

На правах рукописи



Саяхов Расуль Рустэмович

**СИНТЕЗ СЛОЖНОЭФИРНЫХ АЦИКЛИЧЕСКИХ И
МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ КОНЬЮГАТОВ БЕТУЛИНА И ЕГО
ПРОИЗВОДНЫХ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук)

Научный руководитель: **Выдрина Валентина Афанасиевна**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Официальные оппоненты **Глушков Владимир Александрович**
доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ УрО РАН)

Зайнашев Альберт Тимербаевич
кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) г. Новосибирск

Защита диссертации состоится «21» февраля 2024 года в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УфИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.com

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2023/10/2023_8_SayahovRR_Dissertaciya.pdf

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Шарипов Г. Л.

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 олеананового 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 Е и D, по кольцу А 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-гидроксилюп-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-гидроксилюп-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-гидроксилюп-20(29)-ена, бетулоновой кислоты и аллобетулина.

Научная новизна. Предложен хемоселективный метод синтеза 3-оксо-28-гидроксилюп-20(29)-ена с использованием реагента Кори и триацетоксиборгидрида 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 также эффективный способ получения аллобетулина из бетулина под действием безводного хлорида железа (III).

Предложена эффективная окислительная система надмуравьиная кислота/хлористый метиле 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-динорлула-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-секо-производные (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 аллобетулина: из 3,4-секо-диолюв впервые получены два тритерпеновых макродилактона 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, 19 β ,28-эпокси-3,4-*секо*-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты

Предложена эффективная окислительная система надмуравьиная кислота/хлористый метилен для синтеза 29-*нор*-20-*О*-формильных и 3,4-*секо*-23-*нор*производных бетулина. Показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

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 – и два тритерпеновых макродилактона по кольцу А из аллобетулина.

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 $TiCl_4$ в среде кипящего $CHCl_3$.

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

Разработан селективный метод получения 29-*нор*формильных производных бетулина (бетулоновая кислота, 3-оксо-28-ацетокси-луп-20(29)-ена, 3,28-диацетокси-луп-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 $HCOOH$, H_2O_2 , CH_2Cl_2 . Предложен однореакторный трехстадийный метод синтеза 4-формил-3,4-*секо*-23-*нор*-3-кислоты из аллобетулонеа 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 (IC_{50} 49.1 \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, рентгено-структурного 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 -диолов. Особенности 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 метилене.

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 работы представлены на Международной научной конференции «Современные проблемы медицины и естественных наук» (Йошкар-Ола, 2019), XIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2019), VII Международной молодежной научно-практической онлайн-конференции «Актуальные вопросы современного материаловедения» (Уфа, 2020), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции, «Вершины науки - покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021).

Публикации. По материалам 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 схемы, 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 неоценимую помощь, оказанную при выполнении работы.

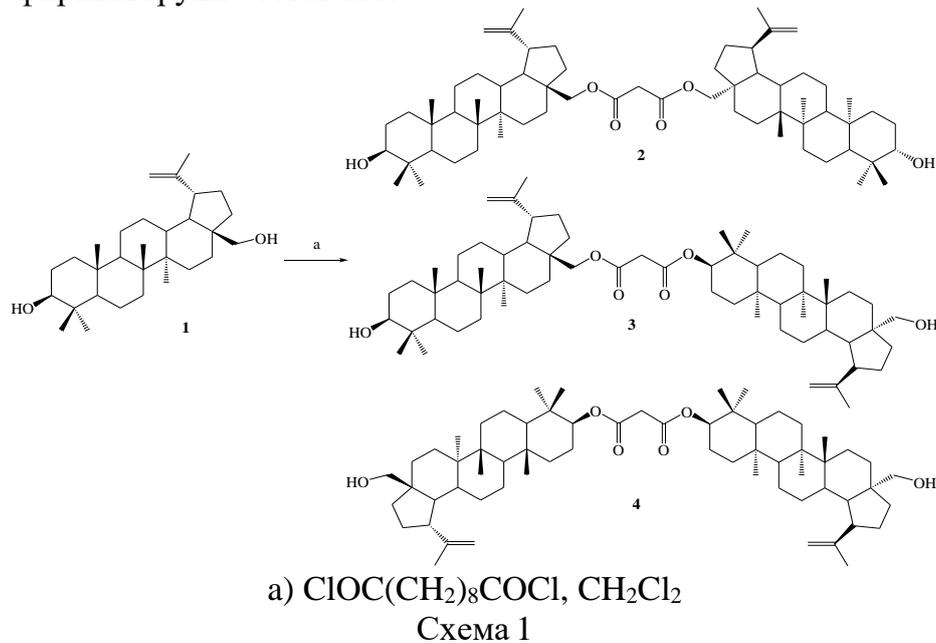
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

