

ЭКОЛОГИЧЕСКИ БЕЗОПАСНЫЙ СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ НА ПЕСТИЦИДНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ СТЕРОИДОВ

ENVIRONMENTALLY FRIENDLY SYNTHESIS AND BIOLOGICAL TESTING FOR PESTICIDAL ACTIVITY OF HETEROCYCLIC ANALOGS OF STEROIDS

А. Н. Пырко^{1,2}

A. N. Pyrko^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт им. А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
Минск, Республика Беларусь
giv@iseu.by

¹Belarusian State University, BSU

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Целью данного исследования является синтез и тестирование на пестицидную активность 2,3-диметокси-16,16-диметил-D-гомо-8-азагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-диона и гидрохлорида 2,3-диметокси-16,16-диметил-D-гомо-8-азагона-1,3,5(10),13-тетраен-12-имино-17а-она, которые могли бы стать основой средств защиты растений. Первое соединение было получено конденсацией 6,7-диметокси-2,3-дигидроизохинолина с 2-ацетил-5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом. Второе – взаимодействием первого с хлористым аммонием. Синтезированные соединения были испытаны на некоторые виды пестицидной активности. Оба синтезированные соединения показали гербицидную активность против *amaranthus retroflexus*, *brassica rapa*, *abutilon theophrasti* и инсектицидную против *toxoptera graminum*. Гидрохлорид 2,3-диметокси-16,16-диметил-D-гомо-8-азагона-1,3,5(10),13-тетраен-12-имино-17а-она проявил инсектицидную активность против *Musca domestica* фунгицидную против *drechslera*.

The aim of the study is the synthesis and testing for pesticidal activities of 2,3-dimethoxy-16,16-dimethyl-D-homo-8-azagona-1,3,5 (10),13-tetraene-12,17a-one and 2,3-dimethoxy-16,16-dimethyl-d-homo-8-azagona-1,3,5(10),13-tetraene-12-imino-17a-one hydrochloride which could become the basis of plant protection products. The first compound was obtained by condensation of 6,7-dimethoxy-2,3-dihydroisoquinoline with 2-acetyl-5.5-dimethylcyclohexane-1,3-dione. The second substance was synthesized by interaction of the first with ammonium chloride. The synthesized compounds were tested for certain types of pesticide activities. Both synthesized compounds showed herbicidal activity against *amaranthus retroflexus*, *brassica rapa*, *abutilon theophrasti* and insecticidal activity against *toxoptera graminum*. Hydrochloride 2,3-dimethoxy-16,16-dimethyl-D-homo-8-azagon-1,3,5(10),13-tetraene-12-imino-17a-one showed insecticidal activity against *musca domestica* and fungicidal activity against *drechslera*.

Ключевые слова: органический синтез, азастероиды, пестициды.

Keywords: organic synthesis, azasteroids, pesticides.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-1-187-190>

Высокая интенсивность работ по химии стероидов обусловлена их огромным физиологическим и терапевтическим значением. Полный синтез природных и родственных им биологически активных соединений является одной из важных задач современной органической и биоорганической химии. С ним тесно связаны проблемы создания новых лекарственных препаратов, химических средств защиты и регуляции роста растений и животных, установления механизма действия природных и синтетических биорегуляторов и т. д.

Синтез модифицированных стероидов представляет важное направление химии стероидов, так как широкое применение стероидных соединений в качестве лекарственных препаратов ставит задачу отделения их фармакологического эффекта от гормонального действия. Одним из модифицирующих факторов, позволяющих повысить избирательность биологического действия стероидов, является введение гетероатома в стероидный скелет [1]. В качестве гетероатома обычно используются азот, кислород, сера, селен и фосфор. Широкое развитие получили работы по синтезу азастероидов [1,2]. Синтезированы азааналоги стероидов, включающие атом азота в любом из семнадцати положений стероидного ядра. В результате замены углеродного атома азотом практически не происходит изменений в структуре стероидного скелета, однако наличие атома азота, обладающего свободной парой электронов, вызывает глубокие изменения биологической активности. Азастероиды обладают широким спектром биологической активности, в частности, противоопухолевой, противовоспалительной, противоязвенной, противомикробной [1,2]. Интенсивные исследования по полному синтезу, химической модификации и изучению

биологической активности 8-азастероидов в 70 -80-ые годы прошлого века проводились в Институте органического синтеза имени Н.Д. Зелинского АН СССР и Институте биоорганической химии НАН Беларуси под руководством академика НАН Беларуси А. А. Ахрема. В частности, было показано, что некоторые производные 8-азастероидов обладают иммунодепрессивной либо иммуномодулирующей активностью [2,3]. Кроме создания новых медицинских препаратов важной задачей практического использования результатов научных исследований в сельском хозяйстве является создание новых химических средств защиты растений, так как с течением времени наблюдается выработка устойчивости вредителей к применяемым препаратам. Данная работа посвящена синтезу и исследованию на различные виды пестицидной активности 8-азааналогов стероидов.

