

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии - обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук
(УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Саяхов Расуль Рустэмович

**СИНТЕЗ СЛОЖНОЭФИРНЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНО
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ АЦИКЛИЧЕСКИХ
КОНЬЮГАТОВ БЕТУЛИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ**

04.06.01 – Химические науки

02.00.03 Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

Уфа – 2022

Работа выполнена в Уфимском Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Научный руководитель:

Ишмуратов Гумер Юсупович

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Рецензенты

Тухватшин Вадим Салаватович

кандидат химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный университет»

Егоров Виктор Анатольевич

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Полифункциональные азот- и кислородсодержащие конъюгаты обладают широким спектром биологической активности, которая, в свою очередь, обусловлена наличием в их составе сложноэфирных функций. Так, имеются данные о положительном влиянии сложноэфирных фрагментов в молекулах природных соединений на проявление противовирусной, противовоспалительной, анальгетической и антимикробной активности. Благодаря этому соединения конъюгатного типа находят все более широкое применение в медицине при изучении механизмов действия и создании кардио- и психотропных средств, разработке антимикробных, противопаразитных, противоопухолевых препаратов и т.д. Поэтому разработка методов получения такого рода веществ, содержащих те или иные функциональные группы, необходима для развития химической науки, современной фармакологии и передовой техники. В этом плане теоретический и практический интерес представляют производные тритерпеноидов (бетулина, аллобетулина, бетулиновой кислоты) ввиду их высокой реакционной способности и широкого применения в медицинской практике в качестве противовоспалительных, противоопухолевых, противовирусных и других средств.

Научно-квалификационная работа выполнена в лаборатории биорегуляторов насекомых УфИХ УФИЦ РАН в соответствии с планом научно-исследовательских работ УфИХ УФИЦ РАН по теме гос. задания «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов, и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (Рег. № АААА-А17-117011910023-2) и при финансовой поддержке гранта РФФИ «Аспиранты» (№ 20-33-90200) «Синтез фармацевтически перспективных конъюгатов, в том числе макрогетероциклических, с эфирными, гидразидными, амидными, оксимными фрагментами из природного тритерпеноида бетулина». Физико-химические анализы выполнены на

оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание научно-квалификационной работы соответствуют паспорту специальности 02.00.03 – «Органическая химия» ВАК РФ: п. 1 (выделение и очистка новых соединений), п. 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул), п. 7 (выявление закономерностей типа «структура-свойство»).

Степень разработанности темы.

Взаимодействие бетулина с производными дикарбоновых кислот ограничено лишь несколькими примерами, в основном направленными на получение 3,28-*O*-диэфиров, димерные продукты бетулиновой кислоты также изучены слабо, а сведений о синтезе тритерпеновых конъюгатов с остатками биологически активных монотерпеновых (гераниевой и цитронелловой), 10-ундеценовой и 9-оксо-2*E*-деценовой кислот вовсе отсутствуют.

Мы предположили, что сочетание в одной молекуле фрагментов производных бетулина с остатками вышеописанных биологически активных кислот может усилить имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности.

Цель научно-квалификационной работы:

Синтез сложноэфирных потенциально фармакологических активных ациклических конъюгатов бетулина и его производных

были поставлены **задачи:**

1. Разработка синтезов субстратов: бетулоновой и бетулиновой кислот, аллобетулина.
2. Синтез [1+1]-конъюгатов бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты сгераневой, цитронелловой, 9-оксо-2*E*-деценовой, 10-ундеценовой и (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовой (ибупрофен) кислотами.
3. Синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами

Научная новизна.

Разработаны новые варианты синтеза субстратов: бетулоновой и бетулиновой кислот, аллобетулина.

Впервые синтезированы [1+1]-конъюгаты бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты с биологически активными непредельными (гераниевой, цитронелловой, 9-оксо-2*E*-деценовой, 10-ундеценовой и (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовой) кислотами.

Разработаны синтезы α,ω -дикетодиэфиров – [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и их производными.

Теоретическая значимость. Изучено поведение бетулина по отношению к различным кислотам Льюиса (NiCl_2 , AlCl_3 , Cu_2Cl_2 , FeCl_3 , BiCl_3 , ZnCl_2 и TiCl_4 в среде кипящего CHCl_3), так же изучено взаимодействие тритерпеноидов (бетулина, бетулоновой кислоты, бетулиновой кислоты, аллобетулина) с непредельными биологически активными кислотами, α,ω -диолами и их производными.

Практическая значимость. Разработан эффективный метод получения 3-изопропил-А-нео-5 β -метил-25-*нор*-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-9(10)-ена под действием TiCl_4 в среде кипящего CHCl_3 . Впервые синтезированы [1+1]-конъюгаты бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты с биологически активными гераниевой, цитронелловой, 9-оксо-2*E*-деценовой и 10-ундеценовой кислотами и ибупрофеном.

Разработаны синтезы α,ω -дикетодиэфиров – [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и их производными..

Методология и методы исследования. Научную основу методологии составляет системный подход, основанный на сложноэфирной конденсации тритерпеновых субстратов с остатками биологически активных непредельных кислот в качестве новых реагентов.

Интерпретацию полученных результатов проводили с привлечением современных методов физико-химического анализа: ИК-спектроскопии,

спектрометрии ЯМР ^1H и ^{13}C , хроматомасс-спектрометрии, ГЖХ, ВЭЖХ, тонкослойной хроматографии и др.

Положения, выносимые на защиту.

Разработка эффективного метода получения новых [1+1]- и [2+1]-конъюгатов бетулина и его производных с представителями монотерпеновых и других биологически активных непредельных кислот. Исследование особенностей взаимодействия ряда кислот Льюиса различной силы с бетулином с получением различных изомерных ангидропроизводных.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации; проведении синтетических экспериментов, разработке методик синтеза новых соединений, подготовке полученных соединений к физико-химическим методам анализа и интерпретации полученных результатов; формулировке основных научных выводов; представлении результатов работы на конференциях; подготовке материалов к публикации в научных журналах. Все данные и результаты, представленные в научно-квалификационной работе, принадлежат автору и получены им лично.

Степень достоверности. Достоверность представленных результатов обеспечена высоким методическим уровнем проведения работы и основана на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с применением современного испытательного и аналитического оборудования, и статистической обработке полученных результатов.

Апробация работы. Международной научной конференции «Современные проблемы медицины и естественных наук» (Йошкор-Ола, 2019), XIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2019), VII Международной молодежной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы современного материаловедения» (Уфа, 2020), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции, «Вершины науки - покорять молодым!

Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021).

