цепи, с высокой ювеноидной активностью к большому мучному хрущаку, домашней мухе и вредной черепашке [135, 136]. Эти соединения получены взаимодействием хлорангидридов соответствующих карбоновых кислот с кадмийорганическими соединениями (схема 46).

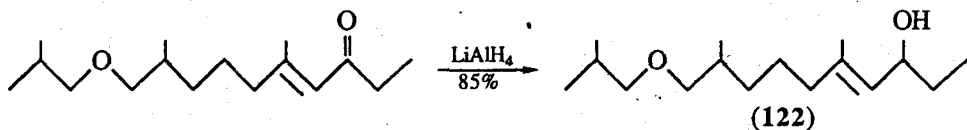
Схема 46



$R, R^1, R^2, R^3, R^4 = H, Me, Et, Pr; m = 1, 2; n = 0, 1.$

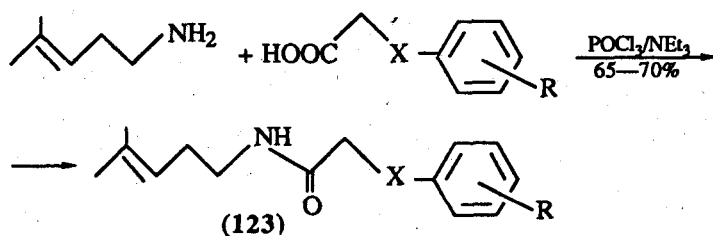
На тех же видах насекомых проявило высокую ЮГ-активность оксасоединение (122), полученное восстановлением соответствующего  $\alpha, \beta$ -ненасыщенного кетона [137] (схема 47).

Схема 47

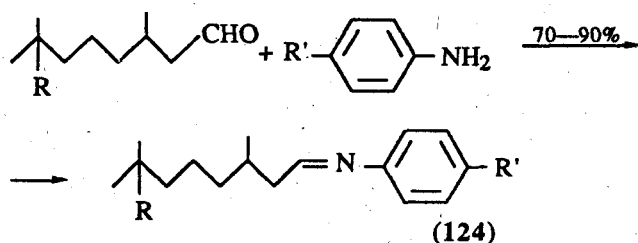


Обнаружено, что соединения (123)–(128), содержащие в цепи атом азота, проявляют невысокую ювеноидную активность [138–140] (схема 48).

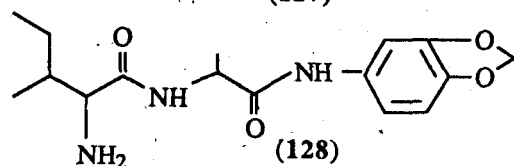
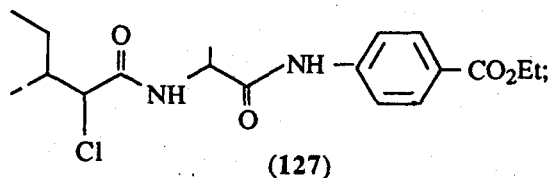
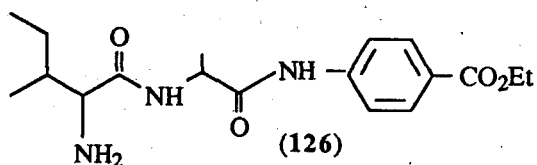
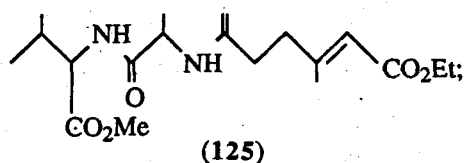
Схема 48



X = O, S; R = H, *p*-Me, *p*-Et, *o*-Cl, *p*-Cl, *p*-Br.



R = OH, OMe; R' = H, Me, Cl, CO<sub>2</sub>H, NO<sub>2</sub>.



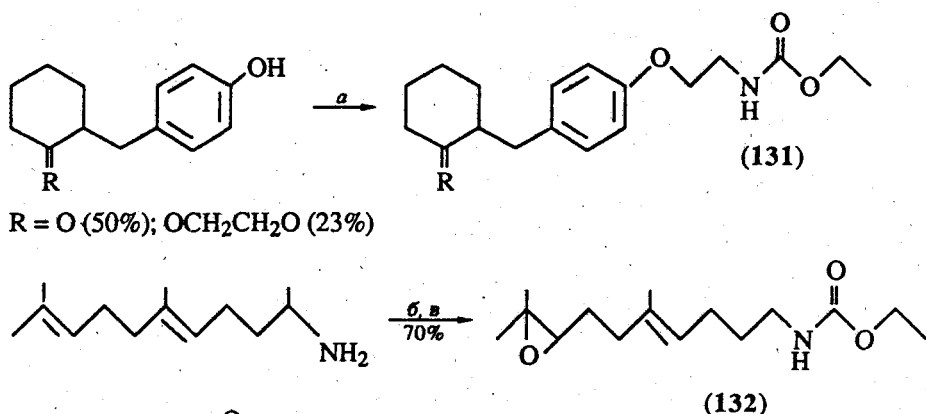
Установлено, однако, что азааналоги ювабиона [141] проявляют избирательно высокую активность по отношению к *Dysdercus fasciatus*. Наиболее активным оказалось соединение (130), полученное ацилированием амина (129) (схема 49).

Схема 49



Избирательную активность к термитам проявили соединения (131) и (132), содержащие в цепи атомы кислорода и азота [142, 143] (схема 50).

Схема 50

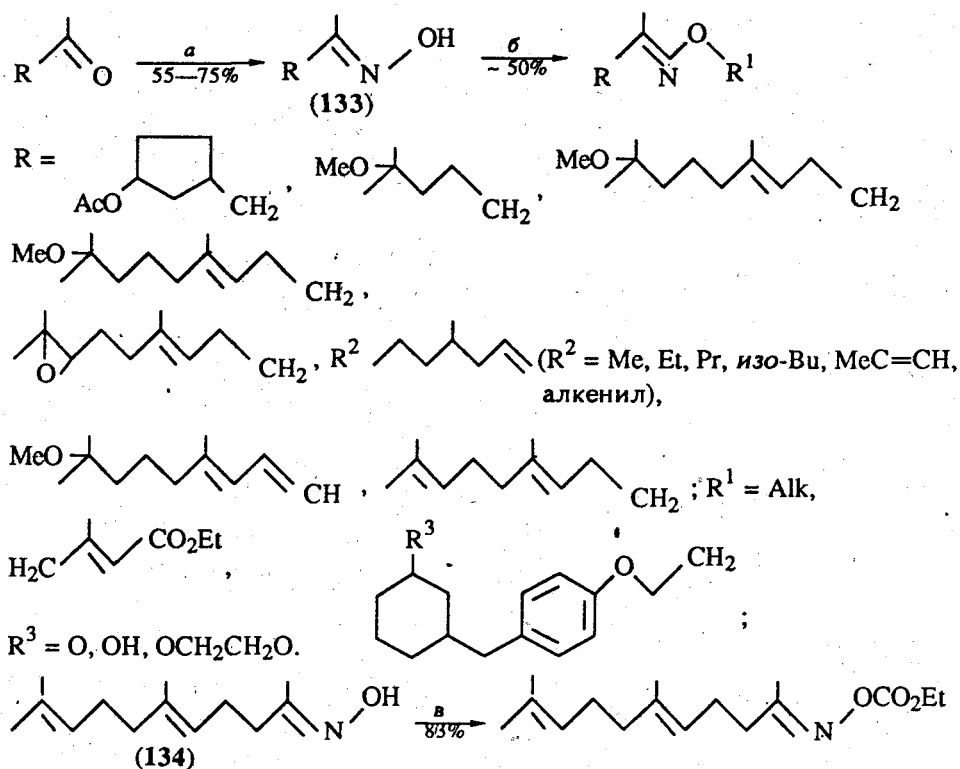


$R = O$  (50%);  $OCH_2CH_2O$  (23%)

$a$ :  $Cl-CH_2CH_2NH-CO-OCH_2CH_3/OH^-$ ;  $б$ :  $ClCO_2Et$ ;  $в$ :  $m-ClC_6H_4CO_3H$ .

Эффективным методом получения ювеноидов, содержащих два гетероатома в своей структуре – азот и кислород –, может служить взаимодействие оксимов (133) и (134) с соответствующими галогенпроизводными [144–151] или хлоругольным эфиром [143] (схема 51).

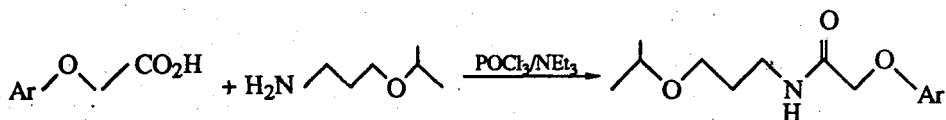
Схема 51



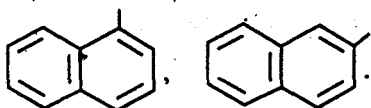
$a$ :  $H_2NOH \cdot HCl$ ;  $б$ :  $Na/R'Br$ ;  $в$ :  $ClCO_2Et$ .

Амиды непредельных карбоновых кислот с атомом кислорода в цепи, получаемые взаимодействием кислот с аминами в присутствии  $\text{POCl}_3$ , проявили высокую ЮГ-активность по отношению к большому мучному хрущаку [152–156] (схема 52).

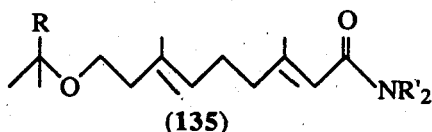
Схема 52



$\text{Ar} = p\text{-EtC}_6\text{H}_4, o\text{-FC}_6\text{H}_4, o\text{-ClC}_6\text{H}_4, m\text{-EC}_6\text{H}_4, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, p\text{-BrC}_6\text{H}_4,$



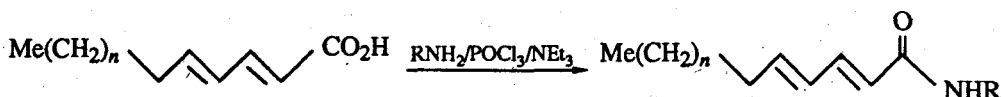
В частности, для соединений ряда (135) ЮГ-активность составляла  $\sim 0,01$  мкг/особь [157].



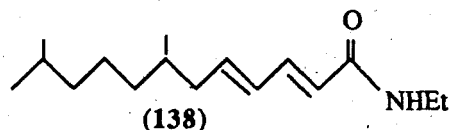
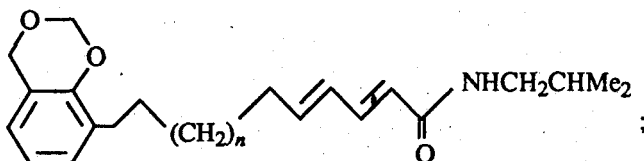
$\text{R}, \text{R}' = \text{C}_1\text{—C}_5\text{-алкилы или } \text{C}_2\text{—C}_5\text{-алкенилы.}$

Замечено, что ювеноидная активность амидов падает в ряду  $\text{NR}_2 > \text{NHR} > \text{NH}_2$  ( $\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}$ ) [9, 158], причем Т-ариламиды активнее алифатических. Амиды 2,4-диеновых кислот активнее соответствующих производных с изолированными двойными связями. Выявлен ряд 2,4-диеноатов (136)–(138), действие которых на *Callosobruchus maculatus* [159] и *Boophilic decoloratus* [160] превосходит метопрен (схема 53).

Схема 53



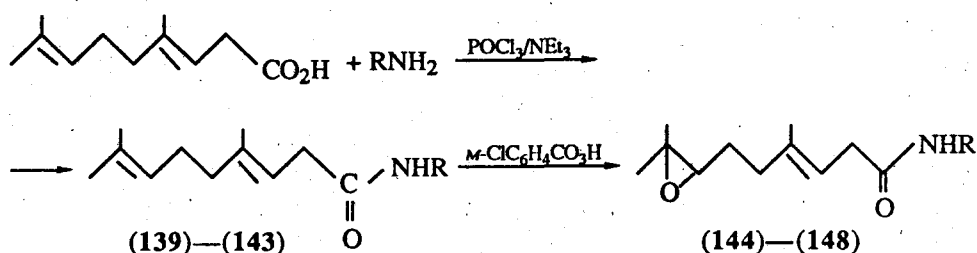
$\text{R} = \text{Me}, \text{Et}, \text{Pr}, \text{изо-Pr}; n = 4 + 6.$



(136),  $n = 5$ ; (137),  $n = 3$ .

Установлено, что эпоксипроизводные (144)–(148) активнее, чем исходные амиды (139)–(143) [155] (схема 54).

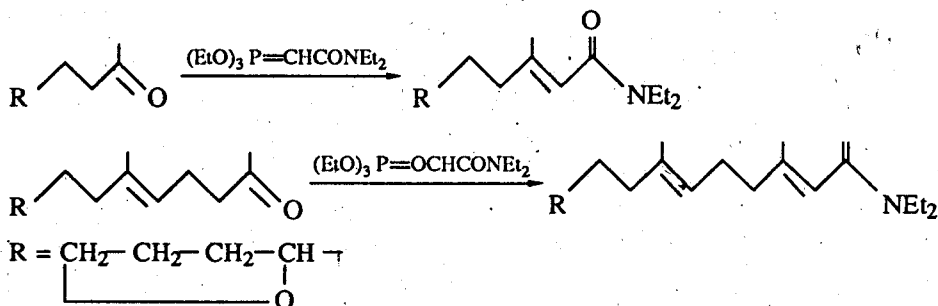
Схема 54



R = Ph (139), (144); *p*-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (140), (145); *p*-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (141), (146);  
*p*-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (142), (147); *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (143), (148).

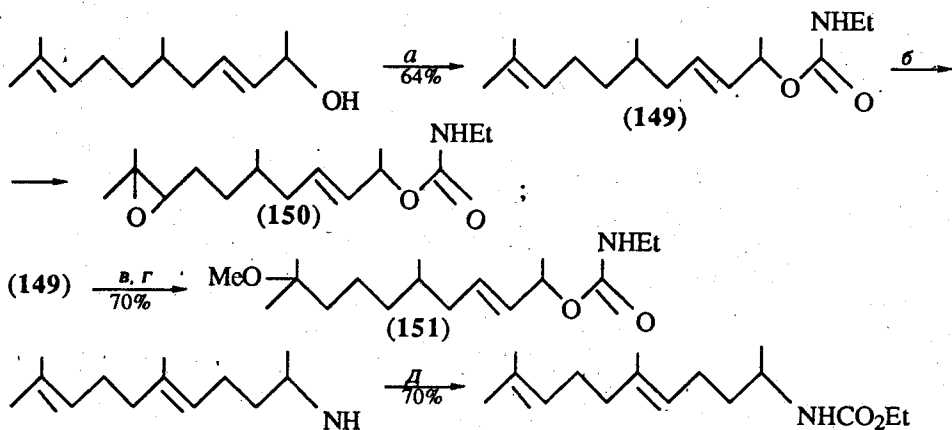
Для синтеза α, β-ненасыщенных амидов используется реакция Хорнера [152, 153] (схема 55).

Схема 55



Высокоактивные ювеноиды амидного типа получали реакцией соответствующих спиртов с изоцианатами [161], либо аминов с хлоругольным эфиром [143, 162]. Соединения (149)–(151) проявили высокую активность к большому мучному хрущаку ( $UD_{50} = 0,1$  мкг/особь), а по отношению к *Dysdercus cingulatus* их активность превосходит метопрен ( $UD_{50} = 0,008$  и  $0,04$  мкг/особь, соответственно) (схема 56).

Схема 56

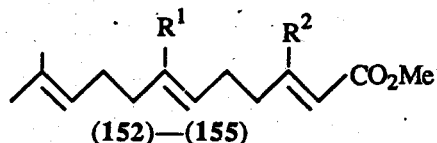


а: EtN=C=O; б: *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H; в: Hg(OAc)<sub>2</sub>; г: NaBH<sub>4</sub>/NaOH; д: ClCO<sub>2</sub>Et.



## в) Производные изопреноидных кислот

Сравнение метилового эфира фарнезилловой кислоты (152) и его C(3)- и C(7)-диметилированных аналогов (153) и (154) [163] показало, что на ювенилизирующий эффект мало влияет наличие заместителей при C(7)-атоме, тогда как отсутствие метильной группы при атоме C(3) ведет к затуханию эффекта, о чем свидетельствует низкая ЮГ-активность соединения (154). С другой стороны заменой метильной группы в 3-м положении на трифторметильную (соединение (155)) получают более сильный ювеноид [164]. Установлено также, что в ряду эфиров фарнезилловой кислоты активность возрастает от метилового эфира к пропиловому:  $\text{CO}_2\text{Me} < \text{CO}_2\text{Et} < \text{CO}_2\text{Pr}$  [165, 166]. Замена сложноэфирной группы на амидную понижает ювеноидное действие полученного вещества на вредную черепашку, тогда как восприимчивость большого мучного хрущака возрастает [167].

