

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 АЦИКЛИЧЕСКИХ И
МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ КОНЬЮГАТОВ БЕТУЛИНА И ЕГО
ПРОИЗВОДНЫХ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Выдрина В.А.

Уфа – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	12
Синтез биологически активных сложноэфирных конъюгатов бетулина.....	12
1.1 Методы синтеза без использования дополнительных катализаторов....	13
1.2 Активация кислотной группы.....	16
1.2.1 Этерификация бетулина по Фишеру.....	16
1.2.2 Этерификация по Стеглиху	17
1.2.3 Использование 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDC) для ацилирования бетулина	32
1.2.4 Использование 1,1'-карбонилдиимидазола для ацилирования бетулина	35
1.2.5 Использование ангидридов кислот для ацилирования бетулина	36
1.2.6 Использование хлорангидридов кислот для ацилирования бетулина	44
1.3 Активация гидроксильной группы.....	51
1.3.1 Использование тетраизопропилтитаната для ацилирования бетулина	51
1.3.2 Использование гидрида натрия для ацилирования бетулина	53
Заключение по литературному обзору	55
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	56
2.1 Синтез ключевых субстратов из бетулина	57
2.1.1 Получение 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена.....	57
2.1.2 Синтез бетулоновой и бетулиновой кислот	58

2.1.3 Перегруппировка бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса.....	61
2.1.4 Перегруппировка 3,28-диоксима бетулина по Бекману в присутствии пятиокси фосфора. Молекулярная и кристаллическая структура 2,17 β -дициано-3,4-секо-3,28-динор-луп-4(23),20(29)-диена ...	64
2.2 Система надмуравьиная кислота-хлористый метилен как хемоселективный реагент в синтезе 29-нор-20-О-формильных производных бетулина	68
2.3 Синтез конъюгатов тритерпеноидов с биологически активными непредельными кислотами, в том числе и терпеновыми	75
2.3.2 Конъюгаты бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты с ибупрофеном	78
2.4 Синтез [2+1]-конъюгатов 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с природными дикарбоновыми кислотами	80
2.5 Синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с 1,6-гексан-, 1,8-октан- и 1,10-декандиолами	82
2.6 Конденсация дикетодиэфиров 56 и 60 с дигидразидом себациновой кислоты.....	86
2.7. Синтез макролидов из 3,4-секо-производных аллобетулона	87
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	95
3.1 Описание экспериментов к разделу 2.1	95
3.1.1 Описание экспериментов к разделу 2.1.1	95
3.1.2 Описание экспериментов к разделу 2.1.2.....	96
3.1.3 Описание экспериментов к разделу 2.1.3	97
3.1.4 Описание экспериментов к разделу 2.1.4.....	100
3.2 Описание экспериментов к разделу 2.2	101

3.3 Описание экспериментов к разделу 2.3	105
3.3.1 Описание экспериментов к разделу 2.3.1	107
3.4 Описание экспериментов к разделу 2.4	116
3.5 Описание экспериментов к разделу 2.5	124
3.6 Описание экспериментов к разделу 2.6	130
3.7 Описание экспериментов к разделу 2.7	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	144
ВЫВОДЫ	145
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147
ПРИЛОЖЕНИЕ А	166
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	167

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Кислородсодержащие конъюгаты, в особенности макроциклического строения, обладают широким спектром биологической активности. 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. В этом плане теоретический и практический интерес представляют производные тритерпеноидов (бетулина, аллобетулина, бетулиновой и бетулоновой кислот) ввиду их высокой реакционной способности и широкого применения в медицинской практике в качестве противовоспалительных, противоопухолевых, противовирусных и других средств. Изучение широкого круга С-3 и/или С-28 замещенных сложноэфирных конъюгатов бетулина показало, что в большинстве случаев ацильные производные проявляют гораздо более сильное фармакологическое действие по сравнению с бетулином. Большинство работ выполнены в области синтеза сложноэфирных конъюгатов, состоящих из одного фрагмента тритерпена и одного или двух фрагментов карбоксильных линкеров. Известно лишь три исследования, в которых из бетулина и бетулоновой кислоты получали макроциклические соединения по кольцам Д и Е, и одно – по синтезу конъюгатов с двумя тритерпеновыми фрагментами.

Диссертационная работа выполнена в лаборатории биорегуляторов насекомых УФИХ УФИЦ РАН в соответствии с планом НИР УФИХ УФИЦ РАН по темам «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов, и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (Рег. № АААА-А17-117011910023-2) и «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных

превращений липидов, терпеноидов и стероидов) (Рег. № FMRS-2022-0027) при финансовой поддержке грантов РФФИ (№ 17-03-01050-а) «Синтез новых макрогетероциклов с эфирными, оксимными гидразидными и амидными фрагментами на основе природных моно- и тритерпеноидов в качестве перспективных биологических и фармацевтических соединений» и 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 и регионального центра коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

Степень разработанности темы. Значительный вклад в химию тритерпеноидов внесли научные школы городов Новосибирска, Уфы, Перми, из зарубежных отметим школу J. Klinot.

Несмотря на то, что в литературе известно много исследований в области синтеза сложноэфирных конъюгатов бетулина и других тритерпеноидов лупанового и олеонанового рядов, а также подробно охарактеризована их фармакологическая активность, главным образом противоопухолевая и анти-ВИЧ, имеется только три исследования в которых синтезировали макроциклические продукты, причем только по кольцу E и D, по кольцу A примеры макроциклических соединений отсутствуют. Таким образом, область исследования, связанная с синтезом сложноэфирных конъюгатов бетулина, в том числе и макроциклических, дает возможность к осуществлению новых синтезов потенциально фармакологически активных соединений.

Объектом исследования являются тритерпеноиды лупанового (бетулин, бетулоновая и бетулиновая кислоты) и олеананового (аллобетулин,) рядов, а также ряд α,ω -дикарбоновых кислот и α,ω -диолюв.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3. 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»).

Цель работы:

Синтез сложноэфирных потенциально фармакологически активных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных.

В соответствии с поставленной целью решались следующие основные задачи:

1. Разработка модифицированных синтезов субстратов: 3-оксо-28-гидроксиуп-20(29)-ена, аллобетулина, бетулоновой и бетулиновой кислот.

2. Исследование функционализации изопропилиденовых групп в молекулах бетулина и его производных надмуравьиной кислотой в хлористом метиле.

3. Разработка синтезов α,ω -дикетодиэфиров - [2+1] конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и их производными для дальнейшей макроциклизации.

4. Разработка синтезов α,ω -дикетодиэфиров - [2+1] конъюгатов 3-оксо-28-гидроксиуп-20(29)-ена с α,ω -дикарбоновыми кислотами и их производными для дальнейшей макроциклизации.

5. Изучение подходов к синтезу макроциклических продуктов из 3-оксо-28-гидроксиуп-20(29)-ена, бетулоновой кислоты и аллобетулина.

Научная новизна.

Предложен хемоселективный метод синтеза 3-оксо-28-гидроксиуп-20(29)-ена с использованием реагента Кори и трисацетоксиборгидрида натрия.

Предложен экологически чистый метод получения бетулоновой и бетулиновой кислот используя реагент Сверна, хлорит натрия в фосфатном буфере в присутствии перекиси водорода и диизобутилалюминийгидрида.

Разработан препаративный селективный метод получения 19 β ,28-

эпокси-5 β -метил-А-нео-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ена – продукта тандемной перегруппировки бетулина под действием $TiCl_4$ в хлороформе, а так же эффективный способ получения аллобетулина из бетулина под действием безводного хлорида железа (III).

Предложена эффективная окислительная система надмуравьиная кислота/хлористый метилен для синтеза 29-нор-20-О-формильных производных бетулина. Показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

Полученный новым методом 2,17 β -дициано-3,4-секо-3,28-динорлупа-4(23),20(29)-диен показал новую полиморфную структуру кристалла, внесенную в Кембриджский банк структурных данных.

Модифицирован метод синтеза 19 β ,28-эпокси-3,4-секо-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты, впервые синтезированы 3,4-секопроизводные (19 β ,28-эпокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан-3,4-дионая кислота, 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси--3,4-секо-18 α -олеанан, 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан) из аллобетулина: из 3,4-секодидолов впервые получены два тритерпеновых макродилактонов по кольцу А.

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 $CHCl_3$).

Разработаны новые варианты синтеза субстратов: бетулоновой и бетулиновой кислот, аллобетулина, 19 β ,28-эпокси- 5 β -метил-А-нео-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ена.

Впервые синтезированы α,ω -дикетодиэфиры – [2+1]-конъюгаты бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с природными α,ω -дикарбоновыми кислотами.

Впервые синтезированы два потенциально биологически активных макроциклических дилактона по кольцу А на основе аллобетулоне.

Предложена эффективная окислительная система надмуравьиная

кислота/хлористый метилен для синтеза 29-нор-20-*O*-формильных и 3,4-секо-23-норпроизводных бетулина. Показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

Практическая значимость. Разработан эффективный метод получения 19 β ,28-эпокси-5 β -метил-А-нео-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ена под действием TiCl₄ в среде кипящего CHCl₃.

Предложена модифицированный метод синтеза [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами по Стегличу с каталитической системой ДМАП - ДМАП•НСl.

Разработан селективный метод получения 29-норформильных производных бетулина (бетулоновая кислота, 3-оксо-28-ацетоксилуп-20(29)-ена, 3,28-диацетоксилуп-20(29)-ена, бетулонового альдегида, 3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17 β -циано-28-нор-луп-20(29)-ена и 2,17 β -дициано-3,4-секо-23,29-динор-луп-4(23),20(29)-диена) в системе HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂. Предложен одnoreакторный трехстадийный метод синтеза 4-формил-3,4-секо-23-нор-3-кислоты из аллобетуллона с использованием вышеупомянутой системы с добавлением серной кислоты.

Ди-3-оксолуп-20(29)-ен-28-иловый эфир декандиовой кислоты оказался умеренно активным в отношении карциномы легкого А-549 (IC₅₀ 49.10 \pm 4.78 мкМ, p=0.002).

Бетулин и бетулоновая кислота показали активность в отношении мембранотропных и митохондриально-направленных действий.

Методология и методы исследования. Научную основу методологии составляет системный подход, основанный на хемоселективной дифференциации спиртовых групп молекулы бетулина, сложноэфирной конденсации тритерпеновых субстратов с остатками природных α,ω -диовых кислот и α,ω -диолов 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, рентгеноструктурного анализа, тонкослойной хроматографии и др.

Положения, выносимые на защиту.

Разработка эффективного метода получения новых [2+1]-конъюгатов бетулина и его производных с остатками природных α,ω -диовых кислот и α,ω -диолюв. Исследование особенностей взаимодействия ряда кислот Льюиса различной силы с бетулином с получением различных изомерных ангидропроизводных. Функционализация изопропилиденовых групп в молекулах бетулина и его производных по кольцу А и Е надмуравьиной кислотой в хлористом метиле.

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 диссертационной 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. Материалы диссертационной работы представлены на 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), 73-й

Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых (Нижний Новгород, 2020), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии», посвященной 115-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова (Академгородок, Новосибирск, 2022), VII и VIII Всероссийских молодежных конференциях (Уфа, 2022, 2023), II и III Всероссийских молодежных научно-практических конференций «Вершины науки - покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых» (Уфа, 2021, 2023).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 8 из которых, входят в международные базы цитирования Web of Science и Scopus, тезисы 12 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Методы функционализации тритерпеноидов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (171 наименование). Объем работы составляет 170 страниц машинописного текста. Работа содержит 103 схем, 8 рисунков и 6 таблиц.

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

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Синтез биологически активных сложноэфирных конъюгатов бетулина

Бетулин – тритерпеноид лупанового ряда, широко распространённый в растительном мире и легко выделяемый из природных источников в больших количествах. Из-за наличия в молекулах легко трансформируемых функциональных групп природные пентациклические тритерпеноиды имеют высокий синтетический потенциал и активно используются в качестве перспективной структурной платформы в модификациях, направленных на создание новых лекарственных средств. Важно отметить, что тритерпеноиды представляют интерес для медицинских исследований, поскольку проявляют разнообразную биологическую активность. Выявлено противовирусное, противовоспалительное и, что более значимо, противоопухолевое действие, которое удачно сочетается с низкой токсичностью по отношению к человеку и животным [1-9].

Анализ литературных данных показал, что многие сложноэфирные производные бетулина обладают [10-13] разнообразной биологической активностью, поэтому необходимо расширять круг доступных для исследования ацилпроизводных для выявления новых биологически активных соединений – представителей этого класса.

Интерес к сложноэфирной группе в составе ацилатов тритерпеноидов вызван доказанной фармакологической активностью. Известно, что наличие сложноэфирной функции в 3-ем положении заметно повышает противоопухолевую, противомикробную и противовирусную, в том числе анти-ВИЧ, активности. Кроме того, сложные эфиры являются одними из наиболее легко расщепляемых молекул в живых организмах из-за большого количества эстераз, присутствующих в организме человека.

В связи с этим синтез подобных соединений на основе тритерпеноидов лупанового ряда представляет значительный интерес для поиска биологически активных соединений-лидеров с целью введения в терапию ряда заболеваний

новых эффективных препаратов.

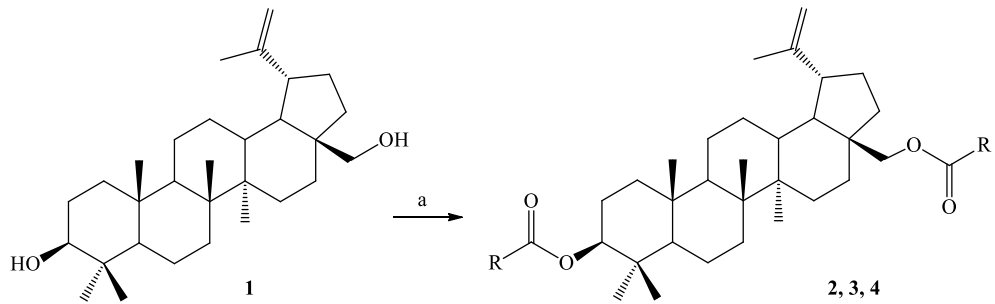
Известно множество методов получения тритерпеноидных производных конъюгатного типа, данный обзор охватывает работы, посвященные синтезу только сложноэфирных конъюгатов бетулина.

Методы синтеза сложноэфирных конъюгатов бетулина

Методы синтеза сложноэфирных производных бетулина чаще всего базируются на активации карбоксильной или гидроксильной групп. Активация кислотной группы обычно происходит при этерификации по Фишеру [15] или по Стеглиху [16, 17], а активация гидроксильной группы осуществляется, например, при действии тетраизопропоксида титана $Ti[OCH(CH_3)_2]_4$ [18] или гидридов щелочных металлов [19].

1.1 Методы синтеза без использования дополнительных катализаторов

Существует несколько способов получения сложных эфиров бетулина, в которых катализатором этерификации служит ацилирующая кислота. Так, в синтезах диформиата (2) диацетата (3) и дипропионата (4) в качестве исходного материала использовалась верхняя кора (береста) березы *Betula pendula* Roth с содержанием бетулина 45 %, активированная водяным паром («взрывной автогидролиз»). Кипячение ее в избытке муравьиной кислоты дает диформиат (2) с выходом 40 % [20, 21] и сопровождается образованием до 10 % формиата аллобетулина. Кипячение бересты в избытке (1:20) уксусной кислоты дает максимальный выход продукта (44 %) с наибольшим содержанием диацетата бетулина (3) (84 %) при продолжительности процесса 18 ч [22-24]. Нагревание бересты при 130 °С с избытком (1:120) пропионовой кислоты в течении 12 ч дает максимальный выход продукта (54 %) с наибольшим содержанием дипропионата бетулина (4) (90 %) [24-27] (схема 1.1.)



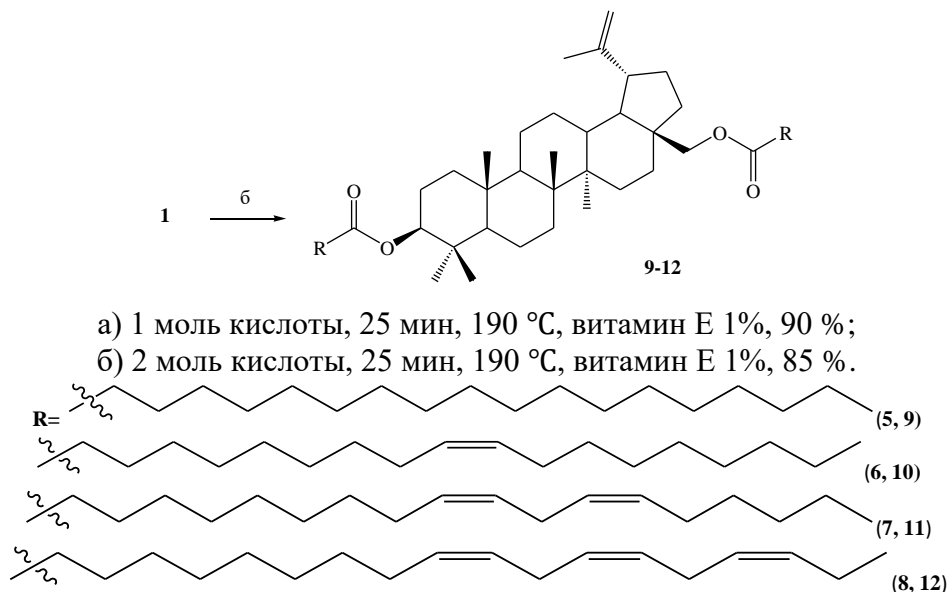
a) RCOOH, Δ

R=H (2, 22%), CH₃ (3, 44%), CH₃CH₂ (4, 54%)

Схема 1.1

Другим методом получения ацилатов бетулина является спекание его с кислотами. При использовании метода сплавления авторы [28-33] отмечают, что заметно сокращается время реакции, а конверсия и выход целевых продуктов возрастает, также не происходит образования побочных продуктов, которые наблюдаются при использовании растворителей с кислотными катализаторами, поскольку наличие в системе кислых агентов может стимулировать реакцию образования аллобетулина по кольцу E.

При этерификации бетулина (1) стехиометрическим количеством стеариновой, олеиновой, линолевой и линоленовой кислот при 190 °С (схема 1.2.) без растворителя в присутствии 1 % (массовая доля по отношению к бетулину) витамина E получены моно- (5-8) и ди- (9-12) -ацилаты бетулина [28]

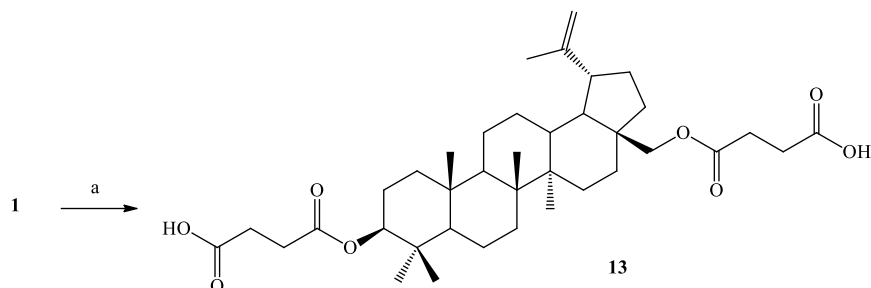


а) 1 моль кислоты, 25 мин, 190 °С, витамин E 1%, 90 %;

б) 2 моль кислоты, 25 мин, 190 °С, витамин E 1%, 85 %.

Схема 1.2

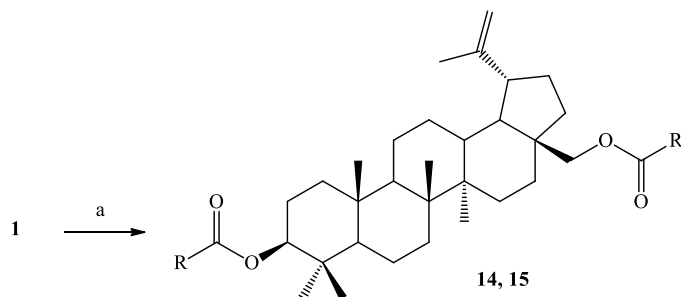
Ацилированием бетулинола (**1**), в котором в качестве ацилирующего агента используют избыток (1:3) янтарной кислоты, при температуре 190 °С в течение 25 мин с последующей перекристаллизацией из этанола получен диацилат (схема 1.3) (**13**) [29].



а) 3 моль янтарной кислоты, 25 мин, 190 °С, 87 %

Схема 1.3

Ацилирование бетулина (**1**), в котором в качестве ацилирующих агентов используют бензойную и фталевую кислоты (схема 1.4) при мольном соотношении спирт-кислота 1:3, проводят сплавлением бетулина (**1**) с этими кислотами при 200 °С в течение 3 мин с последующей перекристаллизацией из этанола [30, 31].



а) 3 моль кислоты, 3 мин, 200 °С.

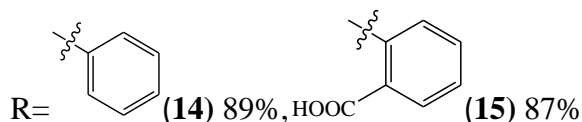
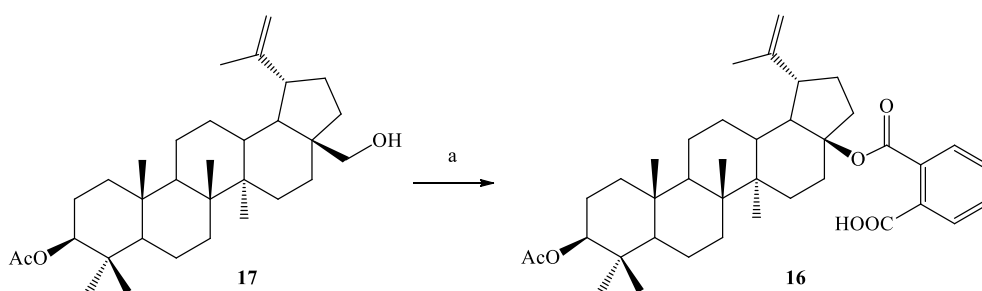


Схема 1.4

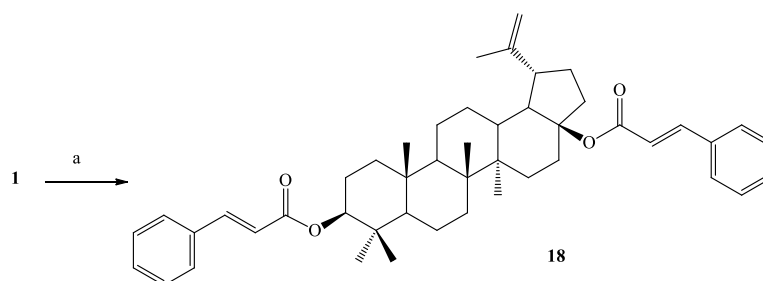
Способ получения биологически активного 3-ацетата-28-фталата бетулина (**16**) основан на сплавлении 3-ацетата бетулинола (**17**) с фталевой кислотой при соотношении реагентов 1.0:1.5 при 200 °С в течение 3 мин с последующей перекристаллизацией из этанола (схема 1.5) [32].



а) 1.5 моль кислоты, 3 мин, 200 °С, 93 %.

Схема 1.5

Сплавлением бетулина (**1**) с коричной кислотой при температуре 230 °С в течение 7 мин при мольном соотношении бетулина и коричной кислоты равном 1:4 с последующей перекристаллизацией из этанола получен диацилат (**18**) с выходом 92 % (схема 1.6) [33].



а) 4 моль коричной кислоты, 7 мин, 230 °С, 92 %.

Схема 1.6

1.2 Активация кислотной группы

1.2.1 Этерификация бетулина по Фишеру

Стандартным кислотным катализом по Фишеру в химии тритерпеноидов получают только ацетаты и пропионаты, для синтеза сложноэфирных производных из других кислот необходимо использование других методов, рассмотренных ниже.

Так, добавление катализатора (фосфорной кислоты) при получении диацетата (**3**) и дипропионата (**4**) бетулина (схема 1.7) позволяет существенно повысить выход целевых соединений [34].

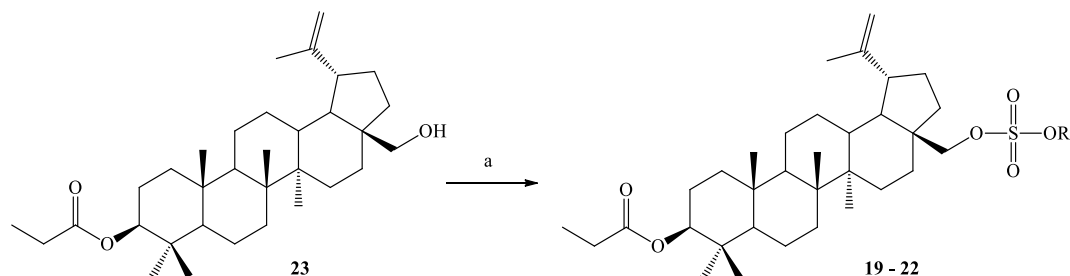


а) AcOH, H₃PO₄, толуол, 100°С, 6 ч, 98 %;

б) CH₃CH₂COOH, H₃PO₄, толуол, 100 °С, 6 ч, 97 %

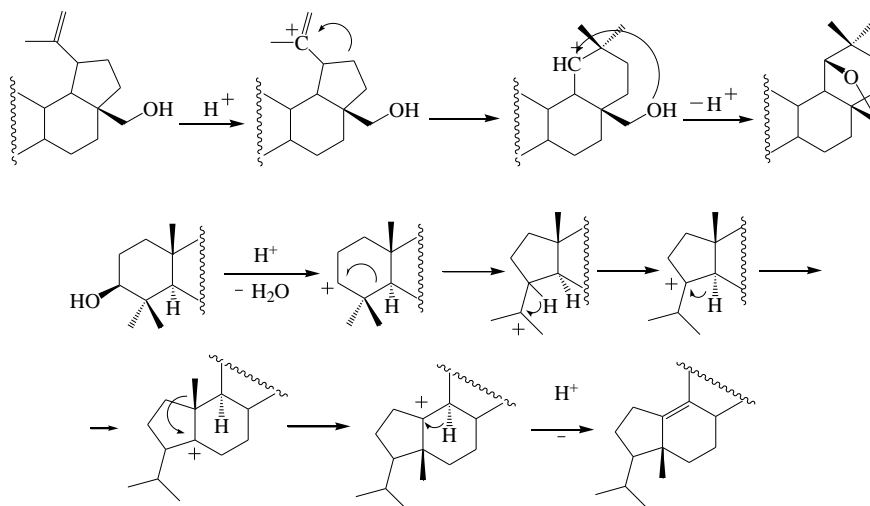
Схема 1.7

Еще одним примером является получение 3-пропионил-28-сульфоновой кислоты (**19**) и ее производных (**20-22**) обработкой 3-пропионата бетулина (**23**) смесью сульфоновой кислоты и мочевины в N,N-диметилформамиде при 30-40 °С в течение 3 ч (схема 1.8) [35].



а) ДМФА, сульфоновая кислота, мочевины, 40 °С, 2 ч, 91 %
 R=H (**19**) 91 %, Na (**20**) 90 %, NH₄ (**21**) 90%, K (**22**) 90 %
 Схема 1.8

Главная особенность в синтезах сложноэфирных производных бетулина заключается в том, что классический вариант этерификации по Фишеру в присутствии минеральных кислот, провоцирует лупановый скелет бетулина к перегруппировке Вагнера-Меервейна по кольцу E или даже к более глубоким превращениям до A-неопродуктов по кольцу A [36]:



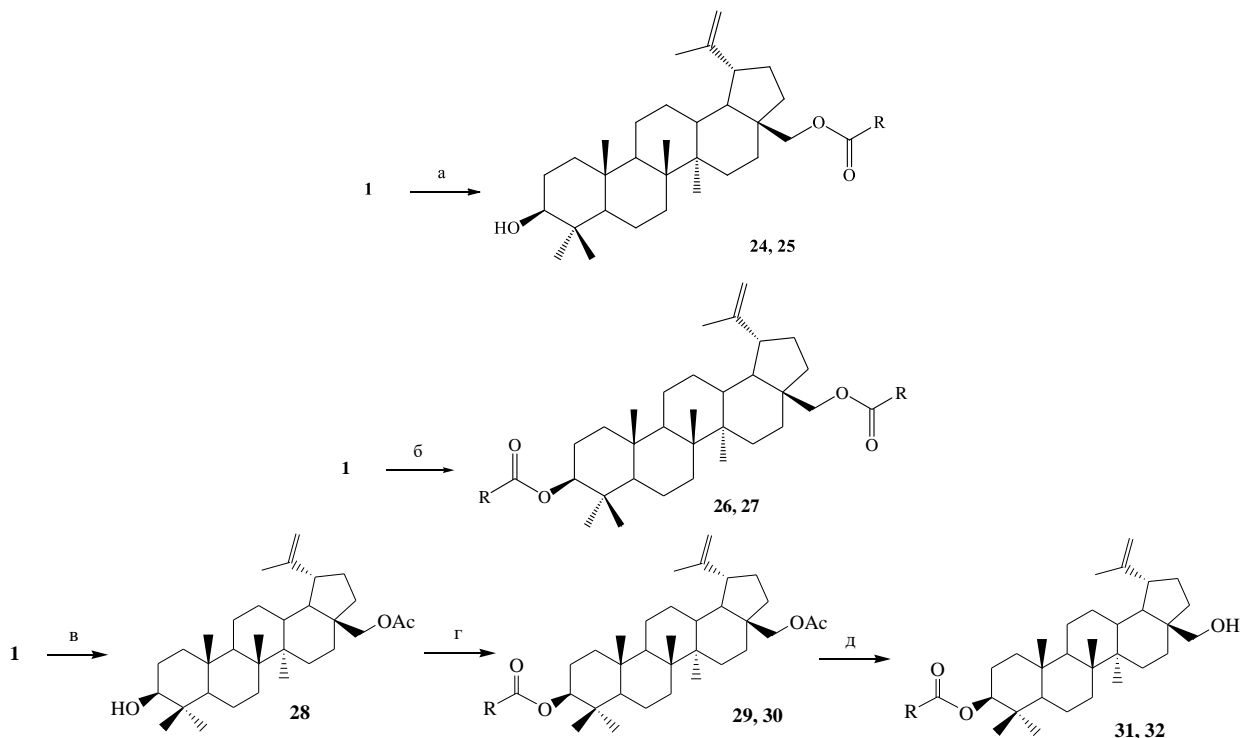
1.2.2 Этерификация по Стеглиху

Этерификация по Стеглиху – это мягкая реакция, которая позволяет преобразовывать стерически затрудненные и неустойчивые в кислоте субстраты в сложноэфирные производные.

На практике реакция с карбоновыми кислотами, дициклокарбодиимида

(ДСС) и аминов без проблем с высокими выходами приводит к амидам. В то же время решающим фактором эффективного образования сложных эфиров является добавление к этой системе примерно 5 мол. % 4-диметиламинопиридина (ДМАП).

Взаимодействием бетулина (**1**) с гераниевой и цитронелловой кислотами в условиях реакции Стеглиха получены соответственно 28-моно- (**24**, **25**), 3-моно- (**30**, **31**) и 3,28-ди- (**25**, **26**) -ацилпроизводные бетулина [37]. Для синтеза соединений (**24**, **25**) требуется небольшой (1.1 экв.) избыток ацилирующей кислоты, для получения диацилатов (**26**, **27**) – 4 экв. кислоты. Для получения 3-ацилатов (**31**, **32**) требуется предварительная защита 28-положения бетулина (**1**) и дальнейшее взаимодействие полученного ацетата (**28**) с соответствующей кислотой (схема 1.9):



а) 1.1 экв. RCOOH, ДЦК, ДМАП, CH₂Cl₂ 0 °С, 2 ч; б) 4 экв. RCOOH, ДЦК, ДМАП, CH₂Cl₂, 24 ч; в) 1 экв. уксусный ангидрид, пиридин, 3 ч, 80 %; г) 2 экв. RCOOH, ДЦК, ДМАП, 24 ч; д) K₂CO₃, 60 °С, метанол, 1 ч

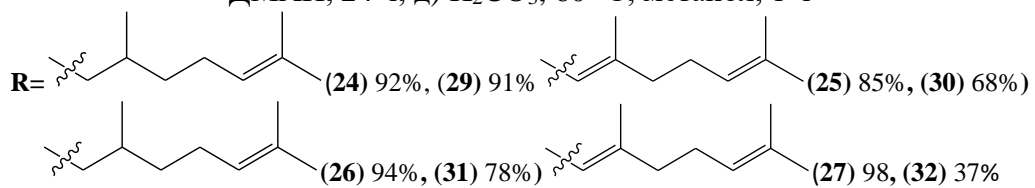
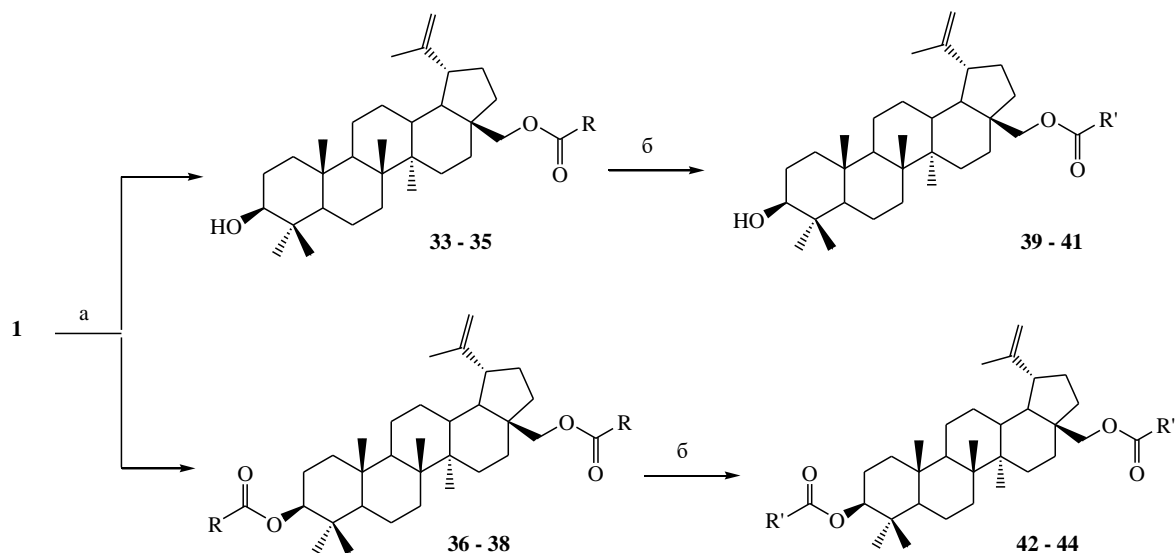


Схема 1.9

Конденсацией по Стеглиху бетулина (**1**) с 2-бромуксусной, 4-

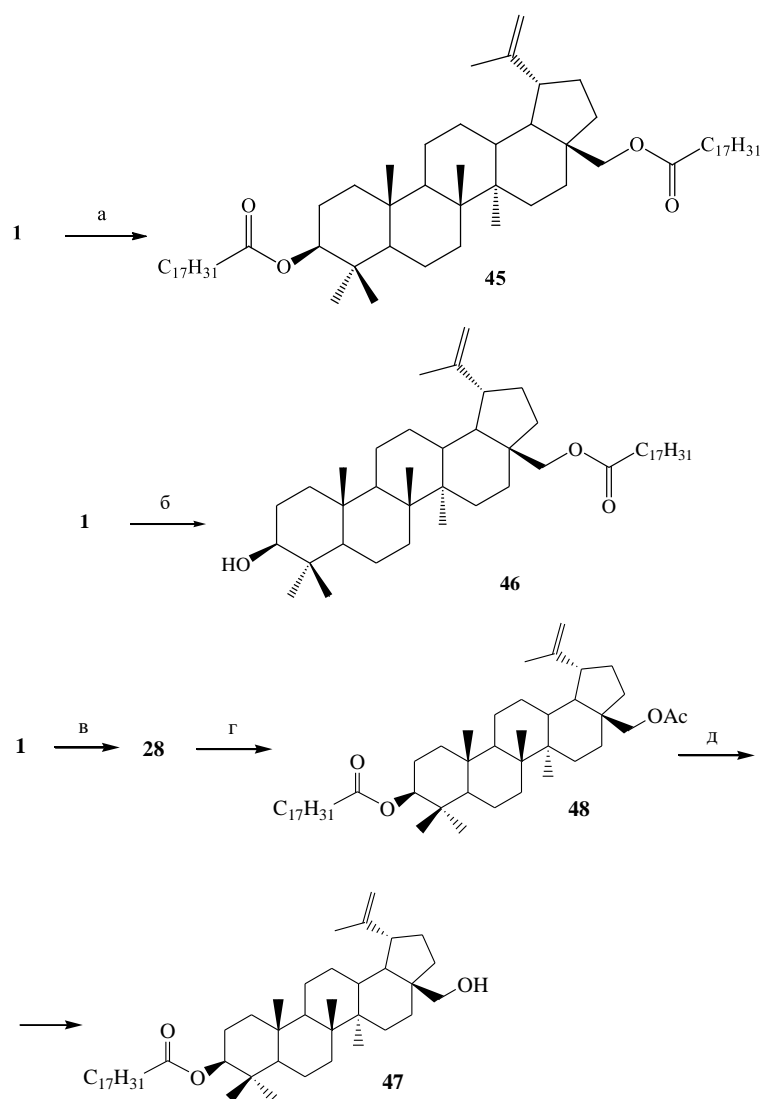
бромбутановой и 5-бромпентановой кислотами получены 28-ацил- (**33-35**) и 3,28-диацилпроизводные (**36-38**) бетулина [38]. Из этих конъюгатов получены трифенилфосфиновые производные (**39-44**) (схема 1.10) [39] и показано, что фосфиновый фрагмент в 28- или 3,28-положениях бетулина способствует накоплению полученных соединений в клетках и митохондриях.



- a) $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, ДЦК, ДМАП; б) PPh_3 , MeCN; $\mathbf{R}=\text{CH}_2\text{Br}$ (**33**) 90%, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (**34**) 95%, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (**35**) 85%, CH_2Br (**36**) 85%, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (**37**) 60%, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ (**38**) 70%, $\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ (**39**) 95%, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ (**40**) 95%, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ (**41**) 95%, $\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ (**42**) 90%, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ (**43**) 83%, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ (**44**) 80%

Схема 1.10

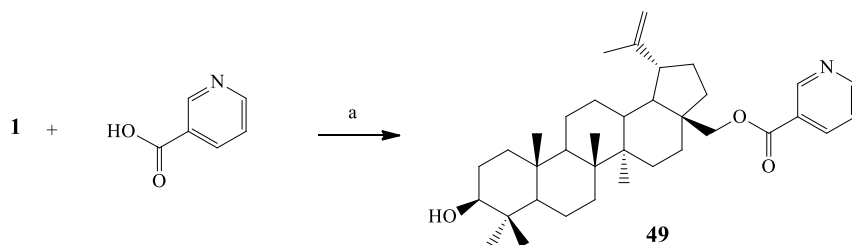
Проведен синтез новых эфирных производных бетулина (**45-47**) с сопряженными регио- и стереоизомерами линолевой кислоты (ИЛК), в виде смеси 43 % 9-цис,11-транс, 50 % 10-транс,12-цис и 7% других изомеров [40]. При комнатной температуре преимущественно образуется 3,28-диацилат бетулина (**45**), понижение температуры реакции до 0°C позволяет провести реакцию преимущественно по 28-положению с получением 28-ацилата (**46**). Для синтеза 3-ацилата (**47**) требуется предварительная защита 28-положения бетулина (**1**) и последующие взаимодействие полученного ацетата (**28**) с ИЛК и снятие ацетильной группы с соединения (схема 1.11) (**48**).



- а) 4 экв. ИЛК, ДЦК, ДМАП, 24 ч; б) 4 экв. ИЛК, ДЦК, ДМАП, 0°C, 3ч;
 в) 1 экв. Ac₂O, Py, 4 ч г) 2 экв. ИЛК, ДЦК, ДМАП, 24ч, 71%;
 д) K₂CO₃, 60°C, MeOH, 1ч.

Схема 1.11

По реакции Стеглиха был также получен 28-никотинат бетулина (**49**) (схема 1.12) [41].



- а) ДЦК, ДМАП, CH₂Cl₂, кт, 2 ч, 23 %

Схема 1.12

ДЦК использовался также при получении конъюгатов бетулина (**1**) с артесуновой кислотой – 3-моно- (**50**) и 28-моно- (**51**) производных с выходами

54 % и 52 % и 3,28-диацилпроизводного (**52**) с выходом 61 % (схема 1.13) [42].

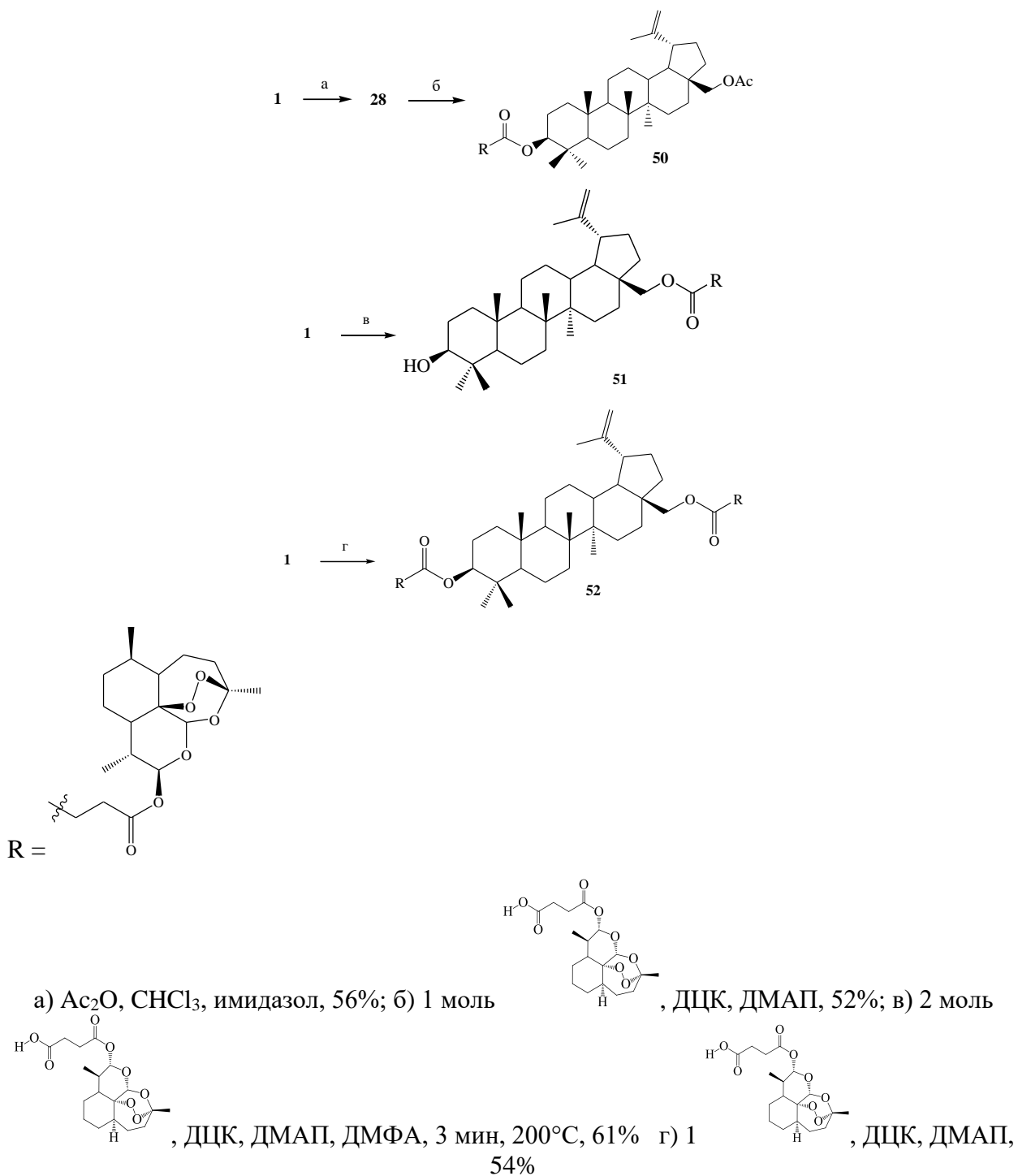


Схема 1.13

Этими же авторами получены конъюгаты бетулина (**1**) с ферроценкарбоновой кислотой и артесуновой кислотой – 28-моно- (**53**) и 3,28-ди- (**54**) –ацилпроизводные. Монопроизводное (**53**) получено при действии 1 экв. ферроценкарбоновой кислоты с выходам 55 %, для получения 3,28-диацилпроизводного (**54**) требуется 2.2 эквивалента, при этом выход

составляет 68 %. Ацилирование (**53**) артезуновой кислотой позволяет получить гибридную (бетулин-ферроцен-артезуновая кислота) молекулу (**55**) с выходом 60 % (схема 1.14) [43].

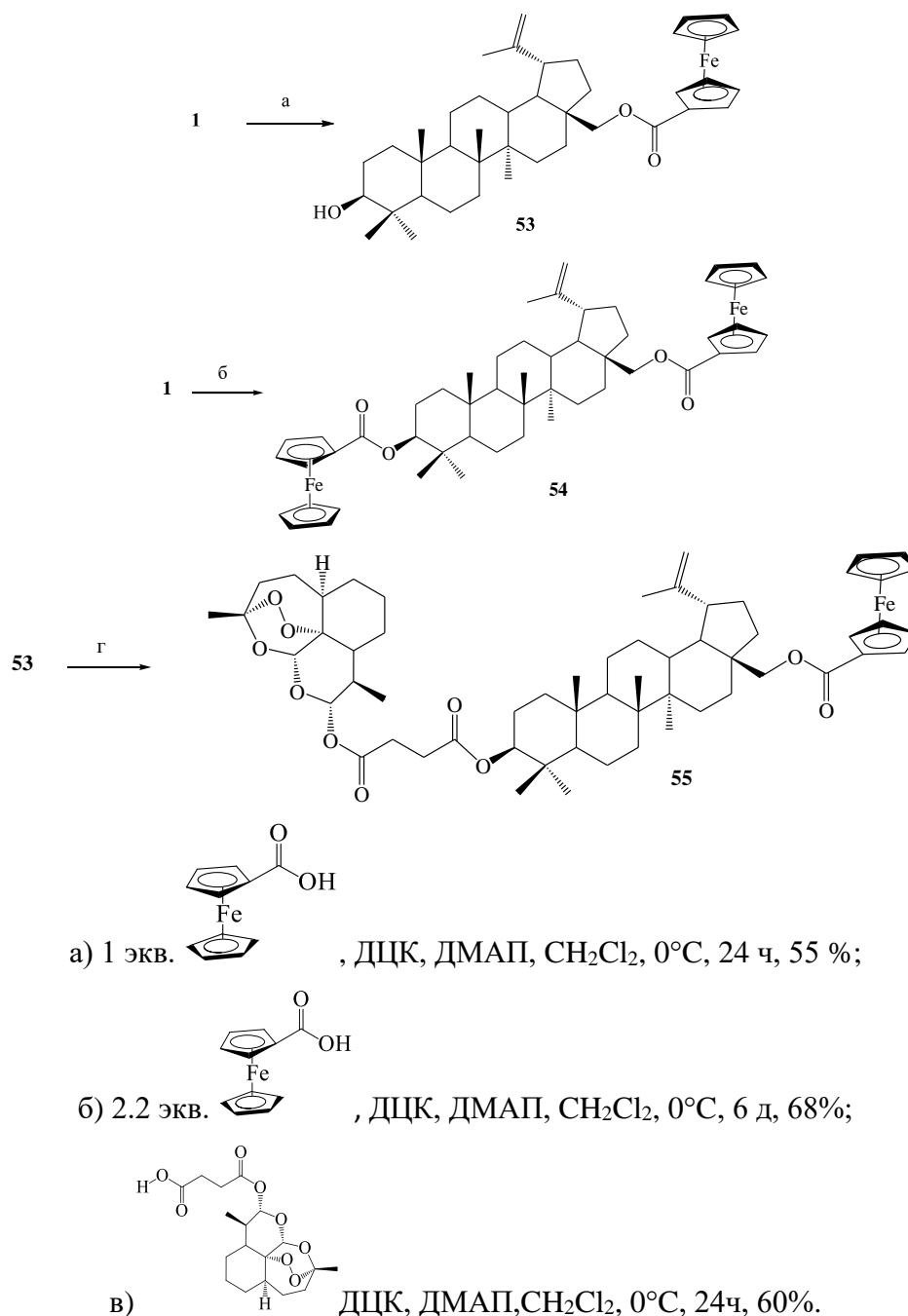
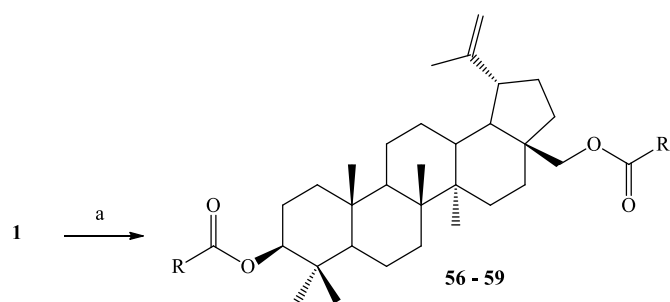


Схема 1.14

В работе [44] были получены диэферы (**56-59**) с рядом ароматических кислот с выходами 74 %, 75 %, 65 % и 73 % соответственно (схема 1.15).



a) RCOOH, ДЦК, ДМАП, CH₂Cl₂, 24 ч, 65-75%

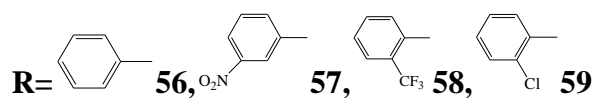
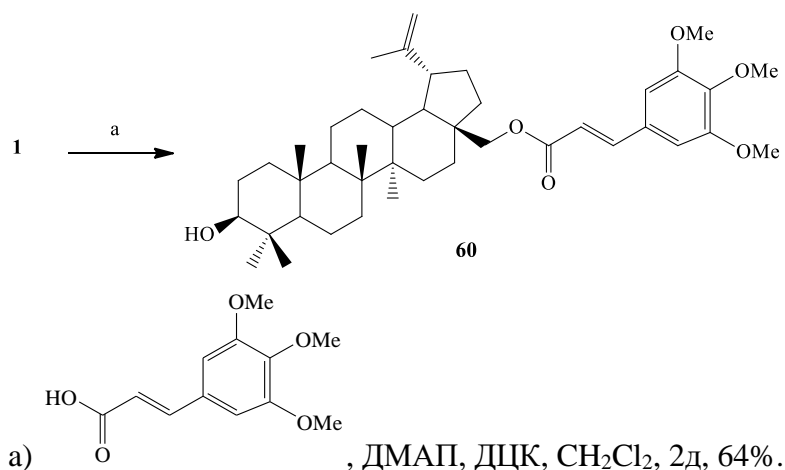


Схема 1.15

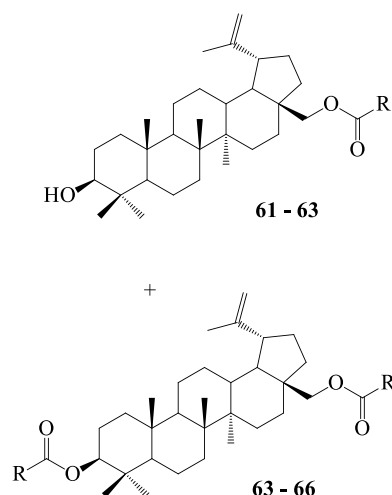
В статье [45] сообщается о получении бетулинового эфира триметоксифенилпропеновой кислоты (**60**) с выходом 64 % при действии на бетулин 1.1 экв. Триметоксифенилпропеновой кислоты, ДЦК и ДМАП в хлористом метиле (схема 1.16).



a) , ДМАП, ДЦК, CH₂Cl₂, 2д, 64%.

Схема 1.16

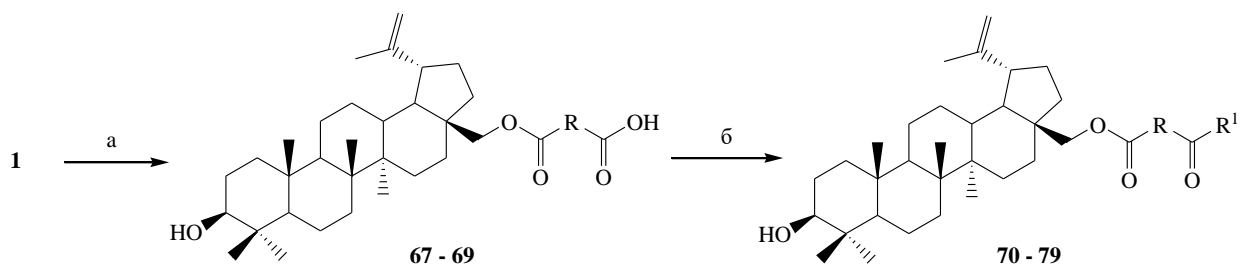
В работе [46] описан синтез и охарактеризована новая серия производных бетулина (**1**) – конъюгатов (**61-66**), содержащих один или два фармакофора, несущих ацетиленовую и карбонильную функции в положениях С-3 и/или С-28 (схема 1.17).



a) RCOOH, CH₂Cl₂, ДЦК, ДМАП, кт, 24ч, 60, 70, 86 %; R = —C≡CH (**61**) 60%, —C≡CPh (**62**) 70 %, —CH₂-CH₃ (**63**) 86%, —C≡CH (**64**) 12 %, —C≡CPh (**65**) 27%, —CH₂-CH₃ (**66**) 11%

Схема 1.17

Изофталевый, азелаиновый и тиодиуксусный фрагменты в молекулы конъюгатов (**67-79**) были введены с использованием соответствующих дикарбоновых кислот в условиях реакции Стеглиха. В результате с выходами 32-47 % получены сложные эфиры (**67-69**), переведенные в амиды (**70-79**) также в условиях реакции Стеглиха (схема 1.18) [47].



a) R(COOH)₂, ДЦК, ДМАП, CH₂Cl₂, 0°C, 24 ч;

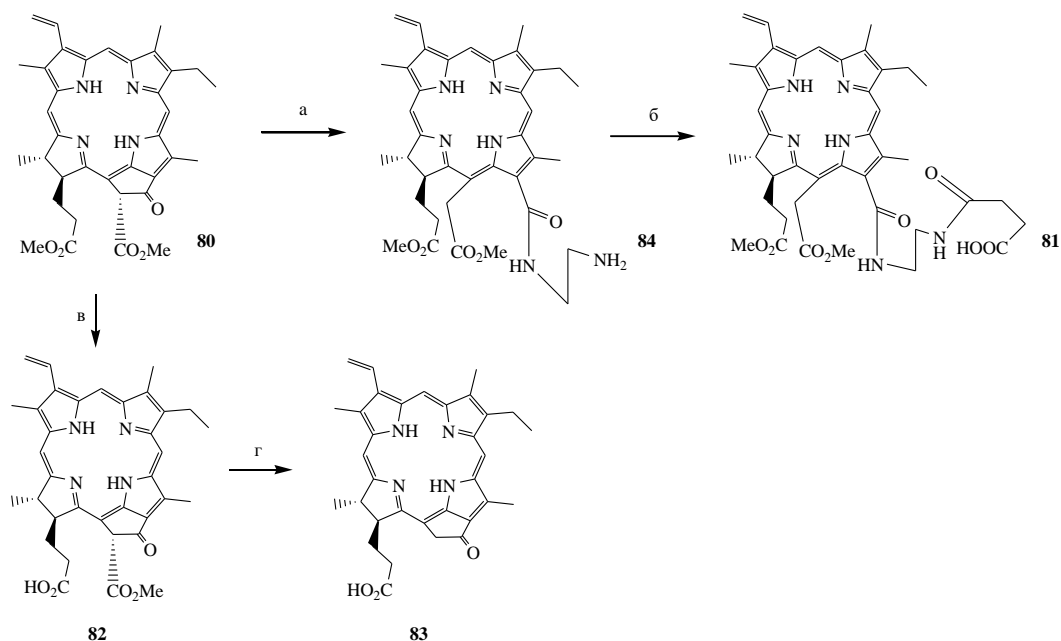
б) NH₂-R¹, ДЦК, ДМАП, CH₂Cl₂, 0°C, 24 ч.

Схема 1.18

Таблица 1.1 Заместители при 28-ом положении бетулина

		R ¹					
		-OH	-NH-CH ₂ -C≡CH				
R		67	70	71	72	73	74
	-(CH ₂) ₉ -	68	75	76	77	78	79
	-CH ₂ -S-CH ₂ -	69	-	-	-	-	-

В работе [48] получены конъюгаты бетулина (**1**) с производными хлорофилла. Исходным соединением для получения исходных карбокси-производных хлоринов является метилфеофорбид *a* (**80**), из которого синтезированы карбоксихлорин (**81**) через промежуточное соединение (**84**), феофорбид *a* (**82**) и пиррофеофорбид *a* (**83**) (схема 1.19).



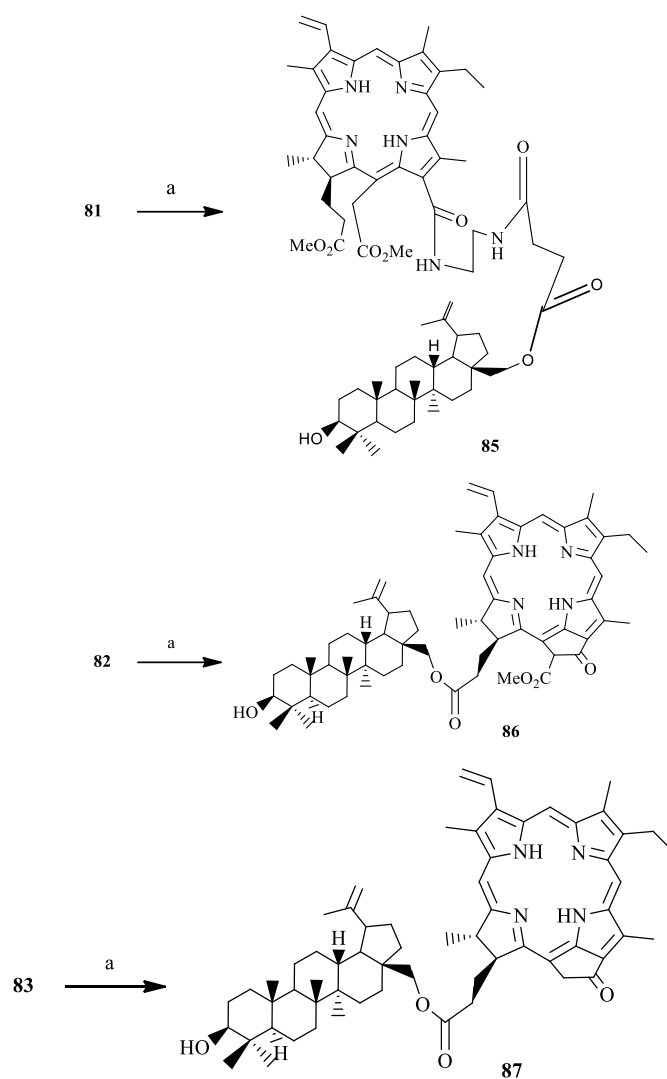
а) $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, хлороформ, 3 ч;

б) янтарный ангидрид, Ru , CH_2Cl_2 , 4 ч.;

в) HCl , ацетон, 24 ч.; г) коллидин, кипячение, 40 мин.

Схема 1.19

Далее посредством активирования карбоксильных групп полученных производных хлорофиллов (**81-83**) с помощью ДЦК были проведены реакции с бетулином (**1**), приводящие к соответствующим конъюгатам (**85-87**). Реакции осуществлялись в мягких условиях при комнатной температуре (схема 1.20).



а) ДЦК, **1**, CH₂Cl₂, Py, 0°C, 48 ч.

Схема 1.20

Проведены [49] реакции бетулина (**1**) с синтетическими аналогами α -токоферола (**88**, **89**) в присутствии ДЦК и ДМАП в хлористом метиле. При взаимодействии соединений (**1**) и (**88**) образуется 28-моноацилпроизводное (**90**). Для получения 3-замещенного конъюгатов (**91**, **92**) первично-вторичный спирт (**1**) селективно силилировали с использованием *трет*-бутилдиметилсилилхлорида (TBSCl) в имидазоле с получением в качестве единственного продукта соединения (**93**), поскольку первичный гидроксил является более реакционноспособным по сравнению со вторичным. Реакция последнего с кислотами (**88**, **89**) привела к конъюгатам (**91**, **92**) (схема 1.21).

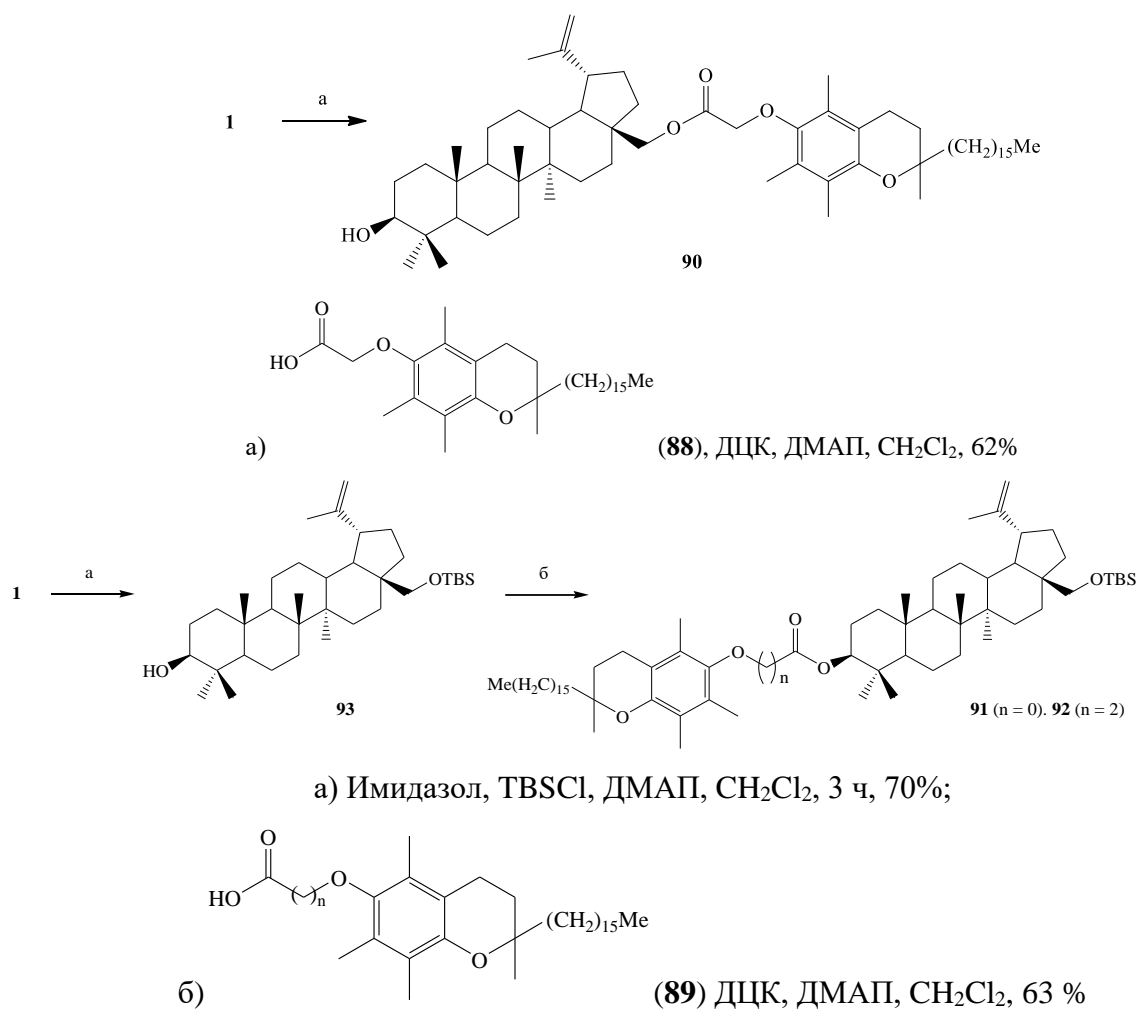
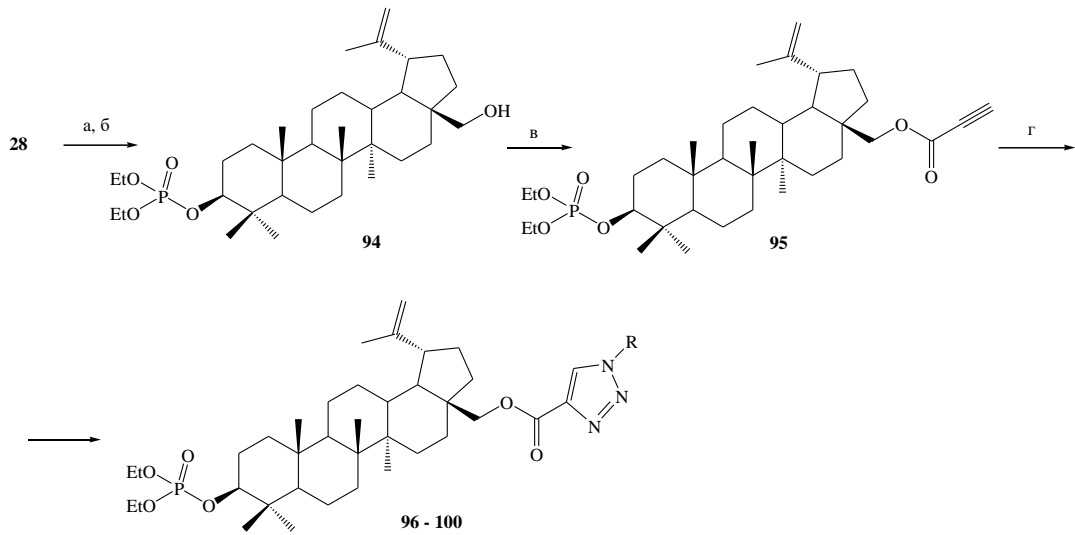


Схема 1.21

В статье [50] описан новый ряд 3-фосфатных производных бетулина (**96-100**), содержащих различные заместители в положении С-28. Формирование триазольного кольца в них происходит при обработке тритерпеноида с алкиновым фрагментом (**95**) соответствующими азидами в присутствии йодистой меди (I) в толуоле схема (1.22).



а) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, Py, ДМАП, 0°C , 24 ч, 69%. б) NaOH, 6 ч, 83%; в) $\text{CH}\equiv\text{CCOOH}$, ДЦК, ДМАП, CH_2Cl_2 , 24 ч, 50%, г) R-N_3 , толуол, CuI, Δ , 72 ч, 64-81%; $\text{R} = \text{CH}_2\text{-Ph}$ (96), $\text{CH}_2\text{-S-Ph}$ (97),

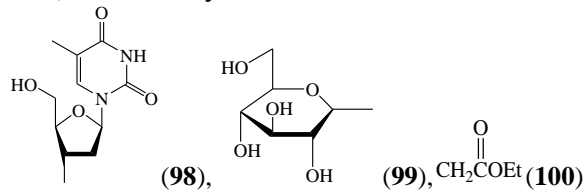


Схема 1.22

В работе [51] в условиях реакции Стеглиха получен 3-ацилат (101), обработка которого азидами глюкозы, галактозы и ксилозы в условиях клик-реакции в присутствии аскорбата натрия и сульфата меди (II) в *tert*-бутаноле приводит к образованию соответствующих триазольных производных (102-104) (схема 1.23).

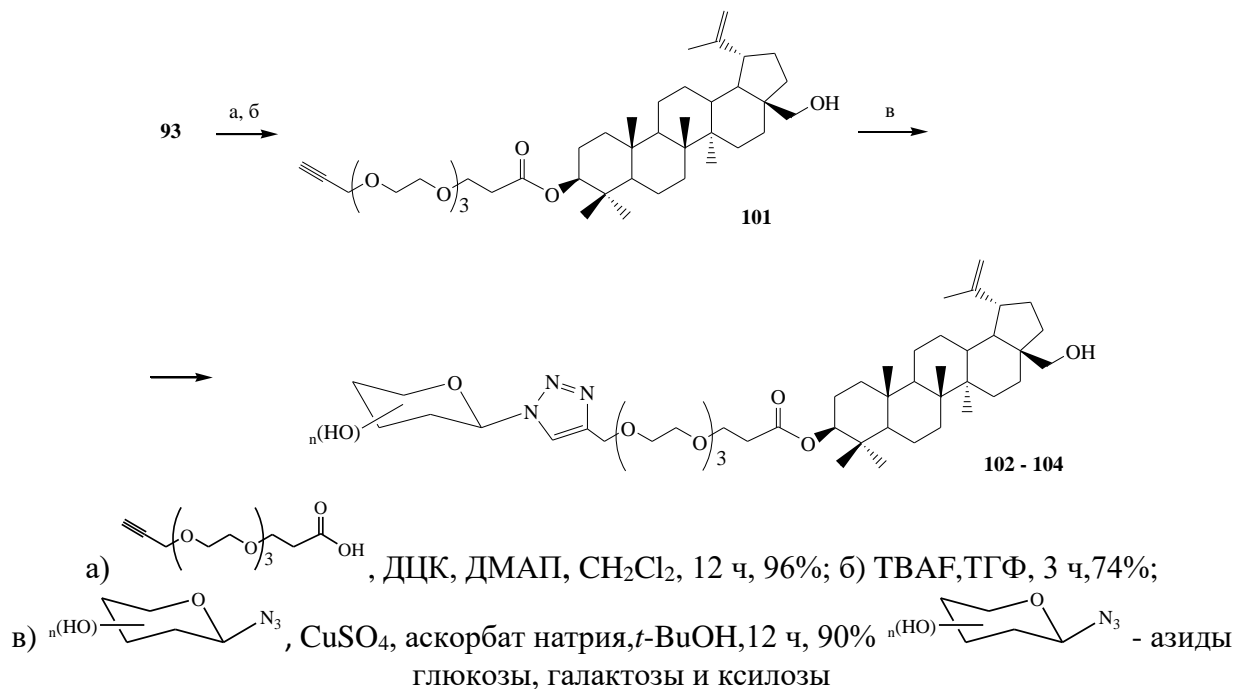
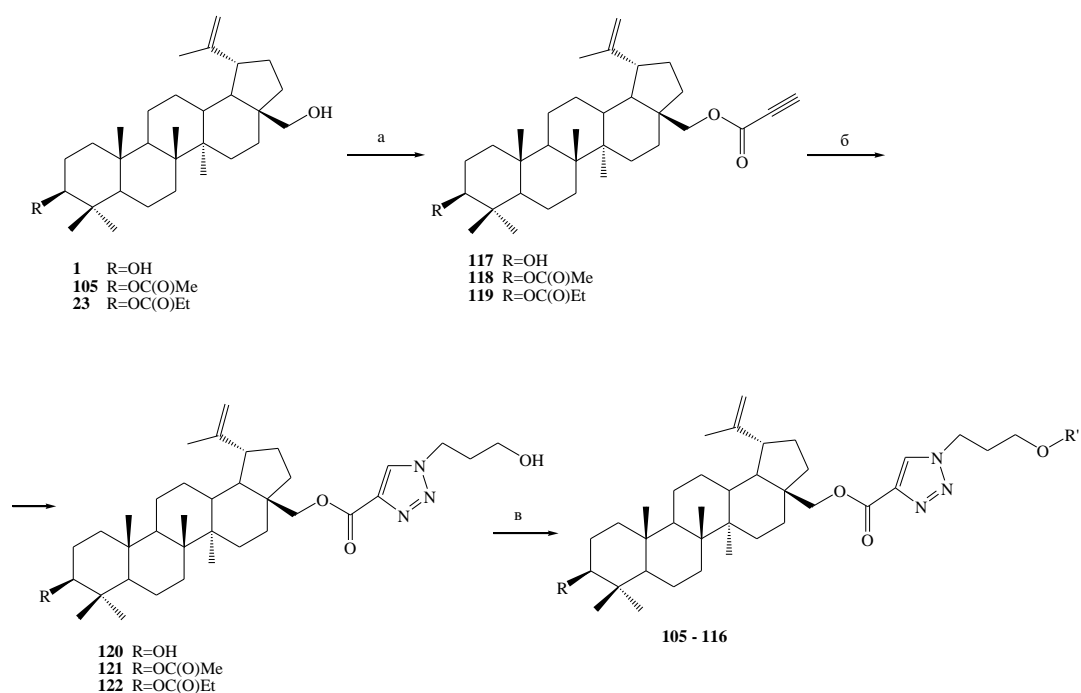


Схема 1.23

В исследовании [52] описаны производные бетулина (**105-116**), связанные с фрагментом 1,4-хинона с помощью триазольного линкера. Последний получен ацилированием бетулина (**1**), его 3-ацетата (**117**) и 3-пропионата (**23**) пропаргиловой кислотой в присутствии ДЦК и ДМАП в хлористом метиле, с дальнейшей обработкой полученных соединений (**117-119**) 3-азидопропан-1-олом. Взаимодействие полученных соединений (**120-122**) с соответствующими 2,3-дихлорхинонами (**123-126**) в присутствии поташа завершают процесс синтеза (схема 1.24, таблица 1.2).



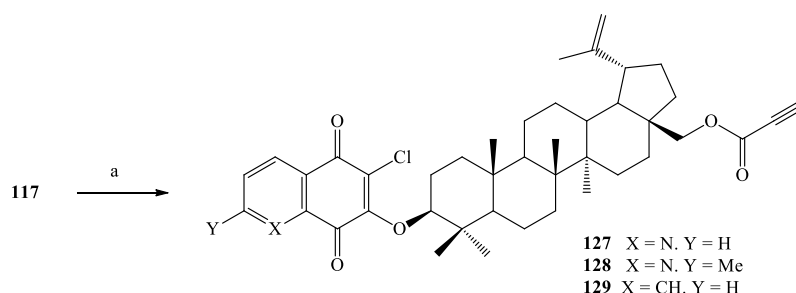
а) $\text{CH}\equiv\text{C}-\text{COOH}$, ДЦК, ДМАП, CH_2Cl_2 , 70% б) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$, CuI, CH_2Cl_2 , 64%
 в) $\text{R}'-\text{Cl}$, K_2CO_3 , ТГФ, 74 %.

Схема 1.24

Таблица 1.2 Заместители при 3-ем положении и при гетероцикле

		R'			
Cl		123	124	125	126
R	OH	105	108	111	114
	OC(O)Me	106	109	112	115
	OC(O)Et	107	110	113	116

Промежуточный в предыдущем синтезе конъюгат (**117**) использован в синтезе ряда хиноидных производных (**127-129**) по 3-положению молекулы бетулина (**1**) [53] (схема 1.25).



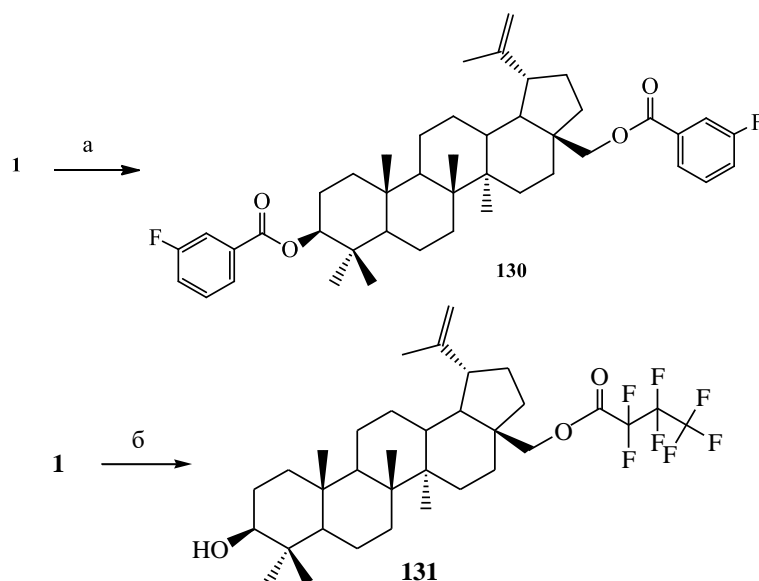
а) **123** или **125** или **126**, K₂CO₃, ТГФ, 39-68%

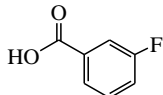
Схема 1.25

Многочисленные исследования подтвердили высокую биологическую активность целого ряда фторсодержащих органических соединений [54-56]. Многие фторсодержащие лекарственные вещества уже успешно применяются в медицине для лечения и профилактики широкого спектра заболеваний. Например, нейролептики: трифтазин, фторфеназин, галоперидол, трифлуперидол, меторин, дроперидол, флусперилен, пимозид, пенфлюридол, рисперидон; антидепрессант фторацизин; гормональные препараты: дексаметазон, триамцинолон, синафлан, бетаметазон; противораковые средства: фторбензотэф, фторурацил, фторафур. В настоящее время ведется интенсивный поиск новых лекарственных веществ, призванных решить проблему наиболее опасных болезней человечества, таких, как рак, СПИД, гепатит и т.д. В связи с этим на фторорганические биологически активные соединения возлагаются большие надежды. Во всем мире ведутся интенсивные работы по синтезу модифицированных лекарственных веществ. Модификация заключается в замене одного или нескольких атомов водорода в молекулах известных биологически активных соединений, в том числе и тритерпеновых, на атомы фтора. В результате получают лекарственные вещества со значительно более высокой биологической активностью, чем у исходных немодифицированных соединений. Таким образом, создаются препараты, позволяющие бороться, например, с мутировавшими вирусами,

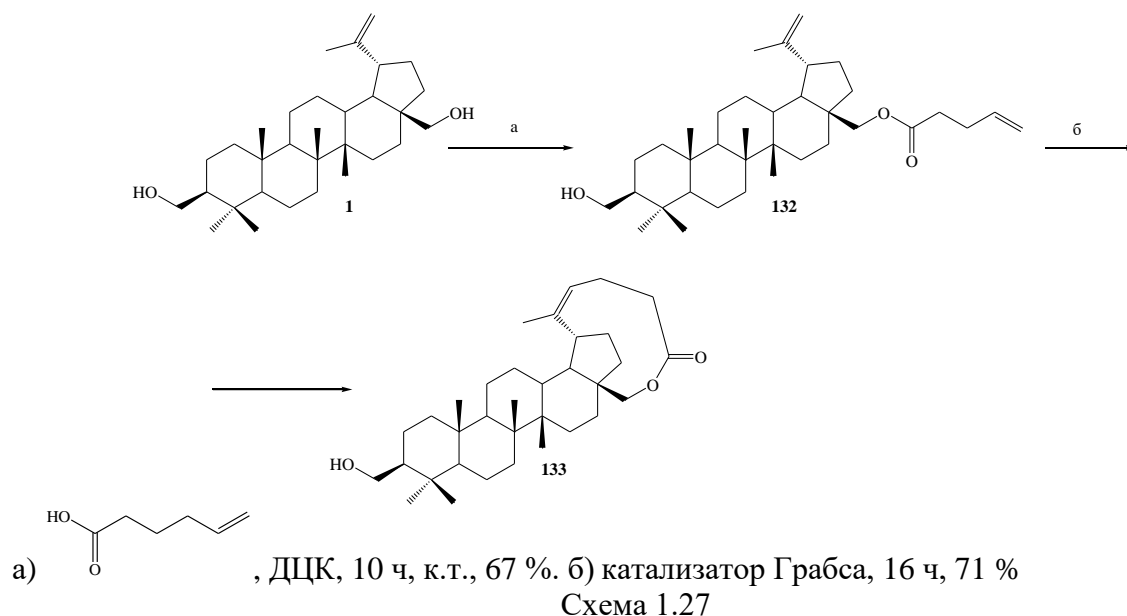
устойчивыми к ранее применявшимся препаратам [57-61].

В работе [62] показаны примеры получения фторсодержащих конъюгатов (**130**, **131**) по реакции Стеглиха (схема 1.26).



а) , ДЦК, ДМАП, CH_2Cl_2 , 72ч, 89 %;
 б) $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_2\text{COOH}$, ДЦК, ДМАП, CH_2Cl_2 , к.т., 72 ч, 70 %.
 Схема 1.26

В работе [63] по реакции Стеглиха из бетулина (**1**) были получены два сложноэфирных конъюгата с пент-4-ен 4-овой и ундециленовой кислотами. Внутримолекулярный метатезис соединений (**132**, **134**) в присутствии катализатора Грабса первого поколения позволил получить макроциклические продукты по кольцу E (**133**, **135**) (схемы 1.27,1.28).



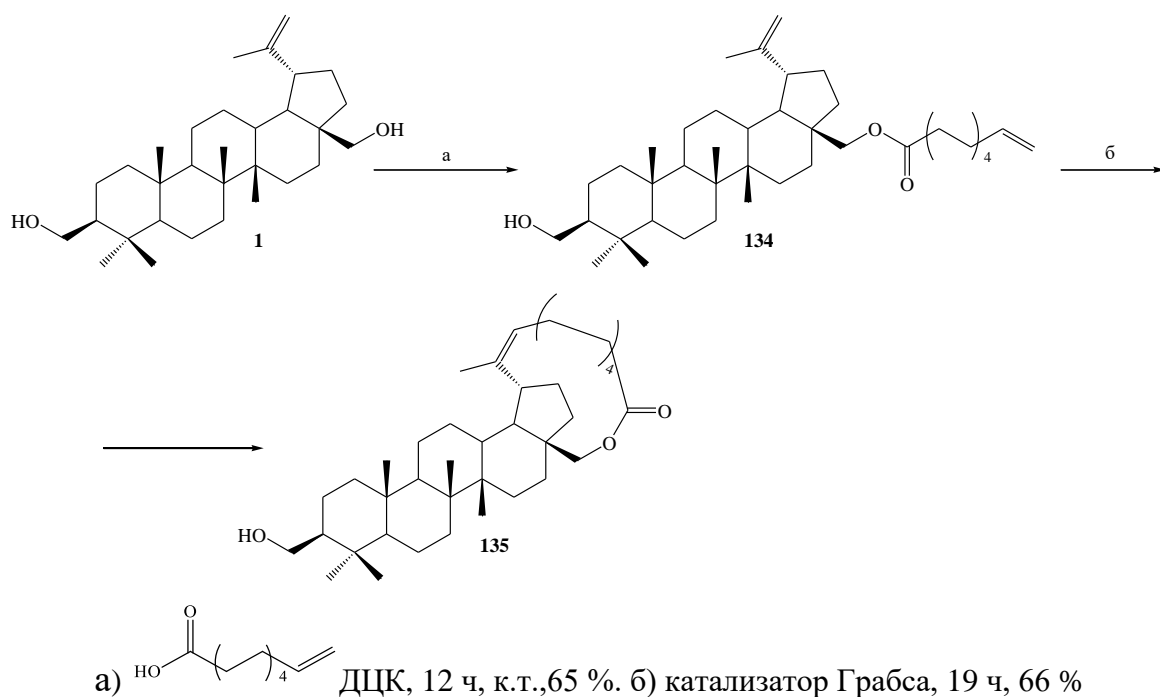
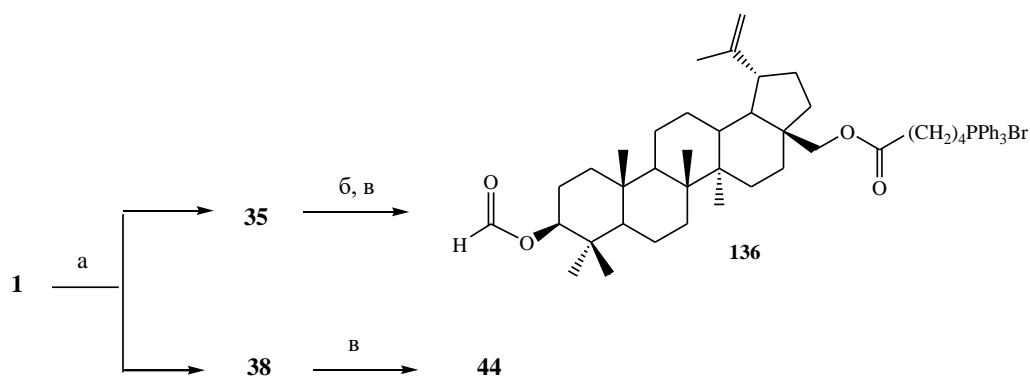


Схема 1.28

1.2.3 Использование 1-этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимида (EDC) для ацилирования бетулина

1-Этил-3-(3-диметиламинопропил) карбодиимид (EDC) представляет собой водорастворимый карбодиимид, применяемый на практике в виде соответствующего гидрохлорида. Преимущество его состоит в том, что образующийся побочный продукт (мочевина) (часто трудно удаляемый в случае ДЦК) может быть отмыт с помощью разбавленной минеральной кислоты. В органической химии EDC используется чаще всего с катализатором 4-диметиламинопиридином (ДМАП) [64].

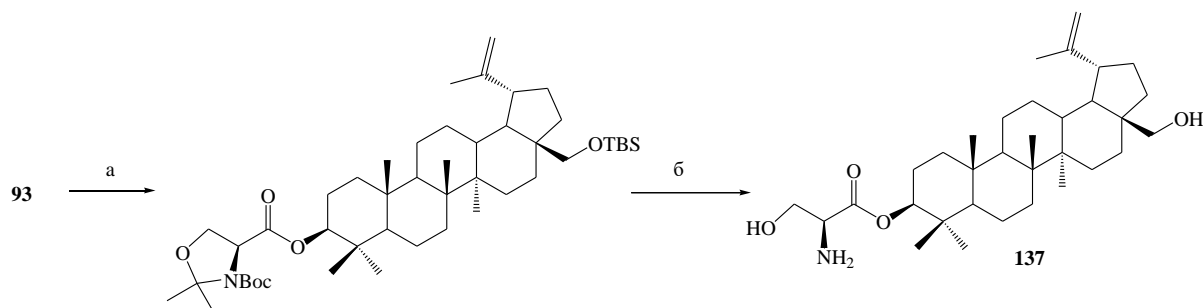
Взаимодействием бетулина (1) и 5-бромпентановой кислоты с использованием катализатора EDC/ДМАП получены [65, 66] моно- (35) и ди- (38) эфиры бетулина, переведенные в трифенилфосфиновые соли (136) и (44) соответственно (схема 1.29).



а) $\text{Br}(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, ДМАП; б) HCOOH ; в) PPh_3 , MeCN .

Схема 1.29

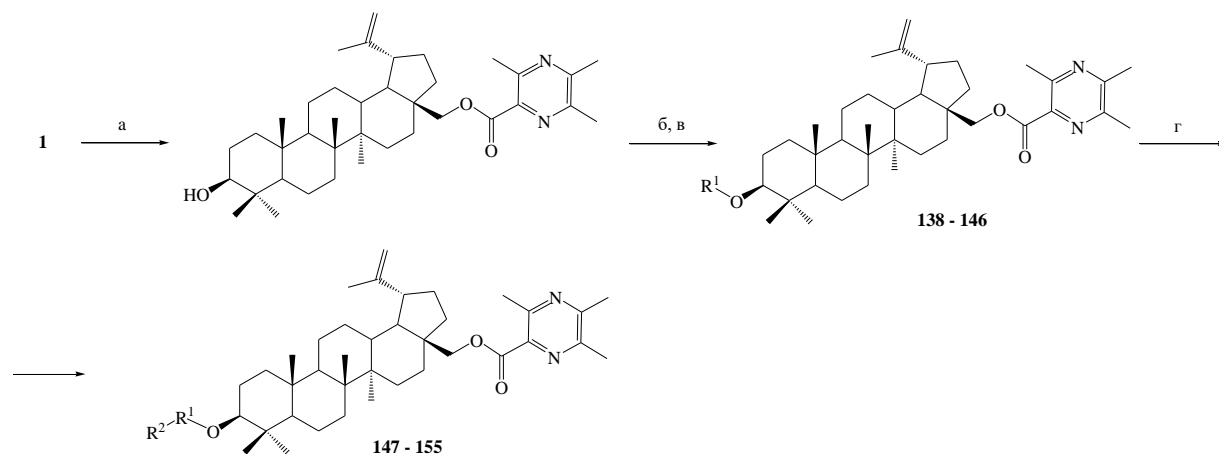
С использованием этого же катализатора получен конъюгат (**137**) с серином [67](1.30).



а) $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, ДМАП, CH_2Cl_2 ; б) HCl , диоксан, затем NaHCO_3 , H_2O .

Схема 1.30

В работе [68] при катализе $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ /ДМАП синтезирован ряд лигустразин-бетулиновых производных (**138-155**) (схема 1.31, таблица 1.3).



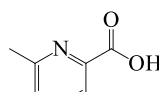
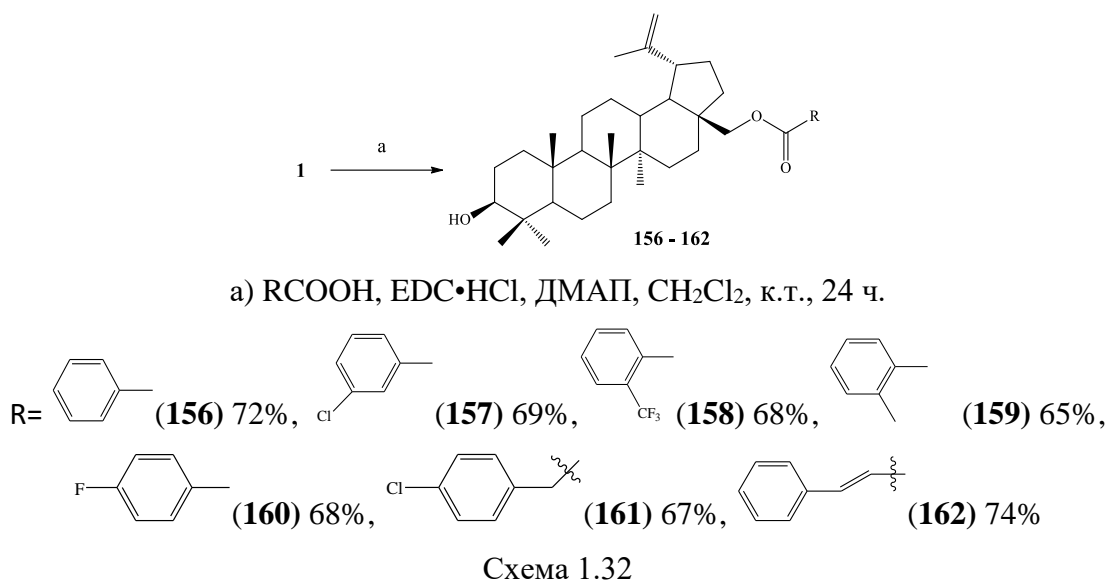
а) , CH_2Cl_2 , ДМАП, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, 12 ч, 63-69 %; б) Вос-аминокислота, CH_2Cl_2 , ДМАП, $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$, 12ч, 70-72%; в) N-Ас-аминокислота, НОВт, EDCl , DIPEA , 3 ч. 79-83%

Схема 1.31

Таблица 1.3 Аминокислотные радикалы в производных бетулина

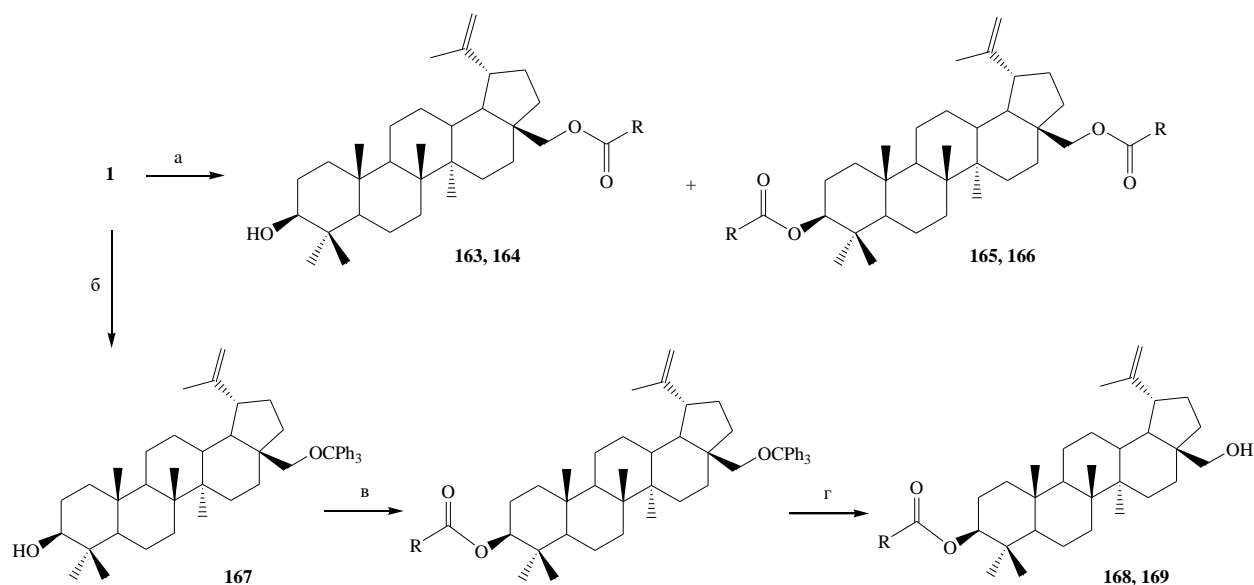
№ соединения	R ¹	R ²	R ³
138	<i>L</i> -Gly	-	-
139	<i>L</i> -Sar	-	-
140	<i>L</i> -Ala	-	-
141	<i>L</i> -Pro	-	-
142	<i>L</i> -Phe	-	-
143	<i>L</i> -Ile	-	-
144	<i>L</i> -Leu	-	-
145	<i>L</i> -Val	-	-
146	<i>L</i> -Pyr	-	-
147	-	<i>L</i> -Gly	N-Ac-Gly
148	-	<i>L</i> -Gly	N-Ac-Ala
149	-	<i>L</i> -Gly	N-Ac-Pro
150	-	<i>L</i> -Sar	N-Ac-Gly
151	-	<i>L</i> -Sar	N-Ac-Ala
152	-	<i>L</i> -Sar	N-Ac-Pro
153	-	<i>L</i> -Pro	N-Ac-Gly
154	-	<i>L</i> -Pro	N-Ac-Ala
155	-	<i>L</i> -Pro	N-Ac-Pro

В работе [69] получен ряд 28-ацилатов бетулина (**156-162**) – конъюгатов с ароматическими кислотами, некоторые из которых содержали атомы галогенов(схема 1.32).



Прямая этерификация бетулина (**1**) кумарин-3-карбоновой или 3,4,5-триметоксибензойной кислотой в условиях реакции Стеглиха приводила к образованию 28-моно- (**163**, **164**) и 3,28-ди- (**165**, **166**) эфиров. Взаимодействием 28-*O*-тримилбетулина (**167**) с этими ароматическими

кислотами в присутствии EDC/ДМАП в хлористом метиле и дальнейшим снятием тритильной защиты получены конъюгаты (**168, 169**) по 3 положению (схема 1.33).



- а) RCOOH, EDC·HCl, ДМАП, CH₂Cl₂, 24ч; б) PPh₃CCl, Py, ДМАП, 90°С, 18ч;
в) RCOOH, EDC, ДМАП, CH₂Cl₂, 24ч; г) PPTS, CH₂Cl₂, EtOH

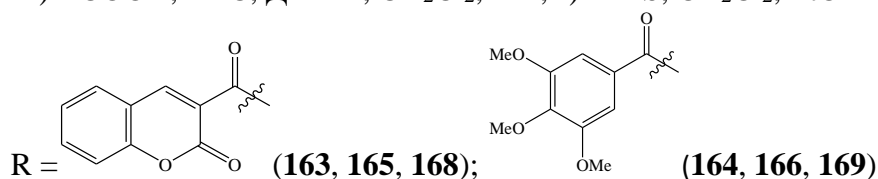
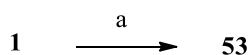


Схема 1.33

EDC использовался так же при получении 3,28-диацилконъюгата бетулина с артезуновой кислотой – соединение (**53**) с выходом 61% [70].



- а) 2 моль артезуновой кислоты, EDC, ДМАП, ДМФА, 3 мин, 200°С, 61%

Схема 1.34

1.2.4 Использование 1,1'-карбонилдиимдазола для ацилирования бетулина

Хотя реакционная способность 1,1'-карбонилдиимдазола (CDI) ниже, чем у хлорангидридов кислот, с ним легче обращаться и он позволяет избежать образования побочных продуктов [71].

CDI в качестве активатора карбоксильной группы использовался при получении конъюгатов бетулина с аминокислотами [72]. При соотношении

бетулин : Вос-защищенная *L*-аминокислота», равном 1:1, были выделены моно-ацилаты (170) и (172), для синтеза диацилатов (171, 173-176) соотношение реагентов должно было быть 1:4 (схема 1.35, таблица 1.4).

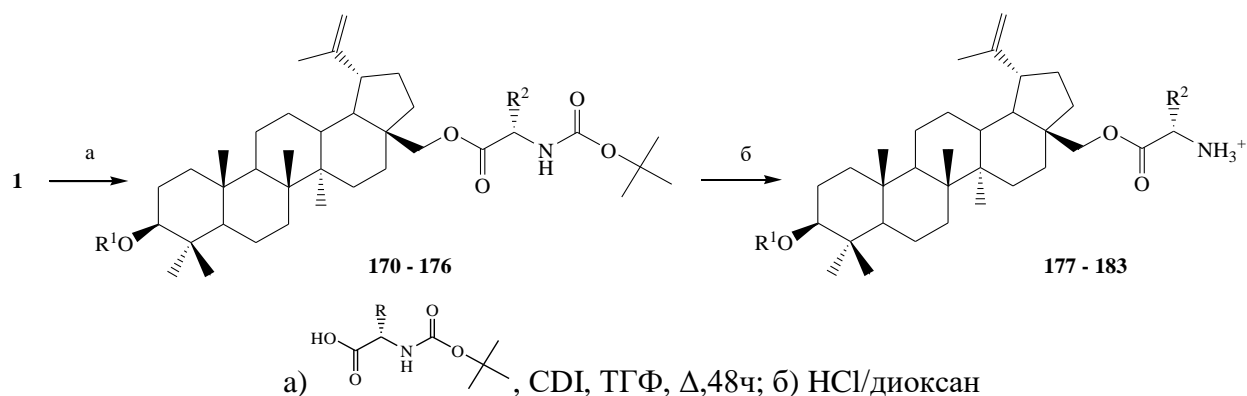


Схема 1.35

Таблица 1.4 Аминокислотные и водородные заместители в производных бетулина

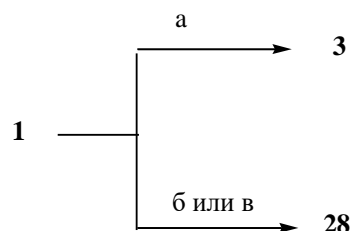
R ¹	R ²	№ соединения	Выход %	№ соединения	Выход %
H	Gly	170	85	177	68
Gly	Gly	171	91	178	81
H	Ala	172	83	179	65
Ala	Ala	173	72	180	68
Phe	Phe	174	71	181	80
Met	Met	175	66	182	71
Lys	Lys	176	64	183	68

1.2.5 Использование ангидридов кислот для ацилирования бетулина

Использование ангидридов как ацилирующих агентов имеет свои ограничения, т.к. многие природные кислоты –аминокислоты, непредельные жирные кислоты и другие кислоты сложного химического строения –либо не могут быть превращены в ангидриды, либо этот процесс сильно затруднен. К тому же сложные ангидриды не встречаются в природе. Лишь некоторые ангидриды можно считать коммерчески доступными, например, уксусный, малеиновый, фталевый. По реакционной способности ангидриды карбоновых кислот уступают лишь хлорангидридам.

Далее будут рассмотрены примеры синтезов сложноэфирных конъюгатов бетулина с различными природными ангидридами карбоновых кислот.

Обработка бетулина (**1**) 1 экв. уксусного ангидрида в пиридине при катализе ДМАП приводит к 28-моноацетату (**28**), а 6-ю экв. уксусного ангидрида – к диацетату (**2**) [73]. Также диацетат (**3**) получен нагреванием при 100°C с избытком Ac_2O в толуоле [74](схема 1.36).

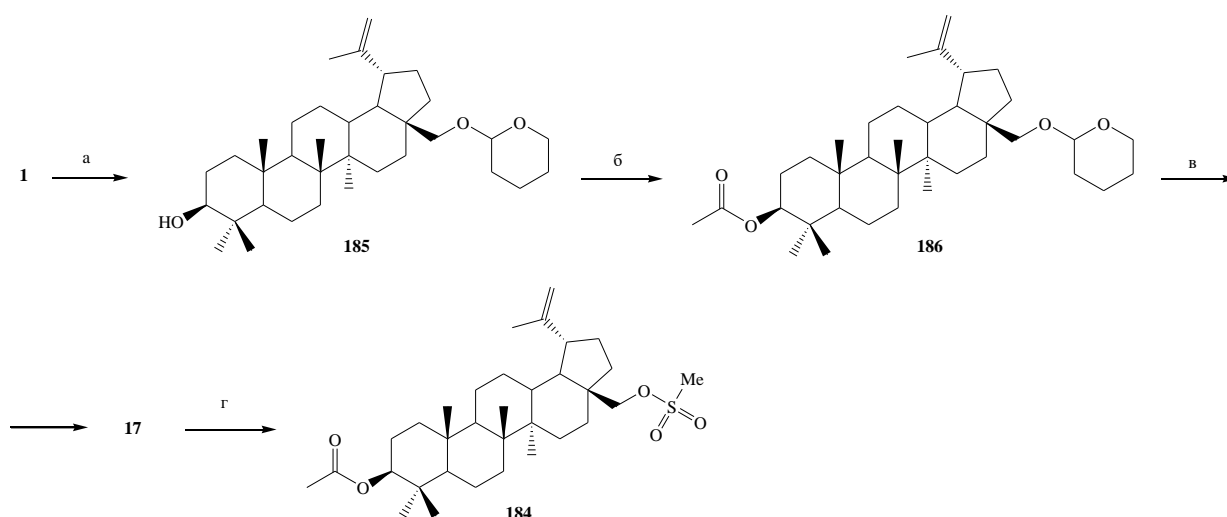


а) 1 экв. Ac_2O , ДМАП, пиридин, CH_2Cl_2 , 45 %;

б) 6 экв. Ac_2O , ДМАП, py, CH_2Cl_2 , 97 %; в) Ac_2O , толуол, 100°C, 3 ч, 70%

Схема 1.36

В работе [75] получен биологически активный 2-ацетокси-28-мезилзамещенный конъюгат (**184**) через промежуточный 3-ацетоксибетулин (**17**), синтез которого заключался в хемоселективной тетрагидропиранильной защите первичного гидроксила бетулина (**1**) до монозащищенного диола (**185**), последующей его стандартной этерификации в соответствующее ацетильное производное (**186**) и высвобождения первичной гидроксильной группы в присутствии пиридиний-тозилата(схема 1.37).

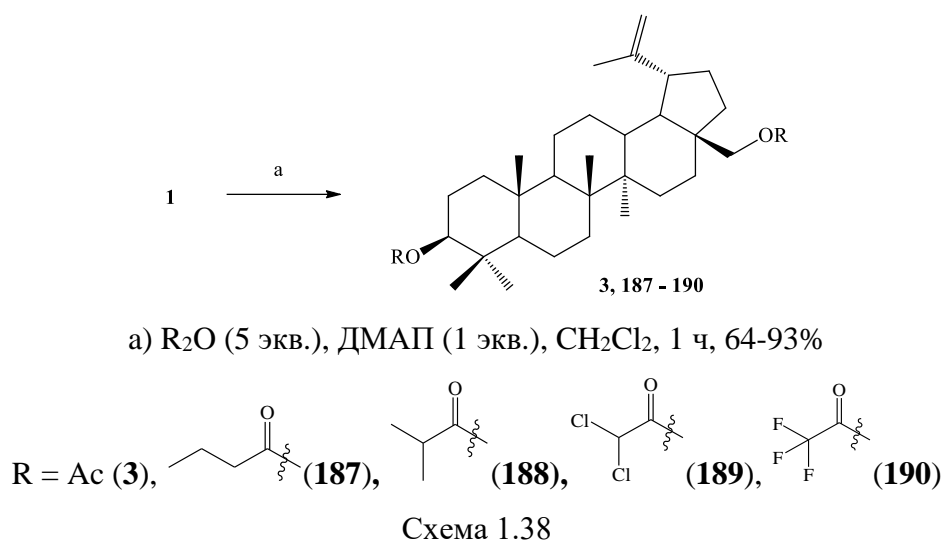


а) DHP, PPTS, CH_2Cl_2 , 2 дня, 30 %; б) Ac_2O , ДМАП, Py, CH_2Cl_2 , 20 ч, 95 %;

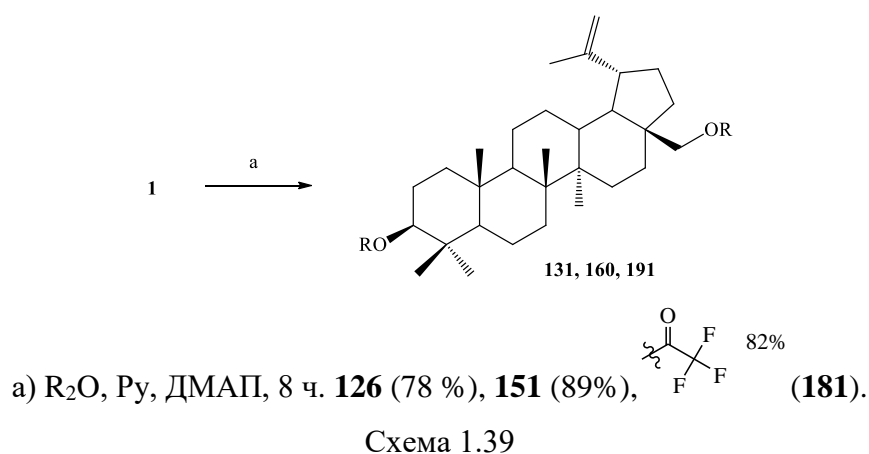
в) PPTS, EtOH, 14 дней, 94%; г) MeSO_2Cl , TEA, CH_2Cl_2 , 0 °C, 2 ч, 99 %.

Схема 1.37

Обработка бетулина (**1**) ангидридами кислот в присутствии ДМАП в хлористом метиле приводит к 3,28-диацилпроизводным (**3**, **187-190**, в том числе хлор- и фтор содержащим) [76] (схема 1.38).



Обработка бетулина (**1**) ангидридами фторкарбоновых кислот привела к получению соответствующих фторсодержащих сложных эфиров (**131**, **160**, **191**) [77].



При взаимодействии 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон с бетулином (**1**) в толуоле в зависимости от температуры получены различные продукты. При нагревании (60-70 °С) в течение 5-6 ч получены 3,28-ароилпируваты (**192-194**), при кипячении (25-30 мин) происходит декарбоксилирование, и продуктами реакции являются 3,28-диароилцетаты (**195-197**) [78] (схема 1.40).

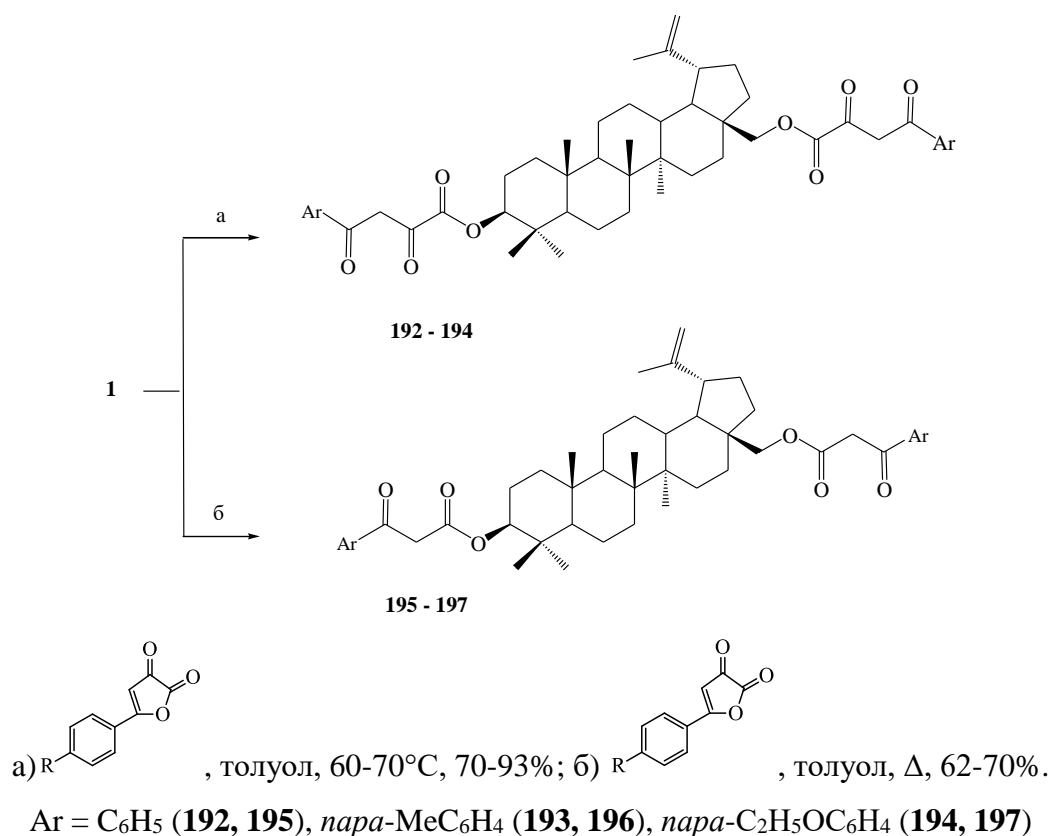


Схема 1.40

Взаимодействием бетулина (**1**) с избытком глутарового ангидрида при 120 °С получен бис(гемиглутарат) бетулина (**198**) [79] (схема 1.41).

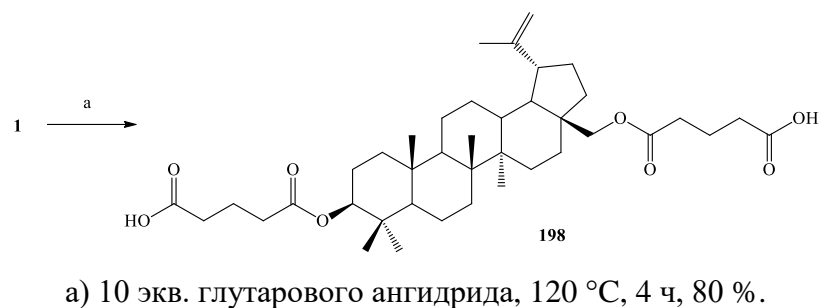
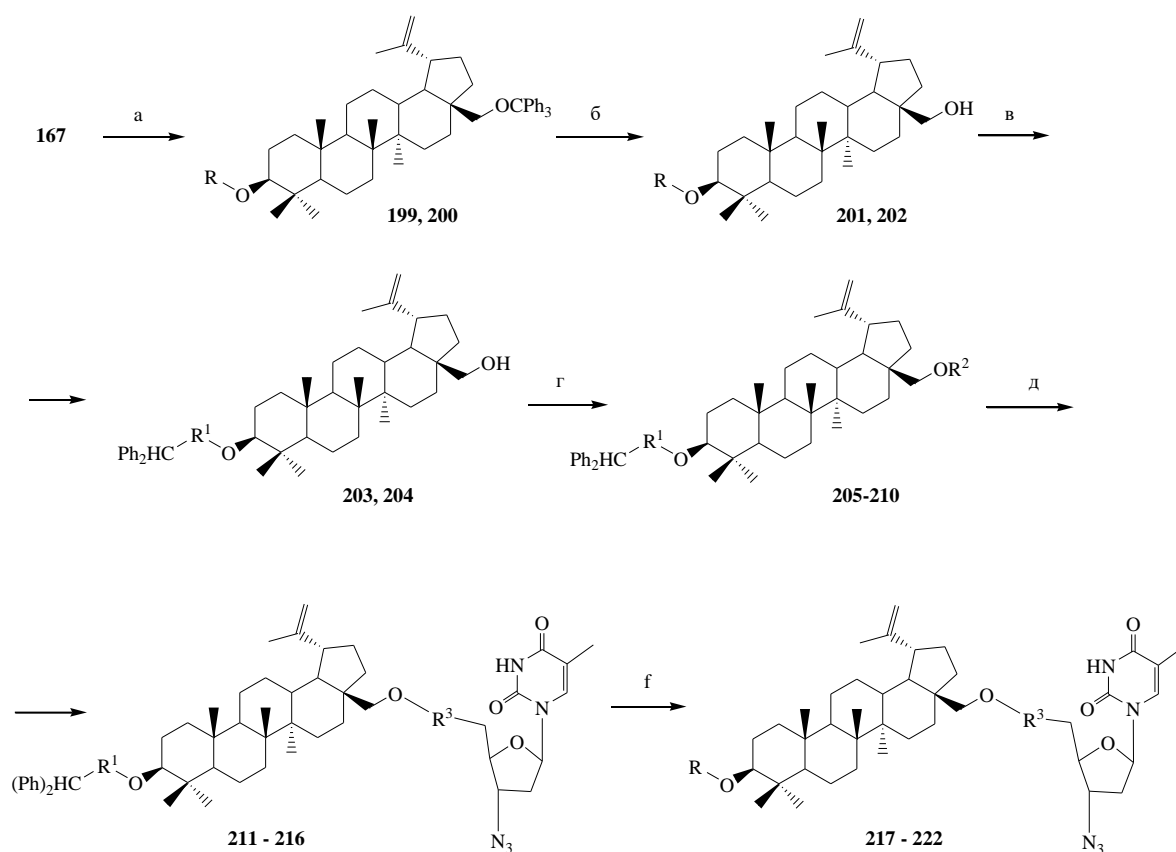


Схема 1.41

В работе [80] авторы провели синтез конъюгатов (**217-222**) с AZT и рядом дикарбоновых кислот (схема 1.42).



a) R₂O, ДМАП, Py, Δ, 8 ч, 85-87 %;

б) PPTS, CH₂Cl₂, EtOH, Δ, 8 ч, 57-67%; в) Ph₂CN₂, MeOH, CH₂Cl₂, 8 ч, 100%;

г) R²O, ДМАП, Py, 8 ч, Δ, 68-78 %;

д) AZT, ДЦК, ДМАП, CH₂Cl₂, 8 ч, 41-56%; е) AcOH, 8 ч, 80%

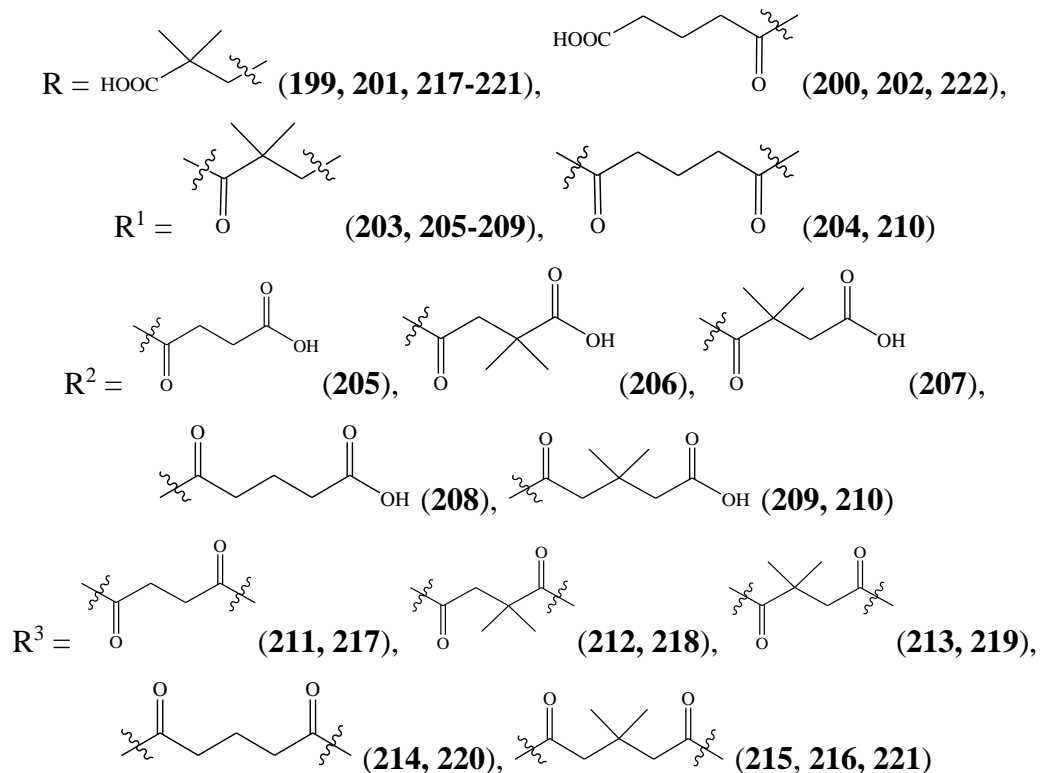


Схема 1.42

Другие примеры использования относительно доступных ангидридов описаны в работах, в которых кипячением эквимольной смеси бетулина (**1**) с янтарным ангидридом в пиридине [81, 82], малеиновым, фталевым и гексагидрофталевым ангидридами в хлористом метиле [83-86] с уксусным, янтарным, глутаровым, кротоновым и фталевым ангидридами в пиридине [81, 84] получены соответствующие 3,28-диацилпроизводные (**3**, **223-228**) (схема 1.43).

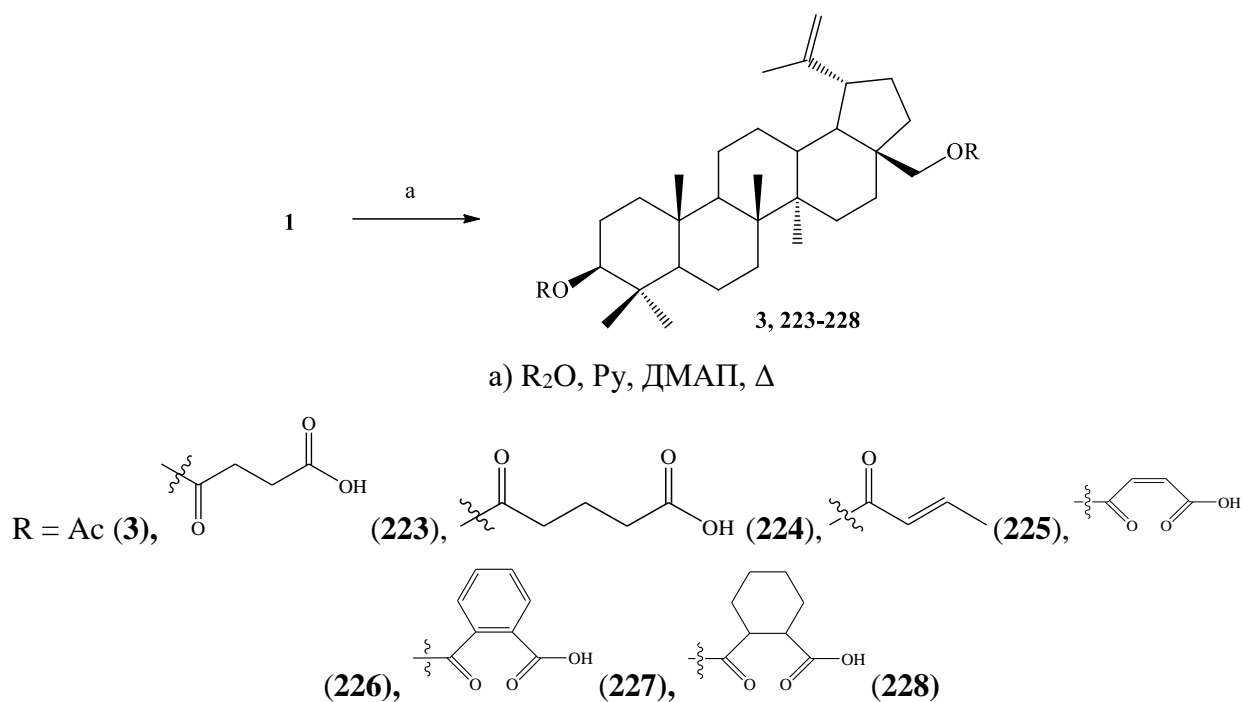


Схема 1.43

В работе [87] взаимодействием бетулина (**1**) с янтарным и малеиновым ангидридами при комнатной температуре получены 28-замещенные эфиры (**223**) и (**224**), переведенные затем в ряд их циклических (**226-229**) и ациклических (**225**) аминов (схема 1.44).

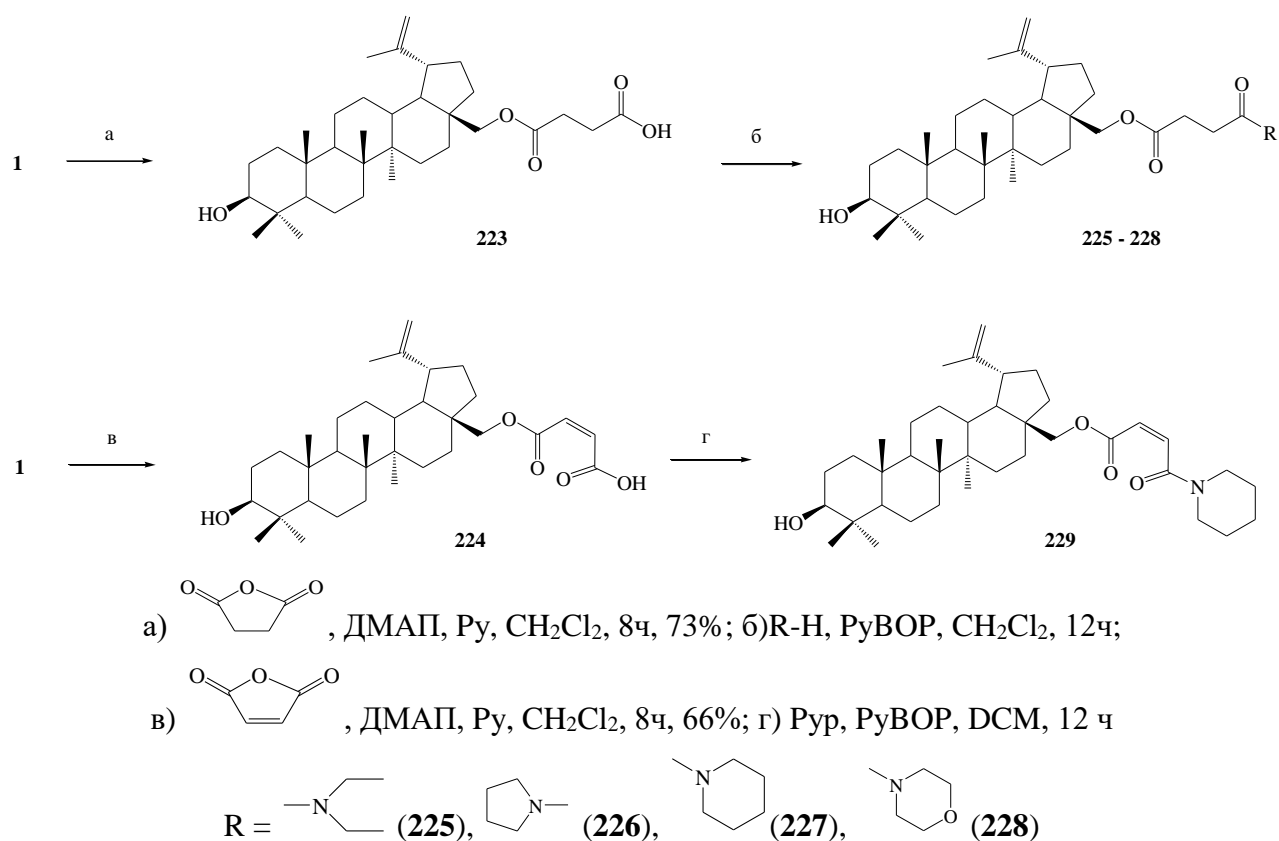


Схема 1.44

Взаимодействием бетулина (**1**) с замещенным янтарным ангидридом в присутствии 3 экв. имидазола в N-метилпирролидоне (NMP) с 73% выходом получен 28-гемисукцинат бетулина (**230**), при использовании избытка янтарного ангидрида с 40 % выходом образуется соответствующий 3,28-дисукцинат [18,88] (схема 1.45).

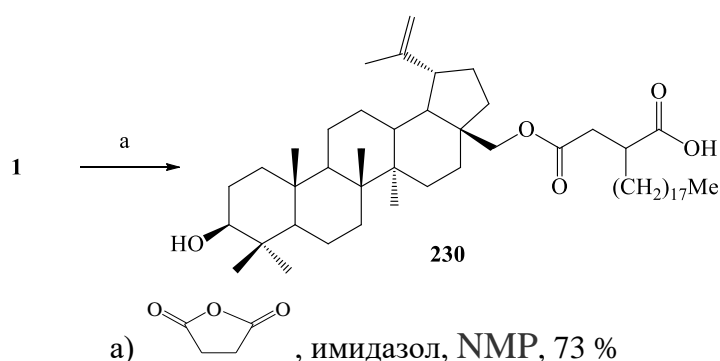


Схема 1.45

Использование природных строительных блоков для получения высокоэффективных полимеров вызывает все больший интерес. Авторы [89] демонстрируют, что бетулин можно использовать для получения полиэфиров с исключительными термическими характеристиками посредством

промышленно реальных и масштабируемых реакций поликонденсации в расплаве. В частности, термопласты (**231-234**) на основе бетулина (**1**) были синтезированы с использованием янтарной кислоты, адипиновой кислоты, 1,12-додекандиовой кислоты и 1,18-октадекандиовой кислоты в качестве сомономеров и показали хорошую растворимость в обычных промышленных растворителях [90] (схема 1.46).

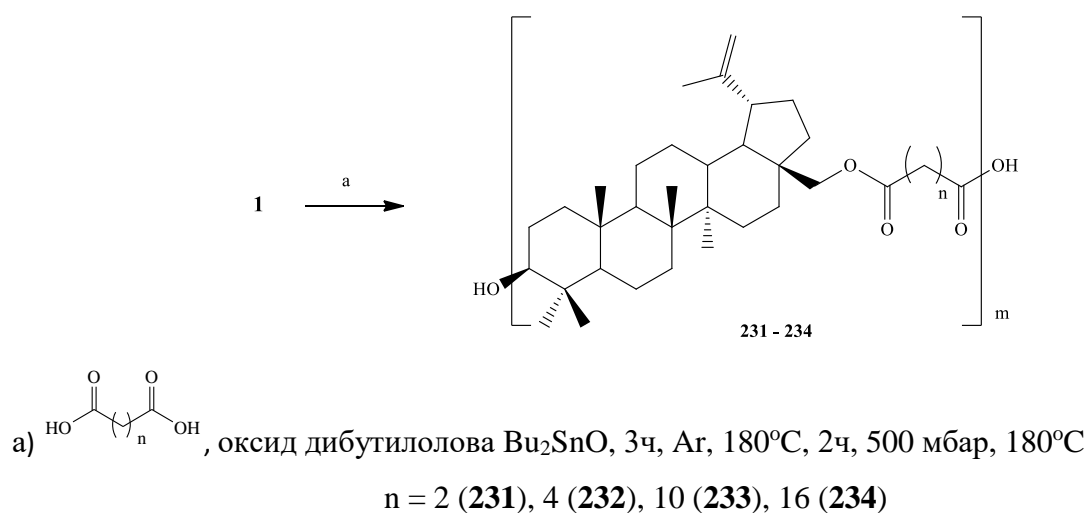
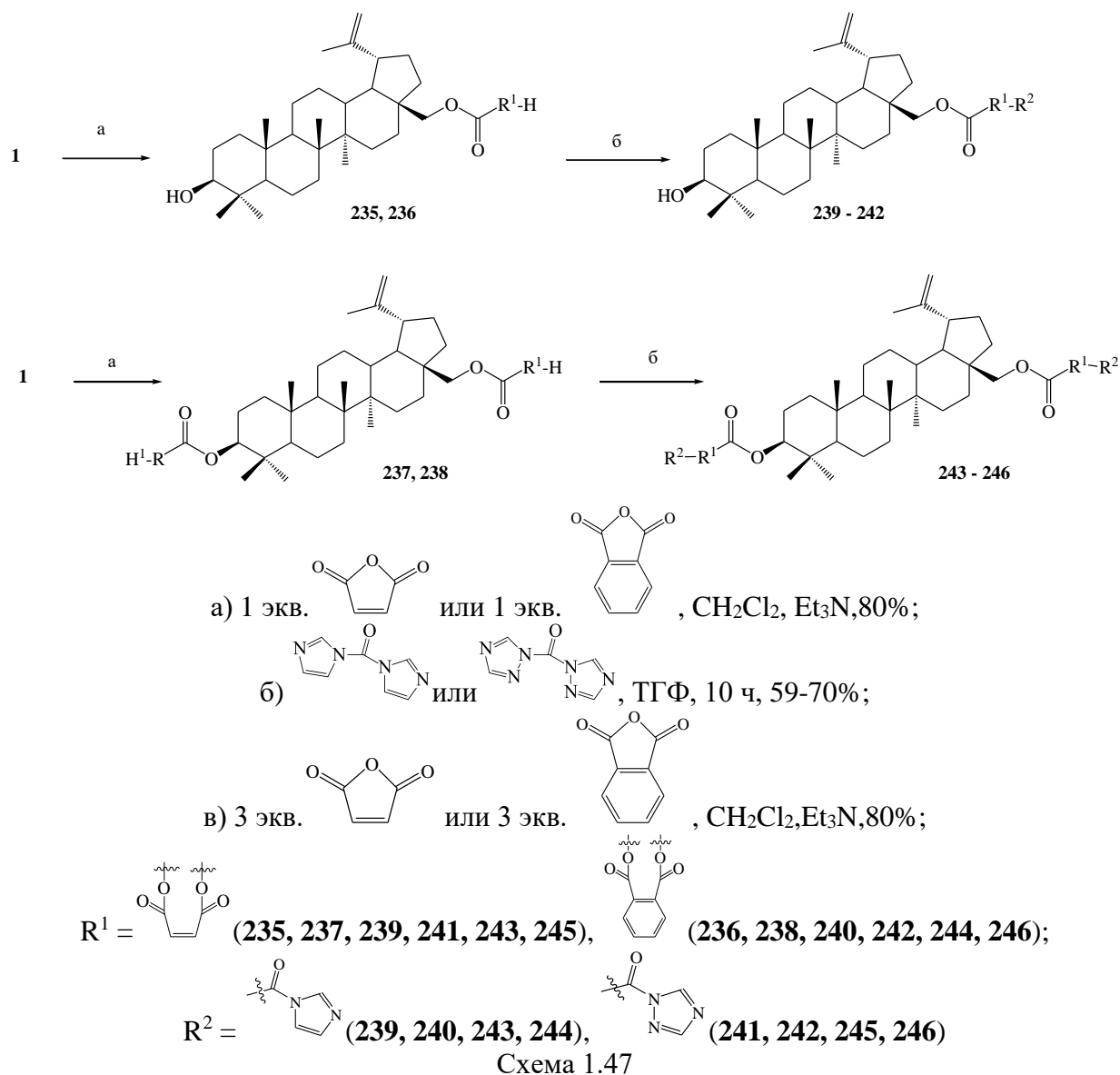


Схема 1.46

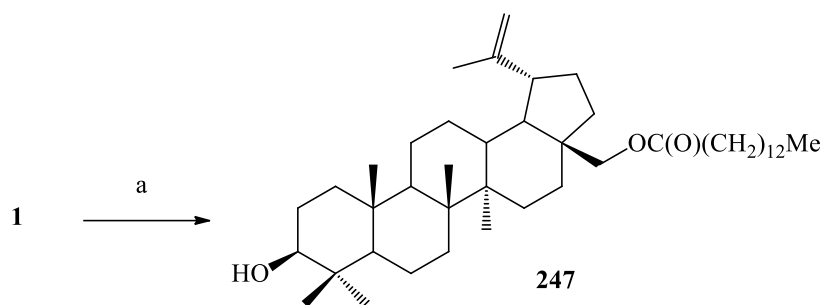
В зависимости от количества используемого ангидрида получены 28-моно- (**235**, **236**) и 3,28-ди- (**237**, **238**) замещенные производные бетулина, далее превращенные в соответствующие амиды (**239-246**) [91] (схема 1.47).