Публикации. По материалам научно-квалификационной работы опубликовано 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 из которых входят в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, тезисы 5 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Структура и объем научно-квалификационной работы. Научно-квалификационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Методы функционализации тритерпеноидов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (110 наименований). Объем работы составляет 94 страниц машинописного текста. Работа содержит 46 схем, 8 рисунков и 1 таблицы.

Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н., проф. Ишмуратову Г.Ю., д.х.н., в.н.с. доц. Яковлевой М.П. и к.х.н., с.н.с. Выдриной В.А. за формирование исследовательского взгляда на мир и неоценимые консультации, оказанные при выполнении работы.

1. Основное содержание работы

Во введении обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи работы, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования.

В литературном обзоре (глава 1) обобщены имеющиеся экспериментальные и теоретические данные о функционализации ряда тритерпеноидов (бетулин, аллобетулин, бетулиновая кислота) и о их биологической активности.

В главе 2 (обсуждение результатов) представлены результаты каталитического превращения под действием кислот Льюиса различной силы бетулина в аллобетулин, 19 β ,28-эпокси-А-нео-18 α -олеан-3(5)-ен в 19 β ,28-

эпокси-А-нео-5 β -метил-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ен, синтез [1+1]-и [2+1]-конъюгатов бетулина и его производных с биологически активными непредельными кислотами, а также α,ω -дикетодиэфиров из бетулоновой кислоты с α,ω -диолами.

В третьей главе приведены методики каталитических превращений бетулина в аллобетулин, 19 β ,28-эпокси-А-нео-18 α -олеан-3(5)-ен в 19 β ,28-эпокси-А-нео-5 β -метил-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ен, получения [1+1]- и [2+1]-конъюгатов бетулина и его производных с биологически активными непредельными

кислотами, а также α,ω -дикетодиэфиров из бетулоновой кислоты с α,ω -диолами. Приведены физико-химические характеристики полученных соединений.

1.1. Получение бетулоновой и бетулиновой кислот

Тритерпеновые соединения лупанового ряда являются распространенными вторичными метаболитами множества растительных продуктов. Многие нативные лупаны, а также их синтетические производные, обладают разнообразной биологической активностью и представляют интерес для получения на их основе фармакологически ценных веществ. Бетулоновая кислота **3** проявляет ряд полезных свойств: противовирусные, противоопухолевые, антимикробные, гепатопротекторные, иммуностимулирующие и др., бетулиновая кислота **4** проявила ряд положительных свойств в медико-биологических тестах, особенно в экспериментах по исследованию цитотоксичности против онкотрансформированных клеток.

Нами предложен новый способ синтеза бетулоновой (**3**) и бетулиновой (**4**) кислот из бетулина (**1**). Первая из них получена двухстадийным окислением спирта (**1**) известным методом по Сверну и затем окислительной системой NaClO₂, H₂O₂ и NaH₂PO₄•H₂O в смеси t-BuOH-H₂O. Вторая – восстановлением полученной бетулоновой кислоты (**3**) ДИБАГ в CH₂Cl₂ при

0°C. В результате получена бетулоновая кислота (3) с выходом 86%, а бетулиновая (4) – 92% в виде единственного β-эпимера, о чем свидетельствуют сигналы в спектре ЯМР ^{13}C в области 79.0 м.д. и в спектре ПМР 3.22 м.д.

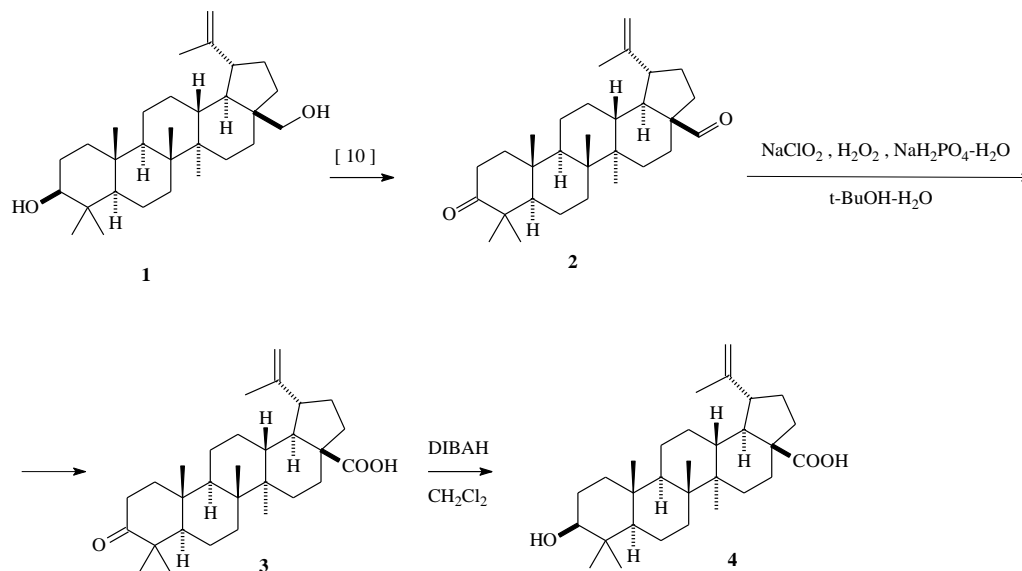


Схема 1

1.2. Получение аллобетулина

Известно, что бетулин (1) под действием кислых катализаторов вступает в перегруппировку Вагнера-Меервейна, превращаясь по кольцу E в аллобетулин (5), а по кольцу A (после дегидратации) в зависимости от силы катализатора и условий реакции – в 19β,28-эпокси-A-нео-18α-олеан-3(5)-ен (6), который может дальше изомеризоваться в 19β,28-эпокси-A-нео-5β-метил-25-нор-18α-олеан-9(10)-ен (7).