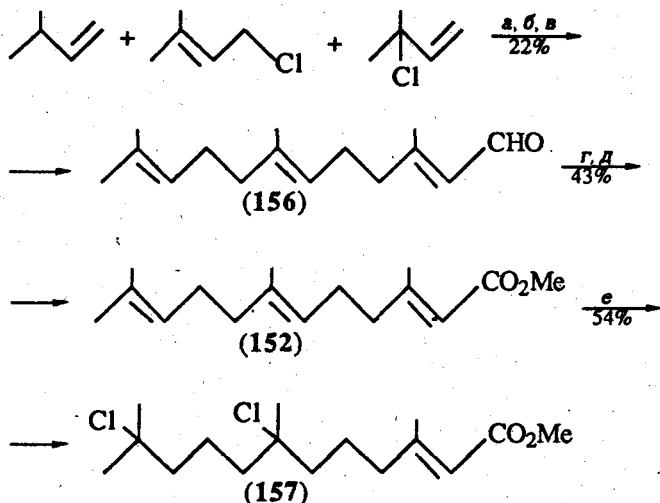


$\text{R}^1 = \text{H}$  (153); Me (152), (154);  $\text{CF}_3$  (155);

$\text{R}^2 = \text{H}$  (154); Me (152), (153).

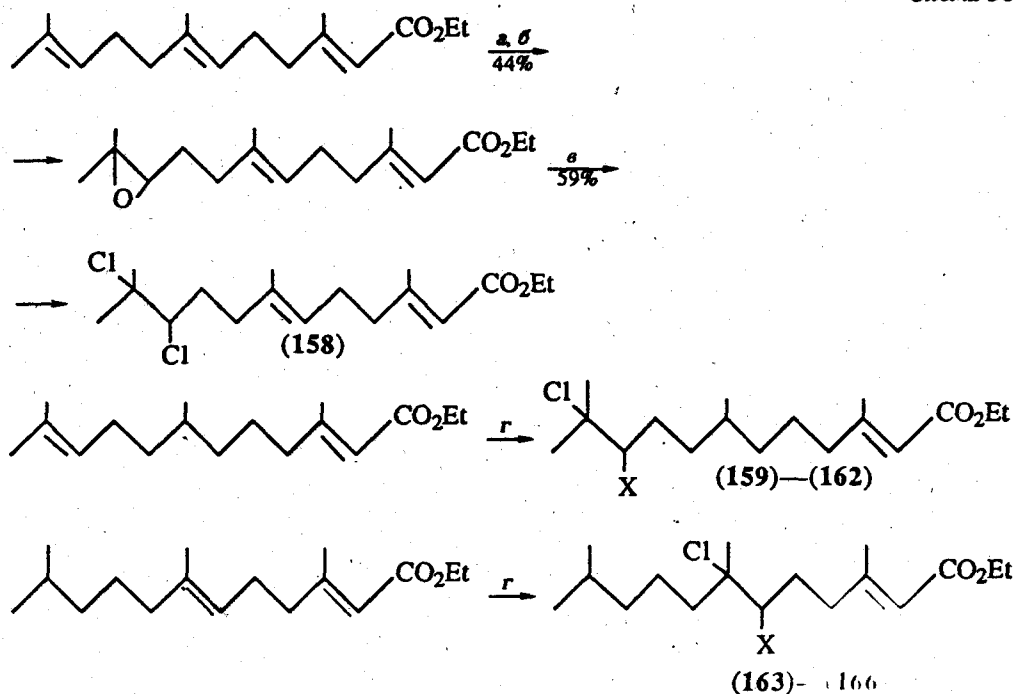
Метилфарнезоат (152), который в смеси с другими соединениями может быть получен теломеризацией изопрена и пренилхлорида с участием формальдегида и последующим окислением альдегида (156) [168]; при обработке хлористым водородом давал дихлорид (157), оказавшийся в 1000 раз активнее по отношению к вредной черепашке (*Antheraea polyphemus*) по сравнению с натуральным ЮГ [169] (схема 57).

Схема 57



a:  $\text{SnCl}_4$ ; б: уротропин; в:  $\text{CH}_2\text{O}$ ; г:  $\text{AgNO}_3$ ; д:  $\text{Me}_2\text{SO}_4$ ; е:  $\text{HCl/MeOH}$ .

Показано, что из синтезированных соединений (159)–(166) активность 10, 11-дихлорпроизводного (158) к вредной черепашке выше, чем 6, 7-(163) и 7, 11-(157)-дихлоридов, а тиоаналоги (160), (161), (164), (165) менее активны, чем соответствующие дихлор-

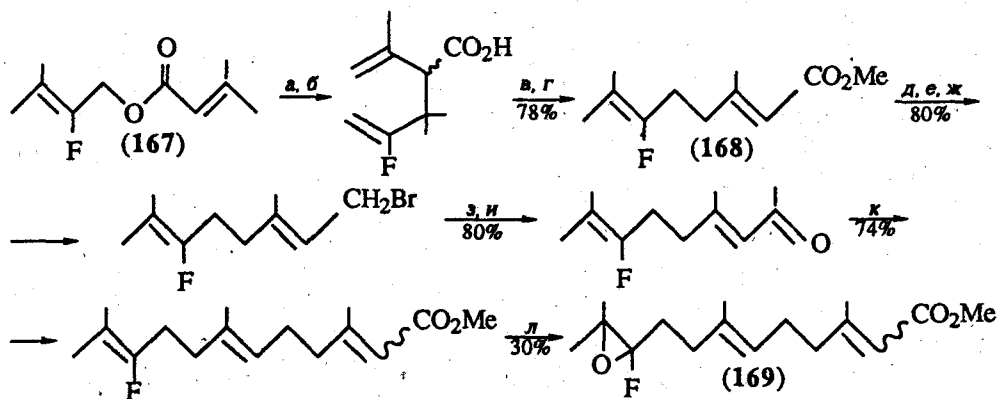


X = Cl (159), (163); SMe (160), (164); SPh (161), (165);

p-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (162), (166).

a: NBS; b: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; в: CCl<sub>4</sub>/Ph<sub>3</sub>P; г: CuCl<sub>2</sub>/MeCN или RSCl.

Согласно литературным данным наличие атома фтора в органическом соединении затормаживает его окислительный метаболизм [171]. Это побудило синтезировать фторированный аналог ЮГ-III (169). Исходным соединением служил фторсодержащий эфир (167), превращенный в эфир 6-фторгераниевой кислоты (168) с помощью перегруппировки Клайзена-Коуна. Дальнейшие трансформации привели к целевому соединению (169) [172] (схема 59).



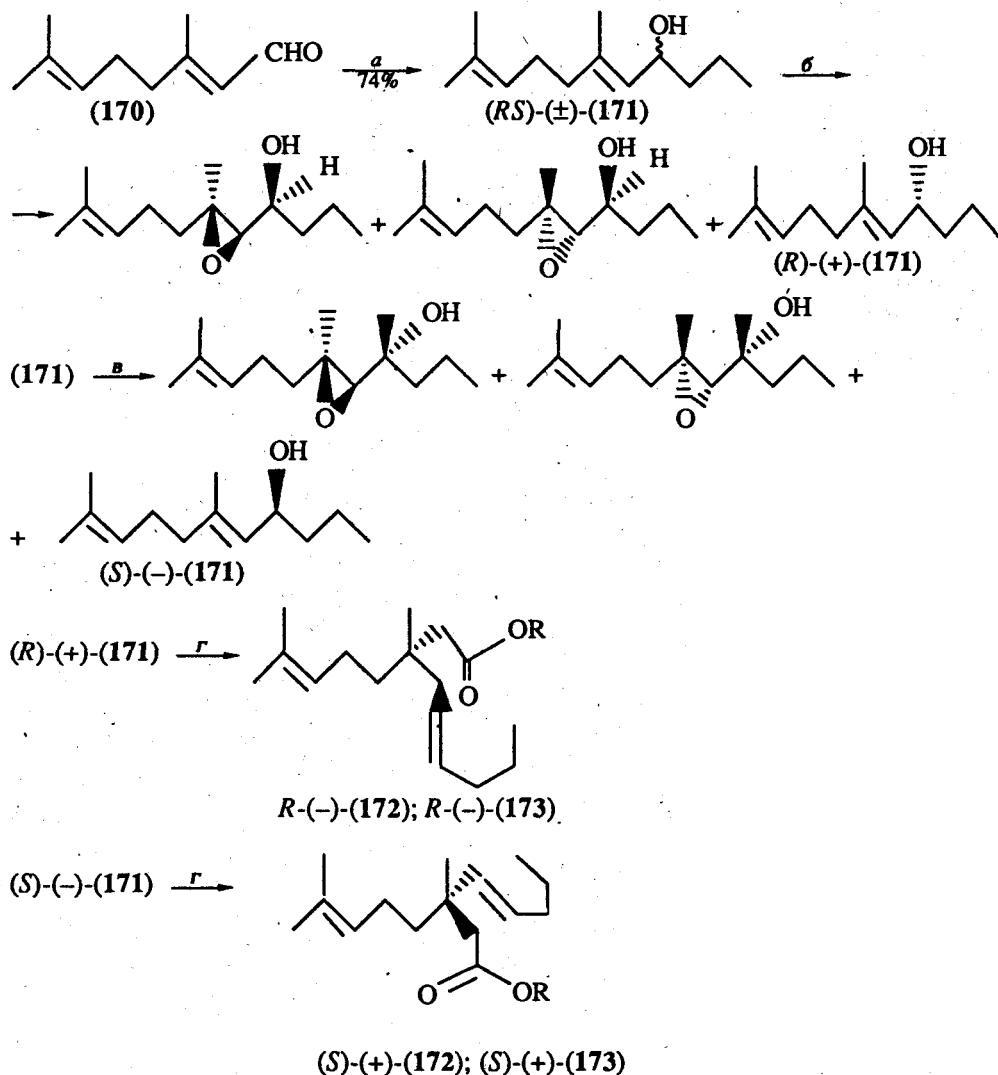
a: LDA/ТГФ, -75°C; б: Me<sub>3</sub>SiCl; в: ДМФА, Δ; г: MeI/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Me<sub>2</sub>CO;

д: LiAlH<sub>4</sub>; е: (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O/Py; ж: LiBr/ТГФ; з: трет-BuOK/MeCOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et;

и: ДМСО/H<sub>2</sub>O/NaCl; к: (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me/NaNH; л: m-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H.

На основе цитраля (170) получены оптически деятельные ювеноиды (172), (173), антиподы которых обладали различной ювеноидной активностью по отношению к *Dysdercus cingulatus* [173, 174]. Рацемический вторичный аллиловый спирт (171), образующийся при взаимодействии цитраля (170) с пропилмагнийбромидом, разделен на оптические антиподы путем асимметрического эпоксицирования по Шарплессу. В зависимости от используемого (+)- или (-)-диизопропилтартрата, в реакцию вступает (S)-(-)- или (R)-(+)-спирт (171); соответственно, а выделяют непрореагировавшие (R)-(+)- или (S)-(-)-энантиомеры (171). Оптическая чистота спиртов (R)-(+)-(171) и (S)-(-)-(171) была 88 и 74%, соответственно. Перегруппировка Клайзена с алкилортоформиатом в присутствии пропионовой кислоты [175] дала ювеноиды (172), (173), (R)- или (S)-конфигурации [174] (схема 60).

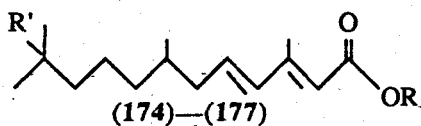
Схема 60



а:  $\text{Me}(\text{CH}_2)_2\text{MgBr}$ ; б: трет-BuOOH/(изо-OPr)<sub>4</sub>Ti/(+)-PrOOCCH(OH)CH(OH)COOPr;  
в: трет-BuOOH/(изо-OPr)<sub>4</sub>Ti/(-)-PrOOCCH(OH)CH(OH)COOPr;  
г:  $\text{MeC}(\text{OR})_3/\text{MeCH}_2\text{COOH}$ .

Близкие аналоги эфиров фарнезиловой кислоты сравнимы по ювеноидной активности с природными ЮГ [176–185]. На примере эфиров 3, 7, 11-триметил-(2*E*, 4*E*)-додекадиеновых кислот обнаружен эффект значительного возрастания ЮГ-активности при переходе от  $\alpha$ ,  $\beta$ -еноатов к соответствующим 2, 4-диеноатам [1, 186].

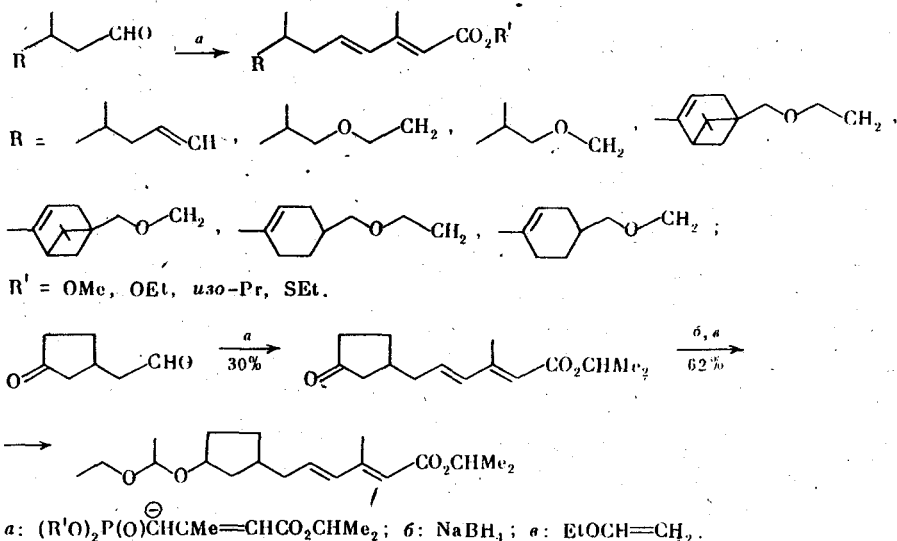
В ряду эфиров 3, 7, 11-триметил-(2*E*, 4*E*)-додекадиеновой кислоты найдены вещества с очень высокой ювеноидной активностью. К ним относятся этиловый эфир (174) (гидропрен) и пропаргилловый эфир (175) (кинопрен). Увеличение ювеноидной активности почти на порядок дало введение метоксигруппы в 11-е положение изопропилового эфира (176). Метопрен (177) оказался нетоксичным по отношению к теплокровным животным и человеку. С другой стороны, это соединение проявило высокую ювеноидную активность к муравьям *Monomorium pharaonis* [187], комарам *Culex nigripalpus* [188], домашним и навозным мухам, а также ко многим сельскохозяйственным вредителям из отрядов *Lepidoptera* и *Hemiptera* [13, 189]. Добавка метопрена в корм птицам в количестве 0,01% привела к 99%-ному уничтожению мух на птицефермах. Практическое применение нашли также гидропрен (174) [189, 190] и кинопрен (175) [189, 191].



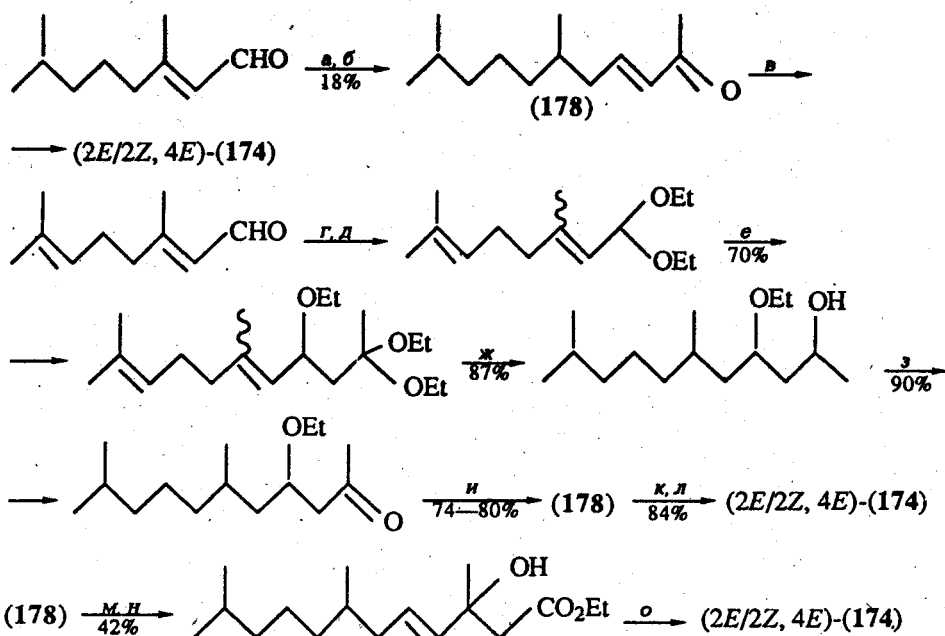
R = Et (174);  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$  (175);  $\text{CHMe}_2$  (176), (177);  
 R' = H (174)–(176); OMe (177).

Обычно в синтезе 2, 4-диеноатов ключевой стадией является реакция Виттига в модификации Эммонса [134, 186, 192–196] (схема 61).

