

ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. В. И. ЛЕНИНА

На правах рукописи

ОЛЬХОВИК Вячеслав Константинович

**СИНТЕЗ БРАССИНОЛИДА
И ЕГО АНАЛОГОВ**

02.00.03 — Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Минск — 1992

592

Ав. 36. 489

ЛНБ України ім.В.Стефаника



00760657 (V)

Работа выполнена в лаб
биоорганической химии

Научный руководитель:

доктор химических наук
Хрипач В. А.

Официальные оппоненты:

член-корр. АН Молдовы,
доктор химических наук,
Влад Павел Федорович
кандидат химических наук,
Мануков Эдуард Николаевич.


Ведущая организация:

Московский химико-технологический
институт им. Д.И. Менделеева.

Защита состоится *12* мая 1992 года в 10 часов
на заседании Специализированного совета Д 056.03.04 по
присуждению ученой степени доктора наук при БГУ им. В.И. Ленина
(220080, г. Минск, Проспект им. Скорини, 4).

Автореферат разослан *6* 04 1992 г.

Ученый секретарь Специализированного совета
доктор химических наук

 Л. П. Круль

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Широкое распространение стероидов в природе и их исключительно важная роль в регулировании процессов жизнедеятельности человека и животных, вот уже более чем полвека, привлекает к ним пристальное внимание исследователей работавших в области химико-биологических знаний.

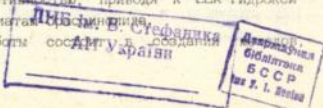
Открытие в конце семидесятых годов новой группы фитогормонов стероидной структуры, получивших название brassinosterоиды (BS), имеет важное значение для дальнейшего развития представлений о роли стероидов как универсальных низкомолекулярных переносчиков биологической информации, а также о путях и механизмах регуляции роста и развития растений.

Чрезвычайно низкое содержание BS в природных объектах обуславливает исключительную роль химического синтеза как источника этих гормонов для их всестороннего изучения, установления структурно-функциональных взаимосвязей, разработки путей практического использования.

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза brassinosterоидов в том числе brassinолида и его аналогов из доступных природных стероидов и обеспечение этим путем их доступность для научных и практических целей: изучения биологической активности и установления структурно-функциональных связей с целью создания новых эффективных препаратов для сельского хозяйства.

Научная новизна. В ходе проведенного исследования разработаны методы химического синтеза BS на основе природных стероидов: стигмастерина и эргостерина. Предложены новые подходы к формированию функциональности BS в боковой цепи, синтезированы новые ключевые промежуточные продукты, обеспечивавшие выход к широкому кругу аналогов и интермедиатов BS. Реакцией стероидных 22-альдегидов с сульфонами получены природные BS и их стереоизомеры, относящиеся к 27C, 28C и 29C-рядам, в том числе brassinолид, 24-эпibrassinолид, кастастерон, 28-норbrassinолид, brassinон и др. Осуществлен синтез и изучена реакция 1-литий-1-(триметил-силил)-3-метил-1-бутена со стероидными 22-альдегидами. Показано, что она характеризуется высоким выходом и исключительной стереоселективностью, приводя к 22R-гидрокси-23-енам - известным интермедиатам в биосинтезе.

Практическая значимость работы состоит в создании



обеспечивших проведение препаративных синтезов и наработку опытных партий основных представителей класса природных БС для широких лабораторных и полевых испытаний. Полученные данные свидетельствуют о перспективности применения БС для повышения урожайности многих культур, в том числе, пшеницы, ржи, ячменя, гречихи, бобовых, картофеля и др. Ряд соединений показали высокую биологическую активность, и на основании имеющихся данных получено разрешение Госхимкомиссии СССР о проведении, начиная с 1991 г., Государственных испытаний одного из препаратов на основе природного фитогормона эпибрассинолида.

Основные результаты и положения, выносимые на защиту:

- синтез брассинолида, ряда природных брассиностероидов 28С-ряда и их аналогов на основе реакции стероидных 22-альдегидов с C_6 -сульфонами;
- синтез природных брассиностероидов 27С-ряда и их аналогов на основе реакции стероидных 22-альдегидов с C_5 -сульфонами;
- синтез 24 α -гомобрассинолида на основе реакции стероидных 22-альдегидов с C_7 -сульфонами;
- синтез эпибрассинолида и 24-эпикастастерона, природных брассиностероидов, на основе эргостерина;
- I-литий-I-(триметилсилил)-метил-I-бутена - новый реагент в синтезе брассинолида и его синтез из ацетилена через силилвинилкупраты и галогенвинилсиланы
- стереоселективный синтез стероидных (22 α)-22-гидрокси-23-енов - ключевых промежуточных соединений в синтезе брассинолида;
- стереоселективный синтез стероидных (22 α , 23 α , 24 α)- и (22 α , 23 α , 24 α)-23,24-эпокси-22-олов интермедиатов в синтезе брассиностероидов и их аналогов;
- синтез 24-гидрокси аналогов брассинона;
- синтез 2,3-дезоксид брассинона.