1.2.6 Использование хлорангидридов кислот для ацилирования бетулина

Использование хлорангидридов в качестве ацилирующего субстрата в большинстве случаев очень эффективно, поскольку они являются самыми реакционноспособными производными карбоновых кислот и, к тому же, реакция между спиртом и хлорангидридом является необратимой и быстрой в отличие от реакции кислоты и спирта. Ограничение использования этого метода встречается только в случае селективного ацилирования первичных гидроксильных групп в присутствии других гидроксильных функций другой природы, в связи с высокой реакционной способностью данного ацилирующего агента.

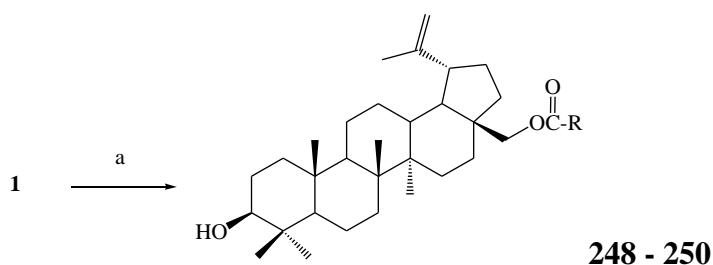
В работе [92] описан синтез сложного эфира (**247**) из бетулина (**1**) и хлорангирида тетрадекановой (миристиновой) кислоты в присутствии ТЭА в хлороформе при 50 °С с выходом 63 % (схема 1.49).



а) миристоилхлорид, NEt₃, CHCl₃, 50 °С, 6 ч, 63 %

Схема 1.49

В работе [93] описаны синтезы 28-О-ацильных производных (**248-250**) из бетулина (**1**) и хлорангидридов октановой (каприловой), 1-адамантанкарбоновой и 3-фенилпропановой (гидрокоричной) кислот, в свою очередь, обладающих биологической активностью (схема 1.50).

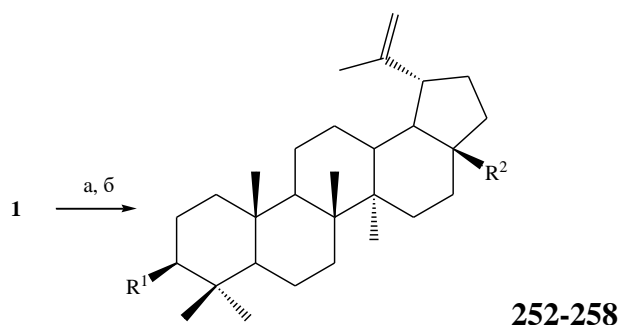
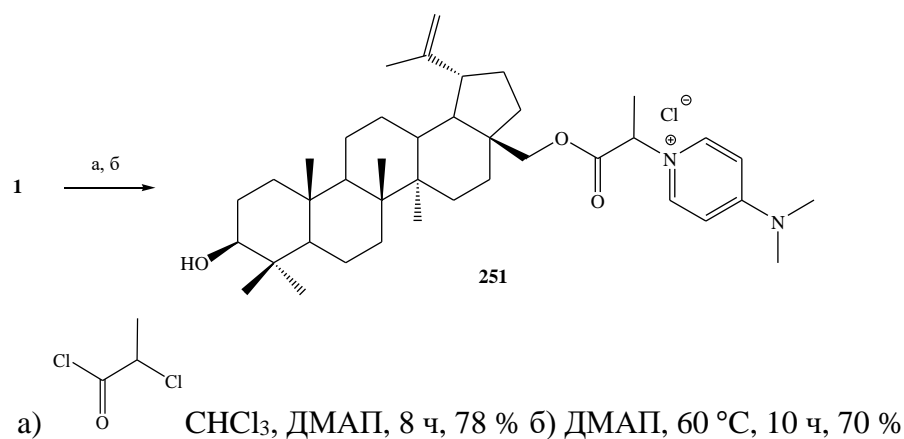


а) RCOCl, PhH, Py, 24 ч

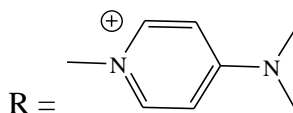
R = (CH₂)₆Me (80%) (**248**), 1- адамантил (45 %) (**249**), Ph-CH₂CH₂ (56 %) (**250**)

Схема 1.50

В статье [94] проведено О-ацилирование бетулина (**1**) хлор- или бромкарбоксилхлоридами или бромидами в N,N-диметиацетамиде при комнатной температуре и получен моно- (**251**) и ряд ди- (**252-258**) ацилированных соединений (схема 1.51).



а) $\text{ClCO}(\text{CH}_2)_n\text{CHRCln}=0-2, \text{R}=\text{H}, \text{Me}$ или $\text{BrCO}(\text{CH}_2)_n\text{CHRCln}=0,1,3; \text{R}=\text{H}, \text{Et}, 8\text{ч};$
 б) ДМАП, DMAA, 60 °С, 10ч, (58-66 %).



$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OH}, \text{R}_2 = \text{OCOCH}_2\text{XBr}$ (**252**);

$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{XBr}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_3\text{XBr}$ (**253**);

$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{XCl}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OCO}(\text{CH}_2)_2\text{XCl}$ (**254**);

$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{XBr}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{XBr}$ (**255**);

$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{CH}_3)\text{XBr}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OCOCH}(\text{CH}_3)\text{XBr}$ (**256**);

$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{XBr}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{XBr}$ (**257**);

$\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{XCl}, \text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{XCl}$ (**258**)

Схема 1.51

Авторами [95] синтезирована новая серия производных (**259-264**) из бетулина (**1**) и глицериновой кислоты путем введения ее ацетонидного производного в положении C-3 и/или C-28 лупанового скелета с последующим гидролизом (схема 1.52).

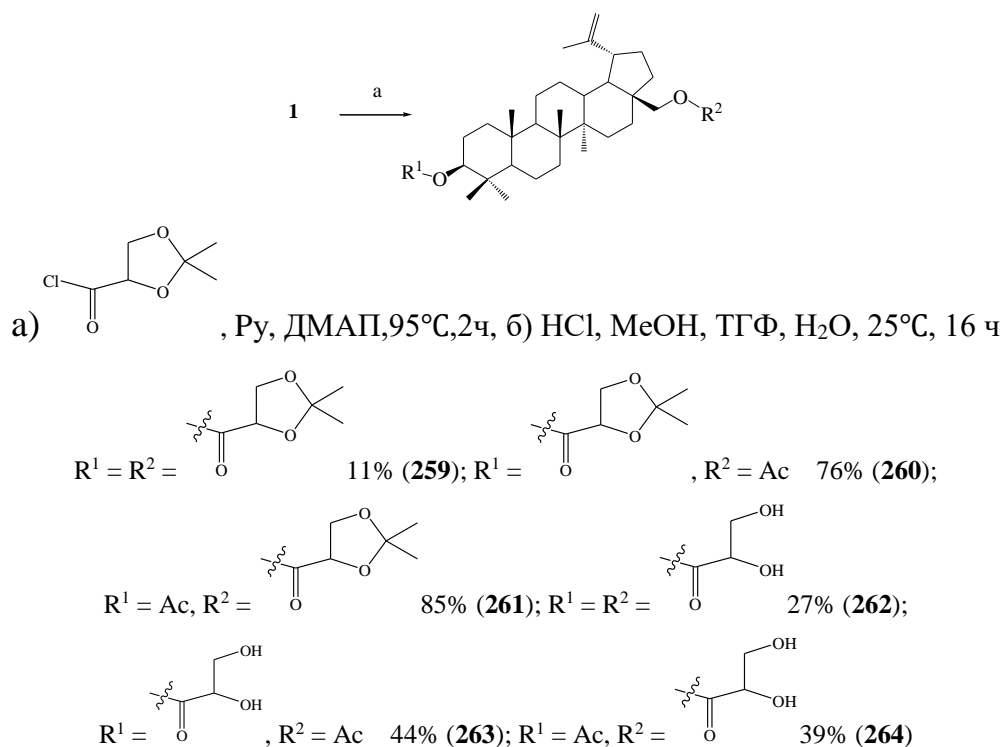
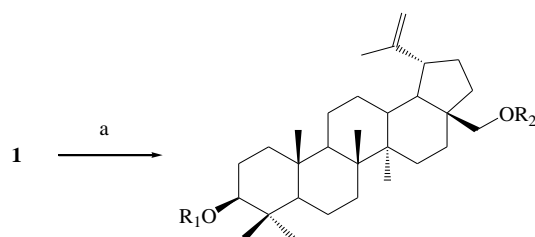


Схема 1.52

Этерификацию бетулина (**1**) хлорангидридами проводили в том числе и при микроволновом облучении. Это позволяет добиться более высоких выходов за более короткое время по сравнению с обычными методами нагрева. Этим методом получены 3-моно и 28-моно- (**17**, **28**) и ди- (**3**, **265-267**) ацильные производные [96] (схема 1.53).



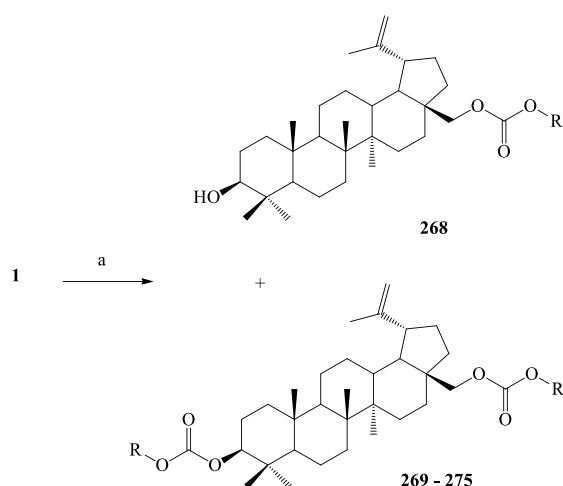
а) RCl, CH₂Cl₂, MW, 90°C, 30 мин, 69-87%

$R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{OAc}$ (**3**); $R^1 = \text{OAc}$, $R^2 = \text{H}$ (**28**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{OAc}$ (**17**);

$R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{COCH}_2\text{Cl}$ (**265**); $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{CO}(\text{CH}_2)_9\text{Me}$ (**266**); $R^1 = R^2 = \text{PoM}$ (**267**)

Схема 1.53

В работе [46] сообщается о получении смеси 28-моно- (**268**) и 3,28-ди- (**269-275**) ацилпроизводных бетулина с использованием хлорангидридов ацетиленовых кислот в смеси пиридин-бензол при комнатной температуре (схема 1.54).

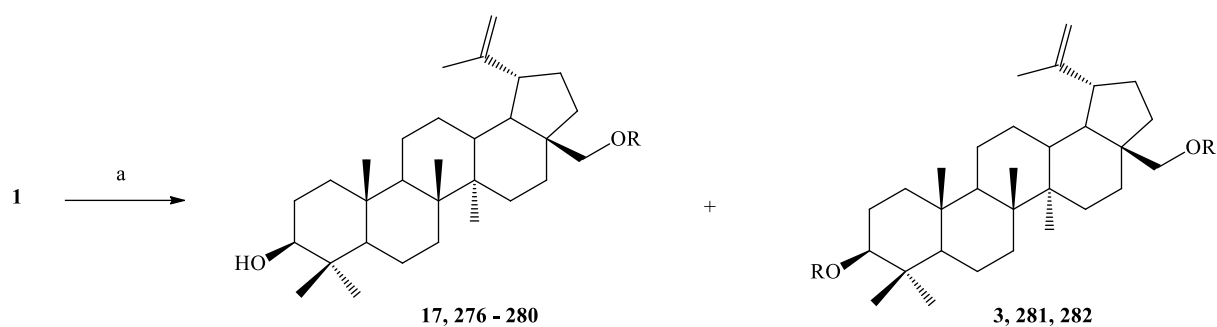


a) ROCOCl , бензол, py, 24 ч

$\text{R} = -\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ (**268** (69 %), **269** (27 %)), $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ (**270** (64%), **271**(23 %)),
 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CMe}$ (**272** (54 %), **273** (28 %), Et (**274** (68 %), **275** (24 %))

Схема 1.54

Действием хлорангидридов кислот и ДМАП в хлористом метиле получены в зависимости от строения только 28-моноэфиры (**276-278**) или смеси моно- (**17, 279-281**) и ди- (**3, 282-284**) ацилпроизводных [97] (схема 1.55).



a) 3-6 экв. RCOCl , Py, CH_2Cl_2 , 25-63 %

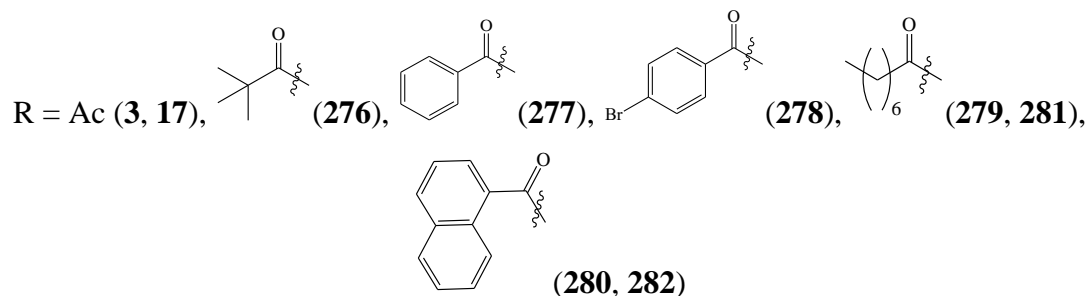
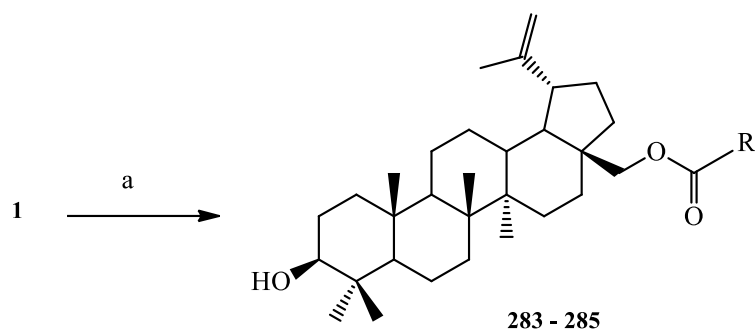


Схема 1.55

В аналогичных условиях были получены 28-моно-конъюгаты (**283-285**) с хризантемовой, коричной, N-ацетилантраниловой кислотами [98] (схема 1.56).



a) RCOCl, 48ч, ДМАП, Py, 40°C, 63%, 21%, 25%

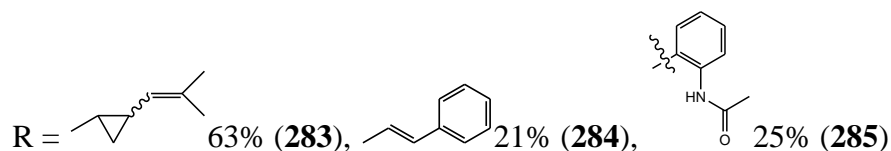


Схема 1.56

В работе [45] описан способ получения 28-кофеата (**286**) и 3-кофеата (**287**) действием хлорангирида 3,4-диацетоксигофеиновой кислоты в хлористом метиле в присутствии пиридина через промежуточный 3-тетрагидрапиранильный продукт (**185a**) с выходами 60 % и 71 % соответственно [45, 99] (схема 1.57).

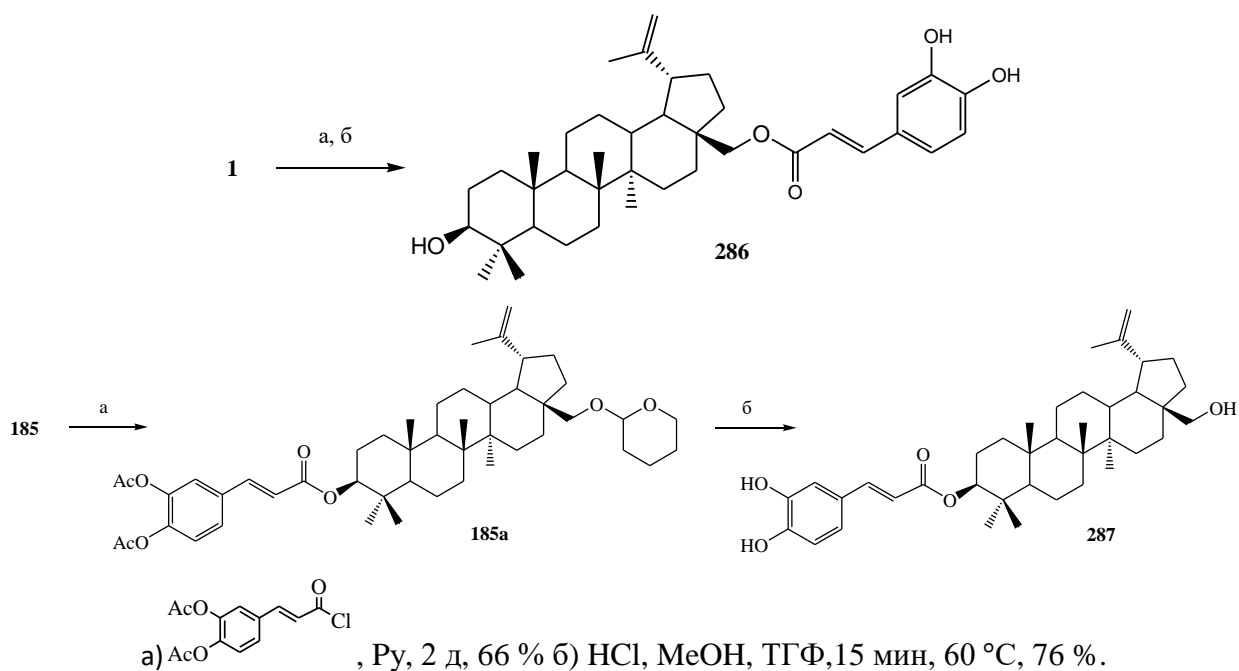
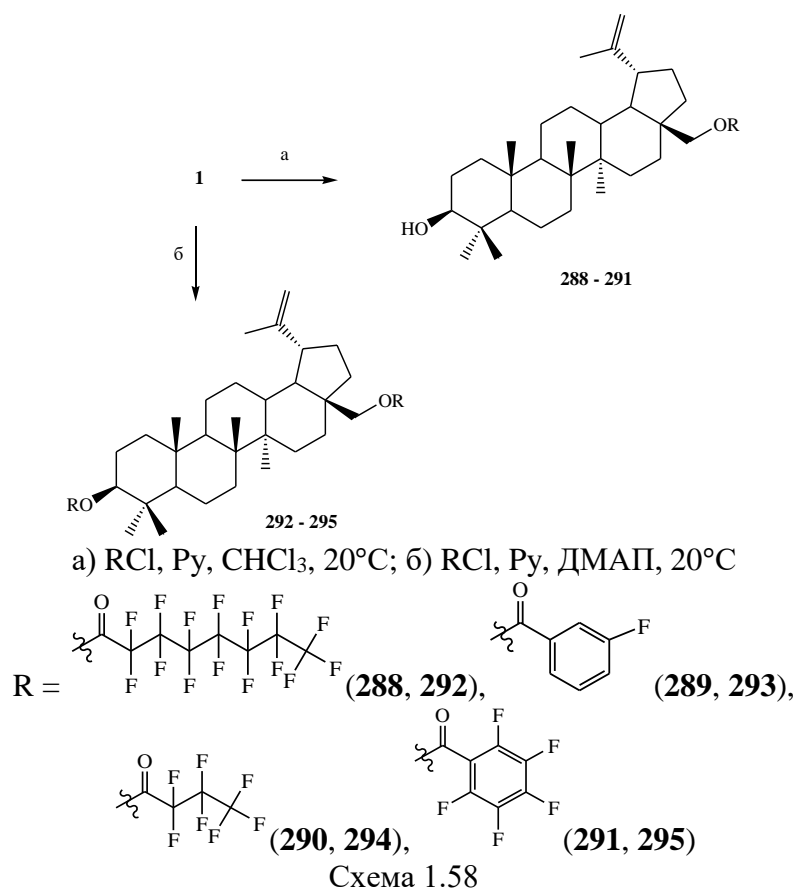


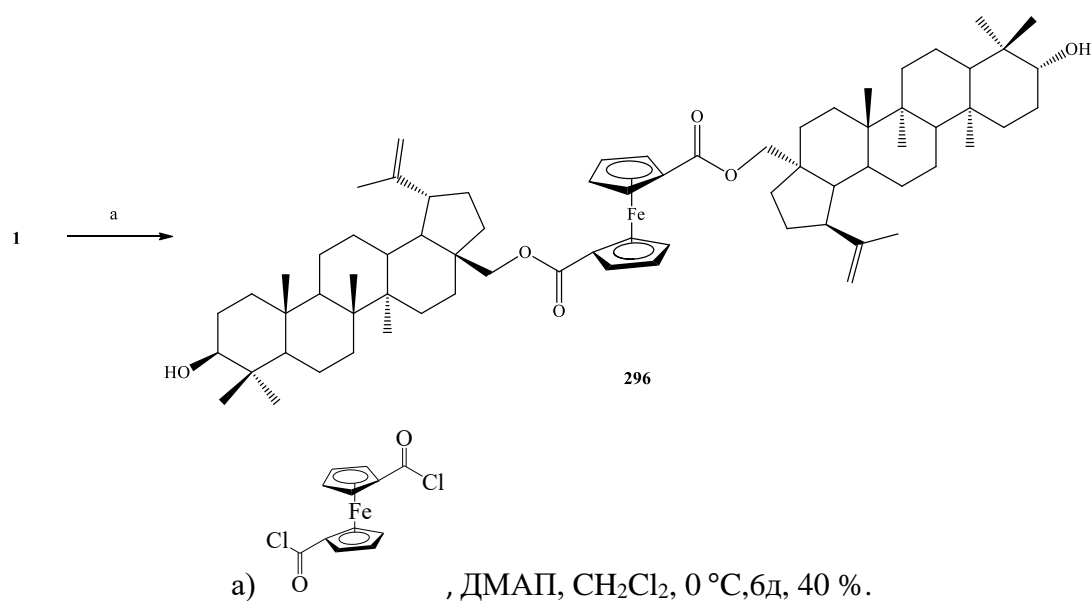
Схема 1.57

Почти все фторсодержащие органические соединения представляют интерес в качестве потенциальных лекарств и средств защиты растений [57-61].

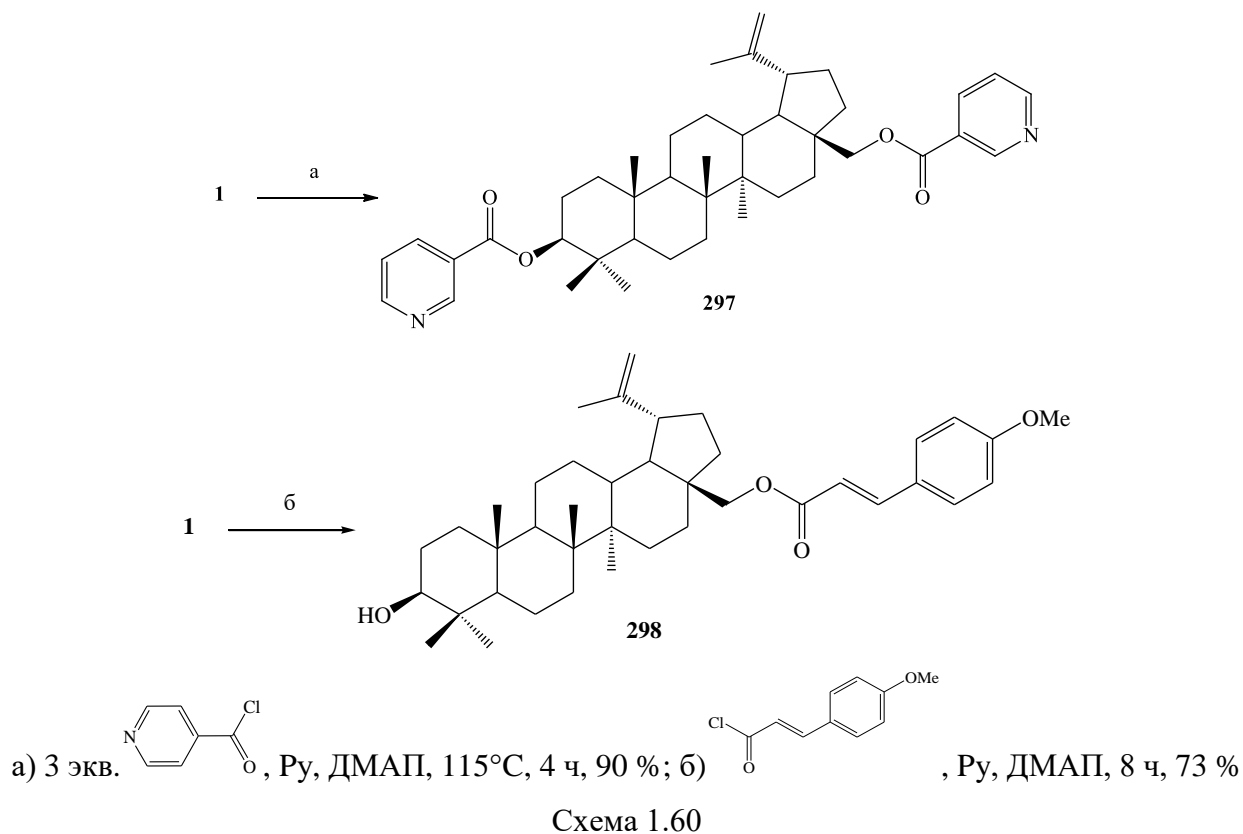
В зависимости от условий ацилирования, образуются моно- (**288-291**) или ди- (**292-295**) ацилаты [62] (схема 1.58).



Действием хлорангидрида ферроцендикарбоновой кислоты на бетулин (**1**) получена с выходом 40 % гибридная молекула (**296**), содержащая два остатка бетулина [43].



Для синтеза диизоникотината (**297**) взаимодействием бетулина (**1**) с хлорангидридом изоникотиновой кислоты требуется кипячение в пиридине с использованием 3 экв. хлорангидрида, в то время как образование 28-метоксициннамоилового производного (**298**) протекает уже при комнатной температуре [100, 101].



1.3 Активация гидроксильной группы

1.3.1 Использование тетраизопропилтитаната для ацилирования бетулина

Тетраизопропоксид титана активно реагирует со спиртами с образованием соответствующих ортотитанатов, которые затем взаимодействуя с карбоновыми кислотами, давая соответствующие сложные эфиры [18].

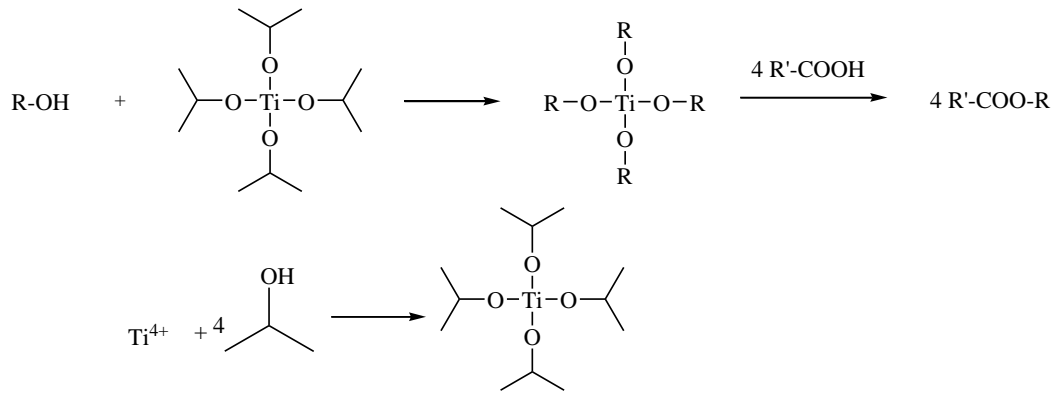


Схема 1.61

Кипячением бетулина (**1**) с рядом алкилоксиуксусных кислот – производных ментола, тимола, карвакрола и коричневого спирта, в толуоле в присутствии тетраизопророксида титана получены соответствующие 28-ацилированные эфиры (**299-302**) с выходами 60, 61, 55 и 14 % соответственно [18].

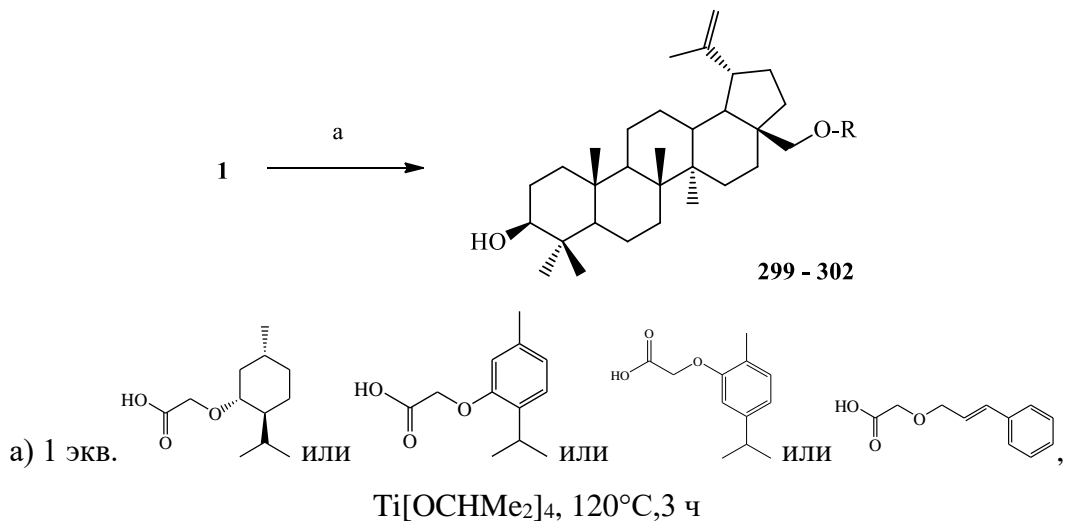


Схема 1.62

В этих же условиях при использовании 2 экв. кислоты получен дибетаинат бетулина (**303**) с выходом 26 % [18] (схема 1.63).

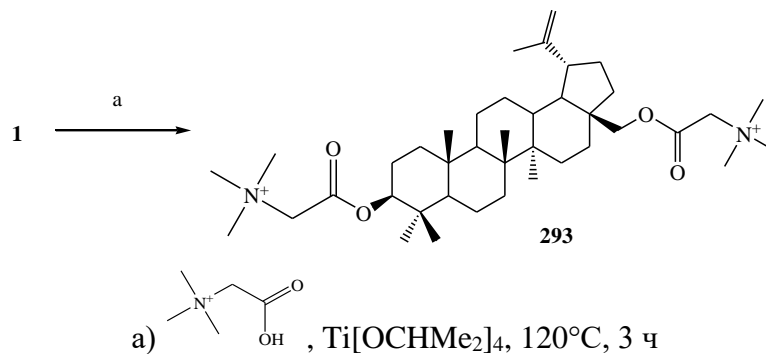
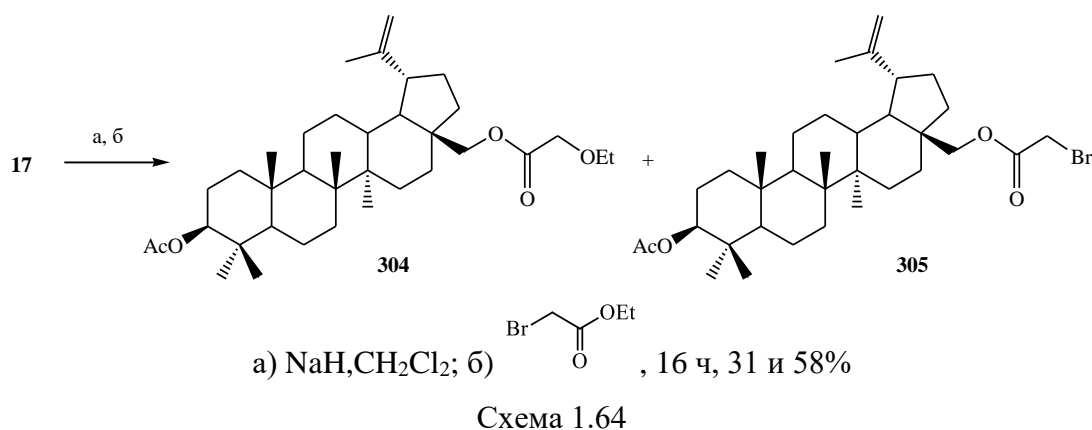


Схема 1.63

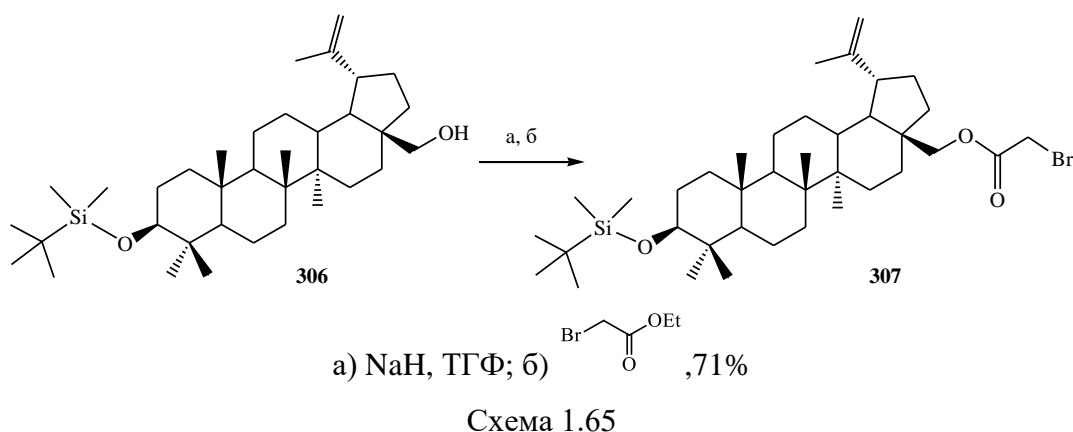
1.3.2 Использование гидрида натрия для ацилирования бетулина

Другой способ активации спиртовой группы заключается в обработке бетулина гидридом натрия и последующей реакции с эфиром карбоновой кислоты.

Так, последовательная обработка 3-*O*-ацетата бетулина (**17**) NaH в дихлорметане, а затем этиловым эфиром бромуксусной кислоты приводит к смеси продуктов *O*-ацилирования: 31 % диэфира (**304**) и 58 % бромэфира (**305**) [19] (схема 1.64).



Ацилирование силанового производного бетулина (**296**) в апротонном растворителе (ТГФ) при комнатной температуре проходит селективно с образованием бромэфира (**307**), выход которого за 72 ч достигает 71 % [19] (схема 1.65).



В этих же условиях бетулин (**1**) превращается в бромэфир (**34**) лишь с 36%-ным выходом при проведении реакции в течение 5 дней. Ацилирование бетулина (**1**) малеиновым ангидридом приводит к эфиру (**298**) с выходом 44 %

за 8 часов [19] (схема 1.66).

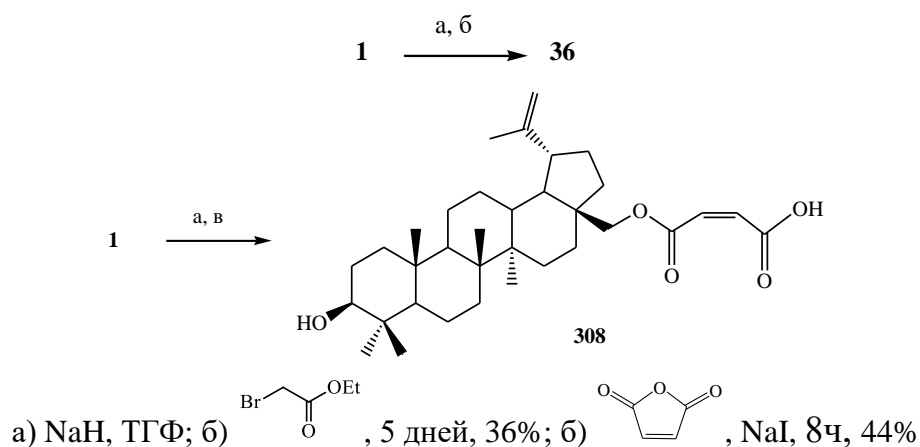


Схема 1.66

Также гидрид натрия применялся в «клик»-химии для синтеза конъюгатов (**309-311**), содержащих азидотимиidinный фрагмент, через промежуточные ди- (**312**) и моно- (**313**) эфиры [102] (схема 1.67).

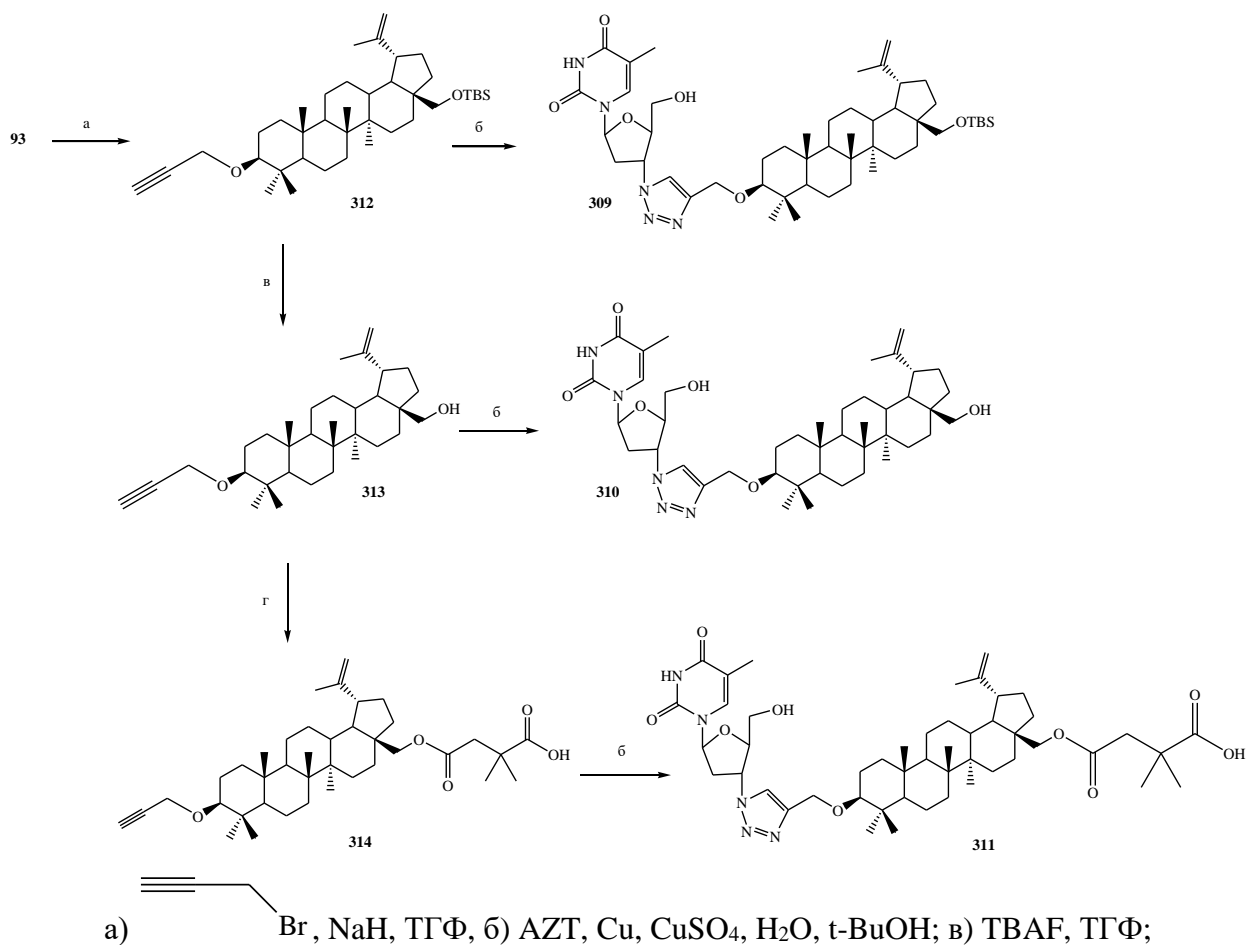


Схема 1.67

Заключение по литературному обзору

Как видно из обзора существует множество способов образования сложных эфиров со своими достоинствами и недостатками. Наиболее эффективными являются хлорангидридный метод и реакция Стеглиха.

Преобладающее большинство описанных конъюгатов имели линейный характер строения, к тому же существует очень мало работ, посвященных синтезу и изучению следующего типа конъюгатов [2(тритерпен)+1(спейсер)], а также макроциклического строения. Исходя из этого, необходимо расширять круг доступных для исследования ацилпроизводных для выявления новых представителей этого класса, обладающих биологической активностью.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе использовали коммерчески доступный бетулин (3 β ,28-дигидроксиуп-20(29)-ен) (**1**) (рисунок 2.1) из экстракта бересты березы *Betula pendula* производства ООО «Бетулафарм» (г. Пермь) с содержанием бетулина 99.9 % (*ee* 100 %).

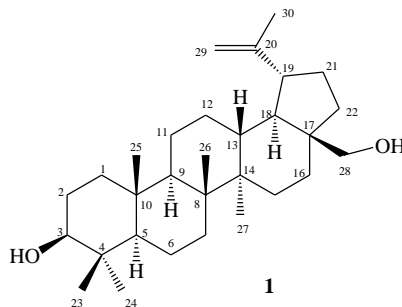
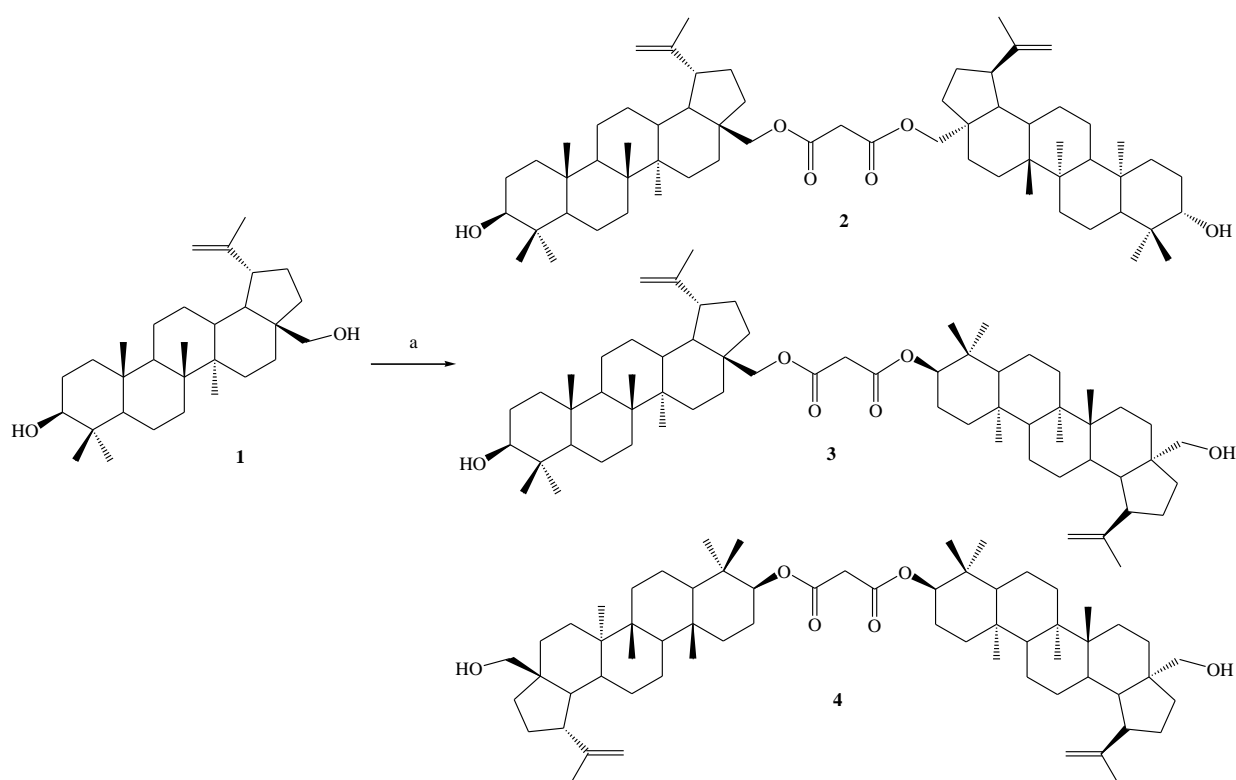


Рисунок 2.1 – Структурная формула бетулина (**1**)

Из литературного обзора видно, что взаимодействие бетулина (**1**) с производными дикарбоновых кислот ограничено лишь несколькими примерами, в основном направленными на получение 3,28-*O*-диэфиров. Для селективного образования 28-*O*-производных проводилась реакция бетулина с ангидридами ряда диовых кислот в присутствии ДМАП или в *N*-метил-2-пирролидоне в присутствии имидазола. Отмечено, что и в этих случаях присутствуют продукты ацилирования по обеим гидроксильным группам. Вероятно, это связано с наличием катализатора этерификации по вторичной гидроксильной группе.

Мы предположили, что ацилирование бетулина (**1**) дихлорангидридами кислот без катализатора пройдет исключительно по первичной группе (схема 2.1). Однако реакция бетулина (**1**) с дихлорангидридом себаценовой кислоты, взятых в соотношении 2:1, привела к образованию хроматографически неделимой смеси (**2-4**) продуктов этерификации по первичной и вторичной гидроксильным группам: по спектрам ЯМР ^1H соотношение интенсивностей дублет-дублетов первичных (3.18 м.д.) и вторичных (3.82 м.д.) сложноэфирных групп составляло 5:3.



a) $\text{ClOC}(\text{CH}_2)_8\text{COCl}$, CH_2Cl_2

Схема 2.1

Поэтому для дальнейшей трансформации бетулина (**1**) в ациклические и макроциклические конъюгаты, дифференциацию спиртовых групп в его молекуле проводили на начальных стадиях.

2.1 Синтез ключевых субстратов из бетулина

2.1.1 Получение 3-оксо-28-гидроксилюп-20(29)-ена

Гидроксикетон (**5**) обладает противоопухолевой, противовоспалительной, антипаразитарной, антивирусной, в том числе анти-ВИЧ, и цитотоксической активностью в отношении различных линий раковых клеток [103].

3-Оксо-28-гидроксилюп-20(29)-ен (**5**) ранее получали из бетулина (**1**) окислением кислородом на катализаторе Au/TiO_2 , La_2O_3 в мезитиле при 140°C (выход 42%) [103], CrO_3 на SiO_2 в CH_2Cl_2 (9%) [104] или $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, H_2SO_4 , Bu_4NBr в бензоле (12 %) [105], а также хемоселективной защитой первичной гидроксильной группы, дальнейшим окислением вторичной гидроксильной функции и заключительным снятием защиты. В качестве

защитных групп использовались тетрагидропираниловая (выход гидроксикетона на три стадии составил 95 %) [106], тритильная (58 %) [107]) и ацетатная (80 % [108], 90 % [109], 94 % [110], или 50 % [111]) (схема 2.1).

Нами [112] предложен новый способ получения гидроксикетона (**5**), заключающийся в первоначальном окислении бетулина (**1**) по Кори в бетулоновый альдегид **6** (выход 95 %) и последующем хемоселективном восстановлении его альдегидной функции в присутствии кето-группы под действием *трисацетоксиборгидрида* натрия [113, 114] (выход 65 %) (схема 2.2). Относительно невысокий выход гидроксикетона **5** объясняется, вероятно, стерическими затруднениями подхода объемного реагента к альдегидной группе.

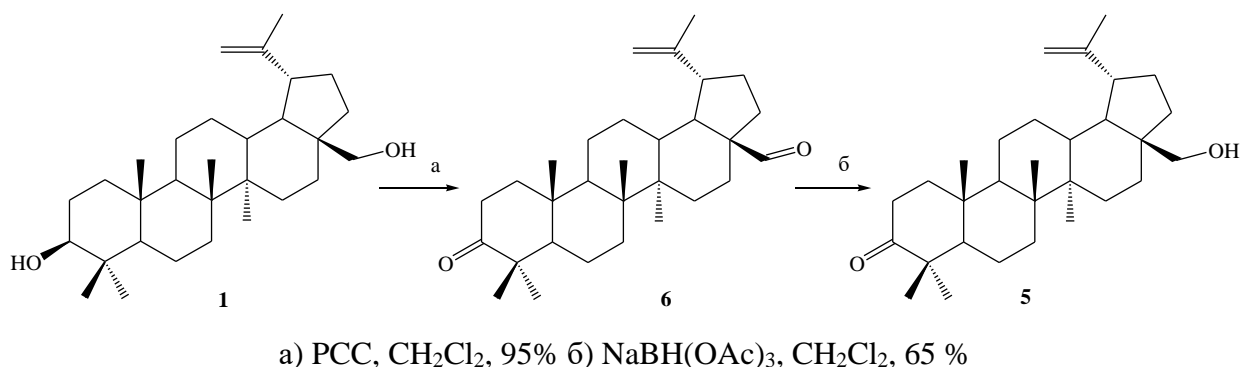


Схема 2.2

2.1.2 Синтез бетулоновой и бетулиновой кислот

Бетулоновая кислота (**7**) проявляет ряд полезных свойств: противовирусные, противоопухолевые, антимикробные, гепатопротекторные, иммуностимулирующие и другие. Бетулиновая кислота (**8**) проявила ряд положительных свойств в медико-биологических тестах, особенно в экспериментах по исследованию цитотоксичности против онкотрансформированных клеток.

Нами предложен новый способ синтеза бетулоновой (**7**) и бетулиновой (**8**) кислот из бетулина (**1**) [115].

В литературе приведено более 30 ссылок на получение бетулоновой

кислоты (7) при окислении бетулина (1) реагентом Джонса с выходами целевой кислоты от 44 до 97 %, основным недостатком которого является использование токсичных солей хрома. Известно также двухстадийное окисление бетулина сначала по Сверну, а затем раствором KMnO_4 в смеси 1,4-диоксан-вода с общим выходом кислоты 65 %. [116]. В этом случае используются токсичные соединения марганца. Вышеназванных недостатков лишено двухстадийное окисление бетулина (1): сначала кислородом в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, а затем смесью NaClO_2 , 2-метилбутена-2 и $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в смеси *трет*-BuOH- H_2O . В результате получена бетулоновая кислота 7 с выходами до 76 % [117, 118]. Однако и этот метод имеет свои недостатки. Во-первых, для окисления используются соединения драгметалла – палладия, во-вторых, для удаления их из реакционной массы применяется аминокислота N-ацетил-L-серин, что делает процесс достаточно дорогостоящим. К тому же, при окислении NaClO_2 используется летучий 2-метилбутен-2, что препаративно затрудняет проведение синтеза.

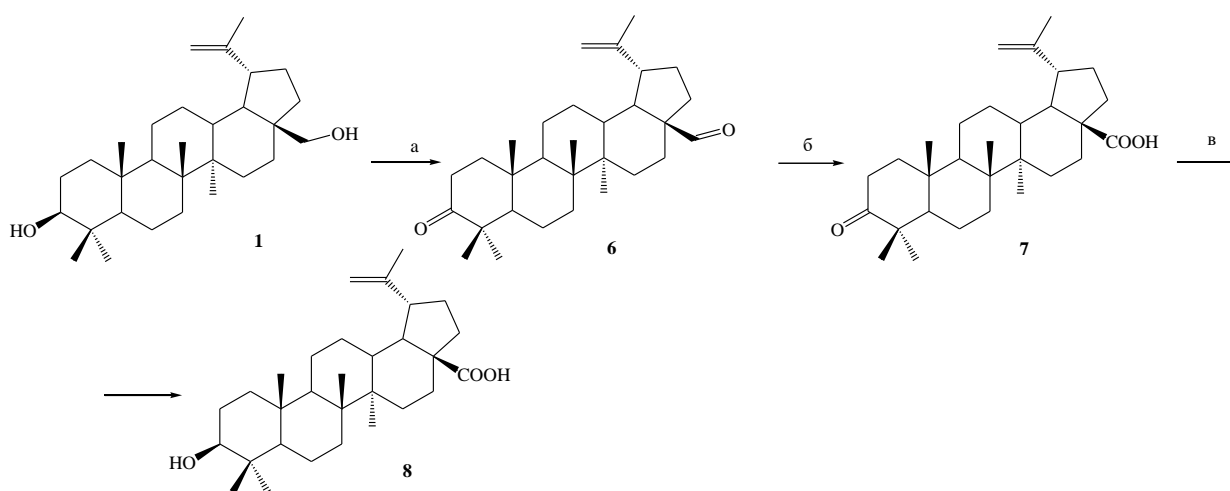
В работе [119] при двухстадийном окислении 2-((4*S*,6*R*)-2,2-диметил-6-пентил-1,3-диоксан-4-ил) этанола в соответствующую кислоту, промежуточный альдегид окисляли системой NaClO_2 -фосфатный буфер в присутствии не 2-метил-2-бутена, а 30%-ной H_2O_2 . Для окисления производных бетулина такая окислительная система не применялась.

Поэтому нами бетулоновая кислота (7) получена с выходом 86 % двухстадийным окислением бетулина (1) известным методом по Сверну до кетоальдегида 6 [116] и затем окислительной системой NaClO_2 , H_2O_2 и $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в смеси *трет*-BuOH- H_2O .

В статьях [120-125] бетулиновую кислоту 8 получали гидридным восстановлением бетулоновой кислоты (7) с выходами до 99 % и с селективностью для 3β/3α-ОН эпимеров до 97:3. Предложенные методы восстановления имеют ряд недостатков. Во-первых, в ряде случаев используются токсичные бензол и метанол, а также соединения бора. Во-вторых, для восстановления всегда требуется большой избыток NaBH_4 (до

8-кратного мольного количества). В-третьих, для выделения активного 3β -эпимера требуется перекристаллизация из этилового или метилового спиртов. Отмечаем также, что для восстановления бетулоновой кислоты (**7**) гидридные соединения Al, в частности диизо-бутилалюминийгидрид (ДИБАГ) не применяли.

Бетулиновая кислота (**8**) получена нами восстановлением бетулоновой кислоты (**7**) ДИБАГ в CH_2Cl_2 при $0\text{ }^\circ\text{C}$ с выходом 92 % в виде единственного β -эпимера (схема 2.3), о чем свидетельствуют сигналы в области 79.0 и 3.22 м.д. спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H , соответственно.



- а) ДМСО, $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 ; б) NaClO_2 , H_2O_2 и $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в смеси *трет*-BuOH- H_2O
в) ДИБАГ, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$

Схема 2.3

Таким образом, нами разработан улучшенный метод синтеза фармакологически важных бетулоновой (**7**) и бетулиновой (**8**) кислот. Первая из них получена последовательным окислением 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 *трет*-BuOH- H_2O . Вторая – низкотемпературным восстановлением полученной бетулоновой кислоты ДИБАГ в хлористом метиле.

2.1.3 Перегруппировка бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса

Известно, что бетулин (**1**) под действием кислот катализаторов вступает в перегруппировку Вагнера-Меервейна по кольцу E, превращаясь в аллобетулин (**9**), а по кольцу A (после дегидратации) в зависимости от силы катализатора и условий реакции – в 19 β ,28-эпокси-A-нео-18 α -олеан-3(5)-ен (**10**), который может далее изомеризоваться в 19 β ,28-эпокси-A-нео-5 β -метил-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ен (**11**) (рисунок 2.2, схема 2.4).

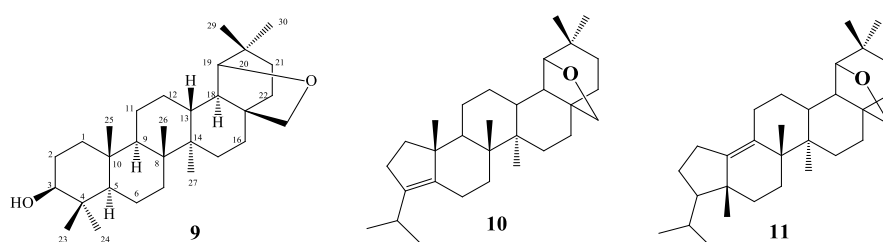


Рисунок 2.2 – Продукты перегруппировки бетулина по Вагнеру-Меервейну

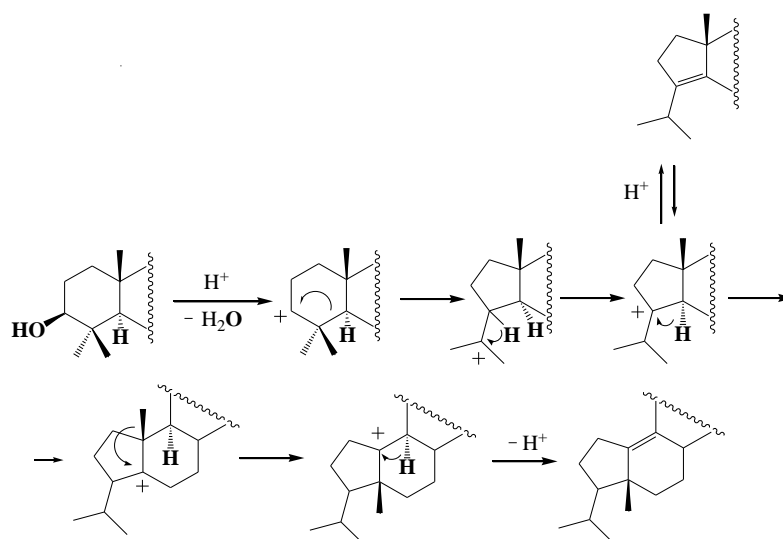


Схема 2.4 Механизм перегруппировки бетулина по Вагнеру-Меервейну

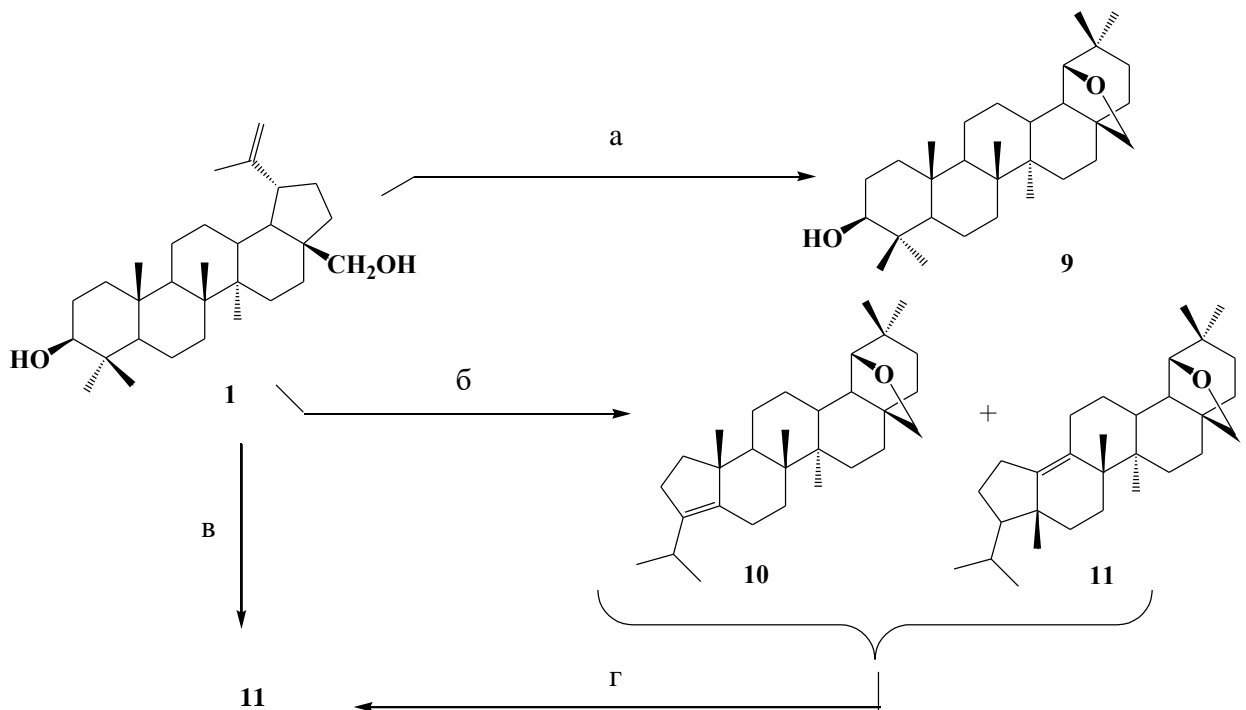
Методы превращения бетулина (**1**) в аллобетулин (**9**) под действием кислот подробно описаны в обзорной статье [126]: со средними выходами (30-60 %) при кипячении с HCOOH или HBr в CHCl₃, H₂SO₄ в AcOH, конц. HCl в EtOH, а также Me₃SiSO₃CF₃ в CH₂Cl₂ при -40 °C и 1-фенилтиомочевине при 180-200 °C. Выходы 70-80 % достигаются при действии высокотоксичного Me₂SO₄, в реакции с H₃PO₄ в толуоле или *para*-ксилоле и Fe(NO₃)₃ на SiO₂ в

CH_2Cl_2 при кипячении, а 90-99 % – при катализе кислотами на твердых носителях в CH_2Cl_2 при кипячении: H_2SO_4 на SiO_2 , TsOH на SiO_2 ; глины монтмориллонит KSF и K10, отбеливающих глины и глинистого минерала каолинит, сульфокатионита Amberlyst в CHCl_3 и $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$ в CHCl_3 . Проведение реакций в безводной среде, в которой концентрация протонов очень низкая и, как следствие, резко уменьшена способность к протонированию гидроксильной группы субстрата, препятствует дегидратации, которая предшествует реакции Вагнера-Меервейна по кольцу А.

Для получения аллобетулина (**9**) нами [127] (схема 2.5) была проведена реакция изомеризации бетулина (**1**) в присутствии 10 мольных % безводного FeCl_3 в хлороформе в течение 3-х часов при комнатной температуре. При кипячении реакционной смеси, через 40 минут было обнаружено образование продуктов дальнейшей перегруппировки аллобетулина (**9**) – соединений (**10**) и (**11**). Нами также изучены (таблица 2.1) эти превращения с использованием других катализаторов. 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 Е, и в качестве единственного продукта образовывался аллобетулин (**9**) при конверсии бетулина **1** 46-60 %. По-видимому, силы этих кислот не хватает, чтобы при температуре кипения хлороформа провести дегидратацию в кольце А, предшествующей перегруппировке Вагнера-Меервейна. Об образовании аллобетулина (**9**) судили по появлению сигналов в спектре ЯМР ^{13}C при δ 78.9 (С-28) и 87.9 (С-19) м.д. и исчезновению сигналов изопропилиденовой группы бетулина (**1**) δ 109.9 (С-29) и 150.1 (С-20) м.д. В спектре ЯМР ^1H протон Н-19 производного (**9**) проявлялся в виде синглета при δ 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 **10** и **11** в соотношении 1:4 (в случае использования FeCl_3) и 1:2 (для ZnCl_2 и BiCl_3) (таблица 2.1). Характерные сигналы протонов H-4 в спектре ЯМР ^1H олефина (**10**) 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 **11** свидетельствовали появившиеся сигналы двойной связи при 141.8 м.д. (C-9) и 131.2 (C-10). Содержание изомеров (**10**) и (**11**) в реакционной смеси было установлено по соотношению сигналов их кратных связей в спектрах ЯМР ^1H . Кипячение смеси соединений (**10**) и (**11**) в конц. HCOOH в течение 3 ч привело к образованию единственного изомера (**11**).