Схема 61

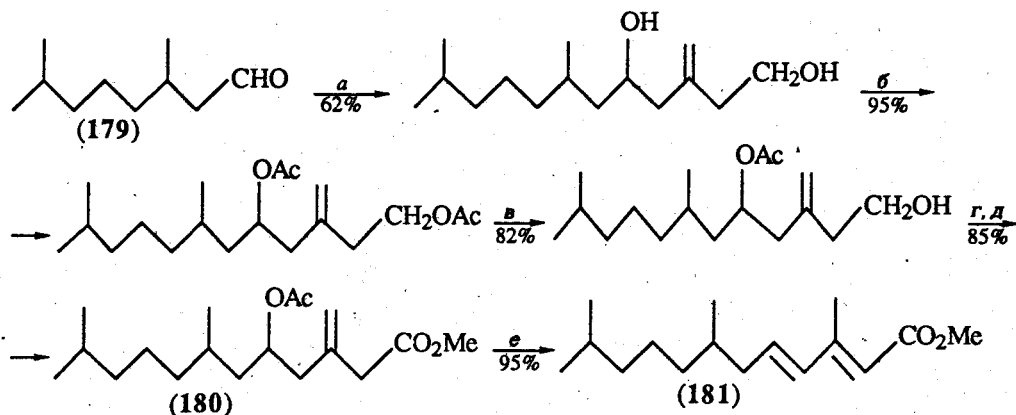


Синтезу и свойствам метопрена (177) посвящен обзор [13]. Гидропрен (174) в виде смеси (2*E*, 4*E*)- и (2*Z*, 4*E*)-изомеров синтезировали из (2*E*)-ненасыщенного кетона (178) и этилбромацетата по реакции Реформатского [197], с применением реагента Иодича-Преображенского [198] или взаимодействием с дианионом уксусной кислоты [199]



а:  $\text{Me}_2\text{CO}$ ; б:  $\text{KOH/EtOH}$ ; в:  $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et/Zn}$ ; г:  $\text{HC(OEt)}_3$ ; д:  $\text{HClO}_4$ ; е:  $\text{CH}_2=\text{C(Me)OMe/ZnCl}_2$ ; ж:  $\text{H}_2/\text{Ni}$ ; з:  $\text{Py} \cdot \text{CrO}_3 \cdot \text{HCl}$ ; и:  $\text{TsOH/хинолин}$ ,  
 к:  $\text{HC}\equiv\text{COEt/EtMgBr}$ ; л: 10%-ная  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ;  
 м:  $\text{LiCH}_2\text{CO}_2\text{Li}$ ; н:  $\text{EtOH/H}^+$ ; о:  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

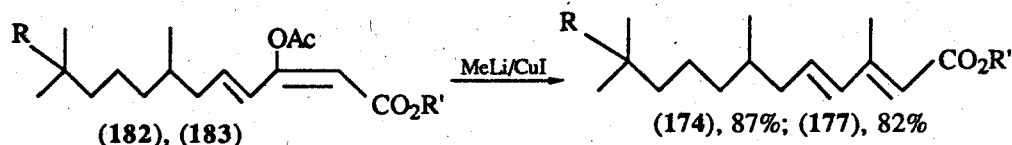
Индивидуальный (2E, 4E)-изомер метилового эфира (181) получен элиминированием уксусной кислоты из гомоаллильного ацетата (180) – продукта взаимодействия тетрагидроцитраля (179) с дианионом, генерированным из пренола [200] (схема 63).



а:  $\text{LiCH}_2\text{CO}_2\text{Li}$ ; б:  $\text{AcCl}$ ; в:  $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{EtOH}$ ; г:  $\text{CrO}_3/\text{Me}_2\text{CO}$ ; д:  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ; е:  $\text{NaH}$ .

Гидропрен (174) и метопрен (177) получены из соединений (182), (183) заменой ацетоксигруппы на метильную, сопровождающейся изомеризацией двойной связи [201] (схема 64).

Схема 64

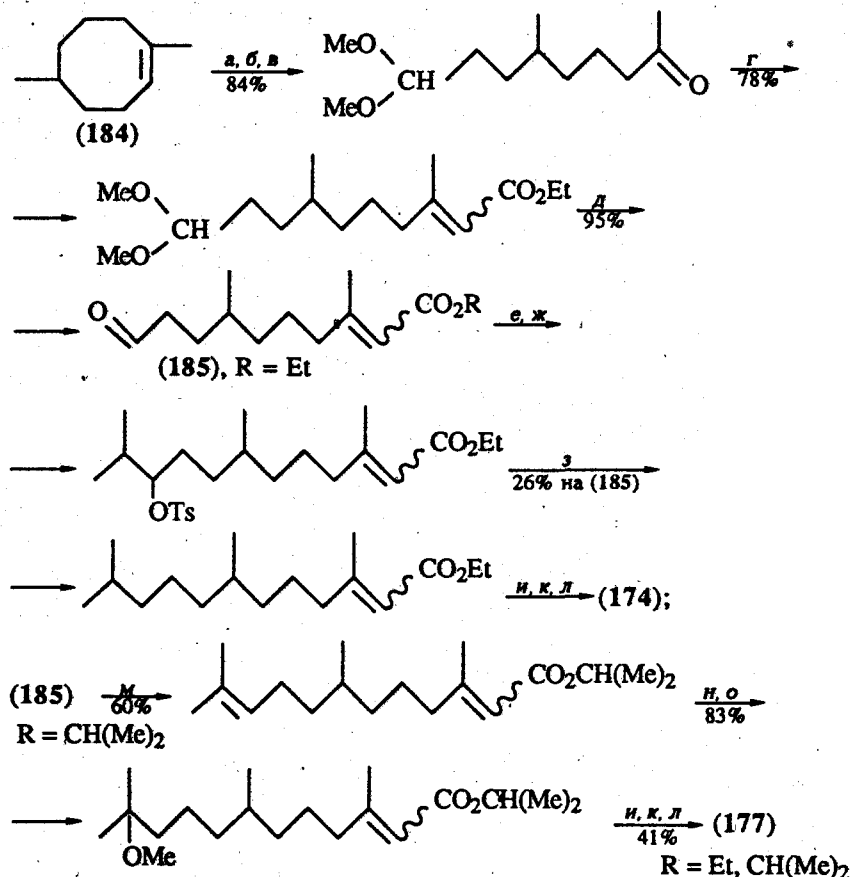


$\text{R} = \text{H}$  (174), (182);  $\text{R} = \text{OMe}$  (177), (183);

$\text{R}' = \text{Et}$  (174), (182);  $\text{CHMe}_2$  (177), (183).

Полный синтез гидропрена (174) и метопрена (177) осуществлен на основе продуктов озонолитического расщепления 1, 5-диметил-1-циклооктена (184) [202, 203]. Ключевым синтоном в обоих случаях служил альдегидоэфир (185). Индивидуальные (2E, 4E)-изомеры (174) и (177) выделены препаративной ВЭЖХ (схема 65).

Схема 65



$\alpha$ :  $\text{O}_3/\text{MeOH}$ ;  $\beta$ :  $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{CaCO}_3-\text{PbO}$ ;  $\gamma$ :  $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{MeOH}$ ;

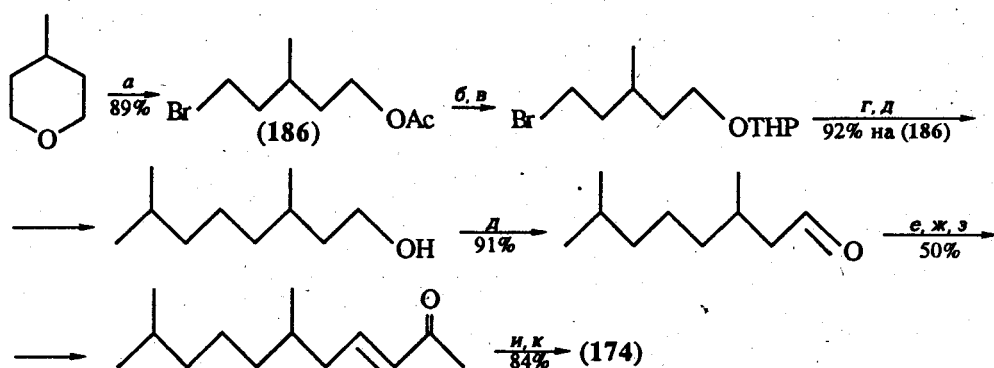
$\delta$ :  $(\text{Me})_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{R}/(\text{нзо-Pr})_2\text{NH}$ ;  $\epsilon$ :  $\text{H}^+$ ;  $\zeta$ :  $(\text{Me})_2\text{CHMgBr}$ ;  $\eta$ :  $\text{TsCl}/\text{Py}$ ;

$\theta$ :  $\text{Zn}/\text{NaI}/\text{ПТФ}$ ;  $\iota$ :  $\text{NBS}/(\text{BzO})_2$ ;  $\kappa$ :  $\text{Li}_2\text{CO}_3/\text{LiBr}/\text{ДМФА}$ ;  $\lambda$ : ВЭЖХ;  $\mu$ :  $\text{Me}_2\text{C}=\text{PPh}_3$ ;

$\nu$ :  $\text{Hg}(\text{OAc})_2/\text{MeOH}$ ;  $\omicron$ :  $\text{NaBH}_4/\text{NaOH}$ .

Весьма доступный синтон (186) из 4-метилтетрагидропирана использован для получения гидропрена (174) [204] (схема 66).

Схема 66



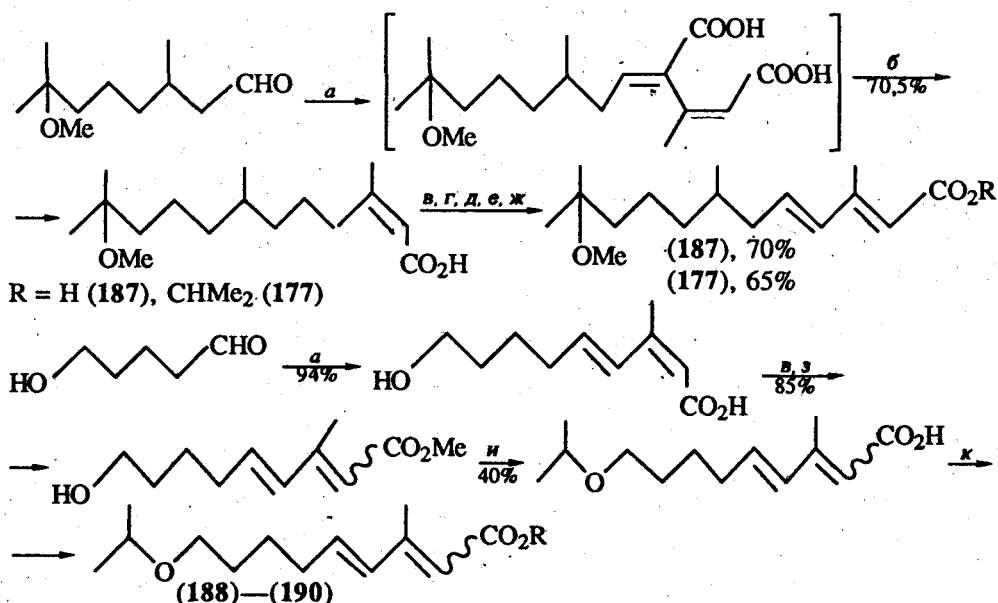
*a*: AcBr/ZnCl<sub>2</sub>; *б*: KOH/MeOH; *в*: DHP (3,4-дигидро-2H-пиран)/TsOH;

*г*: Me<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>MgBr; *д*: Py · CrO<sub>3</sub> · HCl; *е*: CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>MgBr; *ж*: O<sub>2</sub>/PdCl<sub>2</sub>/CuCl;

*з*: H<sup>+</sup>; *и*: BrMgC≡COEt; *к*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Синтезы метопрена (177) из 7-метоксицитронеллала обсуждены в обзоре [13]. Выделение (2*E*, 4*E*)-изомера осуществлено в виде аммонийной соли кислоты (187) [205, 206]. Аналогичная методология использована в синтезе других 2, 4-диеноатов (188)–(190) [207, 208] (схема 67).

Схема 67



R = H (187), CHMe<sub>2</sub> (177)

R = Me (188), 30%; CHMe<sub>2</sub> (189), 50%; CH<sub>2</sub>C≡CH (190), 58%.

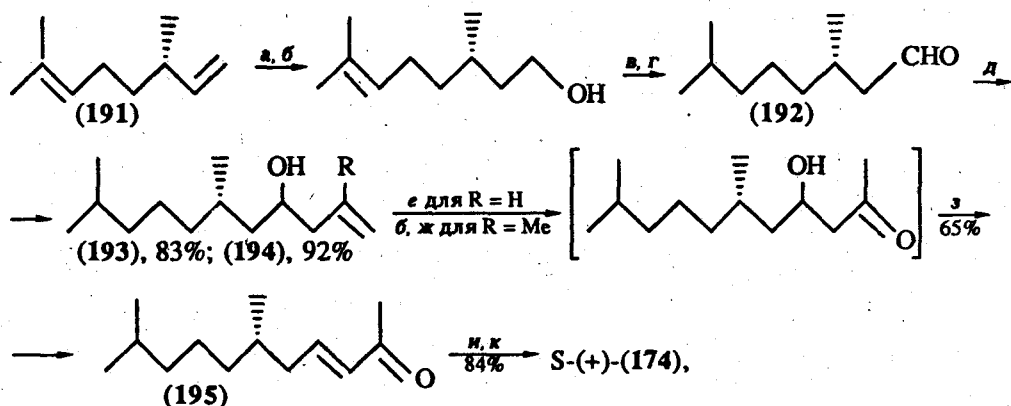
*a*: EtO<sub>2</sub>C-CH=CH-CO<sub>2</sub>Et; *б*: Δ; *в*: PhSH; *г*: NH<sub>3</sub>; *д*: H<sup>+</sup>; *е*: SOCl<sub>2</sub>;

*ж*: Me<sub>2</sub>CHOH/H<sup>+</sup>; *з*: CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; *и*: Me<sub>2</sub>CHBr/OH<sup>-</sup>;

*к*: C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NHC(OR)=NC<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (R = Me, CHMe<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C≡CH).

Известно, что (7*S*)-(+)-энантиомер гидропрена (174) проявляет более высокую активность, чем (7*R*)-(-)-антипод [209]. Энантиомерно обогащенный (энантиомерный избыток ~50%) гидропрен (174) получен из дигидромирцена (191) через (*S*)-(+)-3, 7- диметил октаналь (192), который обрабатывали аллил- или метилаллилмагнийхлоридом, что дало спирт (193) или (194), каждый из которых превращен в сопряженный кетон (195), обычным путем трансформированный в целевой (*S*)-(+)-гидропрен [210] (схема 68).

Схема 68

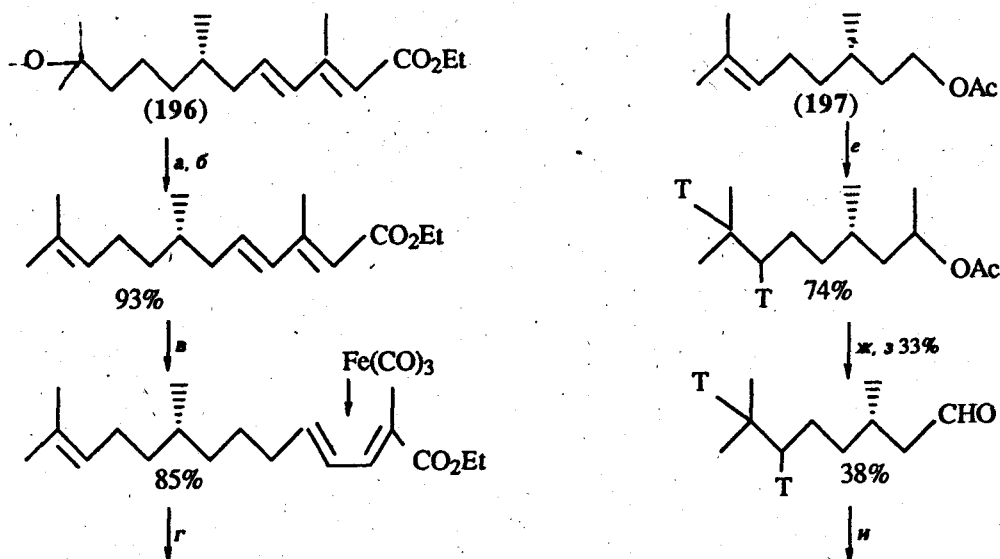


R = H (193), Me (194)

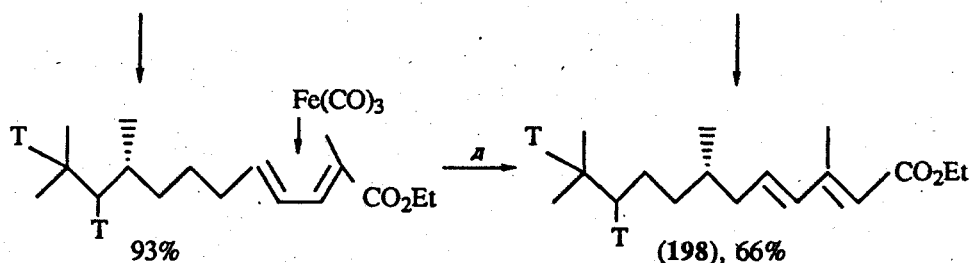
**a:** (и*зо*-Bu)<sub>2</sub>AlH; **б:** O<sub>3</sub>/O<sub>2</sub>; **в:** H<sub>2</sub> Pd/C; **г:** Py · CrO<sub>3</sub> · HCl; **д:** CH<sub>2</sub>=C(R)-CH<sub>2</sub>MgCl;  
**е:** O<sub>2</sub>/PdCl<sub>2</sub>-CuCl<sub>2</sub>; **ж:** Me<sub>2</sub>S; **з:** H<sup>+</sup>; **и:** EtOC≡CH/EtMgBr; **к:** H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Синтез 10, 11-дитритийгидропрена (198), использованного для исследования путей метоболизма ювеноидов в организме, осуществлен из (*S*)-(+)-диеноата (196), в котором Δ<sup>10</sup>-двойная связь была тритирована после защиты диеновой системы в виде железокарбонильного комплекса. Другой путь синтеза основывался на тритировании двойной связи (*S*)-(+)-цитронеллилацетата (197) до построения 2, 4-диеновой системы [211] (схема 69).

