

БИОАРГАНИЧНАЯ ХИМИЯ
BIOORGANIC CHEMISTRYУДК 547.92
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-175-181>Поступила в редакцию 26.11.2018
Received 26.11.2018**А. Л. Гурский, В. Н. Жабинский, В. А. Хрипач***Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***ПРЯМАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ *i*-СТЕРОИДНЫХ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ В 6-КЕТОНЫ:
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В СИНТЕЗЕ БРАССИНОСТЕРОИДОВ**

Аннотация. Разработан одностадийный метод трансформации 3 α ,5-цикло-6 β -метиловых эфиров стероидов в соответствующие 3 α ,5-цикло-6-кетоны – ключевые интермедиаты в синтезе brassinosteroidов под действием метил(трифторметил)диоксирана. Возможности метода продемонстрированы на примере получения биосинтетического предшественника brassinolida – 3-дегидротестостерона.

Ключевые слова: brassinosteroids, brassinolide, *i*-steroid rearrangement, oxidation, dioxiranes

Для цитирования. Гурский, А. Л. Прямая трансформация *i*-стероидных метиловых эфиров в 6-кетоны: использование в синтезе brassinosteroidов / А. Л. Гурский, В. Н. Жабинский, В. А. Хрипач // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2019. – Т. 55, № 2. – С. 175–181. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-175-181>

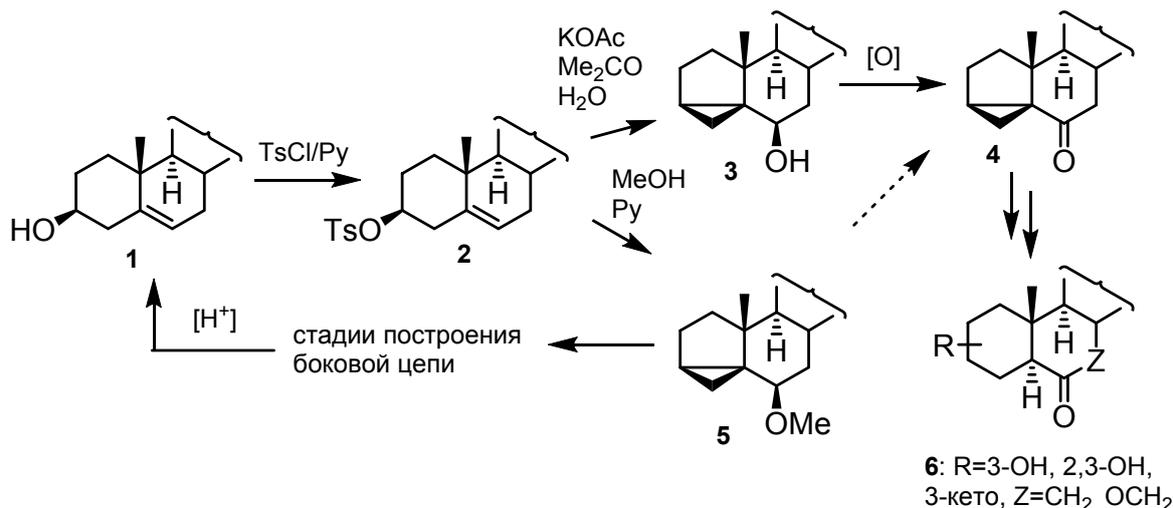
A. L. Gurskii, V. N. Zhabinskii, V. A. Khripach*Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***DIRECT TRANSFORMATION OF *i*-STEROID METHYL ETHERS IN 6-KETONES:
THE USE IN THE SYNTHESIS OF BRASSINOSTEROIDS**

Abstract. A one-step method for the transformation of 3 α ,5-cyclo-6 β -methyl ethers of steroids into the corresponding 3 α ,5-cyclo-6-ketones under the action of methyl (trifluoromethyl) dioxirane has been developed. The possibilities of the method have been demonstrated by preparing 3-dehydrotestosterone, the biosynthetic precursor of brassinolide.