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

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 DMAP 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 1). Однако реакция бетулина (**1**) с дихлорангидридом себациновой 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.



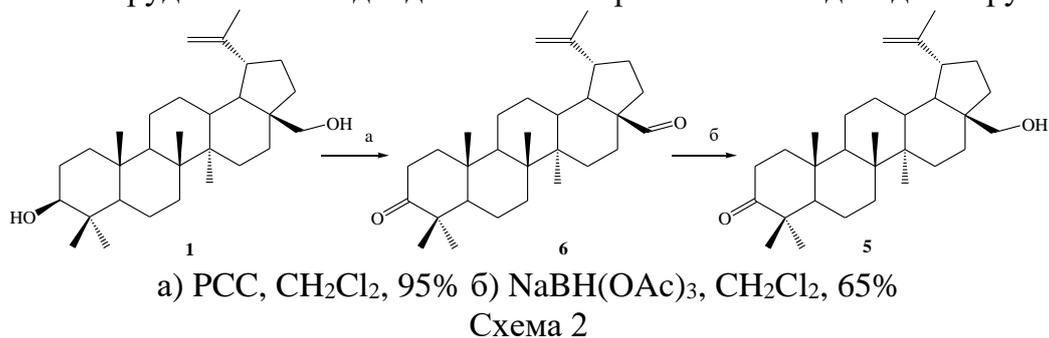
Поэтому для дальнейшей трансформации бетулина (**1**) в ациклические и макроциклические конъюгаты, дифференциацию спиртовых групп в его молекуле проводили на начальных стадиях.

1. Синтез ключевых субстратов из бетулина

1.1. Получение 3-оксо-28-гидроксиуп-20(29)-ена

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

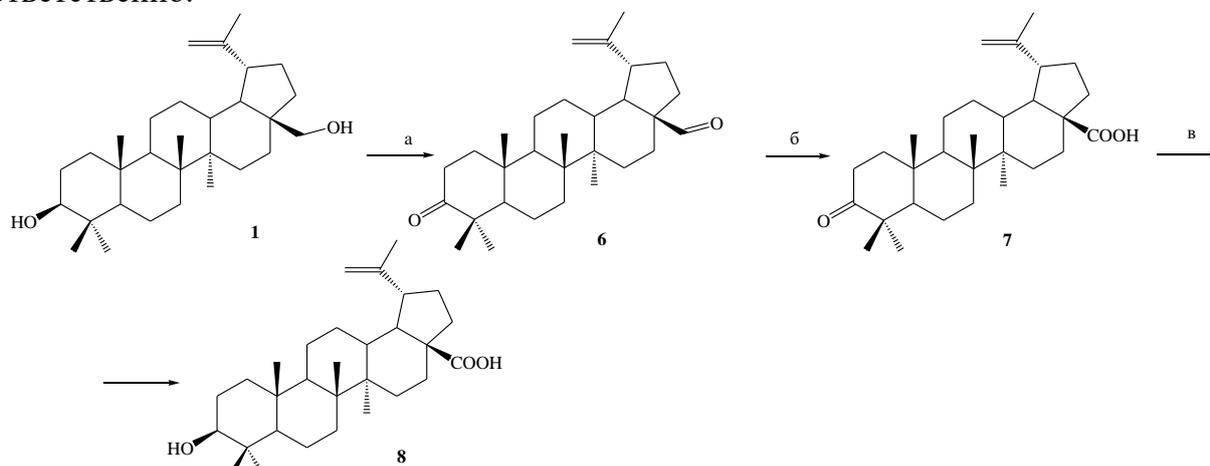
Нами предложен новый способ получения гидроксикетона (**5**), заключающийся в первоначальном окислении бетулина (**1**) по Кори в бетулоновый альдегид **6** (выход 95%) и последующем хемоселективном восстановлении его альдегидной функции в присутствии кето-группы под действием *трисацетоксиборгидрида* натрия (выход 65%) (схема 2). Относительно невысокий выход гидроксикетона **5** объясняется, вероятно, стерическими затруднениями подхода объемного реагента к альдегидной группе.