Схема 69



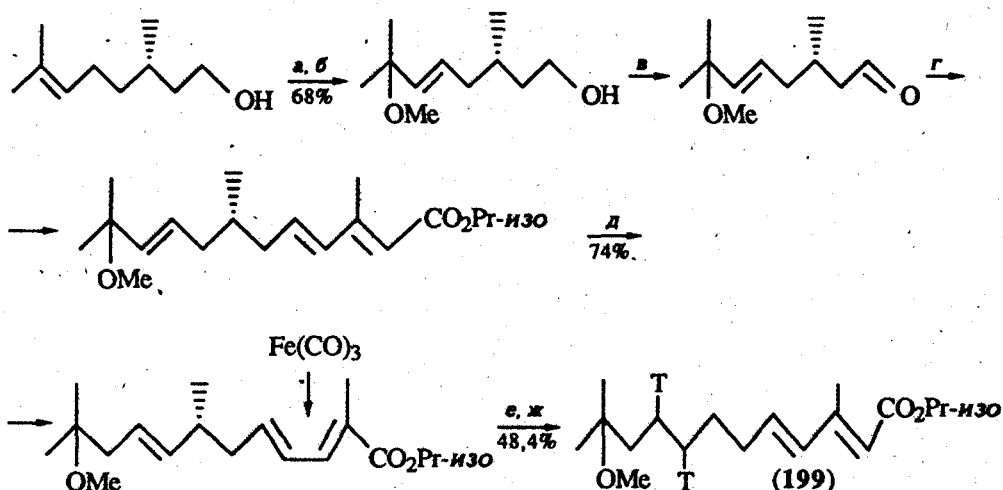




*a*: NaOEt/EtOH; *б*: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; *в*: Fe<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>; *г*: T<sub>2</sub>/Ph[Ph<sub>3</sub>P]<sub>3</sub>Cl; *д*: (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Ce(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
*e*: T<sub>2</sub>/Pd; *ж*: NaOH/MeOH; *з*: CrO<sub>3</sub>/Py; *и*: Et<sub>2</sub>OCCH=C(Me)CH<sub>2</sub>P(O)(OEt)<sub>2</sub>.

Аналогичный подход применен в синтезе 8, 9-дитритийметопрена (199), использованного в качестве метки для характеристики рецепторных белков у насекомых [212] (схема 70).

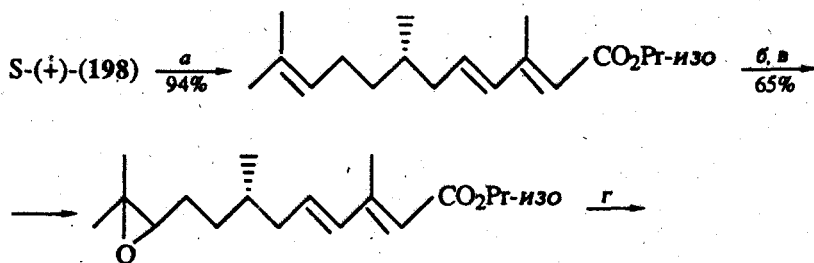
Схема 70

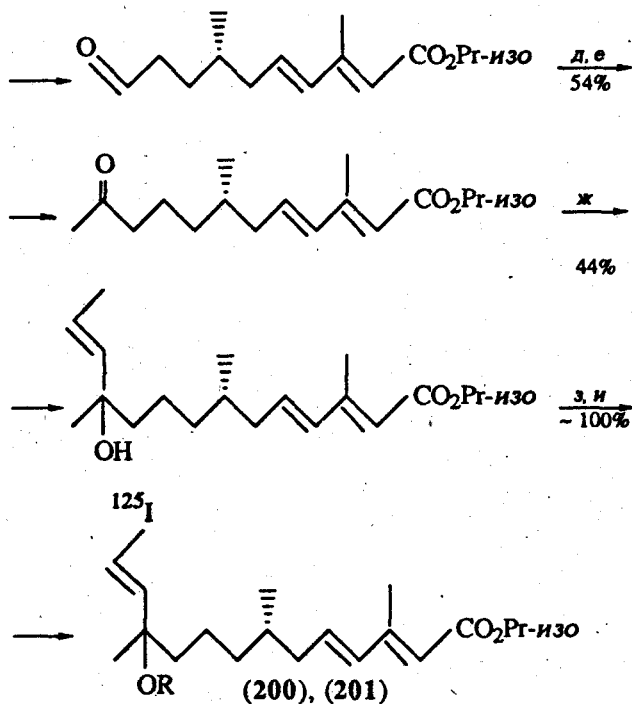


*a*: NBS/MeOH; *б*: Ph<sub>3</sub>CK/CH<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>; *в*: Py · CrO<sub>3</sub> · HCl;  
*г*: (изо-PrO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CH(Me)=CHCO<sub>2</sub>Pr-изо; *д*: Fe(CO)<sub>12</sub>; *е*: T<sub>2</sub>/Rh-C;  
*ж*: Ce(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Для изучения механизма связывания ювеноидов с протеином в молекулу метопрена вводилась устойчивая к метоболизму иодметиленовая группа с радиоактивным изотопом <sup>125</sup>I (соединения (200), (201), [213]. Полученный аналог (201) оказался в 4 раза активнее метопрена (схема 71).

Схема 71





R = H (200), Me (201);

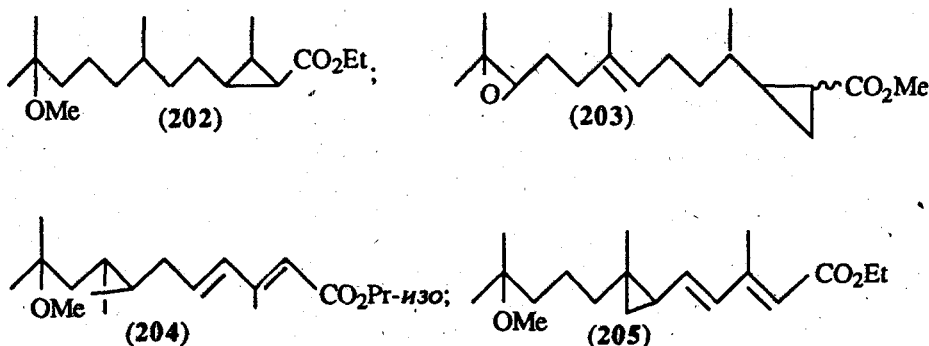
а:  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ; б: NBS; в:  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; г:  $\text{H}_2\text{IO}_6$ ; д:  $\text{Ph}_3\text{P}-\text{C}(\text{Me})\text{OMe}$ ; е:  $\text{H}^+/\text{MeOH}$ ;

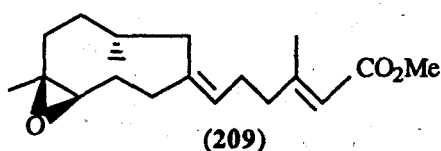
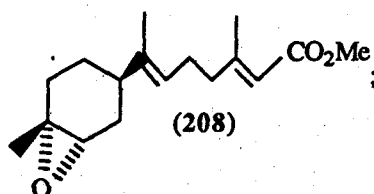
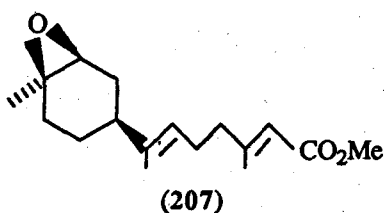
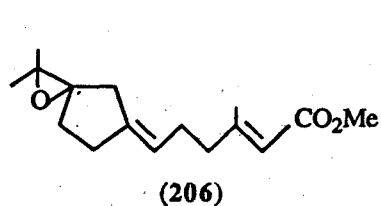
ж:  $(E)\text{-Bu}_3\text{SnCH}=\text{CHSnBu}_3$ ,  $\text{BuLi/TMФ}$ ; з:  $\text{Na}^{125}\text{I}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ ; и:  $\text{NaHSO}_3$ .

## 2. Ювеноиды, содержащие циклические фрагменты в углеродной цепи

### а) Ювеноиды с карбоциклами

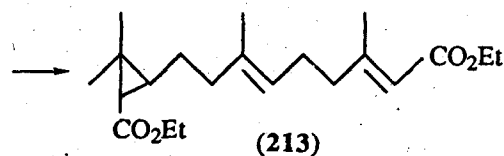
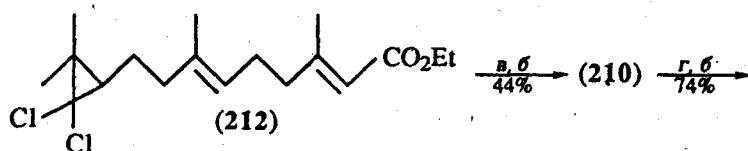
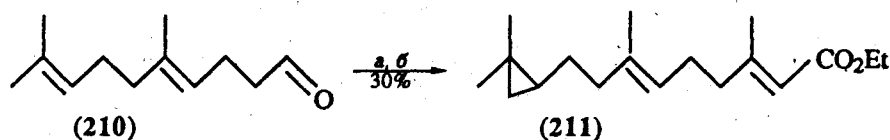
С целью изучения механизма действия и поиска новых активных ювеноидов синтезированы соединения, содержащие циклические фрагменты в различных частях углеродной цепи молекулы АЮГ. Установлено, что введение циклопропанового кольца в головную часть молекулы (соединения (202), (203) [214, 215] или его середину (соединения (204), (205) [216, 217] не изменяет биологическую активность, тогда как присутствие алицикла в хвостовой части молекулы (соединения (206)–(209) уменьшает АЮГ-активность по сравнению с соответствующими соединениями, не содержащими циклических фрагментов [218–221].





Соединения (221)–(213) получены циклопропанированием геранилацетона (210) и последующим олефинированием по Хорнеру [221] (схема 72).

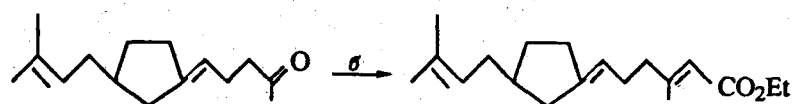
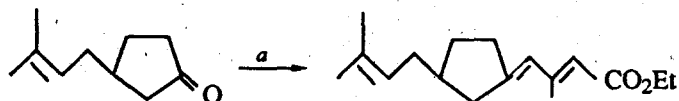
Схема 72

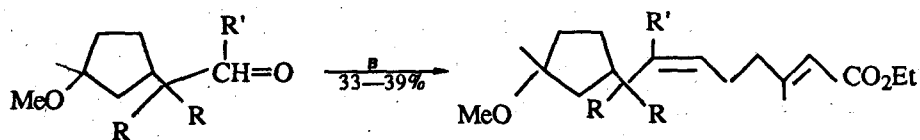


$a$ :  $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn} / \text{CuO}$ ;  $b$ :  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ;  $v$ :  $\text{CHCl}_3/\text{Et}_3\text{BuN}^+\text{Cl}^-$ ;  $г$ :  $\text{EtO}_2\text{CCH}_2\text{N}_2$ .

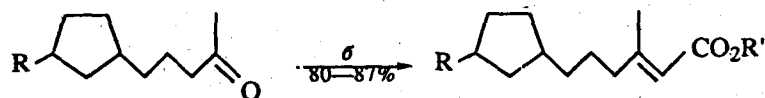
Типичный путь синтеза ювеноидов с карбоциклическим фрагментом – олефинирование циклических кетонов или кетонов и альдегидов, содержащих циклический фрагмент в углеродной цепи [222–232] (схема 73).

Схема 73

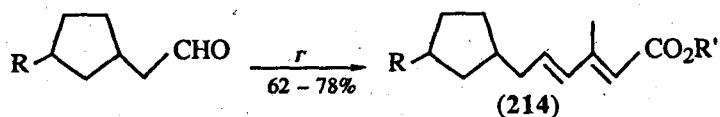




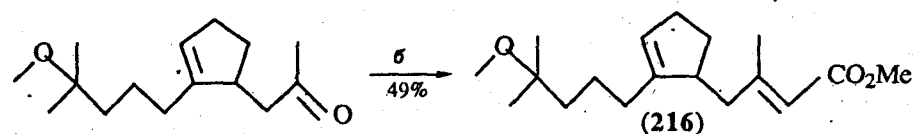
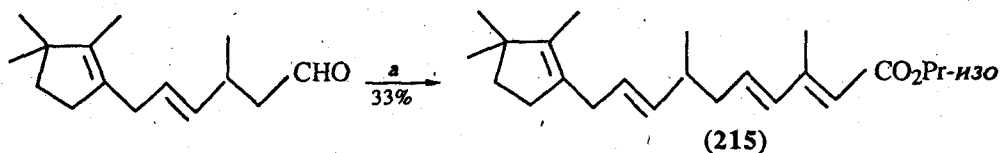
$R = H, Me; R' = H, Me;$



$R = CH(Me)_2; C(Me)_3; HOCHMe_2; R' = Et, CHMe_2.$



$R = OAc, MeC(OMe)-CH_2-CH_2; R' = Et, Pr-нзо;$

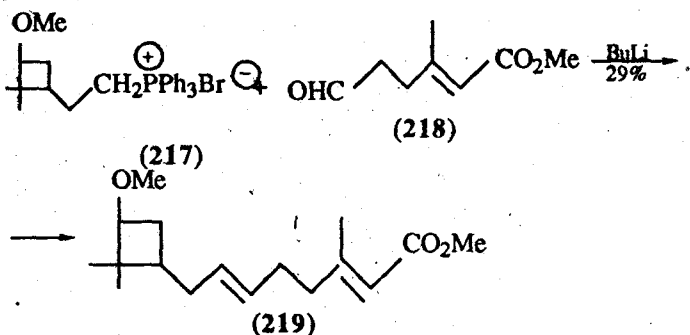


$a: (EtO)_2P(O)^{\ominus}CHC(Me)=CHCO_2Et, б: (EtO)_2P(O)^{\ominus}CHCO_2Et;$

$в: Ph_3P=CHCH_2CH_2CH_2CO_2Et; z: Br^{\ominus}(Ph_3)^{\oplus}PC^{\oplus}CH=CHCO_2R'/BuLi$

Ювеноид (219) получен взаимодействием альдегида (218) с фосфониевой солью (217), содержащей циклобутановый фрагмент [233] (схема 74).

Схема 74

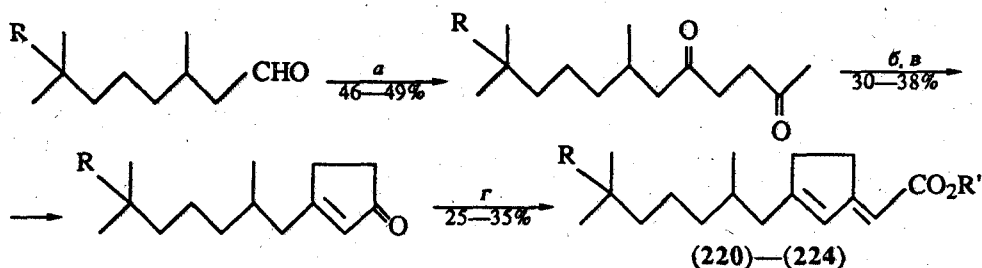


Из имеющихся литературных сведений можно заключить, что АЮГ, содержащие

алициклический фрагмент, обладают меньшей ювеноидной активностью по сравнению с соединениями без этих фрагментов. Диеноаты (214) не имеют существенных преимуществ перед несопряженными диеноатами или  $\alpha$ ,  $\beta$ -ненасыщенными эфирами. Наличие двойной связи в циклопентановом кольце не повлияло на биологическую активность (соединения (215), (216)). Ювеноиды с циклобутановыми фрагментами оказались избирательно активными к *Tribolium costaneum* [233, 234].