Keywords: brassinosteroids, brassinolide, *i*-steroid rearrangement, oxidation, dioxiranes

For citation. Gurskii A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. Direct transformation of *i*-steroid methyl ethers in 6-ketones: the use in the synthesis of brassinosteroids. *Vesti Natsyunal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 2, pp. 175–181 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-2-175-181>

Введение. Большинство методов построения циклической части brassinosteroidов (БС) основаны на использовании *i*-стероидной перегруппировки [1]. Данная реакция обычно проводится кипячением тозилатов **2** в водном ацетоне или в метаноле в присутствии оснований. В первом случае происходит образование *i*-стероидных спиртов **3**, а при сольволизе тозилатов **2** метанолом образуются метиловые эфиры **5** (рис. 1). Получаемые окислением спиртов **3** 6-кетоны **4** являются удобными интермедиатами в синтезе БС при условии, что требуемый углеродный скелет боковой цепи целевых соединений уже сформирован. Если же это только предстоит сделать, использование *i*-стероидных метиловых эфиров **5** является предпочтительным, поскольку, в отличие от кетонов **4**, данный элемент структуры устойчив к действию используемых для построения боковой цепи металлоорганических реагентов. Недостатком такого подхода является необходимость введения 6-кетогруппы путем регенерации 3 β -гидрокси- Δ^5 -функциональности и дальнейшего проведения цепи превращений **1**-> **2**-> **3**-> **4** [2–4]. Решением проблемы могла бы стать прямая трансформация метиловых эфиров **5** в кетоны **4**. Поэтому цель настоящей работы – разработка метода такой трансформации и демонстрация его полезности для получения БС.

Рис. 1. Использование *i*-стероидной перегруппировки в синтезе БСFig. 1. *i*-Steroid rearrangement in the synthesis of BS

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе фирмы Bruker BioSpin AVANCE 500 (500 МГц) в дейтерохлороформе. Значения химических сдвигов даны относительно сигнала остаточного CHCl₃ (δ_H 7,26). Используемые в работе реактивы приобретены у фирмы Sigma-Aldrich. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Merck 60 F254. Очистку синтезируемых соединений проводили методом колоночной хроматографии на силикагеле Merck 60 (0,063–0,2 мм).

(22*R*,23*R*)-22,23-Диацетокси-3α,5-цикло-5α-кампестан-6-он (10). К раствору (22*R*,23*R*)-22,23-диацетокси-6β-метокси-3α,5-цикло-5α-кампестан-6-она **9** (1,1 г, 2,1 ммоль, получен по методике [5, 6]) и 1,1,1-трифторацетона (0,6 г, 5,4 ммоль) в смеси диметоксиметана (13 мл) и ацетонитрила (7 мл) прибавляли 4×10⁻⁴ М водный раствор Na₂EDTA (7 мл) и полученную смесь охлаждали до 0 °С. При перемешивании к реакционной смеси за 4 ч прибавляли порциями сухую смесь оксона (14,2 г, 46 ммоль) и гидрокарбоната натрия (6,2 г, 0,074 моль). К полученной суспензии добавляли воду (50 мл) и этилацетат (150 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент: этил ацетат-петролейный эфир). Получали исходный стероид **9** (0,40 г) и продукт **10** (0,46 г, 43 %, 67 % brsm) в виде масла. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,32 (dd, *J* = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,73 (s, 3H), 0,70 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 209,64, 170,68 (2C), 75,88, 74,28, 56,99, 52,43, 46,84, 46,40, 46,10, 44,77, 42,68, 39,94, 39,76, 37,07, 35,42, 34,90, 33,58, 30,52, 28,30, 26,01, 24,05, 22,96, 21,08, 21,01(2C), 20,45, 19,80, 12,96, 11,97, 11,75, 11,19.