Апробация работы и публикации. Изложенные в диссертации результаты составили предмет 14 публикаций в отечественных и международных изданиях, в том числе, 4 статьи и 10 тезисов докладов. По материалам исследований представлено 10 докладов на всесоюзных (7) и международных (4). Результаты настоящего исследования являются частью работы признанной победителем на областном конкурсе ВХО им. Д.И. Менделеева за 1991 год.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 168 страницах и содержит список литературы, включающий 229 наименований.

Диссертация состоит из введения (определены актуальность, цель и основные положения, выносимые на защиту), обзора литературы по использованию элементарноорганических соединений для построения боковых цепей стероидов, пяти разделов обсуждения полученных по теме диссертации результатов, экспериментальной части (изложены методики синтеза и характеристики полученных соединений), выводов и списка использованной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

СИНТЕЗ БРАССИНОЛИДА И ЕГО АНАЛОГОВ

Актуальная проблема разработки экологически чистых средств защиты и повышения урожайности растений определила значительный интерес исследователей во многих странах к новому классу фитогормонов - brassinosterоидам (БС). К настоящему времени из природных источников выделено около 30 БС. Особенность их физиологического действия является способность влиять в ничтожных концентрациях (10^{-7} - 10^{-10} %) на обменные процессы в растениях, усиливать рост и деление клеток, что приводит к увеличению общей продуктивности культур. Частичный синтез БС, как источник последних, из природных стероидов представляется наиболее удобным и эффективным.

В качестве исходного сырья использовался стигмастерин. Такой выбор обусловлен его широким распространением в растительных источниках (20% в масле соевых бобов) и удобной структурой, позволяющей конструировать молекулы различных БС.

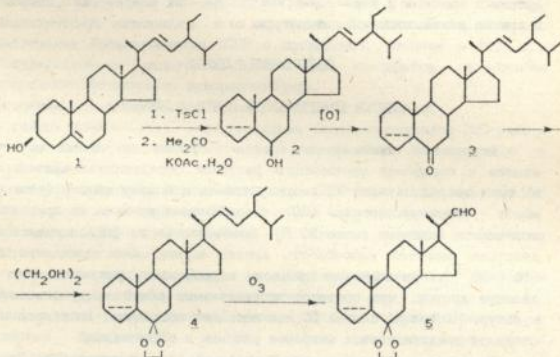
I. СИНТЕЗ БРАССИНОЛИДА И ЕГО 28С-ИЗОМЕРОВ

Наибольший интерес в связи с изучением общих закономерностей участия БС в гормональной регуляции процессов жизнедеятельности растений представляет brassinolid - самый активный из выделенных к настоящему времени БС. Данные биологических испытаний показали, что значительной ростостимулирующей активностью в некоторых тестах обладают также аналоги brassinolida, отличающиеся конфигурацией (22 ϵ , 23 ϵ , 24 ϵ) заместителей в боковой цепи.

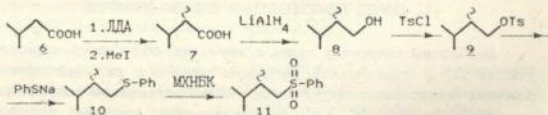
Была разработана схема синтеза, позволяющая наряду с brassinolidом получить полный ряд его эписмеров по С-22, С-23 и С-24 центрам. Синтез этих соединений проводился по конвергентной схеме. Углеродный скелет боковой цепи brassinolida строили с

помощью известной для стероидных 22-альдегидов реакции сочетания с арилсульфонами.

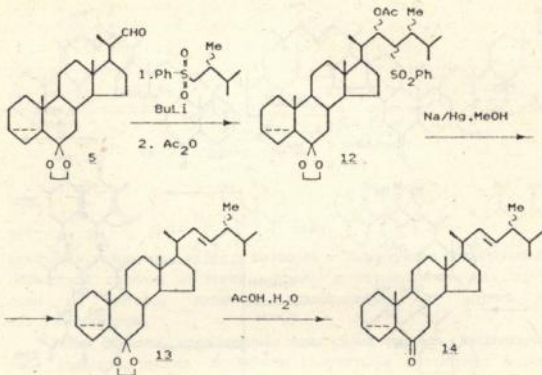
Озонолиз циклокетона 3, полученного из стигмастерина 1 с выходом 94%, в смеси хлороформ-метанол при -60°C дал с выходом 75% альдегид 5.



В качестве синтона C_6 -фрагмента боковой цепи брассинолида был синтезирован и использовался сульфен 11, содержащий метильный заместитель в "псевдо" С-24-положении. Его синтез был осуществлен из изовалериановой кислоты 6 в 4 стадии по следующей схеме.



Реакция альдегида 5 с анионом, полученным из сульфена 11 обработкой бутиллитием в ТГФ при -78°C , и последующее ацетилирование образующихся окисульфенов привело к ацетоксисульфенам 12. Восстановительное расщепление последних 6% -ной амальгамой натрия в смеси метанол-этилацетат и последующее снятие диоксалановой защиты дало смесь эпимерных по С-24 кетонов 14. Проведение всей последовательности реакций без выделения промежуточных соединений 12 и

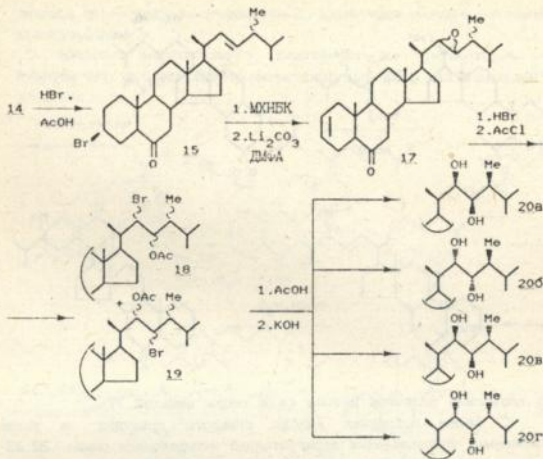


13 позволило получить кетоны 14 с общим выходом 77%.