Этиленовый мостик между атомами C(3) и C(5) в 2, 4-диеноатах (220)–(224) приводит к высокой морфогенетической активности, в 2–3 раза превосходящей активность метопрена (177) и гидропрена (174) на куколках белой капустной бабочки (*Pieris brassicae*) [235–237]. Метоксипроизводные 2, 4-диеноатов этой серии избирательно активны к двукрылым, тогда как соединения, не содержащие метоксигруппы, проявляют более высокую активность к чешуекрылым [236] (схема 75).

Схема 75



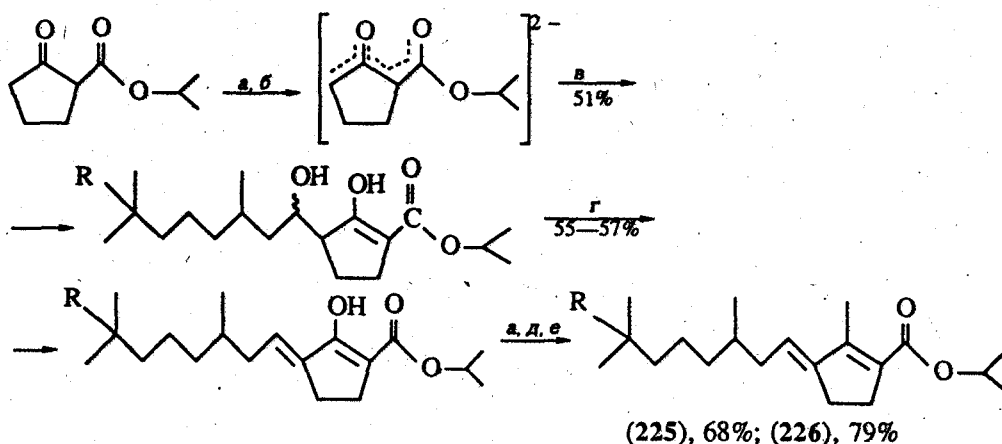
R = H (220), (221); OMe (222)–(224); R' = H (220), (222); CHMe<sub>2</sub> (221), (223); CH<sub>2</sub>C≡CH (224);

a: H<sub>2</sub>C=CHC(O)Me/HO ; b: изо-PrNH<sub>2</sub>; v: NaNH;


г: Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R' или (R<sup>1</sup>O)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>

Предложен путь синтеза 2, 4-диеноатов (225), (226) с этиленовым мостиком между C(2) и C(4) атомами [238] (схема 76).

Схема 76

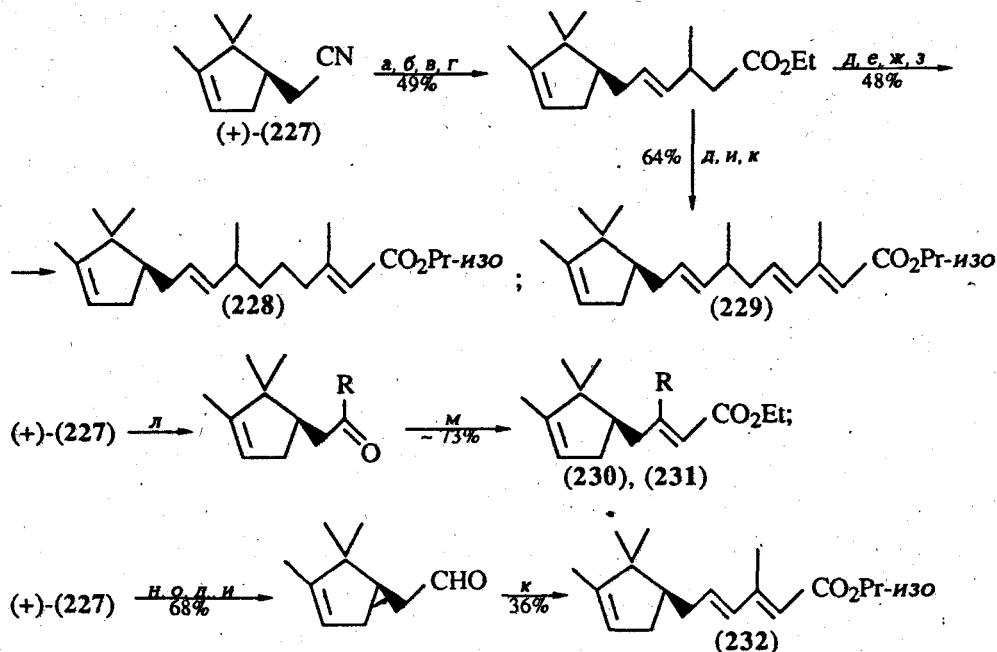


R = H (225), OMe (226);

a: NaNH; b: AlkLi; v: ; r: HCl; d: Et<sub>2</sub>PCl; e: LiCuAlk<sub>2</sub>.

Оптически активные соединения (228)–(232), полученные из (+)-1-цианометил-2, 3, 3-триметил-3-циклопентана (227), проявили более высокую ювеноидную активность по сравнению с соответствующими рацематами [239, 240] (схема 77).

Схема 77



R = Me (230), Et (231);

a:  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ ; б:  $\text{Et}_3\text{N}/\text{EtOH}$ ; в: *изо*- $\text{BuAlH}$ ; г:  $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ ; д:  $\text{LiAlH}_4$ ;

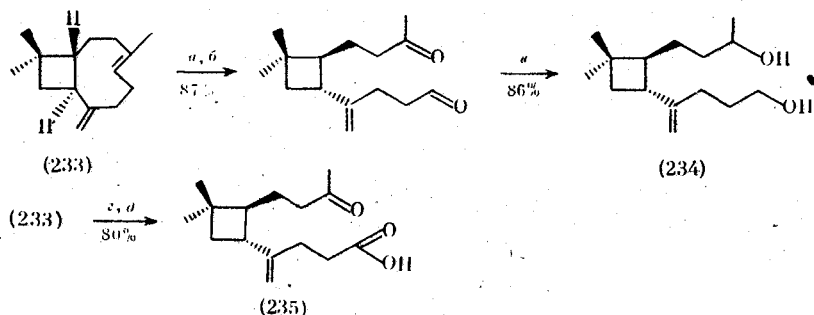
е:  $\text{PBr}_3$ ; ж:  $\text{AcCH}(\text{Na})\text{CO}_2\text{Et}$ ; з:  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHCO}_2\text{Pr-изо}$ ; и:  $\text{Py} \cdot \text{CrO}_3 \cdot \text{HCl}$ ;

к:  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHCO}_2\text{Pr-изо}$ ; л:  $\text{RMgX}$ ; м:  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHCO}_2\text{Et}$ ; н:  $\text{KOH}/\text{H}_2\text{O}$ ;

о:  $\text{TsOH}/\text{EtOH}$ .

Ювеноиды средней активности (234), (235), содержащие циклобутановое кольцо в молекуле, получены парциальным озонлизом карнофиллена (233) [241] (схема 78).

Схема 78

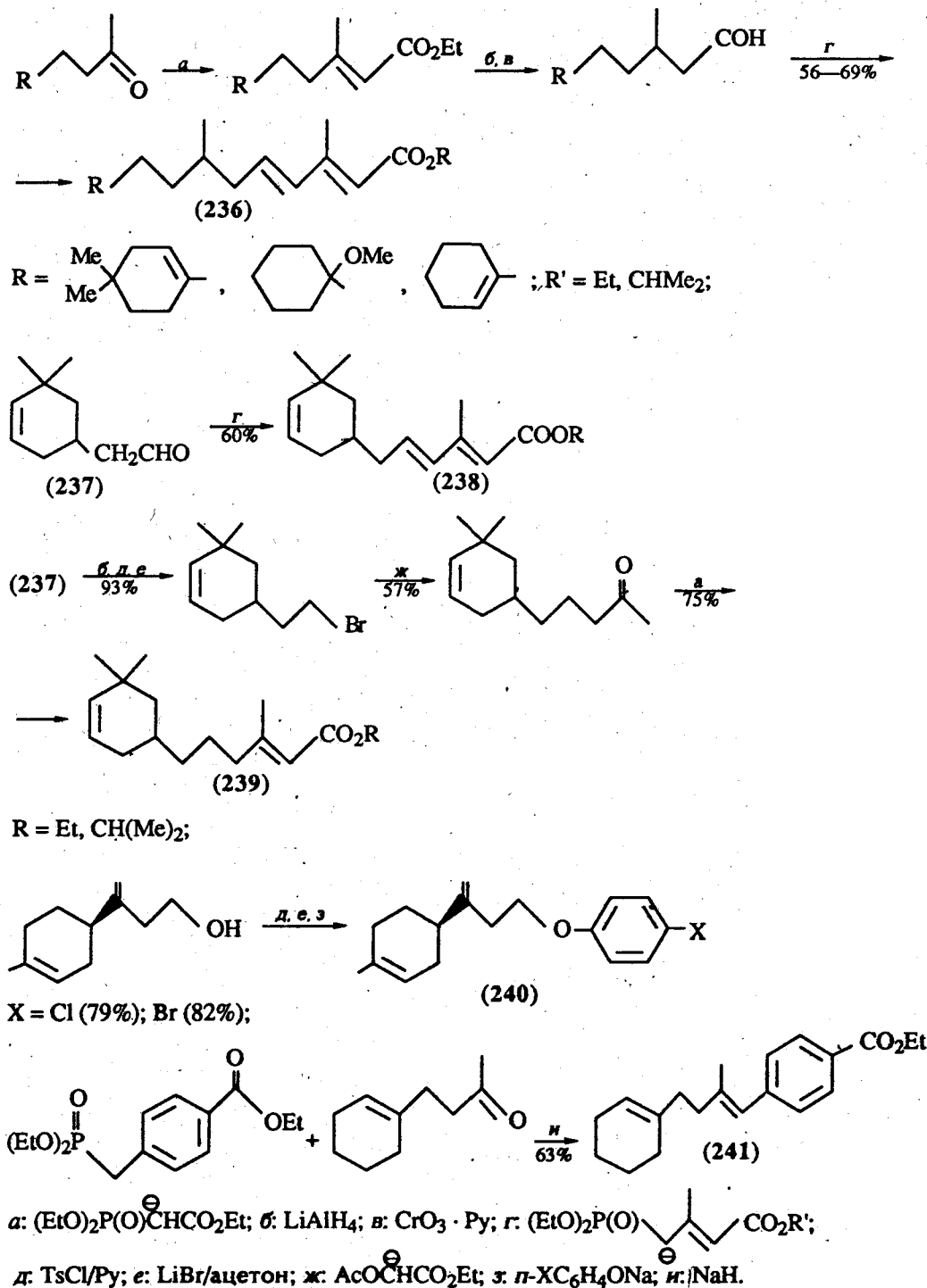


a:  $\text{O}_3/\text{MeOH}$ ; б:  $\text{H}_2/\text{Pd} \cdot \text{CaCO}_3 \cdot \text{PbO}$ ; в:  $\text{NaBH}_4$ ; г:  $\text{O}_3/\text{AcOH}$ ;

д:  $\text{AcOH}/\text{AcONa}$ .

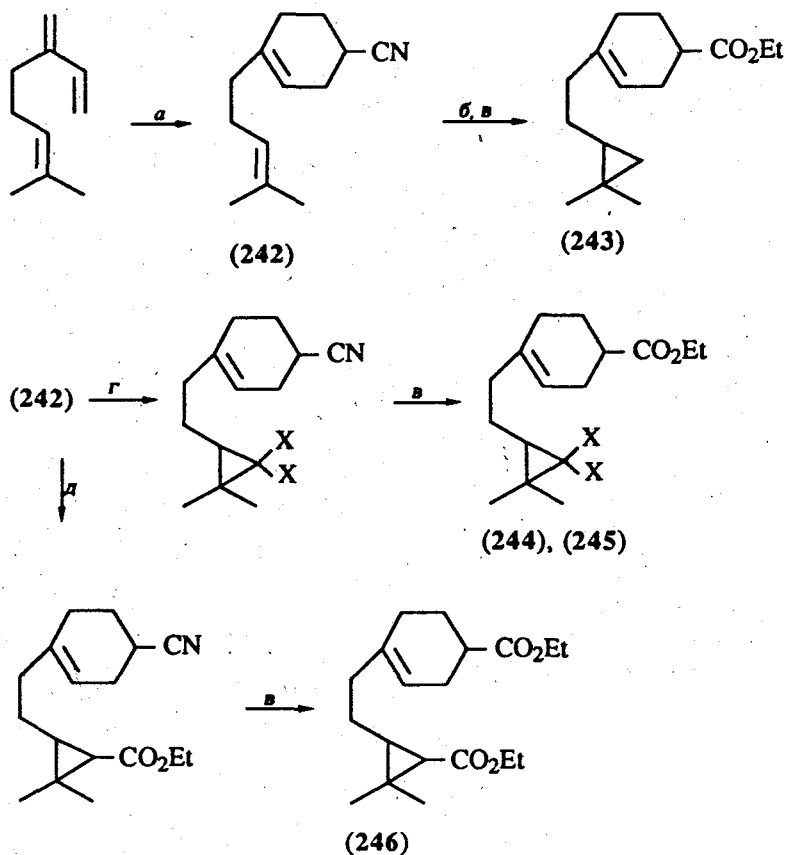
Ювеноиды (236) с шестичленным циклом, также как родственные соединения (238)–(241), полученные из альдегида (237), не активны к большому мучному хрущаку, а к *Dysdercus cingulatus* показывают в 10 раз меньшую активность по сравнению с их ациклическими аналогами [123, 217, 242–245] (схема 79).

Схема 79



Полученные из (242) соединения (243)–(246), содержащие одновременно циклогексеновый и циклопропановый фрагменты, оказались активными к *Dysdercus koenigii* [246] (схема 80).

Схема 80



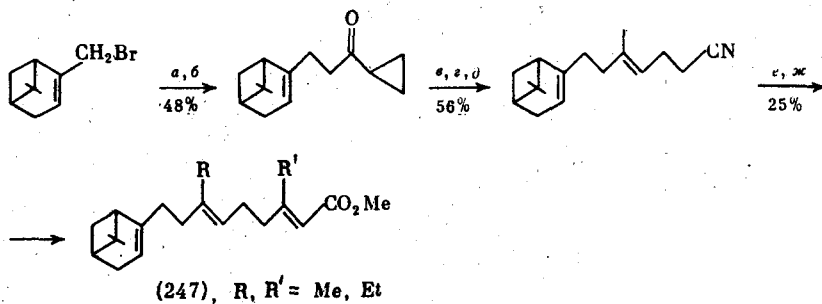
X = Cl (244), Br (245);

a:  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CN}$ ; б:  $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn}, \text{Cu}$ ; в:  $\text{EtOH}, \text{H}_2\text{O}, \text{HCl}$ ;

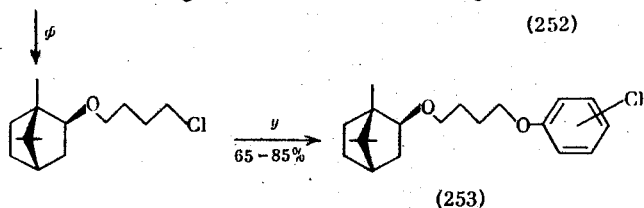
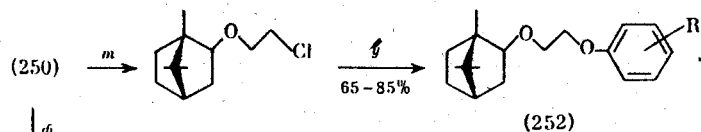
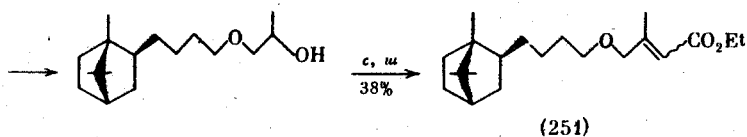
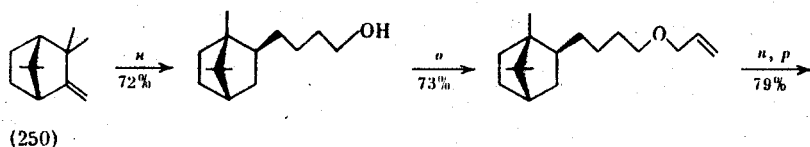
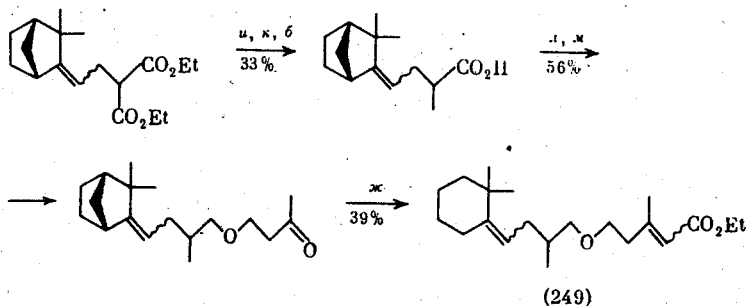
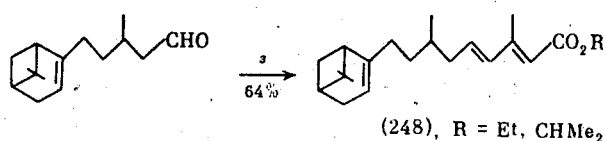
г:  $\text{CHX}_3/(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)\text{Et}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ ; д:  $\text{H}_2\text{NCHCO}_2\text{Et}/\text{CuSO}_4$ .