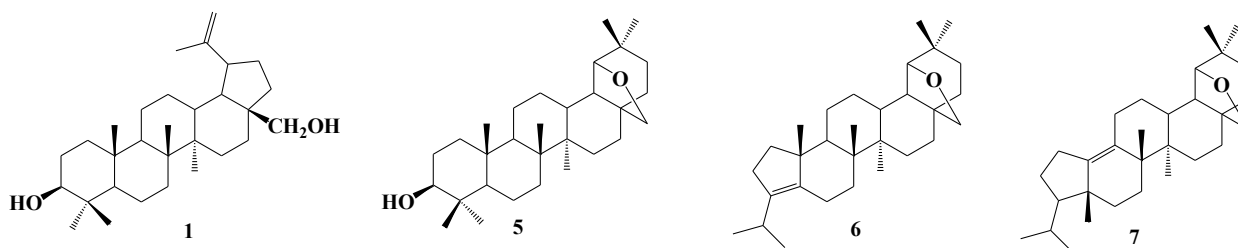


Рисунок 1. Бетулин, аллобетулин и ангидропроизводные

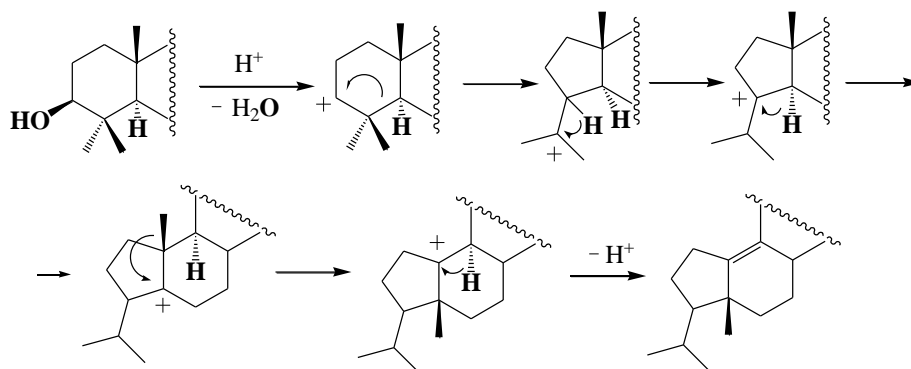


Рисунок 2. Перегруппировка Вагнера-Меервейна

Для получения аллобетулина **5** как субстрата для дальнейших синтезов нами была проведена реакция изомеризации бетулина **1** в присутствии 10% моль FeCl_3 в хлороформе в течении 3-х часов при комнатной температуре. В дальнейшем, для уменьшения времени реакции было решено прокипятить реакционную смесь, однако по прошествии 40 минут было обнаружено образование продуктов дальнейшей перегруппировки аллобетулина – соединения **6** и **7**. Данное явление подтолкнуло нас на дальнейшее изучение этих превращений. Нами было решено провести реакции с другими катализаторами. Чтобы исключить влияние анионов солей-кислот Льюиса нами для исследования были выбраны безводные хлориды титана (IV), висмута (III), алюминия (III), железа (III), никеля (II), цинка (II) и меди (I).

Под действием кислот Льюиса промежуточных по силе NiCl_2 (опыт 1) и AlCl_3 (опыт 2) и слабой (мягкой) Cu_2Cl_2 (опыт 3) реакция протекала только по кольцу E и в качестве единственного продукта образовывался аллобетулин (**5**) с выходом 46-60%. По-видимому, силы этих кислот не хватает, чтобы при температуре кипения хлороформа провести дегидратацию в кольце A, предшествующей перегруппировке Вагнера-Меервейна. Об образовании аллобетулина (**5**) судили по появлению сигналов в спектре ЯМР ^{13}C при $\delta 78.9$ (C-28) и 87.9 (C-19) м.д. и исчезновению сигналов изопропилиденовой группы бетулина (**1**). В спектре ЯМР ^1H протон H-19 производного (**5**) проявлялся в виде синглета при $\delta 3.53$ м.д.

В случае использования в качестве кислотной компоненты сильной (жесткой) кислоты Льюиса FeCl_3 (опыт 4) и промежуточных по силе кислот

BiCl_3 (опыт 5) и ZnCl_2 (опыт 6) перегруппировка Вагнера-Меервейна протекала по обоим кольцам с образованием смеси ангидропроизводных **6** и **7** в соотношении 1:4 (в случае использования FeCl_3) и 1:2 (в случае использования ZnCl_2 и BiCl_3) (таблица 1). Характерные сигналы протонов H-4 в спектре ЯМР ^1H олефина **6** обнаруживались в виде септета при δ 2.60 м.д., в спектре ЯМР ^{13}C сигналы кратной связи – при 136.1 м.д. (C-3) и 139.8 м.д. (C-5). Об образовании двойной связи в кольце В производного **7** свидетельствовали появившиеся сигналы двойной связи при 141.8 м.д. (C-9) и 131.2 (C-10). Содержание изомеров **6** и **7** в реакционной смеси было установлено по соотношению сигналов их кратных связей.

В дальнейшем смеси соединений **6** и **7** кипятили 3 ч в конц. HCOOH с получением единственного изомера **7**.

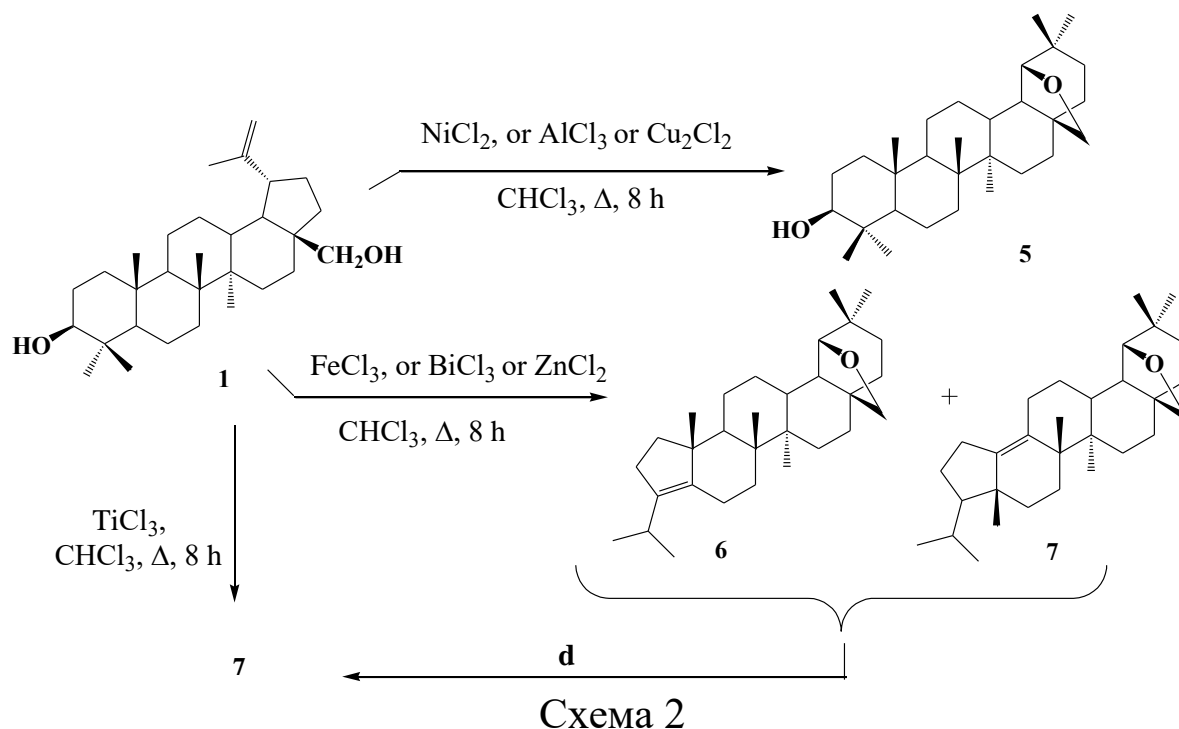


Таблица 1. Сравнение продуктов реакции в зависимости от кислоты Льюиса

№ опыта	Катализатор	Время, ч	Производное из схемы 1	Соотношение изомеров	Выход, %
1	NiCl_2	8	5	-	60
2	AlCl_3	8	5	-	58
3	Cu_2Cl_2	8	5	-	46
4	FeCl_3	8	6 и 7	1:4	84
5	BiCl_3	8	6 и 7	1:2	86
6	ZnCl_2	8	6 и 7	1:2	86
7	TiCl_4	8	7	-	95