а) NiCl_2 или AlCl_3 или Cu_2Cl_2 , CHCl_3 , 8 ч, б) FeCl_3 или BiCl_3 или ZnCl_2 , CHCl_3 , 8 ч, в) TiCl_4 , CHCl_3 , 8 ч, г) HCOOH , 3 ч.

Схема 2.5

Таблица 2.1 Выходы продуктов реакции перегруппировки бетулина по Вагнеру-Меервейну в зависимости от природы кислоты Льюиса

№ опыта	Катализатор	Время, ч	Продукт	Соотношение изомеров	Выход, %
1	NiCl ₂	8	9	-	60
2	AlCl ₃	8	9	-	58
3	Cu ₂ Cl ₂	8	9	-	46
4	FeCl ₃	8	10 и 11	1:4	84
5	BiCl ₃	8	10 и 11	1:2	86
6	ZnCl ₂	8	10 и 11	1:2	86
7	TiCl ₄	8	11	-	95

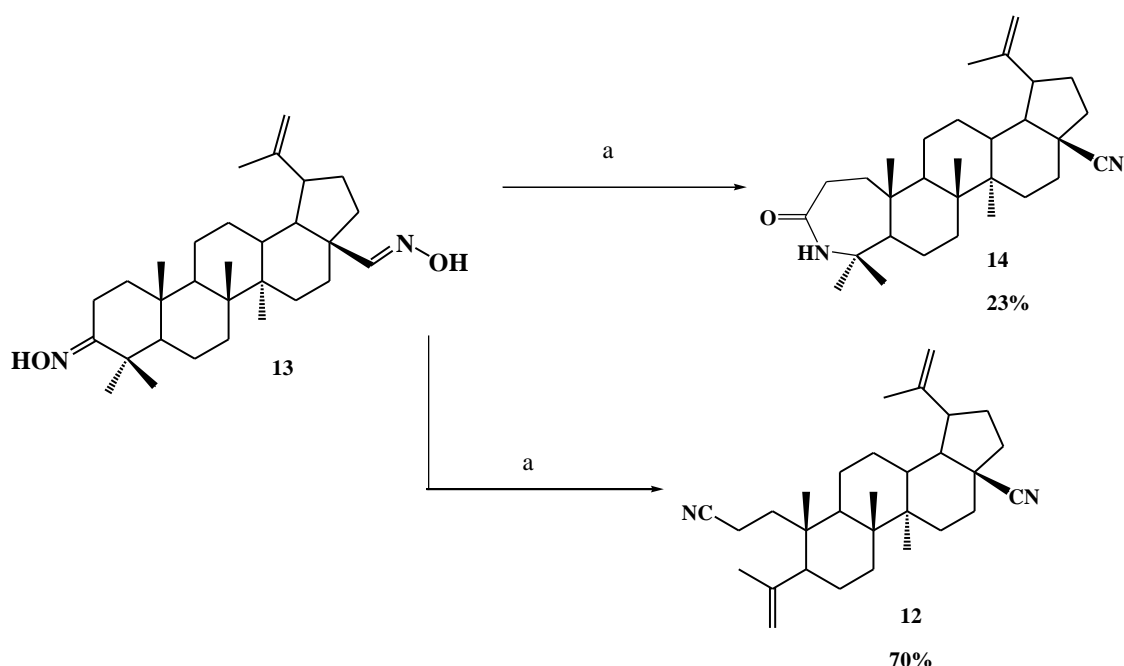
Наилучший результат был получен [128] при использовании наиболее сильной (жесткой) кислоты Льюиса – TiCl₄ (опыт 7), что позволило получить единственный продукт каскадной перегруппировки бетулина (**1**) по Вагнеру-Меервейну – 19β,28-эпокси- 5β-метил-А-нео-25-нор-18α-олеан-9(10)-ен (**11**) с выходом 95 %.

2.1.4 Перегруппировка 3,28-диоксима бетулина по Бекману в присутствии пятиокси фосфора. Молекулярная и кристаллическая структура 2,17β -дициано-3,4-секо-3,28-динор-луп-4(23),20(29)-диена

За последние годы большое количество лупановых тритерпеноидов, обладающих широким спектром биологической активности, были химически модифицированы для улучшения их свойств и биодоступности, а также для повышения их защитного и/или терапевтического эффектов. К ним относятся А-секо-производные, проявившие важные фармакологические свойства [129-132]. Одним из таких соединений является 2,17β-дициано-3,4-секо-3,28-динор-луп-4(23),20(29)-диен (**12**). Ранее его получали из 3,28-диоксима бетулина (**13**) перегруппировкой по Бекману под действием SOCl₂ в диоксане (выход 38%) [132] или TsCl в кипящем пиридине (выход 69 %) [131] и использовали в синтезе фармакологически активных 1,2,3,4-тетразол-5-илсодержащего производного [133], 3,28-диаминобетулина [132] и других [131].

Для более эффективного синтеза соединения нужно было подобрать

такие условия, при которых преимущественно проходила бы перегруппировка по Бекману 2 рода диоксима бетулина (**13**), которая и приводит к динитрилу (**12**). Это было нами достигнуто [134] кипячением 3,28-диоксима бетулина (**13**) в сухом хлороформе в присутствии P_2O_5 : получен 2,17-дициано-3,4-секо-4(23),20(28)-лупадиен (**12**) с выходом 70 % (схема 2.6), в качестве побочного продукта с выходом 23% получен продукт перегруппировки по Бекману 1-го рода цианолактам **14**



a) P_2O_5 , $CHCl_3$, $65^\circ C$.

Схема 2.6

ИК спектр соединения (**12**) показал наличие в области 2225 и 2245 см^{-1} валентных колебаний концевых нитрильных групп в виде двух полос примерно одинаковой интенсивности.

Отнесение сигналов в спектрах 1H и ^{13}C ЯМР выполнено на основании 2D спектров NOESY, HSQC и HMBC.

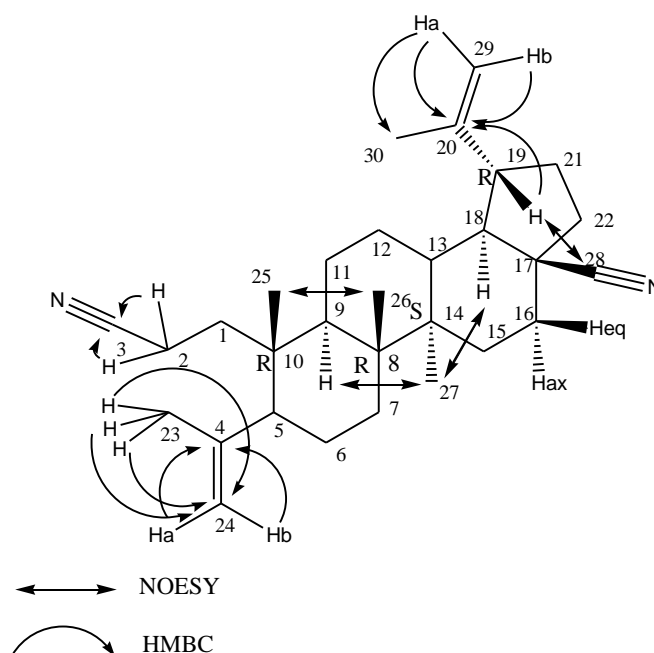


Рисунок 2.3 – Наиболее важные корреляции HMBC и NOESY в соединении **12**

На спектрах, снятых в режиме NOESY, отчетливо видны важнейшие кросс-пики доказывающие пространственное расположение протонов H-5, H-9, H-19 и метильных протонов, расположенных на углеродах C-25 и C-26, что доказывает α -ориентацию протона H-5.

Согласно спектру HSQC, сигнал атома углерода C-5 имеет химический сдвиг δ 50.41 м.д., который дает кросс-пик с сигналом протона при H-5 (δ 1.88 м.д.). Метильные протоны δ 1.67 м.д. при C-23 в спектрах HSQC имеют кросс-пики с сигналом δ 22.77 м.д. Слабополярный сигнал с δ 110.10 м.д. принадлежащий углероду C-29 концевой двойной связи, содержит кросс-пик с протонными сигналами при δ 4.63 и δ 4.73 м.д. Сигналы протонов при двойной связи δ 4.60 и δ 4.84 м.д. (δ 114.10 м.д., C-24) содержат кросс-пики с сигналами C-4 (δ 146.26 м.д.) и C-5 (δ 50.41 м.д.).

По спектральным данным HMBC установлено, что сигнал атома углерода C-3 при δ 120.08 м.д. принадлежит атому C-3 нитрильной группы, который дает кросс-пик с сигналом протона при H-5 (δ 1.88 м.д.).

Сигнал атома углерода C-5 имеет хим. сдвиг δ 50.41 м.д., в спектре HMBC имеется кросс-пик этого сигнала с протонами метильных групп с δ 4.60 и δ 4.84 м.д. (C-24) и δ 1.67 м.д. (C-23), а также с протонами при δ 1.35 и δ 1.76

м.д. (δ 34.38 м.д., С-1) и δ 0.81 м.д. (δ 19.83 м.д., С-25).

У метильных протонов δ 1.67 м.д. при С-23 в спектрах НМВС наблюдаются кросс-пики с сигналами углеродов при двойной связи С-4 (δ 146.26 м.д.) и С-24 (δ 114.10 м.д.).

В спектрах НМВС атом С-28 взаимодействует с протонами при С-22, имеющими химсдвиги δ 1.48 м.д. и δ 2.03 м.д., а также с протонами δ 1.49-1.97 м.д. у С-16.

Сигнал при δ 120.08 мд принадлежит атому С-3 нитрильной группы, дает кросс-пик дальнего взаимодействия с протонами при δ 1.35 м.д. (H_{a-1}), δ 1.76 м.д. (H_{b-1}), δ 2.14 м.д. (H_{a-2}), δ 2.26 м.д. (H_{b-2}).

Атом углерода с δ 123.26 м.д. однозначно относящийся к нитрильному углероду С-28. В спектрах НМВС атом С-28 взаимодействует с протонами при С-22, имеющими хим. сдвиги δ 1.48 м.д. и δ 2.03 м.д., а также с протонами δ 1.49-1.97 м.д. у С-16.

В результате перекристаллизации соединения (**12**) из петролейного эфира (40-70°C) были получены бесцветные кристаллы призматической формы. Следует отметить, что нами получена новая полиморфная модификация известного ранее в литературе 2,17 β -дициано-3,4-секо-3,28-динор-лупа-4(23),20(29)-диена [131]. Кристаллы (**12**) имеют ромбическую кристаллическую решетку (пространственная группа $P2_12_12_1$), тогда как ранее полученная полиморфная модификация – моноклинную ($C2$). Независимая часть элементарной ячейки ($Z = 4$, $Z'=1$) у обоих одну молекулу. Следует отметить, что обе полиморфные модификации образуют кристаллы с похожей геометрией молекул. Согласно данным рентгеноструктурного анализа, соединение (**12**) имеет тетрациклическую систему колец 6/6/6/5. Молекула (**12**) включает в себя три конденсированных шестичленных цикла в конформации *кресло* и одно пятичленное кольцо в конформации *конверт*. Параметры складчатости [135] составляют $Q = 0.570(3) \text{ \AA}$, $\theta = 6.8(3)^\circ$, $\phi = 30(2)^\circ$ в кольце А, $Q = 0.595(3) \text{ \AA}$, $\theta = 5.2(3)^\circ$, $\phi = 336(3)^\circ$ в кольце В, $Q = 0.577(3) \text{ \AA}$, $\theta = 176.1(3)^\circ$, $\phi = 105(4)^\circ$ в кольце С и $Q = 0.435(3) \text{ \AA}$, $\phi = 2.6(5)^\circ$ в пятичленном

цикле D. Хиральные центры при атомах C-5, C-8, C-9, C-10, C-13, C-14, C-17, C-18 и C-19 имеют соответственно конфигурацию *S*, *R*, *R*, *S*, *R*, *R*, *S*, *R* и *R*. Длины C(3)≡N(1) и C(28)≡N(2) связей составляют 1.128(4) и 1.126(4) Å. В кристаллах **12** молекулы образуют стопки вдоль оси *a* за счет бифуркатных C–H...N (C(27)-H(27b)...N2 и C(16)-H(16b)...N2) водородных связей, тогда как в кристаллах моноклинного полиморфа стопки молекул образованы за счет C(27)-H(27b)...N2 водородных связей. Структуры расшифрованы и уточнены в рамках программ SHELXD [136] и SHELXL [137]. Координаты атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнялись по модели «наездника». Детали рентгеноструктурного эксперимента, а также таблицы длин связей и валентных углов задепонированы в Кембриджском банке структурных данных. Копию этих данных можно получить бесплатно по запросу в CCDC, 12, Union Road, Cambridge, CB2 1EZ, UK (fax: +44 1223 336033, e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) или через http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Молекулярная структура соединения **12** представлена на рисунке 2.5.

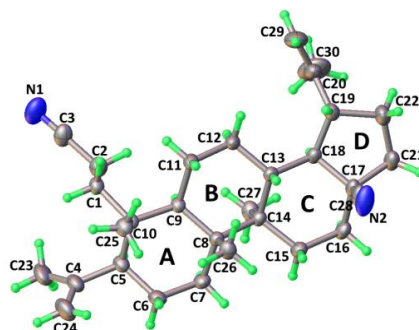


Рисунок 2.4 – Молекулярная структура соединения **12** по данным РСА. Не водородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=30\%$).

2.2 Система надмуравьиная кислота-хлористый метилен как хемоселективный реагент в синтезе 29-нор-20-*O*-формильных производных бетулина

Известно [138, 139], что формиат аллобетулина (**15**) и диформиат бетулина (**16**) являются хорошими антиоксидантами: в 3 и 2 раза, соответственно, активнее в сравнении с самим бетулином (**1**) и в 2.5 и 1.7 раза по сравнению с широко известным антиоксидантом Тролокс. Введение

формильной функции в структуру бетулина значительно увеличивает его антиоксидантную активность, причем не из-за присутствия изопропенильной группы, поскольку 3,28-диформиат бетулина (**16**) менее активен, чем формиат аллобетулина (**15**).

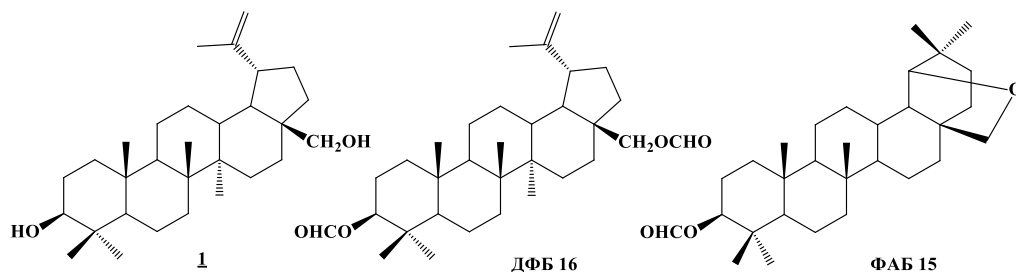
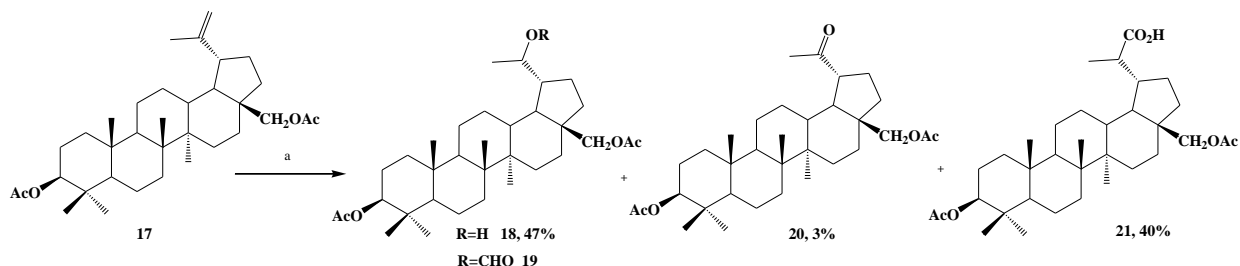


Рисунок 2.5

Несимметрично замещенная двойная связь, встречающаяся в виде изопропенильной группы в природных тритерпенах лупанового ряда и 3,4-секопроизводных, в некоторых случаях под действием надкислот подвергается аномальному окислению: происходит как терминальное окисление до кислот, так и расщепление цепи углеродных атомов с образованием их *нор*-производных. В литературе имеется лишь один пример [140] окисления двойной связи диацетата бетулина (**17**) большим избытком (44 моль-экв.) надмуравьиной кислоты в хлороформе. В результате после хроматографии на окиси алюминия получен 20-гидрокси-3 β ,28-диацетокси-29-*нор*-лупан (**18**) с выходом 47 %, образующийся очевидно через промежуточный формиат (**19**). Также отмечено образование небольшого количества (по 3 %) *нор*-кетона (**20**) и приблизительно 40 % изомерных кислот (**21**). Дальнейшего окисления метилкетонного фрагмента в *нор*-кетоне (**20**) не наблюдалось.



a) HCOOH, H₂O₂, CHCl₃

Схема 2.7

Из приведенного в статье [140] механизма видно (рисунок 2.7), что образующийся вначале эпоксид **A** может окислиться в нор-кетон **B** или перегруппироваться в альдегид **B**, который далее может доокислиться в кислоту **Г**, либо вступить в реакцию Байера-Виллигера с образованием формиата **Д**. Мы предположили, что увеличение концентрации надкислоты увеличит долю формиата в реакционной смеси.

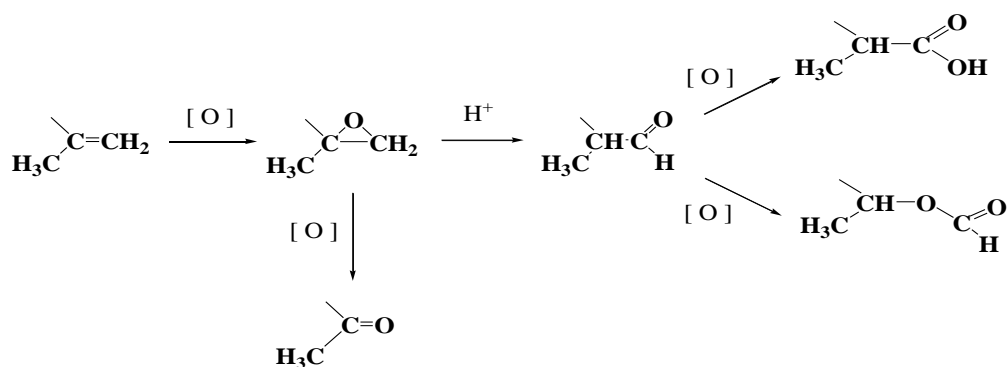
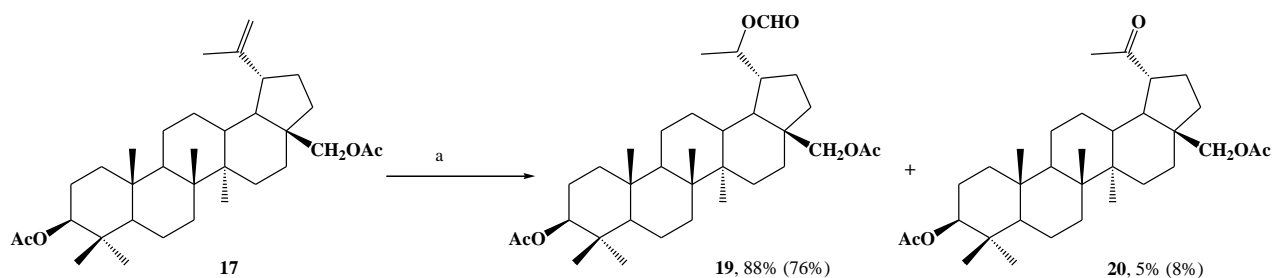


Рисунок 2.6

Поскольку окисление других тритерпеноидов – 28-оксоаллобетулин-3-она [141], 1-оксо- и 3-оксопроизводных 19 β ,28-эпокси-18 α -олеанана [142] и метил-3,4-эпокси-3,11-диоксо-3,4-секо-18 β -олеан-12-ен-30-карбоксилата [143] — надмуравьиной кислотой также проводили в хлористом метиле было интересно сравнить химическое поведение бетулина и его производных под действием того же окислителя в двух растворителях — CHCl_3 и CH_2Cl_2 .

Установлено [144], что окисление 3 β ,28-*O*-диацетоксилуп-20(29)-ена (**17**) надмуравьиной кислотой при комнатной температуре и в хлороформе, и в хлористом метиле протекает с образованием преимущественно 3 β ,28-*O*-диацетокси-20-*O*-формил-29-нор-лупана (**19**) (76 и 88 % соответственно) с небольшой примесью (8 и 5 % соответственно) 29-нор-3 β ,28-*O*-диацетокси-20-оксолупана (**20**). Увеличение избытка надмуравьиной кислоты в шесть раз (до 150 экв.) позволило практически полностью исключить образование кислоты (**21**). Причем в хлористом метиле реакция протекала более селективно и с более высоким выходом формиата (**19**) (схема 2.8).

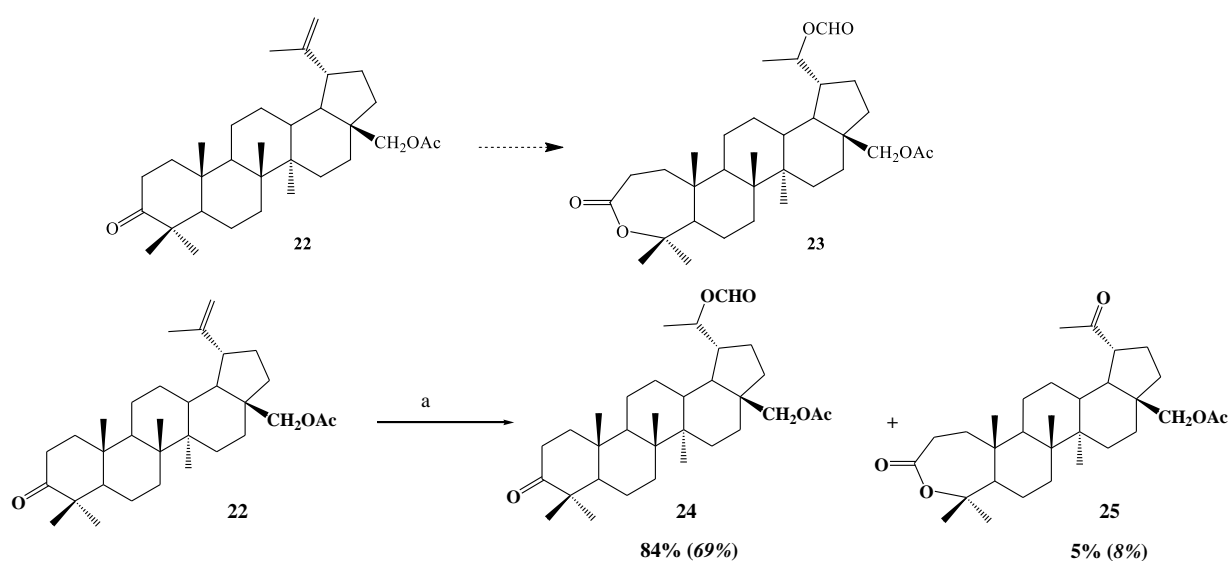


a) HCOOH , H_2O_2 , CHCl_3 или CH_2Cl_2

Схема 2.8

Подобрав условия для селективного окисления изопропильной группы в нор-формиат, мы из 3-кетоацетата бетулина (**22**) планировали получить соединение (**23**), в котором в 29-положении будет формильная группа, а по кольцу А – лактон.

Однако, окисление кетоацетата **22** приводит преимущественно к формиату (**24**) и кольцо А остается неизменным.



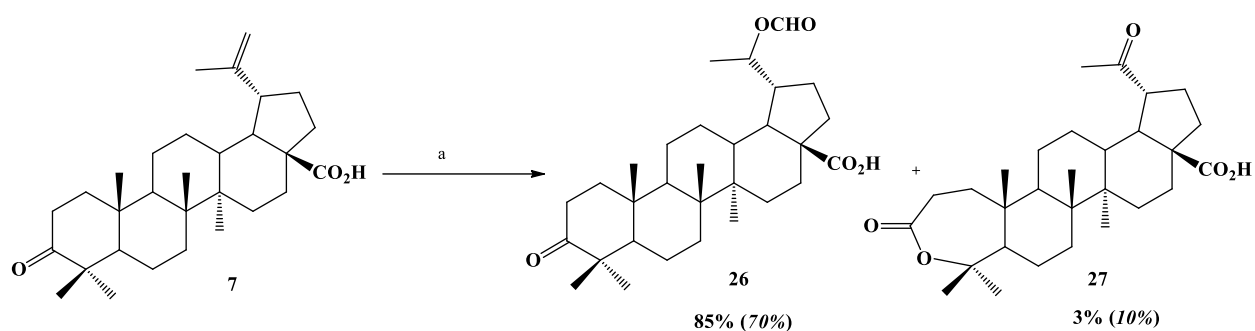
a) HCOOH , H_2O_2 , CH_2Cl_2 и/или CHCl_3

Схема 2.9

Это, вероятно, связано с более быстрым протеканием реакции Прилежаева с образованием (через промежуточный эпоксид) соединения (**24**), формильная группа которого блокирует кольцо А и окисление по Байеру-Виллигеру не протекает. Это предположение подтверждает факт, что выделенный формиат (**24**) в реакцию Байера-Виллигера не вступает как с надмуравьиной кислотой, так и с *m*-хлорнадбензойной и надфталевой.

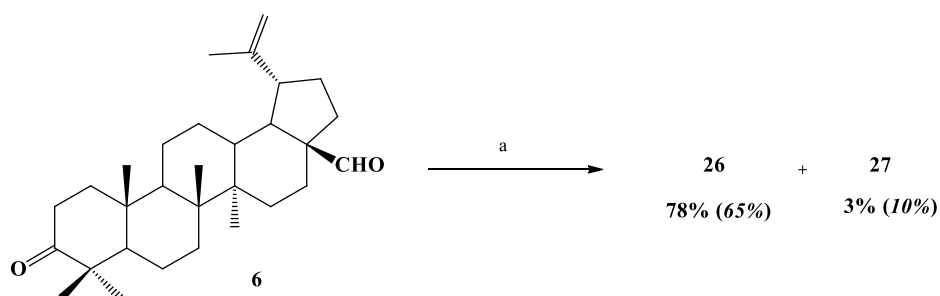
Образующаяся кето-функция не препятствует окислению кетона в кольце А и в результате получается кетолактон **25**, кето-группа в котором далее не окисляется.

Подобным образом протекает окисление бетулоновой кислоты (**7**) и кетобетулонового альдегида (**6**) (схемы 2.10 и 2.11).



a) HCOOH , H_2O_2 , CH_2Cl_2 , CHCl_3

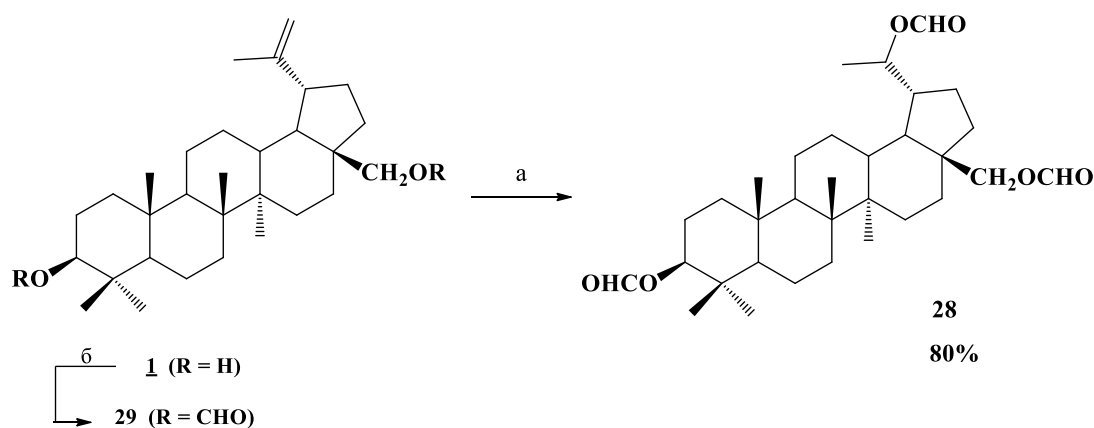
Схема 2.10



a) HCOOH , H_2O_2 , CH_2Cl_2 , CHCl_3

Схема 2.11

Окисление бетулина (**1**) надмуравьиной кислотой в хлористом метиле при комнатной температуре протекает с образованием триформиата (**28**) с высоким выходом (80%). Под действием муравьиной кислоты, очевидно, происходит ацилирование обеих гидроксифункций, а третья образуется при окислении надмуравьиной кислотой. Это было подтверждено результатом аналогичного опыта с предварительно полученным 3,28-диформиатом бетулина **29** (схема 2.12).

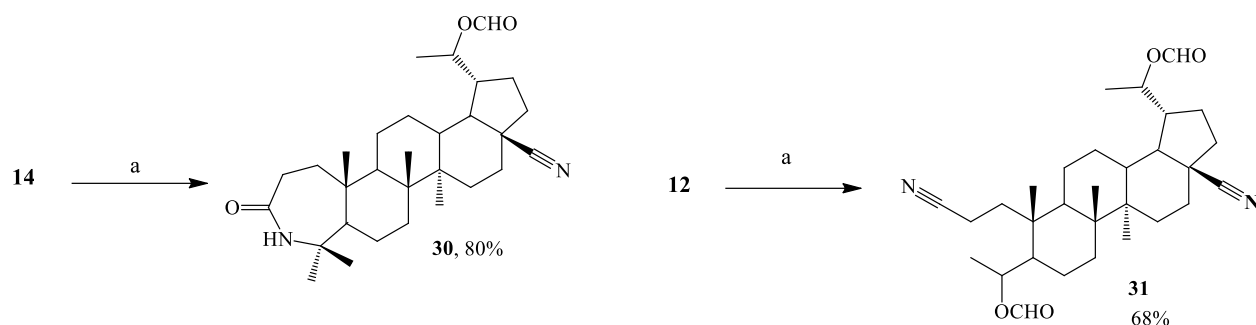


а) HCOOH , H_2O_2 , CH_2Cl_2 б) HCOOH

Схема 2.12

Отнесение сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР триформата (**28**) выполнено на основании 2D спектров HSQC и HMBC. Протон при C-3 (4.60 м.д.) в спектре HMBC имеет кросс-пики с атомами C-2 (38.36 м.д.), C-4 (37.75 м.д.), C-5 (55.35 м.д.), метильными группами C-23 (27.88 м.д.) и C-24 (16.50 м.д.), а также с углеродом формильной группы (161.05 м.д.). Протон при C-(20 (5.30 м.д.) в спектре HMBC имеет кросс-пики с атомами метильной группы C-19 (19.93 м.д.) и C-(21 (22.31 м.д.). Атом C-20 в спектре HMBC имеет дальнейшее взаимодействие с протоном при формильной группе (7.98 м.д.). Протоны при C-28 (4.35 и 3.87 м.д.) в спектре HMBC имеют кросс-пики с атомами формильной группы (161.25 м.д.), C-(17 (46.59 м.д.), C-22 (34.65 м.д.) и C-(16 (29.71 м.д.). Все это доказывает строение триформата бетулина (**28**).

Окисление лактама (**14**) (схема 2.13) большим избытком (75 моль-экв.) надмуравьиной кислоты в CH_2Cl_2 при комнатной температуре привело после хроматографической очистки с выходом 80% к целевому моноформату (**30**). В то же время окисление динитрила (**12**) (схема 2.13), содержащего два изопрופןильных фрагмента, протекало более сложно, и выход диформиата (**31**) составил, после хроматографической очистки, лишь 68 %. Отмечаем, что в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C продукта (**31**) до очистки колоночной хроматографией наблюдались сигналы малой интенсивности при δ 206.02 м.д. (C-3) и δ 209.80 м.д. (C-20) м.д. соответственно, свидетельствующие об образовании нор-карбонильных фрагментов.



HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂

Схема 2.13

Для формиата (**31**) были зарегистрированы 2D-корреляционные ЯМР спектры с полным отнесением сигналов протонов и атомов углерода. Так, в спектре НМВС соединения (**31**) сигналы протонов формиатной группы Н-24 ($\delta_{\text{H}}7.95$ м.д.) и Н-29 ($\delta_{\text{H}}8.05$ м.д.) взаимодействуют с сигналами третичных атомов углерода С-4 ($\delta_{\text{C}}70.13$ м.д.) и С-20 ($\delta_{\text{C}}71.18$ м.д.). Одновременно, протоны, принадлежащие С-4 ($\delta_{\text{H}}5.15$ м.д.) и С-20 ($\delta_{\text{H}}5.19$ м.д.) содержат кросс-пики с сигналами атомов углерода формиатных групп С-24 ($\delta_{\text{C}}160.13$ м.д.) и С-29 ($\delta_{\text{C}}160.45$ м.д.). Протон при С-2 ($\delta_{\text{H}}2.17$ м.д.) в спектре НМВС показывает кросс-пик с атомом углерода С-3 нитрильной группы при $\delta_{\text{C}}120.08$ м.д., а протон при С-18 ($\delta_{\text{H}}2.06$ м.д.) – с атомом углерода С-28 нитрильной группы при $\delta_{\text{C}}123.26$ м.д.

Отмечаем, что в ходе окислительного расщепления изопрпенильной группы образуется пара диастереомеров с преобладанием одного из стереоизомеров. Это доказывается наличием удвоенных сигналов, в первую очередь С-20 и (HCOO) в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C. Содержание диастереомерных формиатов найдено из соотношения интенсивностей сигналов Н-20 и (HCOO) в спектрах ЯМР ¹H.

Таким образом, нами предложена эффективная окислительная система надмуравьиная кислота/хлористый метилен для синтеза 29-нор-20-О-формильных производных бетулина. Показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

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

Наиболее широко распространенной функцией для создания пролекарств является сложноэфирные, которые легко гидролизуются в плазме крови, органах и тканях с помощью неспецифических эстераз.

Мы предположили, что сочетание в одной молекуле фрагментов непредельных кислот с остатками бетулина (1), аллобетулина (9) и бетулиновой кислоты (8) 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 (3,7-диметилонкта-2,6-диеновая) кислота (32) характеризуется антибактериальной и противогрибковой, а также цитотоксической активностью против раковых клеток поджелудочной железы, толстой кишки, печени, кожи и лейкемии [145]. Цитронелловая кислота (33) показала противогрибковую активность и высокую эффективность в борьбе с кишечными паразитами [145]. 9-Оксо-2Е-деценовая кислота (34), 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) [146]. 10-Ундеценовая кислота (35) обладает фунгистатическим и фунгицидным действием против грибков родов *Candida spp*, *Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton spp.*, *Scopulariopsis spp* [147].

Нами [148, 149] гераниевая (32), цитронелловая (33), 9-оксо-2Е-деценовая (34) и ундеценовая (35) кислоты действием тионилхлорида переведены в соответствующие хлорангидриды (32а-36а).

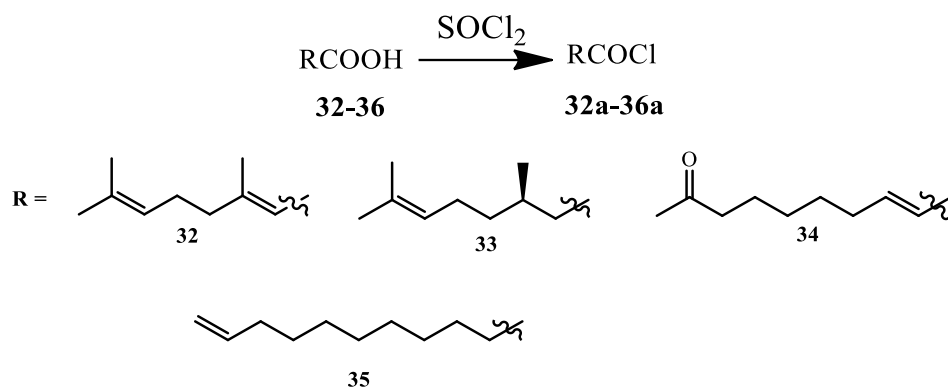
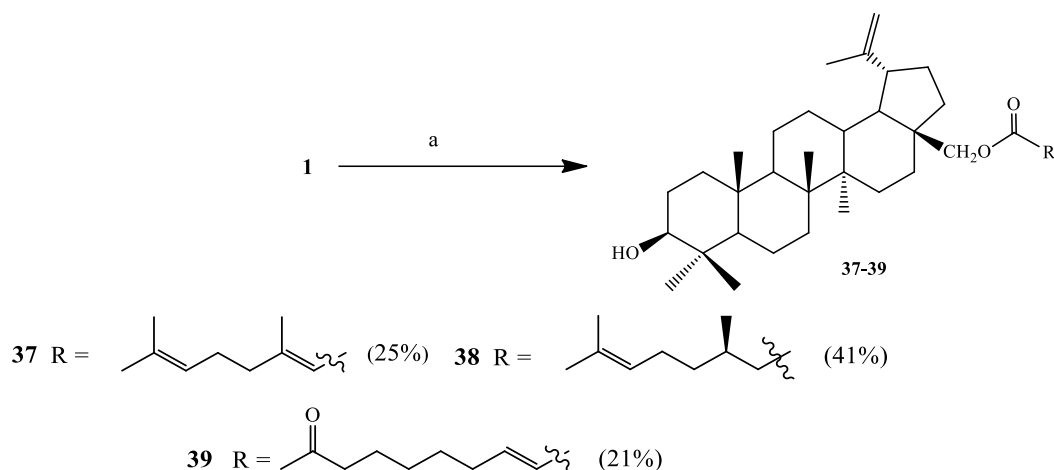


Схема 2.14

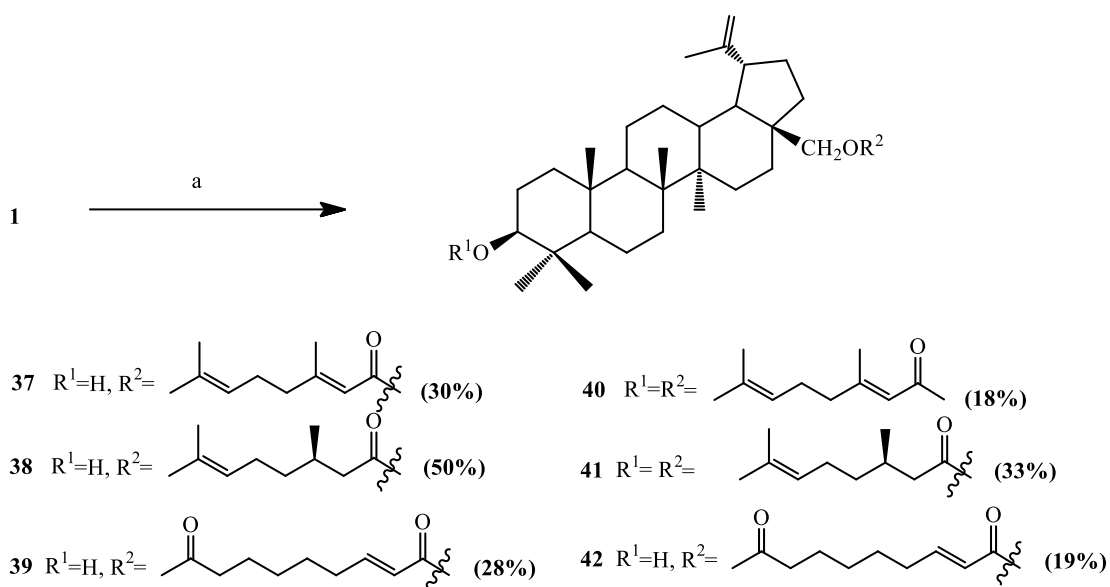
Реакция бетулина **1** с двукратным избытком хлорангидридов гераниевой (**32a**) и цитронелловой (**33a**) и 9-оксо-2*E*-деценовой (**34a**) кислот в пиридине протекала только по первичной гидроксильной группе, приводя к моноэфирам (**37-39**) с выходами (конверсией) 25 % и 41 % и 21 % соответственно (схема 2.15).



a) RCl, ДМАП, Py

Схема 2.15

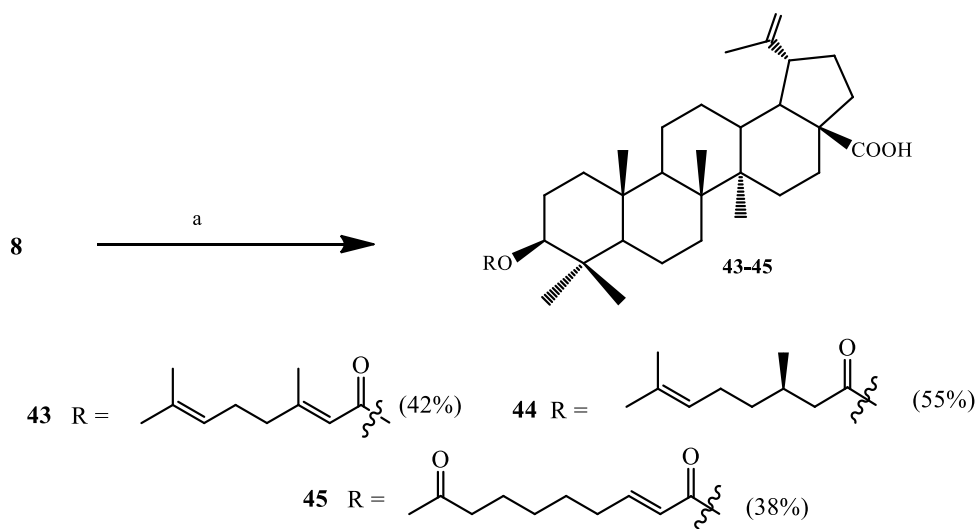
Добавление катализатора (ДМАП, 10% моль) в реакцию смесь приводило к смеси моно- (**37-39**) и дизамещенных (**40-42**) производных, разделенных хроматографически. Увеличение соотношения катализатора до 20 % моль и увеличение соотношения хлорангидридов кислот (**32a-34a**) до 3 экв, не приводило к изменениям в соотношении ди- и моно- продуктов (схема 2.16).



a) 2 или 3 экв. RCl, ДМАП, 10% или 20% моль, Py

Схема 2.16

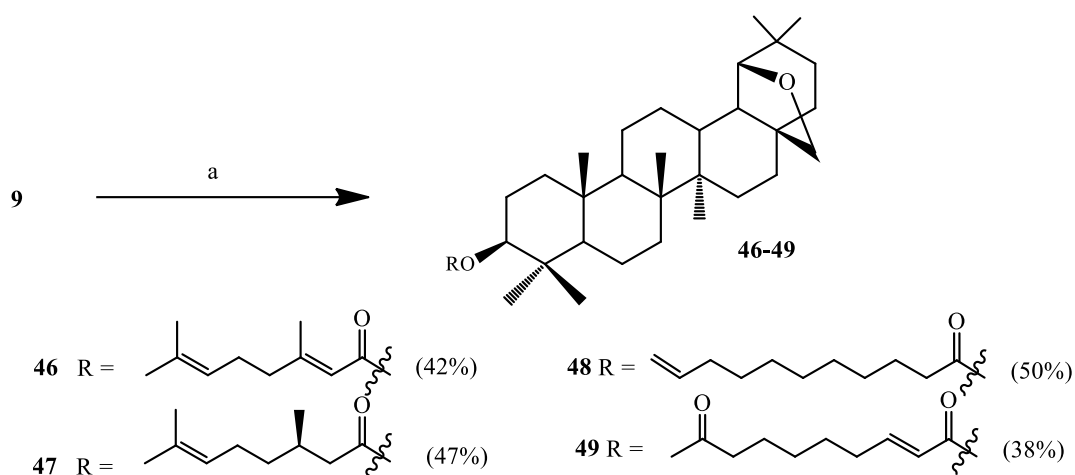
При действии двукратного количества хлорангидридов гераниевой (**32a**) и цитронелловой (**33a**) и 9-оксо-2E-деценовой (**34a**) на бетулиновую кислоту **8** в пиридине в присутствии каталитических количеств ДМАП получены соответствующие сложные эфиры (**43-45**) (схема 2.17).



a) 2 экв. RCl, ДМАП, 10% моль, Py

Схема 2.17

При действии двукратного количества хлорангидридов гераниевой (**32a**) и цитронелловой (**33a**), 9-оксо-2E-деценовой (**34a**) и 10-ундеценовой (**35a**) на аллобетулин **9** в пиридине в присутствии каталитических количеств ДМАП получены сложные эфиры (**46-49**) (схема 2.18).



а) 2 экв. RCl, ДМАП, 10% моль, Ru

Схема 2.18

Реакция бетулина **1** и его производных с хлорангидридом сопряженной гераниевой (**32a**) и 9-оксо-2E-деценовой (**34a**) кислот как с катализатором (ДМАП), так и без него, протекает с выходами ниже, чем это наблюдается для несопряженной (цитронелловой) кислоты (**33a**), что вероятно связано с пониженной реакционной способностью хлорангидридов сопряженных кислот.

Из-за того, что гераниевая кислота (**32**), 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.

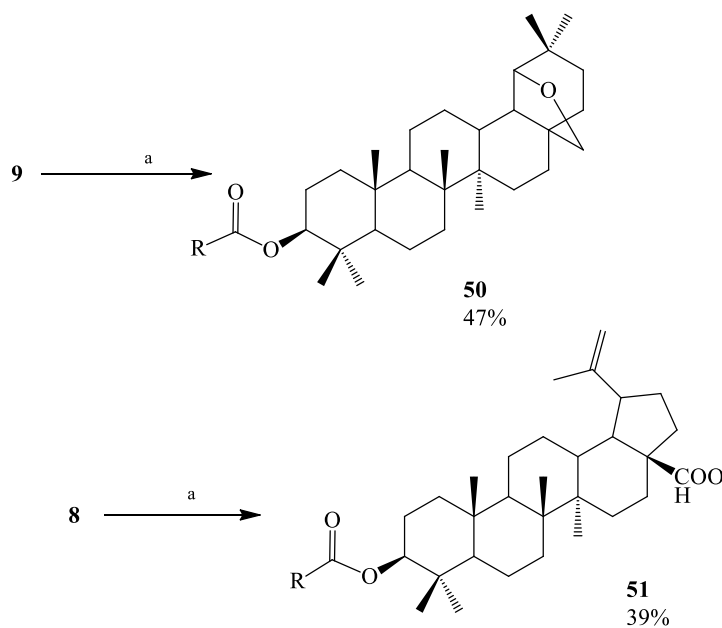
2.3.2 Конъюгаты бетулина, аллобетулина и бетулиновой кислоты с ибупрофеном

Ибупрофен – (*RS*)-2-(4-изобутилфенил) пропионовая кислота (**36**) – признанное лекарственное средство, нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий болеутоляющим и жаропонижающим действием [150]. Так как по химической природе ибупрофен (**36**) является кислотой, его длительное применение может вызывать побочные эффекты: диспепсию, язву желудка, гепатотоксичность и др. [151]. В связи с этим актуальным является

создание производных ибупрофена, обладающих пролонгированным действием. В этом случае речь идет о создании латентной формы лекарственного вещества, так называемом «пролекарстве» [152]. Наиболее широко распространенной функцией для создания пролекарств является сложноэфирная, которая легко гидролизуется в плазме крови, органах и тканях с помощью неспецифических эстераз.

Синтез сложных эфиров ибупрофена (**50-53**) заключался [153] во взаимодействии его хлорангида (**36a**), полученного действием тионилхлорида на кислоту (**36**), с тритерпеноидами (**1**, **8**, **9**) в пиридине в присутствии катализатора ДМАП.

Реакция хлорангида ибупрофена (**36a**) с аллобетулином (**9**) и бетулиновой кислотой (**8**) при соотношении реагентов 1.6:1.0 протекала гладко с образованием сложных эфиров (**50**) и (**51**) с выходами (конверсией) 47 % и 39 % соответственно (схема 2.19).

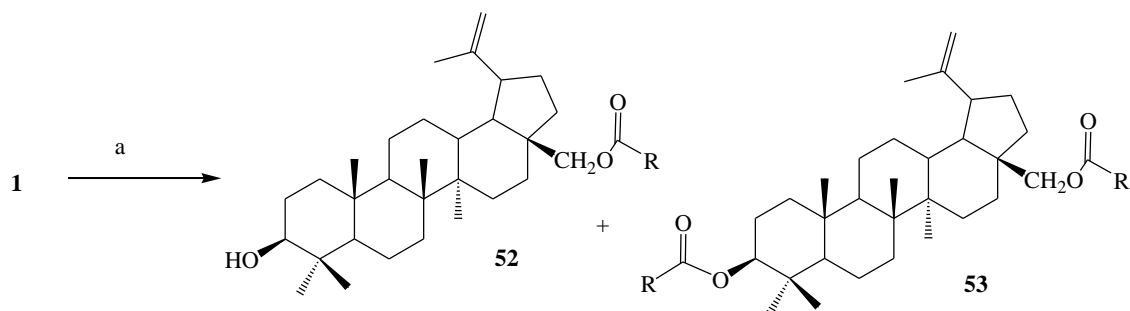


а) 1.6 экв. RCl, ДМАП, 10% моль, Py

Схема 2.19

В случае бетулина (**1**) реакция при том же соотношении реагентов приводила к образованию смеси моно- (**52**) и ди- (**53**) эфиров с выходами 60 % и 14 % соответственно, разделенных хроматографически. Для того, чтобы

взаимодействие с бетулином (**1**) протекало только по 28-положению, реакцию проводили в отсутствие катализатора, однако в этом случае выход сложного эфира (**52**) был гораздо ниже – 26 %. Повышение доли хлорангирида ибупрофена (**36a**) в смеси до соотношения 3.2:1.0 увеличивает выход диэфира (**53**) до 47 %, но в реакционной смеси присутствует также и продукт моноацилирования (**52**), выделенный с выходом 33 % (схема 2.20).



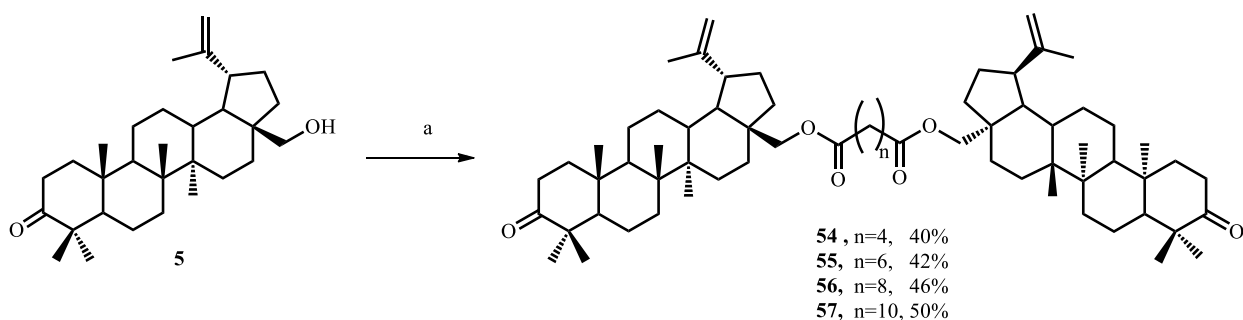
а) 1.6 или 3.2 экв. RCl, ДМАП, 10% моль, Р_у

Схема 2.20

Невысокие выходы сложных эфиров ибупрофена объясняются тем, что 28-положение бетулина является стерически заслоненным, а 3-положение менее активным.

2.4 Синтез [2+1]-конъюгатов 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с природными дикарбоновыми кислотами

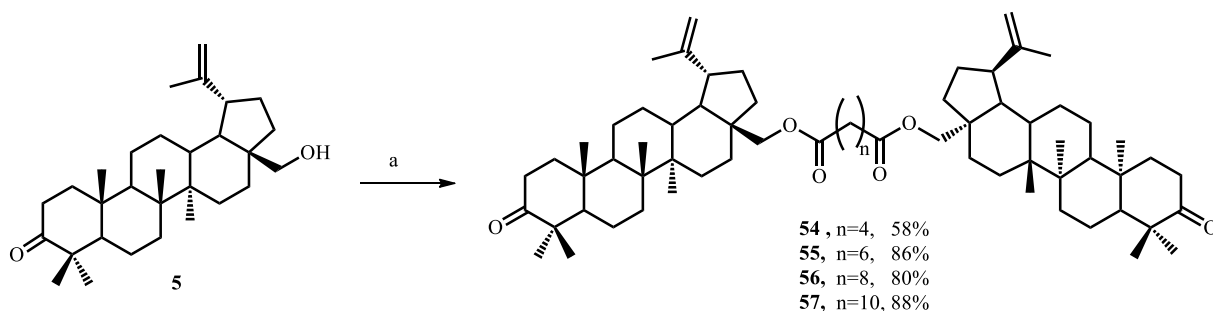
Для получения α,ω -дикетодиэфиров из гидроксикетона (**5**) нами использован [112] ряд природных дикарбоновых кислот: адипиновая, входящая в состав сахарного тростника и сока сахарной свеклы, субериновая (пробковая), содержащаяся в пробковом дереве, себациновая, входящая в состав масла клещевины обыкновенной. Реакция [2+1]-конденсации полученного гидроксикетона (**5**) с дихлорангиридами этих дикарбоновых кислот позволяет получить соответствующие α,ω -дикетодиэфиры – ди-(3-оксолуп-20(29)-ен-28-иловые эфиры кислот (**54-57**) с выходами до 50 % (схема 2.21). До наших исследований таких производных 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена (**5**) не получали.



a) $\text{Cl(O)C(CH}_2)_n\text{C(O)Cl}$, CH_2Cl_2 , Py, ДМАП

Схема 2.21

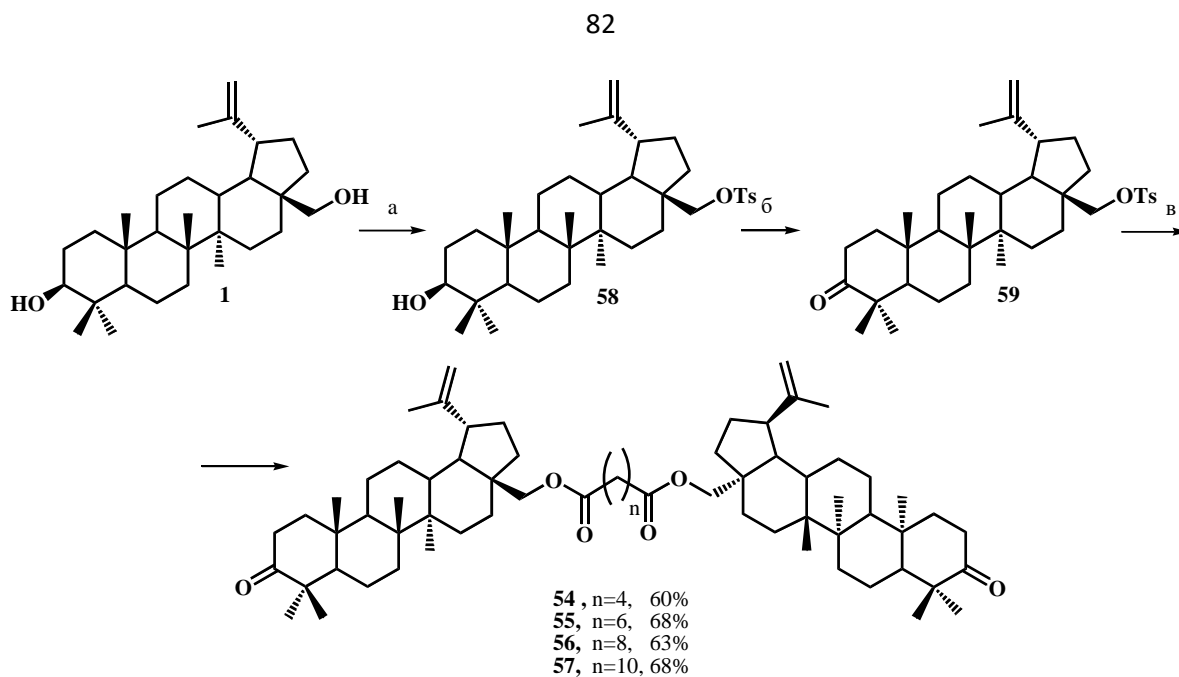
Более высокие выходы (до 88 %) α,ω -дикетодиэфиров (**54-57**) были достигнуты в реакциях [2+1]-конденсации гидроксикетона (**5**) с вышеназванными кислотами в условиях реакции Стеглича [154].



a) $\text{HO}_2\text{C(CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, ДЦК, ДМАП, CHCl_3

Схема 2.22

Кроме того, нами также был осуществлен еще один путь синтеза α,ω -дикетодиэфиров (**54-57**), заключающийся в монотозилировании исходного бетулина (**1**), окислении по Кори промежуточного монозащищенного диола – 28-тозилокси-20(29)-лупен-3 β -ола (**58**), и [2+1]-конденсации полученного 28-тозилокси-20(29)-лупен-3-она (**59**) с этими же кислотами в ацетонитриле в присутствии поташа (схема 2.23).



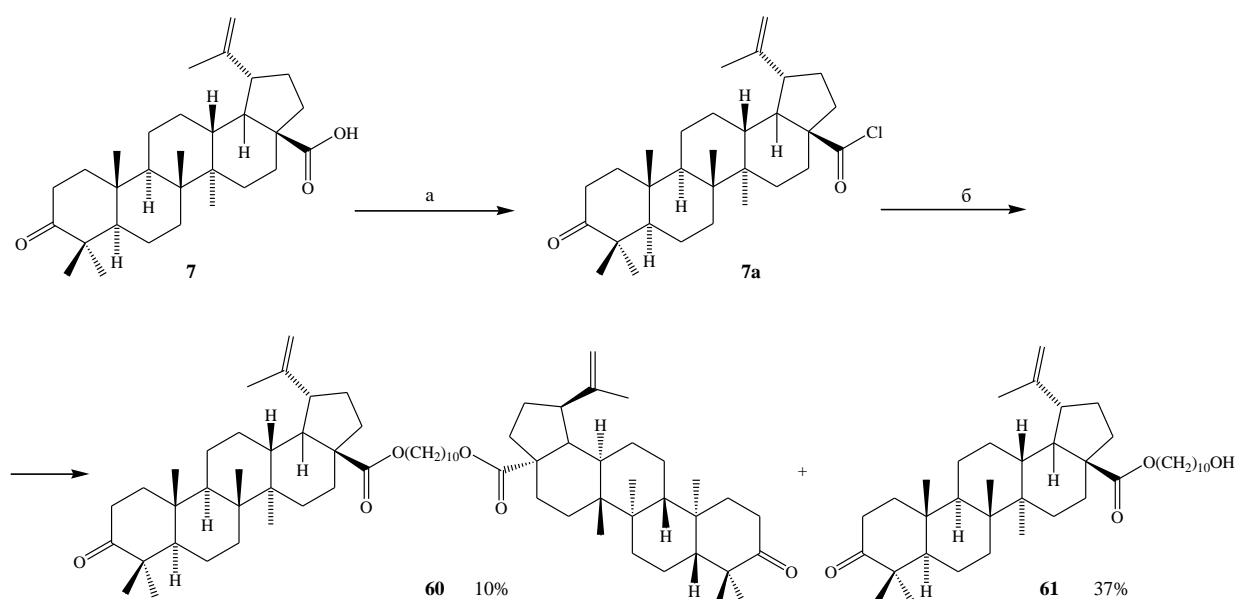
а) TsCl, Py, 70% б) PCC, CH₂Cl₂, 90% в) HO₂C(CH₂)_nCO₂H, MeCN, K₂CO₃.

Схема 2.23

2.5 Синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с 1,6-гексан-, 1,8-октан- и 1,10-декандиолами

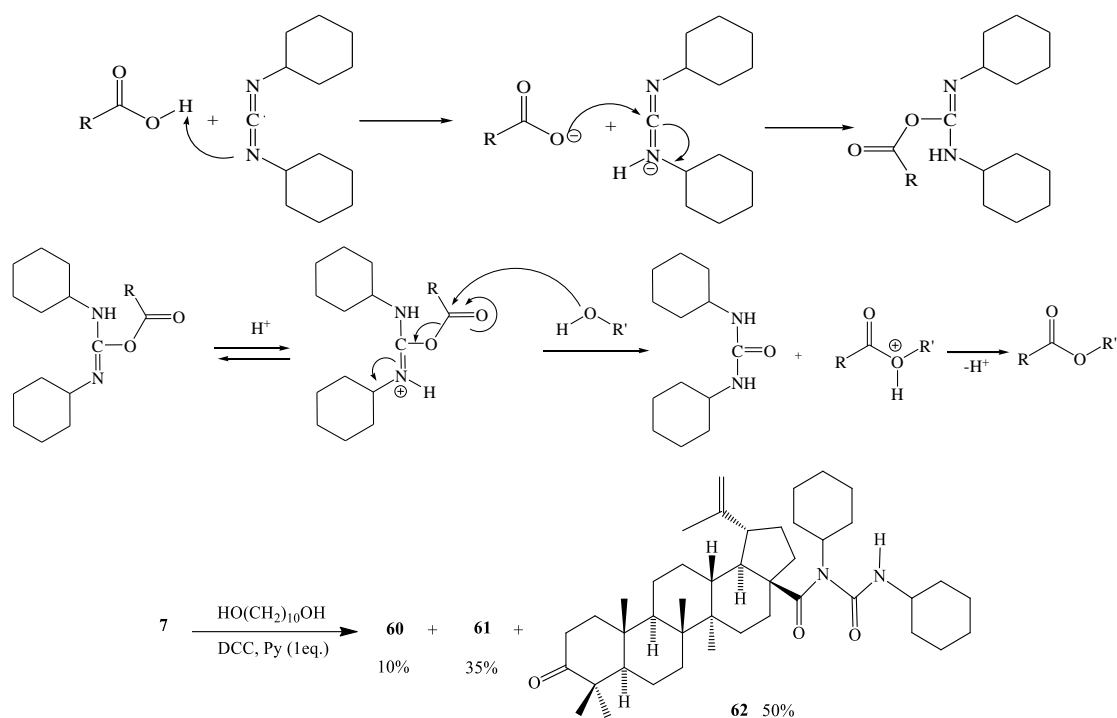
В литературе описано несколько методов синтеза сложных эфиров бетулоновой кислоты. Первый из них заключался в получении хлорангирида бетулоновой кислоты (**7a**) (при действии на кислоту (**7**) оксалилхлорида в CH₂Cl₂) и последующем его взаимодействии с метиловыми эфирами гидроксикислот [155], с неразветвленными алкильными и ацетиленовыми спиртами в CH₂Cl₂ [155], с арильными и циклопропил- и арилзамещенными алкильными спиртами в CH₂Cl₂ в присутствии Et₃N [157]. Также в литературе [158] описано [2+1]-взаимодействие бетулоновой кислоты с этилен- и диэтиленгликолями с получением соответствующих диэфиров с выходами 84 и 73 % соответственно.

Хотя в литературе представлены достаточно высокие (70-90 %) выходы продуктов реакций хлорангирида бетулоновой кислоты (**7a**) со спиртами, в нашем случае [159] реакция этого хлорангирида с 1,10-декандиолом в пиридине привела с конверсией 55 % к образованию смеси 10 % диэфира (**60**) и 37% моноэфира (**61**), разделенной хроматографически (схема 2.24).



а) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , б) $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2)_8\text{CH}_2\text{OH}$, Py .
Схема 2.24

Так как выход целевого дикетодиэфира (**60**) был невысок, нами использована еще одна известная из литературы [160, 161] методика *O*-ацилирования спиртов кислотами с использованием дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), Py (или Et_3N) и 4-диметиламинопиридина (4-ДМАП) в CH_2Cl_2 . Нами была выполнена реакция бетулоновой кислоты (**7**) с 1,10-декандиолом в присутствии ДЦК и Py в CH_2Cl_2 . Она также оказалась неэффективной: выход целевого диэфира (**60**) составлял лишь 10%, моноэфира (**61**) – 35 %, в качестве основного продукта образовалась нереакционноспособная *N*-ацилмочевина (**62**) (50 %) (схема 2.25). И это несмотря на то, что известно, что добавка 3-10 моль % ДМАП к Py ускоряет активированную ДЦК этерификацию карбоновых кислот спиртами до такой степени, что подавляется образование побочных продуктов [162]. По-видимому, бетулоновая кислота (**7**) является значительно стерически затрудненной и слабо взаимодействует с ДМАП, что делает побочный продукт **62** основным.