Синтезирован ряд АЮГ с пиненовым (247), (248) и норборненовым (249) бициклическими фрагментами [217, 247–249]. На основе камфена (250) синтезированы АЮГ (251)–(253) (схема 81).

Схема 81







R = 4-Et; 2-*iso*-Pr; 2-Me; 4-*iso*-Pr; 2-Me; 4-Ac; 4-Cl; 4-Br; 2,4,6-Cl<sub>3</sub>; 4-NO

a: EtO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>C(=O)-cyclopropyl/EtONa; 6: Δ; e: RMgI; s: HBr; δ: NaCN; e: R<sup>1</sup>MgBr;

κ: (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sup>⊖</sup>CHCO<sub>2</sub>Me; s: (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sup>⊖</sup>CH-C(CH<sub>3</sub>)=CHCO<sub>2</sub>R; u: Na/Mel;

κ: OH<sup>⊖</sup>; s: LiAlH<sub>4</sub>; κ: CH<sub>2</sub>=CH-C(O)-Me; n: HO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OH/HClO<sub>4</sub>;

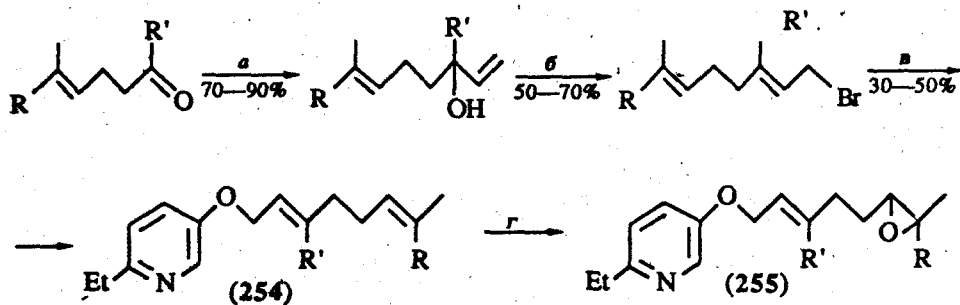
o: CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>I; n: Hg(OAc)<sub>2</sub>; p: NaBH<sub>4</sub>/OH<sup>⊖</sup>; e: CrO<sub>3</sub>/Py;

m: HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>Cl/HClO<sub>4</sub>; y: R-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OK; φ: HO(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Cl/HClO<sub>4</sub>.

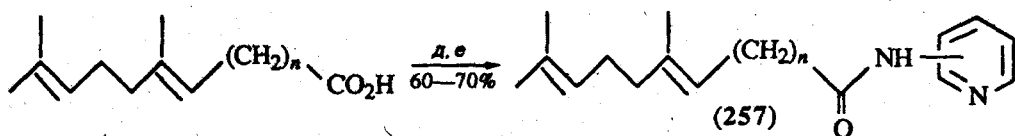
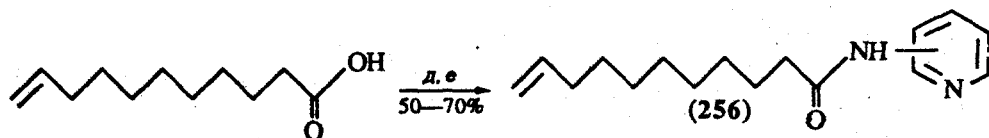
## б) Ювеноиды с гетероциклами

В качестве АЮГ исследовались соединения, содержащие гетероциклы. Получены АЮГ (254)–(257) с пиридиновым циклом в молекуле, а также соединение (258), содержащее дополнительно пирролидиновый цикл (схема 82).

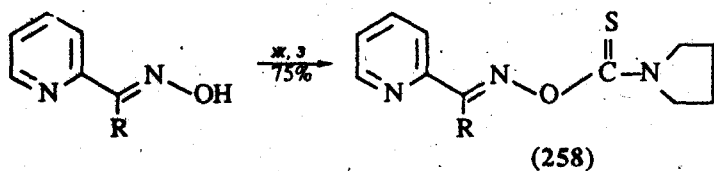
Схема 82



$\text{R} = \text{Me}(\text{CH}_2)_2, \text{Me}(\text{CH}_2)_3; \text{R}' = \text{Me}, \text{Et};$



$n = 0, 1$



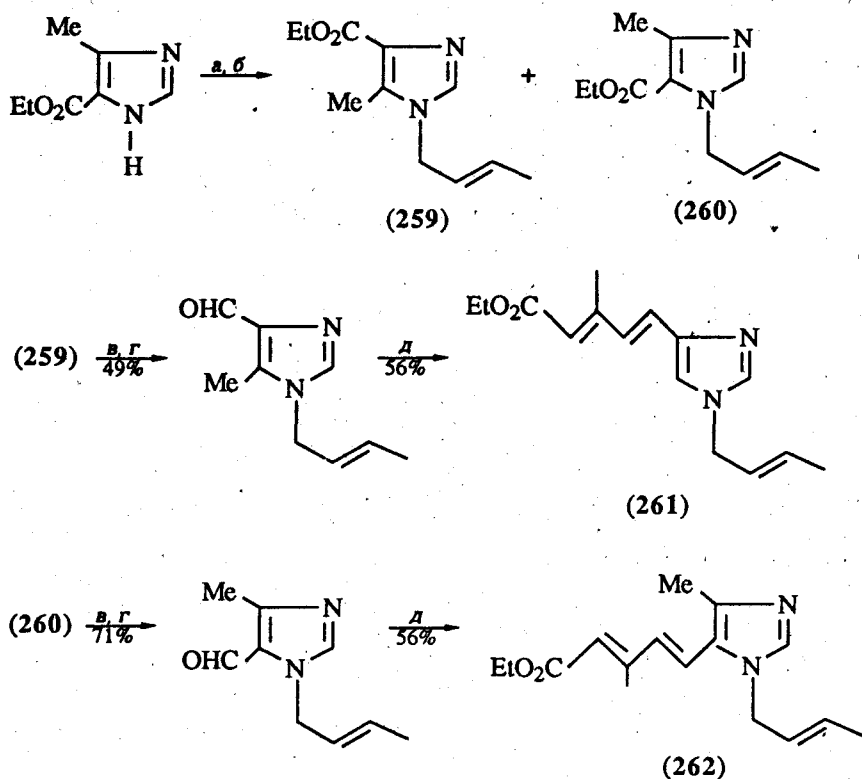
$\text{R} = \text{Me}, \text{Me}_2\text{CH};$

$\text{a: CH}_2=\text{CHMgBr}; \text{б: HBr}; \text{в: Et}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{OH}; \text{г: m-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}; \text{д: SOCl}_2;$

$\text{е: C}_5\text{H}_4\text{N}-\text{OH}; \text{ж: CSCl}_2/\text{Et}_3\text{N}; \text{з: C}_4\text{H}_7\text{N}.$

Установлено, что введение пиридинового цикла значительно уменьшает ЮГ-активность. Аналогичный результат получен для производных имидазола (261), (262), синтезированных из соединений (259), (260) [157, 253] (схема 83).

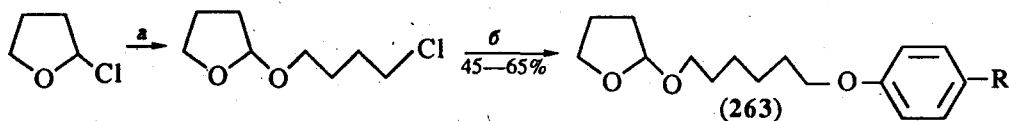
Схема 83



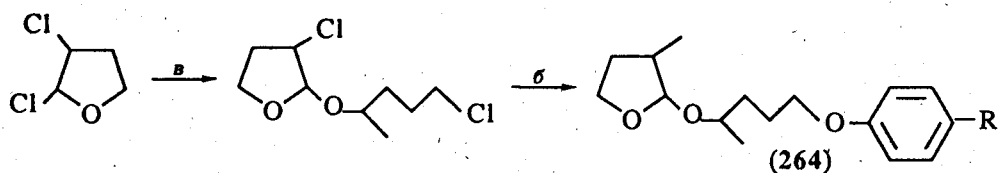
$\alpha$ : NaH;  $\beta$ :  $\text{Me}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Cl}$ ;  $\gamma$ :  $\text{LiAlH}_4$ ;  $\delta$ :  $\text{MnO}_2$ ;  $\epsilon$ :  $(\text{EtO})_2\text{C}^-\text{CH}=\text{C}(\text{Me})=\text{CHCO}_2\text{Et}$ .

Не было обнаружено высокоактивных АЮГ и среди соединений (263)–(266), содержащих кислород в гетероцикле, а также среди соединений (267) и (268), содержащих одновременно азот и кислород в циклах [254; 255] (схема 84).

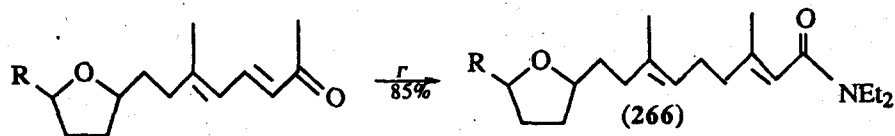
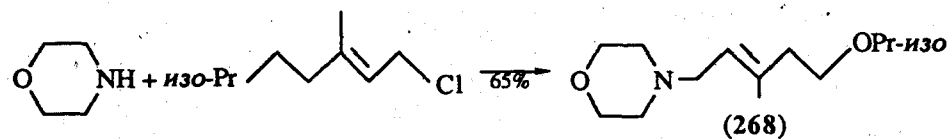
Схема 84



$\text{R} = 4\text{-H}, 3\text{-Me}, 4\text{-OMe}, 4\text{-SMe}, 4\text{-COMe}, 4\text{-COEt}, 4\text{-CO}_2\text{Me}, 4\text{-CO}_2\text{Et}, 4\text{-Cl}, 4\text{-NO}_2$ .



$\text{R} = 4\text{-Et}, 4\text{-CO}_2\text{Et}$ ;

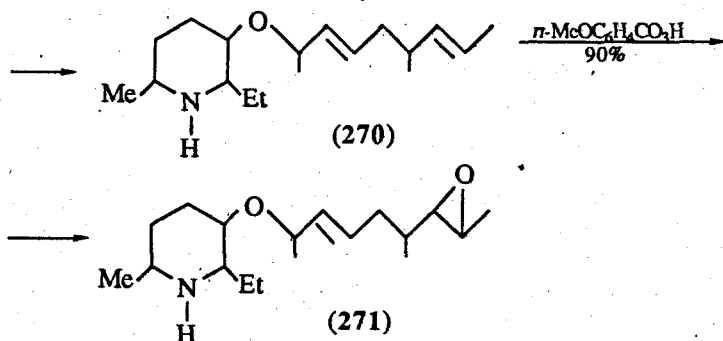

$$\left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right] \text{NH} + \text{RCO}_2\text{H} \xrightarrow{e} \left[ \begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{O} \end{array} \right] \text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{R} \quad (267)$$


д.  $\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$ .

COc1ccccc1OCCc2ccccc2Oc3ccccc3 (269)

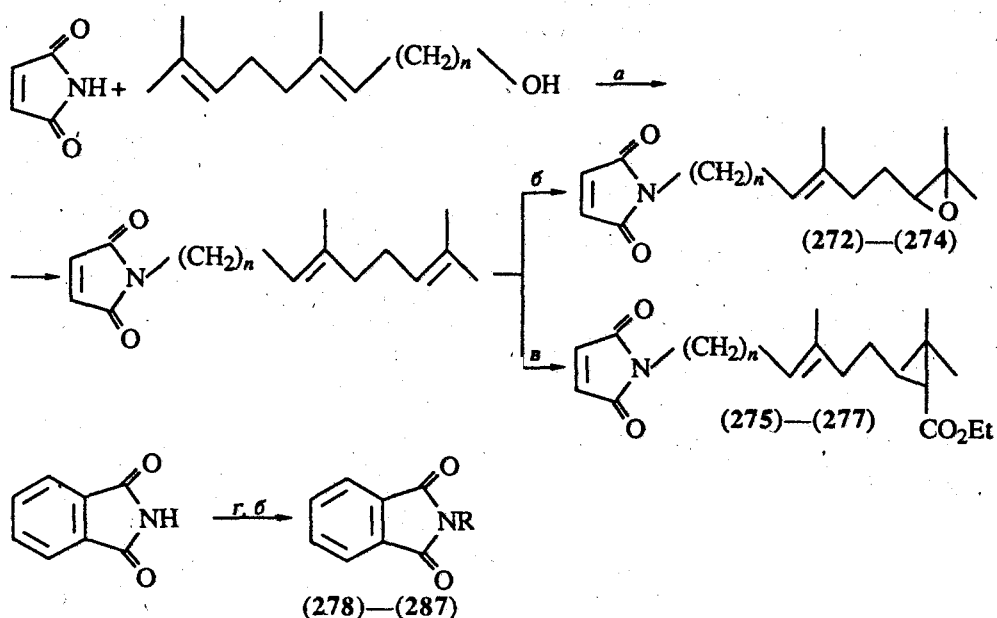
### Схема 85



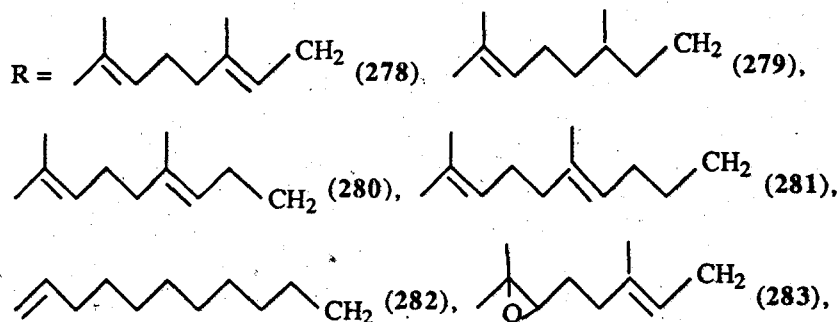


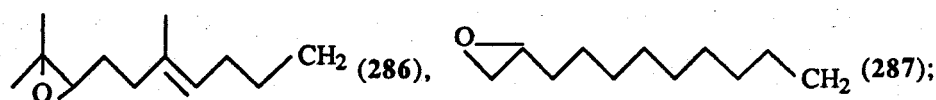
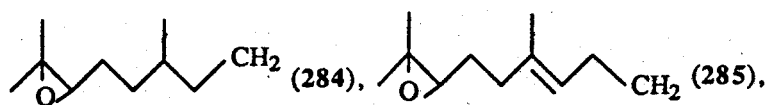
Из других АЮГ с азотсодержащими гетероциклами следует отметить производные малеин-(272)–(274)- и фтал-(278)–(287)-имидов [258, 259]. Соединения (278)–(287) биотестированы на юГ-активность против *Dysdercus koenigii* и оказались в 1,5–2 раза активнее метилфарнезоата (152), причем более высокую активность проявили соединения (283)–(287), содержащие эпоксигруппу в изопреноидном радикале *R* (схема 86).

Схема 86



$n = 1$  (272), (275); 2 (273), (276); 3 (274), (277);

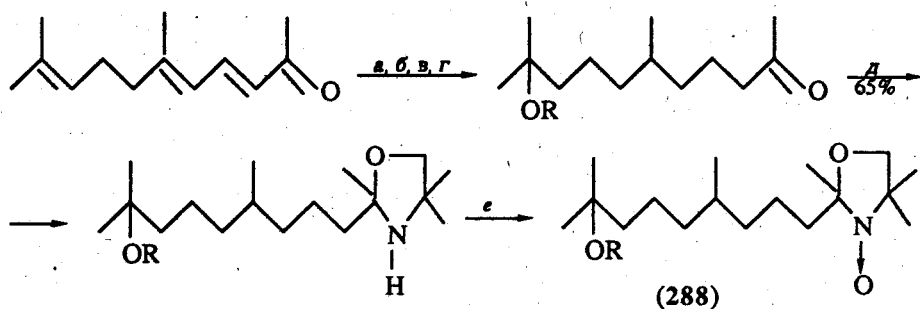




$\alpha$ : PhP/N<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>;  $\beta$ : *m*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H;  $\gamma$ : N<sub>2</sub>C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>;  $\delta$ : ROH/PPh<sub>3</sub>; N<sub>2</sub>(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>.