Наилучший результат был получен при использовании наиболее сильной (жесткой) кислоты Льюиса $TiCl_4$ (опыт 7), что позволило получить единственный продукт перегруппировок Вагнера-Меервейна бетулина (**1**) – 3-изопропил-А-нео-5 β -метил-25-нор-19 β ,28-эпокси-А-нео-18 α -олеан-3(5)-ен (**7**) с выходом 95%.

1.3. Синтез конъюгатов тритерпеноидов с биологически активными непредельными кислотами, в том числе и терпеновыми

Далее в нашей работе представлен синтез сложных эфиров бетулина, аллобетулина и бетулиновой с непредельными биологически активными кислотами (ибупрофеном, гераниевой, цитронелловой, 9-оксо-2Е-деценовой и 10-ундеценовой кислотами). Выбор этих кислот был не случаен.

Гераниевая (3,7-диметил-окта-2,6-диеновая) кислота (**8**) характеризуется антибактериальной и противогрибковой, а также цитотоксической активностью против раковых клеток поджелудочной железы, толстой кишки, печени, кожи и лейкемии. Цитронелловая кислота (**9**) показала противогрибковую активность и высокую эффективность в борьбе с кишечными паразитами. 9-Оксо-2Е-деценовая кислота **10**, являясь многофункциональным феромоном медоносных пчел, проявляет широкий спектр фармакологических свойств: антибактериальные, антидотные, противовоспалительные, ускорителя заживления лоскутных ран и термических ожогов, иммуномодулятора (на теплокровных животных) и противоварроатозное, антибактериальное и противогрибковое действие (на медоносных пчелах). 10-Ундеценовая кислота (**11**) обладает фунгистатическим и фунгицидным действием против грибов родов *Candida spp.*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*, *Scopulariopsis spp.* Ибупрофен – (RS)-2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота (**12**) – признанное лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий болеутоляющим и жаропонижающим действием. Его применяют при головной боли, мигрени, зубной боли, болезненных

менструациях, невралгии, боли в спине, мышечной боли, ревматической боли и боли в суставах; а также при лихорадочном состоянии при гриппе и простудных заболеваниях.

Мы предположили, что сочетание в одной молекуле фрагментов непредельных кислот с остатками бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты может усилить имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности, а также уменьшить побочные эффекты применения этих соединений, в первую очередь ибупрофена.

Гераниевая (8), цитронелловая (9), 9-оксо-2Е-деценовая (10), ундеценовая (11) кислоты и ибупрофен (12) действием тионилхлорида переведены в соответствующие хлорангидриды (8a-12a).

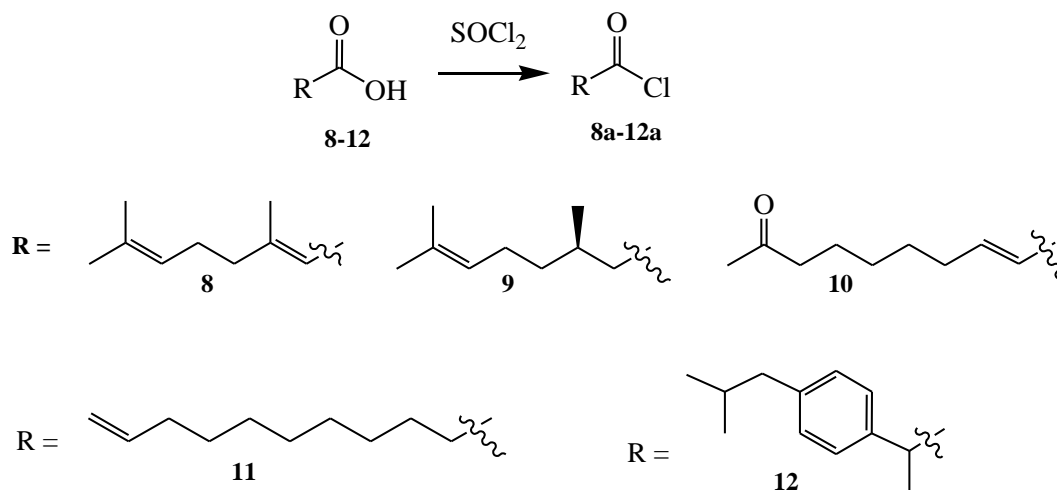


Схема 3

1.3.1. Конъюгаты бетулина с природными непредельными кислотами

Реакция бетулина **1** с двукратным избытком хлорангидридов гераниевой (**8a**) и цитронелловой (**9a**) и 9-оксо-2Е-деценовой (**10a**) кислот в пиridине протекала только по первичной гидроксильной группе, приводя к моноэфирам (**13-15**) с выходами 25% и 41% и 21%, соответственно.

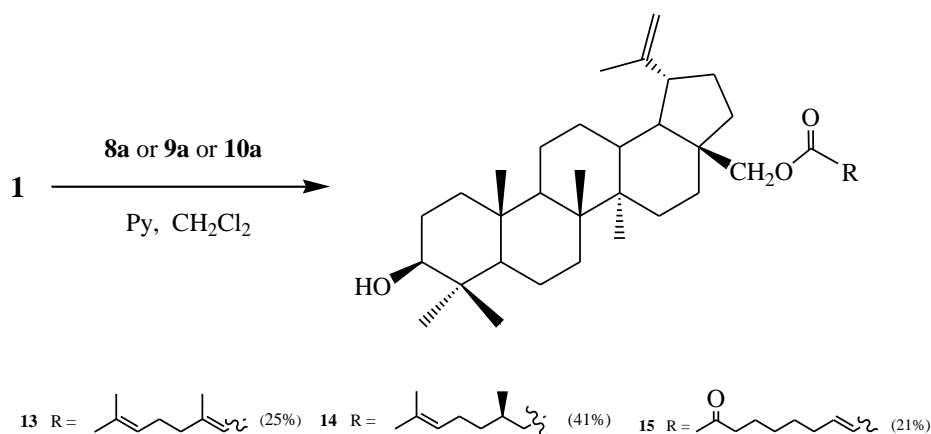


Схема 4

Добавление катализатора ((DMAP, 10% моль) в реакционную смесь приводило к смеси моно- (**13-15**) и дизамещенных (**16-18**) производных, разделенных хроматографически. Увеличение соотношения катализатора до 20% моль и увеличение соотношения хлорангидридов кислот (**8a-10a**) до 3 экв, не приводило к изменениям в соотношении ди- и моно- продуктов.