а) $HOCH_2(CH_2)_8CH_2OH$, ДЦК, Py (1 экв.), CH_2Cl_2

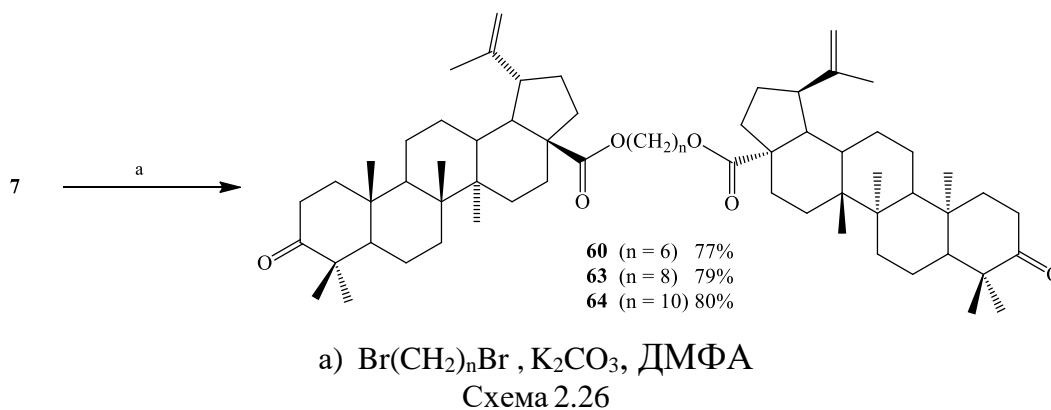
Схема 2.25

Чтобы повысить выход целевого диэфира (**60**), в реакционную массу был добавлен ДМАП·HCl, поскольку известно, что в его присутствии N-ацилмочевина образуются только в незначительных количествах [163]. При использовании эквимолярного (по отношению к кислоте) количества ДЦК и 10 моль % ДМАП и ДМАП·HCl выход диэфира (**60**) возрос до 35 %, однако в реакционной смеси присутствовали как моноэфир (**61**) (32 %), так и ацилмочевина (**62**) (26%). Наилучший выход диэфира (**60**) – 64 %, моноэфира (**61**) – 29 % и 5 % для ацилмочевина (**62**), достигнут при использовании эквимолярного (по отношению к кислоте) количества ДЦК и по 20 моль % ДМАП и ДМАП·HCl.

Еще один известный подход к синтезу сложных эфиров заключается во взаимодействии бетулоновой кислоты (**7**) с алкильными, арильными и ацетиленовыми бромидами в ДМФА в присутствии K_2CO_3 [164-166], с бромметилацетатом с участием 1,8-дизабицикло [5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в CH_2Cl_2 и MeCN [167], с холестерином и фарнезолом в присутствии PPh_3 и диэтилазидикарбоксилата (DEAD) в ТГФ [168] или с (5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метилхлоридом в ацетоне при участии K_2CO_3 и KI [169]. Реакции

бетулоновой кислоты (**7**) с дибромалканами $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$ ($n=3, 4, 5, 6$) в ДМФА в присутствии K_2CO_3 обычно проводились в большом (1:4) избытке бромидов и приводили в основном (до 70 %) к продуктам [1+1]-взаимодействия [170], [2+1]-конъюгаты не выделяли.

Нами показано [159], что [2+1]-конденсация бетулоновой кислоты (**7**) с 1,10-дибромдеканом в ДМФА при использовании избытка (2.2 ммоль) кислоты **7** на 1 ммоль α,ω -дибромида и эквимолярного кислоте количества поташа ведет к образованию только продукта [2+1]-конденсации – дикетодиэфира **60** – с выходом 80 % (схема 2.26). Эта методика была распространена на 1,6-гександиол и 1,8-октандиол с получением конъюгатов **63** и **64**, выходы которых после колоночной хроматографии составили 77 и 79 % соответственно (схема 2.26).



Таким образом, из рассмотренных методик получения [2+1]-конъюгатов наилучшим оказалось взаимодействие бетулоновой кислоты **7** с соответствующими α,ω -дибромидами в ДМФА в присутствии поташа.

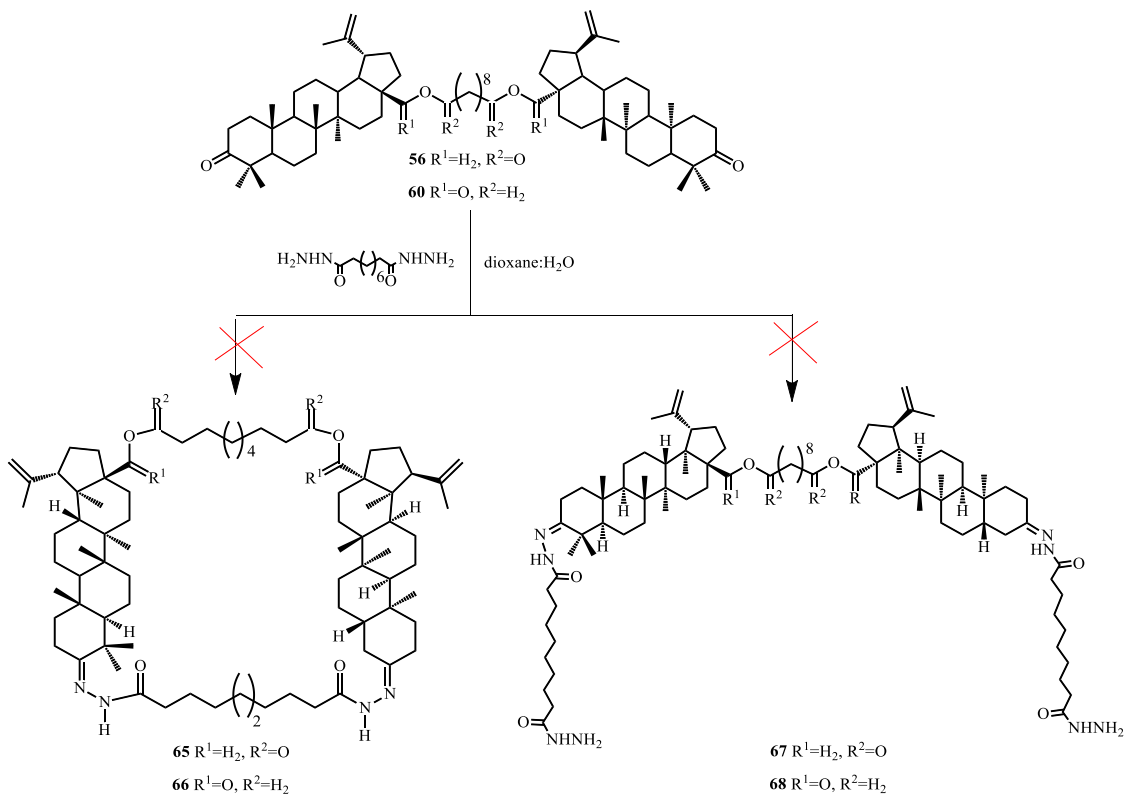
Все полученные соединения: гидроксикетон (**5**) и α,ω -дикетодиэфиры (**54-57**, **60**, **62-64**) были испытаны на цитотоксическую активность в отношении условно-нормальных клеток (эмбриональные клетки почки человека, НЕК 293) и клеточных линий опухолевого происхождения (карцинома легкого, А-549; аденокарцинома протоков молочной железы, MCF-7; и нейробластома, SH-SY5Y) [112]. Ди-(3-оксолуп-20(29)-ен-28-иловый эфир декандиовой кислоты (**57**) оказался умеренно активным в отношении клеток карциномы легкого (А-549) (IC_{50} 49.10 ± 4.78 мкМ,

$p = 0.002$). Другие соединения оказались малоактивными или неактивными.

2.6 Конденсация дикетодиэфиров **56** и **60** с дигидразидом себаценовой кислоты

С целью получения макрогетероциклических продуктов была проведена реакция конденсации дикетодиэфиров (**56** и **60**) с дигидразидом себаценовой кислоты в системе диоксан:вода (1:1) в условиях сильного разбавления (1:100) (схема 2.27).

По завершении реакции был выделен продукт, не растворимый в традиционных растворителях (CHCl_3 , CH_2Cl_2 , 1,2-ДХЭ $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, МТБЭ, EtOAc, PhH, Py, ДМФА, ДМСО), и потому охарактеризовать его методом ЯМР ^1H и ^{13}C не удалось. Были сняты их ИК-спектры, в которых отсутствовали полосы поглощения в области 1705 см^{-1} характеристичные для кето-функции и 1680 , 3310 см^{-1} – для концевых гидразидных групп. К тому же, по данным элементного анализа в них присутствовал азот ($\sim 4\%$).



а) $\text{H}_2\text{NHN}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$, 1,4-диоксан- H_2O

Схема 2.27

2.7. Синтез макролидов из 3,4-секо-производных аллобетулона

Нами разрабатывался еще один подход к синтезу макроциклов из бетулина, который заключался в модификации кольца А аллобетулона (**69**) либо до α,ω -диолов (**70**) и (**71**) и дальнейшей их этерификацией с себаценовой кислотой или до 3,4-секодикислоты (**72**) с последующей [1+1]-циклоконденсацией с дибромдеканом (схема 2.28)

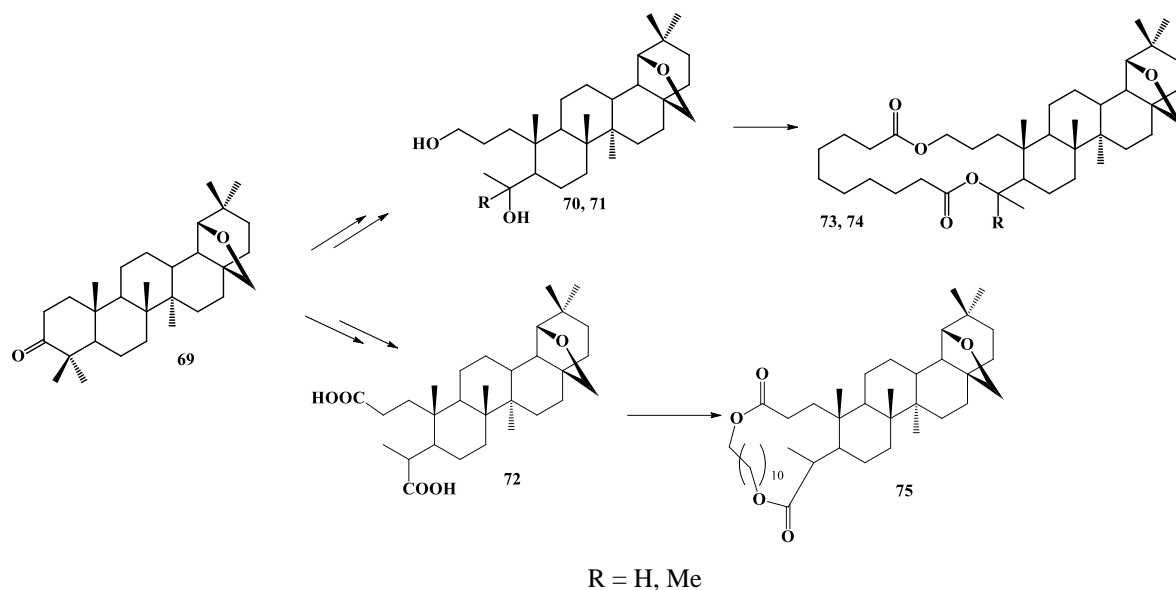


Схема 2.28

Из литературы известно [171], что окисление аллобетулона (**69**) по реакции Байера-Виллигера *мета*-хлорнадбензойной кислотой с дальнейшим сопровождающимся дегидратацией кислотным раскрытием приводит к неопредельной 3,4-секо-кислоте (**77**). Добавление эфирата трифторида бора в окислительную смесь позволяет в одну стадию с 37%-ым выходом получить формиат *секо*-кислоты (**78**) (схема 2.29). У данных методик есть недостатки, связанные с низким выходом неопредельной кислоты (**77**) и формилкислоты (**78**), высокой стоимостью используемой *мета*-хлорнадбензойной кислоты и сложностью очистки продуктов от *мета*-хлорбензойной кислоты.

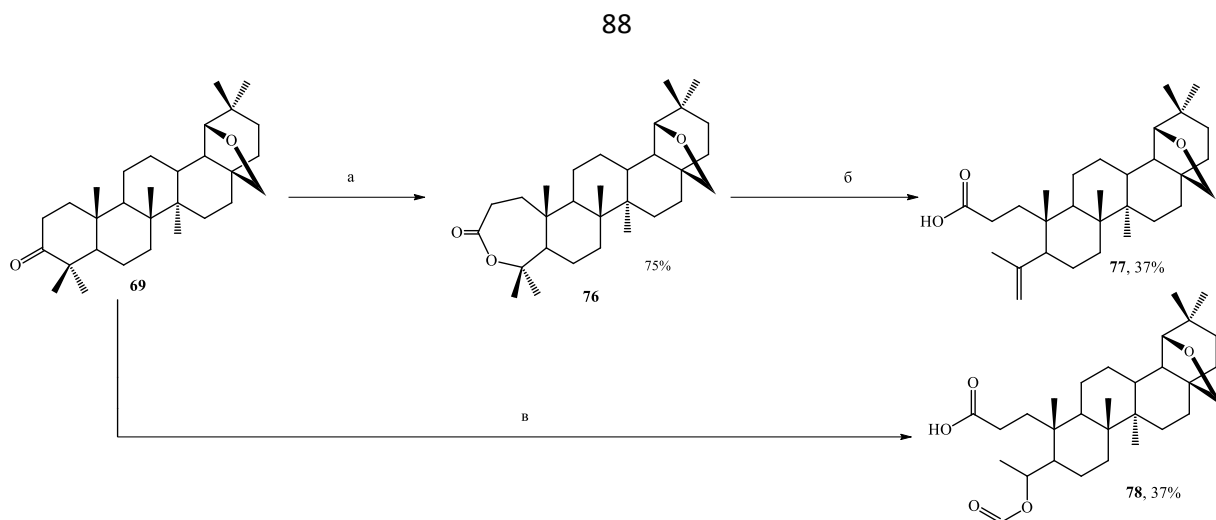


Схема 2.29

Эти недостатки нами устранены заменой *мета*-хлорнадбензойной кислоты на доступную надмуравьиную, а эфират трифторида бора на концентрированную серную кислоту. В целях оптимизации метода получения *секо*-кислоты (**77**) нами выполнено окисление аллобетулона (**69**) смесью HCOOH и H_2O_2 в хлористом метиле при различном содержании серной кислоты (схема 2.30). Показано, что добавление свыше 40 % и более по объему серной кислоты в реакционную смесь позволяет добиться хороших результатов: выход целевого продукта **77** достигал 80 % (таблица 2.2).

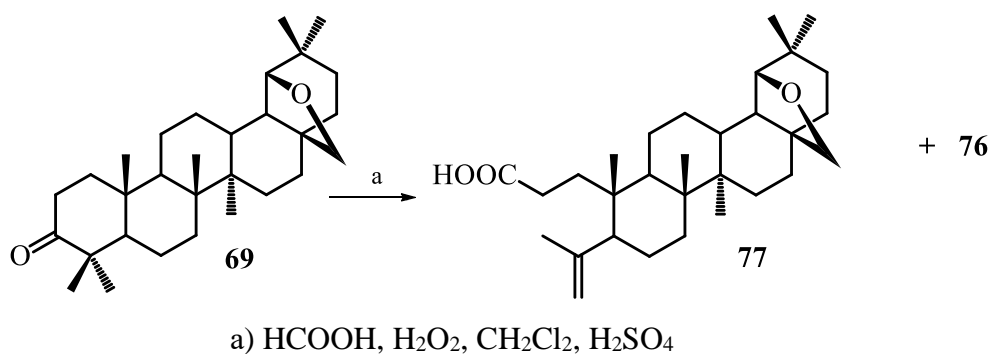


Схема 2.30

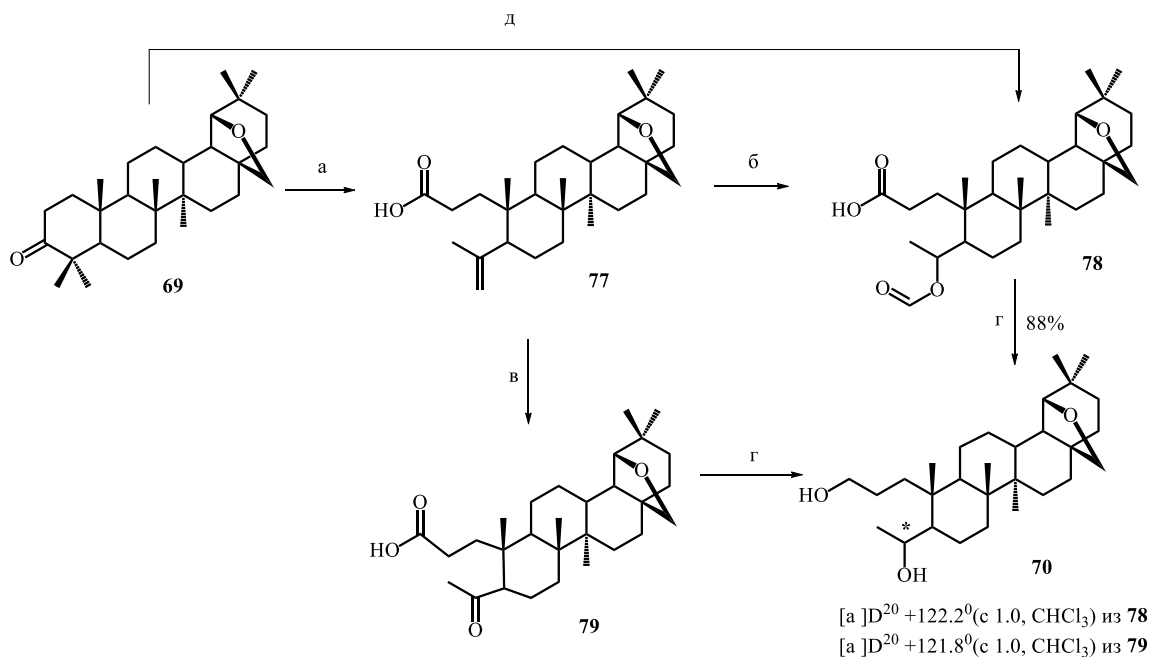
Таблица 2.2. Сравнение выходов продуктов реакции окисления аллобетулона системой HCOOH , H_2O_2 , CH_2Cl_2 в зависимости от объемного содержания серной кислоты в реакционной смеси (время реакции 5 ч).

Содержание конц. H_2SO_4 , по объему	Выход 76	Выход 77
5 %	60	5
10 %	38	16
20 %	12	55
40 %	0	80
50 %	0	80

При более длительном проведении реакции (до 8 ч) *секо*-кислота (**77**) претерпевает перегруппировку Байера-Виллигера по *изопропилиденовому* фрагменту в положении 4, превращаясь в *24-нор*-формил кислоту (**78**) с выходом 72 %.

К тому же, *секо*-кислота (**77**) была подвергнута низкотемпературному озонированию в этиловом спирте с последующей обработкой 15-кратным мольным избытком ледяной уксусной кислоты. В результате, после хроматографирования хлороформом на силикагеле, была выделена кетокислота **79** с выходом 92 % (схема 2.31).

В работе [171] описаны соединения, содержащие вторичный диольный фрагмент при 4-ом положении, однако при 3-ем положении находились сложноэфирные либо кислотная группы. Производные бетулина, содержащие гидроксильные группы при 3-ем и 4-ом положениях не были известны. Таким образом, нами впервые получен *3,4-секо*-диол **70**, исходя из двух промежуточных соединений – кетокислоты **79** и эфирокислоты **78** – исчерпывающим восстановлением алюмогидридом лития в тетрагидрофуране (схема 2.31).

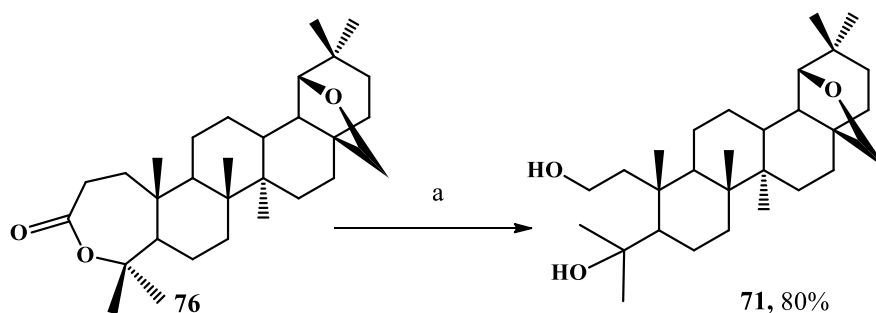


а) HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂, 5ч б) HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂, 3 ч в) O₃,O₂, EtOH, AcOH
г) LiAlH₄, ТГФ д) HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂, 8ч

Схема 2.31

Строение диола (**70**) подтверждено данными масс-спектрометрии и ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии. В спектре HSQC зафиксирован кросс-пик 63.84 м.д. (C-3) с триплетом при 3.72 м.д. (J 6.1 Гц) который соответствует двум протонам H^a и H^b. Ожидаемый кросс-пик в HSQC 4-го углерода 73.13 м.д. (CH-4) с протоном H-4 3.82-3.88 м.д. также имеется. В спектрах HMBC присутствовали ключевые кросс-пики между H-4 и 1.87-1.89 м H-5 и H-4 и C-5 51.02 м.д.

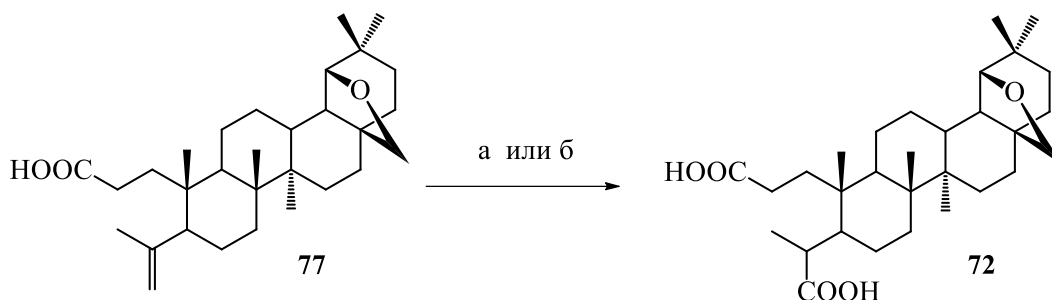
Восстановлением лактона (**76**) литийалюминийгидридом в ТГФ впервые получен первично-третичный диол (**71**) (схема 2.32).



а) LiAlH₄, ТГФ

Схема 2.32

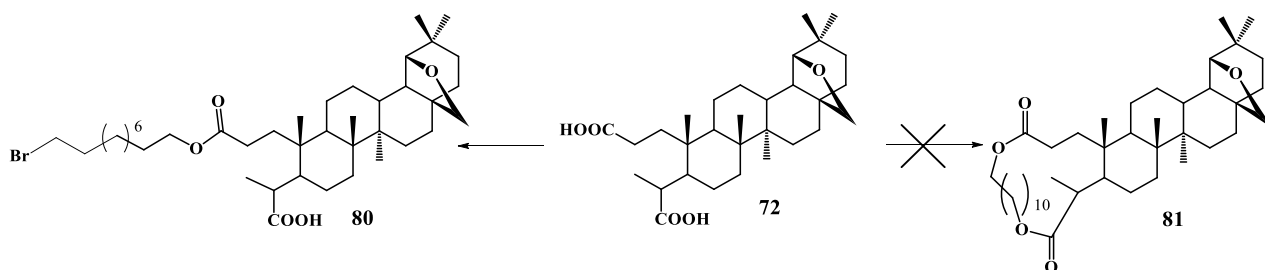
Изопропилиденовую группу в *секо*-кислоте (**77**) можно окислить также и до кислотной. Её превращение в 3,4-дикислоту (**72**) выполнено двумя способами: по реакции Джонса (37 %) или окислением надмуравьиной кислотой в *изо*-пропанол до моно*изо*-пропилового эфира с дальнейшим щелочным гидролизом до (**72**). Отмечаем, что ранее дикислоту **72** не получали (схема 2.33).



а) CrO₃, ацетон, H₂SO₄, 60 °С, 10 ч, 37 % б) HCOOH, H₂O₂, H₂SO₄, *изо*-PrOH, 12 ч далее KOH, ТГФ, 4 ч, 75 %.

Схема 2.33

3,4-Дикислота (**72**) была вовлечена в реакцию макроциклизации с 1,10-дибромдеканом в ДМФА в присутствии поташа. Физико-химический анализ реакционной смеси показал, что образовался продукт линейного строения (**80**), циклический продукт (**81**) не был обнаружен (схема 2.34). На спектрах ЯМР ¹³C присутствовал лишь один сигнал сложноэфирной функции в области 176.21 м.д., также присутствовали сигналы карбоксильной группы при 182.62 м.д. у 4-го атома углерода и концевой бромметильной группы при 34.16 м.д.



а) Br(CH₂)₁₀ Br, K₂CO₃, ДМФА, к.т., 48 ч, 76 %

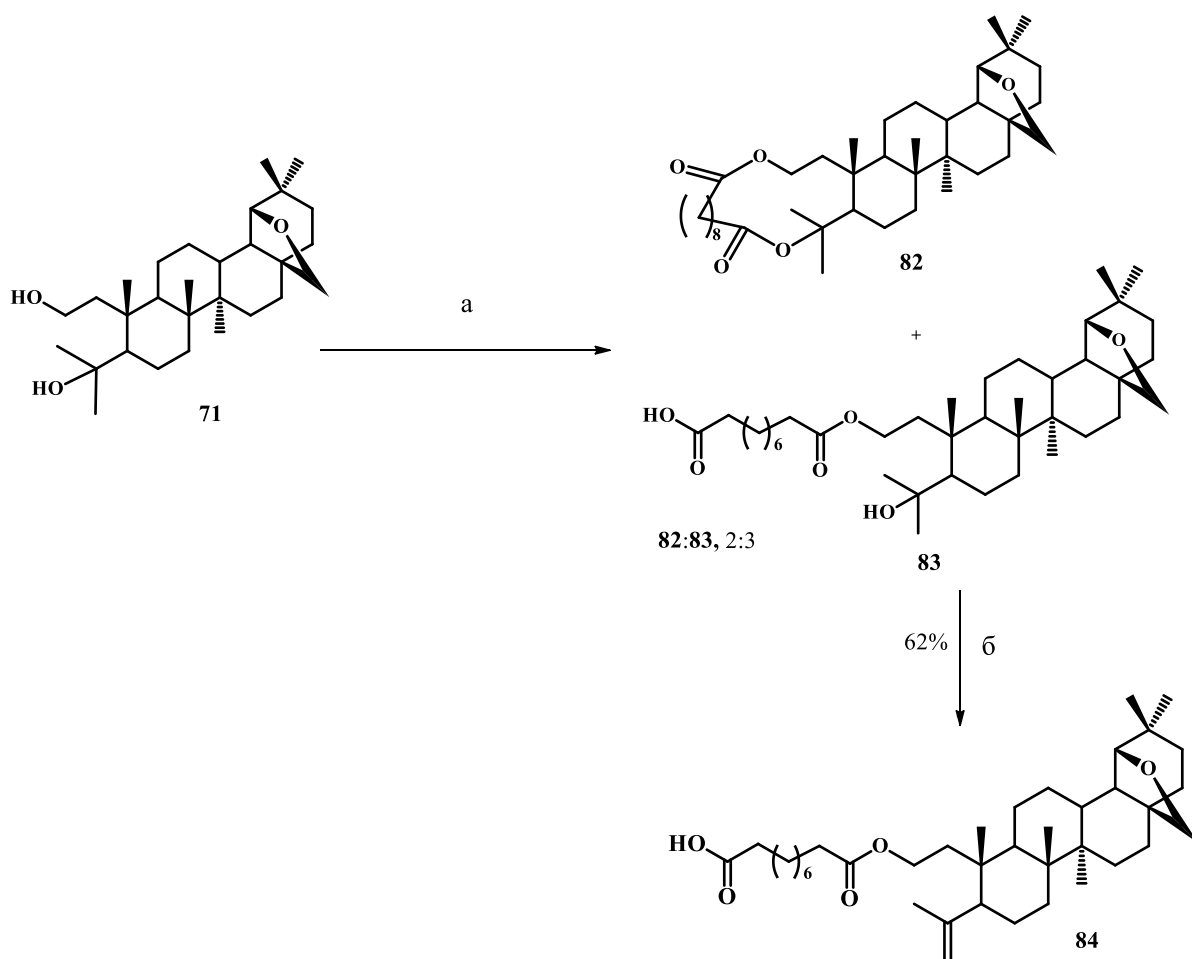
Схема 2.34

Для получения целевых макроциклических соединений из диольных производных (**70**, **71**) проведена их [1+1]-конденсация с себаценовой кислотой

по Стегличу в присутствии ДМАП в условиях сильного разбавления (1:100).

При использовании первично-третичного диола (**71**) получили смесь (2:3, по соотношению интенсивностей сигналов синглетов при 1.30 и 1.25 м.д.) макроциклического диэфира (**82**) и линейного конъюгата (**83**).

При очистке на силикагеле очевидно из-за неустойчивости дилактона **82** по сложноэфирному фрагменту с третичным спиртом, образовывался продукт дециклизации-дегидратации – непредельный эфир (**84**) (схема 2.35). В ЯМР спектрах фиксировали наличие сигналов изопропилиденовой группы: в ЯМР ^{13}C 148.06 м.д. (С-4), 112.88 м.д. (С-23) м.д. С-24, и ЯМР ^1H – 1.75 (H-24), также 4.84 (H_A-23, J = 6.1 Гц) и 4.86, (H_B-23, J = 6.1 Гц).



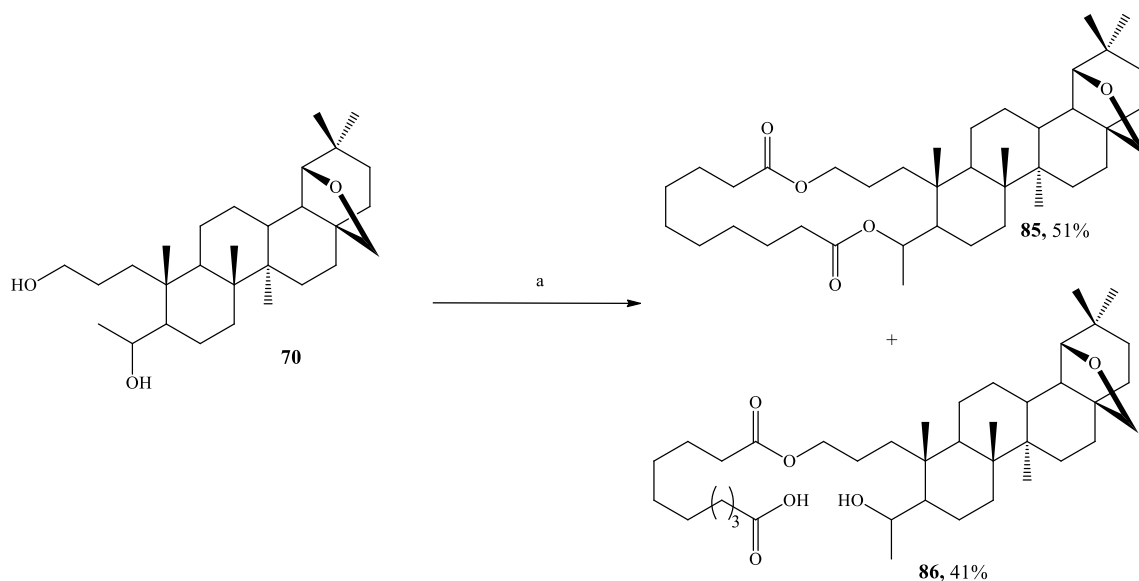
а) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$, ДЦК, 35% моль., ДМАП, Py, 7 сут. б) SiO_2

Схема 2.35

При использовании первично-вторичного диола (**70**) реакцию проводили в течение недели, и из реакционной смеси выделен целевой макроциклический продукт (**85**) с выходом 51 %. Кроме этого, выделен

линейный конъюгат (**86**) с выходом 41 % (схема 2.36).

Для дилактонного макроцикла (**85**) были зарегистрированы 2D-корреляционные ЯМР спектры с полным отнесением сигналов протонов и атомов углерода. Так, в спектре НМВС соединения (**85**) сигналы протонов метиленовой группы при С-3, 2H (δ_{H} 4.55-4.71 м, м.д.) и карбоксильный углерод С-1¹-при (δ_{C} 172.22 м.д.) дают отчетливый кросс-пик. Н-24 (δ_{H} 1.81 д м.д.) взаимодействуют с сигналами третичных атомов углерода С-4 (δ_{C} 71.18 м.д.) и с карбоксильным углеродом С-10¹ (δ_{C} 173.56 м.д.) (рисунок 2.8).



а) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$, ДЦК, 35% моль., ДМАП, Ру, 7 сут

Схема 2.36

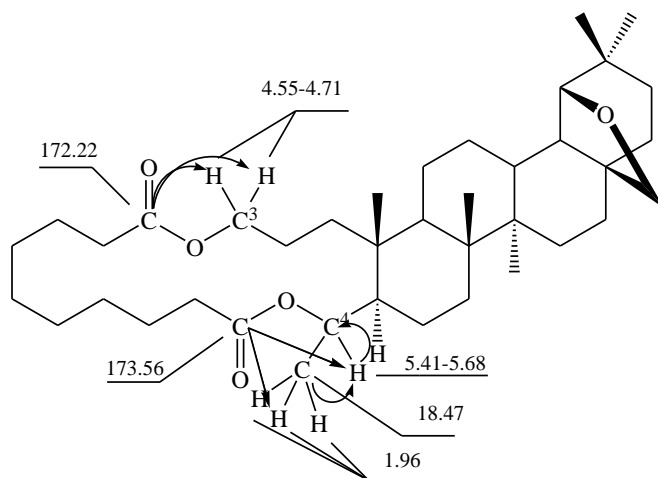


Рисунок 2.7. Стрелками обозначены наиболее важные корреляционные взаимодействия НМВС и HSQS для соединения (**85**). Выбраны сигналы только одного из оптических изомеров.

На масс-спектре, как и следовало ожидать для сложных эфиров, были зарегистрированы сигналы не только $[M+H]^+$ с m/z 613.72, но и сигналы осколочных фрагментов со следующими молекулярными массами m/z 445.71, 168.28, 608.81 что, вероятно, подходит для фрагментов **I**, **II**, **III** соответственно.

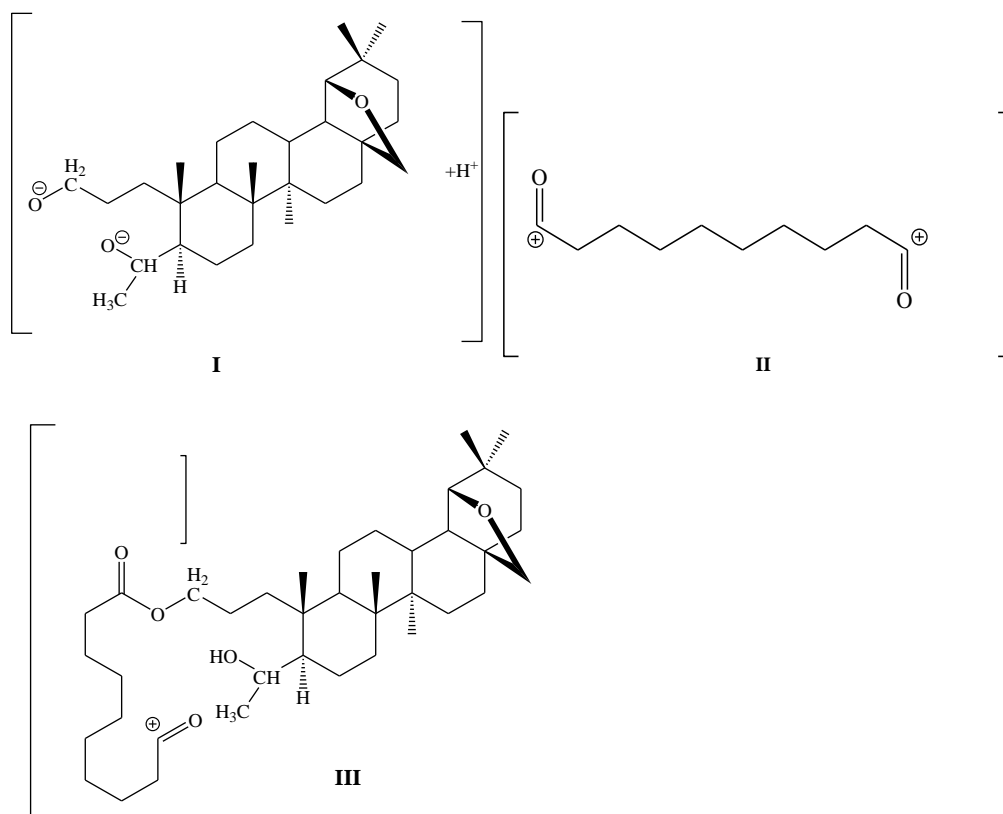


Рисунок 2.8. Предполагаемые осколки с соответствующими массами при масс-спектрометрическом анализе макроцикла **85**

Таким образом, нами модифицирован метод синтеза $19\beta,28$ -эпокси-3,4-секо- 18α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты **75**, впервые синтезированы 3,4-секопроизводные ($19\beta,28$ -эпокси-3,4-секо-23-нор- 18α -олеанан-3,4-диовая кислота **78**, $19\beta,28$ -эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо- 18α -олеанан **69**, $19\beta,28$ -эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-23-нор- 18α -олеанан **70**) из аллобетулина: из 3,4-секодидолов впервые получены два тритерпеновых макродилактонов по кольцу А.

Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовалось оборудование Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и «Агидель» УФИЦ РАН. Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker AM-500 (рабочая частота 500.13 МГц – ^1H и 125.76 МГц – ^{13}C) в растворах CDCl_3 . За внутренний стандарт принимали значения сигналов хлороформа: в ЯМР ^1H – примесь протонов в дейтерированном растворителе (δ 7.27. м.д.), в ЯМР ^{13}C – средний сигнал CDCl_3 (δ 77.00 м.д.). Контроль ТСХ – на SiO_2 марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO_2 марки Lancaster (England). Данные элементного анализа всех соединений отвечали вычисленным. В работе использовали бетулин (*ee* 100%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27.0$ (с 0.81, CHCl_3) фармацевтической компании «БетулаФарм» (г. Пермь, Россия). Безводные соли приготавливали прокаливанием в фарфоровой чашке на плитке при температуре 100-120 °С, TiCl_4 перегоняли т. кип. 136 °С.

3.1 Описание экспериментов к разделу 2.1

3.1.1 Описание экспериментов к разделу 2.1.1

3-Оксолуп-20(29)ен-28-аль (6). К суспензии 14.0 г (65.0 ммоль) РСС в 200 мл сухого CH_2Cl_2 при перемешивании (20 °С, Ar) добавляли 5.00 г (11.3 ммоль) бетулина (1), перемешивали 5 ч, разбавляли 100 мл абс. Et_2O и отфильтровывали через слой Al_2O_3 (5 см), осадок промывали 100 мл абс. Et_2O и упаривали. Получили 4.71 г (95 %) соединения **6**, т.пл. 162-163 °С, (EtOAc), ср. 162-164° [103], R_f 0.3 (ПЭ:МТБЭ=1:1). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +42.0^\circ$ (с 1.50, CHCl_3), ср. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +47.7^\circ$ (с 4.1, CHCl_3) [103]. Спектры ИК, ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C аналогичны приведенным в [104, 105, 106], масс-спектр приведенным в [103].

3-Оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ен (5). Раствор 7.56 г (126.0 ммоль) ледяной AsOH в 13 мл сухого CH_2Cl_2 прибавили к суспензии 1.43 г (42.0 ммоль) NaBH_4 в 64 мл сухого CH_2Cl_2 и перемешивали 2 ч. Затем к суспензии при перемешивании (10 °С) добавляли 4.00 г (9.2 ммоль) соединения **6**. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали 3 ч,

после чего охлаждали до 10°C и добавляли к ней раствор 2.88 г (72.0 ммоль) NaOH в 64 мл воды. Органический слой отделяли, промывали последовательно насыщенным раствором NH₄Cl и водой, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO₂, ПЭ-МТБЭ=5:1) и получили 2.63 г (65 %) гидроксикетона **5**, R_f 0.3 (ПЭ:МТБЭ=1:1), т.пл. 211-113 °С, (EtOAc), ср. 212 °С [103]. [α]_D²⁵+52.9° (с 0.5, CHCl₃), ср. [α]_D²⁵ +52.7 ° (с 0.3, CHCl₃) [103]. Спектры ИК, ЯМР ¹H и ЯМР¹³C и масс-спектр аналогичны, приведенным в [103,105].

3.1.2 Описание экспериментов к разделу 2.1.2

Бетулоновая (3-оксолуп-20(29)-ен-28-овая) кислота (7). Раствор 10.0 г (22.3 ммоль) бетулонового альдегида (**6**) в 100 мл *трет*-бутанола при 0-10 °С обрабатывали одновременно растворами 16.2 г NaH₂PO₄ (136.8 ммоль) в 60 мл воды и 12.4 г NaClO₂ (136.8 ммоль) в 50 мл воды, затем 12 мл 30 % H₂O₂. Перемешивали при 10 °С 15 мин (контроль ТСХ), затем реакцию массу разбавляли 200 мл воды, экстрагировали МТБЭ (3x100 мл), органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, высушивали над Na₂SO₄, упаривали. Остаток (10.5 г) растворяли в 150 мл бензола, добавляли 75 мл 15 %-ного раствора KOH, кипятили с обратным холодильником 1 ч. Осадок отфильтровывали, последовательно промывали водой, МТБЭ, затем разбавляли 200 мл 10 %-ной HCl и кипятили 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Получили 8.62 г (85 %) бетулоновой кислоты (**7**). R_f 0.54 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), т.пл. 255-256 °С, (EtOH), [α]_D²⁰ +43 (с 0.65, CHCl₃), ср. [α]_D²⁵ +45° (с 0.51, CHCl₃) [121]. Спектр ЯМР ¹H δ, м.д.: 0.86 (с,3H), 0.88 (с, 3H), 0.97 (с,3H), 1.10 (с,3H), 1.08-1.12 (м, 1H), 1.06 (с,3H), 1.07-1.24 (м, 1H), 1.11-1.17 (м, 1H), 1.23 (дд, 1H), 1.18-1.19 (м, 1H), 1.21-1.30 (м,1H), 1.37 (м, 1H), 1.30-1.34 (м, 1H), 1.30-1.39 (м, 1H), 1.30 (д.д., 1H), 1.43 (с, 3H), 1.35-1.46 (м, 1H), 1.40 -1.44 (м, 1H), 1.42-1.48 (м, 2H), 1.43 (д.д., 1H), 1.43-1.52 (м, 1H), 1.43-1.45 (м, 1H), 1.43-1.50 (м, 1H), 1.47-1.86 (м, 1H), 1.52 -1.55 (м, 1H), 1.64 (д, 1H), 1.67 (д, 1H), 1.68-1.73 (м, 1H), 1.89 (д, 1H), 3.37 (д, 1H), 3.77 (д, 1H), 4.90 (д,

1H), 11.44 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.31, 15.40, 16.26, 23.55, 23.74, 24.75, 26.48, 26.54, 26.74, 27.13, 27.68, 29.87, 29.89, 29.95, 32.88, 33.98 (т, C-1), 34.79 (д, C-13), 36.43 (с, C-12), 36.86 (т, C-10), 40.66, 40.99, 41.43, 41.64, 41.77, 48.73, 88.93, 93.38, 173.14 (с, C-28), 220.18 (с, C-3).

Бетулиновая (3 β -гидрокси-луп-20(29)-ен-28-овая) кислота (8). К раствору 1.00 г (2.2 ммоль) бетулоновой кислоты (7) в 20 мл сухого CH_2Cl_2 при 0°C прикапывали 1.1 мл 73% раствора ДИБАГ в толуоле (4.4 ммоль) в 10 мл сухого CH_2Cl_2 . Перемешивали при этой температуре 1 ч, затем прикапывали 5 мл H_2O , осадок растворяли в 15 мл 10% HCl , экстрагировали этилацетатом (3x30 мл), органический экстракт промывали насыщенным раствором NaCl , сушили над Na_2SO_4 , упаривали. Получили 0.87 г (87%) бетулиновой кислоты (8). R_f 0.58 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), т.пл. 295-296 °C, (EtOH), 295-296°C [123], $[\alpha]_D^{20} +9.2$ (с 0.62, CHCl_3), ср. $[\alpha]_D^{25} +9.5$ (с 0.4, CHCl_3) [123,124]. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3430 (ОН), 1720 (O-C=O), 1696 (HO-C=O), 1644 (C=C); Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.: 0.74-0.80 (м, 2H, H-5), 0.84 (с, 3H, CH_3 -24), 0.85 (с, 3H, CH_3 -25), 0.86 (с, 3H, CH_3 -23), 0.87 (с, 3H, CH_3 -26), 0.90 (с, 3H, CH_3 -27), 0.93-1.57 (м, 17H), 1.61 (с, 3H, CH_3 -30), 1.78-2.05 (м, 6H), 3.05 (м, 1H, H-19), 3.24 (дд, 1H, J 10.5, 5.8, H-3) 4.53 и 4.66 (с, 2H, CH_2 -29), 10.35 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 13.40 (к, C-27), 14.97 (к, C-26), 14.57 (к, C-24), 16.33 (к, C-25), 18.14 (т, C-6), 19.32 (к, C-30), 21.11 (т, C-11), 26.25 (т, C-12), 26.42 (т, C-2), 27.96 (к, C-23), 29.50 (т, C-15), 30.40 (т, C-21), 31.91 (т, C-16), 31.95 (т, C-1), 33.95 (т, C-7), 36.26 (с, C-10), 37.60 (д, C-13), 37.33 (т, C-22), 37.18 (к, C-4), 40.72 (д, C-8), 42.41 (к, C-14), 46.85 (д, C-19), 49.10 (д, C-18), 49.75 (к, C-9), 54.82 (д, C-5), 56.37 (к, C-17), 76.83 (д, C-3), 109.74 (т, C-29), 150.26 (с, C-20), 182.51 (с, C-28).

3.1.3 Описание экспериментов к разделу 2.1.3

Перегруппировка бетулина 1 по Вагнеру-Меервейну

Метод 1. К раствору 0.44 г (1.0 ммоль) бетулина (1) в 50 мл сухого CHCl_3 добавляли 0.17 г (1.3 ммоль) NiCl_2 , кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, отфильтровывали, сушили CaCl_2 и упаривали.

Остаток хроматографировали (SiO_2 , элюент (последовательно): ПЭ, CHCl_3 , CHCl_3 -ЭА (10:1)). Получили 0.26 г (60%) аллобетулина **9**, и 0.14 г (32 %) непрореагировавшего бетулина (**1**).

Метод 2. К раствору 0.44 г (1.0 ммоль) бетулина (**1**) в 50 мл сухого CHCl_3 добавляли 0.17 г (1.3 ммоль) AlCl_3 , кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, сушили CaCl_2 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , элюент (последовательно): ПЭ, CHCl_3 , CHCl_3 -ЭА (10:1)). Получили 0.25 г (58 %) аллобетулина (**9**) и 0.13 г (30 %) непрореагировавшего бетулина (**1**).

Метод 3. К раствору 0.44 г (1 ммоль) бетулина (**1**) в 50 мл сухого CHCl_3 добавляли 0.13 г (1.3 ммоль) Cu_2Cl_2 , кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, сушили CaCl_2 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , элюент (последовательно): ПЭ, CHCl_3 , CHCl_3 -ЭА (10:1)). Получили 0.20 г (46 %) аллобетулина **9** и 0.20 г (44 %) непрореагировавшего бетулина (**1**).

Метод 4. К раствору 0.44 г (1.0 ммоль) бетулина (**1**) в 50 мл сухого CHCl_3 добавляли 0.21 г (1.3 ммоль) FeCl_3 , кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, сушили CaCl_2 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , элюент (последовательно): ПЭ, CHCl_3 , CHCl_3 -ЭА (10:1)). Получили 0.37 г (88 %) смеси (1:4) изомеров (**10**) и (**11**).

Метод 5. К раствору 0.44 г (1.0 ммоль) бетулина (**1**) в 50 мл сухого CHCl_3 добавляли 0.41 г (1.3 ммоль) BiCl_3 , кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, сушили CaCl_2 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , элюент (последовательно): ПЭ, CHCl_3 , CHCl_3 -ЭА (10:1)). Получили 0.41 г (97%) смеси (1:2) изомеров (**10**) и (**11**).

Метод 6. К раствору 0.44 г (1.0 ммоль) бетулина (**1**) в 50 мл сухого CHCl_3 добавляли 0.18 г (1.3 ммоль) ZnCl_2 , кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, сушили CaCl_2 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , элюент (последовательно): ПЭ, CHCl_3 , CHCl_3 -ЭА (10:1)). Получили 0.39 г (93%) смеси (1:2) изомеров (**10**) и (**11**).

Метод 7. К раствору 0.44 г (1 ммоль) бетулина (**1**) в 50 мл сухого CHCl_3 добавляли 0.25 г (1.3 ммоль) TiCl_4 , кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную смесь отфильтровывали, сушили CaCl_2 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , элюент (последовательно): ПЭ, CHCl_3 , CHCl_3 -ЭА (10:1)). Получили 0.40 г (95%) соединения (**11**).

3 β -Гидрокси-19 β ,28-эпокси-18 α -олеанан (аллобетулин) (9). R_f 0.48 (CHCl_3 -ЭА, 40:1), т. пл. 265 °С, (EtOAc), $[\alpha]_D^{20} +58.0^\circ$ (с 1.00, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.75 (с, 3H, H-25), 0.78 (с, 3H, H-23), 0.86 (с, 3H, H-24), 0.90 (с, 3H, H-29), 0.97 (с, 3H, H-26), 0.98 (с, 3H, H-30), 1.03 (с, 3H, H-27), 1.20-1.90 (м, 24H, H-1, H-2, H-5÷H-7, H-9, H-11÷H-13, H-15, H-16, H-18, H-21, H-22), 3.18 (д.д., 1H, 3 α -H, J 11.3, J 4.9), 3.43 и 3.75 (оба д, по 1H, H-28, J 7.8), 3.55 (с, 1H, H-19). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.49 (к, C-27), 15.41 (к, C-24), 15.71 (к, C-26), 16.40 (к, C-25), 18.26 (т, C-6), 20.99 (т, C-11), 24.55 (к, C-30), 26.26, 26.44, 26.45 (все т, C-12, C-15, C-22), 27.40 (т, C-2), 27.99 (к, C-23), 28.81 (к, C-29), 32.71 (т, C-21), 33.92 (т, C-7), 34.14 (д, C-13), 36.25 (с, C-17), 36.74 (т, C-16), 36.94 (т, C-1), 37.26 (с, C-10), 38.94 (с, C-4), 40.61, 40.71 (оба с, C-8, C-20), 41.46 (с, C-14), 46.82 (д, C-18), 51.08 (д, C-9), 55.50 (д, C-5), 71.25 (т, C-28), 78.91 (д, C-3), 87.94 (д, C-19).

3-Изопропил-А-нео-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-3(5)-ен (10).

R_f 0.52 (CHCl_3 -ЭА, 40:1), т. пл. 150 °С, (ПЭ:EtOAc, 1:1), $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$ (с 1.00; CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.79, 0.85, 0.86, 1.00, 1.18 (15H, 5с, 5 CH_3), 0.93 (3H, д, $J = 6.8$, 24- CH_3), 0.97 (3H, д, $J = 6.8$, 23- CH_3), 1.00-2.20 (23H, м, CH , CH_2), 2.65 (1H, септет, $J = 6.8$, H-4), 3.46 и 3.81 (2H, оба д, $J = 7.8$, H-28), 3.55 (1H, с, H-19). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.) 13.5, 15.1, 15.7, 19.4, 22.8, 23.3, 23.5, 24.6, 26.3, 26.4, 26.7, 28.3, 28.9, 32.8, 33.7, 34.3, 36.3, 36.9, 39.8, 40.4, 40.7, 41.6, 44.5, 42.2, 46.8, 50.1, 71.3 (C-28), 87.9 (C-19), 136.1 (C-5), 139.8 (C-3).

3-Изопропил-А-нео-5 β -метил-25-нор-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-9(10)-ен (11). R_f 0.52 (CHCl_3 -ЭА, 40:1), т. пл. 150 °С, (ПЭ:EtOAc, 1:1), $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$ (с 1.00; CHCl_3).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.79, 0.81, 0.82, 0.94, 1.12 (15H, 5с, 5 CH_3), 0.88 (3H, д, J = 6.9, 24- CH_3), 0.95 (3H, д, J = 6.9, 23- CH_3), 1.13–2.31 (24H, м, CH, CH_2), 3.45 и 3.80 (2H, оба д, J = 7.5, H-28), 3.55 (1H, с, H-19). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 15.5, 17.9, 22.9, 23.4, 24.6, 25.7, 26.0, 26.1, 26.5, 27.1, 27.6, 28.3, 28.8, 29.4, 29.8, 32.7, 35.7, 36.3, 36.7, 37.3, 40.6, 41.1, 41.7, 42.8, 46.8, 57.9, 71.2 (C-28), 87.5 (C-19), 131.2 (C-10), 141.8 (C-9).

3.1.4 Описание экспериментов к разделу 2.1.4

2,17-Дициано-3,4-секо-4(23),20(28)-лупадиен 12. К 0.47 г (1.0 ммоль) 3,28-диоксима бетулина (**13**), полученного согласно [132] в 50 мл сухого хлороформа добавили 0.14 г (1.0 ммоль) пентаоксида фосфора, полученную смесь кипятили 24 ч, выливали в 100 мл H_2O , экстрагировали 3×30 мл хлороформа, сушили MgSO_4 , упаривали. Полученный осадок кристаллизовали из петролейного эфира (40-70 °C), получили 0.30 г (70 %) 2,17-дициано-3,4-секо-4(23),20(28)-лупадиена **12**. $[\alpha]_D^{20}$ –21.4 (с 0.1, CHCl_3), ср. R_f 0.68 (ПЭ–МТБЭ, 2:1) $[\alpha]_D^{21}$ –19.8 (с 0.6, CHCl_3) [132], т.пл. 187 °C, (ПЭ) ср. 186.6 °C [132]. Найдено, %: C 83.04, H 10.11, N 6.27. $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2$. М.м. 432.35. Вычислено, %: C 83.28, H 10.25, N 6.47. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (Iотн, %): 433.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.35 (м C1-H), 1.76 (C1-H), 2.14 (м, C2-H), 2.26 (м, C2-H), 1.88 (м, C5-H), 1.28 (м, C6-1H) 1.46 (м, C6-1H), 1.37 (м, C7-2H), 1.40 (м, C9-H), 1.33 (м, C11-H), 1.39 (м, C11-H), 1.12 (м, C12-H), 1.76 (м, C12-H), 1.52 (м, C13-H), 1.21 (м, C15-1H), 1.52 (м, C15-1H), 1.49 (м, C16-H), 1.97 (м, C16-H), 2.62 (д.д., C18-H), 3.90-4.00 (уш.с. C19-H), 1.48 (м, C21-1H), 2.15 (м, C21-1H), 1.48 (м, C22-H), 2.03 (м, C22-H), 1.67 (с, C23-3H), 4.60, (д, C24-H^a, J = 10.8), 4.84 (д, C24-H^b, J = 10.8) 0.81 (с, C25-3H), 0.93 (с, C26-3H), 0.90 (с, C27-3H), 4.63, (д, C29-H^a, J = 10.8), 4.73, (д, C29-H^b, J = 10.8), 1.64 (с, C30-3H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.38 (C-1), 11.40 (C-2), 120.08 (C-3), 146.26 (C-4), 50.41 (C-5), 42.69 (C-6), 32.71 (C-7), 39.51 (C-8), 40.48 (C-9), 42.68 (C-10), 21.43 (C-11), 24.54 (C-12), 48.98 (C-13), 49.24 (C-14), 29.68 (C-15), 30.92 (C-16), 40.36 (C-17), 48.58 (C-18), 41.15 (C-19), 147.89 (C-20), 29.48 (C-21), 35.72 (C-

22), 22.77 (C-23), 114.10 (C-24), 19.83 (C-25), 14.68 (C-26), 15.98 (C-27), 123.26 (C-28), 110.10 (C-29), 19.43 (C-30).

Кристаллографические данные соединения **12**: бесцветные ромбические кристаллы, брутто-формула $C_{30}H_{44}N_2$ ($M=432.67$). При 293 $Ka=6.8509(2)$ Å, $b=14.5690(5)$ Å, $c=26.7162(10)$ Å; $\alpha=90$, $\beta=90$, $\gamma=90$ град, $V=2666.56(16)$ Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, $Z=4$, $d_{\text{выч.}}=1.078$ г/см³, $\mu=0.062$ мм⁻¹. Измерены интенсивности 12399 отражений (6184 независимых, $R_{\text{int}}=0.0229$). Окончательные значения факторов расходимости $wR_2=0.1354$, $R_1=0.0892$ для всех отражений, $wR_2=0.1177$, $R_1=0.0571$ для отражений с $I \geq 2\sigma(I)$, CCDC2156273.

3.2 Описание экспериментов к разделу 2.2

Окисление бетулина и его производных надмуравьиной кислотой (общая методика). В круглодонную колбу помещали 50 мл (60.0 г, 1109.3 ммоль) 85 %-ной HCOOH и 15 мл (16.5 г, 146.2 ммоль) 30 % H₂O₂, охлаждали до 10 °С и добавляли 1.9 ммоль окисляемого вещества (1.00 г диацетатабетулина (**17**) или 0.92 г кетоацетата бетулина (**22**) или 0.87 г бетулоновой кислоты (**7**) или 0.83 г кетоальдегида (**6**) или 0.84 г бетулина (**1**) или 0.92 г диформиатабетулина (**29**)) в 20 мл хлороформа или хлористого метилена. Перемешивали 3 часа и добавляли еще 15 мл (16.5 г, 146.0 ммоль) 30 % H₂O₂. Через 4 ч реакционную смесь выливали в охлажденную воду и экстрагировали хлороформом, промывали водой, NaHCO₃, Na₂S₂O₃ и NaCl. Сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали на SiO₂, элюэнт ПЭ-МТБЭ, 10:1.

Из диацетата бетулина **17** получили 0.80 г (76 %) в CHCl₃ и 0.94 г (88 %) в CH₂Cl₂ **20-формилокси-3β,28-диацетокси-29-нор-лупана (18)**, R_f 0.66 (ПЭ-МТБЭ, 2:1), т.пл. 174-175 °С, (EtOH), $[\alpha]_D^{20} -330^\circ$ (c 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.74, 0.75, 0.78, 0.93 (все с, по 3H, C(23)Me÷C(27)Me), 0.68-2.11(м, 28H, H(1), H(2), H(5)÷H(7), H(9), H(11)÷H(13), H(15), H(16), H(18), H(19),

H(21), H(22)), 1.11 (д, 2.1H, C(20)Me, J = 6.3) [1.08 (д, 0.9H, C(20)Me, J = 4.5)]¹, 1.93 (с, 3H, CH₃COO-C(3)), 1.95 (с, 2.1H, CH₃COO-C(28)) [1.94 (с, 0.9H, CH₃COO-C(28))], 3.67 (д, 1H, ^aH (28), J = 11.0), 4.07-4.17 (м, 1H, ^bH(28)), 4.37-4.40 (м, 1H, H(3)), 5.14-5.20 (м, 1H, H(20)), 8.00 (с, 0.7H, HCOO) [7.87 (с, 0.3H, HCOO)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.41, 15.97, 16.06, 16.52 [16.50], 27.92 (CH₃, C(23)÷C(27)), 18.14, 20.68, 22.30 [22.34], 26.63, 29.63, 31.86, 34.13, 34.79, 39.29 (CH₂, C(1), C(2), C(6), C(7), C(11), C(12), C(15), C(16), C(21), C(22)), 36.66, 42.21, 43.96, 49.74 [49.89], 55.23 [55.32], 80.67 (CH, C(3), C(5), C(9), C(13), C(18), C(19)), 36.99, 37.75, 40.87, 42.70, 46.29 (C, C(4), C(8), C(10), C(14), C(17)), 19.91 [13.77] (CH₃, C(20)Me), 20.92 [20.14] (CH₃, CH₃COO-C(28)), 21.21 (CH₃, CH₃COO-C(3)), 62.30 [62.15] (CH₂, C(28)), 71.98 [72.52] (CH, C(20)), 160.85 [160.44] (CH, HCOO), 170.66 (C, CH₃COO-C(3)), 171.25 [171.13] (C, CH₃COO-C(28)). Найдено, %: C 72.25, H 9.02. М. м. 558.79 (C₃₄H₅₄O₆). Вычислено, %: C 73.08, H 9.74.

Из кетоацетата бетулина **22** получили 0.67 г (69 %) в CHCl₃ и 0.82 г (84%) в CH₂Cl₂ **20-формилокси-3-оксо-28-ацетокси-29-нор-лупана (23)**. R_f 0.52 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), т.пл. 172-173 °С, (EtOH), [α]_D²⁰ -286° (с 0.02, CHCl₃). Найдено, %: C 75.59, H 8.12. М. м. 514.74 (C₃₂H₅₀O₅). Вычислено, %: C 76.67, H 9.79.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.92, 1.00, 1.04, 1.05, 1.16 (все с, по 3H, C(23)Me÷C(27)Me), 0.96-2.47 (м, 28H, H(1), H(2), H(5)÷H(7), H(9), H(11)÷H(13), H(15), H(16), H(18), H(19), H(21), H(22),), 1.15 (д, 1.95H, C(20)Me, J = 6.5) [1.19 (д, 1.05H, C(20)Me, J = 6.2)], 1.95 (с, 2.1H, CH₃COO-C(28)) [1.94 (с, 0.9H, CH₃COO-C(28))], 2.03 [2.04] (с, 3H, CH₃COO), 3.75 (д, 1H, ^aH(28), J = 11.0), 4.17-4.23 (м, 1H, ^bH(28)), 5.20-5.30 (м, 1H, H(20)), 7.95 (с, 0.65H, HCOO). [8.08 (с, 0.35H, HCOO)]. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.84 [20.00] (CH₃, C(20)Me), 14.46, 15.87, 15.97, 21.15, 26.59 (CH₃, C(23)÷C(27)), 19.65, 21.33, 22.43 [22.36], 26.81, 27.01, 29.83 [29.54], 34.17 [34.14], 34.27, 34.79, 39.59

¹В квадратных скобках здесь и далее указаны сигналы минорного диастереомера

[39.51] (CH₂, C(1), C(2), C(6), C(7), C(11), C(12), C(15), C(16), C(21), C(22)), 36.89, 42.28, 44.00, 49.41 [49.25], 55.03 [54.86] (CH, C(5), C(9), C(13), C(18), C(19)), 36.89, 40.89, 42.83 [42.85], 46.64, 47.39 [47.32] (C, C(4), C(8), C(10), C(14), C(17)), 21.03 (CH₃, CH₃COO), 62.28 (CH₂, C(28)), 72.65 [72.13] (CH, C(20)), 160.63 [161.04] (CH, HCOO), 171.42 [171.55] (C, CH₃COO), 217.96 [217.86] (C, C(3)).

20-оксо-28-ацетокси-4-гидрокси-29-нор-3,4-секо-лупан-3-овой кислоты 3,4-лактон (25). R_f 0.59 (ПЭ–МТБЭ, 1:1), т.пл. 177-178 °С, (EtOH), [α]_D²⁰ – 86° (с 0.02, CHCl₃). Найдено, %: С 73.19, Н 8.99. М. м. 500.71 (C₃₁H₄₈O₅). Вычислено, %: С 74.36, Н 9.66. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.88, 1.05, 1.10, 1.16, 1.20 (все с, по 3H, C(23)Me÷C(27)Me), 1.30-2.10 (м, 25H, H(1), H(2), H(5)÷H(7), H(9), H(11)÷H(13), H(15), H(16), H(18), H(19), H(21), H(22)), 2.01 (с, 3H, CH₃COO), 2.21 (с, 3H, C(20)Me), 4.05 и 4.25 (оба д, по 1H, H(28), J = 10.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.98, 15.03, 15.99, 22.18, 25.26 (CH₃, C(23)÷C(27)), 18.32, 20.36, 23.75, 26.98, 27.03, 29.36, 34.07, 34.35, 34.83, 39.81, 61.78 (CH₂, C(1), C(2), C(6), C(7), C(11), C(12), C(15), C(16), C(21), C(22), C(28)), 36.36, 43.32, 46.03, 49.21, 55.03 (CH, C(5), C(9), C(13), C(18), C(19)), 41.54, 42.12, 45.65, 48.42 (C, C(8), C(10), C(14), C(17)), 30.29 (CH₃, C(20)Me), 20.97 (CH₃, CH₃COO), 84.24 (CH₂, C(4)), 171.35 (C, CH₃COO), 174.35 (C, C(3)), 210.64 (C, C(20)).