В качестве исходных соединений в синтезе имида **1** использовали 2-ацетил-5,5-диметилциклогексан-1,3-дион (димедон), существующий в дикетоненольной форме **2** и 2-(3,4-диметоксифенил)этиламин (вератрилметиламин) **3**. Взаимодействием последнего с муравьиной кислотой получали соответствующий формамид, циклизацию которого в 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин **4** осуществляли по методике описанной в работе [4]. По разработанной нами ранее [5] методике ацилированием димедона **2** уксусной кислотой в полифосфорной кислоте получали дикетоненол **5**. Синтез тетрацикла **7** осуществляли по АВ → ABD → ABCD-схеме построения тетрациклического стероидного скелета [6] взаимодействием дикетоненола (**5**, D-фрагмент) с дигидроизохинолином (**4**, АВ-фрагмент) без выделения промежуточного трицикла (**6**, ABD-фрагмент) (Рис. 1). Синтез иминогидрохлорида **1** описан в работе [7]. Нами разработан более эффективный способ его синтеза из дикетона **7** реакцией последнего с хлористым аммонием. Данный способ является энергосберегающим, так как осуществляется без нагревания, и позволяет получать продукт в больших количествах.

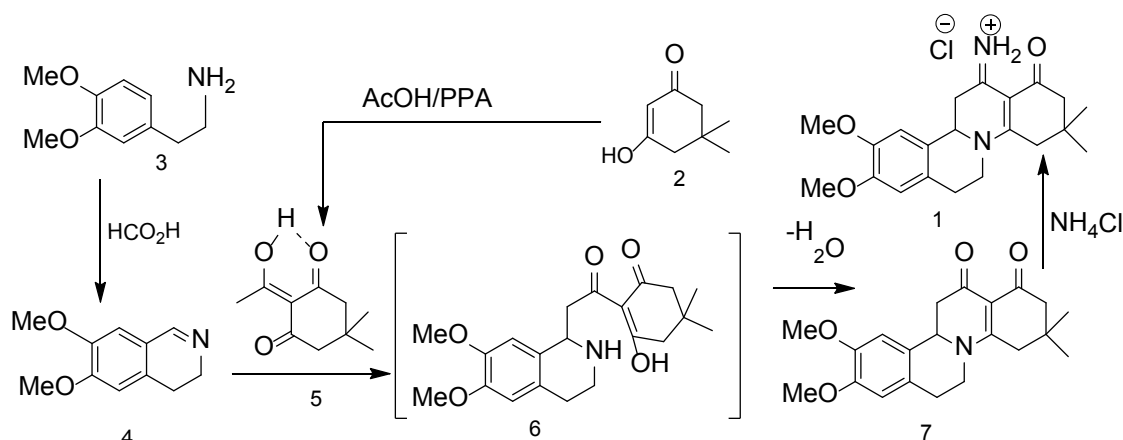


Рисунок 1 – Схема синтеза 8-азастероидов **1** и **7**

Методики синтеза 8-азастероидов **1** и **7**

2,3-диметокси-16,16-диметил-D-гомо-8-азагона-1,3,5(10),13-тетраен-12,17а-дион (7). Смесь 382 мг (2 ммоль) 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолина **4** и 364 мг (2 ммоль) 2-ацетил-5,5-диметилциклогексан-1,3-диона **5** в 10 мл этилового спирта нагревают при кипячении в течение 3 часа. Выпавшие после охлаждения реакционной смеси кристаллы отфильтровывали и кристаллизовали из этилового спирта. Получили 494 мг (70%) продукта, т.пл. 271 – 274 °С. ИК спектр (KBr), см⁻¹: 1535, 1580, 1615, 1625, 1670. УФ спектр в этаноле, нм (ε): 265 (13500), 303 (18500). Спектр ПМР в CF₃COOH, σ, м.д.: 1,26 с (3H, 16-CH₃), 1,29 с (3H, 16-CH₃), 2,76 с (2H, 15-CH₂), 2,82 м (2H, 11-CH₂), 2,86 т (2H, J 7 Гц, 6-CH₂), 2,97 с (2H, 17-CH₂), 3,83 с (3H, OMe), 3,86 с (3H, OMe), 3,90 т (2H, J 7 Гц, 7-CH₂), 4,82 кв (1H, протон X системы ABX, J_{AX} 12, J_{BX} 6 Гц, 9-CH), 6,56 с (1H_{ароматич.}), 6,60 с (1H_{ароматич.}). Масс-спектр (m/z) 355 [M]⁺, 340 [M - CH₃]⁺. Найдено%: С 70,91; Н 7,02; N 4,0. C₂₁H₂₅O₄N. Вычислено%: С 70,96; Н 7,09; N 3,94.