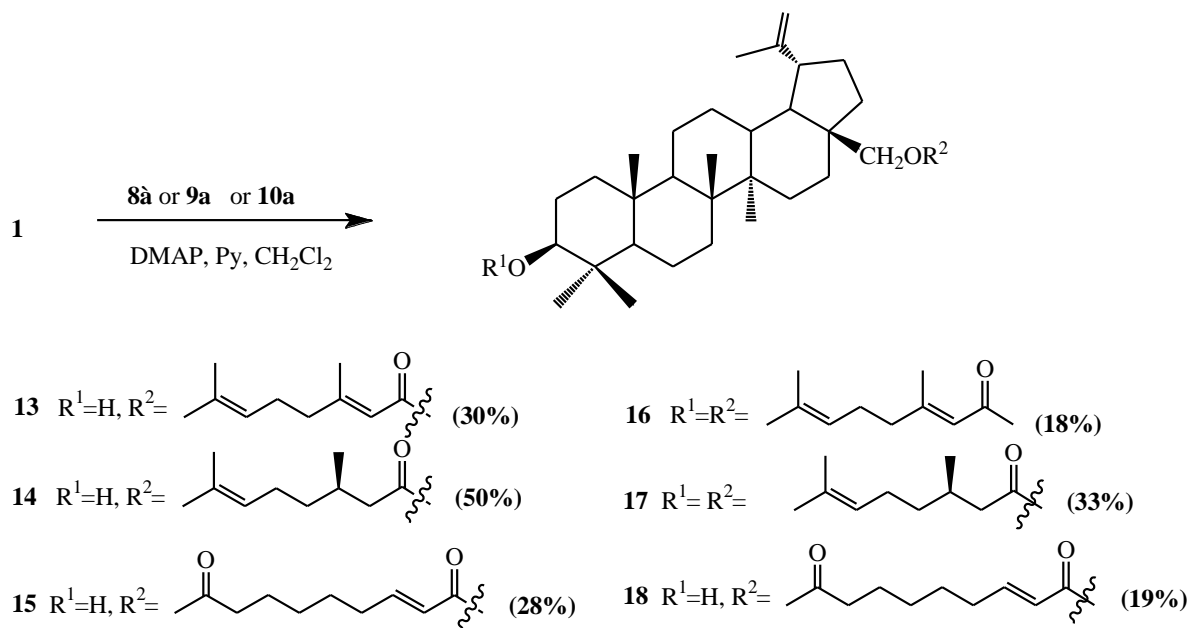


Схема 5

Реакция бетулина с хлорангидридом сопряженной гераниевой **8a** и 9-оксо-2E-деценовой (**10a**) кислот как с катализатором (DMAP), так и без него, протекает с выходами ниже, чем это наблюдается для ненасыщенной (цитронелловой) кислоты **9a**, что вероятно связано с пониженной реакционной способностью хлорангидридов сопряженных кислот по сравнению с несопряженным.

При действии двукратного количества хлорангидридов гераниевой (**8a**) и цитронелловой (**9a**) и 9-оксо-2E-деценовой (**10a**) на бетулиновую кислоту **4в** в пиридине в присутствии каталитических количеств DMAP получены соответствующие сложные эфиры (**19-21**).

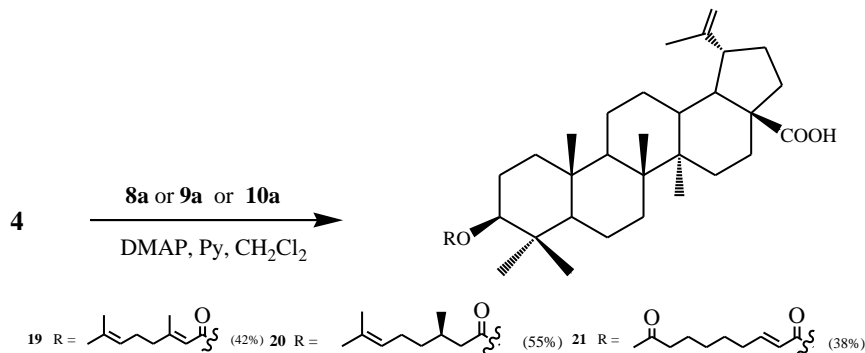


Схема 6

При действии двукратного количества хлорангидридов гераниевой (**8a**) и цитронелловой (**9a**), и 9-оксо-2E-деценовой (**10a**) и 10-ундеценовой (**11a**) на аллобетулин **5в** в пиридине в присутствии каталитических количеств DMAP получены сложные эфиры (**22-25**).

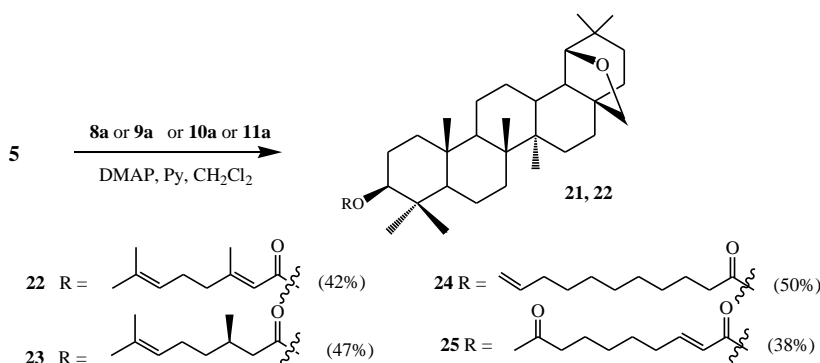


Схема 7

Реакция бетулина (**1**) и его производных с хлорангидридом сопряженной гераниевой (**8a**) и 9-оксо-2E-деценовой (**10a**) кислот как с катализатором (DMAP), так и без него, протекает с выходами ниже, чем это наблюдается для ненасыщенной (цитронелловой) кислоты (**10a**), что вероятно связано с пониженной реакционной способностью хлорангидридов сопряженных кислот по сравнению с несопряженным.