(22*R*,23*R*)-22,23-Диацетокси-5α-кампестан-3,6-дион (12). К раствору кетона **10** (100 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (1,6 мл) добавляли 1М водный раствор серной кислоты (0,3 мл) и полученную смесь нагревали при 100 °С 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и водный слой экстрагировали хлороформом (80 мл). Органический слой объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и к полученному раствору при комнатной температуре добавляли реагент Десса–Мартина (133 мг, 0,31 ммоль). Суспензию перемешивали 30 мин при комнатной температуре, после чего к реакционной смеси прибавляли растворы тиосульфата натрия (1 мл) и гидрокарбоната натрия (5 мл). Органический слой отделяли, водный – экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои дополнительно промывали раствором гидрокарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент:

этилацетат–петролейный эфир). Получали продукт **12** (81 мг, 78 %) в виде масла. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ 5,33 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 2,65–2,52 (m, 2H), 2,46–2,26 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,02 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,96 (s, 3H), 0,94 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,72 (s, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ 211,31, 209,03, 170,68, 170,64, 75,78, 74,21, 57,53, 56,56, 53,44, 52,44, 46,54, 42,92, 41,28, 39,91, 39,39, 38,15, 38,07, 37,43, 37,02, 30,48, 28,14, 23,96, 21,72, 21,03, 20,96, 20,40, 12,90, 12,65, 11,92, 11,14.

(22R,23R)-3 β ,22,23-Тригидрокси-5 α -кампестан-6-он 22,23-ацетонид (16). К раствору кетона **10** (150 мг, 0,29 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли 10 %-ный водный раствор серной кислоты (0,03 мл) и полученную смесь нагревали при 110 °С в течение 3 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли раствор КОН (250 мг) в метаноле (5 мл), полученный раствор выдерживали при 45 °С в течение 12 ч и разбавляли водой (50 мл). Водный слой экстрагировали хлороформом (3 \times 30 мл). Органические слои объединяли, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси сухих ацетона (5 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) и к полученному раствору добавляли 2,2-диметоксипропан (0,07 мл, 0,57 ммоль) и *n*-толуолсульфоокислоту (5 мг). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 3 ч, добавляли триэтиламин (0,1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагеле (элюент: этилацетат–петролейный эфир). Получали продукт **16** (97 мг, 68 % за три стадии) в виде масла. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ 3,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 3,62–3,53 (m, 1H), 2,32 (dd, $J = 13,2, 4,4$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,76 (s, 3H), 0,67 (s, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ 210,97, 107,73, 80,61, 79,29, 70,83, 56,88, 56,64, 54,01, 53,53, 46,83, 43,08, 41,10, 40,75, 39,42, 38,12, 36,78, 36,32, 30,85, 30,78, 30,19, 27,96, 27,41, 24,01, 21,68, 21,33, 18,56, 13,30, 12,78, 11,91, 10,11.

(22R,23R)-22,23-Дигидрокси-5 α -кампестан-3,6-дион (13). К раствору спирта **16** (86 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при комнатной температуре добавляли реагент Десса–Мартина (150 мг, 0,35 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин, после чего к реакционной смеси прибавляли насыщенные растворы тиосульфата натрия (2 мл) и гидрокарбоната натрия (10 мл). Органический слой отделяли, водный – экстрагировали этилацетатом (3 \times 10 мл). Объединенные органические слои дополнительно промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси уксусной кислоты (5 мл) и воды (1 мл) и полученный раствор нагревали при 100 °С в течение 1 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент: этилацетат–петролейный эфир). Получали продукт **13** (40 мг, 51 %) в виде масла. Его ЯМР ^1H и ^{13}C спектры совпадают с опубликованными для данного соединения [7].

Результаты и их обсуждение. Известны различные методы трансформации метиловых эфиров в кетоны: триоксидом хрома в уксусной кислоте [8], перекисью водорода в присутствии Br_2 или NBr [9], диоксидом азота [10], гексафторидом урана [11], надуксусной кислотой в присутствии терпиридинового комплекса марганца [12], броматом натрия в присутствии церий аммоний нитрата [13], гипохлоритом кальция [14]. Недостатки большинства из них (жесткие условия проведения реакции, токсичность и малая доступность реагентов, низкие выходы) вынуждают химиков разрабатывать новые методы для превращения метиловых эфиров в кетоны на конкретном классе химических соединений. Наше внимание в этой связи привлекла работа [15], в которой описано превращение стероидных С-3 метиловых и бензиловых эфиров в 3-кетоны под действием диметилдиоксирана. Возможность проведения аналогичной трансформации на С-6 метиловых эфирах была показана нами в ходе синтеза 24-алкил-22-гидроксистероидов [16], когда при эпоксирировании Δ^{22} -связи производного с 6 β -метильной группой под действием метил(трифторметил)диоксирана наряду с ожидаемым 22,23-эпоксидом наблюдалось образование в качестве побочного продукта соответствующего 6-кетона.