С целью повышения выхода целевого продукта, а также сокращения использования дорогостоящей четырехокиси осмия, 22,23-диольная группировка вводилась с помощью реакции эпексидирования Δ^{22} -связи м-хлорнадбензойной кислотой с последующим превращением образующихся эпексидов в цис-диоли.

Взаимодействие циклокетона 14, растворенного в уксусной кислоте, с бромистоводородной кислотой при комнатной температуре протекает региоизбирательно с раскрытием пропанового цикла, приводя к желаемому β -бромкетону 15 с практически количественным выходом.

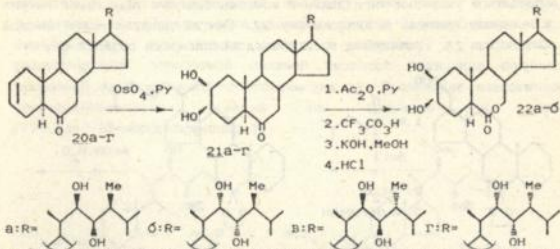
Эпексидирование бромкетона 15 м-хлорнадбензойной кислотой в хлористом метиле и последующее дегидробромирование образующегося бромкетона обработкой карбонатом лития в кипящем ДМФА дало енон 17, который использовали в дальнейшем без выделения. Обработка соединения 17 бромистоводородной кислотой дала смесь бромгидринов. Ацетилирование ее ацетилхлоридом и кипячение образующихся бромацетатов 18 и 19 в водной уксусной кислоте в присутствии ацетата калия привело к смеси оксиацетатов. Омыление ее гидроксидом калия в метаноле и последующее хроматографическое разделение на силикагеле позволило получить в индивидуальном виде



ендиолы 20а-г. Суммарный выход реакции в расчете на 3-бромэпоксид составил 70%, причем соотношение 22R,23R- и 22S,23S-диолов в обоих случаях, как для 24 α -метилпроизводного так и для 24 β -Me, составляло 1,3:1.

Следующим этапом функционализации было введение 2 α ,3 α -диольной группировки. Окисление эндиолов 20а-г четырехокисью осмия в пиридине практически с количественным выходом привело к соответствующим тетраолам 21а-г. Соединения 21а,в являются природными БС - кастастероном и эпикастастероном.

Конечной целью синтеза БС является получение лактонов, проявляющих более высокую биологическую активность, чем соответствующие β -кетопроизводные. С этой целью обработкой уксусным ангидридом в пиридине тетраокисетоны 21а-б были превращены в соответствующие тетраацетаты. Окисление последних по Байеру-Виллигеру трифторнадукусной кислотой дало преимущественно В-гомо-7-окса-6-кето производные, легко отделяющиеся от соответствующих β -окса региоизомеров. Снятие ацетильных групп



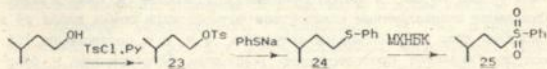
действием гидроокиси калия в метаноле и последующая релактонизация обработкой соляной кислотой привела к тетраоксилактонам 22а-б, один из которых является брассинолидом, а другой его 225,235-аналогом.

Таким образом, предложенная нами схема синтеза, включающая в себя двадцать стадий, позволила получить с достаточно высоким выходом брассинолид (7,8%), в расчете на стигмастерин, в то время как методически наиболее близкая схема, разработанная Мори и сотрудниками, включала 16 стадий и приводила к брассинолиду с общим выходом 0,35%. Кроме того были получены природные фитогормоны кастастерон, эпикастастерон и их 225,235-аналоги.

2. СИНТЕЗ БРАССИНОСТЕРОИДОВ 28-НОР РЯДА

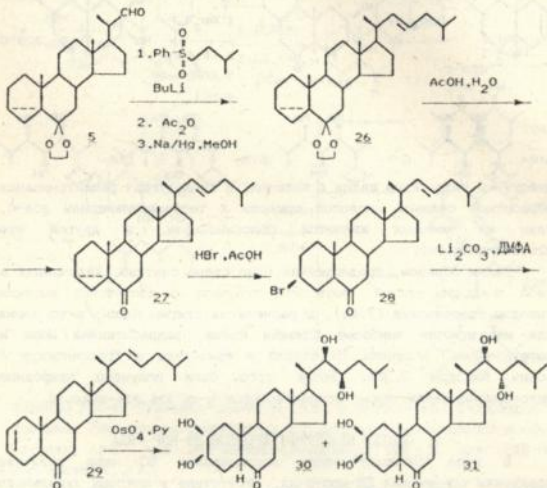
В ходе систематических исследований БС наше внимание привлекли соединения 28-нор-ряда, отсутствие у которых хирального заместителя при С-24 делает сравнительно несложной задачу построения боковой цепи, при этом активность полученных соединений в ряде случаев достаточно высока.