Структуры всех полученных соединений установлены данными ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений (**13-15**) наблюдались полосы поглощения как от валентных колебаний О-Н связей: 3487 см^{-1} (**13**), 3448 см^{-1} (**14**), 3520 см^{-1} (**15**), так и связей С=О карбоксильных групп: 1715 см^{-1} (**13**), 1716 см^{-1} (**14**) и 1701 см^{-1} (**15**). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C присутствуют сигналы Н-3 и С-3 (3.18 м.д. и 78.95 м.д. для (**13** и **14**) и 3.16 м.д. и 78.95 м.д. для (**15**), схожие с химическими сдвигами в спектре бетулина**1** (3.19 м.д. и 79.00 м.д.). Это показывает, что гидроксильные группы у С-3 атомов остались неэтерифицированными. Образование сложных эфиров по положению С-28 подтверждено смещением сигналов протонов этой группы в слабое поле (3.88 и 4.26 м.д. для (**13**), 3.84 и 4.22 м.д. для (**14**), 3.89 и 4.29 м.д. для (**15**) по сравнению с их положением на спектре бетулина ($\delta = 3.36$ и 3.83 м.д.). Этерификация этой группы была также подтверждена присутствием на спектре ЯМР ^{13}C сложных эфиров сигналов от атомов углерода карбоксильных групп при 166.82 для (**13**), 173.74 м.д. для (**14**) и 167.18 для (**15**).

В ИК-спектрах соединений (**16-18**) наблюдались полосы поглощения сложноэфирных групп: 1715 , 1719 и 1718 см^{-1} , соответственно. Отсутствие сигналов НО-групп указывает на то, что они все этерифицированы. Об этом же свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналов Н-3 и С-3 (4.48 м.д. и 81.03 м.д. для (**16**); 4.46 м.д. и 80.61 м.д. для (**17**); 4.40 - 4.60 м.д. и 80.98 м.д. для (**18**) и Н-28 (3.88 и 4.26 м.д. и 61.77 м.д. для (**16**), 3.84 и 4.22 м.д. и 62.51 м.д. для (**17**), 3.89 и 4.29 м.д. и 62.49 м.д. для (**18**), значительно смещенных в слабое поле по сравнению с их положением на спектре бетулина (**1**).

В ИК спектрах сложноэфирных производных бетулиновой кислоты (**19-21**) присутствуют полосы поглощения как сложноэфирных групп (1716 см^{-1} для (**19**), 1719 см^{-1} для (**20**), 1720 см^{-1} для (**21**), так и карбоксильных функций (1696 см^{-1} для (**19**) и (**20**), и 1700 см^{-1} для (**21**). В спектрах ЯМР ^1H и

^{13}C сложных эфиров сигналы атомов Н-3 и С-3 сдвинуты в слабое поле (4.51 м.д. и 81.15 м.д. для **(19)**, 4.47 м.д. и 80.64 м.д. для **(20)**, 4.52 м.д. и 80.59 м.д. для **(21)**) по сравнению с сигналами бетулиновой кислоты (3.24 м.д. и 76.83 м.д.), что подтверждает этерификацию гидроксильной группы при С-3. Наличие в молекулах продуктов карбоксильной группы подтверждаются в спектрах ЯМР ^1H сигналами протона в области 10.32 м.д. (**(19)**) и 10.56 м.д. (**(20)**) 10.35 м.д. (**(21)**) и в ^{13}C – сигналами 182.02 м.д. (**(19)**) и 182.36 (**(20)**) 182.51 (**(21)**).

Образование сложных эфиров аллобетулина (**(22-25)**) доказано смещением сигналов атомов Н-3 и С-3 в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C в слабое поле (4.40-4.55 м.д. и 80.61 м.д. для **(22)**, 4.50-4.57 м.д. и 80.75 м.д. для **(23)**, 4.40-4.45 м.д. и 80.55 м.д. для **(24)**, 4.52 м.д. и 80.59 м.д. для **(25)**) по сравнению с сигналами аллобетулина (**(5)**) (3.20 м.д. и 78.91 м.д.). Этерификация гидроксильной группы спирта (**(1)**) была также подтверждена присутствием в спектрах ЯМР ^{13}C сигналов атомов углерода карбоксильных групп (166.77 м.д. (**(22)**), 173.74 м.д. (**(23)**), 173.65 м.д. (**(24)**) и 166.54 м.д. (**(25)**)).

Из-за того, что гераниевая кислота, используемая в реакции, содержала 15% нероловой кислоты, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сложных эфиров наблюдаются сигналы атомов побочных продуктов – 28-О-неролата и 3,28-О-динеролата бетулина, 3-О-неролата аллобетулина и 3-О-неролата бетулиновой кислоты.

1.3.2. Конъюгаты бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты с ибупрофеном

Синтез сложных эфиров ибупрофена (**(26-29)**) заключался во взаимодействии его хлорангирида (**(12a)**), полученного действием тионилхлорида на кислоту (**(12)**), с тритерпеноидами (**(1, 4, 5)**) в пиридине в присутствии катализатора DMAP.

Реакция хлорангирида ибупрофена (**(12a)**) с аллобетулином (**(5)**) и бетулиновой кислотой (**(4)**) при соотношении реагентов 1.6:1.0 протекала

гладко с образованием сложных эфиров (**26**) и (**27**) с выходами 47% и 39%, соответственно.