В качестве исходного соединения для проведения реакции окисления использовано соединение **9** (рис. 2), доступное из стигмастерина **7** через стадии получения альдегида **8** и дальнейшего

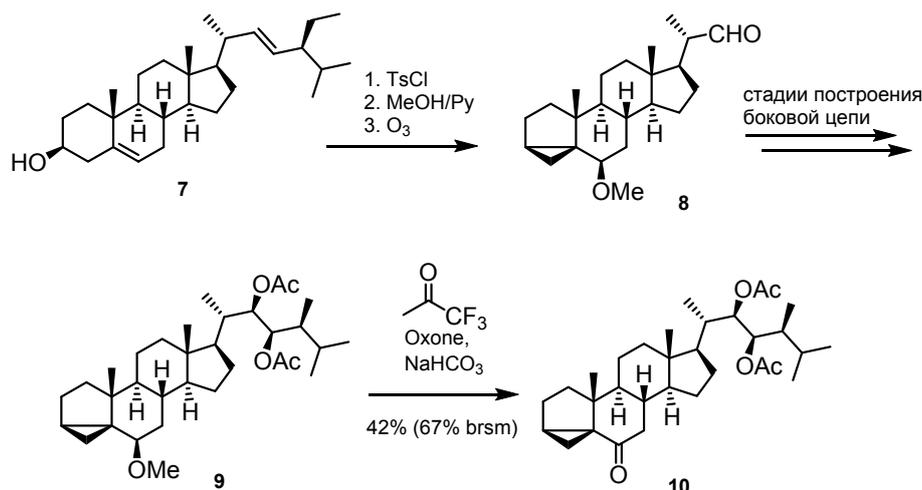


Рис. 2. Реакция метилового эфира **9** с метил(трифторметил)диоксираном
 Fig. 2. The reaction of the methyl ether **9** with methyl(trifluoromethyl)dioxirane

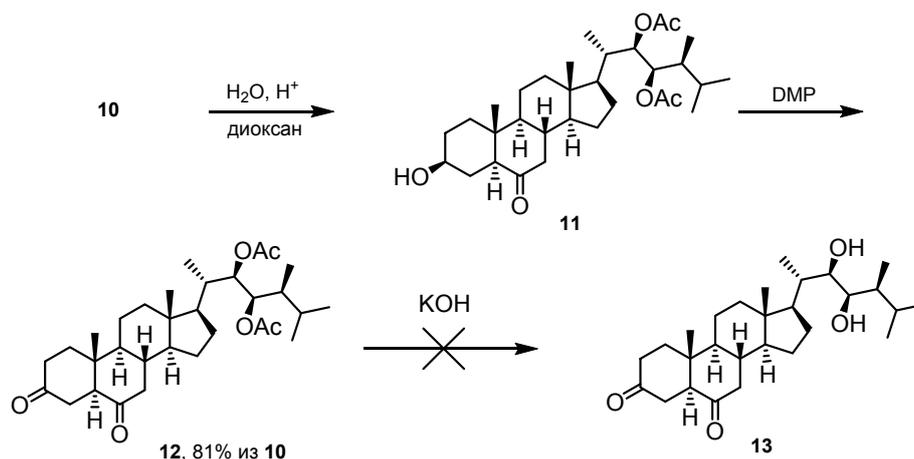


Рис. 3. Попытка синтеза 3-дегидротестостерона **13** через дикетондиацетат **12**
 Fig. 3. Attempted synthesis of 3-dehydrotestosterone **13** via diketodiacetate **12**

построения боковой цепи [5, 6]. Выбор реагента для проведения трансформации **9** в **10** был сделан в пользу более активного (в сравнении с диметилдиоксираном) метил(трифторметил)диоксирана. Последний генерировали *in situ* при обработке 1,1,1-трифторацетона оксоном. Реакция получения диоксирана и последующего окисления метилового эфира **9** протекала в очень мягких условиях (0 °C). Важным условием достижения хорошего выхода целевого продукта **10** была остановка процесса до полного использования соединения **9**, что позволило достичь выхода 67 % в расчете на использованный эфир **9**.