По аналогии с описанным выше синтезом брассинолида, ключевой стадией построения углеродного скелета боковой цепи 28-норбрасинолида была реакция конденсации 22-альдегида 5 с арилсульфоном 25, полученным три стадии по следующей схеме.



Взаимодействие альдегида 5 с α -сульфонилкарбанионом, полученным из сульфена 25 и бутиллития в тетрагидрофуране, с последующей

обработкой уксусным ангидридом и восстановлением амальгамой натрия в метаноле привело к циклокетону 27. Снятие диоксалановой защиты дало кетон 27. Проведение всей последовательности реакций без



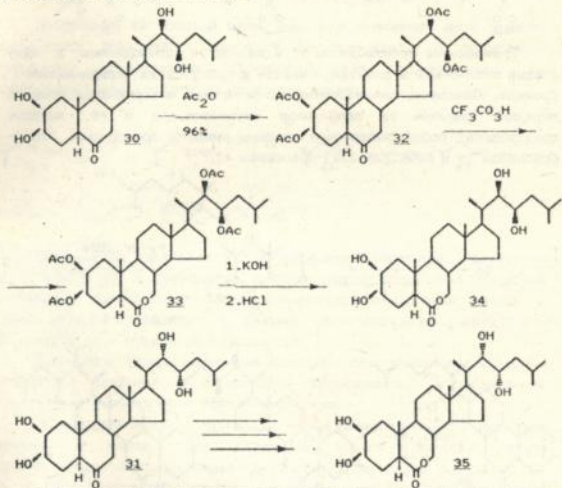
выделения промежуточных соединений позволило получить кетон 27 с общим выходом 73%.

Взаимодействие кетона 27 с бромистоводородной кислотой привело с практически количественным выходом к 3 α -бромпроизводному 28. Дегидробромирование бромкетона 28 обработкой карбонатом лития в кипящем диметилформамиде привело к диену 29.

Наличие двойных связей в 2,3- и 22,23-положениях позволяет ввести цис 2 α ,3 α - и 22,23-диольные группировки в одну стадию. Окисление эквивалентным количеством четырехоксида осмия диена 29 в пиридине дало пару изомерных тетраолов 30 и 31 в соотношении 1:4, которые являются соответственно природным фитогормоном - брасиноном и его 22 α ,23 α -аналогом.

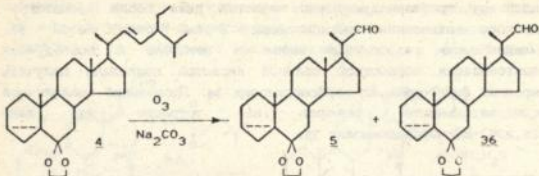
Ацетилирование тетраола 30 и последующее окисление по Байеру-

-Виллигеру трифторнадуксусной кислотой дали после хроматографического отделения региоизомера В-гомо-7-окса-6-кетон 33. Омыление его гидроокисью калия в метаноле и последующая релактонизация обработкой соляной кислотой позволили получить природный фитогормон 28-норбрассинолид 34. Проведение аналогичной последовательности реакций на тетраоле 31 дало (22S,23S)-28-норбрассинолид 35.

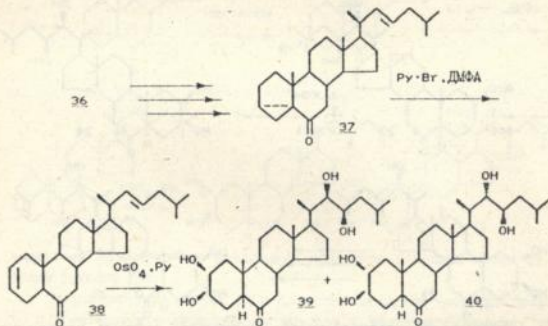


Известно несколько подходов, позволяющих получать соединения с "неприродной" конфигурацией С-20 центра (20 α -Me). Однако все они требуют перехода на другие исходные стероиды. Во избежание этого нами был модифицирован обычный метод получения альдегида 5, что позволило получить изомерный 22-альдегид 35 с общим выходом 42%.

Озонолиз диоксаланового производного 4 в присутствии карбоната натрия протекает преимущественно с образованием термодинамически более стабильного альдегида 36 (соотношение 5/36=1:2). Проведение описанной для альдегида 5 последовательности реакций на соединении 36 привело с выходом 57% к энкетону 37.

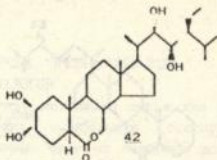
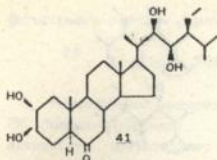


Преобразование производного 37 в диенон 38 проводилось в одну стадию кипячением в диметилформамиде в присутствии пиридинийгидробромида. Окисление эквивалентным количеством четырехоксида осмия в пиридине диенона 38 дало пару тетраолов 39 и 40, которые представляют собой полученные впервые аналоги брассинона: (20R)-брассинон 39 и (20R,225,235)-брассинон 40.