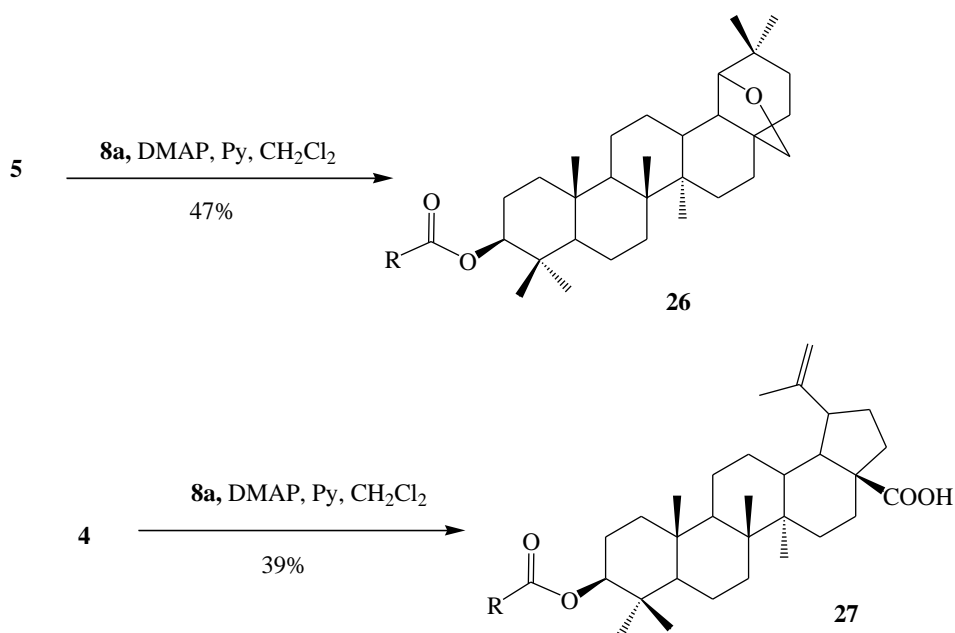


Схема 8

В случае бетулина (**1**) реакция при том же соотношении реагентов приводила к образованию смеси моно- (**28**) и ди- (**29**) эфиров с выходами 60% и 14% соответственно, разделенных хроматографически. Чтобы взаимодействие с бетулином (**1**) протекало только по 28-положению, реакцию проводили в отсутствие катализатора, однако в этом случае выход сложного эфира (**28**) был гораздо ниже – 26%. Повышение доли хлорангирида ибупрофена (**12a**) в смеси до соотношения 3.2:1.0 увеличивает выход диэфира (**29**) до 47%, но в реакционной смеси присутствует и продукт моноацилирования (**28**), выделенный с выходом 33%.

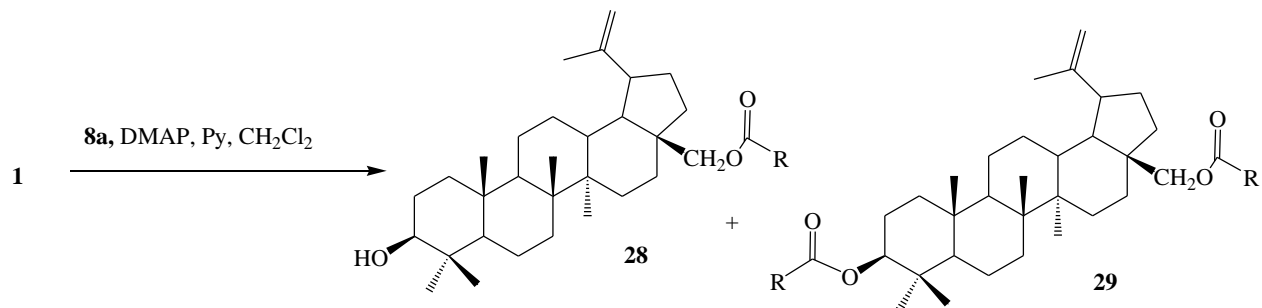


Схема 9

Не очень высокие выходы сложных эфиров ибупрофена связаны, вероятно, с тем, что ацилирование происходит по 3-положению (вторичная гидроксильная группа менее активна, чем первичная) и 28-положение бетулина является стерически заслоненным, что усложняет подход ацилирующего агента.

1.4. Конъюгаты бетулоновой кислоты с 1,6-гексан-, 1,8-октан- и 1,10-декандиолами

Для получения сложноэфирных производных бетулоновой кислоты использовались 1,6-гексан-, 1,8-октан- и 1,10-декандиолы, доступные из природных дикарбоновых кислот: адипиновой, входящей в состав сахарного тростника и сока сахарной свеклы, субериновой (пробковой), содержащейся в коре пробкового дерева, и себациновой, входящей в состав масла клещевины обыкновенной. Мы предположили, что сложные эфиры бетулоновой кислоты с рядом α,ω -диолов могут усилить уже имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности. Таких производных бетулоновой кислоты ранее не получали.

Хлорангидрид бетулоновой кислоты (**3a**) получен при действии на кислоту (**3**) оксалилхлорида в CH_2Cl_2 . Взаимодействие хлорангидрида бетулоновой кислоты с 1,10-декандиолом (**30**) в пиридине привела с конверсией 55% к образованию смеси 10% диэфира (**31**) и 37% моноэфира (**32**), разделенных хроматографически.

[2+1]-Конденсация бетулоновой кислоты (**3**) с 1,10-дибромдеканом (**33**) в ДМФА при использовании избытка (2.2 ммоль) кислоты **3** на 1 ммоль α,ω -дибромиды и эквимолярного к кислоте количества поташа ведет к образованию только продукта [2+1]-конденсации – дикетодиэфира (**31**) с выходом 80%.

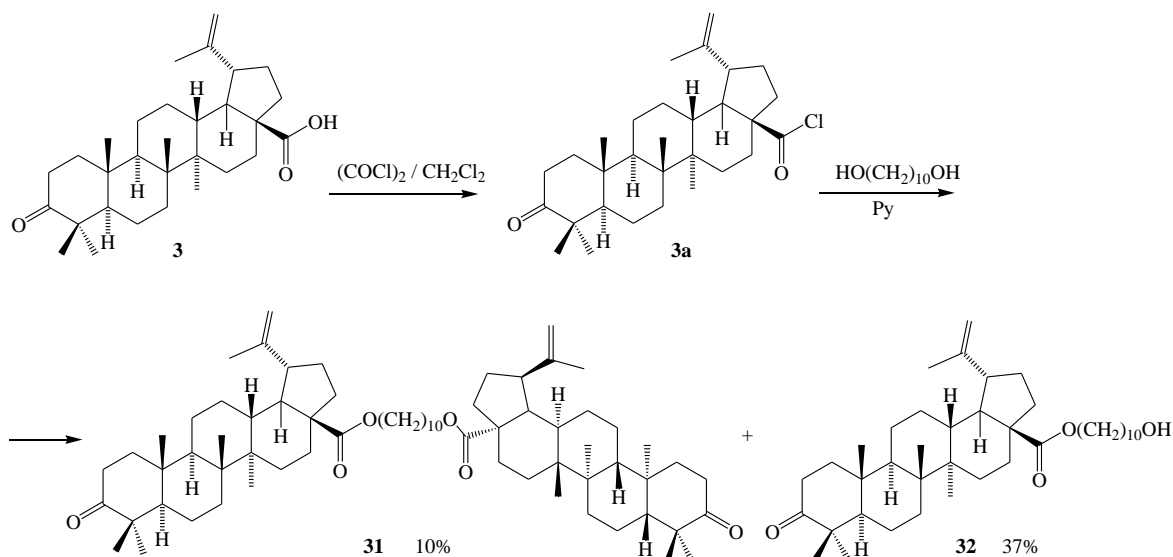


Схема 10

Эта методика была распространена на 1,6-дибромгексан (**34**) и 1,8-дибромоктан (**35**) с получением конъюгатов (**36**) и (**37**), выходы которых после колоночной хроматографии составили 77 и 79% соответственно.