Из бетулоновой кислоты (7) получили 0.65 г (70 %) в CHCl₃ и 0.79 г (85%) в CH₂Cl₂ формиата (26) и 0.05 г (10 %) в CHCl₃ лактона (27). Из кетоальдегида (6) получили 0.60 г (65 %) в CHCl₃ и 0.72 г (78 %) в CH₂Cl₂ того же формиата (26) и 0.05 г (10%) в CHCl₃ лактона (27).

3-Оксо-20-формилокси-29-нор-лупан-28-овая кислота (26). R_f 0.52 (ПЭ–МТБЭ, 1:1), т.пл. 179-180 °С, (EtOH), [α]_D²⁰ – 186°, (с 0.02, CHCl₃). Найдено, %: С 73.34, Н 8.87. М. м. 486.68 (C₃₂H₅₀O₅). Вычислено, %: С 74.04, Н 9.53.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.90, 0.92, 0.96, 1.02, 1.07 (все с, по 3H,

C(23)Me÷C(27)Me), 1.21-2.46 (м, 28H, H(1), H(2), H(5)÷H(7), H(9), H(11)÷H(13), H(15), H(16), H(18), H(19), H(21), H(22)), 1.23 (д, 2.25H, C(20)Me, J = 6.5) [1.18 (д, 0.75H, C(20)Me, J = 6.1), 5.20-5.25 (м, 1H, H(20)), 8.12 (с, 0.75H, HCOO)]. [8.00 (с, 0.25H, HCOO)]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.39, 15.83, 15.92, 21.00, 26.75 (CH₃, C(23)÷C(27)), 19.62, 21.29, 23.37, 26.67, 29.69, 31.60, 33.60, 34.08, 36.88, 39.55 (CH₂, C(1), C(2), C(6), C(7), C(11), C(12), C(15), C(16), C(21), C(22)), 38.13, 43.95, 47.77, 49.38, 54.77 (CH, C(5), C(9), C(13), C(18), C(19)), 36.88, 40.60, 42.48, 47.26, 56.55 (C, C(4), C(8), C(10), C(14), C(17)), 19.97 [14.71] (CH₃, C(20)Me), 72.49 [72.58] (CH, C(20)), 161.12 [160.58] (CH, HCOO), 181.53 [181.74] (C, C(28)), 218.07 (C, C(3)).

4-Гидрокси-20-нор-20-кето-3,4-секолупан-3,4-лактон-28-овая кислота (27). R_f 0.61 (ПЭ–МТБЭ, 1:1), т.пл. 187-188 °С, (EtOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –122° (с 0.02, CHCl₃). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.84, 0.95, 1.12, 1.14, 1.19 (все с, по 3H, C(23)Me÷C(27)Me), 1.20-2.20 (м, 24H, H(1), H(2), H(5)÷H(7), H(9), H(11)÷H(13), H(15), H(16), H(18), H(19), H(21), H(22)), 2.20 (с, 3H, C(20)Me). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.53, 15.33, 16.19, 21.62, 24.51 (CH₃, C(23)÷C(27)), 19.46, 21.72, 24.57, 25.99, 27.37, 29.47, 33.68, 34.83, 35.64, 38.72, 58.96 (CH₂, C(1), C(2), C(6), C(7), C(11), C(12), C(15), C(16), C(21), C(22), C(28)), 35.98, 42.62, 44.52, 48.37, 55.41 (CH, C(5), C(9), C(13), C(18), C(19)), 41.36, 43.73, 46.57, 48.35 (C, C(8), C(10), C(14), C(17)), 29.53 (CH₃, C(20)Me), 84.43 (CH₂, C(4)), 174.54 (C, C(3)), 184.11 (C, C(28)), 212.34 (C, C(20)). Найдено, %: С 72.24, Н 9.02. М. м. 472.66 (C₂₉H₄₄O₅). Вычислено, %: С 73.69, Н 9.38.

Из бетулина **1** и диформиата бетулина **29** в CH₂Cl₂ получили 0.81 г (80 %) **3 β ,20,28-триформилокси-29-нор-лупан (28)**. R_f 0.65 (ПЭ–МТБЭ, 1:1), т.пл. 177-178 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –320° (EtOH), (с 0.01, CHCl₃). Найдено, %: С 71.55, Н 9.00. М. м. 530.74 (C₃₂H₅₀O₆). Вычислено, %: С 72.42, Н 9.50.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.87, 0.88, 0.94, 1.05, 1.23 (все с, по 3H, C(23)Me÷C(27)Me), 0.79-1.85 (м, 28H, H(1), H(2), H(5)÷H(7), H(9), H(11)÷H(13), H(15), H(16), H(18), H(19), H(21), H(22)), 1.19 (д, 1.95 C(20)Me, J = 6.54) [1.23 (д, 1.05H, C(20)Me, J = 6.6), 3.87, (д, 1H, $^a\text{H}(28)$, J = 11.1), 4.30-4.37

(м, 1H, $^6\text{H}(28)$), 4.59 (т, 1H, H(3), $J = 7.8$), 5.28-5.33 (м, 1H, H(20)), 8.11 (с, 2.65H, HCOO-C(3), HCOO-C(20), HCOO-C(28)) [7.98 (с, 0.35H, HCOO-C(20))]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.78 [19.93] (CH_3 , C(20)Me), 14.47, 15.98, 16.06, 16.50 [16.53], 27.88 (CH_3 , C(23) \div C(27)), 18.17, 20.73, 22.31 [22.27], 23.82, 26.65 [26.69], 26.91 [26.78], 29.71 [29.58], 34.15, 34.65, 38.36 [38.41] (CH_2 , C(1), C(2), C(6), C(7), C(11), C(12), C(15), C(16), C(21), C(22)), 36.61 [36.80], 43.99, 47.32, 49.93 [49.78], 55.35 [55.26], 80.97 (CH, C(3), C(5), C(9), C(13), C(18), C(19)), 37.75, 38.36, 40.92, 42.73 [42.76], 46.59 [46.32] (C, C(4), C(8), C(10), C(14), C(17)), 61.73 [61.90] (CH_2 , C(28)), 72.54 [72.02] (CH, C(20)), 160.52, 161.05 [160.90], 161.25 [160.36], (CH, HCOO).

3.3 Описание экспериментов к разделу 2.3

Общая методика получения 20-формилокси-3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17 β -циано-28,29-динорлупана (30) и 2,17 β -дициано-4,20-диформилокси-3,4-секо-3,23,28, 29-тетранорлупана (31).

К раствору 0.90 г (2.0 ммоль) 3-А-гомо-3-А-аза-3-оксо-17 β -циано-28-норлуп-20(29)-ена **14** или 0.43 г (1.0 ммоль) 2,17 β -дициано-3,4-секо-23,29-динорлуп-4(23),20(29)-диена **12** в 50 мл хлористого метилена добавляли 10 мл (12 г, 221.0 ммоль) 85 %-ной муравьиной кислоты и 8.5 мл (75.2 ммоль) 30 %-го H_2O_2 , полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли еще 8.5 мл (75.2 ммоль) 30 %-го H_2O_2 , размешивали еще 1 ч, по завершении реакции (контроль ТСХ) реакционную смесь выливали в 100 мл H_2O , экстрагировали 3 \times 50 мл CHCl_3 , сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали на SiO_2 системой ПЭ-МТБЭ, 10:1 \rightarrow 7:1.

3-Оксо-17 β -циано-20-формилокси-3-А-гомо-3-А-аза-28,29-динорлупан 30. Получили 0.42 г (68 %), R_f 0.65 (ПЭ:МТБЭ, 2:1). ИК-спектр cm^{-1} : 1380(CO), 1480(CO), 1640(CO), 2225(CN), 2245(CN), 3000(CH), 3100. $[\alpha]_{20}^D$ -145.4 (с 0.1, CHCl_3), т.пл. 197-200 $^\circ\text{C}$, (EtOAc:EtOH, 1:1), Найдено, %: С 74.56, Н 9.66, N 5.83. М. м. 482.69 ($\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3$). Вычислено, %: С 74.58, Н 9.68, N 5.81. Масс-

спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 483.69 [M+H]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 (с, C25-3H), 0.90 (с, C27-3H), 0.93 (с, C26-3H), 1.11-1.14 (м, C12-H), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.26-1.29 (м, C6-1H), 1.31-1.35 (м, C11-H), 1.33-1.36 (м, C1-H), 1.35-1.37 (м, C7-2H), 1.37-1.40 (м, C11-H), 1.38-1.41 (м, C9-H), 1.44-1.47 (м, C21-1H), 1.44-1.49 (м, C6-1H), 1.45-1.49 (м, C22-H), 1.47-1.51 (м, C16-H), 1.50-1.52 (м, C15-1H), 1.50-1.53 (м, C13-H), 1.64 (с, C30-3H), 1.67 (с, C23-3H), 1.74-1.76 (м, C12-H), 1.74-1.77 (м, C1-H), 1.85-1.89 (м, C5-H), 1.95-1.98 (м, C16-H), 1.96 (с, C24-3H), 2.01-2.05 (м, C22-H), 2.11-2.16 (м, C2-H), 2.14-2.16 (м, C21-1H), 2.24-2.28 (м, C2-H), 2.62 (д.д., C18-H, 3.90-4.00 (уш. с., C19-H), 4.79-4.82 [4.81-4.84] (м, C20-1H), 5.4 (уш.с., NH-H), 8.10 (с, C1'-1H), $J=1.81$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.40 (CH2-2), 14.68 (CH3-26), 15.98 (CH3-27), 19.43(19.98) (CH3-30), 19.83 (CH3-25), 20.10 (C-24), 21.43 (CH2-11), 22.77 (CH3-23), 24.54 (CH2-12), 29.48 (CH2-21), 29.68 (CH2-15), 30.92 (CH2-16), 32.71 (CH2-7), 34.38 (CH2-1), 35.72 (CH-22), 39.51 (C-8), 40.36 (CH-17), 40.48 (CH-9), 41.15 (CH-19), 42.68 (C-10), 42.69 (CH2-6), 46.28 (C-4), 48.58 (CH-18), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 50.41 (CH-5), 77.89 (78.02) (C-20), 123.26 (C-28), 160.10 (160.56) (CH-29), 176.08 (C-3).

2,17 β -Дициано-4,20-диформилокси-3,4-секо-3,23,28, 29-тетранорлупан (31). Получили 0.77 г (80%) соединения **31**, R_f 0.62 (ПЭ:МТБЭ, 1:2). ИК-спектр cm^{-1} : 1280 (CO), 1380 (CO), 1480 (CO), 1638 (CO), 1658 (CO), 2226 (CN), 3000(CH). $[\alpha]_{20}^D$ -67.8 (с 0.1, CHCl_3), т.пл. 202-205 °С, (EtOH). Найдено, %: C 72.57, H 9.29, N 5.63. М. м. 496.34 ($\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$). Вычислено, %: C 72.53, H 9.27, N 5.64. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 497.34 [M+H]. Спектр Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 (с, C25-3H), 0.90 (с, C27-3H), 0.93 (с, C26-3H), 1.11-1.13 (м, C12-H), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.25-1.28 (м, C6-1H), 1.31-1.34 (м, C11-H), 1.31-1.36 (м, C1-Ha), 1.35-1.39 (м, C7-2H), 1.37-1.40 (м, C11-H), 1.38-1.41 (м, C9-H), 1.44-1.46 (м, C6-1H), 1.47-1.50 (м, C16-H), 1.47-1.50 м (C22-H), 1.48-1.51 м (C21-1H), 1.48-1.54 (м, C15-1H), 1.49-1.55 (м, C13-H), 1.64с (C30-3H), , 1.74-1.77 (м, C1-Hб), 1.74-1.78 (м, C12-H), 1.87-1.89 (м, C5-H), 1.91 (с, C23-H), 1.96-1.99 (м, C16-H), 2.02-2.06 (м, C22-H), 2.06 (д.д., C18-H, $J=1.81$ Гц), 2.14-

2.16 (м, C21-1H), 2.15 - 2.20 (м, C2-H), 3.90-4.00 (уш.с., C19-H), 5.12-5.18 (м, C4-H), 5.16-5.21(5.18-5.24) (м, C20-H), 7.95 (с, C24-H), 8.05 (с, C1'-H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.40 (CH₂-2), 14.68 (CH₃-26), 15.98 (CH₃-27), 18.47 (CH₃-23), 19.43 (20.03) (CH₃-30), 19.83 (CH₃-25), 21.43 (CH₂-11), 24.54 (CH₂-12), 29.48 (CH₂-21), 29.68 (CH₂-15), 30.92 (CH₂-16), 32.71 (CH₂-7), 34.38 (CH₂-1), 35.72 (CH-22), 39.51 (C-8), 40.36 (CH-17), 40.48 (CH-9), 41.15 (CH-19), 42.68 (C-10), 42.69 (CH₂-6), 48.41 (CH-5), 48.58 (CH-18), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 70.13 (70.88) (CH-4), 71.18 (71.77)(CH-20), 120.08 (C-3), 123.26 (C-28), 160.13(160.56) (CH-24), 160.45 (161.03) (CH-29).

3.3.1 Описание экспериментов к разделу 2.3.1

Получение хлорангидридов гераниевой и цитронелловой кислот (общая методика).

Смесь кислоты (**32**) или (**33**) или (**34**) или (**35**) (7.0 ммоль) и SOCl_2 (1.66 г, 14.0 ммоль) нагревали при 60°C до окончания выделения газов, затем отгоняли избыток SOCl_2 при пониженном давлении.

Хлорангидрид гераниевой кислоты (32а). Вязкая жидкость; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1780 (COCl), 1621 (C=C).

Хлорангидрид цитронелловой кислоты (33а). Вязкая жидкость; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1781 (COCl), 1625 (C=C);

Общая методика получения конъюгатов бетулина с хлорангидридами непредельных кислот

а) К перемешиваемому раствору 7.0 ммоль хлорангидрида (**33а** или **34а** или **35а** или **17а**) в 30 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 1.00 г (2.3 ммоль) бетулина (**1**) и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Ру в 30 мл сухого CH_2Cl_2 (0°C, Ar). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5% HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1).

б) К перемешиваемому раствору 7.0 ммоль хлорангидрида (**14a** или **15a** или **16a** или **17a** или **18a**) в 30 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 1.00 г (2.3 ммоль) бетулина (**1**) и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Ру в 30 мл сухого CH_2Cl_2 (0°C, Ar), затем добавляли 0.06 г (0.5 ммоль) ДМАП. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5 % HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1).

28-О-Гераниоил-3β-гидрокси-луп-20(29)-ен (37). Получили 0.35 г (25 %) метод а) и 0.42 г (30%) опыт б; вязкая жидкость; R_f 0.51 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3487 (OH), 1715 (O-C=O), 1645 (C=C); ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.67 (м, 1H, H-5), 0.75 (с, 3H, CH_3 -24), 0.82 (с, 3H, CH_3 -25), 0.85-0.92 (м, 1H), 0.95 (с, 3H, CH_3 -23), 0.97 (с, 3H, CH_3 -26), 1.03 (с, 3H, CH_3 -27), 1.05-1.59 (м, 17H), 1.60, 1.61 (с, 6H, CH_3 -30, CH_3 -10'), 1.68 (с, 6H, CH_3 -8', CH_3 -9'), 1.70-2.04 (м, 5H), 2.15 (м, 4H, CH_2 -4', CH_2 -5'), 2.46 (м, 1H, H-19), 3.18 (д.д., $J = 10.8, 5.1$, 1H, H-3), 3.89, 4.24 (д.д., $J = 10.8, 2.1$, CH_2 -28), 4.58, 4.68 (м, 2H, CH_2 -29), 5.04-5.14 (м, 1H, H-6'), 5.67 (м, 1H, H-2'); ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.74 (C-27), 15.43 (C-26), 16.04 (C-24), 16.07 (C-25), 17.65, 17.68 (C-10'), 18.26 (C-6), 18.26 (C-9'), 18.91 (C-30), 20.78 (C-11), 25.19 (C-4'), 25.28, 25.67 (C-8'), 26.09 (C-12), 26.78, 27.06 (C-5'), 27.38 (C-2), 27.96 (C-23), 29.63 (C-21), 29.86 (C-15), 33.44 (C-16), 34.16 (C-7), 34.62 (C-1), 37.12 (C-10), 37.54 (C-13), 38.68 (C-22), 38.83 (C-4), 40.84 (C-8), 40.97 (C-4'), 42.68 (C-14), 46.35 (C-17), 47.68 (C-19), 48.80 (C-18), 50.36 (C-9), 55.27 (C-5), 61.76 (C-28), 78.95 (C-3), 109.74 (C-29), 115.70, 116.34 (C-2'), 123.00, 123.62 (C-6'), 132.12, 132.47 (C-7'), 150.26 (C-20), 159.59, 159.87 (C-3'), 166.82, 167.39 (C-1').

3β,28-О,О-Дигераниоил-луп-20(29)-ен (40). Получили 0.31 г (18 %) метод б); R_f 0.60 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); вязкая жидкость; ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1715 (O-C=O), 1646 (C=C); ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.77 (м, 1H, H-5), 0.82 (с, 3H, CH_3 -24), 0.84 (с, 3H, CH_3 -25), 0.85 (с, 3H, CH_3 -23), 0.97 (с, 3H, CH_3 -26), 1.03 (с, 3H, CH_3 -27), 1.05-1.55 (м, 15H), 1.60, 1.62 (с, 9H, CH_3 -30, CH_3 -10', CH_3 -10''), 1.68 (с,

12H, CH₃-8', CH₃-8'', CH₃-9', CH₃-9''), 1.70-2.04 (м, 7H), 2.15 (м, 8H, CH₂-4', CH₂-4'', CH₂-5', CH₂-5''), 2.47 (м, 1H, H-19), 2.56-2.73 (м, 1H), 3.88 (д, J = 11.2, 1H, CH₂-28), 4.26 (м, 1H, CH₂-28), 4.48 (м, 1H, H-3), 4.58, 4.68 (м, 2H, CH₂-29), 5.04-5.17 (м, 2H, H-6', H-6''), 5.66 (м, 2H, H-2', H-2''); ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.72 (C-27), 16.03 (C-26), 16.13 (C-24), 16.46 (C-25), 17.67, 18.13 (C-10', C-10''), 18.18 (C-6), 18.83, 18.90 (C-9', C-9''), 19.11 (C-30), 20.79 (C-11), 25.15, 25.26 (C-4', C-4''), 25.65 (C-8', C-8''), 26.09 (C-12), 26.78 (C-2), 27.06, 27.23 (C-5', C-5''), 27.95 (C-23), 29.74 (C-21), 29.85 (C-15), 33.35, 33.44 (C-16), 34.10 (C-7), 34.62 (C-1), 37.05 (C-10), 37.53 (C-13), 37.81 (C-22), 38.42 (C-4), 40.92 (C-8), 42.67 (C-14), 46.35 (C-17), 47.70 (C-19), 48.79 (C-18), 50.25 (C-9), 55.42 (C-5), 61.77 (C-28), 81.03 (C-3), 109.77 (C-29), 115.71, 116.16, 116.34, 116.81 (C-2', C-2''), 123.00, 123.06, 123.61, 123.68 (C-6', C-6''), 132.40, 132.45 (C-7', C-7''), 150.24 (C-20), 159.09, 159.36, 159.55, 159.83 (C-3', C-3''), 166.82, 167.38 (C-1', C-1'').

28-О-Цитронеллоил-3β-гидроксикуп-20(29)-ен (38). Получили 0.56 г (41 %) метод а) и 0.68 г (50%) метод б); R_f 0.52 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); [α]_D²⁰ +50.0 (с 1.1, СНCl₃); вязкая жидкость; ИК-спектр, ν, см-1: 3448 (ОН), 1716 (О-С=О), 1641 (С=С); Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.67 (м, 1H, H-5), 0.75 (с, 3H, CH₃-24), 0.82 (с, 3H, CH₃-25), 0.85-0.92 (м, 7H), 0.94 (д, J = 6.7, 3H, CH₃-10'), 0.96 (с, 3H, CH₃-23), 0.97 (с, 3H, CH₃-26), 1.03 (с, 3H, CH₃-27), 1.05-1.57 (м, 15H), 1.59 (с, 3H, CH₃-9'), 1.62-1.65 (м, 3H), 1.67 (с, 6H, CH₃-30, CH₃-8'), 1.72-2.06 (м, 4H), 2.13 (д.д., J = 14.4, 8.0, 1H, CH₂-2'), 2.32 (д.д., J = 14.4, 6.1, 1H, CH₂-2'), 2.44 (т.д., J = 10.8, 5.7, 1H, H-19), 3.18 (д.д., J = 10.8, 5.1, 1H, H-3), 3.84 (д.д., J = 10.8, 1.5, 1H, CH₂-28), 4.22 (м, 1H, CH₂-28), 4.58, 4.68 (м, 2H, CH₂-29), 5.08 (м, 1H, H-6'); ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.75 (C-27), 15.33 (C-26), 16.00 (C-24), 16.07 (C-25), 17.63 (C-9'), 18.25 (C-6), 19.13 (C-30), 19.68 (C-10'), 20.77 (C-11), 25.19 (C-5'), 25.69 (C-8'), 27.02 (C-12), 27.38 (C-2), 27.96 (C-23), 28.90 (C-21), 29.68 (C-15), 30.07 (C-3'), 30.34 (C-16), 34.16 (C-7), 34.61 (C-1), 36.75 (C-4'), 37.13 (C-10), 37.56 (C-13), 38.70 (C-22), 38.84 (C-4), 40.85 (C-8), 42.04 (C-2'), 42.67 (C-14), 46.32 (C-17), 47.68 (C-19), 48.78 (C-18), 50.37 (C-9), 55.28 (C-5), 62.51 (C-28), 78.95 (C-3), 109.80 (C-29), 124.24 (C-6'), 130.85 (C-7'), 150.14 (C-20), 173.74 (C-1').

3β,28-О-Дицитронелоил-луп-20(29)-ен (41). Получили 0.56 г (33%) метод б); R_f 0.62 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); $[\alpha]_D^{30.0}$ (с 1.3, CHCl_3); вязкая жидкость; ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1719 (О-С=О), 1641 (С=С); Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. 0.78 (м, 1H, H-5), 0.83 (с, 3H, CH_3 -24), 0.84 (с, 6H, CH_3 -25, CH_3 -23), 0.93, 0.94 (д, $J = 6.6$, 3H, CH_3 -10', CH_3 -10''), 0.97 (с, 3H, CH_3 -26), 1.03 (с, 3H, CH_3 -27), 1.05-1.56 (м, 18H), 1.59 (с, 6H, CH_3 -9', CH_3 -9''), 1.62 (м, 3H), 1.67 (с, 9H, CH_3 -30, CH_3 -8', CH_3 -8''), 1.71-2.06 (м, 10H), 2.06-2.17, 2.26-2.31 (м, 2H, CH_2 -2', CH_2 -2''), 2.44 (т.д., $J = 10.8$, 6.0, 1H, H-19), 3.83 (д.д., $J = 10.9$, 1.7, 1H, CH_2 -28), 4.26 (д, $J = 10.9$, 1H, CH_2 -28), 4.46 (м, 1H, H-3), 4.58, 4.68 (м, 2H, CH_2 -29), 5.07 (м, 2H, H-6', H-6''); ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.73 (C-27), 16.01 (C-26), 16.12 (C-24), 16.56 (C-25), 17.63 (C-9', C-9''), 18.14 (C-6), 19.10 (C-30), 19.61, 19.68 (C-10', C-10''), 20.79 (C-11), 25.14 (C-2), 25.39 (C-5', C-5''), 25.69 (C-8', C-8''), 27.01 (C-12), 27.96 (C-23), 29.57 (C-21), 29.79 (C-15), 30.01, 30.07 (C-3', C-3''), 34.09 (C-7), 34.61 (C-1), 36.69, 36.76 (C-4', C-4''), 37.04 (C-10), 37.55 (C-13), 37.34, 37.76 (C-4), 38.35 (C-22), 40.86 (C-8), 42.05 (C-16), 42.29, 42.33 (C-2', C-2''), 42.67 (C-14), 46.32 (C-17), 47.71 (C-19), 48.76 (C-18), 50.26 (C-9), 55.37 (C-5), 62.51 (C-28), 80.61 (C-3), 109.84 (C-29), 124.24, 124.29 (C-6', C-6''), 131.49 (C-7', C-7''), 150.14 (C-20), 173.07, 173.72, 173.75 (C-1', C-1'').

28-О-(9-оксодец-2Е-еноил)-3β-гидрокси-луп-20(29)-ен (39). Получили 0.30 г (21 %) метод а) и 0.33 г (28 %) метод б); R_f 0.50 (ПЭ-МТБЭ, 1:2). $[\alpha]_D +54.0^\circ$ (с 1.5; CHCl_3). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3520 (ОН), 1718 (СОО), 1701 (С=О), 1653 (С=С). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_4$ (608.48): Scan (C^+): 626.93 $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$, 425.38 $[\text{M}-\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3+\text{H}]^+$.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.64-0.68 (м, 1H, H-5), 0.74 и 0.80 (с, 6H, CH_3), 0.82-0.91 (м, 2H, H-18, H_a-1), 0.95, 0.96 и 1.02 (с, 9H, CH_3), 1.04-1.66 (м, 24H, НВ-1, H-2, H-6, H-7, H-9, H-11÷13, H-15, H-16, H-5', H-6', H-7', ОН), 1.67 (с, 3H, C-29), 1.68-2.00 (м, 3H, H-19, H-21), 2.12 (с, 3H, C-10'), 2.16-2.48 (м, 6H, H-20, H-4', H-8'), 3.16 (дд, 1H, J 11.6, 5.6 Гц, H-3), 3.89 (д, 1H, J 11.0 Гц, H-28), 4.29 (д, 1H, J 11.0 Гц, H-28), 4.57 и 4.67 (уш.с, 2H, H-30), 5.81 (д, 1H, J 15.6 Гц, H-2'), 6.87-6.98 (м, 1H, H-3'). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.78, 15.37, 16.03, 16.09 (CH_3),

18.28 (CH₂, C-6), 19.14 (CH₃, C-29), 20.79 (CH₂, C-11), 23.47 (CH₂, C-7'), 25.19 (CH₂, C-20), 27.09 (CH₂, C-12), 27.39 (CH₂, C-2), 27.80 (CH₂, C-5'), 27.99 (CH₃, C-23), 28.65 (CH₂, C-6'), 29.62 и 29.84 (CH₂, C-16, C-21), 29.90 (CH₃, C-10'), 31.99 (CH₂, C-4'), 33.67 (CH₂, C-15), 34.19 (CH₂, C-7), 37.14 (C, C-10), 37.58 (CH, C-13), 38.71 (CH₂, C-1), 38.86 (C, C-4), 40.87 (C, C-8), 42.70 (C, C-14), 43.53 (CH₂, C-8'), 46.50 (C, C-17), 47.71 (CH, C-19), 48.82 (CH, C-9), 50.37 (CH, C-18), 55.30 (C, C-5), 62.49 (CH₂, C-28), 78.95 (CH, C-3), 109.83 (CH, C-30), 121.43 (CH, C-2'), 149.06 (CH, C-3'), 150.20 (C, C-22), 167.18 (-CO₂-, C-1'), 209.00 (C=O, C-9).

3β,28-О,О-Ди(9-оксодец-2Е-еноил)луп-20(29)-ен (42). Получили 0.33 г (18 %) дизамещенного бетулина (42), R_f 0.61 (ПЭ-МТБЭ, 1:2). [α]_D^{+32.0} (с 2.0; CHCl₃). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 1718 (COO), 1701 (C=O), 1653 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.87 и 0.87 (оба с, 6H, CH₃), 0.74-0.79 (м, 1H, H-5), 0.82-0.91 (м, 1H, H-18), 0.92, 0.96 и 1.02 (все с, 9H, CH₃), 1.04-1.66 (м, 30H, H-1, H-2, H-6, H-7, H-9, H-11÷13, H-15, H-16, H-5', H-5'', H-6', H-6'', H-7', H-7''), 1.67 (с, 3H, C-29), 1.68-2.00 (м, 3H, H-19, H-21), 2.12 (с, 6H, C-10', C-10''), 2.14-2.50 (м, 10H, H-20, H-4', H-4'', H-8', H-8''), 4.40-6.0 (м, 3H, H-3, H-30), 3.89 (д, 1H, J 11.0 Гц, H-28), 4.29 (д, 1H, J 11.0 Гц, H-28), 5.71-6.11 (м, 2H, H-2', H-2''), 6.80-6.98 (м, 2H, H-3', H-3''). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.37, 16.03, 16.09 (CH₃), 17.31 (CH₂, C-6), 19.13 (CH₃, C-29), 20.79 (CH₂, C-11), 23.47 (CH₂, C-7', C-7''), 25.19 (CH₂, C-20), 25.69 (CH₃, C-24) 27.09 (CH₂, C-12), 28.05 (CH₂, C-2), 27.80 (CH₂, C-5', C-5''), 25.69 (CH₃, C-23), 28.65 (CH₂, C-6', C-6''), 29.62 и 29.84 (CH₂, C-16, C-21), 29.90 (CH₃, C-10', C-10''), 31.89 (CH₂, C-4'), 31.99 (CH₂, C-4''), 33.67 (CH₂, C-15), 33.79 (CH₂, C-7), 38.07 (C, C-10), 37.58 (CH, C-13), 41.50 (CH₂, C-1), 38.66 (C, C-4), 41.38 (C, C-8), 42.70 (C, C-14), 43.53 (CH₂, C-8', C-8''), 46.50 (C, C-17), 47.71 (CH, C-19), 49.27 (CH, C-9), 50.37 (CH, C-18), 52.70 (C, C-5), 62.49 (CH₂, C-28), 80.98 (CH, C-3), 109.83 (CH, C-30), 121.15 (CH, C-2'), 121.43 (CH, C-2''), 147.70 (CH, C-3'), 149.06 (CH, C-3''), 150.20 (C, C-22), 166.85 (-CO₂-, C-1'), 167.18 (-CO₂-, C-1''), 209.00 (C=O, C-9', C-9''). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z C₅₀H₇₈O₆ (775.16): Scan (C⁺): 592.31 [M-C₁₀H₁₆O₃+H]⁺, 407.03 [M-

$2C_{10}H_{16}O_3 + H]^+$.

Общая методика получения конъюгатов аллобетулина и бетулиновой кислоты с хлорангидридами природных непредельных кислот

К перемешиваемому раствору 3.5 ммоль хлорангидридов (**32a** или **33a** или **34a** или **35a**) в 20 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 1.00 г (2.2 ммоль) бетулиновой кислоты (**8**) или 1.00 г (2.1 ммоль) аллобетулина **9** и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Py в 30 мл сухого CH_2Cl_2 (0°C, Ar), затем добавляли 0.06 г (0.5 ммоль) ДМАП. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5% HCl, холодными насыщенными растворами $NaHCO_3$ и NaCl, сушили $MgSO_4$, упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1).

3β-О-Гераниелат 3β-гидроксиуп-20(29)-ен-28-овой кислоты (43).
 Получили 0.56 г (42%); R_f 0.41 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); вязкая жидкость; ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2604-3435 (ОН), 1716 (О-С=О), 1696 (НО-С=О), 1644 (С=С); Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.83 (с, 3H, CH₃-24), 0.84 (с, 3H, CH₃-25), 0.86 (с, 3H, CH₃-23), 0.88 (с, 3H, CH₃-26), 0.90 (с, 3H, CH₃-27), 0.92-1.55 (м, 15H), 1.61 (с, 3H, CH₃-30), 1.62 (с, 3H, CH₃-10'), 1.69 (с, 3H, CH₃-9'), 1.70 (с, 3H, CH₃-8'), 1.78-2.05 (м, 5H), 2.16 (м, 4H, CH₂-4', CH₂-5'), 3.03 (м, 1H, H-19), 4.51 (м, 1H, H-3), 4.62, 4.74 (м, 2H, CH₂-29), 5.11 (м, 1H, H-6'), 5.65 (м, 1H, H-2'), 10.32 (с, 1H, COOH); ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.03 (C-27), 14.10 (C-26), 14.67. (C-24), 16.16 (C-25), 18.14, 18.19 (C-10'), 18.84 (C-6), 19.34 (C-30), 19.73 (C-9'), 20.85 (C-11), 23.75 (C-4'), 24.47 (C-5'), 25.45, 25.64 (C-8'), 26.13 (C-12), 27.08 (C-2), 27.97 (C-23), 28.92 (C-21), 29.35. (C-15), 31.92 (C-16), 32.76 (C-7), 34.25 (C-1), 37.11 (C-10), 37.40 (C-13), 38.43 (C-22), 38.74 (C-4), 40.70 (C-8), 40.99 (C-4'), 42.42 (C-14), 46.94 (C-19), 49.28 (C-18), 50.39 (C-9), 55.50 (C-5), 56.39 (C-17), 81.15 (C-3), 109.74 (C-29), 116.18, 116.84 (C-2'), 123.09, 123.71 (C-6'), 132.40, 132.46 (C-7'), 150.34 (C-20), 159.10, 159.36. (C-3'), 166.84, 167.72 (C-1'), 182.02 (COOH, C-28).

3 β -О-Цитронеллоат 3 β -гидроксикуп-20(29)-ен-28-овой кислоты (44).

Получили 0.74 г (55%); R_f 0.42 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); $[\alpha]_D +30.0$ (с 0.8, CHCl_3); белые кристаллы, т. пл. 143-144 °С; ИК-спектр, ν , см^{-1} : 2709-3444 (ОН), 1719 (О-С=О), 1699 (НО-С=О), 1642 (С=С); ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.79 (м, 1H, H-5), 0.83 (с, 3H, CH_3 -24), 0.85 (с, 6H, CH_3 -25, CH_3 -23), 0.88 (м, 1H), 0.90 (д, $J = 7.5$, 3H, CH_3 -10'), 0.93 (с, 3H, CH_3 -26), 0.95 (м, 2H), 0.97 (с, 3H, CH_3 -27), 1.03-1.55 (м, 19H), 1.59 (с, 3H, CH_3 -30), 1.64 (м, 1H), 1.67 (с, 3H, CH_3 -9'), 1.69 (с, 3H, CH_3 -8'), 1.96 (м, 5H), 2.06-2.35 (м, 2H, CH_2 -2'), 3.00 (т.д., $J = 10.8, 4.2$, 1H, H-19), 4.47 (м, 1H, H-3), 4.61, 4.74 (м, 2H, CH_2 -29), 5.08 (м, 1H, H-6'), 10.56 (с, 1H, COOH); ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.64 (C-27), 16.01 (C-26), 16.12 (C-24), 16.52 (C-25), 17.62 (C-9'), 18.13 (C-6), 19.31 (C-30), 19.60, 19.67 (C-10'), 20.82 (C-11), 25.38 (C-5'), 25.68 (C-8'), 26.90 (C-2), 27.95 (C-23), 28.89 (C-12), 29.67 (C-21), 30.00, 30.04 (C-3'), 30.33 (C-15), 30.54 (C-16), 32.13 (C-1), 34.20 (C-7), 36.67, 36.77 (C-4'), 37.03 (C-13), 37.08 (C-10), 37.73, 37.75 (C-4), 38.33 (C-22), 40.66 (C-8), 42.28, 42.33 (C-2'), 42.38 (C-14), 46.92 (C-19), 49.23 (C-18), 50.35 (C-9), 55.39 (C-5), 56.38 (C-17), 80.64 (C-3), 109.72 (C-29), 124.28 (C-6'), 131.44 (C-7'), 150.34 (C-20), 173.11 (C-1'), 182.36.

3 β -О-(9-Оксо-2Е-деценоат)-3-гидроксикуп-20(29)-ен-28-овой кислоты (45). Получили 0.52 г (38 %); R_f 0.35 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); $[\alpha]_D +24.0$ (с 0.9, CHCl_3); вязкая жидкость; ИК спектр, ν , см^{-1} : 2600-3430 (ОН), 1720 (О-С=О), 1700 (С=О), 1696 (НО-С=О), 1644 (С=С).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.74-0.80 (м, 2H, H-5), 0.84 (с, 3H, CH_3 -24), 0.85 (с, 3H, CH_3 -25), 0.86 (с, 3H, CH_3 -23), 0.87 (с, 3H, CH_3 -26), 0.90 (с, 3H, CH_3 -27), 0.93-1.57 (м, 25H), 1.61 (с, 3H, CH_3 -30), 1.78-2.05 (м, 6H), 2.11 (м, 3H, CH_3 -10'), 2.41 (т, 2H, $J 7.3$, CH_2 -8'), 3.05 (м, 1H, H-19), 4.52 (д.д., 1H, $J 10.5, 5.8$, H-3) 4.53, 4.66 (с, 2H, CH_2 -29), 5.79 (д, 1H, $J 15.6$, H-2'), 6.90 (д.т., 1H, $J 15.6, 7.0$, H-3'), 10.35 (с, 1H, COOH); ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.40 (C-27), 14.97 (C-26), 14.57 (C-24), 16.33 (C-25), 18.14 (C-6), 19.32 (C-30), 21.11 (C-11), 23.73 (C-7'), 26.25 (C-12), 26.42 (C-2), 27.82 (C-6'), 27.96 (C-23), 28.66 (C-5'), 29.50 (C-15), 29.90 (C-10'), 30.40 (C-21), 31.91 (C-16), 31.95 (C-1), 32.75 (C-4'), 33.95 (C-7), 36.26 (C-10),

37.60 (C-13), 37.33 (C-22), 37.18 (C-4), 40.72 (C-8), 42.41 (C-14), 43.53 (C-8'), 46.85 (C-19), 49.10 (C-18), 49.75 (C-9), 54.82 (C-5), 56.37 (C-17), 80.59 (C-3), 109.74 (C-29), 121.93 (C-2'), 148.58 (C-3'), 150.26 (C-20), 166.54 (C-1'), 182.51 (COOH, C-28).

3 β -О-Гераниелат 3 β -гидрокси-19 β ,28-эпокси-18 α -олеанана (46).

Получили 0.55 г (42%), R_f 0.73 (ПЭ–МТБЭ, 10:1), т.пл. 214-215°C, $[\alpha]_D^{20} +44.0^\circ$ (с 2.0, CHCl₃). Вычислено: С 81.90 %, Н 10.88 %. C₄₀H₆₄O₃. Найдено: С 81.87 %, Н 10.87 %. Молекулярная масса: 592.93.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.78 (с, 3H, H-25), 0.84 (с, 3H, H-23), 0.85 (с, 3H, H-24), 0.86 (с, 3H, H-29), 0.89 (с, 3H, H-30), 0.91 (с, 3H, H-27), 0.96 (с, 3H, H-26), 1.10-1.80 (м, 24H, H-1, H-2, H-5÷H-7, H-9, H-11÷H-13, H-15, H-16, H-18, H-21, H-22), 1.60 (с, 3H, CH₃-7'), 1.69 (с, 3H, H-8'), 2.15 (с, 3H, CH₃-3'), 2.08-2.16 (м, 4H, CH₂-4', CH₂-5'), 3.30 (д, 1H, H_A-28, J = 7.8), 3.50 (с, 1H, H-19), 3.70 (д, 1H, H_B-28, J = 7.6), 4.40-4.55 (м, 1H, H-3), 5.05-5.11 (м, 1H, H-6'), 5.60-5.65 (м, 1H, H-2'). ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.43 (к, C-27), 15.65 (к, C-26), 16.40 (к, C-25), 16.63 (к, C-24), 18.12 (т, C-6), 18.72 (18.80) (к, CH₃-7'), 19.73 (19.82) (к, CH₃-3'), 20.95 (т, C-11), 23.56 (т, C-2), 24.49 (к, C-30), 25.60 (25.65) к (C-8'), 26.08, 26.21, 26.38 (все т, C-12, C-15, C-22), 26.24 (28.95) (т, C-5'), 27.91 (к, C-23), 28.75 (к, C-29), 32.66 (т, C-21), 33.79 (т, C-7), 34.09 (д, C-13), 36.20 (с, C-17), 36.69 (т, C-16), 37.14 (с, C-10), 37.83 (с, C-4), 38.61 (т, C-1), 40.58 и 40.66 (оба с, C-8, C-20), 40.93 (33.73) т (C-4'), 41.42 (с, C-14), 46.77 (д, C-18), 50.94 (д, C-9), 55.60 (д, C-5), 71.20 (т, C-28), 79.84 (д, C-3), 87.89 (д, C-19), 116.80 (116.15) (д, C-2'), 123.04 (123.65) (д, C-6'), 132.36 (132.40) (с, C-7'), 159.02 (159.68) (с, C-3'), 166.77 (166.20) (с, C-1').

3 β -О-Цитронеллоат 3 β -гидрокси-19 β ,28-эпокси-18 α -олеанана (47)

Получили 0.59 г (47 %), R_f 0.59 (ПЭ–МТБЭ, 1:2); $[\alpha]_D +60.0^\circ$ (с 1.1, CHCl₃); вязкая жидкость; ИК-спектр, ν , см-1: 1716 (O=C=O), 1641 (C=C). Вычислено: С 80.68 %, Н 11.09 %. C₄₀H₆₆O₃. Найдено: С 80.68 %, Н 11.09 %. Молекулярная масса: 594.93.

Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.67 (м, 1H, H-5), 0.75 (с, 3H, CH₃-24), 0.82 (с,

3H, CH₃-25), 0.85-0.92 (м, 7H), 0.94 (д, J = 6.7, 3H, CH₃-10'), 0.96 (с, 3H, CH₃-23), 0.97 (с, 3H, CH₃-26), 1.03 (с, 3H, CH₃-27), 1.05-1.57 (м, 15H), 1.59 (с, 3H, CH₃-9'), 1.62-1.65 (м, 3H), 0.86 (с, 3H, H-29), 0.89 (с, 3H, H-30), 1.67 (CH₃-8'), 1.72-2.06 (м, 4H), 2.13 (д.д., J = 14.4, 8.0, 1H, CH₂-2'), 2.32 (д.д., J = 14.4, 6.1, 1H, CH₂-2'), 3.50 (с, 1H, H-19), 4.50-4.57 м.д. (м, 1H, H-3), 3.84 (д.д., J = 10.8, 1.5, 1H, CH₂-28), 3.30 (д, 1H, H_A-28, J = 7.8), 5.08 (м, 1H, H-6'); ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.75 (C-27), 15.33 (C-26), 16.00 (C-24), 16.07 (C-25), 17.63 (C-9'), 18.25 (C-6), 24.49 (к, C-30), 19.68 (C-10'), 20.77 (C-11), 25.19 (C-5'), 25.69 (C-8'), 27.02 (C-12), 27.38 (C-2), 27.96 (C-23), 28.90 (C-21), 28.75 (к, C-29), 29.68 (C-15), 30.07 (C-3'), 30.34 (C-16), 34.16 (C-7), 34.61 (C-1), 36.75 (C-4'), 37.13 (C-10), 37.56 (C-13), 38.70 (C-22), 38.84 (C-4), 40.85 (C-8), 42.04 (C-2'), 42.67 (C-14), 46.32 (C-17), 47.68 (C-19), 48.78 (C-18), 50.37 (C-9), 55.28 (C-5), 71.20 (т, C-28), 80.75 (C-3), 124.24 (C-6'), 130.85 (C-7'), 150.14 (C-20), 173.74 (C-1').

ЗФО-Ун-10-деценоат 3β-гидрокси-19β,28-эпокси-18α-олеанана (48).

Получили 0.67 г (50 %), R_f 0.65 (ПЭ–МТБЭ, 10:1), т.пл. 148-150 °С, [α]_D²⁰ +38.0° (с 1.0, CHCl₃). Вычислено: С 80.86 %, Н 11.25%. С₄₁Н₆₈О₃. Найдено: С 80.86 %, Н 11.23 %. Молекулярная масса: 608.97.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.78 (с, 3H, H-25), 0.84 (с, 3H, H-23), 0.84 (с, 3H, H-24), 0.86 (с, 3H, H-29), 0.90 (с, 3H, H-30), 0.92 (с, 3H, H-27), 0.97 (с, 3H, H-26), 1.05-1.70 (м, 36H, H-1, H-2, H-5÷H-7, H-3'÷H-8', H-9, H-11÷H-13, H-15, H-16, H-18, H-21, H-22), 1.98-2.03 (м, 2H, H-9'), 2.28 (т, 2H, H-2', J = 7.5), 4.45 (д.д., 1H, H-3, J = 10.7, J = 4.9), 3.40 (д, 1H, H_A-28, J = 7.8), 3.50 (с, 1H, H-19), 3.75 (д, 1H, H^B-28, J = 7.6), 4.90 (д, 1H, H^A-11', J = 17.2), 5.00 (д, 1H, H^B-11', J = 17.2), 5.70-5.80 (м, 1H, H-10'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.49 (к, C-27), 15.71 (к, C-26), 16.53 (к, C-25), 16.58 (к, C-24), 18.14 (т, C-6), 21.01 (т, C-11), 24.54 (к, C-30), 26.26, 26.43 (все т, C-12, C-15, C-22), 23.73 (т, C-2), 25.15 (т, C-3'), 27.95 (к, C-23), 28.81 (т, C-4'), 28.81 (к, C-29), 29.04, 29.15, 29.20, 29.27 (все т, C-5'÷C-8), 32.71 (т, C-21), 33.78 (т, C-7), 34.14 (д, C-13), 34.83 (т, C-2'), 35.72 (т, C-9'), 36.23 (с, C-17), 36.75 (т, C-16), 37.13 (с, C-10), 37.85 (с, C-4), 38.58 (т, C-1), 40.85, 40.97 (оба с, C-8, C-20), 41.42 (с, C-14), 46.82 (д, C-18), 50.99 (д, C-9),

55.57 (д, С-5), 71.25 (т, С-28), 80.55 (д, С-3), 87.94 (д, С-19), 114.14 (т, С-11'), 139.14 (д, С-10'), 173.65 (с, С-1').

3 β -(9-Оксо-2Е-деценоат) 3 β -гидрокси-19 β ,28-эпокси-18 α -олеанана (49). Получили 0.51 г (38 %), R_f 0.60 (ПЭ–МТБЭ, 10:1), т.пл. 180-181 °С, $[\alpha]_D^{20} +141.00$ (с 1.0, CHCl_3). Вычислено: С 78.90 %, Н 10.59 %. $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{O}_4$. Найдено: С 78.88%, Н 10.57 %. Молекулярная масса: 608.93.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: : 0.78 (с, 3Н, Н-25), 0.79-0.83 (м, 2Н, Н-5), 0.84 (с, 3Н, Н-23), 0.85 (с, 3Н, Н-24), 0.86 (с, 3Н, Н-29), 0.89 (с, 3Н, Н-30), 0.91 (с, 3Н, Н-27), 0.96 (с, 3Н, Н-26), 0.98-2.08 м (30Н, Н-1, Н-2, Н-5÷Н-7, Н-5'÷Н-7', Н-9, Н-11÷Н-13, Н-15, Н-16, Н-18, Н-21, Н-22), 2.11 (с, 3Н, Н-10'), 2.14-2.00 (м, 2Н, Н-4'), 2.41 (т, 2Н, Н-8', $J = 7.3$), 3.41 (д, 1Н, Н_A-28, $J = 7.7$), 3.51 (с, 1Н, Н-19), 3.75 (д, 1Н, Н_B-28, $J = 7.7$), 4.52 (дд, 1Н, Н-3, $J = 10.5$, $J = 5.8$), 5.79 (д, 1Н, Н-2', $J = 15.6$), 6.90 (дт, 1Н, Н-3', $J = 15.6$, $J = 7.0$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.49 (к, С-27), 15.71 (к, С-26), 16.54 (к, С-25), 16.61 (к, С-24), 18.14 (т, С-6), 21.01 (т, С-11), 23.48 (т, С-7'), 23.73 (т, С-2), 24.55 (к, С-30), 26.25, 26.42 (все т, С-12, С-15, С-22), 27.82 (т, С-6'), 27.96 (к, С-23), 28.66 (т, С-5'), 28.81 (к, С-29), 29.88 (к, С-10'), 31.95 (т, С-4'), 32.71 (т, С-21), 33.85 (т, С-7), 34.13 (д, С-13), 36.26 (с, С-17), 36.74 (т, С-16), 37.18 (с, С-10), 37.99 (с, С-4), 38.60 (т, С-1), 40.63, 40.72 (все с, С-8, С-20), 41.46 (с, С-14), 43.53 (т, С-8'), 46.82 (д, С-18), 50.99 (с, С-9), 55.58 (д, С-5), 71.25 (т, С-28), 80.59 (д, С-3), 87.93 (д, С-19), 121.93 (д, С-2'), 148.58 (д, С-3'), 166.54 (с, С-1'), 209.00 (с, С-9').

3.4 Описание экспериментов к разделу 2.4

(RS)-2-(4-изобутилфенил)пропионовая кислота (ибупрофен) (36) получена из фармакологического препарата «Нурофен» (производитель Рекитт-Бенкисер, Великобритания) экстрагированием Et_2O . Т.пл. 47-49°, **Получение хлорангидрида (RS)-2-(4-изобутилфенил)пропионовой кислоты (36а).** Смесь 0.72 г (3.5 ммоль) ибупрофена**12** и SOCl_2 (0.83 г, 7.0 ммоль) нагревали при 60°C до окончания выделения газов, затем отгоняли избыток SOCl_2 при пониженном давлении. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1725 (COCl),

1610 (Ar),

Взаимодействие хлорангирида ибупрофена (36a) с аллобетулином (9) и бетулиновой кислотой (8). К перемешиваемому раствору 0.79 г (3.5 ммоль) хлорангирида ибупрофена (36a) в 20 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 2.2 ммоль (0.97 г) аллобетулина (9) или (1.01 г) бетулиновой кислоты (8) и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Ру в 30 мл сухого CH_2Cl_2 (0°C, Ar), затем добавляли 0.06 г (0.5 ммоль) ДМАП. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5 % HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1).

3 β -O[2`-(4`-Изобутилфенил)пропионат] 3 β -гидрокси-19 β ,28-эпокси-18 α -олеанана (50). Получили 0.65 г (47 %), R_f 0.65 (ПЭ-МТБЭ, 2:1), белые кристаллы, т.пл. 158-159 °C, (EtOH), $[\alpha]_D^{20} +38.0^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.78 (с, 3H, H-25), 0.84 (с, 3H, H-23), 0.84 (с, 3H, H-24), 0.86 (с, 3H, H-29), 0.90 (с, 3H, H-30), 0.92 (с, 3H, H-27), 0.97 (с, 3H, H-26), 1.05-1.70 (м, 36H, H-1, H-2, H-5÷H-7, H-3'÷H-8', H-9, H-11÷H-13, H-15, H-16, H-18, H-21, H-22), 1.98-2.03 (м, 2H, H-9'), 2.28 (т, 2H, H-2', J = 7.5), 4.45 (м, 1H, H-3, J = 10.7, J = 4.9), 3.40 (д, 1H, H_A-28, J = 7.8), 3.50 (с, 1H, H-19), 3.75 (д, 1H, H_B-28, J = 7.6), 4.90 (д, 1H, H_A-11', J = 17.2), 5.00 (д, 1H, H_B-11', J = 17.2), 5.70-5.80 (м, 1H, H-10'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 13.49 (к, C-27), 15.71 (к, C-26), 16.20 (к, C-24), 16.54 (к, C-25), 18.03 (т, C-6), 18.13 (C-3'), 21.01 (т, C-11), 22.35 (C-3''', C-4'''), 23.53 (т, C-2), 24.55 (к, C-29), 26.25, 26.42 (все т, C-12, C-15, C-16), 27.62 (к, C-23), 28.81 (к, C-30), 30.17 (30.22) (C-2'''), 32.71 (т, C-21), 33.88 (т, C-7), 34.13 (д, C-13), 36.26 (с, C-20), 36.74 (т, C-22), 37.11 (с, C-10), 37.80 (с, C-4), 39.11 (т, C-1), 40.72 (с, C-17), 40.85, (с, C-8), 41.46 (с, C-14), 45.05 (т, 1'''), 45.06 (д, C-2'), 46.82 (д, C-18), 51.02 (д, C-9), 56.21 (д, C-5), 71.25 (т, C-28), 81.09 (д, C-3), 87.93 (д, C-19), 127.10 (C-2'', C-4''), 129.21 (C-3'', C-5''), 137.00 (C-1''), 140.48 (C-4'), 176.60 (C-1').

3 β -O[2`-(4``-изобутилфенил)пропионат] 3 β -гидроксиуп-20(29)-ен-28-овой кислоты (51). Получили 0.55г (39 %), R_f 0.40 (ПЭ-МТБЭ, 1:2), вязкая жидкость, $[\alpha]_D^{20} +30.0^\circ$ (с 1.1, CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2604-3435 (ОН), 1719 (О-С=О), 1696 (НО-С=О), 1644 (С=С). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.74-0.80 (м, 2H, H-5), 0.84 (с, 3H, CH_3 -24), 0.85 (с, 3H, CH_3 -25), 0.86 (с, 3H, CH_3 -23), 0.87 (с, 3H, CH_3 -26), 0.90 (с, 3H, CH_3 -27), 0.93-1.57 (м, 25H), 1.61 (с, 3H, CH_3 -30), 1.78-2.05 (м, 6H), 2.11 (с, 3H, CH_3 -10'), 2.41 (т, 2H, J 7.3, CH_2 -8'), 3.05 (м, 1H, H-19), 4.52 (дд, 1H, J 10.5, 5.8, H-3) 4.53, 4.66 (с, 2H, CH_2 -29), 5.79 (д, 1H, J 15.6, H-2'), 6.90 (дт, 1H, J 15.6, 7.0, H-3'), 10.35 (с, 1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.40 (C-27), 14.97 (C-26), 14.57 (C-24), 16.33 (C-25), 18.03 (C-6), 19.30 (C-30), 21.11 (C-11), 23.73 (C-2), 26.25 (C-12), 27.62 (C-23), 29.50 (C-15), 30.41 (C-21), 31.93 (C-16), 38.60 (C-1), 33.98 (C-7), 36.19 (C-10), 37.60 (C-13), 37.33 (C-22), 37.00 (C-4), 40.97 (C-8), 42.41 (C-14), 46.85 (C-19), 49.10 (C-18), 49.78 (C-9), 55.45 (C-5), 56.37 (C-17), 81.10 (C-3), 109.74 (C-29), 150.26 (C-20), 182.60 (COOH, C-28).

Взаимодействие хлорангида ибупрофена (36a) с бетулином (1).

а) К перемешиваемому раствору 0.79 г (3.5 ммоль) хлорангида ибупрофена (36a) в 20 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 0.97 г (2.2 ммоль) бетулина (1) и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Ру в 30 мл сухого CH_2Cl_2 (0°C, Ar), затем добавляли 0.06 г (0.5 ммоль) ДМАП. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5% HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1).

б) К перемешиваемому раствору 0.79 г (3.5 ммоль) хлорангида ибупрофена (36a) в 20 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 0.97 г (2.2 ммоль) бетулина (1) и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Ру в 30 мл сухого CH_2Cl_2 (0°C, Ar). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5% HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl, сушили MgSO_4 ,

упаривали, остаток хроматографировали (SiO₂, ПЭ-МТБЭ, 5:1).

в) К перемешиваемому раствору 0.79 г (3.5 ммоль) хлорангидрида ибупрофена (**36a**) в 20 мл сухого CH₂Cl₂ прибавляли по каплям раствор 0.49 г (1.1 ммоль) бетулина (**1**) и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Ру в 30 мл сухого CH₂Cl₂ (0°C, Ar), затем добавляли 0.06 г (0.5 ммоль) ДМАП. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 10 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH₂Cl₂, последовательно промывали 5% HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl, сушили MgSO₄, упаривали, остаток хроматографировали (SiO₂, ПЭ-МТБЭ, 5:1).

28-O-2`-(4`-изобутилфенил)пропионат-3β-гидроксиуп-20(29)-ен (52**).** Получили 0.83 г (60 %) по методу а), 0.36 г (26 %) по методу б) и 0.46 г (33%) по методу в); белые кристаллы, R_f 0.50 (ПЭ-МТБЭ, 1:1), т.пл. 155-157°C, (EtOAc), [α]_D²⁰ +48.0° (с 0.9, CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3487 (ОН), 1715 (О-С=О), 1645 (С=С); Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.63-0.69 (м, 1H, H-5), 0.76 (с, 3H, CH₃-24), 0.81 (с, 3H, CH₃-25), 0.90 (д, J = 6.7, 6H, H-3''', H-4'''), 0.85-0.92 (м, 1H), 0.95 (с, 3H, CH₃-23), 0.96 (с, 3H, CH₃-26), 0.99 (с, 3H, CH₃-27), 1.06-1.46 (м, 12H), 1.47-1.63 (м, 5H), 1.50 (д, J = 7.1, 1H, H-3'), 1.65 (с, 6H, CH₃-30), 1.84 (септет, J = 6.7, 1H, H-2'''), 1.70-2.04 (м, 5H), 2.45 (д, 2H, J = 7.2, 1'''), 2.46 (м, 1H, H-19), 3.19 (дд, J = 11.8, 4.5, 1H, H-3), 3.71 (к, 1H, J = 7.1, 2'), 3.84 и 4.28 (оба д, J = 11.0, CH₂-28), 4.57 и 4.67 (оба уш. с, по 1H, CH₂-29), 7.08 (д, J = 8.0, 2H, H-2'', H-6''), 7.20 (д, J = 8.0, 2H, H-3'', H-5''). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 14.76 (CH₃, C-27), 15.37 (CH₃, C-25), 16.03 (CH₃, C-26), 16.09 (C-24), 18.15 (C-3'), 18.27 (C-6), 19.13 (C-30), 20.78 (C-11), 22.33 (C-3''', C-4'''), 25.19 (C-12), 27.06 (C-15), 27.33 (C-2), 27.98 (C-23), 29.60 (C-21), 29.71 (C-16), 30.17 (30.22) (C-2'''), 34.18 (C-7), 34.57 (C-22), 37.14 (C-10), 37.58 (C-13), 38.71 (C-1), 38.85 (C-4), 40.87 (C-8), 42.69 (C-14), 44.92 (C-2'), 45.05 (1'''), 46.45 (C-17), 47.83 (C-19), 48.83 (C-18), 50.38 (C-9), 55.30 (C-5), 62.99 (C-28), 78.70 (C-3), 109.75 (C-29), 127.19 (C-2'', C-4''), 129.23 (C-3'', C-5''), 137.94 (C-1''), 140.44 (C-4''), 150.18 (C-20), 175.19 (C-1').

3 β ,28-О,О-Ди-[2`-(4``-изобутилфенил)пропионат]-луп-20(29)-ен (53).

Получили 0.10 г (14 %) по методу а) и 0.33 г (47 %) по методу в). R_f 0.60 (ПЭ-МТБЭ, 2:1), т.пл. 160-161°C, (EtOAc), $[\alpha]_D^{20} +36.0^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1715 (О-С=О), 1646 (С=С). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.63-0.69 (м, 1H, H-5), 0.71 (с, 3H, CH₃-24), 0.86 (с, 3H, CH₃-23), 0.88 (с, 3H, CH₃-25), 0.90 (д, J = 6.7, 12H, H-3''', H-4'''), 0.85-0.92 (м, 1H), 0.96 (с, 3H, CH₃-26), 0.99 (с, 3H, CH₃-27), 1.06-1.46 (м, 12H), 1.47-1.63 (м, 5H), 1.50 (д, J = 7.1, 1H, H-3''''), 1.57 (д, J = 7.0, 1H, H-3'), 1.65 (с, 6H, CH₃-30), 1.70-1.83 (м, 5H), 1.84 (септет, J = 6.7, 2H, H-2''', H-2'''''''), 2.45 (д, 4H, J = 7.2, 1'''), 2.37-2.46 (м, 1H, H-19), 4.23-4.67 (м, 1H, H-3), 3.71 (к, 1H, J = 7.1, H-2'''''), 3.82 (к, 1H, J = 7.0, H-2'), 3.84 и 4.28 (д, J = 11.0, CH₂-28), 4.57 и 4.67 (оба уш. с, по 1H, CH₂-29), 7.08 (д, J = 8.0, 4H, H-2'', H-6''), 7.15 (д, J = 8.0, 2H, H-3'', H-5''), 7.20 (д, J = 8.0, 2H, H-3''''', H-5'''''). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.76 (CH₃, C-27), 15.37 (CH₃, C-25), 16.03 (CH₃, C-26), 16.09 (C-24), 18.12 и 18.15 (C-3'), 18.27 (C-6), 19.13 (C-30), 20.78 (C-11), 22.33 и 22.36 (C-3''', C-4'''), 25.19 (C-12), 27.06 (C-15), 27.33 (C-2), 27.98 (C-23), 29.60 (C-21), 29.71 (C-16), 30.17 (30.22) (C-2'''), 34.18 (C-7), 34.57 (C-22), 37.14 (C-10), 37.58 (C-13), 38.71 (C-1), 38.85 (C-4), 40.87 (C-8), 42.69 (C-14), 44.92 и 45.07 (C-2'), 45.05 (1'''), 46.45 (C-17), 47.83 (C-19), 48.83 (C-18), 50.38 (C-9), 55.30 (C-5), 62.99 (C-28), 78.70 (C-3), 109.75 (C-29), 127.11 и 127.19 (C-2'', C-4''), 129.20 и 129.23 (C-3'', C-5''), 137.00 и 137.94 (C-1''), 140.44 и 140.48 (C-4''), 150.18 (C-20), 175.19 и 176.50 (C-1').

28-Тозилокси-20(29)-лупен-3 β -ол (58). К раствору 5.00 г (11.3 ммоль) бетулина (1) в 44 мл сухого Ру порциями добавляли 2.55 г (13.4 ммоль) TsCl. Реакционную смесь перемешивали 10 ч, затем разбавили 20 мл холодной водой и экстрагировали CHCl₃ (3x100 мл). Органический слой последовательно промывали 2%-ным HCl и насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO₂, ПЭ-МТБЭ=5:1) и получили 4.69 г (70 %) соединения 58. R_f 0.50 (ПЭ-МТБЭ, 2:1), т.пл. 255-257 °C, (EtOAc), $[\alpha]_D^{25} +8.8^\circ$ (с 0.98, CHCl₃), ср. $[\alpha]_D^{25} +8.7^\circ$ (с 1.08, CHCl₃) [97]. Спектры ИК, ЯМР ¹H и ЯМР¹³C и масс-спектр аналогичны,

приведенным в [97].

28-Тозилокси-20(29)-лупен-3-он (59). К суспензии 4.69 г (21.8 ммоль) хлорхроматапиридиния в 67 мл сухого CH_2Cl_2 при перемешивании (20° , Ar) добавили 4.50 г (7.6 ммоль) соединения **58**, перемешивали 2 ч, разбавляли 100 мл абс. Et_2O и отфильтровывали через слой Al_2O_3 (5 см), осадок промывали 100 мл абс. Et_2O и упаривали. Получили 4.08 г (90%) соединения **9**. R_f 0.55 (ПЭ-МТБЭ, 1:1), т.пл. $246-148^\circ\text{C}$, (EtOAc), $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +30.5^\circ$ (с 1.00, CHCl_3), ср. $[\alpha]_{\text{D}} +30^\circ$ (с 0.65, CHCl_3). Параметры ИК-спектра идентичны, приведенным в [97]. Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м.д.: 0.80, 0.87, 0.89, 1.00, 1.05 (все с, по 3H, CH_3), 1.62 (с, 3H, CH_3 -30), 3.73, 4.06 (оба д, 2H, J 9.4 Гц, H-28), 4.55, 4.63 (оба с, 2H, H-29), OTs [2.46 (с, 3H, CH_3), 7.35 (д, J 8.1 Гц, 2H, H-3', H-5'), 7.86 (д, J 8.1 Гц, 2H, H-2', H-6')]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.6 (C-27), 15.5 (C-26), 15.8 (C-25), 18.9, 21.0 (C-8', C-30), 19.5 (C-6), 21.1 (C-11), 21.6 (C-23), 24.9 (C-12), 26.4 (C-15), 26.5 (C-24), 29.0 (C-6), 29.1 (C-16), 29.7 (C-21), 33.3, 34.0 (C-22, C-7, C-2), 36.7 (C-10), 37.7 (C-13), 39.5 (C-1), 40.5 (C-8), 42.6 (C-14), 46.6 и 47.3 (C-4, C-17), 47.5 (C-18), 48.5 (C-19), 49.5 (C-9), 54.8 (C-5), 69.2 (C-28), 110.1 (C-29), 128.0 (C-3', C-7'), 130.0 (C-4', 6'), 132.7 (C-2'), 144.7 (C-5'), 149.5 (C-20), 218.0 (C-3).

Общая методика получения дикетозэфиров 54-57.

а) К раствору 2.50 г (5.7 ммоль) гидроксикетона **5** и 3 мл (2.94 г, 37.2 ммоль) абс. Py в 25 мл сухого CH_2Cl_2 при перемешивании прибавляли дихлорангидрид дикарбоновой кислоты, полученный взаимодействием 2.8 ммоль адипиновой (0.41 г), субериновой (0.49 г), себаценовой (0.57 г) или додекандиовой (0.64 г) кислоты с 0.4 мл (0.60 г, 5.0 ммоль) тионила хлористого в 2 мл сухого CH_2Cl_2 с последующим упариванием избытка хлористого тионила. Перемешивали 48 ч (контроль ТСХ), разбавляли 100 мл МТБЭ, последовательно промывали 5%-ной HCl (3x5 мл) и насыщенным раствором NaCl (3x5 мл), сушили MgSO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ- Et_2O , 5:2).