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). Бетулоновая кислота (7) получена с выходом 86% двухстадийным окислением бетулина (1) известным методом по Сверну до кетоальдегида 6 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*-БуОН- H_2O . Бетулиновая кислота (8) получена восстановлением бетулоновой кислоты (7) ДИБАГ в CH_2Cl_2 при 0°C с выходом 92% в виде единственного β -эпимера (схема 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 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, *трет*-БуОН- H_2O в) ДИБАГ, CH_2Cl_2 , 0°C

Схема 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*-БуОН- H_2O . Вторая – низкотемпературным восстановлением полученной бетулоновой кислоты ДИБАГ в хлористом метиле.

1.3. Перегруппировка бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса

Известно, что бетулин (1) под действием кислых 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 $19\beta,28$ -эпокси-A-нео- 18α -олеан-3(5)-ен (10), который может далее изомеризоваться в $19\beta,28$ -эпокси-A-нео-5 β -метил-25-*нор*- 18α -олеан-9(10)-ен (11) (рисунок 1).

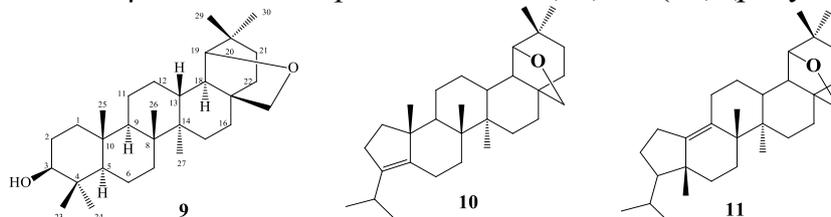


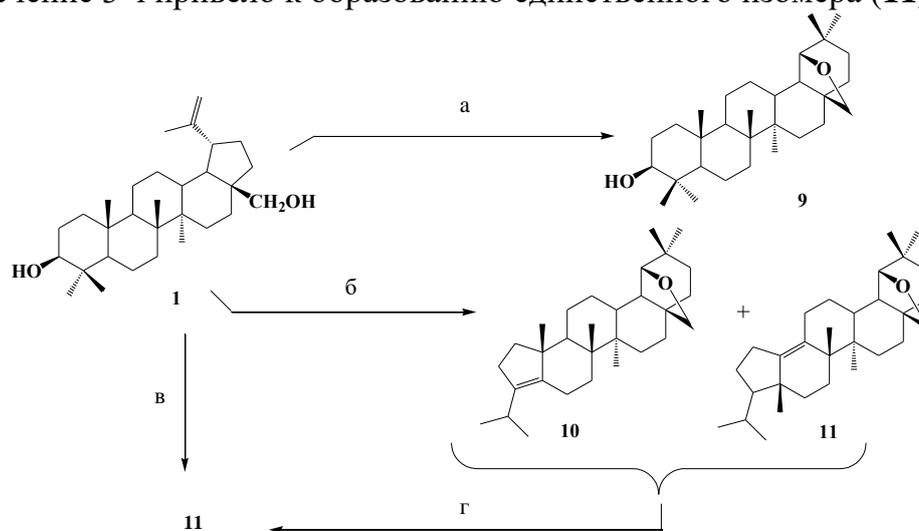
Рисунок 1. Продукты перегруппировки бетулина по Вагнеру-Меервейну

Проведение реакций в безводной среде, в которой концентрация протонов очень низкая и, как следствие, резко уменьшена способность к протонированию гидроксильной группы субстрата, что препятствует дегидратации, предшествующей реакции Вагнера-Меервейна по кольцу A.