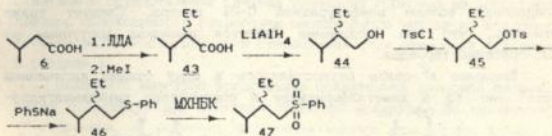


3. СИНТЕЗ (24R)-ГОМОБРАССИНОЛИДА

Использование стигмастерина в качестве исходного сырья наиболее целесообразно для синтеза двух природных БС - (24S)-этилбрассинона 41 и гомобрассинолида 42, имеющих такой же углеродный скелет. Однако, в плане изучения закономерностей структура-активность интерес представляют также их (24R)-производные.



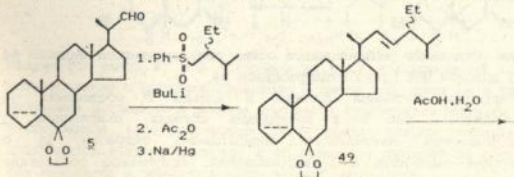
Построение их боковой цепи, как и в описанных выше схемах, проводилось реакцией конденсации 22-альдегида 5 с подходящим сульфеном. Необходимый C₇-синтон был синтезирован из изо-валериановой кислоты по следующей схеме:

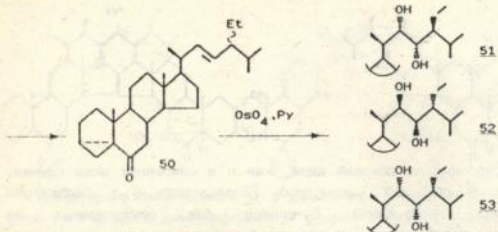


Конденсация альдегида 5 с α-сульфонилкарбанионом, полученным из сульфена 47 и бутиллития с последующей обработкой уксусным ангидридом, восстановительным расщеплением амальгамой натрия в смеси метанол-этилацетат и снятием диоксалановой защиты дало 22-енкетон 50 с суммарным выходом 69%.

Дальнейшая функционализация молекулы проводилась путем последовательного введения 22,23-диолевой группировки, 2α,3α-диолевой группировки и построения лактонного цикла.

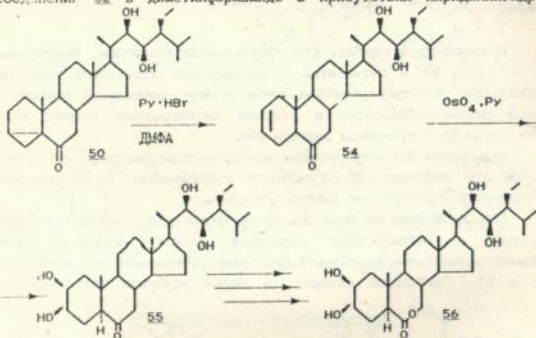
Гидроксилирование энкетона 50 четырехокисью осмия в пиридине привело к смеси трех изомерных диолов, которые после хроматографического разделения были охарактеризованы как диолы 51, 52 и 53. Наибольший интерес, в плане изучения биологической





активности, представляет изомер 52, отличающийся от природных соединений только конфигурацией C-24 центра. Следует также отметить, что это соединение является наименее доступным из β -брассиностероидов.

Введение Δ^2 -связи осуществлялось в одну стадию кипячением соединения 52 в диметилформамиде в присутствии пиридинийгидро-



бромада. Окисление четырехокисью осмия образовавшегося эндиола 54 дало с выходом 98% (24R)-этилбрассион 54.

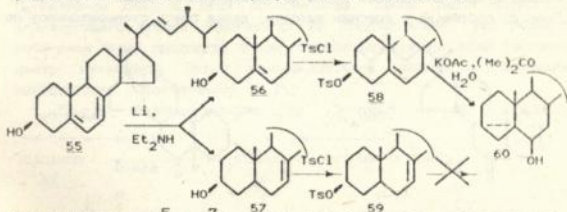
Введение лактонной функции в кольцо В соединения 56 осуществлялось, как и в предыдущих случаях, окислением по Байеру-Виллигеру ацетильного производного тетраола 55 с последующим омылением и релактонизацией. Полученное соединение представляет собой (24R)-гомобрассинолид - аналог природного

фитогормона гомобрассинолида.

4. СИНТЕЗ ЭПИКАСТАСТЕРОНА, ЭПИБРАССИНОЛИДА И ИХ АНАЛОГОВ

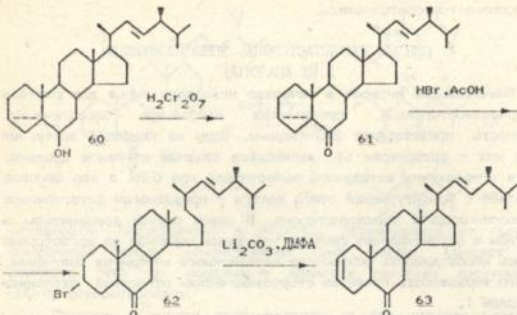
Значительный интерес в качестве исходного сырья для синтеза 28С-брассиностероидов, проявляющих наибольшую биологическую активность, представляют 28С-стерины. Один из наиболее доступных среди них - эргостерин 55, являющийся главным стеринном дрожжей. Причем стереохимия метильного заместителя при С-24 в его боковой цепи совпадает с конфигурацией этого центра у природных фитогормонов эпибрассинолида и эпикастастерона. В нашем случае дополнительным стимулом к осуществлению синтеза указанных гормонов из эргостерина явилась необходимость разработки независимого метода их получения, дающего возможность проверки стереохимических отнесений, сделанных в разделе I.