Соединение **10** неоднократно было использовано в качестве ключевого интермедиата для синтеза БС, включая получение брассинолида, кастастерона, теастерона и тифастерина [17], секастерина [18], [26-²H₃]-брассиностероидов [2]. В настоящей работе оно использовано для синтеза биосинтетического предшественника брассинолида – 3-дегидротестостерона **13** [19, 20].

Первоначальный план превращения **10** в **13** включал раскрытие пропанового цикла под действием кислоты, окисление образующегося 3β-спирта **11** в 3,6-дикетондиацетат **12** и омыление последнего (рис. 3). Однако стадия омыления протекала с очень низким выходом с образованием в качестве побочного продукта Δ⁴-3,6-дикетона, который наблюдался даже при проведении реакции в среде аргона. Очевидно, что стероидные 3,6-дикетоны неустойчивы в щелочной среде. Проблема была решена путем использования ацетонидной защиты 22,23-диольной группировки

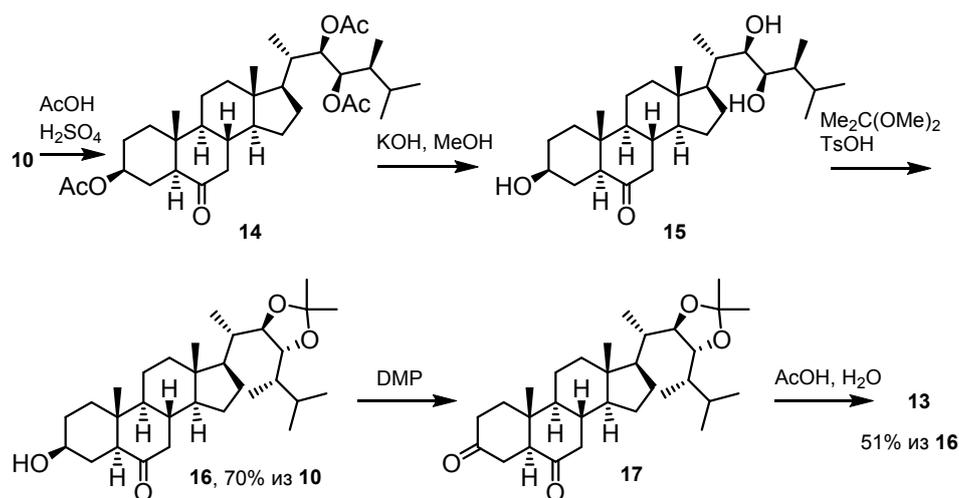


Рис. 4. Синтез 3-дегидроатеастерона **13**
 Fig. 4. Synthesis of 3-dehydroteasterone **13**

триола **15** после омыления триацетата **14** (рис. 4). Окисление 3 β -гидроксильной группы спирта **16** реагентом Десса-Мартина дало соединение **17**, снятие защитной группировки в котором обработкой водной уксусной кислотой привело к целевому 3-дегидроатеастерону **13**.

Таким образом, в результате проведенного исследования разработан одностадийный метод трансформации 3 α ,5-цикло-6 β -метильных эфиров стероидов в соответствующие 3 α ,5-цикло-6-кетоны и осуществлен синтез биосинтетического предшественника брассинолида – 3-дегидроатеастерона.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект X18УКА-010).

Acknowledgement. The work has been performed with the financial support of the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (project no. X18УКА-010).