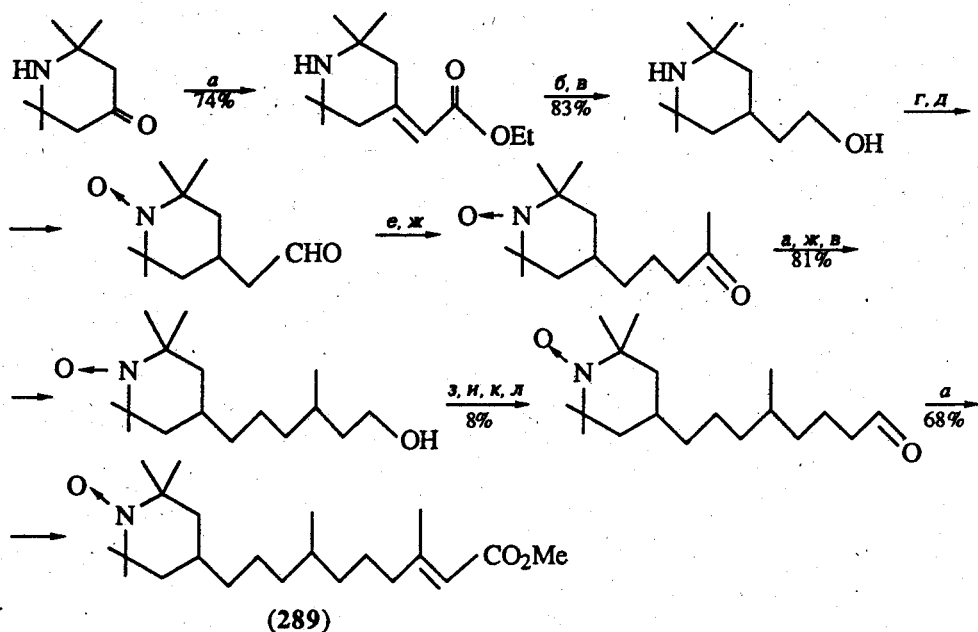
Синтезированы АЮГ со стабильным оксаминным радикалом в оксазолидиновом (288) [260] или пиперидиновом (289) [261] циклах, проявившие высокую ювеноидную активность [260, 261] (схема 87).

Схема 87



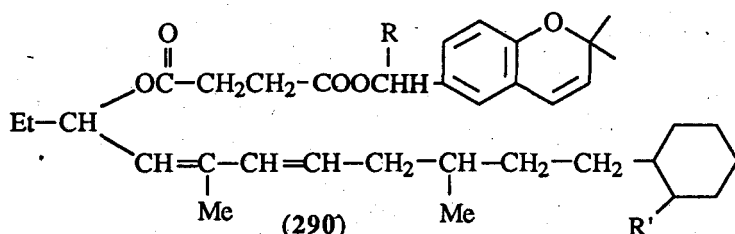
R = Me, Et;

$\alpha$ : Ni-Re;  $\beta$ : Hg(OAc)<sub>2</sub>/ROH;  $\gamma$ : NaOH/NaBH<sub>4</sub>;  $\delta$ : CrO<sub>3</sub>;  $\epsilon$ : Me(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>OH;  
 $\zeta$ : *m*-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H.

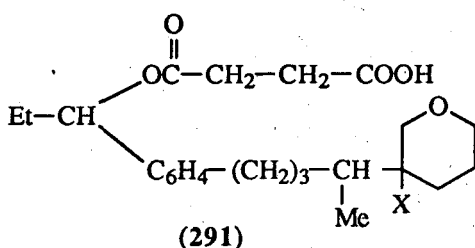


$\alpha$ : (EtO)<sub>2</sub>P(O)CHCO<sub>2</sub>Et;  $\beta$ : H<sub>2</sub>/Ni-Re;  $\gamma$ : LiAlH<sub>4</sub>;  $\delta$ : H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>;  $\epsilon$ : CrO<sub>3</sub>/Py;  
 $\zeta$ : Ph<sub>3</sub>P=CHCH<sub>2</sub>C(O)Me;  $\eta$ : H<sub>2</sub>/Pd-BaSO<sub>4</sub>;  $\theta$ : TsCl/Py;  $\iota$ : NaI/ацетон;  
 $\kappa$ : MeC(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et;  $\lambda$ :  $\Delta$ .

Активными аналогами ЮГ оказались смешанные эфиры янтарной кислоты (290), (291) [262, 263]



R = Me, Et, Pr; R' = H, Me, Et, Pr, *изо*-Pr;



X = H, Cl

\* \* \*

Таким образом, к настоящему времени разработаны стереоспецифические методы синтеза натуральных ювенильных гормонов. Из природных источников выделены активные аналоги ювенильных гормонов, такие как фарнезаль, метилфарнезоат, эхинолон, ювабион. Обнаружение в природе аналогов ЮГ стимулировало исследования по синтезу и изучению биологической активности различных по своей структуре соединений. Выявлены высокоактивные ювеноиды в различных классах органических соединений. Наиболее активные ювеноиды найдены среди изопреноидных 2, 4-диеноатов и арильных эфиров производных гераниола. Поиск высокоактивных и доступных аналогов ЮГ активно продолжается, поскольку ювеноиды уже зарекомендовали себя как эффективные и экологически безопасные средства регулирования численности насекомых и следует ожидать расширения их использования в этих целях.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Менн Д.Д. // Защита растений и растениеводство: Докл. международного симпозиума. М., 1984. С. 80.
2. Roller H., Dahm K.H., Sweeley C.C., Trost B.H. // *Angew. Chem.* 1967. B. 79. S. 190.
3. Meyer A.S., Schneidermann D.H., Hanzmann E. // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1968. V. 60. P. 853.
4. Judy K.I., Schooley D.H., Duhman L.L. et al. // *Ibid.* 1973. V. 70. P. 1509.
5. Koyama T., Ogura K., Baker F.C. et al. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1987. V. 209. P. 2853.
6. Brooks G.T., Johnson A.W. // *Chemicals and Insects: Interdisciplinary Science Reviews.* 1979. V. 4. P. 279.
7. Буров В.Н., Гампер Н.Н., Сазонов А.П. Гормональные препараты в борьбе с вредными насекомыми. М.: ВНИИТЭИсельхоз. МСХ СССР. 1974. 58 с.
8. Цизин Ю.С., Драбкина А.А. // *Успехи химии.* 1970. Т. 39. С. 1074.
9. Slama K., Romanuk M., Sorm F. *Insect Hormones and Bioanalogues.* Wien, New York: Springer Verlag. 1979. 477 p.
10. Wawrzenczyk C. *Pr. Nauk Insect. Chem. Org. Fiz. Politech.* Wroclaw. 1985. 147 p.

11. Menn J.J., Beroza M. Insect Juvenile Hormones. N.Y., L.: Acad. Press. 1972. 50 p.
12. Лозанова А.В., Моисеенков А.М. // Химия природ. соединений. 1988. С. 133.
13. Серебряков Э.П., Промоненков В.К. // Итоги науки и техники. Сер. органическая химия. М.: АН СССР. ВИНТИ. 1989. Т. 9. С. 102.
14. Грапов А.Ф., Пушина М.Я. // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. 1988. Т. 33. С. 661.
15. Wimmer Z., Romanuk M. // Coll. Czech. Chem. Commun. 1989. V. 54. P. 2302.
16. Romanuk M. // Pestycydy. 1988. P. 14.
17. Криммер М.З., Спектор В.И., Мунтян Г.Е., Шамишури А.А. // Журн. орган. химии. 1974. Т. 10. С. 1614.
18. Anderson R.J., Henrick C.A., Siddall J.B., Zurfluh R. // J. Amer. Chem. Soc. 1972. С. 94. P. 5379.
19. Dahm K.H., Trost B.M., Roller H. // Ibid. 1967. V. 89. P. 5292.
20. Biernicki W. // Polish J. Chem. 1980. V. 54. P. 777.
21. Одинокое В.Н., Куковинец О.С., Сахарова Н.И., Толстиков Г.А. // Журн. орган. химии. 1985. Т. 21. С. 1180.
22. Dahm K.H., Roller H., Trost B.M. // Life Sci. 1968. P. 129.
23. Henrick C.A., Schaub F., Siddall J.B. // J. Amer. Chem. Soc. 1972. V. 94. P. 5374.
24. Van Tamelen E.E., Curphey T.J. // Tetrahedron Lett. 1962. P. 121.
25. Anderson R.J., Henrick C.A., Siddall J.B. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 735.
26. Mori K., Ohki M., Matsui M. // Agr. Biol. Chem. 1972. V. 36. P. 1085.
27. Mori K., Ohki M., Matsui M. // Tetrahedron. 1974. V. 30. P. 715.
28. Corey E.J., Yamamoto H. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 6636.
29. Meyer A.S., Hanzmann E. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1970. V. 41. P. 891.
30. Imai K., Marumo S., Ohtaki T. // Tetrahedron Lett. 1976. P. 1211.
31. Sharpless K.B., Michaelson R.C. // J. Amer. Chem. Soc. 1973. V. 95. P. 6136.
32. Tanaka S., Yamamoto H., Nozaki H. et al. // Ibid. 1974. V. 96. P. 5254.
33. Eng W., Prestwich G. // J. Labbell. Compounds and Radiopharm. 1988. V. 25. P. 627.
34. Prestwich G.D., Wawrzenczyk C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1985. V. 82. P. 5290.
35. Loew P., Johnson S. // J. Amer. Chem. Soc. 1971. V. 93. P. 3765.
36. Faulkner D.J., Petersen M.R. // Ibid. 1971. V. 93. P. 3766.
37. Naruse Y., Esaki T., Yamamoto H. // Tetrahedron. 1988. V. 44. P. 4747.
38. Suzuki Y., Imai K., Marumo S., Mitsui T. // Agr. Biol. Chem. 1972. V. 36. P. 1849; C.A. 1973. V. 78. 79948 g.
39. Imai K., Marumo S., Mori K. // J. Amer. Chem. Soc. 1974. V. 96. P. 5925.
40. Mori K., Fujiwhara M. // Tetrahedron. 1988. V. 44. P. 343.
41. Mori K., Fujiwhara M. // Lieb. Ann. Chem. 1989. P. 41.
42. Mori K., Mori H. // Tetrahedron. 1987. V. 43. P. 4097.
43. Jacobson M., Redfern R.E., Mills G.D. // Lloydia. 1975. V. 38. P. 473; C.A. 1976. V. 85. 1961f.
44. Vig O.P., Sharma S.D., Bari S.S., Handa V.K. // Indian J. Chem. 1977. V. B15. P. 1078.
45. Маевров М.В., Нгуен Конг Хао, Вольпин И.М. и др. // Биоорган. химия. 1986. Т. 12. С. 961.
46. Orsini F., Pelizzoni F. // J. Org. Chem. 1980. V. 45. P. 4726.
47. Cooke M.P. // Ibid. 1979. V. 44. P. 2461.
48. Slama K., Williams C.H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1965. V. 54. P. 411.
49. Bowers W.S., Fales H.M., Thompson M.J., Uebel E.C. // Science. 1966. V. 154. P. 1020.
50. Manville J.F. // Can. J. Chem. 1975. V. 53. P. 1579.
51. Blont J.F., Pawson B.A., Saucy G. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1969. P. 715.
52. Roger I.M., Manville J.F. // Can. J. Chem. 1974. V. 52. P. 1192.
53. Bartlett P.A. // Tetrahedron. 1980. V. 36. P. 61.
54. Cerny V., Dolejs L., Labler L., Sorm F. // Tetrahedron Lett. 1967. P. 1053.
55. Ayyar K.S., Rao G.S.K. // Can. J. Chem. 1968. V. 46. P. 1467.
56. Trost B.M., Tamaru Y. // J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. P. 3101.
57. Birch A.J., Macdonald P.L., Powel V.M. // J. Chem. Soc. C. 1970. P. 1469.
58. Драбкина А.А., Цизин Ю.С. // Журн. общ. химии. 1973. Т. 43. С. 689.
59. Mori K., Matsui M. // Tetrahedron. 1986. V. 24. P. 3127.
60. Negishi E., Sabanski M., Katz J.J., Brown H.C. // Ibid. 1976. V. 32. P. 925.
61. Pawson B.A., Cheung H.C., Curbaxani S., Saucy G. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 336.



62. *Ficini J., d'Angelo J., Noire J.* // Ibid. 1974. V. 96. P. 1213.
63. *Evans D.A., Nelson J.V.* // J. Amer Chem. Soc. 1980. V. 102. P. 774.
64. *Tokoroyama T., Pan L.* // Tetrahedron Lett. 1989. V. 30. P. 197.
65. *Manville J.F., Greguss L., Slama K., Rudloff E.* // Coll. Czech. Chem. Commun. 1977. V. 42. P. 3658.
66. *Mane R.B., Rao G.S.K.* // Indian J. Chem. 1974. V. 12. P. 936.
67. *Kaviuake B.P., Desai U.V., Desai D.G., Mane R.B.* // Ibid. B. 1986. V. 25. P. 178.
68. *Schmialek P.* // Z. Naturforsch. B. 1962. B. 16. S. 461; C.A. 1962. V. 57. 7751f.
69. *Schmialek P.* // Ibid. 1961. B. 15. S. 513.
70. *Cardillo G.H., Contento M., Umani-Ronchi A., Panunzion M.* // Chem.and.Ind. 1977. P. 873.
71. А.с. 153934 ЧССР // РЖХим. 1976. 12О323П.
72. Когерман А., Аммон К., Лээтс К. и др. // Изв. АН ЭССР. Химия. 1984. Т. 33. С. 131.
73. *Deshpande R.S., Tipnis R.S., Tipnis H.P., Kulkarni V.M.* // Indian J. Chem. B. 1976. V. 14. P. 979.
74. *Patil M.M., Patwardhan S.A., Gupta A.S.* // Ibid. 1978. V. 16. P. 625.
75. Пат. 4014901 США // РЖХим. 1977. 22О302П.
76. Пат. 3960902 США // РЖХим. 1977. 3О361П.
77. Пат. 3970688 США // РЖХим. 1977. 7О353П.
78. *Patwardhan S.A., Gupta A.S., Aggarwal A., Sharma R.N.* // Indian J. Chem. B, 1982. V. 21. P. 156.
79. *Moorthy M.K., Gupta A.S., Sexena B.P., Koul O.* // Ibid. 1979. V. 18. P. 563.
80. А.с. 155864 ЧССР // РЖХим. 1977. 5О353П.
81. А.с. 155862 ЧССР // РЖХим. 1977. 5О351П.
82. *Jarolim V., Sorm F.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1974. V. 39. P. 587.
83. А.с. 156636 ЧССР // РЖХим. 1977. 5О349П.
84. А.с. 156635 ЧССР // РЖХим. 1977. 5О350П.
85. *Jarolim V., Sorm F.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1977. V. 42. P. 1894.
86. *Jarolim V., Sorm F.* // Ibid. 1977. V. 42. P. 3490.
87. Пат. 3959264 США // РЖХим. 1977. 2О319П.
88. Пат. 4054667 США // РЖХим. 1978. 10О303П.
89. Пат. 3970758 США // РЖХим. 1977. 8О312П.
90. Пат. 4051262 США // РЖХим. 1978. 10О307П.
91. Пат. 3910894 США // РЖХим. 1976. 12О322П.
92. Пат. 3907783 США // РЖХим. 1976. 14О388П.
93. Пат. 3953607 США // РЖХим. 1977. 2О317П.
94. Пат. 148960 ЧССР // РЖХим. 1977. 5О348П.
95. *Vig O.P., Kad G.L., Kumari S., Singh J. J.* Indian Chem. Soc. 1984. V. 61. P. 344.
96. Свищук А.А., Шейко В.И., Олещенко И.Н. // Физиологически активные вещества. 1977. С. 37.
97. *Kahovcova J., Romanuk M.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1981. V. 46. P. 1413.
98. Пат. 341774. Австрия // РЖХим. 1978. 16О247П.
99. Пат. 120901 ПНР // РЖХим. 1984. 4Н158П (1984).
100. А.с. 200330 ЧССР // РЖХим. 1983. 15О329П.
101. Пат. 57-52342 Япония // РЖХим. 1984. 17О321П.
102. А.с. 209622 ЧССР // РЖХим. 1984. 5О322П.
103. Лээтс К., Шмидт М., Каал Т. и др. // Изв. АН ЭССР. Химия. 1986. Т. 35. С. 223.
104. *Vig O.P., Trehan I.R., Bedi A.L., Kumari S.* // Indian J. Chem. B. 1982. V. 21. P. 159.
105. Лээтс К., Шмидт М., Вьялмяз Т. и др. // Изв. АН Эст. ССР. Химия. 1987. Т. 3. С. 297.
106. Пат. 4661617 США // РЖХим. 1988. 5О374П.
107. А.с. 253350 ЧССР // РЖХим. 1989. 9О339П.
108. А.с. 239408 ЧССР // РЖХим. 1987. 23О338П.
109. Шехтер О.В., Цизин Ю.С. // Журн. орган. химии. 1977. Т. 13. С. 993.
110. А.с. 241705 ЧССР // РЖХим. 1988. 18О323П.
111. Когерман А., Аммон К., Ранг Х., Лэетек // Изв. АН ЭССР. Химия. 1977. Т. 28. С. 257.
112. А.с. 533585 СССР // Б.И. 1976. № 40. С. 62.
113. *Wawrzenczyk S., Przepiorka Z., Zabara A.* // Polish J. Chem. 1981. V. 55. P. 819.
114. *Kahovcova J., Romanuk M.* // Collect. Czech. Chem. Commun. 1981. V. 46. P. 2742.
115. А.с. 529760 СССР // Б.И. 1978. № 35. С. 184.
116. *Phadnis A.P., Nanda B., Patwardhan S.A., Gupta A.S.* // Indian J. Chem. B. 1984. V. 23. P. 1098.