Для получения аллобетулина (**9**) нами (схема 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 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 E, и в качестве единственного продукта образовывался аллобетулин (**9**) при конверсии бетулина **1** 46-60%. По-видимому, силы этих кислот не достаточно, чтобы при температуре кипения хлороформа провести дегидратацию в кольце A, предшествующей перегруппировке Вагнера-Меервейна. Об образовании аллобетулина (**9**) судили по появлению сигналов в спектре ЯМР ^{13}C при δ 78.9 (C-28) и 87.9 (C-19) м.д. и исчезновению сигналов изопропилиденной группы бетулина (**1**) δ 109.9 (C-29) и 150.1 (C-20) м.д. В спектре ЯМР ^1H протон H-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 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 B 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 , 8ч, 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 4

Таблица 1. Выходы продуктов реакции перегруппировки бетулина по Вагнеру-Меервейну в зависимости от природы кислоты Льюиса

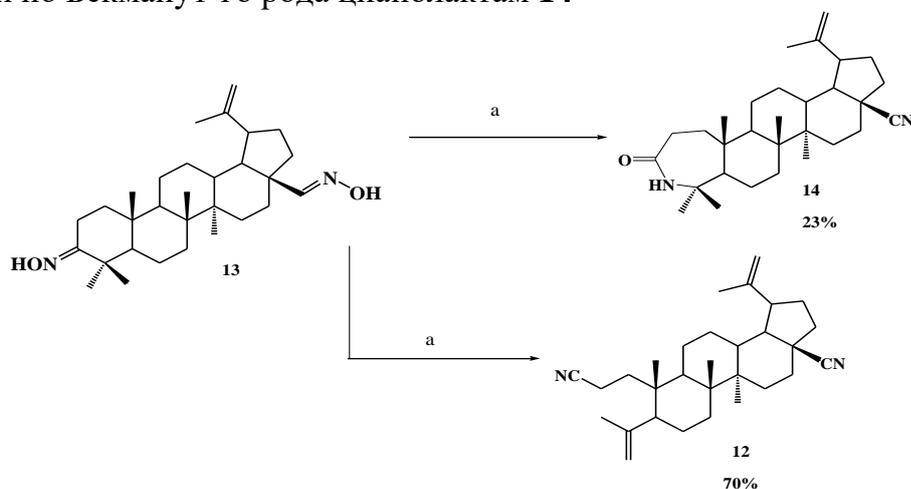
№ опыта	Катализатор	Время, ч	Продукт	Соотношение изомеров	Выход, %
1	NiCl ₂	8	9	-	60
2	AlCl ₃	8	9	-	58
3	Cu ₂ Cl ₂	8	9	-	46
4	FeCl ₃	8	10 и 11	1:4	84
5	BiCl ₃	8	10 и 11	1:2	86
6	ZnCl ₂	8	10 и 11	1:2	86
7	TiCl ₄	8	11	-	95

Наилучший результат был получен 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%.

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. Одним из таких соединений является 2,17β-дициано-3,4-секо-3,28-динор-луп-4(23),20(29)-диен (**12**).

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 кипячением 3,28-диоксима бетулина (**13**) в сухом хлороформе в присутствии P₂O₅: получен 2,17-дициано-3,4-секо-4(23),20(28)-лупадиен (**12**) с выходом 70% (схема 5), в качестве побочного продукта с выходом 23 % получен продукт перегруппировки по Бекману 1-го рода цианолактам **14**



a) P₂O₅, CHCl₃, 65°C.

Схема 5

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 2,17β-дициано-3,4-секо-3,28-динорлуца-4(23),20(29)-диена. 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.

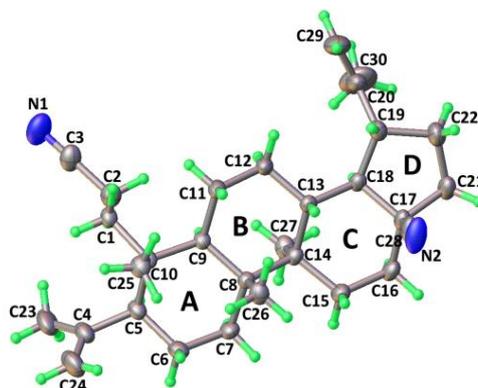


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения **12** по данным РСА. Не водородные атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($p=30\%$).