Список использованных источников

1. Khripach, V. A. Brassinosteroids. A New Class of Plant Hormones / V. A. Khripach, V. N. Zhabinskii, A. de Groot. – San Diego, 1999. – 456 с. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-406360-0.X5000-X>
2. Synthesis of [26-²H₂]brassinosteroids / V. A. Khripach [et al.] // *Steroids*. – 2002. – Vol. 67, No 7. – P. 587–595. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(02\)00004-1](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(02)00004-1)
3. Litvinovskaya, R. P. Synthesis of 28-homobrassinosteroids modified in the 26-position / R. P. Litvinovskaya, M. E. Raiman, V. A. Khripach // *Chem. Nat. Compd.* – 2009. – Vol. 45, No 5. – P. 647–652. <https://doi.org/10.1007/s10600-009-9439-2>
4. Synthesis of deuterium-labeled (24R)-methyl brassinosteroids / V. A. Khripach [et al.] // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 2011. – Vol. 54. – P. 332–336. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1874>
5. Khripach, V. A. Synthesis of (22R,23R,24S)-24-methyl-5 α -cholestane-3 β ,6 α ,22,23-tetraol, a biosynthetic precursor of brassinolide / V. A. Khripach, V. N. Zhabinskii, N. D. Pavlovskii // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 37, No 11. – P. 1570–1574. <https://doi.org/10.1023/A:1013804119279>
6. Hurski, A. A short convergent synthesis of the side chains of brassinolide, cathasterone, and cryptolide / A. Hurski, V. Zhabinskii, V. Khripach // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54, No 6. – P. 584–586. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.094>
7. 3-Oxoteasterone and the epimerization of teasterone – identification in lily anthers and *Distylium racemosum* leaves and its biotransformation into typhasterol / H. Abe [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 1994. – Vol. 58, No 5. – P. 986–989. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.986>
8. Angyal, S. J. Oxidative demethylation with chromium trioxide in acetic acid / S. J. Angyal, K. James // *Carbohydr. Res.* – 1970. – Vol. 12, No 1. – P. 147–149. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)80237-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)80237-2)
9. Catalytic processes of oxidation by hydrogen peroxide in the presence of Br₂ or HBr / A. Amati [et al.] // *Org. Process Res. Dev.* – 1998. – Vol. 2, No 4. – P. 261–269. <https://doi.org/10.1021/op980028j>
10. Suzuki, H. Direct oxidation of methyl ethers to carbonyl compounds with a combination of nitrogen dioxide and water in the presence or absence of ozone / H. Suzuki, T. Takeuchi, T. Mori // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1997. – Vol. 70, No 12. – P. 3111–3115. <https://doi.org/10.1246/bcsj.70.3111>
11. Olah, G. A. Synthetic methods and reactions. 17. Uranium hexafluoride, a convenient new oxidizing agent for organic synthesis / G. A. Olah, J. Welch, T.-L. Ho // *J. Am. Chem. Soc.* – 1976. – Vol. 98, No 21. – P. 6717–6718. <https://doi.org/10.1021/ja00437a059>