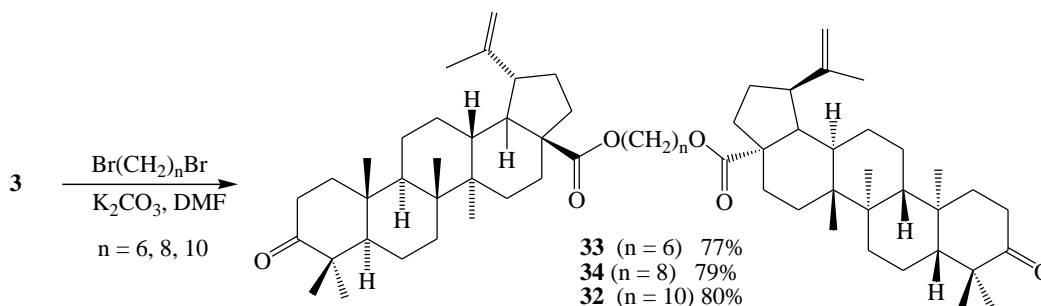


Схема 11

Таким образом, из рассмотренных методик получения [2+1]-конъюгатов наилучшим оказалось взаимодействие бетулоновой кислоты с соответствующими α,ω -дибромидами в ДМФА в присутствии поташа.

Заключение

В рамках научно-квалификационной работы изучены каталитические превращения бетулина под действием ряда кислот Льюиса (хлориды титана (IV), висмута (III), алюминия (III), железа (III), никеля (II), цинка (II) и меди (I)). Показано что, при использовании наиболее сильной (жесткой) кислоты Льюиса TiCl_4 , образуется единственный продукт перегруппировок Вагнера-Меервейна бетулина 19 β ,28-эпокси-А-нео-5 β -метил-25-нор-18 α -олеан-9(10)-

ен. В случае использования кислот Льюиса промежуточных по силе NiCl_2 и AlCl_3 и слабой (мягкой) Cu_2Cl_2 реакция протекала только по кольцу-Е и в качестве единственного продукта образовывался аллобетулин, а использование FeCl_3 , BiCl_3 и ZnCl_2 дает смесь $19\beta,28$ -эпокси-А-нео- 18α -олеан-3(5)-ена и $19\beta,28$ -эпокси-А-нео- 5β -метил-25-нор- 18α -олеан-9(10)-ена 1:4 (в случае использования FeCl_3) и 1:2 (в случае использования ZnCl_2 и BiCl_3).

Для синтеза [1+1]- и [2+1]-конъюгатов бетулина и его производных с биологически активными непредельными кислотами были подобраны оптимальные условия, так для получения [1+1] продуктов требуется проводить реакцию в среде пиридина, а для [2+1] необходимо присутствие DMAP.

При синтезе [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и их производными был разработан наиболее эффективный подход, заключающийся в реакции бетулоновой кислоты с α,ω -дибромидами в присутствии K_2CO_3 в DMF.

Выводы

1. Предложен эффективный экологически чистый способ синтеза бетулиновой кислоты, заключающийся в последовательном окислении бетулина по Сверну, а затем – системой NaClO_2 , H_2O_2 и $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в смеси $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ до бетулоновой кислоты, подвергнутой восстановлению ДИВАН в CH_2Cl_2 .

2. Найдены эффективные катализаторы FeCl_3 и TiCl_4 для получения аллобетулина и 3-изопропил-А-нео- 5β -метил-25-нор- $19\beta,28$ -эпокси- 18α -олеан-9(10)-ена.

3. Впервые были получены сложноэфирные производные бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты с гераниевой, цитронелловой, 10-

ундеценовой, 9-оксо-2Е-деценовой и (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовой (ибупрофен) кислотами. При взаимодействии хлорангидридов соответствующих кислот с бетулином и его производными.

4. При синтезе [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и их производными был разработан наиболее эффективный подход, заключающийся в реакции бетулоновой кислоты с α,ω -дибромидами в присутствии K_2CO_3 в DMF.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Яковлева М.П. Синтез конъюгатов бетулина с цитронелловой и гераниевой кислотами // *Изв. УНЦ РАН* – 2019. - №4. - С.35-40.
2. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. Синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами // *ЖОрХ*. - 2021. - Т. 57. - №1. - С.1624-1632.
3. Саяхов Р.Р., Медведева Н.И., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Ишмуратова Н.М. Перегруппировка бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса // *Вестник Башкирского университета*. - 2021.- Т. 26. - №2. - С. 408-413.
4. Sayakhov R.R., Medvedeva N.I., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Y. $TiCl_4$ – an effective catalyst for transformation of betulin into α -neo-3-isopropyl-19 β ,28-epoxy-18 α -olean-9(10)-ene // *Chem. Nat. Compd.* - 2021.- V. 57. – N 6. - P. 1167–1168.

Тезисы докладов

1. Хафизов А.Р., Саяхов Р.Р., Выдрина В.А. Синтез конъюгатов 9-оксо-2е-деценовой кислоты с бетулином. «Актуальные вопросы современного материаловедения» Уфа. - 2020. - С.76.
2. Гараева И.Ф., Саяхов Р.Р., Выдрина В.А. Поиск оптимального пути синтеза α,ω -дикетодиэфиров, предшественников потенциально

фармакологически активных макрогетероциклов из бетулоновой кислоты // Тез. докл. XIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» Уфа. - 2019.-С. 234.

3. **Саяхов Р.Р.**, Юнусова Г.А., Горшунова Р.В., Агишева Р.Э., Мухамедшин Ф.Ф., Муллагалямова А.Р., Выдрина В.А., Медведева Н.И., Яковлева М.П. Синтез конъюгатов ибупрофена с бетулином, аллобетулином и бетулиновой кислотой // Материалы Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки - покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Уфа. - 2021. – С.63-64.

4. Дубинин М.В., Выдрина В.А., **Саяхов Р.Р.**, Семенова А.А., Сатараева К.А., Хорошавина Е.И., Ишмуратов Г.Ю., Самарцев В.Н. Влияние тритерпеноидов лупанового и олеананового ряда на функциональную активность митохондрий печени крыс // Сборник статей Международной научной конференции «Современные проблемы медицины и естественных наук», Йошкар-Ола – 2019 –С. 568.

5. Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Яковлева М.П., Дубинин М.В., Ишмуратов Г.Ю. Бетулин в синтезе макролидов с азотсодержащими фрагментами // Сборник статей Международной научной конференции «Современные проблемы медицины и естественных наук», Йошкар-Ола – 2019. – С. 192.