1.5. Система надмуравьиная кислота-хлористый метилен как хемоселективный реагент в синтезе 29-нор-20-О-формильных производных бетулина

Известно, что 3-формиат аллобетулина (**15**) и 3,28-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 изопронильной группы, поскольку 3,28-диформиат бетулина (**16**) менее активен, чем формиат аллобетулина (**15**).

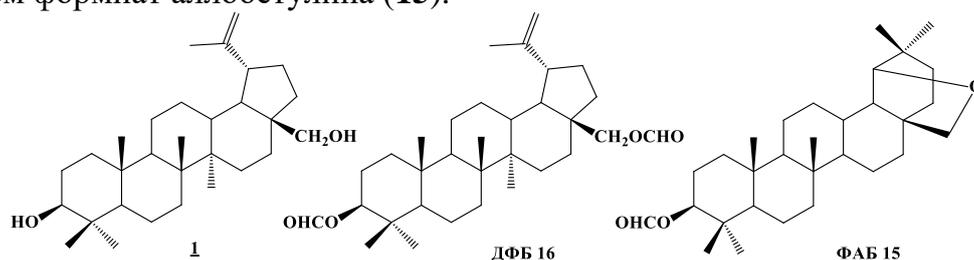


Рисунок 4

Несимметрично замещенная двойная связь, встречающаяся в виде изопронильной группы в природных тритерпенах лупанового ряда и 3,4-секо-производных, 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^[1] окисления двойной связи диацетата бетулина

^[1] Klinot J., Novorková N., Vystrčil A. // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. – 1970. – V.35, №4, – P.1105-1119.

(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% 20-*R,S*-изомерных кислот (21) (схема 6). Дальнейшего окисления метилкетонного фрагмента в *нор*-кетоне (20) не наблюдалось.

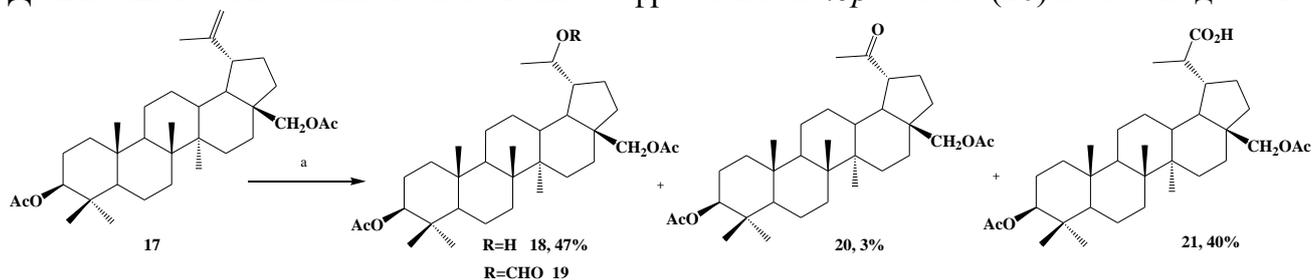


Схема 6

Поскольку окисление других тритерпеноидов – 28-оксоаллобетулин-3-она, 1-оксо- и 3-оксопроизводных 19 β ,28-эпокси-18 α -олеанана и метил-3,4-эпокси-3,11-диоксо-3,4-*секо*-18 β -олеан-12-ен-30-карбоксилата — надмуравьиной кислотой также проводили в хлористом метиле, было интересно сравнить химическое поведение бетулина и его производных под действием того же окислителя в двух растворителях — CHCl₃ и CH₂Cl₂.

Нами установлено, 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 7).