Наличие в молекуле эргостерина сопряженной диеновой системы в цикле В, существенно меняющей свойства молекулы, по сравнению с Δ^5 -стеринами, и характер протекания многих химических процессов, является одним из обстоятельств, затрудняющих его применение в синтезе. Нами были изучены различные варианты восстановления Δ^7 -связи металлическим литием, и наиболее приемлемым оказалось применение диэтиламина в роли растворителя и донора протонов в присутствии гексаметапола. В результате восстановления



получается смесь Δ^5 и Δ^7 -стеринов 56 и 57 в соотношении 1:1. Их тозилрование в пиридине приводило к смеси тозилатов 58 и 59. При кипячении последних в водном ацетоне в присутствии ацетата калия 1-стероидной перегруппировке подвергался только тозилат 58, превращаясь в циклоспирт 60, в то время как тозилат 59 оставался без изменений и легко отделялся хроматографически.

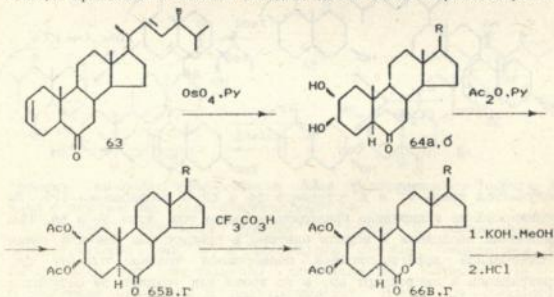
Окисление спирта 60 реактивом Джонса приводит с высоким

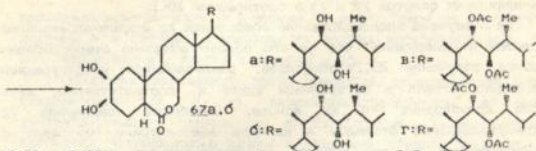


выходом (88%) к кетону 61. Обработка кетона 61 бромистоводородной кислотой в уксусной кислоте приводит к раскрытию циклопропанового кольца с образованием бромкетона 62 с выходом 91%.

Элиминирование HBr проводилось в кипящем ДМФА в присутствии карбоната лития. Реакция протекает региоизбирательно, давая с выходом 78% α^2 -производное 63.

Введение 2 α ,3 α - и 22,23-диольных группировок осуществлялось в одну стадию окислением диена 63 четырехокисью осмия в пиридине. Реакция протекала с высшим выходом, давая смесь стереоизомеров по





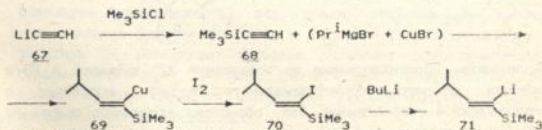
C-22 и C-23 центрам 64а и 64б в соотношении 1:3. Соединение 64а является природным brassinостероидом - эпикастастероном, а соединение 64б его (225,235)-аналогом.

Ацетилирование тетраолов 64а-б с последующей обработкой тетраацетатов 65в,г трифторнадуксусной кислотой привело к лактонам 66в,г. Омыление последних и релактонизация обработкой 25%-ной соляной кислотой привели к еще одному природному brassinостероиду - эпибрассинолиду 67а и его (225,235)-аналогу 67б.

5. СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ФОРМИРОВАНИЕ С-22, С-23 И С-24 ЦЕНТРОВ БОКОВОЙ ЦЕПИ БРАССИНОСТЕРОИДОВ

В качестве одного из способов целенаправленного воздействия на стереохимию алкилирования и последующих превращений была изучена реакция алкилирования 22-альдегида I-литий-I-(триметилсилил)-3-метил-I-бутеном 71, специально синтезированным C₅-синтоном боковой цепи брассинолида. Выбор такой структуры алкилирующего агента основывался на предположении, что реакция сочетания будет протекать более стереоизбирательно, если анионный центр нуклеофила будет непосредственно связан с объемным заместителем, отличающимся от H.

Синтез йодовинилсилана 70, который служит исходным

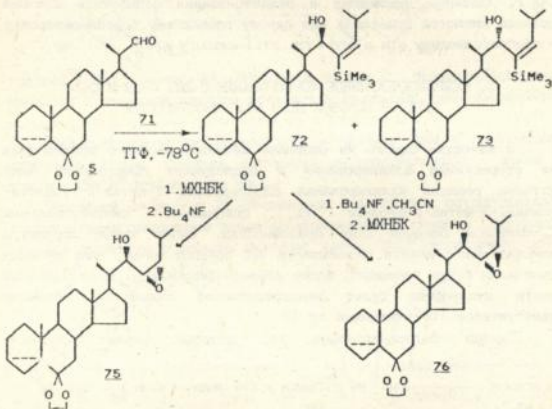


соединением для литиевого производного 71 был осуществлен по следующей схеме.