гидрохлорид 2,3-диметокси-16,16-диметил-D-гомо-8-азагона-1,3,5(10),13-тетраен-12-имино-17а-она (**1**). Смесь 3,55 г (10 ммоль) дикетостероида **7**, 24 мл этилового спирта, 0,6 мл 25%-ного водного раствора аммиака, 1,07 г (20 ммоль) хлористого аммония перемешивали при комнатной температуре в течение суток до полного растворения осадка. Смесь выдерживали при комнатной температуре двое суток. Выпавший осадок отфильтровывали, промыли водно-спиртовым раствором (1:1, 10 мл). Сушили в вакууме (8 мм Hg) над фосфорным ангидридом при комнатной температуре (20°C). Получили 2,50 г (64%) имидагидрохлорида **1**. Т.пл. 152 – 154°C (разл.). ИК спектр (KBr), см⁻¹: 1595, 1650, 3260. УФ спектр в этаноле, нм (ε): 268 (1550), 317 (12500). Масс-спектр (m/z) 354 [M - HCl]⁺, 339 [M - HCl - CH₃]⁺. Найдено%: С 64,41; Н 7,00; N 6,98; Cl 9,02. C₂₁H₂₇ClO₃N₂. Вычислено%: С 64,52; Н 6,96; Cl 9,07; N 7,17.

Структура соединений подтверждена спектральными данными и элементным анализом. В ИК спектрах поглощения соединений **1,7** имеются полосы енаминодикетонной (1535, 1580, 1615, 1625, 1670 см⁻¹) ениминокетонной (1595, 1650, 3260 см⁻¹) группировки соответственно. В их УФ спектрах поглощения имеются две полосы переноса заряда (265,303 и 268,317 нм) соответствующие ππ* переходам этих же фрагментов молекул. В спектре ПМР соединения **7** имеются два сигнала метильных протонов (1,26 и 1,29 м.д.), протонов метоксигрупп (3,83 и 3,86 м.д.). Квартет сигнала бензильного C⁹H протона (4,82 м.д.) представляет X-часть спектра ABX системы

протонов ^9C и соседней метиленовой группы $^{11}\text{H}_2$. Величина одной из констант спин-спинового взаимодействия бензильного протона с метиленовыми протонами больше семи герц (12 Гц), что свидетельствует о его аксиальной ориентации. Сигналы двух ароматических протонов проявляются в виде двух синглетов (6,56 и 6,60 м.д.). В масс-спектре соединения **7** имеется пик молекулярного иона $[\text{M}]^+$ (355 m/z) и иона соответствующего отрыву метильной группы $[\text{M} - \text{CH}_3]^+$ (340 m/z). В масс-спектре имина **1** присутствует пик (354 m/z), соответствующий отрыву молекулы хлористого водорода $[\text{M} - \text{HCl}]^+$ и пик (339 m/z), соответствующий отрыву хлористого водорода и метильной группы $[\text{M} - \text{HCl} - \text{CH}_3]^+$.

Биологические испытания. Пестицидные испытания включали определение инсектицидной, фунгицидной и гербицидной активности. Испытание грибов на растениях проводилось путем распыления веществ на растения и включали следующие патогенные грибки: *drechslera*, *erysiphe*, *puccinia*, *peronospora*. Эффективность действия соединения определялась в сравнении с необработанными растениями. Данные результатов фунгицидной активности приведены в таблице 3.