б) Раствор 2.8 ммоль адипиновой (0.41 г), субериновой (0.49 г),

себаценовой (0.57 г) или додекандиовой (0.64 г) кислоты и 0.79 г (5.7 ммоль) K_2CO_3 в 42 мл абс. ацетонитрила кипятили (Ar) в течение 1 ч, затем при перемешивании прикапывали 3.39 г (5.7 ммоль) соединения **59** в 42 мл абс. ацетонитрила. Реакционную смесь кипятили 3 дня, упаривали ацетонитрил, полученный осадок растворяли в CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaCl (3 x 5 мл), сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1).

в) К перемешиваемому раствору 2.8 ммоль адипиновой (0.41 г), субериновой (0.49 г), себаценовой (0.57 г) или додекандиовой (0.64 г) кислоты в 5 мл сухого CH_2Cl_2 добавляли 0.04 г (0.3 ммоль) ДМАП и 2.50 г (5.7 ммоль) гидроксикетона **5**, охлаждали до 0°C и прибавляли 0.63 г (3.1 ммоль) ДЦК. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0 °C и 3 ч при 20°C, затем отфильтровывали, фильтрат разбавляли 100 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 0.5 н HCl (2x5 мл) и насыщенным $NaHCO_3$, сушили $MgSO_4$ и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-Et₂O, 5:2).

Бис(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)гександиоат (54). Получили 2.25 г (40%) по методу **а**, 3.38 г (60 %) по методу **б** и 3.28 г (58%) по методу **в**. R_f 0.46 (ПЭ:МТБЭ =1:1), т.пл. 190-191°C, (EtOAc), $[\alpha]_D^{21} +107.3^\circ$ (с 1.07, $CHCl_3$). $C_{66}H_{102}O_6$. Вычислено: [991.5125].

Спектр ЯМР 1H δ , м.д.: 0.90 (с, 3H, H-25), 0.95 (с, 3H, H-27), 1.00 (с, 3H, H-24), 1.04 и 1.05 (оба с, 3H, H-26 и H-23), 1.65 (с, 3H, H-30), 2.35 (т, 2H, J 7.5 Гц, H-2'), 3.82 и 4.25 (оба д, по 1 H, J 11.0 Гц, H-28), 4.56 и 4.66 (оба уш.с, по 1H, H-29). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.6 (C-27), 15.8 (C-26), 15.9 (C-25), 19.1 (C-6), 19.5 (C-30), 21.0 (C-23), 21.2 (C-11), 24.4 (C-3'), 25.1 (C-12), 26.5 (C-24), 26.9 (C-15), 29.5 (C-21), 29.7 (C-16), 33.4 (C-7), 34.0 (C-2), 34.1 (C-22), 34.5 (C-2'), 36.8 (C-10), 37.6 (C-13), 39.5 (C-1), 40.7 (C-8), 42.7 (C-14), 46.3 (C-17), 47.3 (C-4), 47.6 (C-19), 48.6 (C-18), 49.6 (C-9), 54.9 (C-5), 62.6 (C-28), 109.9 (C-30), 150.0 (C-20), 173.7 (C-1'), 218.0 (C-3).

Бис(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)октандиоат (55). Получили 2.44 г (42%) по методу **а**, 3.95 г (68 %) по методу **б** и 5.00 г (86 %) по методу **в**. R_f 0.5

(ПЭ-МТБЭ, 1:1), т.пл. 192-193 °С, (EtOAc), $[\alpha]_D^{21} +104.2^\circ$ (с 1.45, CHCl₃). C₆₈H₁₀₆O₆. Вычислено: [1019.5656].

Спектр ЯМР ¹H δ, м.д.: 0.91 (с, 3H, H-25), 0.96 (с, 3H, H-27), 1.00 (с, 3H, H-24), 1.04 и 1.05 (оба с, 3H, H-26 и H-23), 1.66. (с, 3H, H-30), 2.30 (т, 2H, J 7.5 Гц, H-2'), 3.82 и 4.25 (оба д, по 1 H, J 11.0 Гц, H-28), 4.57 и 4.67 (оба уш.с, по 1H, H-29). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.7 (C-27), 15.8 (C-26), 15.9 (C-25), 19.1 (C-30), 19.6 (C-6), 21.0 (C-23), 21.3 (C-11), 24.8 (C-3'), 25.2 (C-12), 26.6 (C-24), 27.0 (C-15), 28.8 (C-4'), 29.6 и 29.8 (C-21 и C-16), 33.5 (C-7), 34.1 (C-2'), 34.4 (C-2), 34.6 (C-22), 36.8 (C-10), 37.7 (C-13), 39.6 (C-1), 40.8 (C-8), 42.7 (C-14), 46.4 (C-17), 47.3 (C-4), 47.7 (C-19), 48.7 (C-18), 49.7 (C-9), 55.0 (C-5), 62.5 (C-28), 109.9 (C-30), 150.0 (C-20), 174.1 (C-1'), 217.9 (C-3).

Бис(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)декандиоат (56). Получили 2.57 г (43 %) по методу **а**, 3.76 г (63 %) по методу **б** и 4.77 г (80 %) по методу **в**. R_f 0.50 (ПЭ-МТБЭ, 1:1). т.пл. 193-194 °С, (EtOAc), $[\alpha]_D^{21} +101.7^\circ$ (с 1.14, CHCl₃). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z (I_{отн}, %) найдено: Scan (+): 1048 (50) [M+H]⁺, 1066 (100) [M+H₂O]⁺. C₇₀H₁₁₀O₆. Вычислено: [1046.8302].

Спектр ЯМР ¹H δ, м.д.: 0.86 (с, 3H, H-25), 0.92 (с, 3H, H-27), 0.96 (с, 3H, H-24), 1.00 (с, 3H, H-26), 1.01 (с, 3H, H-23), 1.63.(с, 3H, H-30), 2.27 (т, 2H, J 7.5 Гц, H-2'), 3.75 и 4.20 (оба д, по 1H, J10.9 Гц, H-28), 4.52 и 4.62 (оба уш.с, по 1H, H-29). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. 14.7 (C-27), 15.8 (C-26), 15.9 (C-25), 19.1 (C-29), 19.6 (C-6), 21.0 (C-23), 21.3 (C-11), 25.0 (C-3'), 25.2 (C-12), 26.5 (C-24), 27.0 (C-15), 29.1 (C-35), 29.5 (C-34), 29.7 (C-21 и C-16), 33.4 (C-7), 34.4 (C-2), 34.5 (C-22), 36.8 (C-10), 37.6 (C-13), 39.6 (C-1), 40.8 (C-8), 42.7 (C-14), 46.4 (C-17), 47.3 (C-4), 47.6 (C-19), 48.7 (C-18), 49.7 (C-9), 54.9 (C-5), 62.4 (C-28), 109.9 (C-30), 150.0 (C-20), 174.2 (C-31), 218.0 (C-3).

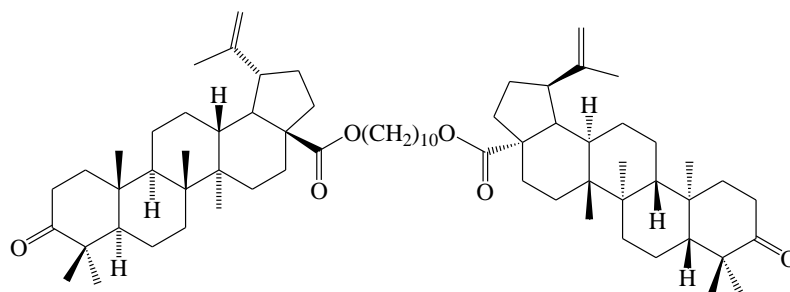
Бис(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)додекандиоат (57). Получили 3.06 г (50 %) по методу **а**, 4.17 г (68 %) по методу **б** и 5.39 г (88 %) по методу **в**. R_f 0.50 (ПЭ-МТБЭ, 1:1), т.пл. 194-195°С, (EtOAc), $[\alpha]_D^{21} +98.0^\circ$ (с1.45, CHCl₃). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z (I_{отн}, %) найдено: Scan (+): 1048 (50) [M+H]⁺, 1066 (100) [M+H₂O]⁺. C₇₂H₁₁₄O₆. Вычислено: [1075.6720].

Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.: 0.92 (с, 3H, H-25), 0.97 (с, 3H, H-27), 1.00 (с, 3H, H-23), 1.06 (с, 6H, H-23, C-26), 1.67 (с, 3H, H-30), 2.30 (т, 2H, J 7.5 Гц, H-2'), 3.83 и 4.26 (оба д, по 1H, J 11.0 Гц, H-28), 4.58 и 4.67 (оба уш.с, по 1H, H-29). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д. 14.7 (C-27), 15.8 (C-26), 15.9 (C-25), 19.2 (C-30), 19.6 (C-6), 21.1 (C-23), 21.3 (C-11), 25.1 и 25.2 (C-3', C-12), 26.6 (C-24), 27.1 (C-15), 29.2, 29.2, 29.4 (C-34, C-36, C-35), 29.7 и 29.8 (C-21, C-16), 33.5 (C-7), 34.1 (C-2), 34.6 (C-22), 36.9 (C-10), 37.7 (C-13), 39.6 (C-1), 40.8 (C-8), 42.8 (C-14), 46.4 (C-17), 47.3 (C-4), 47.7 (C-19), 48.7 (C-18), 49.7 (C-9), 55.0 (C-5), 62.4 (C-28), 109.9 (C-29), 150.1 (C-20), 174.3 (C-31), 218.0 (C-3).

3.5 Описание экспериментов к разделу 2.5

Взаимодействие хлорангида бетулоновой кислоты (7а) с 1,10-декандиолом. К 2.08 г (4.4 ммоль) свежеприготовленного по методике [153 или 154 или 155] хлорангида бетулоновой кислоты **42** в 40 мл сухого CH_2Cl_2 (Ar, 0 °C) прибавляли раствор 0.38 г (2.2 ммоль) 1,10-декандиола и 0.40 г (5.1 ммоль) Ru в 20 мл сухого CH_2Cl_2 , перемешивали 10 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл CH_2Cl_2 и промывали 5 % HCl (3x30), насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 5:1) и выделяли 0.23 г (10 %) диэфира **60**, 1.00 г (37 %) моноэфира **61** и 0.90 г (45 %) непрореагировавшей бетулоновой кислоты (**7**).

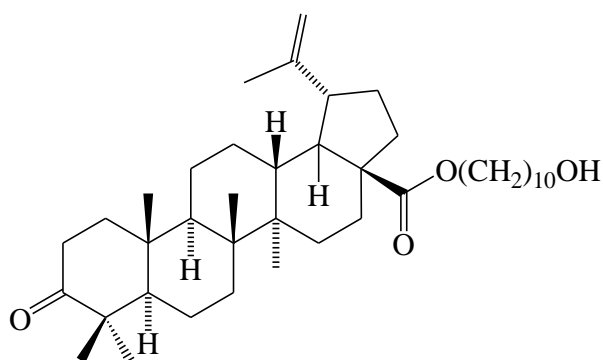
бис(3-Оксолуп-20(29)-ен-28-оат) декандиола (60).



R_f 0.80 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), белый порошок, т.пл. 167-168 °C, (EtOAc), $[\alpha]_D^{21} +121.0^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %), найдено: 1047.8 (50) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1065.6 (100) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$. Найдено, %: C 80.30; H 10.51; O 9.19. $\text{C}_{70}\text{H}_{110}\text{O}_6$. Вычислено, %: C 80.25; H 10.58; O 9.16. M 1046.83.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89, 0.92, 0.94, 0.99, 1.03 все (с, 30H, H23÷H27), 1.11-2.50 (м, 64H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, H2'÷H9'), 1.65 (с, 6H, H30), 2.99 (д.т., 2H, H19, J10.6, 6.2 Гц), 4.04 (т, 4H, J5.8 Гц, H1', H10'), 4.51 (с, 2H, H29^a), 4.70 (с, 2H, H29^b). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.60 (CH₃-27), 15.79 (CH₃-26), 15.92 (CH₃-25), 19.36 (CH₃-30), 19.62 (CH₂-6), 21.01 (CH₃-24), 21.42 (CH₂-11), 25.51 (CH₂-12), 26.09 (м, CH₂3',CH₂8'), 26.60 (с, CH₃, C23), 28.73 (CH-22', CH-29'), 29.14 (м, CH₂-5', CH₂-6'), 29.44 (м, CH₂-4', CH₂-7'), 29.58 (CH₂-15), 30.59 (CH₂-16), 32.12 (CH₂-21), 33.59 (CH₂-7), 34.11 (CH₂-2), 36.87 (C10), 37.02 (CH₂-22), 38.32 (CH13), 39.60 (CH₂1), 40.61 (C8), 42.43 (C14), 46.98 (CH-18), 47.29 (C-4), 49.28 (CH19), 49.87 (CH9), 54.90 (CH5), 56.46 (C17), 63.94 (CH-21', CH₂-10'), 109.62 (CH₂-29), 150.50 (C20), 176.13 (C28), 218.08 (C3).

3-Оксолуп-20(29)-ен-28-оат 10'-гидроксидеканола (61).



R_f 0.50 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), белый порошок, т.пл. 168-170 °С, (МТБЭ), $[\alpha]_D^{21} +146.3^\circ$ (с 1.00, CHCl₃). Найдено, %: С 78.56; Н 10.80; О 10.64. C₄₀H₆₆O₄. Вычислено, %: С, 78.64; Н, 10.89; О, 10.48. M 610.95.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89, 0.92, 0.94, 0.99, 1.03 все (с, 15H, H23÷H27), 1.17-2.50 (м, 41H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, H2'÷H9'), 1.65 (с, 3H, H30), 2.99 (д.т., 2H, 10.6, 6.2 Гц, H19), 3.54 (т, 2H, H10', J=6.0 Гц), 4.07 (т, 2H, J6.0 Гц, H1'), 4.51 (с, 1H, H29^a), 4.70 (с, 1H, H29^b). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.59 (CH₃-27), 15.78 (CH₃-26), 15.93 (CH₃-25), 19.37 (CH₃-30), 19.60 (CH₂-6), 21.00 (CH₃-24), 21.40 (CH₂-11), 25.51 (CH₂-12), 25.75 (CH₂-3', CH₂-8'), 26.59 (CH₃-23), 28.72 (CH₂-2'), 29.13 и 29.43 (CH₂-4', CH₂-7'), 29.57 (CH₂-15), 30.58 (CH₂-16), 32.11 (CH₂-21), 32.25 (CH₂-9'), 33.57 (CH₂-7), 34.10 (CH₂-2), 36.85

(C10), 37.01 (CH₂-22), 38.30 (CH-13), 39.59 (CH₂-1), 40.60 (C8), 42.42 (C14), 46.99 (CH-18), 47.28 (C4), 49.27 (CH-19), 49.88 (CH-9), 54.89 (CH-5), 56.44 (C-17), 63.10 (CH₂-10') 63.90 (CH₂-1'), 109.60 (CH₂-29), 150.49 (C20), 176.00 (C28), 218.08 (C3).

Взаимодействие бетулоновой кислоты (7) с 1,10-декандиолом. К 2.00 г (4.4 ммоль) бетулоновой кислоты (7) в 30 мл сухого CH₂Cl₂ (Ar, 0 °C) прибавляли 0.91 г (4.4 ммоль) ДЦК, затем при перемешивании добавляли:

- 0.35 г (4.4 ммоль) Р_у;
- или 0.05 г (0.44 ммоль) ДМАП;
- или 0.05 г (0.44 ммоль) ДМАП и 0.07 г (0.44 ммоль) ДМАП•НСl;
- или 0.10 г (0.88 ммоль) ДМАП с 0.14 г (0.88 ммоль) ДМАП•НСl.

После этого в реакционную массу прикапывали 0.38 г (2.2 ммоль) 1,10-декандиола в 20 мл сухого CH₂Cl₂, перемешивали в течение 24 ч, затем смесь упаривали, остаток хроматографировали (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 5:1). Получали по вышеназванным вариантам:

- 0.23 г (10 %) диэфира **60**, 1.45 г (50 %) мочевины **62**, 0.95 г (35 %) моноэфира **61**
- или 0.51 г (22 %) диэфира **60**, 1.10 г (38 %) мочевины **62**, 0.72 г (27 %) моноэфира **61**;
- или 0.80 г (35 %) диэфира **60**, 0.75 г (26 %) мочевины **62**, 0.85 г (32 %) моноэфира **61**;
- или 1.50 г (64 %) диэфира (**60**), 0.15 г (5 %) мочевины (**62**), 0.78 г (29 %) моноэфира (**61**).

бис(3-Оксо-20(29)-лупен-28-оат) декандиола (60). идентичен описанному выше.

3-Оксо-20(29)-лупен-28-оат 10'-гидроксидеканола (61). R_f 0.50 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), белый порошок, т.пл. 168-170°C, (МТБЭ), [α]_D²¹ +146.3° (с 1.00, CHCl₃). Найдено, %: С 78.56; Н 10.80; О 10.64. С₄₀Н₆₆О₄. Вычислено, %: С, 78.64; Н, 10.89; О, 10.48. М 610.95.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.89, 0.92, 0.94, 0.99, 1.03 все (с, 15H, H23÷H27), 1.17-2.50 (м, 41H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете, H2'÷H9'), 1.65 (с, 3H, H30), 2.99 (д.т., 2H, 10.6, 6.2 Гц, H19), 3.54 (т, 2H, H10', J 6.0 Гц), 4.07 (т, 2H, J 6.0 Гц, H1'), 4.51 (с, 1H, H29^a), 4.70 (с, 1H, H29^b). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.59 (CH₃-27), 15.78 (CH₃-26), 15.93 (CH₃-25), 19.37 (CH₃-30), 19.60 (CH₂-6), 21.00 (CH₃-24), 21.40 (CH₂-11), 25.51 (CH₂-12), 25.75 (CH₂-3', CH₂-8'), 26.59 (CH₃-23), 28.72 (CH₂-2'), 29.13 и 29.43 (CH₂-4', CH₂-7'), 29.57 (CH₂-15), 30.58 (CH₂-16), 32.11 (CH₂-21), 32.25 (CH₂-9'), 33.57 (CH₂-7), 34.10 (CH₂-2), 36.85 (C10), 37.01 (CH₂-22), 38.30 (CH-13), 39.59 (CH₂-1), 40.60 (C8), 42.42 (C14), 46.99 (CH-18), 47.28 (C4), 49.27 (CH-19), 49.88 (CH-9), 54.89 (CH-5), 56.44 (C17), 63.10 (CH₂-10') 63.90 (CH₂-1'), 109.60 (CH₂-29), 150.49 (C20), 176.00 (C28), 218.08 (C3).

28-N-Циклогексил-N-[(циклогексиламино)карбонил]-3-оксо-20(29)-

лупен-28-овая кислота (62). Белый порошок, т.пл. 152-153°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{21} +200.5^\circ$ (с 1.00, CHCl₃). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %), найдено: Scan (+): 662.21 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: C 78.06; H 10.28; N 4.24; O 7.26. C₄₃H₆₈N₂O₃. Вычислено, %: C 78.13; H 10.37; N 4.24; O 7.26. M 661.01.

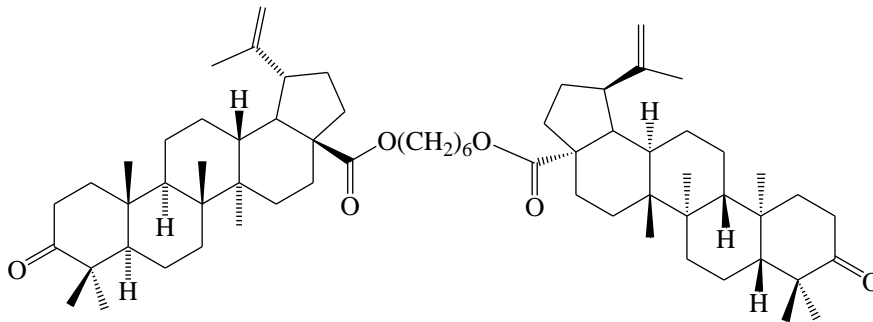
Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.84, 0.87, 0.90, 0.94, 0.98 все (с, 15H, H23÷H27), 1.02-1.42 (м, 23H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 1.52-1.96 (м, 15H, CH, CH₂ в пентациклическом скелете), 1.61 (с, 3H, H30), 2.08-2.18 (м, 3H, H13, H2'', H6''), 2.28-2.45 (м, 3H, H2, H16), 3.00 (т.д., 1H, J 11.3, 3.7 Гц, H19), 3.55-3.63 (м, 1H, H1''), 3.93-4.01 (м, 1H, H1'''), 4.51 (с, 1H, H29^a), 4.64 (с, 1H, H29^b), 6.30 (уш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.88 (CH₃-27), 15.78 (CH₃-26), 15.97 (CH₃-25), 19.56 (CH₂-6), 19.72 (CH₃-30), 20.95 (CH₃-24), 21.47 (CH₂-11), 24.76 (CH₂4'''), 25.45 (CH₂4'', CH₂3''', CH₂5'''), 25.63 (CH₂-12), 26.35 и 26.39 (CH₂-3'' и CH₂-5''), 26.57 (C-23), 30.22 (CH₂, C15), 30.31 (CH₂, C-21), 31.35 и 31.72 (CH₂-2'' и CH₂-6''), 31.97 (C16), 32.75 и 32.82 (CH₂-2''' и CH₂-6'''), 33.49 (C-7), 34.08 (C2), 36.70 (C--22), 36.85 (C-10), 37.65 (C13), 39.56 (C1), 40.61 (C8), 42.13 (C14), 46.38 (CH-18), 47.27 (C4), 49.74 (CH9), 49.80 (CH1''), 49.97 (CH19), 53.66 (CH1'''), 54.91 (CH5), 58.11 (C17), 109.07 (CH₂-30), 151.17 (C20),

154.84 (C1'), 176.20 (C28), 218.11 (C3).

Взаимодействие бетулоновой кислоты (7) с α,ω -дибромидами. К перемешиваемой в токе Ar суспензии 2.00 г (4.4 ммоль) бетулоновой кислоты (7) и 0.61 г (4.4 ммоль) прокаленного K_2CO_3 в 30 мл сухого ДМФА при комнатной температуре добавляли 0.60 г (2.0 ммоль) 1,10-дибромдекана или 0.55 г (2.0 ммоль) 1,8-дибромоктана или 0.49 г (2.0 ммоль) 1,6-дибромгексана, реакцию массу нагревали до 50°C и выдерживали 6 ч. Затем реакцию массу выливали в 100 мл холодной воды и экстрагировали $CHCl_3$ (3x60 мл), объединенный экстракт промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 10:1).

бис(3-Оксолуп-20(29)-ен-28-оат) декандиола (60). Выход 1.60 г (76%), идентичен описанному выше.

бис(3-Оксолуп-20(29)-ен-28-оат)гександиола (63).

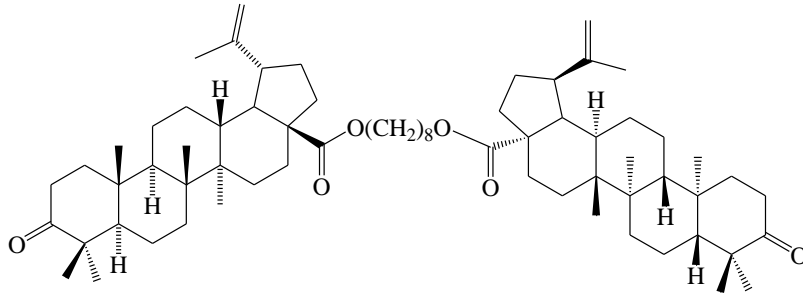


Получили 1.40 г (70%), белого вещества, R_f 0.46 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), т.пл. 153-155°C, (МТБЭ), $[\alpha]_D^{20} +141.7^\circ$ (с 1.1, $CHCl_3$). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{отн}$, %), найдено: Scan (+): 992.1 (48) $[M+H]^+$, 1010.7 (100) $[M+H_2O]^+$. Найдено, %: С 79.95; Н 10.37; О 9.68. $C_{66}H_{102}O_6$. Вычислено, %: С 79.87; Н 10.28; О 9.85. M 991.51.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.90, 0.93, 0.95, 1.00, 1.05 все (с, 30H, H23÷H27), 1.12-2.50 (м, 56H, CH, CH_2 в пентациклическом скелете, H2'÷H5'), 1.66 (с, 6H, H30), 2.99 (д.т., 2H, H19, $J=10.6, 6.2$ Гц), 4.05 (т, 4H, 6.8 Гц, H1', H6'), 4.58 (с, 2H, H29^a), 4.71 (с, 2H, H29^b). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.56 (CH3-27), 15.75 (CH3-26), 15.93 (CH3-25), 19.30 (CH3-30), 19.58 (CH2-6), 20.98 (CH3-24), 21.38 (CH2-11), 25.46 (CH2-12), 25.72 (CH2-3', CH2-4'), 26.57 (CH3-23), 28.64 (CH2-

2', CH2-5'), 30.47 (CH2-15), 30.54 (CH2-16), 32.06 (CH2-21), 33.56 (CH2-7), 34.08 (CH2-2), 36.84 (C10), 36.99 (CH2-22), 38.28 (CH-13), 39.55 (CH-21), 40.58 (C8), 42.40 (C14), 46.81 (CH, C18), 47.29 (C4), 49.23 (CH-19), 49.83 (CH-9), 54.86 (CH5), 56.44 (C17), 63.74 (CH2-1', CH2-6'), 109.71 (CH2-29), 150.30 (C20), 176.10 (C28), 218.38 (C3).

бис(3-Оксолуп-20(29)-ен-28-оат)октандиола (64).



Получили 1.50 г (74%), белого вещества, R_f 0.46 (ПЭ:МТВЭ, 2:1), т.пл. 159-161°C, $[\alpha]_D^{20} +157.9^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %), найдено: Scan (+): 1020.2 (51) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1038.6 (100) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$. Найдено, %: С 80.00; Н 10.39; О 9.61. $\text{C}_{68}\text{H}_{106}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 80.11; Н 10.48; О 9.42. M 1019.57.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.90, 0.93, 0.95, 1.00, 1.04 все (с, 30H, H23÷H27), 1.12-2.50 (м, 60H, CH, CH2 в пентациклическом скелете, H-2'÷H-7'), 1.66 (с, 6H, H30), 3.00 (д.т., 2H, H19, J 10.5, 6.0 Гц), 4.07 (т, 4H, H1', H8', J =6.8 Гц), 4.59 (с, 2H, H29^a), 4.72 (с, 2H, H29^b). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.58 (CH3-27), 15.77 (CH3-26), 15.93 (CH3-25), 19.33 (CH3-30), 19.60 (CH2-6), 20.99 (CH3-24), 21.40 (CH2-11), 25.49 (CH2-12), 25.95 (CH2-3', CH2-6'), 26.58 (CH3-23), 28.70 (CH2-2', CH2-7'), 29.14 (CH2-4', CH2-5'), 30.00 (CH2-15), 30.56 (CH2-6), 32.09 (CH2-21), 33.57 (CH2-7), 34.09 (CH2-2), 36.85 (C10), 37.00 (CH2-22), 38.30 (CH-13), 39.57 (CH2-1), 40.59 (C8), 42.41 (C14), 46.88 (CH1-8), 47.29 (C4), 49.25 (CH1-9), 49.85 (CH9), 54.88 (CH5), 56.45 (C17), 63.84 (CH21', CH28'), 109.67 (CH2-9), 150.40 (C20), 176.11 (C28), 218.23 (C3).

3.6 Описание экспериментов к разделу 2.6

[1+1] конденсация бис(3-Оксолуп-20(29)-ен-28-оат) декандиола или Бис(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)декандиоата с дигидразидом себаценовой кислоты.

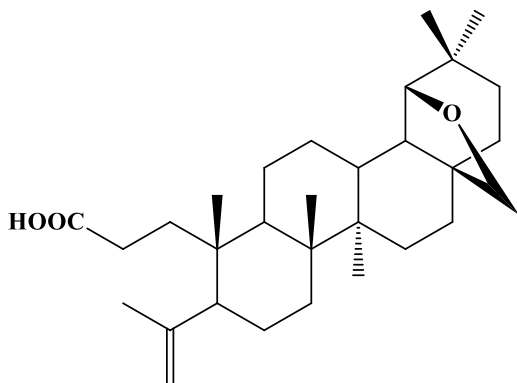
Взаимодействие (**56**) и (**60**) с дигидразидом себаценовой кислоты.

В атмосфере (Ar) к 20 мл диоксана (20г, 227.27 ммоль) при комнатной температуре добавляли 2.37 г (2.27 ммоль) (**56**) или (**60**) и затем 0.55 г (2.27 ммоль) дигидразида себаценовой кислоты. Перемешивали 2 недели.

Выделили аморфный продукт молочного цвета нерастворимый во всех традиционных растворителях (CH₂Cl₂, CHCl₃, МТБЭ, ДМСО, ДМФА, Py, Ph). Контроль на присутствие исходных компонентов дал отрицательный результат. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1715 (O-C=O), 1646 (C=C), 1615 (C=N). Элементный анализ С-79.31, Н-10.62, N-3.81. Данные анализа подтверждают о прохождении реакции т.к. в составе продукта имеется азот. Установление структуры продукта невозможно.

3.7 Описание экспериментов к разделу 2.7

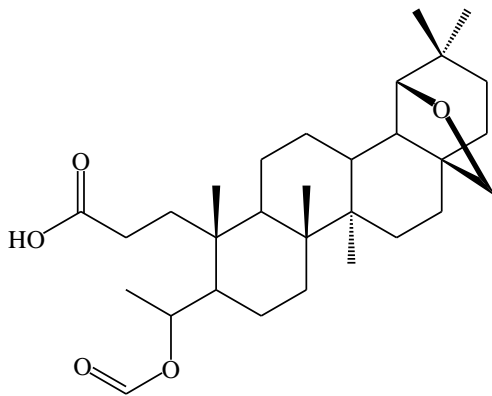
19 β ,28-эпокси-3,4-секо-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овая кислота (77).



К раствору 2.00 г (4.60 ммоль) аллобетулона (**69**), в 50 мл хлористого метилена добавляли 50 мл (51.01 г, 923.92 ммоль) 85 % муравьиной кислоты, 32 мл (9.6 г, 0.28 ммоль) 30% перекиси водорода и 10 мл (18 г, 183.67 ммоль) 90% H₂SO₄, полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли еще 16 мл (4.8 г, 0.14 ммоль)

перекиси водорода (30 %) и размешивали еще 3 ч, по завершению реакции контроль ТСХ реакционную смесь выливали в 100 мл H₂O, экстрагировали 3×50 мл хлороформа, сушили Na₂SO₄, упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле (ПЭ:МТБЭ, 8:1). Получили 1.65 г (80 %) секокислоты (**77**), R_f=0.64 (SiO₂, ПЭ: МТБЭ, 1:1), т.пл. 194 °С, [α]_D^{20°} (с, CHCl₃). Спектральные параметры идентичны описанным ранее [171].

19β,28-эпокси-3,4-секо-23-нор-18α-олеанан-4-формилокси-3-овая кислота (76).

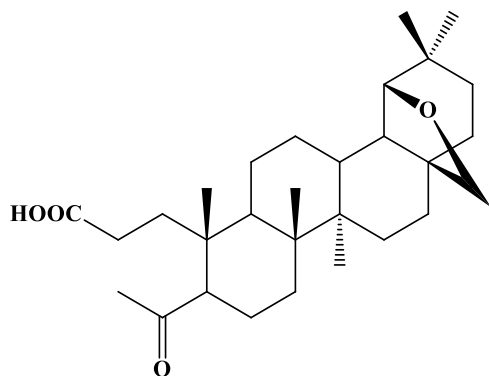


К раствору 2.00 г (4.6 ммоль) аллобетулона (**69**), в 50 мл хлористого метилена добавляли 50 мл (51.01 г, 923.92 ммоль) 85% муравьиной кислоты, 32 мл (9.6 г, 0.28 ммоль) 30 % перекиси водорода и 10 мл (18 г, 183.67 ммоль) 90% H₂SO₄, полученную гетерогенную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем добавляли еще 16 мл (4.81 г, 0.14 ммоль) перекиси водорода (30 %) и размешивали еще 3 ч, реакционную смесь выливали в 100 мл H₂O, экстрагировали 3×50 мл хлороформа, сушили Na₂SO₄, упаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле (ПЭ:МТБЭ, 8:1), получили 1.53 г (72 %) формилкислоты (**78**).

R_f 0.63 (SiO₂, ПЭ:, 1:2), т.пл. °С, [α]_D^{20°} (с, CHCl₃). Физико химические характеристики соответствуют ИК-спектр см⁻¹.: 1638, 1718(C(O)O),1720(COОН), 2226, 3000. [α]_D^{20°} -61.8° (с 0.1, CHCl₃). т.пл. 202°С, (EtOH). Найдено, С 77.88, Н 11.17, М. м. 488. 70. Вычислено, %: С 77.90, Н 11.19, О 10.7 Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (Iотн, %): 489.74 [M+H]. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.81 (с, C25-3H), 0.90 (с, C27-3H), 0.93 (с, C26-3H),

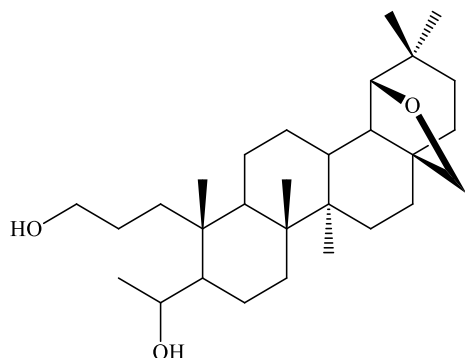
0.96 (с, C30-3H), 1.12 (с, C29-3H), 1.11-1.13 (м, C12-H), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.25-1.28 (м, C6 -1H), 1.31-1.34 (м, C11-H) 1.31-1.36 (м, C1-H^a), 1.35-1.39 (м, C7-2H), 1.37-1.40 (м, C11-H), 1.38-1.41 (м, C9-H), 1.44-1.46 (м, C6-1H), 1.47-1.50 (м, C16-H), 1.47-1.53 (м, C22-H), 1.48-1.54 (м, C21-1H), 1.48-1.55 (м, C15-1H), 1.49-1.55 (м, C13-H), 1.74-1.77 (м, C1-H^b), 1.74-1.78 (м, C12-H), 1.87-1.89 (м, C5-H), 1.91 (с, C24-H), 1.96-1.99 (м, C16-H), 2.06 (д.д., C18-H J=1.81 Гц), 2.14-2.16 (м, C21-1H), 2.15 - 2.20 (м, C2-H), 2.02-2.06 (м, C22-H), 3.57-3.80 (м, C28-H), 3.78-4.82 (уш.с., C19-H), 5.10-5.20 (м, C4-H), 7.95 (с, C24-H), 10.4 (уш с, C3 COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.68 (CH₃-26), 15.98 (CH₃-27), 16.62 (CH-29), 18.47 (CH₃-23), 19.43 (CH₃-30), 19.83 (CH₃-25), 21.43 (CH₂-11), 24.54 (CH₂-12), 29.48 (CH₂-21), 29.68 (CH₂-15), 30.92 (CH₂-16), 32.71 (CH₂-7), 34.38 (CH₂-1), 35.72 (CH-22), 39.51 (C-8), 40.36 (CH-17), 42.68 (C-10), 42.69 (CH₂-6), 48.58 (CH-18), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 49.44 (CH-9), 51.02 (CH-5), 70.73 (CH-4), 71.08 (CH-20), 71.23 (C-28), 87.71 (CH-19), 160.13 (CH-24), 178.89 (C-3).

19β,28-эпокси-4-оксо-3,4-секо-23-нор-18α-олеанан-3-овая кислота (79).



Через раствор 2.00 г (4.38 ммоль) секо-кислоты (77) в 150 мл абс. EtOH при –70°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 5 ммоль O₃. Реакционную смесь продували аргоном. Прибавляли (0°C) 4 мл (57 ммоль) ледяной AcOH, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (24 ч, контроль – йод-крахмальная проба), упаривали. Остаток (2.00 г) хроматографировали (SiO₂, CHCl₃), получили 1.84 г (92 %), Т.пл. 222–223°C (222–223°C [171]), R_f C₃₃H₅₂O₅. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C идентичны описанным ранее [171].

19β,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-23-нор-18α-олеанан (70).



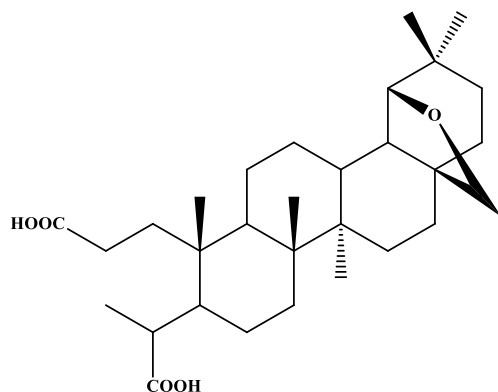
К раствору 1.00 г (2.1 ммоль) формил кислоты (**78**) или 1.0 г (2.1 ммоль) кето кислоты (**79**) в 30 мл сухого ТГФ под аргоном добавляли 0.23 г (6.0 ммоль) LiAlH_4 , кипятили при перемешивании 3 часа. По завершении реакции (контроль ТСХ) реакционную массу разбавляли 60 мл 5 % HCl , экстрагировали хлороформом 3x50 мл, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ: МТБЭ, 2:1), получи 0.85 г (88 % из **78**) и 0.74 г (78 % из **79**) диола (**70**).

$R_f = 0.55$ (ПЭ: EtOAc , 1:3). ИК-спектр cm^{-1} : 1050 ($\text{CH}_2(\text{OH})$), 1110 ($\text{CH}(\text{OH})$), 1480, 3500-3600 (водородные связи). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -111.8$ (с 0.1, CHCl_3). т.пл. 191-203°C, (EtOH). Найдено, С 77.88, Н 11.17, М. м. 446.68. Вычислено, %: С 77.90, Н 11.19, О 10.7 Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (Iотн, %): 446.74 [M+H].

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 (с, C25-3H), 0.90 (с, C27-3H), 0.96 (с, C30-3H), 0.93 (с, C26-3H), 1.12 (с, C29-3H), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.11-1.13 (м, C12-Н), 1.25-1.28 (м, C6-1H), 1.31-1.34 (м, C11-Н), 1.31-1.36 (м, C1-Ha), 1.35-1.39 (м, C7-2H), 1.37-1.40 (м, C11-Н), 1.38-1.41 (м, C9-Н), 1.44-1.46 (м, C6-1H), 1.47-1.50 (м, C13-Н), 1.49-1.55 (м, C16-Н), 1.47-1.50 (м, C22-Н), 1.48-1.51 (м, C21-1H), 1.48-1.54 (м, C15-1H), 1.41 [1.47] (д, C23-3H, $J=8.2$), 1.74-1.77 (м, C1-Нб), 1.74-1.78 (м, C12-Н), 1.87-1.89 (м, C5-Н), 1.96-1.99 (м, C17-Н), 2.02-2.06 (м, C22-Н), 2.06 (д.д., C18-Н $J=1.81$ Гц), 2.14-2.16 (м, C21-1H), 2.15 - 2.20 (м, C2-Н), 2.79-2.82 (с, C3-1OH), 2.79-2.92 (у.с., C4-OH), 3.70-3.74 (т, C3-2H, $J=6,13$ Гц) у.с.3.57-3.80 (м, C28-Н), 3.78-4.82 (уш.с., C19-Н), 3.82-3.88 (м, C4-Н), 5.16-5.21 (м, C20-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.40 (CH_2 -2), 14.68 (CH_3 -26), 15.98 (CH_3 -27), 18.45 (CH_3 -29), 19.43 (CH_3 -30), 21.43 (CH_2 -11), 19.83 (CH_3 -25),

21.47(21.84) (CH₃-23), 24.54 (CH₂-12), 29.48 (CH₂-21), 29.68 (CH₂-15), 30.92 (CH₂-16), 32.71 (CH₂-7), 34.38 (CH₂-1), 35.72 (CH-22), 39.51 (C-8), 40.36 (CH-17), 42.68 (C-10), 42.69 (CH₂-6), 48.58 (CH-18), 49.44 (CH-9), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 51.02 (CH-5), 63.84 (C-3), 71.18 (CH-20), 71.23 (C-28), 73.13 (73.82) (CH-4), 87.75 (CH-19).

19 β ,28-эпокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан-3,4-диовая кислота (72).



метод а. К 15 мл ацетона при 0 °С добавляем 1.00 г (2,20 ммоль) секокислоты (77), далее по каплям при перемешивании прикапываем 15 мл реагент Джонса так, чтобы температура не превышала 5 °С. Через 10 часов реакцию смесь выливаем в воду выпадает светло желтый осадок, осадок фильтруем. Остаток хроматографировали (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 2:1). Получили 0.39 мг (72).

метод б. К охлажденной до 10°С раствору 30 мл HCOOH (30.6 г, 6665.21 ммоль) (85%), 15 мл H₂O₂ (3.1г, 91.17 ммоль) (33%) и 30 мл (54 г, 55.10 ммоль) H₂SO₄ (к) добавляем 0.50 г (1,10 ммоль) секокислоты (77) в 40 мл изопропанола и 5 мл хлористого метилена. Перемешиваем при комнатной температуре 12 ч, затем реакцию массу нейтрализовывали 75 мл 5% NaHCO₃. Экстрагировали хлороформом 3x40 мл, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO₂, ПЭ: МТБЭ, 2:1→1:2), получи 0.75 г (75%) дикислоты (72).

R_f 0.65(ПЭ–МТБЭ,1:3), ИК-спектр см⁻¹, 1638, 1722(COOH), 1727(COOH), 2226, 3000. [α]_D²⁰ 188.8° (с 0.1, CHCl₃). т.пл. 242-244°С, (EtOH). Найдено, С 73.69, Н 9.84, М. м. 488.68. Вычислено, %: С 73.68, Н 9.84, О 16.48.

Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 489.74 [M+H]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 (с, C25-3H), 0.90 (с, C27-3H), 0.93 (с, C26-3H), 0.96 (C30-3H), 1.11-1.13 (м, C12-H), 1.12 (с, C29-3H), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.25-1.28 (м, C6-1H) 1.44-1.46 (м, C6-1H), 1.31-1.34 (м, C11-H), 1.31-1.36 (м, C1-H_a), 1.35-1.39 (м, C7-2H), 1.37-1.40 (м, C11-H), 1.38-1.41 (м, C9-H), 1.47-1.50 (м, C16-H), 1.47-1.50 (м, C22-H), 1.48-1.51 (м, C21-1H), 1.48-1.54 (м, C15-1H), 1.49-1.55 (м, C13-H), 1.74-1.77 (м, C1-H_b), 1.74-1.78 (м, C12-H), 1.87-1.89 (м, C5-H), 1.91 (с, C23-H), 1.96-1.99 (м, C16-H), 2.02-2.06 (м, C22-H), 2.06 (д.д., C18-H, $J=1.81$ Гц), 2.14-2.16 (м, C21-1H), 2.45 - 2.49 (т, C2-H $J=7.30$ Гц), 3.57-3.80 (м, C28-H), 3.78-4.82 (уш.с., C19-H), 3.82-5.88 (м, C4-H), 5.16-5.21 (м, C20-H), 9.5 (уш с., 2H, C3-COOH, C24-COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.40 (CH₂-2), 14.68 (CH₃-26), 15.98 (CH₃-27), 16.62 (CH-29), 18.47 (CH₃-23), 19.43 (CH₃-30), 19.83 (CH₃-25), 21.43 (CH₂-11), 24.54 (CH₂-12), 29.48 (CH₂-21), 29.68 (CH₂-15), 30.92 (CH₂-16), 32.71 (CH₂-7), 34.38 (CH₂-1), 35.72 (CH-22), 39.51 (C-8), 40.36 (CH-17), 42.68 (C-10), 42.69 (CH₂-6), 48.58 (CH-18), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 49.44 (CH-9), 51.02 (CH-5), 70.73 (CH-4), 71.08 (CH-20), 71.23 (C-28), 87.71 (CH-19), 160.13 (CH-24), 178.89 (C-3).

Взаимодействие 19 β ,28-эпокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан-3,4-диовой кислоты (72) с 1,10-дибромдеканом

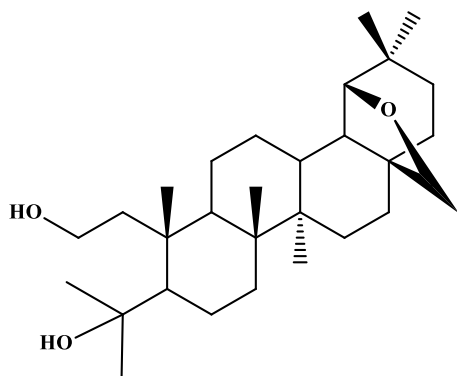
К перемешиваемой в токе Ar суспензии 0.50 г (1.02 ммоль) 3,24-секодикислоты (72) и 0.28 г (2.04 ммоль) прокаленного K_2CO_3 в 30 мл сухого ДМФА при комнатной температуре добавляли 0.612 г (2.04 ммоль) 1,10-дибромдекана, реакцию нагревали до 50 °С и выдерживали 1 неделю. Затем реакцию выливали в 100 мл холодной воды и экстрагировали CHCl_3 (3x60 мл), объединенный экстракт промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1). Получили 0.54 г (75%) линейного продукта (80).

R_f 0.65 (ПЭ-МТБЭ, 1:1). $\text{C}_{40}\text{H}_{67}\text{O}_5\text{Br}$. Найдено % С 67.79; Н 9.50. Вычислено, %: С 67.83; Н 9.46. M 707.71. Т.пл. 153-155 °С, $[\alpha]_D^{20} +241.7^\circ$ (с 1, CHCl_3). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %), найдено: Scan (+): 708.7 (48)

$[M+H]^+$, 726.7 (100) $[M+H_2O]^+$.

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.75 (с, 3H, H-25), 0.90 (с, 3H, H-29), 0.97 (с, 3H, H-26), 0.98 (с, 3H, H-30), 1.03 (с, 3H, H-27), 1.06 (с, 3H, H-24), 1.12-2.51 м (16 H 2'÷9'), 1.20-1.90 (м, 24H, H-1, H-2, H-5÷H-7, H-9, H-11÷H-13, H-15, H-16, H-18, H-21, H-22), 3.44 и 3.76 (оба д, по 1H, H-28, $J = 7.8$), 3.46-3.48 т ($2H10'J = 4.2$), 3.56 (с, 1H, H-19), 4.06-4.10 т ($2H4'J = 6.2$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.56 (CH3-27), 15.75 (CH3-26), 15.93 (CH3-25), 19.58 (CH-26), 20.98 (CH3-24), 21.38 (CH2-11), 24.55 (CH3-30), 25.46 (CH2-12), 25.72 (CH-23'), 28.64 (CH-22'), 28.81 (CH2-29), 30.47 (CH2-15), 30.54 (CH2-16), 32.06 (CH2-21), 33.56 (CH-27), 34.08 (CH-22), 36.25 (C-17), 36.84 (C-10), 36.99 (CH2-22), 38.28 (CH-13), 38.98 (C-20), 39.55 (CH-21), 40.58 (C-8), 42.40 (C-14), 47.29 (C-4), 48.58 (CH-18), 49.23 (CH-19), 49.83 (CH-9), 55.86 (CH-5), 63.74 (CH2-1'), 71.20 (C-28), 87.81 (C-3, 174.12), 64.61 (CH-9'), 179.2 (CH-24').

19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси--3,4-секо-18 α -олеанан (71).

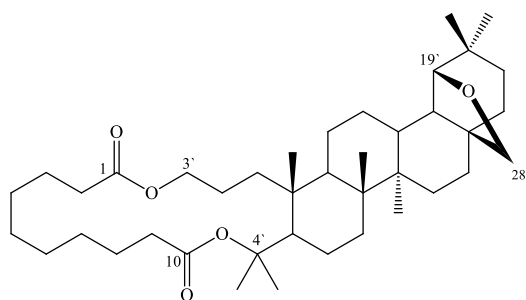


0.50 г (1.1 ммоль) лактона (**76**), доступного по [171], растворяли в 20 мл абс ТГФ добавляем 79.2 мг (3 ммоль) $LiAlH_4$ перемешиваем 3 часа, контроль ТСХ. Далее прикапывали при охлаждении 25мл 5% HCl. Экстрагировывали $CHCl_3$ 3x50 мл., сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , МТБЭ). Получили 0.41 г (80 %) диола (**70**). R_f 0.60 (ПЭ: EtOAc, 1:4), т.пл. 193-195°C, (МТБЭ), $[\alpha]^{20}_D -21.4^\circ$ (с 0.1, $CHCl_3$), т.пл. 227-229 °C. Найдено, %: C 78.13, H 11.31. $C_{30}H_{52}O_3$. М.м. 460.65. Вычислено, %: C 78.15, H 11.30, O 10.75. ИК-спектр см-1: 1380, 1480, 1640, 2225, 2245, 3000. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (Ютн, %): 461.55 $[M+H]^+$ (100).

Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.74 (с, 3H, H-25), 1.14-1.16 (м, 2H, H-5), 0.86 (с,

3H, H-30), 0.87 (с, 3H, H-26), 0.94 (с, 3H, H-29), 1.16 (с, 3H, H-27), 1.25 (с, 3H, H-23, H-24), 0.98-2.08 м (24H, H-1, H-2, H-5÷H-7, H-9, H-11÷H-13, H-15, H-16, H-18, H-21, H-22), 3.38 (д, 1H, H^a-28, J = 7.5), 3.51 (с, 1H, H-19), 3.62 (т, 2H, H-3, J = 11.5, J = 5.2), 3.72 (д, 1H, H^b-28, J = 7.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.40 (к, C-27), 15.87 (к, C-26), 20.73 (к, C-6), 21.07 (к, C-25), 20.73 (т, C-11), 21.07 (к, C-30), 22.68 (т, C-12), 26.45 (C-22), 24.53 (к, C-23, C-24), 25.99 (C-15), 26.49 (т, C-2), 28.81 (к, C-29), 32.69 (т, C-21), 33.92 (т, C-7), 35.57 (C-1), 36.70 (д, C-13), 36.74 (т, C-16), 37.04 (т, C-17), 39.20 (с, C-10), 40.21 (C-20), 41.43 (с, C-8), 41.66 (с, C-14), 42.40 (д, C-18), 46.71 (д, C-18), 51.00 (д, C-5), 62.82 (д, C-3), 71.23 (т, C-28), 76.39 (с, C-4), 87.83 (д, C-19).

19^β,28^α-эпокси-3[′],4[′]-секо-18^α-олеанан-3[′],4[′]-диовый эфир себаценовой кислоты (82).



В 140 мл сухого CH₂Cl₂ растворили 66 мг (0,32 ммоль) себаценовой кислоты, 65 мг (0,32 ммоль) ДЦК и 7,8 мг (0,064 ммоль ДМАП) затем в полученную смесь добавили 147 мг (0,32 ммоль) диола (70). Реакционную смесь вращали при комнатной температуре в течении 1 недели. После завершения реакции смесь выливали в 50 мл воды, экстрагировали хлороформом 3x50 мл, сушили Na₂SO₄, упаривали. Остаток хроматографировали (SiO₂, ПЭ-МТБЭ, 7:1 → 1:1, МТБЭ-ЕтОН, 1:1). Получили 134.58 мг смеси продуктов (82) и (83), соотношение рассчитывали по спектрам ЯМР ¹H образовался макроциклический продукт (82) с примесью линейного конъюгата (83), при попытке очистить на силикагеле происходил разрыв при 4-ом атоме углерода и последующая дегидратация с образованием непредельного вещества (84).

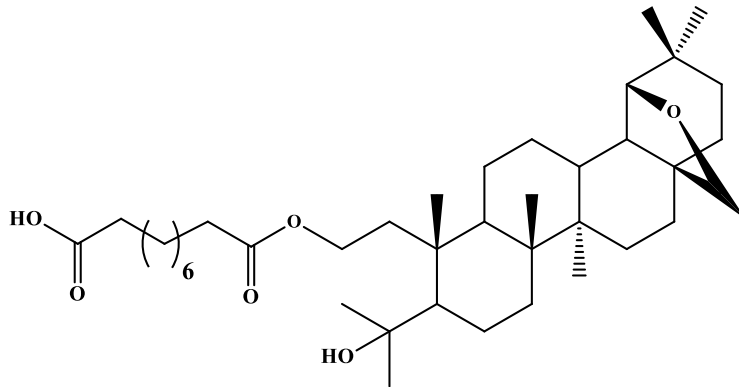
Параметры спектров ЯМР ¹H и ¹³C приведены из смеси с ациклическим

83.

R_f 0.61 (МТБЭ:EtOH, 1:2). ИК-спектр см-1: 1738 (C(O)O), 1768 (C(O)O), 2226, 3000. $[\alpha]_D^{20}$ -145.1 (с 0.1, CHCl₃). т.пл. 203-207 °С. Найдено, С 77.88, Н 11.17, М. м. 626.72. Вычислено, %: С 77.90, Н 11.19, О 10.7. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I отн, %): 627.72. [M+H].

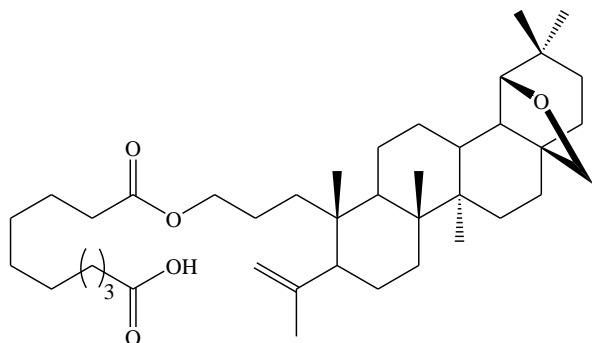
Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.80 (с, C25-3H), 0.91 (с, C27-3H), 0.93 (с, C26-3H), 0.95 (C30-3H). 1.11-1.13 (м, C12-Н), 1.12 с (C29-3H), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.25-1.28 (м, C6-1H) 1.44-1.46 (м, C6-1H), 1.31-1.34 (м, C11-Н), 1.31-1.36 м (C1-На), 1.35-1.39 (м, C7-2H), 1.35-1.64 (м, C3'-C8' -2H), 1.37-1.40 (м C11-Н), 1.30 (с, 3H, H-23, H-24), 1.38-1.41 (м, C9-Н), 1.47-1.50 (м, C16-Н), 1.47-1.50 (м, C22-Н), 1.48-1.51 (м, C21-1H), 1.48-1.54 (м, C15-1H), 1.49-1.55 (м, C13-Н), 1.73-1.76 м (C1-Нб), 1.74-1.78 (м, C12-Н), 1.87-1.89 (м, C5-Н), 1.96-1.99 м (C16-Н), 2.02-2.06 м (C22-Н), 2.06 (д.д., C18-Н J=1.81 Гц), 2.14-2.16 м (C21-1H), 2.15 - 2.20 (м, C2-Н), 2.58-2.64 (м, 2H, H-9'), 2.60-2.82 (м, C2'- 2H), 3.57-3.80 м (C28-Н), 3.78-4.82 уш.с. (C19-Н), 4.55-4.71 (м, C3-2H), 5.16-5.21 м (C20-Н). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.40 (к, C-27), 15.87 (к, C-26), 20.73 (к, C-6), 21.07 (к, C-25), 20.73 (т, C-11), 21.07 (к, C-30), 22.68 (т, C-12), 26.45 (C-22), 24.51(к, C-23, C-24), 25.99(C-15), 26.49 (т, C-2), 27.88-28.05(CH2-3'-8')28.81 (к, C-29), 32.69 (т, C-21), 33.92 (т, C-7), 35.05 (CH2-9'), 35.31 (CH2-2'),35.57 (C-1), 36.70 (д, C-13), 36.74 (т, C-16), 37.04 (т, C-17), 39.20 (с, C-10),), 40.21 (C-20), 41.43 (с, C-8), 41.66 (с, C-14), 42.40 (д, C-18), 46.71 (д, C-18), 51.00 (д, C-5), 63.42 (д, C-3), 71.23 (т, C-28), 87.83 (д, C-19), 90.08 (с, C-4), 173.27 (C-1'), 174.42 (C-10')

Геми [19 β ,28 δ -эпокси-4 α -гидрокси-3 α ,4 α -секо-18 α -олеанан-3 α -овый] эфир себаценовой кислоты (83).



R_f 0.52 (МТБЭ:EtOH, 1:2), т.пл. 157-159 $^{\circ}$ C, (МТБЭ). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.74 (с, 3H, H-25), 1.14-1.16 (м, 2H, H-5), 0.86 (с, 3H, H-30), 0.87 (с, 3H, H-26), 0.94 (с, 3H, H-29), 1.16 (с, 3H, H-27), 1.25 (с, 3H, H-23, H-24), 0.98-2.08 м (24H, H-1, H-2, H-5 \div H-7, H-9, H-11 \div H-13, H-15, H-16, H-18, H-21, H-22), 3.38 (д, 1H, H_A-28, J = 7.5), 3.51 (с, 1H, H-19), 3.98 (т, 2H, H-3, J = 11.5, J = 5.3), 3.72 (д, 1H, H_B-28, J = 7.5), 2.23-2.46 (м, 2H, H-2'), 2.23-2.46 (м, 2H, H-9'), 1.10-1.32 (м, 12H, H-3' \div H-8'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.40 (к, C-27), 15.87 (к, C-26), 20.73 (к, C-6), 21.07 (к, C-25), 20.73 (т, C-11), 21.07 (к, C-30), 22.68 (т, C-12), 26.45 (C-22), 24.53 (к, C-23, C-24), 25.99 (C-15), 26.49 (т, C-2), 27.88-28.05 (CH₂-3'-8'), 28.81 (к, C-29), 32.69 (т, C-21), 33.92 (т, C-7), 35.25 (CH₂-9'), 35.31 (CH₂-2'), 35.57 (C-1), 36.70 (д, C-13), 36.74 (т, C-16), 37.04 (т, C-17), 39.20 (с, C-10), 40.21 (C-20), 41.43 (с, C-8), 41.66 (с, C-14), 42.40 (д, C-18), 46.71 (д, C-18), 51.00 (д, C-5), 63.42 (д, C-3), 71.23 (т, C-28), 76.37 (с, C-4), 87.83 (д, C-19), 173.25 (C-1') 179.88 (C-10').

Геми [19 β ,28 γ -эпокси-3 γ ,4 γ -секо-18 α -олеан-4 γ (23 γ)-ен-3 γ -овый] эфир себациновой кислоты (84).



R_f 0.56 (МТБЭ:EtOH, 1:2) $[\alpha]_D^{20}$ -125.1 °С (с 0.1, CHCl₃). т.пл. 198-200 °С, (МТБЭ). Найдено, С 76.21, Н 10.17, М. м. 598.46. Вычислено, %: С 76.23, Н 10.19. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I отн, %): 599.46. [M+H].

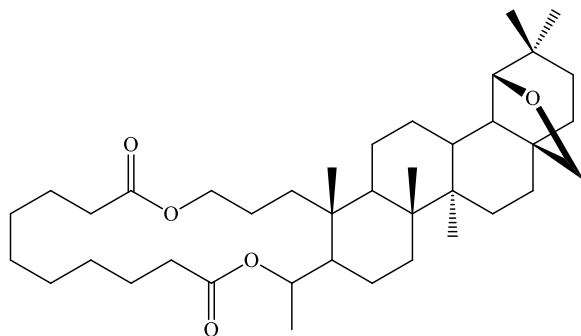
Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.80 (с, C25-3H), 0.91 (с, C27-3H), 0.93 (с, C26-3H), 0.95 (с, C30-3H). 1.11-1.13 (м, C12-H), 1.12 (с, C29-3H), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.26-1.28 (м, C6-1H) 1.44-1.46 (м, C6-1H), 1.31-1.34 (м, C11-H), 1.31-1.36 (м, C1-H_a), 1.35-1.39 (м, C7-2H), 1.35-1.64 (м, C3'-C8' -2H), 1.37-1.40 (м, C11-H), 1.38-1.41 (м, C9-H), 1.47-1.50 (м, C16-H), 1.47-1.50 (м, C22-H), 1.48-1.51 (м, C21-1H), 1.48-1.54 (м, C15-1H), 1.49-1.55 (м, C13-H), 1.74 (с, C-24, 3H), 1.73-1.76 (м, C1-H_б), 1.74-1.78 (м, C12-H), 1.87-1.89 (м, C5-H), 1.96-1.99 (м, C16-H), 2.02-2.06 (м, C22-H), 2.06 (д.д., C18-H $J=1.81$ Гц), 2.14-2.16 (м, C21-1H), 2.15 - 2.20 (м, C2-H), 2.30-2.46 (м, C9'-2H), 2.60-2.82 (м, C2'- 2H), 3.57-3.80 (м, C28-H), 3.78-4.82 (уш.с., C19-H), 4.55-4.71 (м, C3-2H), 4.84 (д, 1H, H^a-23, $J = 6.1$) 4.86, (1H, H^б-23, $J = 6.1$), 5.16-5.21 (м, C20-H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.40 (к, C-27), 15.87 (к, C-26), 20.73 (к, C-6), 21.07 (к, C-25), 20.73 (т, C-11), 21.07 (к, C-30), 22.68 (т, C-12), 26.45 (C-22), 24.67 (к, C-24), 25.99 (C-15), 26.49 (т, C-2), 27.88-28.05 (CH₂-3'-8') 28.81 (к, C-29), 32.69 (т, C-21), 33.92 (т, C-7), 35.25 (CH₂-9'), 35.31 (CH₂-2'), 35.57 (C-1), 36.70 (д, C-13), 36.74 (т, C-16), 37.04 (т, C-17), 39.20 (с, C-10), 40.21 (C-20), 41.43 (с, C-8), 41.66 (с, C-14), 42.40 (д, C-18), 46.71 (д, C-18), 51.00 (д, C-5), 63.42 (д, C-3), 71.23 (т, C-28), 87.83 (д, C-19), 148.06 (с, C-4), 173.25 (C-1') 179.88 (C-10'), 112.88 (к, C-23).

[1+1]-Конденсация, 28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанана (69) с себациновой кислотой

В 140 мл сухого CH_2Cl_2 растворили 66 мг (0.32 ммоль) себациновой кислоты, 65 мг (0.32 ммоль) ДЦК и 7,8 мг (0.064 ммоль ДМАП) затем в полученную смесь добавили 142 мг (0.32 ммоль) диола (70).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 1 недели. Затем смесь выливали в 50 мл воды, экстрагировали хлороформом 3x50 мл, сушили Na_2SO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 7:1). Получили 87 мг (51 %) макроцикла (85) и 70 мг (41 %) линейного (86).