12. Manganese terpyridine artificial metalloenzymes for benzylic oxygenation and olefin epoxidation / C. Zhang [et al.] // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70, No 27. – P. 4245–4249. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.008>
13. Olah, G. A. Cerium(IV) ammonium nitrate-catalyzed oxidative cleavage of alkyl and silyl ethers with sodium bromate / G. A. Olah, B. G. Gupta, A. P. Fung // *Synthesis*. – 1980, No 11. – P. 897–898. <https://doi.org/10.1055/s-1980-29258>
14. Gilissen, P. J. Oxidation of secondary methyl ethers to ketones / P. J. Gilissen, D. Blanco-Ania, F. P. J. T. Rutjes // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82, No 13. – P. 6671–6679. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00632>
15. van Heerden, F. R. Direct transformation of steroidal ethers into ketones by dimethyldioxirane / F. R. van Heerden, J. T. Dixon, C. W. Holzapfel // *Tetrahedron Lett.* – 1992. – Vol. 33, N 48. – P. 7399–7402. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60199-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60199-5)
16. Hurski, A. L. A new approach to the side chain formation of 24-alkyl-22-hydroxy steroids: application to the preparation of early brassinolide biosynthetic precursors / A. L. Hurski, V. N. Zhabinskii, V. A. Khripach // *Steroids*. – 2012. – Vol. 77, No 7. – P. 780–790. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.03.010>
17. Aburatani, M. Facile syntheses of brassinosteroids: brassinolide, castasterone, teasterone and typhasterol / M. Aburatani, T. Takeuchi, K. Mori // *Agric. Biol. Chem.* – 1987. – Vol. 51, No 7. – P. 1909–1913. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.51.1909>
18. Synthesis of secasteroles and 24-episecasteroles and their toxicity for MCF-7 cells / V. A. Khripach [et al.] // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2010. – Vol. 36, No 6. – P. 746–754. <https://doi.org/10.1134/S1068162010060117>
19. 3-Dehydroteasterone, a 3,6-diketobrasinosteroid as a possible biosynthetic intermediate of brassinolide from wheat grain / T. Yokota [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 1994. – Vol. 58, No 6. – P. 1183–1185. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.1183>
20. Possible involvement of 3-dehydroteasterone in the conversion of teasterone to typhasterol in cultured cells of *Catharanthus roseus* / H. Suzuki [et al.] // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 1994. – Vol. 58, No 6. – P. 1186–1188. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.1186>

References

1. Khripach V. A., Zhabinskii V. N., de Groot A. *Brassinosteroids. A New Class of Plant Hormones*. San Diego, Academic Press, 1999. 456 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-406360-0.X5000-X>
2. Khripach V. A., Zhabinskii V. N., Konstantinova O. V., Antonchick A. P., Schneider B. Synthesis of [26-²H₃] brassinosteroids. *Steroids*, 2002, vol. 67, no 7, pp. 587–595. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(02\)00004-1](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(02)00004-1)
3. Litvinovskaya R. P., Raiman M. E., Khripach V. A. Synthesis of 28-homobrasinosteroids modified in the 26-position. *Chemistry of Natural Compounds*, 2009, vol. 45, no 5, pp. 647–652. <https://doi.org/10.1007/s10600-009-9439-2>
4. Khripach V. A., Zhabinskii V. N., Gulyakevich O. V., Ermolovich Y. V., Konstantinova O. V. Synthesis of deuterium-labeled (24R)-methyl brassinosteroids. *Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals*, 2011, vol. 54, pp. 332–336. <https://doi.org/10.1002/jlcr.1874>
5. Khripach V. A., Zhabinskii V. N., Pavlovskii N. D. Synthesis of (22R,23R,24S)-24-methyl-5 α -cholestane-3 β ,6 α ,22,23-tetraol, a biosynthetic precursor of brassinolide. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2001, vol. 37, no 11, pp. 1570–1574. <https://doi.org/10.1023/A:1013804119279>
6. Hurski A., Zhabinskii V., Khripach V. A short convergent synthesis of the side chains of brassinolide, cathasterone, and cryptolide. *Tetrahedron Letters*, 2013, vol. 54, no 6, pp. 584–586. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.11.094>
7. Abe H., Honjo C., Kyokawa Y., Asakawa S., Natsume M., Narushima M. 3-Oxoteasterone and the epimerization of teasterone – identification in lily anthers and *Distylium racemosum* leaves and its biotransformation into typhasterol. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1994, vol. 58, no 5, pp. 986–989. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.986>
8. Angyal S. J., James K. Oxidative demethylation with chromium trioxide in acetic acid. *Carbohydrate Research*, 1970, vol. 12, no 1, pp. 147–149. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)80237-2](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)80237-2)
9. Amati A., Dosualdo G., Zhao L., Bravo A., Fontana F., Minisci F., Bjørsvik H.-R. Catalytic processes of oxidation by hydrogen peroxide in the presence of Br₂ or HBr. *Organic Process Research & Development*, 1998, vol. 2, no 4, pp. 261–269. <https://doi.org/10.1021/op980028j>
10. Suzuki H., Takeuchi T., Mori T. Direct oxidation of methyl ethers to carbonyl compounds with a combination of nitrogen dioxide and water in the presence or absence of ozone. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 1997, vol. 70, no 12, pp. 3111–3115. <https://doi.org/10.1246/bcsj.70.3111>
11. Olah G. A., Welch J., Ho T.-L. Synthetic methods and reactions. 17. Uranium hexafluoride, a convenient new oxidizing agent for organic synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 1976, vol. 98, no 21, pp. 6717–6718. <https://doi.org/10.1021/ja00437a059>
12. Zhang C., Srivastava P., Ellis-Guardiola K., Lewis J. C. Manganese terpyridine artificial metalloenzymes for benzylic oxygenation and olefin epoxidation. *Tetrahedron*, 2014, vol. 70, no 27, pp. 4245–4249. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.03.008>
13. Olah G. A., Gupta B. G., Fung A. P. Cerium(IV) ammonium nitrate-catalyzed oxidative cleavage of alkyl and silyl ethers with sodium bromate. *Synthesis*, 1980, no 11, pp. 897–898. <https://doi.org/10.1055/s-1980-29258>
14. Gilissen P. J., Blanco-Ania D., Rutjes F. P. J. T. Oxidation of secondary methyl ethers to ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 82, no 13, pp. 6671–6679. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00632>
15. van Heerden F. R., Dixon J. T., Holzapfel C. W. Direct transformation of steroidal ethers into ketones by dimethyldioxirane. *Tetrahedron Letters*, 1992, vol. 33, no 48, pp. 7399–7402. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)60199-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)60199-5)
16. Hurski A. L., Zhabinskii V. N., Khripach V. A. A new approach to the side chain formation of 24-alkyl-22-hydroxy steroids: application to the preparation of early brassinolide biosynthetic precursors. *Steroids*, 2012, vol. 77, no 7, pp. 780–790. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.03.010>