Реакция конденсации литиевого производного 71 с альдегидом 5 протекала в мягких условиях, давая с выходом 97% смесь 22R- и

225-аллиловых спиртов 72 и 73 в соотношении 10:1.

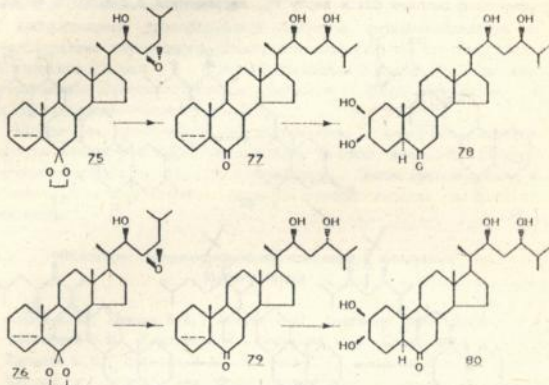
Было изучено эпоксидирование соединения 72 м-хлорнадбензойной кислотой и обнаружено, что на его основе возможно стереоизбирательное получение 23,24-эпоксидов, различающихся конфигурацией углеродных атомов в оксирановом цикле и, соответственно, двух рядов производных на их основе. Обработка соединения 72 тетрабутиламмоний фторидом в кипящем ацетонитриле позволяет с количественным выходом удалить триметилсилильную группировку и получить соответствующий алкен. Эпоксидирование последнего под действием м-хлорнадбензойной кислоты в хлористом метиле протекает с высокой стереоселективностью, давая с выходом 98% 23R,24R-эпоксид 76 - известный интермедиат в синтезе



брасинолида. Эпоксидирование же соединения 72, имеющего в 23-м положении объемную триметилсилильную группу, протекает с противоположной стереохимией. Так, обработка аллильного спирта 72 MХНБК и последующее удаление триметилсилильной группы дает изомерный 23S,24S-эпоксид 75 с общим выходом на эти две стадии 70%. Превращение эпоксидов типа 76 в брасинолид известно. Интерес представлял также выход на соединения 28-пор-ряда. Однако восстановление соединений 75 и 76 литийалюминийгидридом в TlF

приводило исключительно к β -диолам 77 и 79. Такой же результат был получен и в случаях использования других восстановителей, таких как "супергидрид", гидрид алюминия и др..

Обработка полученных после удаления диоксалановой защиты, циклокетонов 77 и 79 пиридиныйгидробромидом в кипящем диметилформамиде привела к Δ^2 -производным. Гидроксирование последних четырехокисью осмия в пиридине привело с практически количественным выходом к тетраоксикетонам 78 и 80 - новым



изомерам brassинона, содержащим гидроксильную функцию при C-24.

Таким образом, данная схема синтеза, с одной стороны, позволяет синтезировать ряд новых аналогов БС, несущих гидроксильную функцию при C-24, и, с другой стороны, трансформация эпоксида 76 известными методами позволяет осуществить синтез brassинолида 22a, имеющий значительные преимущества перед опубликованными за счет достижения высокой стереоселективности алкилирования 22-альдегида 5.

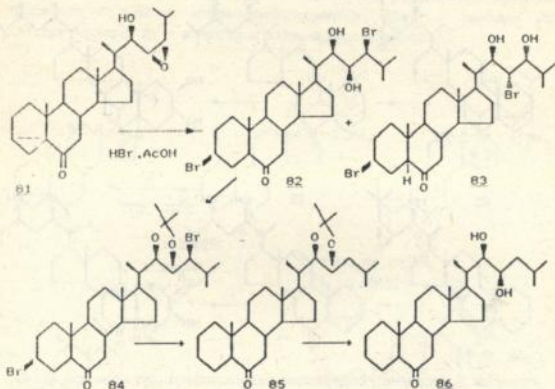
В последнее время в литературе появись сообщения о выделении новых представителей этой группы фитогормонов не содержащих $2\alpha, 3\alpha$ -диолиной группировки в циклической части молекулы. Нами была разработана схема синтеза, позволяющая сравнительно просто превратить эпоксид 71, полученный кислотным



гидролизом диоксаланового производного 76, в соединение 84, которое имеет боковую цепь природного БС - брассинона.

Соединение 81 обрабатали 48% бромистоводородной кислотой в ледяной уксусной кислоте, и в результате была получена смесь дибромидов 82 и 83 в соотношении 1:1.

Далее соединения 84 восстановили тетрабутилоловогидридом в присутствии АИВН, и с выходом 98% было получено производное 85. Кипячение последнего в 70% уксусной кислоте в течение 4-х часов привело с выходом 88% к диолу 86, являющемуся 2,3-дезоксидом аналогом



брассинона. Данные ПМР спектров, полученные для соединения 86, хорошо согласуются с литературными данными и полученными нами в ходе синтеза БС 28-нор-ряда.

ВЫВОДЫ

1. На основе реакции стероидных 22-альдегидов с C_6 -сульфонами разработан новый эффективный метод синтеза природных фитогормонов брассинолида и кастастерона, а также их стереоизомеров по C-22, C-23 и C-24.
2. Взаимодействием C_6 - и C_7 -арилсульфонов с 22-альдегидами и последующей трансформацией аддуктов синтезированы брассиностероиды 27С- и 29С-рядов, соответственно, в том числе гормоны нор-брасси-

нолид, brassинон и их аналоги, а также 24R-гомо brassинид. С использованием данного подхода впервые осуществлен синтез 20R-brassinона.