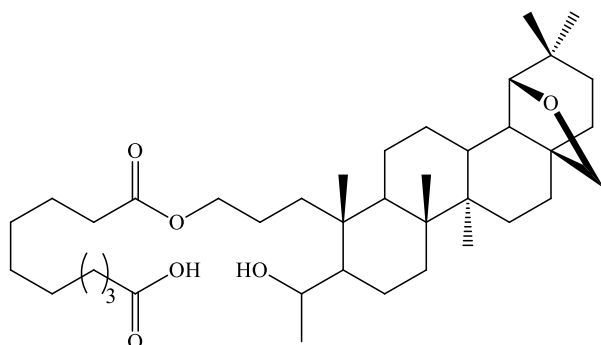
19 β ,28 ϵ -эпокси-3 \prime ,4 \prime -секо-23 \prime -нор-18 α -олеанан-3 \prime ,4 \prime -диовый эфир себациновой кислоты (85)



R_f 0.64 (МТБЭ:EtOH, 1:2). ИК-спектр см-1: 1738 (C(O)O), 1768 (C(O)O), 2226, 3000. $[\alpha]^{20}_D$ -145.1 (с 0.1, CHCl_3). т.пл. 203-207 $^\circ\text{C}$, (EtOAc). Найдено, С 77.88, Н 11.17, М. м. 612.72. Вычислено, %: С 77.90, Н 11.19, О 10.7. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I отн, %): 613.72. [M+H]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 с (C25-3H), 0.90 с (C27-3H), 0.93 с (C26-3H), 0.96 (C30-3H). 2.60-2.82 (м, C2'-2H), 1.11-1.13 (м, C12-H), 1.12 (с, C29-3H), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.25-1.28 (м, C6-1H) 1.44-1.46 (м, C6 -1H), 1.31-1.34 (м, C11-H), 1.31-1.36 (м, C1-Ha), 1.35-1.39 (м, C7-2H), 1.35-1.64 (м, C3'-C8' 2H), 1.37-1.40 (м, C11-H), 1.38-1.41 (м, C9-H), 1.47-1.50 (м, C16-H), 1.47-1.50 (м, C22-H), 1.48-1.51 (м, C21-1H), 1.48-1.54 (м, C15-1H), 1.49-1.55 (м, C13-H), 1.74-1.77 (м, C1-Hб), 1.74-1.78 (м, C12-H), 1.81 [1.96] (д, C23 -H), 1.87-1.89 (м, C5-H), 1.96-1.99 (м, C16-H), 2.02-2.06 (м, C22-H), 2.06 (д.д., C18-H J=1.81 Гц), 2.14-2.16 (м, C21-1H), 2.15 -

2.20 (м, C2-Н), 2.60-2.82 (м, C9'-2Н), 3.57-3.80 (м, C28-Н), 3.78-4.82 (уш.с., C19-Н), 4.55-4.71 (м, C3-2Н), 5.16-5.21 (м, C20-Н), 5.41-5.68 (м, C4-Н). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.40 (CH₂-2), 14.68 (CH₃-26), 15.98 (CH₃-27), 18.47 [18.96] (CH₃-23), 19.83 (CH₃-25), 20.43(20.98) (CH₃-30). 172.22 (C-1'), 21.43 (CH₂-11), 24.54 (CH₂-12), 29.48 (CH₂-21), 29.68 (CH₂-15), 30.92 (CH₂-16), 32.71 (CH₂-7), 34.38 (CH₂-1), 35.23 (CH₂-2') 27.89-28.01 (CH₂-3'-8'), 35.23 (CH₂-9'), 35.72 (CH-22), 39.51 (C-8), 40.36 (CH-17), 42.68 (C-10), 42.69 (CH₂-6), 48.58 (CH-18), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 49.44 (CH-9), 51.02 (CH-5), 64.32 (C-3), 71.18 (71.82) (CH-4), 71.18 (CH-20), 71.23 (C-28), 87.75 (CH-19), 160.45 (CH-29), 173.56 (174.02) (C-10')

Геми [19 β ,28'-эпокси-4'-гидрокси-3',4'-секо-23'-нор-18 α -олеанан-3'-овый] эфир себаценовой кислоты (86)



R_f 0.59 (МТБЭ:EtOH, 1:2). ИК-спектр cm^{-1} : 1738 (C(O)O), 1768 (C(O)O), 2226, 3000. $[\alpha]_D^{20}$ -132.7 (с 0.1, CHCl_3). т.пл. 206-208 °С, (МТБЭ). Найдено, С 74.12, Н 10.44, М. м. 630.92. Вычислено, %: С 74.17, Н 10.46, О 15.21. Масс-спектр (ХИАД, 200 эВ), m/z (I отн, %): 613.72. [M+H]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.81 (с, C25-3H), 0.90 (с, C27-3H) 0.93 (с, C26-3H), 0.96 (с, C30-3H). 1.12 (с, C29-3H), 1.11-1.13 (м, C12-Н), 1.18-1.23 (м, C15-1H), 1.25-1.28 (м, C6-1H) 1.44-1.46 (м, C6-1H), 1.31-1.34 (м, C11-Н), 1.31-1.36 (м, C1-Ha), 1.35-1.39 м (C7-2H), 1.37-1.40 (м, C11-Н), 1.38-1.41 (м, C9-1H), 1.47-1.50 м (C16-1H), 1.47-1.50 м (C22-1H), 1.48-1.51 (м, C21-1H), 1.48-1.54 (м, C15-1H), 1.49-1.55 м (C13-Н), 1.74-1.77м (C1-Нб), 1.74-1.78 м (C12-Н), 1.82 [1.94] (д, C23-3H, J=8.4), 1.87-1.89 м (C5-1H), 1.96-1.99 (м, C16-Н), 2.02-2.06 (м, C22-1H), 2.06 (д.д., C18-Н J=1.81 Гц), 2.14-2.16 (м, C21-1H), 2.15 - 2.20 (м, C2-Н), 2.60-2.82 (м, C9'-2H),

3.57-3.80 (м, C28-H), 3.78-4.82 (уш.с., C19-1H), 4.55-4.71 (м, C3-2H), 5.16-5.21 (м, C20-1H), 5.41-5.68 (м, C4-1H), 1.35-1.64 (м, C3'-C8' -2H), 2.60-2.82 (м, C2'-2H), 7.20-7.71 (уш.с., C10'-1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.40 (CH₂-2), 14.68 (CH₃-26), 15.98 (CH₃-27), 19.43 (CH₃-30). 172.22 (C-1'), 19.83 (CH₃-25), 20.47(20.88) (CH₃-23), 21.43 (CH₂-11), 24.54 (CH₂-12), 29.48 (CH₂-21), 29.68 (CH₂-15), 30.92 (CH₂-16), 32.71 (CH₂-7), 34.38 (CH₂-1), 35.23 (CH₂-2') 27.89-28.01 (CH₂-3'-8'), 35.23 (CH₂-9'), 35.72 (CH-22), 39.51 (C-8), 40.36 (CH-17), 42.68 (C-10), 42.69 (CH₂-6), 48.58 (CH-18), 48.98 (CH-13), 49.24 (C-14), 49.44 (CH-9), 51.02 (CH-5), 64.66 (C-3), 71.18 (CH-20), 71.23 (C-28), 71.87 (CH-4), 87.75 (CH-19), 160.45 (CH-29), 179.43 (C-10').

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы получены следующие наиболее важные результаты: выполнено систематическое исследование подходов к синтезу ациклических и макроциклических конъюгатов производных бетулина с природными дикарбоновыми кислотами и соответствующими α,ω -диолами. Модифицирован метод синтеза $19\beta,28$ -эпокси- $3,4$ -секо- 18α -олеанан- $4(23)$ -ен- 3 -овой кислоты, впервые из аллобетулона синтезированы $3,4$ -секо-производные ($3,4$ -диол и его 23 -нор-аналог, $3,4$ -дикислота), из $3,4$ -секо-диолов впервые получены два тритерпеновых макродилактона по кольцу А. Предложен хемоселективный метод синтеза 3 -оксо- 28 -гидрокси- $20(29)$ -ена с использованием реагента Кори и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$. Разработан модифицированный экологически чистый метод получения бетулоновой и бетулиновой кислот с применением реагента Сверна, NaClO_2 в фосфатном буфере в присутствии H_2O_2 и ДИБАГ. Показано, что под действием TiCl_4 в хлороформе селективно образуется $19\beta,28$ -эпокси- 5β -метил-А-нео- 25 -нор- 18α -олеан- $9(10)$ -ен, а использование безводного FeCl_3 позволяет получить аллобетулин с более чем 80 %-ным выходом. Найдены условия преимущественного образования 29 -нор- 20 -О-формильных производных бетулина при применении большого избытка (более 100 экв) надмуравьиной кислоты в CH_2Cl_2 . Показано, что введение формильного фрагмента в 29 -положение производных бетулина ингибирует окисление циклогексанонового фрагмента по кольцу А в оксепаноновый. Разработанные методики химических превращений тритерпеноида бетулина и его производных могут найти применение в синтетической органической химии.

ВЫВОДЫ

1. Выполнено систематическое исследование подходов к синтезу ациклических и макроциклических конъюгатов из производных бетулина с природными дикарбоновыми кислотами и соответствующими α,ω -диолами.
2. Модифицирован метод синтеза 19 β ,28-эпокси-3,4-секо-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты, впервые синтезированы 3,4-секопроизводные из аллобетулина (19 β , 28-эпокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан-3,4-диовая кислота, 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-18 α -олеанан, 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан), из 3,4-секодиолов впервые получены два тритерпеновых макродилактона по кольцу А.
3. Осуществлен хемоселективный метод синтеза 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с использованием реагента Кори и трисацетоксиборгидрида натрия.
4. Разработан экологически чистый модифицированный метод получения бетулоновой и бетулиновой кислот используя реагент Сверна, хлорит натрия в фосфатном буфере в присутствии перекиси водорода и диизобутилалюминийгидрида.
5. Установлено, что под действием $TiCl_4$ в хлороформе селективно образуется 19 β ,28-эпокси-5 β -метил-А-нео-25-нор-18 α -олеан-9(10)-ен, а использование безводного хлорида железа (III) позволяет получить аллобетулин из бетулина с выходом более 80 %.
6. Выявлены условия преимущественного образования 29-нор-20-О-формильных производных бетулина при использовании большого количества (более 100 экв.) окислительной системы $HCOOH/H_2O_2$ в CH_2Cl_2 . Показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-Fu	–	5-фторурацил
BDI	–	индекс полезного разрушения
MIC	–	минимальная ингибирующая концентрация
Pu	–	пиридин
Ts	–	<i>para</i> -толуолсульфонил (тозил)
мкг/мл	–	микрограмм на миллилитр
мкМ	–	микрометр
ДЦК	–	1,3-дициклогексилкарбодиимид
ДМАП	–	4-диметиламинопиридин
МТБЭ	–	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
ПЭ	–	петролейный эфир
ТГФ	–	тетрагидрофуран

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Comprehensive review on betulin as a potent anticancer agent /S.K. Król, M. Kielbus, A. Rivero-Müller, A. Stepulak. – DOI 10.1155/2015/584189 // BioMed Research International. – 2015. – V.2015. – P. 584189-584200.
2. Betulinic acid: recent advances in chemical modifications, effective delivery, and molecular mechanisms of a promising anticancer therapy / M.A. Seyed, I. Jantan, K. Vijayaraghavan, S. Nasir, A. Bukhari. – DOI 10.1111/cbdd.12682 // Chemical Biology & Drug Design. – 2016. – V.87, №4. – P.517–536.
3. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность / Г.А. Толстиков, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 1-30.
4. Highlights of pentacyclic triterpenoids in the cancer settings salvador / J.A.R. Leal, A.S. Alho, D.P.S. Gonçalves [et al.]. – DOI 10.1016/B978-0-444-63294-4.00002-4 // Studies in Natural Products Chemistry. – 2014. – V. 41. – P. 33-73.
5. Recent developments on the synthesis and applications of betulin and betulinic acid derivatives as therapeutic agents / S.C. Jonnalagadda, P. Suman, D.C. Morgan, J.N. Seay. – DOI 10.1016/B978-0-444-63930-1.00002-8 // Studies in Natural Products Chemistry. – 2017. – V.8. – P. 45-84.
6. Shi, W. Research and development in betulin and betulinic acid derived triterpenoids / W. Shi, N. Tang, W. Yan. – DOI 10.2174/1570193X1103140915112124 // Mini-Reviews in Organic Chemistry. – 2014. – V. 11. – P.343-354.
7. Bednarczyk-Cwynar, B. Recent advances in synthesis and biological activity of triterpenicacylated oximes / B. Bednarczyk-Cwynar, L. Zaprutko. – DOI 10.1007/s11101-014-9353-5 // Phytochemistry Review – 2015. – V.14, №2. – P.203-231.
8. Pentacyclic triterpenoids with nitrogen- and sulfur-containing heterocycles / M. Kvasnica, M. Urban, N. Dickinson, J. Sarek. – DOI 10.1039/C5NP00015G // Natural product reports. – 2015. – V.32. – P.1303-1330.

9. Prodrugs of triterpenoids and their derivatives / M. Zhou, R.-H. Zhang, M. Wang. – DOI 10.1016/j.ejmech.2017.03.005 // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – V.131. – P. 222-236.
10. Противовирусная активность ацильных производных бетулина, бетулиновой и дигидрохинопимаровой кислот / О.Б. Казакова, И.Е. Смирнова, Л.А. Балтина [и др.]. – DOI 10.1134/S0132342318050056 // *Биоорганическая химия*. – 2019. – Т.3, № 45. – С. 69-74.
11. Получение диацетата бетулина из бересты коры березы и изучение его антиоксидантной активности / С.А. Кузнецова, Н.Ю. Васильева, Г.С. Калачева [и др.] // *Журнал Сибирского федерального университета*. – 2008. – Т.1. – С.151-165.
12. Синтез и фармакологическая активность диникотината бетулина / О.Б. Флехтер, Л.Т. Карачурина, Л.Р. Нигматуллина [и др.]. – DOI 10.1023/A:1021297600187 // *Биоорганическая химия*. – 2002. – Т.28. – С.543-550.
13. Синтез эфиров тритерпеноидов группы лупана и их гепатопротекторная активность / О.Б. Флехтер, Л.Т. Карачурина, В.В. Поройков [и др.]. – DOI 10.1007/BF02786345 // *Биоорганическая химия*. – 2000. – Т.26. – С.215-223.
14. Малыгина, Д.С. Исследование, получение и стандартизация фосфатсодержащих производных бетулина: дис. ... канд. фармац. наук: 14.04.02 / Д.С. Малыгина. – Нижний Новгород, 2019. — 162 с.
15. Myron, L.B. Oxygen exchange as evidence for the existence of an intermediate in ester / L.B. Myron. – DOI 10.1021/ja01148a063 // *Journal of the American Chemical Society*. – 1951. – V.73, № 4. – P.1626-1629.
16. Albert, J. S. 1,3-Dicyclohexylcarbodiimide / A.D. Hamilton, A.C Hart. – DOI 10.1002/047084289X.rd146.pub2 // *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*. – 2010. – P.1-5.
17. Neises, B. Simple method for the esterification of carboxylic acids / B. Neises, W. Steglich. – DOI 10.1002/anie.197805221 // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1978. – V.17, №7. – P.522–524.

18. Betulin derived compounds useful as antiviral agents // Patent Finland № WO 2007141390A1, FI 13.12.2007 / Yli-Kauhaluoma J., Alakurtti S., Vuorela P., Tammela P., Pohjala L., Ahola T.
19. Synthetic pentacyclic triterpenoids and derivatives of betulinic acid and botulin // Patent USA № WO2007112043A2, US 4.10.2007 / Xu Z.-Q., Koohang A., Mar A.A., Majewski N.D., Eiznhamer D.A., Flavin M.T.
20. Способ получения бисформата бетулина // Патент России №2678819C1, RU 4.10.2018 Бюл. №4 / Аррус С., Бакибаев А.А., Мальков В.С.
21. Arrous, S. Synthesis of betulin diformate and allobetulin formate directly from outer birch bark / S. Arrous, I. Boudebouz, A. Bakibaev. – DOI 10.14258/jcprm.2019014682 // *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* – 2019. – №1. – P.113-117.
22. Triphenylphosphonium cations of betulinic acid derivatives: synthesis and antitumor activity / A.Y. Spivak, D.A. Nedopekina, R.R. Khalitova. – DOI 10.1007/s00044-016-1771-z // *Medicinal Chemistry Research*. – 2017. – V.26, № 3. – P.518-531.
23. Получение диацетата бетулина из бересты коры березы изучение его антиоксидантной активности / С.А. Кузнецова, Н.Ю. Васильева, Г.С. Калачева [и др.] // *Журнал Сибирского федерального университета. Химия*. – 2008. – Т. 1, №2. – С. 151-165.
24. Разработка способа получения диацетата и дипропионата бетулина / С.А. Кузнецова, Б.Н. Кузнецов, Г.П. Скворцова [и др.] // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2010. – №3. – С. 313-320.
25. Синтез дипропионата бетулина из бересты коры берёзы / С.А. Кузнецова, Г.П. Скворцова, Ю.Н. Маляр [и др.] // *Химия растительного сырья* – 2011. – Т.4. – С. 77-82.
26. Способ получения дипропионата бетулинола // Патент России № 2415148C2, RU 27.03.2011 Бюл. № 9 / Кузнецова С.А., Скурыдина Е.С., Кузнецов Б. Н., Скворцова Г. П.
27. Способ получения дипропионата бетулинола // Патент России №

2469043C1, RU 7.12.2011 Бюл. № 34 / Кузнецова С.А., Скворцова Г.П., Маляр Ю.Н., Кузнецов Б.Н.

28. Hair and skin protecting compositions based on esters or ethers of betulin // Patent USA №US20060093571, US 4.05.2006 / Glinski J.

29. Способ получения дисукцината бетулинола // Патент Россия №2638160C1, RU 12.12.2017 Бюл. № 35 / Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н.

30. Levdanskii, V.A. Synthesis of betulin dibenzoate and diphtalate / V.A. Levdanskii, A.V. Levdanskii, B. N. Kuznetsov // Chemistry of Natural Compounds. – 2017. – V.53, №8. – P.310-311.

31. Способ получения дифталата бетулинола // Патент России № 2614149C1, RU 23.03.2017 Бюл. № 9 / Левданский В. А. Левданский А. В Кузнецов Б.Н.

32. Способ получения 3-ацетата-28 фталата бетулинола // Патент России №2729621C1, RU 11.08.2020 Бюл. № 23 / Левданский В. А., Левданский А. В., Кузнецов Б. Н.

33. Способ получения дициннамата бетулина // Патент России №2665578C1, RU 31.08.2018 Бюл. № 25 / Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н.

34. Синтез диацетата и дипропионата бетулина / В.А. Левданский, А.А. Кондрасенко, А.В. Левданский, Б.Н. Кузнецов // Журнал Сибирского федерального университета. Серия: Химия. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 337-344.

35. Способ сульфатирования 3-пропионата бетулина // Патент России №2571101C1. 20.12.2015. Бюл. №33. / Левданский В.А. Васильева Н.Ю. Левданский А.В. [и др.]

36. Dehaen W. Allobetulin and its derivatives: synthesis and biological activity / W. Dehaen, A. A. Mashentseva, T. S. Seitembetov // Molecules. – 2011. – V.16. – P.2443-2466.

37. Synthesis and cytotoxic activity of betulin and betulinic acid esters with terpenic acids / B. Barycza, A. Pawlak, D. Poradowski [et al.] // Przemysl Chemiczny. – 2013. – V.92, №5. – P.806-812.

38. Esterification of betulin with ω -bromoalkanoic acids / O.V. Tsepaeva, A.V. Nemtareva, L.R. Grigor'eva [et al.]. – DOI 10.1134/s1070428015090195 // Russian

Journal of Organic Chemistry. – 2015. – V. 51, №9. – P. 1318-1323.

39. Design, synthesis, and cancer cell growth inhibitory activity of triphenylphosphonium derivatives of the triterpenoid betulin / O.V. Tsepaeva, V.A. Nemtarev, T.I. Abdullin [et al.]. – DOI 10.1021/acs.jnatprod.7b00105. // Journal of Natural Products. – 2017. – V.80, №8. – P.2232-2239.

40. Synthesis and cytotoxic activity of new betulin and betulinic acid / B. Tubek, P. Mituła, N. Niezgoda [et al.] // Natural Product Communications. – 2013 – V.8, № 4. – P.435-438.

41. Betulin-derived compounds as inhibitors of alphavirus replication / L. Pohjala, S. Alakurtti, T. Ahola [et al.]. – DOI 10.1021/np9003245 // Journal of natural products. –2009. – V.72, №11. – P.1917–1926.

42. Cytotoxicity of artesunic acid homo- and heterodimer molecules toward sensitive and multidrug-resistant CCRF-CEM Leukemia cells / C. Horwedel, S. B. Tsogoeva, S. Wei, T. Efferth. – DOI 10.1021/jm100404t / Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 53, №13. – P.4842-4848.

43. Synthesis of new betulinic acid / betulin-derived dimers and hybrids with potent antimalarial and antiviral activities / A. C. Karagöz, M. Leidenberger, F. Hahn [et al.]. – DOI.org/10.1016/j.bmc.2018.11.018 / Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2019 – V.27, №1 – P.110-115.

44. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of betulin acid ester derivatives as novel apoptosis inducers / S.J. Yang, M.C. Liu, H.M. Xiang [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejmech.2015.08.004 // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – V.102, №18. – P.249-255.

45. Caffeoyle substituted pentacyclic triterpenoid derivatives and purpose thereof // Patent China № CN103342729A, CN 26.03.2013 / Weimin Z., Haiyan Z., Hongmin W., Xican T., Jian W., Zhi R., Jinlong L., Yan F.

46. Synthesis, structure and cytotoxic activity of new acetylenic derivatives of betulin / S. Boryczka, E. Bębenek, J. Wietrzyk [et al.]. – DOI 10.3390/molecules18044526 // Molecules. – 2013. – V.18, №4. – P.4526-4543.

47. Novel betulin dicarboxylic acid ester derivatives as potent antiviral agents:

Design, synthesis, biological evaluation, structure-activity relationship and in-silico study / P. Pecak, B. Orzechowska, E. Chrobak, S. Boryczka // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – V.225. – P. 113738.

48. Конъюгаты производных хлорофилла с бетулином / М. В. Мальшакова, Д. В. Белых, И. Н. Алексеев [и др.]. – DOI 10.6060/mhc130219b // *Макрогетероциклы*. – 2013. – Т.6, №1. – С.62-66.

49. Synthesis of conjugates of lupane triterpenoids with chromane antioxidants and in vitro study of their influence on the production of nitrogen monoxide and on the arginase activity in activated macrophages / A.Yu. Spivak, R.R. Khalitova, Yu.P. Belskii [et al.] // *Russian Chemical Bulletin*. – 2010. – V. 59, №.12. – P.2219-2229.

50. New phosphate derivatives of betulin as anticancer agents: synthesis, crystal structure, and molecular docking study / E. Chrobak, M. Kadela-Tomanek, E. Bębenek [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2019. – V.87. – P.613-628.

51. Design, synthesis, and evaluation of novel 1,2,3-triazole-tethered glycolipids as vaccine adjuvants / D. Bhunia, P. M. C. Pallavi, S. R. Bonam [et al.] // *International Journal of Chemical and Life Sciences*. – 2015. – V.348. – P.689-703.

52. Design, synthesis and biological activity of 1,4-quinone moiety attached to betulin derivatives as potent DT-diaphorase substrate / M. Kadela-Tomanek, M. Jastrzębska, K. Marciniec [et al.] // *Bioorganic Chemistry*. – 2021. – V.106. – P.104478.

53. Betulin-1,4-quinone hybrids: synthesis, anticancer activity and molecular docking study with NQO1 enzyme / M. Kadela-Tomanek, E. Bębenek, E. Chrobak [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019 – V.1, №177 – P.302-315.

54. Liquid-phase fluorination of aromatic compounds by elemental fluorine/ L. Conte, G.P. Gambaretto, M. Napoli [et al.] // *Journal Fluorine Chem.* – 1995. – V. 70. – P. 175-179.

55. Electrophilic fluorination using elemental fluorine / R.D. Chambers, C.J. Skinner, J. Thomson [et al.] // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1995. – V.1. – P.17.

56. German, L. New fluorinating agents in organic synthesis / L. German, S. Zemskov. – Berlin: Springer-Verlag, 1989. – 292 p. — ISBN 3642747655.
57. Kirsh, P. Modern fluoroorganic chemistry / P. Kirsh. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2004. – 308 p. – ISBN 9783527306916.
58. Jeschke, P. The unique role of fluorine in the design of active ingredients for modern crop protection / P. Jeschke // *ChemBioChem*. – 2004. – V5, №5. – P.571-589.
59. Hagmann W. K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry / W. K. Hagmann // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2008. – V. 51, № 15. – P. 4359-4369.
60. O' Hagan, D. Fluorine in health care organofluorine containing blockbuster drugs / D. O' Hagan // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2010. – V.131, №11. – P.1071-1081.
61. Isakova, V.G. Chemistry of fluoro-substituted β -diketones and their derivatives / V.G. Isakova, T.S. Khlebnikova, F.A. Lakhvich // *Russian Chemical Reviews*. – 2010, – V. 79, № 10. – P.849-879.
62. Synthesis of fluorine-containing betulin esters / T.S. Khlebnikova, Yu.A. Piven, V.A. Nikolaevich [et al.] // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2012. – V. 47, № 6 – P.921-924.
63. The antiangiogenic and antitumor effects of Scoparasin B in non-small-cell Lung cancer / K. Lin, L. Huang, Yu Zhang [et al.] // *Journal of natural products*. – 2023. – V.86, № 2. – P.368-379.
64. Ester coupling reactions – an enduring challenge in the chemical synthesis of bioactive natural products / M. Tsakos, E.S. Schaffert, L.L. Clement [et al.] DOI org/10.1039/c4np00106k // *Natural Products Report*. – 2015. – V.32, №4. – P.605-632.
65. Mitochondria-targeted lupane triterpenoid derivatives and their selective apoptosis-inducing anticancer mechanisms / Y. Ye, T. Zhang, H. Yuan [et al.]. – DOI 10.1021/acs.jmedchem.7b00679 // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – V 60, №14. – P. 6353-6363.
66. Mitochondrion-targeted antitumor pentacyclic triterpene derivatives, and

preparation method and application thereof // Patent China № CN105924492B, CN 28.04.2016 / Pei F., Yaqing H., Hongxiang L.

67. Active betulin and its composites with polyethylene glycol in models of acute renal failure in rats / O.F. Veselova, A.A. Gaydash, E.V. Okladnikova [et al.] // Modern problems of science and education. – 2015. – № 4 – P. 413-413.

68. Design, synthesis, and biological evaluation of ligustrazine - betulin amino-acid / dipeptide derivatives as anti-tumor agents / W.B. Guo, H. Zhang, W.Q. Yan. – DOI 10.1016/j.ejmech.2019.111839 // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – V. 185. – P.111839-111897.

69. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of betulin acid ester derivatives as novel apoptosis inducers / S.J. Yang, M.C. Liu, H.M Xiang [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejmech.2015.08.004 // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – V.102 – P. 249-255.

70. Cytotoxicity of artesunic acid homo- and heterodimer molecules toward sensitive and multidrug-resistant CCRF-CEM Leukemia cells / C. Horwedel, S.B. Tsogoeva, S.I. Wei, T. Efferth. – DOI 10.1021/jm100404t // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 53. – P. 4842-4848.

71. Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (EROS) – НЕОФОРМЛЕНО

72. Esters of betulin and betulinic acid with amino acids have improved water solubility and are selectively cytotoxic toward cancer cells / M. Drag-Zalesinska, J. Kulbacka, J. Saczko [et al.]. – DOI 10.1016/j.bmcl.2009.06.046 // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2009. – V. 19 – P. 4814-4817.

73. Betulin-derived compounds as inhibitors of alphavirus replication / L. Pohjala, S. Alakurtti, T. Ahola, J Yli-Kauhaluoma [et al.] DOI org/10.1021/np9003245 // Journal of Natural Products. – 2009. – V.72. – P. 1917-1926.

74. Discovery of a novel and potent class of anti-HIV-1 maturation inhibitors with improved virology profile against gag polymorphisms / J. Tang, S. A. Jones, J. L. Jeffrey [et al.]. – DOI 10.1016/j.bmcl.2017.04.042 // – 2017. – V. 27, №12. – P. 2689-2694.

75. Betulin-derived compounds as inhibitors of alphavirus replication / L. Pohjala, S.

- Alakurtti, T. Ahola [et al.]. – DOI 10.1021/np9003245 // Journal of natural products. – 2009. – V.72, №11. – P.1917-1926.
76. Novel betulin derivatives inhibit IFN- γ and modulates COX-2 expression / S.M. C. Gonçalves, G.N. Silva, I.da R. Pitta [et al.]. – DOI 10.1080/14786419.2018.1528581 // Natural product research. – 2020. – V 34, №12. – P.1702–1711.
77. Synthesis of fluorine-containing betulin esters / T.S. Khlebnikova, Yu.A. Piven, V.A. Nikolaevich [et al.]. – DOI 10.1007/s10600-012-0105-8 // Chemistry of Natural Compounds. – 2012. – V. 47, № 6. – P.921-924.
78. Некрасов Д., Д. Обухова А. С. 3 α ,28-Ди-О,О`-ароилацетаты или 3 α , 28-ди-О,О`-ароилпируваты бетулина и способ их получения. Патент РФ 2323225. Оpubл. 27.04.2008.
79. Synthesis of betulin derivatives and the determination of their relative lipophilicities using reversed-phase thin-layer chromatography / J. Achrem-Achremowicz, E. Kępczyńska, M. Zylewski, Z. Janeczko. – DOI 10.1002/bmc.1282. // Biomedical chromatography:BMC. – 2010. – V.24, №.3. – P.261-267.
80. Conjugates of betulin derivatives with AZT as potent anti-HIV agents / J. Xiong, Y. Kashiwada, C. H. Chen [et al.]. – DOI 10.1016/j.bmc.2010.06.092 // Bioorganic & medicinal chemistry. – 2010. – V.18, №17. – P.6451-6469.
81. Method of preparation of a soluble formulation of water-insoluble pentacyclic and tetracyclic terpenoids, a soluble formulation of a pentacyclic or tetracyclic terpenoid and a pharmaceutical composition containing this soluble formulation WO2008037226A2 03.04.2008 J. Sarek, M. Hajdych, M.Svoboda
82. EQCM verification of the concept of drug immobilization and release from conducting polymer matrix / K. Krukiewicz, B. Bednarczyk-Cwynar, R. Turczyn, J.K. Zaka. – DOI 10.1016/j.electacta.2016.07.055 // Electrochimica Acta. – 2016. – V.212. – P. 694-700.
83. A 3D QSAR study of betulinic acid derivatives as anti-tumor agents using topomer CoMFA: model building studies and experimental verification / W. Ding,

- M. Sun, S. Luo [et al.]. – DOI 10.3390/molecules180910228 // *Molecules*. – 2013. – V.18. – P.10228-10241.
84. Novel betulin derivatives as antileishmanial agents with mode of action targeting type IB DNA topoisomerase / S. Chowdhury, T. Mukherjee, S. Sengupta [et al.]. – DOI 10.1124/mol.111.072785 // *Molecular pharmacology*. – 2011. – V.80, №4. – P.694-703.
85. Synthesis of phthalates of betulinic acid and betulin with cytotoxic activity / M. Kvasnica, J. Sarek, E. Klinotova [et al.]. – DOI 10.1016/j.bmc.2005.03.006 // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2005. – V.13, №10. – P.3447-3454.
86. Synthesis and pharmacological activity of betulin, betulinic acid, and allobetulin esters / O.B. Flekhter, N.I. Medvedeva, L.T. Karachurina [et al.]. – DOI 10.1007/s11094-005-0167-z // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2005. – V.39. – P.401-404.
87. Synthesis and in vitro antitumor evaluation of betulin acid ester derivatives as novel apoptosis inducers / S.J. Yang, M.C. Liu, H.M. Xiang [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejmech.2015.08.004 // *European journal of medicinal chemistry*. – 2015. – V.102. – P.249-255.
88. Betulin derived compounds useful as antiprotozoal agents // *Int. Appl* № WO2007141391A1, WO13.12.2007 / Yli-Kauhaluoma J., Alakurtti S., Minkkinen, J.
89. Betulin-constituted multiblock amphiphiles for broad-spectrum protein resistance / Y. Chen, Q. Song, J. Zhao [et al.]. – DOI 10.1021/acsami.7b16255 // *ACS applied materials & interfaces*. – 2018. – V.10, №7. – P.6593-6600.
90. Betulin-based thermoplastics and thermosets through sustainable and industrially viable approaches: new insights for the valorization of an underutilized resource / S. Curia, S. Dautle, B. Satterfield [et al.]. – DOI 10.1021/acssuschemeng.9b03471 // *ACS sustainable chemistry & engineering*. – 2019. – V.7, № 19. – P. 16371-16381.
91. Azacycle-containing derivative of betulinol, preparation method thereof, and purpose thereof // *Patent China* № 102603858B, CN 07.02.2014 / Yang W., Weimin

D., Qiuying P., Yu Tao, Xiufeng Y.

92. Synthesis and biological evaluation of some pentacyclic lupane triterpenoid esters / I.A. Pinzaru, C. Trandafirescu, Z. Szabadai [et al.] // *Revista de Chimie.* – 2014. – V.65, №7. – P.848-851.

93. Kogay, T. I. Synthesis of ester of betulin / T. I. Kogay // *Journal of Siberian Federal University. Chemistry.* – 2008. – V.1. – P.200-205.

94. Dimethylaminopyridine derivatives of lupane triterpenoids are potent disruptors of mitochondrial structure and function / J. Holy, O. Kolomitsyna, D. Krasutsky [et al.]. – DOI 10.1016/j.bmc.2010.06.075 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2010. – V.18 – P.6080-6088.

95. Synthesis and cytotoxicity of lupane-type triterpenoid glyceryl esters / D.Thibeault, C. Gauthier, J. Legault [et al.]. – DOI 10.1016/j.bmcl.2012.05.073. // *Bioorganic & medicinal chemistry letters.* – 2012. – V.22, №14. – P.4735-4739.

96. Synthesis and anticancer activity of novel betulinic acid and betulin derivatives / H.Kommerer, G. N.Kaluderović, J. Kalbitz, R. Paschke. – DOI 10.1002/ardp.201000011 // *Archiv der Pharmazie.* – 2010. – V.343, №8. – P.449-457.

97. Isolation, structural modification, and HIV Inhibition of pentacyclic lupane-type triterpenoids from *Cassine xylocarpa* and *Maytenus cuzcoina* / O. Callies, L. M. Bedoya, M. Beltrán [et al.]. – DOI 10.1021/np501025r // *Journal of natural products.* – 2015. – V.78, №5. – P.1045-1055.

98. 3 α ,28-Ди-О,О`-ароилацетаты или 3 α , 28-ди-О,О`-ароилпируваты бетулина и способ их получения. //.. Патент РФ № 2323225, RU. 27.04.2008. Некрасов Д. Д. Обухова А. С.

99. Caffeoyle substituted pentacyclic triterpene derivative and use thereof // Patent China № 2014/154131 AL, CN 25.03.2014 / Weimin Z., Haiyan Z., Hongmin W.

100. Средство, представляющее собой бисизоникотиноат бетулина, проявляющее противоязвенную, противовоспалительную и гепатопротекторную активность // Патент РФ № 2 538 212 С1, RU 10.01.2015 Бюл. № 1 / Казакова О. Б., Медведева Н. И., Лопатина Т. В., Смирнова И. Е.,

Чудов И. В., Шарипов А. Р., Исмагилова А. Ф.

101. Betulin and ursolic acid synthetic derivatives as inhibitors of Papilloma virus / O.B. Kazakova, G.V. Giniyatullina, E.Y. Yamansarov, G.A. Tolstikov. – DOI 10.1016/j.bmcl.2010.05.083 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2010. – V.20. – P.4088-4090.

102. Anti-AIDS agents 88. Anti-HIV conjugates of betulin and betulinic acid with AZT prepared via click chemistry / I. D. Bori, H.Y. Hung, K. Qian [et al.]. – DOI 10.1016/j.tetlet.2012.02.022 // *Tetrahedron Letter*. – 2012. – V. 53, № 15, – P. 1987-1989.

103. Oxidation of a wood extractive betulin to biologically active oxo-derivatives using supported gold catalyts / E. N. Kolobova, E. G. Pakrieva, S. A. C. Carabineiro, [et al.]. – DOI 10.1039/C9GC00949C // *Green Chemistry*. – 2019. – V.21, №12. – P.3370-3382.

104. Контролируемый синтез бетулонового альдегида окислением бетулина на силикагеле / И.В. Бурлова, Н.Б. Мельникова, И.Н. Клабукова, А.Н. Кислицын // *Известия вузов. Химия и Химическая технология*. – 2011. – Т. 54, № 11. – С.46–49.

105. Selective oxidation of betulin by Cr(VI) reagents / N.G. Komissarova, N.G. Belenkova, L. Spirikhin, [et al.]. – DOI 10.1023/A: 1015733832373 // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2002. – V.38. – P.58–61.

106. You, Y.-J. Synthesis and cytotoxicity of 3,4-diaryl-2(5H)-furanones / Y.-J You, Y. Kim, B.-Z.Ahn. – DOI org/10.1016/S0960-894X(01)00831-9 // *Medicine Society*. –2002. – V.46, – P.295-297.

107. Hata K. Differentiation- and apoptosis-inducing activities by pentacyclic triterpenes on a mouse melanoma cell line / K. Hata, K. Hori, S. Takahashi. – DOI 10.1021/np0104673 // *Journal of Natural Products*. – 2002. – V.65, №5. – P.645-648.

108. Z. Hazan, A. Konstantin, A. C. B. Lucassen, N. Novak, *PCT Int. Appl.*, 2017051423, publ. 30.03.2017

109. Anti-HIV-1 activity of a tripodal receptor that recognizes mannose oligomers /

- J. Wiemann, L. Heller, V. Perl [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejmech.2015.10.027 // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – V.106. – P.132-143.
110. Preparation of 2,3-secodiacids of the lupane series / M.Endová, E.Klinotová, J.Sejbal [et al.]. – DOI 10.1135/CCCC19941420 // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1993. – V.59, №6. – P.1420–1429.
111. Betulin derived compounds useful as antibacterial agents // J. Yli-Kauhaluoma, S. Koskimies, S. Alakurtti, T. Mäkelä, P. Tammela, *PCT Int. Appl.*, № 2007/141389 A1, WO13.12.2007.
112. Синтез α,ω -дикетодиэфиров из бетулина / В.А., Выдрина Р.Р., Саяхов М.П., Яковлева [и др.]. – DOI 10.1007/s10600-021-03454-3 // *Химия природных соединений*. – 2021. – № 4. – С. 603-607.
113. Новый метод прямого восстановления продуктов озонлиза 1-алкилциклоалкенов в кетоспирты / Г.Ю. Ишмуратов, Р. Я. Харисов, М. П. Яковлева [и др.] // *Известия. АН. Серия химическая*. –1999. – С.198-199.
114. Озонолиз алкенов и изучение реакций полифункциональных соединений. LXIII. Новый метод прямого восстановления продуктов озонлиза 1-метилциклоалкенов в кетоспирты / Г. Ю. Ишмуратов, Р. Я. Харисов, М. П. Яковлева, [и др.] // *Журнал органической химии*. – 2001. –Т.37. – С.49-50.
115. Synthesis of betulonic and betulinic acids from betulin / M. P. Yakovleva, V.A. Vydrina, R.R. Sayakhov, G.Yu. Ishmuratov. – DOI 10.1007/s10600-018-2479-8 // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2018. –V.54, №4. – P. 672-673.
116. Barthel A., Oxidative transformations of betulinol /A.Barthel, S. Stark, R.Csuk DOI 10.1016/J.TET.2008.07.042 // *Tetrahedron*. – 2008 – V.64. – P.9225-9229.
117. Method for preparation of betulinic acid // Patent Finland № 2013038314 A1, FI 21.03.2013 / Tulisalo J. Pirttimaa M. Alakurtti S Yli-Kauhaluoma J. Koskimies S.S.
118. A Route to New Bioactive Compounds / N. G. Komissarova, S. N. Dubovitskii, O. V. Shitikova [et. al.]. – DOI 10.2174/0929867033368538 // *Chemistry Natural Compound*. – 2017. – V.53. – P.907-910.
119. Salunke, G. An alternative stereoselective total synthesis of Verbalactone / G.

Salunke, B. Shivakumar, I. Gurjar. – DOI 10.24820/ARK.5550190.P010.527 // Tetrahedron. – 2009. – V.50. – P. 2048-2053.

120. Concise Semi-Synthetic Approach to Betulinic Acid from Betulin / Z. Kim., T. Chen, J. M. Nguyen [et al.]. – DOI 10.1080/00397919708006099// Synthetic Communications. – 1997. –V.27. – P.1607-1612.

121. Синтез бетулиновой кислоты из бетулина / Л.Б. Шон, А. П. Капулин, Шилевский А. А. [и др.] // Биоорганическая химия. – 1998. – Т.24. – С.787-792.

122. Способ получения бетулиновой кислоты // Патент России № RU2190622, RU 2002.10.10. / Рошин В.И., Шабанова Н.Ю. Ведерников Д.Н.

123. Способ получения бетулиновой кислоты из бетулоновой кислоты // Патент России № RU2 271 364С1, RU 2006.03.10 / Когай Т. И., Кузнецов Б. Н.

124. Способ получения бетулиновой кислоты // Патент России №2305106С1, RU 2007.08.27. / Когай Т. И., Кузнецов Б. Н.

125. Flekhter O. B. Obtaining betulin diacetate from birch bark and studying its antioxidant activity / Flekhter O. B., Nigmatullina L. R. Baltina L. A. DOI 10.1023/a: 1021297600187 // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2002. – V.36. – P.484-492.

126. Dehaen, W. Allobetulin and Its Derivatives: Synthesis and Biological activity / W. Dehaen, A.A. Mashentseva, T.S. Seitembetov. – DOI 10.3390/molecules16032443// Molecules. – 2011. – V.16, – P.2443-2448.

127. Перегруппировка Бетулина по Вагнеру-Меервейну в Присутствии Кислот Бюиса / Р.Р. Саяхов, Н.И. Медведева, М.П. Яковлева, [и др.]. – DOI // Вестник Башкирского университета. –2021. – Т.26, №2. – С.408-411.

128. $TiCl_4$ – An Effective Catalyst for Transformation of Betulin Into A-neo-3-isopropyl-19 β ,28-epoxy-18 α -olean-9(10)-ene / R.R. Sayakhov, N.I. Medvedeva, M.P. Yakovleva, G.Y. Ishmuratov. – DOI 10.1007/s10600-021-03585-7. // Chemistry of Natural Compounds. –2021. –V.57, № 6. – P.1167-1171.

129. Wei, Y. Synthesis and evaluation of A-seco type triterpenoids for anti-HIV-1

protease activity / Y. Wei, C.-M. Ma, M. Hattori. – DOI 10.1016/j.ejmech.2009.05.002 // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V.44, №10. – P. 4112-4120.

130. Синтез и противовирусная активность 2,3-секопроизводных бетулоновой кислоты / Толмачева И.А., Гришко В.В., Бореко Е.И., [и др.] // *Химия природных соединений.* – 2009. – Т.45, №. 9. – С.673-676.

131. Synthesis, Cytotoxic Evaluation, and Molecular Docking Studies of the Semi-Synthetic “Triterpenoid-Steroid” Hybrids / I.A. Tolmacheva, A.V. Nazarov, D.V. Eroshenko, V.V. Grishko. – DOI 10.1016/j.steroids.2018.10.005 // *Steroids.* – 2018. – V.140. – P.131-143.

132. Synthesis, evaluation of cytotoxicity, and antimicrobial activity of A-azepano- and A-seco-3-amino-C28-aminolupanes / O.B. Kazakova, T.V. Lopatina, I.P. Baikova, [et.al]. – DOI 10.1007/s00044-020-02577-6 // *Medicinal Chemistry Research.* – 2020. – V.29. – P.1507–1519.

133. Synthesis, cytotoxicity, and α -glucosidase inhibitory activity of triterpenic and sitosterol tetrazole derivatives / A.V. Petrova, A.I. Poptsov, H.N.T. Thu, N.V. Tuyen [et.al.]. – DOI 10.1007/s10593-021-03001-6 // *Chemistry Heterocycle Compound.* – 2021. – V.57. – P.920–928.

134. Молекулярная и кристаллическая структура 2,17-дициано-3,4-секо-4(23),20(28)-лупадиена / Р.Р. Саяхов, Н.И. Медведева, М.П. Яковлева [и др.]. – DOI 10.26902/JSC_id102776 // *Журнал структурной химии.* – 2022. – Т.63. – С.1938–1942.

135. Cremer, D. general definition of ring puckering coordinates // D. Cremer, J.A. Pople. – DOI 10.1021/ja00839a011 // *Journal of the American Chemical Society.* – 1975. – V.97, №.6. – P.1354-1358.

136. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick. – DOI 10.1107/S0108767307043930 // *Acta Crystallographica Section C Structural Chemistry.* – 2008. – V.64. –P.112-122.

137. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL / G.M. Sheldrick. – DOI 10.1107/S2053229614024218 // *Acta Crystallographica Section C.* – 2015. –

V.71. – P.3-8.

138. Новый метод синтеза и антиоксидантная активность диформиата бетулина и формиата аллобетулина / И. Арроус, И. Будебуз, Е. Парунов. – DOI 10.1007/s10600-019-02902-5 // Химия природных соединений. – 2019. – Т.55. – С.1094-1097.

139. Арус, С. Синтез диформиата бетулина и формиата аллобетулина непосредственно из внешней коры березы / С. Арус, И. Бадебойз, А. Бакибаев. – DOI 10.14258/jcprm.2019014682 // Химия растительного сырья. – 2019. – Т.1, №1. – С.113-117.

140. Klinot, J. Triterpenes. XVIII. Oxidation of the isopropenyl group with peracids / N. Novorková, A. Vystrčil. – DOI 10.1135/cccc19701105. // Collection Czechoslovak Chemistry. Communication. – 1970. – V.35, №4. – P.1105-1119.

141. Окисление надмуравьиной кислотой терпеноидов с циклогексаноновым фрагментом / В.А. Выдрина, Ю.А. Галкина, Р.Р. Муслухов, [и др.] // Химия природных соединений. – 2014. – №4. – С. 665-666.

142. Oxidation of 19 β , 28-epoxy-18 α -oleanan-3-one and-1-one with peracids / J.Sejbal, J.Klinot, D.Hrncirova, A.Vystrcil. – DOI 10.1135/cccc19852753 // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1985. – V. 50, № 12. – P. 2753-2759.

143. Синтез и свойства 3,4-лактона 4-гидрокси-3,4-секо-11-оксо-18 β -олеан-12-ен-30-карбометокси-3-овой кислоты в условиях новой реакции алюминийорганических соединений / В.А. Выдрина, А.А. Кравченко, Д.А. Сатараев, Р.Р. Саяхов. – DOI 10.31857/S0514749220020111 // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56, № 2. – С. 248-252.

144. Система надмуравьиная кислота—хлористый метилен как хемоселективный реагент в синтезе 29-нор-20-О-формильных производных бетулина / М. П. Яковлева, Р. Р. Саяхов, Т. Р. Нугуманов [и др.] // Известия АН серия химическая. – 2023. – Т.72, №10. – С.2484-2491.

145. Synthesis and cytotoxic activity of betulin and betulinic acid esters with terpenic acids Barucza B., Pawlak A., Poradowski D. [et.al] // Przemysl Chemiczny. – 2013. – V. 92. – P. 806-812.

146. Новый подход к синтезу 9-оксо-2Е-деценовой кислоты – многофункционального феромона матки медоносной пчелы – из теломера бутадиена и воды / Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Насибуллина Г.В. [и др] // Химия природных соединений. – 2011. – № 5. – С. 693-695.
147. Ундециловая кислота // Химический энциклопедический словарь / Гл. ред. Клуянц И.Л. М.: Советская энциклопедия. 1983. 792 с.
148. Синтез конъюгатов бетулина с цитронелловой и гераниевой кислотами / В.А. Выдрина, Р.Р. Саяхов, М.П. Яковлева. DOI 10.31040/2222-8349-2019-0-4-35-40 // Известия УНЦ РАН. – 2019. – №4 – С. 35-40.
149. Синтез конъюгатов аллобетулина с непредельными кислотами / М.П. Яковлева, В.А. Выдрина, Р.Р. Саяхов, [и др.]. – DOI 10.37952/ROI-jbc-01/20-62-4-26 // Бутлеровские сообщения – 2020. – Т.62, №4. – С.26-31.
150. Лекарственный справочник ГЭОТАР: официальный сайт. – Москва. – Обновляется в течение суток. – URL: <http://www.geotar-med.ru> (дата обращения: 19.05.2023). – Текст: электронный.
151. Насонов, Е. Л., ред. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов. – Москва: Алмаз, 2006. – 118 с.
152. Головенко, Н.Я. Биохимическая фармакология пролекарств / Н.Я. Головенко, И.А. Кравченко // Фармакология и токсикология. – 2007. – Т. 70, № 2. – С. 123-130.
153. Synthesis of Ibuprofen Conjugates with Betulin, Allobetulin, and Betulinic Acid / М.Р. Yakovleva, R.R. Sayakhov, K.M. Saitov, [et.al]. – DOI 10.1007/s10600-022-03768-w // Chemistry of Natural Compounds. – 2022, – V.58, – P.679-683.
154. Veresterung ohne Schrecken: Esterification. Methods, Reactions and Applications / L. Gooßen. – DOI 10.1002/nadc.20030511230 // Nachrichten Aus Der Chemie. – 2003. – V.51, №12. – P.1288-1288.
155. Betulonic acid ester and method for obtaining IT // Patent Poland № PL 232662, PL 25.03.2019 / Barycza B.
156. Cytotoxic betulin-derived hydroxypropargylamines trigger apoptosis / R. Szczepek, C. Nitsche, L. Heller [et. al.]. – DOI 10.13171/mjc.4.3.2015.05.26.14.18 //

Mediterranean Journal Chemtstry. – 2015. – V.4. – P.126-137.

157. Design, synthesis and evaluation of antiproliferative activity of fluorinated betulonic acid J. Li, L.-C.Chang, K.-Y. Hsieh, [et.al.]. – DOI 10.1016/j.bmc.2019.05.016. // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2019. –V.27, – P.2871-2882.

158. Синтез и модификация тритерпеноидов с двумя лупановыми остовами / Казакова О.Б., Гиниятуллина Г.В., Толстиков Г.А., [и др.]. – DOI 1

059. Синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами / Яковлева, М.П.; Выдрина, В.А.; Саяхов, [и др.]. – DOI 10.31857/S0514749221110082 // Журнал Органической Химии. – 2021. – Т.57, №1. – С.1624-1632.

160. New fatty acid derivatives based on barbiturates and other cyclic b-dicarbonyl compounds and an acyl migration / N.P. Nade, B. Marziyeh, Ş. Ertan T. Tuncay. – DOI 10.1007/s13738-014-0415-9 // Journal Iran Chemistry Societe. – 2014. –V.11, №5. – P.1426-1437.

161. Optimization by Molecular Fine Tuning of Dihydro- β -agarofuran Sesquiterpenoids as Reversers of P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance / C. Oliver, P.S. María, G. Francisco, [et.al.]. – DOI 10.1021/acs.jmedchem.5b01429 // J. Medicinal Chemistry. – 2016. – V.59, №5. – P.1880–1890.

162. Esterification methods. Reactions and applications; Wiley-VCH: Complex organic transformations / R. Larock, J. Otera // Tetrahedron. – 1980. – V.36. – P. 1409-2412.

163. Boden, E.P. Proton-transfer steps in Steglich esterification: a very practical new method for macrolactonization / E. P. Boden, G.E. Keck. – DOI 10.1021/jo00213a044 // The Journal of Organic Chemistry. – 1985. –V.50, №3 – P.2394–2395.

164. Synthesis, structure and cytotoxic activity of acetylenic derivatives of betulonic and betulonic acids / E. Bebenek, E. Chrobak, J.Wietrzyk, [et.al.]. – DOI 10.1016/j.molstruc.2015.10.102 // Journal of Molecular Structure. – 2016. – V.1106. – P.210–219.

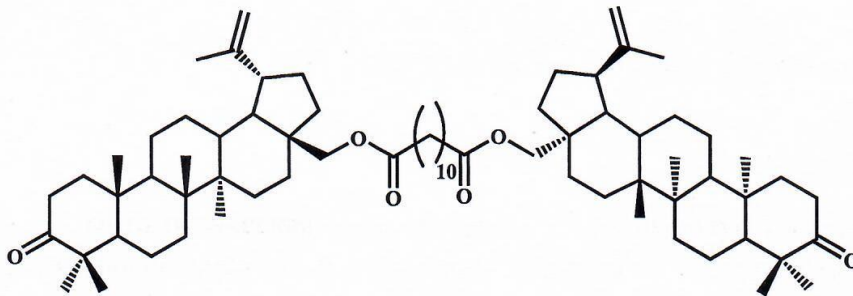
165. Design, synthesis and evaluation of antiproliferative activity of fluorinated betulonic acid / J. Li, L.-C. Chang, K.-Y. Hsieh [et.al.]. – DOI 10.1016/j.bmc.2019.05.016 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2019. – V.27, №13. – P.2871–2882.
166. Synthesis and cytotoxicity of hybrids of 1,3,4- or 1,2,5-oxadiazoles tethered from ursane and lupane core with 1,2,3-triazole / S. A. Popov, M. D. Semenova, D. S. Baev. – DOI 10.1016/j.steroids.2020.108698 // *Steroids*. – 2020. –V.162. – P.108698 (1–13).
167. Influence of esterification and modification of A-ring in a group of lupane acids on their cytotoxicity / M. Urban, J. Sarek, I. Tislerova [et.al.]. – DOI 10.1016/j.bmc.2005.07.011 // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2005. –V.13, №19. – P.5527–5535.
168. Betulonic acid esters and betulonic acid polyalkylene-glycol derivatives for the treatment of viral infection and cancer // World Patent № WO2007101873 A3, WO 17.01.2008—Leunis J.-C., Couche E.
169. Lupane-type conjugates with aminoacids, 1,3,4- oxadiazole and 1,2,5-oxadiazole-2-oxide derivatives: Synthesis, anti-inflammatory activity and in silico evaluation of target affinity / S. A. Popov, M. D. Semenova, D. S. Baev [et.al.]. – DOI 10.1016/j.steroids.2019.108443 // *Steroids*. – **2019**, –V.150. –108443 (1–11).
170. Novel NO-releasing derivatives of betulonic acid with antitumor activity / J.-H. Liu, Zi-F. Zhu, J. Tang [et.al.]. – DOI 10.1016/j.ccllet.2015.04.002 // *Chinese Chemical Letters*. –2015, –V.26, №6 –P.759-762.
171. Triterpenes. XXIX. 3,4-Secoacids of 18 α -oleanane series with modified side chain at C-5 / J. Klinot, E. Ulehlova, R. Straka [et.al.]. – DOI org/10.1135/cccc19732648 // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1973. –V.38, №9. – P. 2648-2657 A.

ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное)

Утверждаю
Директор ОСП – Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН
проф. Хуснутдинова Э.К.



Цитотоксическая активность ди-3-оксолуп-20(29)-ен-28-илового эфира декандиовой кислоты в отношении карциномы легкого А-549 (IC_{50} 49.1 ± 4.78 мкМ, $p=0.002$) (по данным сотрудников лаборатории молекулярной фармакологии и иммунологии Института биохимии и генетики УФИЦ РАН).




Примечания.

Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($N=2$).

* - Цитотоксические свойства соединений определяли *in vitro* на клетках линии эмбриональной почки человека Нек23, гепатоцеллюлярной карциномы карциномы легкого А-549 сотрудниками Института биохимии и генетики УФИЦ РАН.

Доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной фармакологии и иммунологии ОСП – Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук Вахитова Юлия Венеровна, не возражаю против использования приведенных данных как приложение к диссертационной работе Саяхова Р.Р., в связи с совместной работой и публикацией

Ответственный исполнитель
зав. лаб. молекулярной фармакологии
и иммунологии ИБГ УФИЦ РАН

 — д.б.н. Вахитова Ю.В.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное)

Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования

«МАРИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

(ФГБОУ ВО «Марийский государственный
университет»)

пл. Ленина, д. 1, г. Йошкар-Ола, 424000
тел. (8362) 68-80-02, факс (8362) 56-57-81
E-mail: rector@marsu.ru

http://marsu.ru

ОКПО 02069585, ОГРН 1021200783856

ИНН/КПП 1215026836/121501001

Директору

Уфимского института химии УФИЦ РАН,
д.х.н. Сафиуллину Р.Л.

Россия, 450054, г. Уфа,
Проспект Октября, 71

+7 (347) 235-55-60, chemdir@anrb.ru

08.06.2023 № 2834
на № _____ от _____

Уважаемый Рустам Лутфуллович!

ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет» сообщает, что не возражает против использования данных (Приложение №1) Дубинина Михаила Васильевича кандидата биологических наук, доцента кафедры биохимии, клеточной биологии и микробиологии ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», приведенных в таблице в качестве Приложения к диссертационной работе «Синтез сложноэфирных ациклических и макроциклических конъюгатов бетулина и его производных» Саяхова Расуля Рустэмовича – младшего научного сотрудника лаборатории биоорганической химии и катализа Уфимского института химии УФИЦ РАН, в связи с совместной работой.

С уважением,
Проректор по научной работе



А.Н. Леухин

Приложение к письму
ФГБОУ ВО «Марийский
государственный университет»
от 08 июня 2023 г. № 2834

В работе изучены мембранотропные и митохондриально-направленные свойства тритерпеноидов лупанового ряда, а именно, бетулина и его производных: бетулоновой кислоты, бетулиновой кислоты, 3,28-диацетата бетулина (ДАБ), 28-ацетата бетулина (МАБ), 1,3-N, N-дициклогексил-1-(3-оксолуп-20(29)-ен-28-оат) мочевины (БК-6-1-III), 2-бромэтилового эфира бетулоновой кислоты (ББЭ), 28(9-оксо-2Е-деценоат) бетулина (БОДК). Структуры соединений, эффекты которых изучались в ходе работы, представлены на Рис. 1.

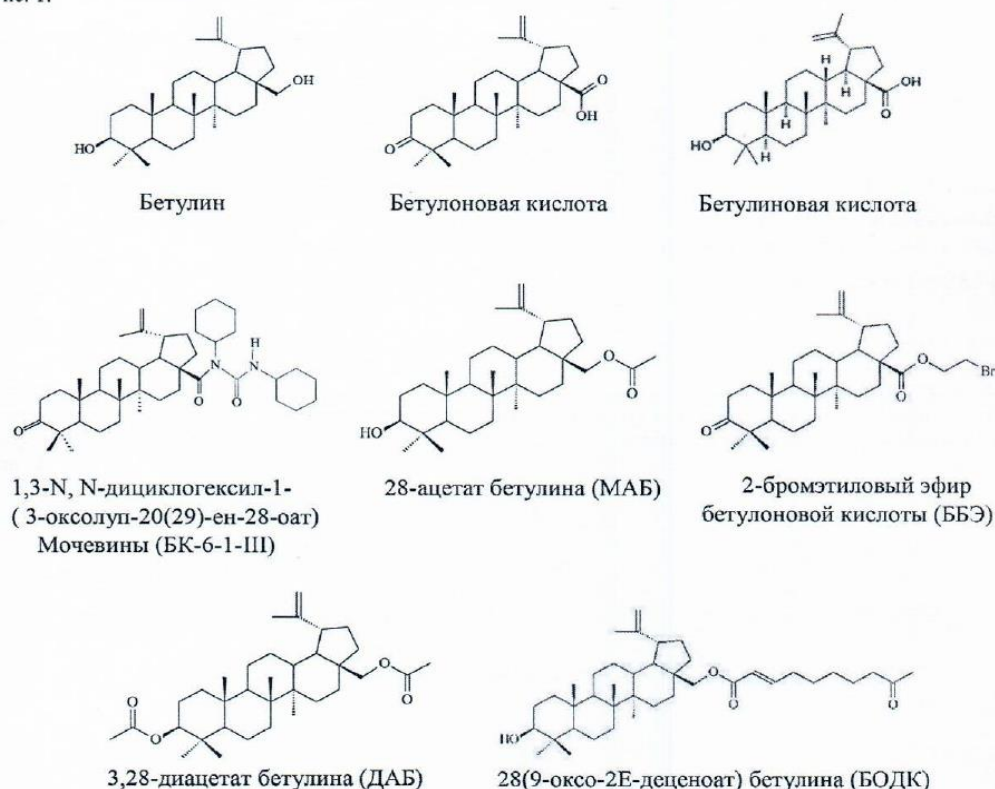


Рисунок 1. Структуры тритерпеноидов.

Оценено влияние бетулина и его основных производных: бетулоновой и бетулиновой кислот, на поведение липидных мембран однослойных дипальмитоилфосфатидилхолиновых (ДПФХ) липосом. Для этого методом экструзии нами были подготовлены липосомы из ДПФХ. Методом динамического светорассеяния оценили влияние указанных соединений на размер липосом. Нами установлено (рис. 2А), что добавление 50 мкМ бетулина приводит к разделению липосом на две популяции, одна из которых не отличается по размеру от контрольных везикул (144 нм), а вторая популяция характеризуется значительным увеличением размера липосом (до 1250 нм). В этом случае при концентрациях 50 и 100 мкМ бетулоновая кислота также вызвала дозозависимое увеличение среднего размера липосом, но менее эффективно, чем бетулин (рис. 2Б). Исходя из полученных результатов нами предположено, что бетулин, как более гидрофобное соединение (XLogP3-AA, рассчитанный с помощью XLogP3 3.0, составляет 8,2 для бетулина и 7,9 для бетулоновой кислоты), легче включается в липидный бислой, и при высоких концентрациях вызывает разделение фаз и образование доменов, обогащенных бетулином, не только на поверхности, но и в глубине липидного бислоя, и такие структурные изменения могут способствовать

развитию дальнейших динамических процессов в мембранах липосом, таким как потеря их целостности и агрегация/слияние везикул.

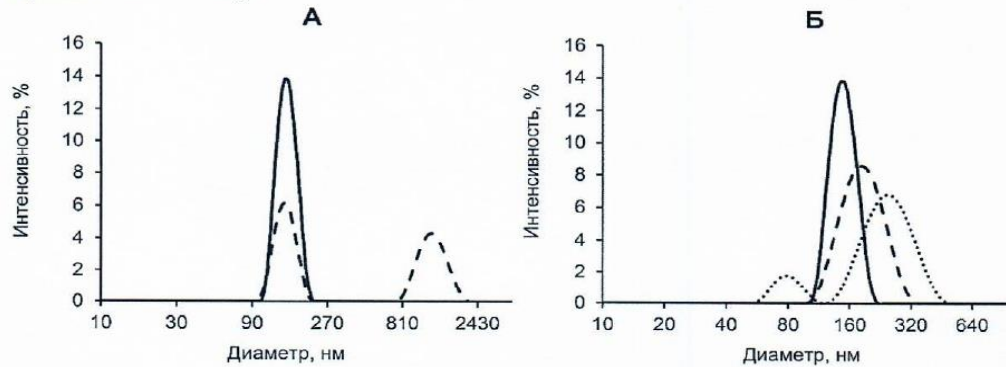


Рисунок 2. Интенсивность распределения липосом по размерам измеренная методом динамического светорасcеяния в отсутствии и присутствии бетулина (А) и бетулоновой кислоты (Б). *Сплошная линия*, липосомы (50 мкМ лецитина, контроль). *Пунктирная линия*, липосомы (50 мкМ лецитина)+50 мкМ бетулина или бетулоновой кислоты. *Точечная линия*, липосомы (50 мкМ лецитина)+ бетулоновой кислоты (Б). Представлены данные типичного эксперимента, полученные на одном препарате липосом. Аналогичные результаты были получены еще в трех независимых экспериментах.

Нами также изучено влияние бетулина и его производных на функциональную активность мембранных транспортных систем изолированных митохондрий печени крыс. В качестве объекта исследования нами были использованы митохондрии печени лабораторных крыс линии Wistar, выделенные общепринятым методом дифференциального центрифугирования. Для выявления наиболее активных соединений нами изучено их влияние на мембранный потенциал митохондрий печени крыс, который оценивали по распределению катиона тетрафенилфосфония (ТФФ⁺). Концентрацию ТФФ⁺ регистрировали с помощью ТФФ⁺-селективного электрода и многоканальной электрометрической системы Record 4usb. Как видно из полученных данных (Рисунок 3), бетулиновая и бетулоновая кислота, а также соединение БК-6-1-III дозозависимо снижали мембранный потенциал митохондрий печени крыс, окисляющих сукцинат. При этом все остальные соединения, эффекты которых изучались в ходе работы, не влияли на мембранный потенциал органелл, за исключением исходного соединения бетулина, в высокой концентрации вызывавшего небольшое снижение мембранного потенциала органелл.

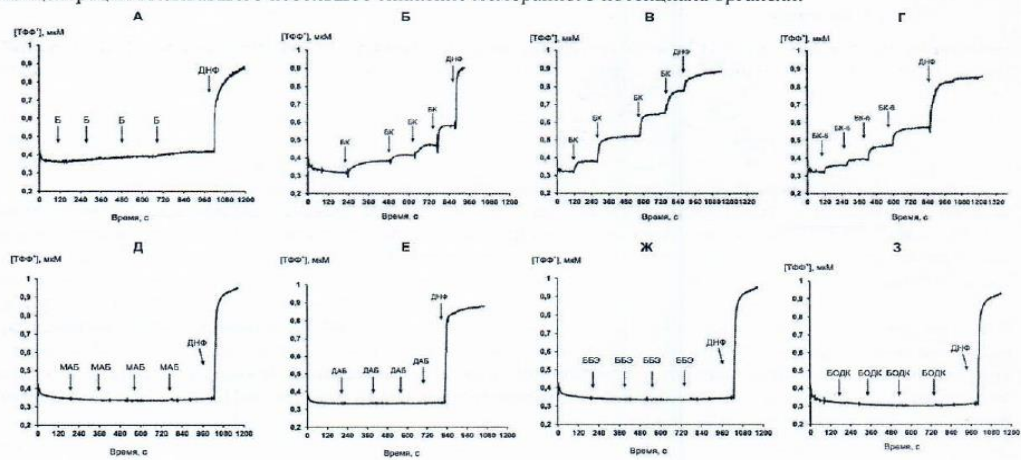


Рисунок 3. Влияние последовательных добавок (10 мкМ, 10 мкМ, 30 мкМ и 50 мкМ) бетулина (А) и его производных: бетулоновой кислоты (Б), бетулиновой кислоты (В), БК-6-1-III (Г), МАБ (Д), ДАБ (Е), ББЭ (Ж) и БОДК (З) на мембранный потенциал ($\Delta\psi$) митохондрий печени крыс. Среда инкубации содержала 210 мМ маннитола, 70 мМ сахарозы, 5 мМ сукцината, 1 мкМ ротенона, 10 мкМ ЭГТА и 10 мМ Нерес/КОН, pH 7,4. Другие добавки: 50 мкМ ДНФ. Представлены данные типичного эксперимента,

полученные на одном препарате митохондрий печени крыс. Аналогичные результаты получены еще в двух независимых экспериментах.

Полученные в ходе работы данные позволяют предположить, что биологические эффекты бетулина и его производных могут быть связаны с прямым влиянием этих соединений на биоэнергетику митохондрий и поведение липидных мембран. Действие этих тритерпеноидов может включать возможное влияние на мембранный потенциал органелл. Также нельзя исключить косвенное влияние агрегации митохондрий на функциональную активность органелл. Результаты работы могут быть использованы при дальнейшей разработке новых фармакологических соединений на основе бетулина, в том числе митохондриально-направленных и мембранотропных агентов.