17. Aburatani M., Takeuchi T., Mori K. Facile syntheses of brassinosteroids: brassinolide, castasterone, teasterone and typhasterol. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1987, vol. 51, no 7, pp. 1909–1913. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.51.1909>

18. Khripach V. A., Zhabinskii V. N., Gulyakevich O. V., Konstantinova O. V., Misharin A. Y., Mekhtiev A. R., Timofeev V. P., Tkachev Y. V. Synthesis of secasterol and 24-episeasterol and their toxicity for MCF-7 cells. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2010, vol. 36, no 6, pp. 746–754. <https://doi.org/10.1134/S1068162010060117>

19. Yokota T., Nakayama M., Wakisaka T., Schmidt J., Adam G. 3-Dehydroteasterone, a 3,6-diketobrasinosteroid as a possible biosynthetic intermediate of brassinolide from wheat grain. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1994, vol. 58, no 6, pp. 1183–1185. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.1183>

20. Suzuki H., Inoue T., Fujioka S., Takatsuto S., Yanagisawa T., Yokota T., Murofushi N., Sakurai A. Possible involvement of 3-dehydroteasterone in the conversion of teasterone to typhasterol in cultured cells of *Catharanthus roseus*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 1994, vol. 58, no 6, pp. 1186–1188. <https://doi.org/10.1271/bbb.58.1186>

Информация об авторах

Гурский Алексей Леонидович – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник, Институт биоорганической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ahurski@iboch.by

Жабинский Владимир Николаевич – член-корреспондент, д-р хим. наук, доцент, гл. науч. сотрудник, Институт биоорганической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: vz@iboch.by

Хрипач Владимир Александрович – академик, д-р хим. наук, профессор, зав. лабораторией, Институт биоорганической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. В. Ф. Купревича, 5/2, 220141, Минск, Республика Беларусь). E-mail: khripach@iboch.by

Information about the authors

Alaksei L. Gurskii – Ph. D. (Chemistry), Leading researcher, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ahurski@iboch.by

Vladimir N. Zhabinskii – Corresponding Member, D. Sc. (Chemistry), Associate Professor, Chief researcher, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: vz@iboch.by

Vladimir A. Khripach – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Laboratory, Institute of Bioorganic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220141, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: khripach@iboch.by