Насекомые-вредители основной фактор потери урожая сельскохозяйственных культур. Инсектицидная активность соединений **1,7** была исследована против следующих насекомых: *toxoptera graminum*, *musca domestica*, *meloidogyne incognita*, *heliothis virescens*, *diabrotica undecimpunctata howardi*, *caenorhabditis elegans*. Данные результатов инсектицидной активности 8-азастероида **1** и **7** представлены в таблице 2.

Гербицидная активность соединений проводилась против следующих растений: *amaranthus retroflexus*, *brassica rapa*, *abutilon theophrasti*, *alopecurus myosuroides*, *avena fatua*, *echinochloa crus galli*. Результаты показаны в таблице 1 и выражены в процентах гибели по отношению в необработанным растениям.

Таблица 1. Данные результатов исследования гербицидной активности синтезированных соединений

Растение	Доза, ppm	Соединение, биологический эффект, %	
		1	7
<i>Amaranthus retroflexus</i> (амарант колосистый)	100	30	80
<i>Brassica rapa</i> (Брассика рапа)	100	10	10
<i>Abutilon theophrasti</i> (Канатник Теофраста)	100	30	10
<i>Alopecurus myosuroides</i> (Лисохвост мышехвостниковидный)	100	0	0
<i>Avena fatua</i> (Овёс пустой, или овсюг)	100	0	0
<i>Echinochloa crus galli</i> (Ежовник обыкновенный или просо куриное)	100	0	0

Таблица 2. Данные результатов исследования инсектицидной активности синтезированных соединений

Организм, стадия метаморфоза	растение	количество дней	доза	единица измерения	Соединение, биологический эффект	
					1	7
<i>Toxoptera graminum</i> , mixed (Токсоптера злаковая)	sorghum	6	0.1	ppm	3	3
<i>Musca domestica</i> , pupae (Комнатная муха)	-	6	1.0	ug/well	3	1
<i>Meloidogyne incognita</i> , J2 (Вид червей)	-	5	5.0	ppm	1	1
<i>Heliothis virescens</i> , egg (табачный почковый червь или хлоридея виресцены)	-	8	0.6	ug/well	1	1
		6			1	1
<i>Diabrotica undecimpunctata howardi</i> , egg (Южный кукурузный или пятнистый огуречный жук)	cucumber	6	0.3	ppm	1	1
<i>Caenorhabditis elegans</i> , mixed (фитонематоды)	E.coli	7	5.0		1	1

Примечание: 1 – процент гибели насекомых спустя указанное количество дней после обработки в пределах 0–29 %, 3 – процент гибели насекомых в пределах 30–69 %, 5 – процент гибели насекомых в пределах 70–100 %.

Таблица 3. Данные результатов испытаний фунгицидной активности 8-азастероидов **1** и **7**

compound	dose, ppm	Название грибка и результаты испытания			
		<i>Drechslera</i> (Сетчатая пятнистость)	<i>Erysiphe</i> (мучнистая роса)	<i>Puccinia</i> (ржавчинный гриб)	<i>Peronospora</i> (грибки перноспоры)
1	100.00	100	0	0	0
7	100.00	0	0	0	0

Примечание: 100 – Продукт активен. В этом случае ингибируется более чем на 80% развитие грибка. 50 – Продукт умеренно активен. В этом случае ингибирование развития грибка находится в пределах 50% - 80%. 0 – Соединение не активно. В этом случае ингибируется менее чем на 50% развитие грибка