3. Предложен новый реагент для построения боковой цепи brassинолида и его аналогов - I-литий-I-(триэтилсилил)-3-метил-1-бутен, синтез которого выполнен в 5 стадий из ацетилена через силилвинилкупраты и галогенвинилсиланы, и изучен его присоединение к стероидным 22-альдегидам, отличающиеся высоким выходом и стереоселективностью.

4. Избирательной трансформацией аддуктов литийвинилсиланов с 22-альдегидами осуществлен новый высокоэффективный синтез (22R)-22-гидрокси-23-енов и (22R)-23,24-эпокси-22-олов - ключевых интермедиатов brassиностероидов. Получены 2,3-дэзоксibrassinон и ряд 24-гидроксианалогов brassинона.

5. Исходя из эргостерина с сохранением углеродного скелета молекулы предложена эффективная схема синтеза природных 24-эпibrassinостероидов и их 225,235-аналогов. С ее использованием проведена наработка опытных партий 24-эпibrassinнолида для полевых испытаний.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Ахрем А. А., Хрипач В. А., Лахвич Ф. А., Ковганко Н. В., Ольховик В. Н., Быховец А. И., Борисова М. П., Стрельцова В., Кулаева О. Н., Хохлова В. А., Бушуева С. А., Ганделинская О. Синтез и исследование brassиностероидов - нового класса фитогормонов. // Тез. докл. Всес. совещ. по пестицидам. - Черногоровка - 1988 - С. 70-71.
2. Жабинский В. Н., Ольховик В. К. Синтез 27С-brassinостероидов. // Тез. Докл. 9-й мол. конф. синт. природ. и физиол. акт. соед. - Ереван - 1988. - С. 33.
3. Жабинский В. Н., Ольховик В. К. Синтез brassиностероидов на основе эргостерина. // Тез. докл. 7-й респ. конф. мол. уч. - хим. - Таллин. - 1987. - С. 158.
4. Лахвич Ф. А., Хрипач В. А., Жабинский В. Н., Ольховик В. К. Синтез brassинолида и его аналогов. // ЖОрХ - 1990. - Т. 26. - С. 2200-2206.
5. Ахрем А. А., Хрипач В. А., Жабинский В. Н., Ольховик В. К. Синтез 28-нор-аналогов brassинолида. // Весці АН БССР, сер.

- хім. навук. - 1990. - н 2. - С. 69-74.
6. Ахрем А.А., Хрипач В.А., Жабинский В.Н., Ольховик В.К.
Синтез (24R)-брасиностероидов на основе эргостерина. \\
Весті АН БССР, сер. хім. навук. - 1989. - н 2. - С. 69-73.
7. Khrpach V., Zhabinskiy V., Olkhovick V. Synthesis of 27C,
28C and 29C brassinosteroids. \\
5th Int. Conf. on Chem. Biotechnol. Biol. Act. Nat. Products. - Varna. - Bulgaria. - 1989.
- V. 3 - P. 230-234.
8. Zhabinskiy V., Olkhovick V. Stereoselective synthesis of steroidal
22 α -allylic alcohol - the intermediate in brassinolide
synthesis. \\
7 Conf. Young Scient. Org. Bioorg. Chemistry. -
Varna. - Bulgaria. - 1990. - P. 12.
9. Zhabinskiy V., Olkhovick V. New synthon for brassinolide side-
chain construction. \\
Int. Conf. on Brassinosteroids. - Halle
- BRD. - 1990. - P. 12.
10. Khrpach V., Zhabinskiy V., Olkhovick V. Highly stereoselec-
tive synthesis of steroidal 22 α -allylic alcohols via 22-alde-
hydes and 1-silyl-1-iodo-1-alkenes: a new efficient route to
the side chain construction of brassinolide. \\
Tetrahedron Lett. - 1990. - V. 37. - N. 34. - P. 4937-4940.
11. Стрельцова В., Ольховик В. Влияние природных и синтетических
брасиностероидов на урожайность ячменя. \\
Тез. док. науч.-
практ. конф. респ. Прибалтики и Белоруссии. - Дотнува. -
1989. - С. 18-19.
12. Хрипач В.А., Жабинский В.Н., Ольховик В.К., Жерносек Е.В.
Изучение синтеза эпибрасинолида. \\
Совещ. "Рег. роста и разв.
растений". - Москва. - 1991. - С. 37.
13. Olkhovick V. Stereoselective synthesis of steroidal 22 α -ally-
lic alcohols. \\
8th Conference of young scientist on org. and
bioorg. chem. - Riga. - 1991. - P. 14.
14. Ольховик В.К. Синтез брасинолида и его аналогов. \\
2-е
Совещ. по брасин. - Минск. - 1991. - С. 8.

V. Olkhovick



Подписано и печати 10.03.91. Формат 60x84 1/16.
Усл. печ. л. 4-16. Тираж 10 экз. Бесплатно. Заказ 0419.
ППП БелНИИТИ. 220004, Минск, пр. Машерова, 23.

43118

~~180140/~~

Бесплатно.

АВ. 36.489

АВ 36.489

Книжка № 17-0786