117. Phandis A.P., Patwardhan S.A., Powar P.V., Sharma R.N. // Ibid. 1988. V. 27. P. 600.
118. Пат. 55-38921 Япония // РЖХим. 1981. 130323П.
119. Кузнецов Н.В., Микрюкова Н.Х., Селенс Р.Ю. // Республиканский межвузовский сборник. 1977. С. 27; РЖХим. 1977. 20Е20.
120. Пат. 3904773 США // РЖХим. 1976. 120319П.
121. Пат. 396282 США.
122. Schwarg M., Miller R.W. // J. Med. Entomol. 1979. V. 15. P. 300; РЖХим. 1979. 210340.
123. Borowiecki L., Kazubski A., Reca E., Wodzki W. // Lieb. Ann. Chem. 1985. P. 929.
124. Szurdoki F., Novak L., Majoros B., Szantay C. // Acta Chem. Hung. 1987. V. 124. P. 511.
125. Mane R.B., Desai U.V., Hebbalkar G.D. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1988. V. 53. P. 646.
126. Пат. 3904763 США // РЖХим. 1976. 120312П.
127. А.с. 155864 СССР // РЖХим. 1977. 50353П.
128. Biernacki W., Sobotka W. // Polish J. Chem. 1979. V. 53. P. 461.
129. Biernacki W., Sobotka W. // Roczn. Chim. 1977. V. 51. P. 469.
130. Kozłowska M., Sobotka W., Daroszewski J., Sterzycki R. // Ibid. 1977. V. 51. P. 1133.
131. Jarolim V., Sorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1974. V. 39. P. 596.
132. А.с. 155757 СССР // РЖХим. 1976. 170404П.
133. Jarolim V., Sorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1975. V. 40. P. 1059.
134. Шехтер О.В., Сергеевская Н.Л., Цизин Ю.С., Приданцева Е.А. // Журн. орган. химии. 1982. Т. 18. С. 755.
135. А.с. 189383 СССР // РЖХим. 1983. 240337П.
136. А.с. 189384 СССР // РЖХим. 1983. 240338П.
137. А.с. 194577 СССР // РЖХим. 1985. 210451П.
138. Gupta A.A., Rastogi A., Gupta M.M. et al. // Indian J. Chem. B. 1983. V. 22. P. 948.
139. Vig O.P., Trehan I.R., Kumari S., Grewal M.S. // Ibid. 1980. V. 19. P. 784.
140. Zaoral M., Slama K. // Science. 1970. V. 170 P. 92.
141. Mahajan R.K., Gupta N., Uppal S., Bhardway R. // Indian J. Exp. Biol. 1987. V. 25. P. 86.
142. Wimmer Z., Streinz L., Romanuk M. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1985. V. 50. P. 2453.
143. Rodrigues J.B., Gros T.G., Stoka A.M. // Z. Naturforsch. B. 1988. V. 43. P. 1038.
144. Biernacki W., Gdula A. // Polish J. Chem. 1981. V. 55. P. 1063.
145. Biernacki W., Sobotka W. // Roczn. Chem. 1977. V. 51. P. 979.
146. Biernacki W., Gdula A. // Polish J. Chem. 1982. V. 56. P. 527.
147. А.с. 60-181064 Япония // РЖХим. 1986. 210403П.
148. Biernacki W., Gdula A. // Polish J. Chem. 1982. V. 56. P. 1365.
149. Biernacki W., Sobotka W. // Roczn. Chem. 1976. V. 50. P. 1323; РЖХим. 1977. 6Е35.
150. Biernacki W., Sobotka W. // Polish J. Chem. 1979. V. 53. P. 1283.
151. Wimmer Z., Saman D., Smolikova J., Romanuk M. // Lieb. Ann. Chem. 1988. P. 1091.
152. Hejno K., Sorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1976. V. 41. P. 1225.
153. Hejno K., Sorm F. // Ibid. 1980. V. 45. P. 1734.
154. Sharma S.D., Aggarwal R.C., Soni B.R., Sharma M.L. // Indian J. Chem. B. 1979. V. 18. P. 81.
155. Vig O.P., Trehan I.R., Kad G.L. et al. // J. Indian Chem. Soc. 1985. V. 62. P. 391.
156. Vig O.P., Trehan I.R., Kad G.L., Kumari S. // Indian J. Chem. B. 1982. V. 21. P. 781.
157. А.с. 155395 СССР // РЖХим. 1976. 140389П.
158. Bernasconi S., Ferrari M., Gariboldi P. et al. // Experimentia. 1980. V. 32. P. 1337.
159. Su Helen C.F., Horvat R. // J. Agr. Food Chem. 1981. V. 29. P. 115.
160. Solomin K.R., Evans A.A. // J. Med. Entomol. 1977. V. 14. P. 433.
161. А.с. 60-181062 Япония // РЖХим. 1986. 210402П.
162. Пат. 4608389 США // РЖХим. 1987. 100428П.
163. Mori K., Takigawa T., Manabe Y. et al. // Agr. Biol. Chem. 1975. V. 39. P. 249; РЖХим. 1975. 14Е167.
164. Camps F., Canela R., Coll J. // Tetrahedron. 1978. V. 34. P. 2179.
165. Ozawa Y., Mori K., Matsui M. // Agr. Biol. Chem. 1973. V. 37. P. 2373; С.А. 1974. V. 80. 37321h.
166. Nilles G.R. et al. // J. Agr. Food. Chem. 1973. V. 21. P. 342; С.А. 1973. V. 79. 61833b.
167. Cruickshank P.A., Palmere R.M. // Nature. 1971. V. 233. P. 488; С.А. 1972. V. 76. 54516k.
168. Лээтс К., Когерман А., Аммон К. // Изв. АН ЭССР. Химия. 1978. Т. 27. С. 36.

169. Law J.H., Yunn C., Williams C.M. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1966. V. 55. P. 576.
170. Кример М.З. и др. // Журн. орган. химии. 1979. Т. 15. С. 713.
171. Dolbier W.R., Medinger K.S., Greenberg A., Liebman J.F. // Tetrahedron. 1982. V. 38. P. 2415.
172. Camps F., Messegue A., Sanchez F. // Ibid. 1988. V. 44. P. 5161.
173. Galera E., Zabra A. // Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Chem. 1977. V. 25. P. 615.
174. Wawrzenczyk C., Zabra A., Aniol. M. // Lieb. Ann. Chem. 1989. P. 5.
175. Johnson W.S., Wertemann L., Bartlett W.R. et al. // J. Amer. Chem. Soc. 1970. V. 92. P. 741.
176. Biernacki W., Sobotka W. // Roczn. 1977. V. 51. P. 2369. // РЖХим. 1978. 10Е118.
177. Biernacki W., Sobotka W. // Polish J. Chem. 1978. V. 52. P. 965.
178. Galera E., Zabra A. // Bull. Acad. Pol. Sci. Ser. Chem. 1978. V. 26. P. 427.
179. Deodhar V.B., Dalavoy V.S., Nayak U.B. // Indian J. Chem. B. 1979. V. 17. P. 375.
180. Пат. 120008 ПНР // РЖХим. 1984. 9О269П.
181. Deodhar V.B., Dalavoy V.S., Nayak U.R. // Indian J. Chem. B. 1979. V. 17. P. 507.
182. Толстиков Г.А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1986. С. 874.
183. Толстиков Г.А., Розенцвейт О.А. // Там же. 1983. С. 1647.
184. Campe F., Coll I., Seba M.E. // Ann. quim. Publ. Real. soc. esp. fis y quim. 1980. V. C76. P. 65; РЖХим. 1983. 22Е141.
185. Пат. 3911025 США // РЖХим. 1976. 12О326П.
186. Henrick C.A., Staal G.B., Siddal J.B. // J. Agr. Food. Chem. 1973. V. 21. P. 354.
187. Edwards J.P., Clarke B. // Int. Pest. Contr. 1978. V. 20. N1; РЖХим. 1978. 17О347.
188. Rathburn C.B. et al. // Mosquito News. 1980. V. 40. P. 19; РЖХим. 1981. 13О275.
189. Edwards J.P., Menn J.J. // Chemie der Pflanzenschutz und Schadlingsbekampfung / Herausg. R. Wegler. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag. 1981. B. 6. S. 185.
190. Пат. 61-152603 Япония // РЖХим. 1987. 14О366П.
191. J. Food Sci and Technol. 1977. V 14. P. 132 // РЖХим. 1987. 17О3446П.
192. Пат. 3969385 США // РЖХим. 1977. 6О403П.
193. Пат. 1414607 Англия // РЖХим. 1976. 14О390П.
194. Пат. 120009 ПНР // РЖХим. 1984. 8О267П.
195. Borowiecki L., Kazubski A., Reca E. // Lieb Ann. Chem. 1986. P. 1428.
196. А.с. 164629 ЧССР // РЖХим. 1978. 10О304П.
197. Маасалу А. // Изв. АН ЭССР. Химия. 1983. Т. 32. С. 170.
198. Яновская Л.А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. С. 2790.
199. Henrick C.A., Willy W.E., McKean D.R., et al. // J. Org. Chem. 1975. V. 40. P. 8.
200. Cardillo G., Contento M., Sandri S., Panunzio M. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. 1979. P. 1729.
201. Пат. 181239 ВНР // РЖХим. 1986. 3О421П.
202. Одинокоев В.Н. и др. // Журн. орган. химии. 1988. Т. 24. С. 1365.
203. Одинокоев В.Н., Куковинец О.С. // Там же. 1989. Т. 25. С. 725.
204. Одинокоев В.Н. и др. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 1923.
205. Henrick C.A., Willy W.E., Baum J.W. // J. Org. Chem. 1975. V 40. P. 1.
206. А.с. 247395 ЧССР // РЖХим. 1988. 21Н22П.
207. Шехтер О.В., Сергеевская Н.Л., Цизин Ю.С. // Журн. орган. химии. 1979. Т.15. С. 260.
208. Cozłowska M., Sobotka W. // Polish J. Chem. 1978. V. 52. P. 347.
209. Henrick C.A. // J. Agr. Food Chem. 1978. V. 26. P. 542; С.А. 1978. V. 88. 184558j.
210. Одинокоев В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Харисов Р.Я. и др. // Химия природных низкомолекулярных биорегуляторов. Ереван, 1990. С. 50.
211. Boehm M.F., Prestwich G.D. // J. Org. Chem. 1987. V. 52. P. 1349.
212. Boehm M.F., Prestwich G.D. // J. Labell. Compounds and Radiopharm. 1988. V. 25. P. 653; РЖХим. 1978. 22Е190.
213. Boehm M.F., Prestwich G.D. // J. Org. Chem. 1986. V. 52. P. 5447.
214. Пат. 91345 ПНР // РЖХим. 1979. 4О411П.
215. Baan G., Vinczer P., Novak L., Szantay C. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. P. 4261.
216. Kozłowska M., Sobotka W. // Polish J. Chem. 1980. V. 54. P. 957.
217. Borowiecki L., Kazubski A., Reca E. // Lieb. Ann. Chem. 1982. P. 1766.
218. Wawrzenczyk C., Zabra A. // Ibid. 1987. P. 169.
219. Wawrzenczyk C., Zabra A. // Tetrahedron. 1980. V. 36. P. 3091.

220. Patel H.A., Dev S. // Ibid. 1981. V. 37. P. 1577.
221. Vig O.P., Kad G.L., Bedi A.L., Kumari S.D. // Indian J. Chem. B. 1978. V. 16. P.452.
222. Streinz L., Romanuk M. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1978. V. 43. P. 647.
223. Kozłowska M., Sobotka W. // Polish J. Chem. 1979. V. 53. P. 1805.
224. Kozłowska M., Sobotka W. // Ibid. 1978. V. 52. P. 581.
225. Пат. 106137 ПНР // РЖХим. 1981. 7О325П.
226. Пат. 135154 ПНР // РЖХим. 1987. 20О405П.
227. Пат. 135243 ПНР // РЖХим. 1987. 20О404П.
228. Пат. 131155 ПНР // РЖХим. 1987. 3О392П.
229. Пат. 135756 ПНР // РЖХим. 1987. 13О394П.
230. Chojecka-Koryn E., Sobotka W. // Polish J. Chem. 1981. V. 55. P.1241.
231. Biernacki W., Sobotka W., Kocor M. // Roczn. Chem. 1976. V. 50. P. 895.
232. Wawrzenczyk C. // Polish J. Chem. 1984. V.58. P. 135.
233. Sterzycki R., Sobotka W., Kocor M. // Roczn. Chem. 1977. V. 51. P. 735.
234. Ribas I. et al. // Rev. agroquim. y technol alim. 1980. V. 20. P. 347; РЖХим. 1981. 8О254.
235. Henrick C.A. // Bioorg. Chem. 1978. V. 7. P. 235; C.A. 1978. V. 89. 124523e.
236. Fekete J., Varjas L., Szantay V. et al. // Lieb. Ann. Chem. 1986. P. 509.
237. Novak L., Ronaly J., Galik G. et al. // Magyar kem foryoirat. 1987. V. 93. P. 304; РЖХим. 1988. 8Е336.
238. Novak L., Rohaly J., Kolonits P. // Lieb. Ann. Chem. 1982. P. 1173.
239. Wawrzenczyk C., Derdzinski K., Zabra A. // J. Pract. Chem. 1984. V. 326. P. 213.
240. Derdzinski H., Wawrzenczyk C., Zabra A. // Ibid. 1984. V. 326. P. 196.
241. Одинокоев В.Н. и др. // Журн. орган. химии. 1985. Т. 21. С. 992.
242. Wawrzenczyk C., Lochynski S. // Monatsh Chem. 1985. S. 99.
243. Borowiecki L., Kazubski A. // Polish J. Chem. 1978. V. 52. P. 1447.
244. Wawrzenczyk C., Lochynski S. // J. Pract. Chem. 1988. V. 33. С. 261.
245. Пат. 136250 ПНР // РЖХим. 1988. 2О382П.
246. Vig O.P., Trehan I.R., Kad G.L., Bedi A.L. // Indian J. Chem. B. 1978. V. 16. P. 455.
247. Borowiecki L., Reza E. // Lieb Ann. Chem. 1982. P. 1775.
248. Borowiecki L., Welniak M., Wodzki W. // Polish J. Chem. 1988. V. 62. P. 739.
249. Borowiecki L., Wenlak M. // Ibid. 1988. V. 62. P. 235.
250. Ichikawa Y. // Agr. and Biol. Chem. 1980. V. 44. P. 2709; РЖХим. 1981. 9Е29.
251. Pedersen L.K. // Pestic. Sci. 1984. V. 15. P. 462 // РЖХим. 1985. 10О 349.
252. Vig O.P., Trehan I.R., Kad G.L. // Indian J. Chem. B. 1982. V. 21. P. 1052.
253. Bernasconi J.G., Pagliarin R., Taverchia P. // J. Heterocycl. Chem. 1989. V. 25. P. 725.
254. Лээмс К., Шмидт М. // Изв. АН ЭССР. Химия. 1985. Т. 34. P. 176.
255. Kahovcova J., Romanuk M., Sorm F. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1978. V. 43. P. 1502.
256. Itaya Nobushige // J. Synth. Org. Chem. Jap. 1987. V. 45. P. 36; РЖХим. 1988. 11О353.
257. А.с. 1066993 СССР. // Б.И. 1984. № 2. С. 93.
258. Vig O.P., Trehan I.R., Kad G.L. et al. // J. Indian Chem. Soc. 1985. V. 62. P. 238.
259. Vig O.P., Trehan I.R., Kad G.L., Ghose J. // Indian J. Chem. B. 1983. V. 22. P. 515.
260. Shykula J., Zabra A. // Lieb. Ann. Chem. 1987. P. 709.
261. Galera E., Szykula J., Zabra A. // Ibid. 1987. P. 777.
262. А.с. 250588 ЧССР // РЖХим. 1989. 4О362П.
263. А.с. 213702 ЧССР // РЖХим. 1984. 24О367П.

Институт органической химии УрО РАН

Дата поступления  
18.08.1991 г.

#### SYNTHESIS OF JUVENYL PHEROMONES OF INSECTS AND THEIR ANALOGS

*Odinokov V.N., Kukovinets O.S., Zainullin R.A., Tolstikov G.A.*

Synthetical methods for the preparation of juvenyl pheromones of insects and their natural and synthetic analogs (juvenoids) have been described. The sufficient attention has been drawn to the juvenoids from a series of 2, 4-dienoate, oxa- and aza derivatives, cyclic or heterocyclic compounds displaying selective activity to the various insects species.

The bibliography includes 263 references.