Заключение

1. Экологически безопасным методом, соответствующим принципам “зелёной химии”, синтезированы два 8-азациклических аналога стероидов.
2. Структура полученных соединений подтверждена данными ИК, УФ, ^1H ЯМР спектров и элементного анализа.
3. Синтезированные 8-азастероиды были испытаны на некоторые виды пестицидной активности. Оба соединения показали гербицидную активность против *amaranthus retroflexus*, *brassica rapa*, *abutilon theophrasti* и инсектицидную против *toxoptera graminum*. Гидрохлорид 2,3-диметокси-16,16-диметил-D-гомо-8-азагона-1,3,5(10),13-тетраен-12-имино-17а-она проявил инсектицидную активность против *Musca domestica* фунгицидную против *drechslera*.
4. Таким образом проведённые исследования позволяют считать перспективным поиск в ряду 8-азастероидов веществ с гербицидной, инсектицидной и фунгицидной активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iqbal, I. A. A review on synthesis and biological activities of D-ring modified pregnenolone / A. Iqbal, T. Siddiqui // *Steroids*. - 2021. - Vol. 170. No.6. P. 108-127.
2. Rao, H. S. P. Review on the Synthesis of 8-Azasteroids / H. S. P. Rao, S. P. Senthilkumar // *Current Organic Chem.* - 2004. - Vol. 8, No. 15- P. 1521-1528.
3. Akhrem, A.A. Specific Fluorescence Properties and Picosecond Transient Absorption of 8-Azasteroids / A.A. Akhrem, N. A. Borisevich, O. V. Gulyakevich, A. L. Mikhal'chuk, T. F. Raichyonok, S. A. Tikhomirov, and G. B. Tolstorozhev // *Journal of Fluorescence*, 1999. -Vol. 9, No. 4, P. 357 – 361.
4. Ахрем, А.А. Синтез и некоторые свойства бензо[а]циклоалкано[ф]хинолизинов / А.А. Ахрем, А.М. Мойсеев, В.А. Криворучко, Ф.А. Лахвич, А.Н. Поселёнов // *Изв. АН СССР. Сер.хим.* - 1972. - № 9. - С.2078 – 2083.
5. Пырко, А.Н. Способ получения циклических β -трикетонов / А.Н. Пырко // *ЖОрХ.* - 1991. - Т. 27, № 10. - С. 2237 – 2238.
6. Ахрем А.А., Титов Ю.А. Полный синтез стероидов. М.: Наука, 1967. - 306 с.
7. Гулякевич, О.В. Енаминодикетоны. Аннелирование циклических оснований Шиффа 2-(1-аминоэтилиден)-1,3-циклогександионами / О.В. Гулякевич, А.Л. Михальчук, В.А. Хрипач // *ЖОрХ.* - 1991. - Т. 27, № 1. - С. 213–214.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТОВ ПЕРЕХОДА ТЕХНОГЕННЫХ РАДИОНУКЛИДОВ В БИОТУ БАРЕНЦЕВА МОРЯ

EVALUATION OF TRANSFER COEFFICIENTS OF TECHNOGENIC RADIONUCLIDES TO BIOTA OF THE BARENTS SEA

Н. А. Росновская¹, А. И. Крышев¹

N. A. Rosnovskaya¹, A. I. Kryshev¹

¹Научно-производственное объединение «Тайфун», г. Обнинск, Российская Федерация

¹Research and Production Association “Typhoon”, Obninsk, Russian Federation

Проанализирована база данных о содержании техногенных радионуклидов в компонентах экосистемы Баренцева моря в 1992 – 2020 гг. и рассчитаны коэффициенты перехода ^{137}Cs , ^{90}Sr , $^{239,240}\text{Pu}$ из воды и донных отложений в референтные организмы. Коэффициенты перехода ^{137}Cs , $^{239,240}\text{Pu}$, ^{90}Sr в рыбу составили 93, 262, 12 л/кг соответственно; в моллюсках: 51, 1180, 21 л/кг; в морских растениях: 69, 732, 19 л/кг; в морских млекопитающих (тюленях): 63, 222, 14 л/кг. Коэффициент распределения ^{137}Cs между водой и донными отложениями составил 426 л/кг; по $^{239,240}\text{Pu}$ 189600 л/кг; по ^{90}Sr 443 л/кг. Коэффициенты перехода техногенных радионуклидов из воды в рыбу Баренцева моря не имеют выраженного тренда, что указывает на установление равновесия в распределении радиоактивности между компонентами Арктической морской экосистемы.

The database on the content of technogenic radionuclides in the components of the Barents Sea ecosystem in 1992-2020 was analyzed and calculated the transfer coefficients of ^{137}Cs , ^{90}Sr , $^{239,240}\text{Pu}$ from water and bottom sediments to reference organisms. The transition coefficients of ^{137}Cs , $^{239,240}\text{Pu}$, ^{90}Sr in fish were 93, 262, 12 l/kg, respectively; in shellfish: 51, 1180, 21 l/kg; in marine plants: 69, 732, 19 l/kg; in marine mammals (seals): 63, 222, 14 l/kg. The distribution coefficient of ^{137}Cs between water and bottom sediments was 426 l/kg; by $^{239,240}\text{Pu}$ 189600 l/kg; ^{90}Sr 443 l/kg. The transfer coefficients of technogenic radionuclides from water to fish in the Barents Sea do not have a pronounced trend, which indicates the establishment of an equilibrium in the distribution of radioactivity between the components of the Arctic marine ecosystem.