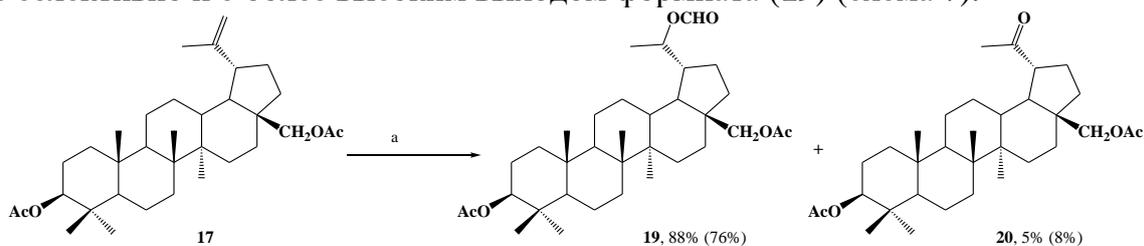
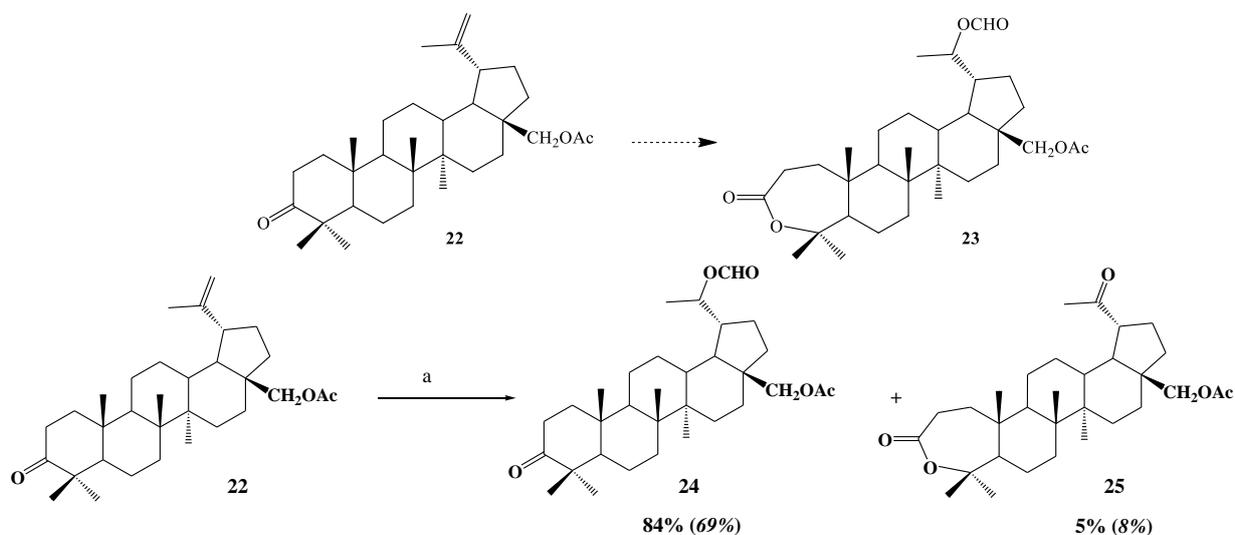


Схема 7

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 (схема 8). 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, по-видимому, из-за образования межмолекулярных водородных связей формильной и карбонильной функций. Это предположение подтверждает факт, что выделенный формиат (24) в реакцию Байера-Виллигера не

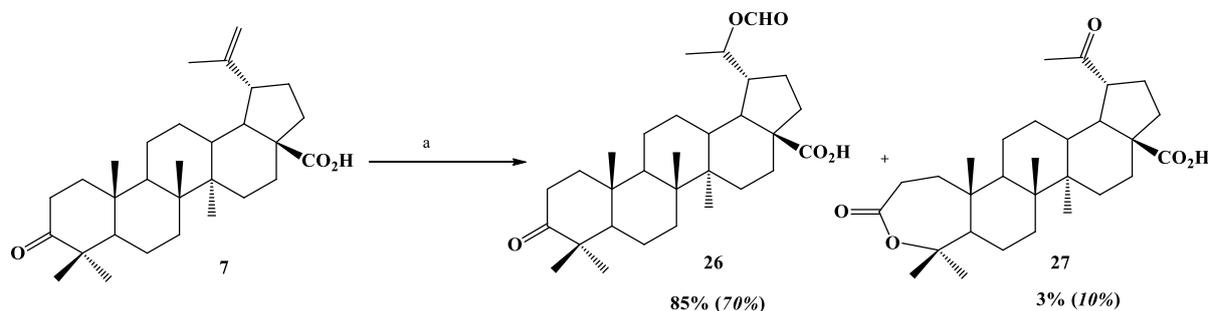
вступает как с надмуравьиной кислотой, так и с *m*-хлорнадбензойной и надфталевой. Образующаяся кето-функция не препятствует окислению кетона в кольце А и в результате получается кетолактон **25**, кето-группа в котором далее не окисляется.



a) HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂ и/или CHCl₃

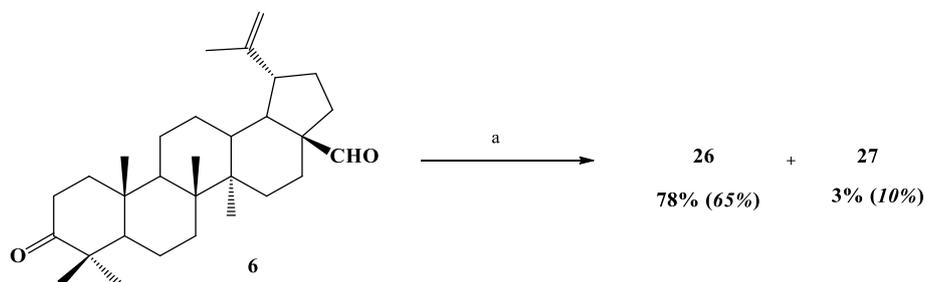
Схема 8

Подобным образом протекает окисление бетулоновой кислоты (**7**) и кетобетулонового альдегида (**6**) (схемы 9 и 10).



a) HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂ или CHCl₃

Схема 9

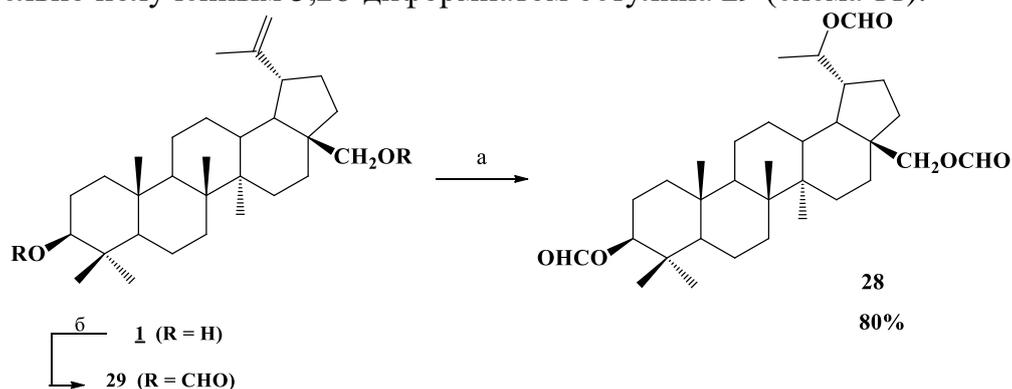


a) HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂, CHCl₃

Схема 10

Окисление бетулина (**1**) надмуравьиной кислотой в хлористом метиле при комнатной температуре протекает с образованием триформата (**28**) с высоким выходом (80%). Под действием муравьиной кислоты, очевидно, происходит ацилирование обеих гидроксигрупп, а третья образуется при окислении надмуравьиной кислотой. Это было подтверждено результатом аналогичного опыта с

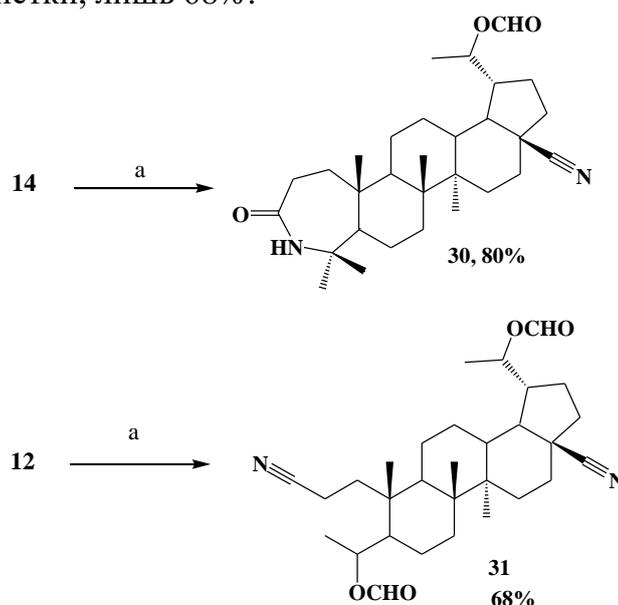
предварительно полученным 3,28-диформиатом бетулина **29** (схема 11).



а) HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂ б) HCOOH

Схема 11

Окисление лактама (**14**) (схема 12) большим избытком (75 моль-экв.) надмуравьиной кислоты в CH₂Cl₂ при комнатной температуре привело после хроматографической очистки с выходом 80% к целевому моноформиату (**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%.



а) HCOOH, H₂O₂, CH₂Cl₂

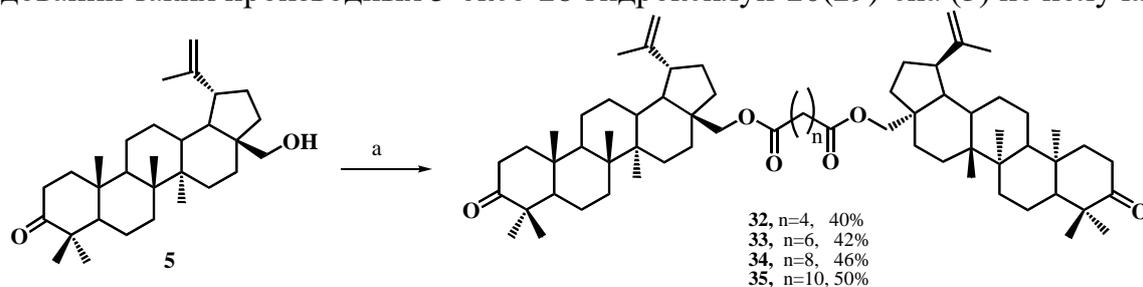
Схема 12

Отмечаем, что в ходе окислительного расщепления изопрופןильной группы образуется пара диастереомеров с преобладанием одного из стереоизомеров. Это доказывается наличием удвоенных сигналов, в первую очередь C-20 и (HCOO) в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C. Содержание диастереомерных формиатов найдено из соотношения интенсивностей сигналов H-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. Синтез [2+1]-конъюгатов 3-оксо-28-гидрокси-лупен-20(29)-ена с природными дикарбоновыми кислотами

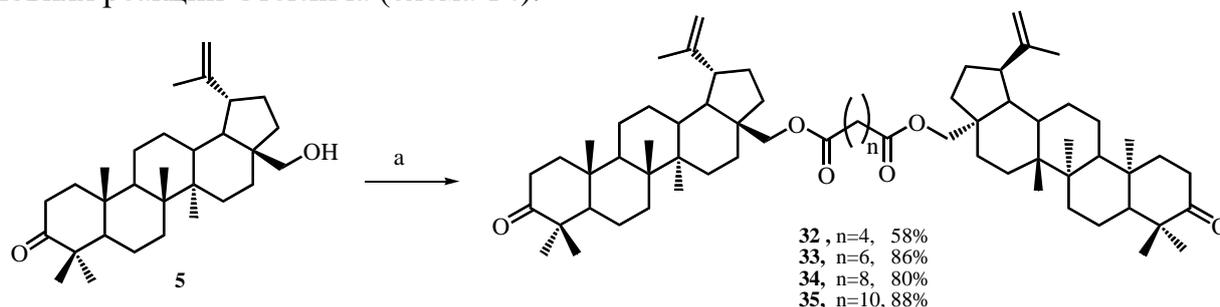
Для получения α,ω -дикетодиэфиров из гидроксикетона (**5**) нами использован ряд природных дикарбоновых кислот: адипиновая, входящая в состав сахарного тростника и сока сахарной свеклы, субериновая (пробковая), содержащаяся в пробковом дереве, себациновая, входящая в состав масла клещевины обыкновенной. Реакция [2+1]-конденсации полученного гидроксикетона (**5**) с дихлорангидридами этих дикарбоновых кислот позволяет получить соответствующие α,ω -дикетодиэфиры – ди-(3-оксо-лупен-20(29)-ен-28-иловые эфиры кислот (**32-35**) с выходами до 50% (схема 13). До наших исследований таких производных 3-оксо-28-гидрокси-лупен-20(29)-ена (**5**) не получали.



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

Схема 13

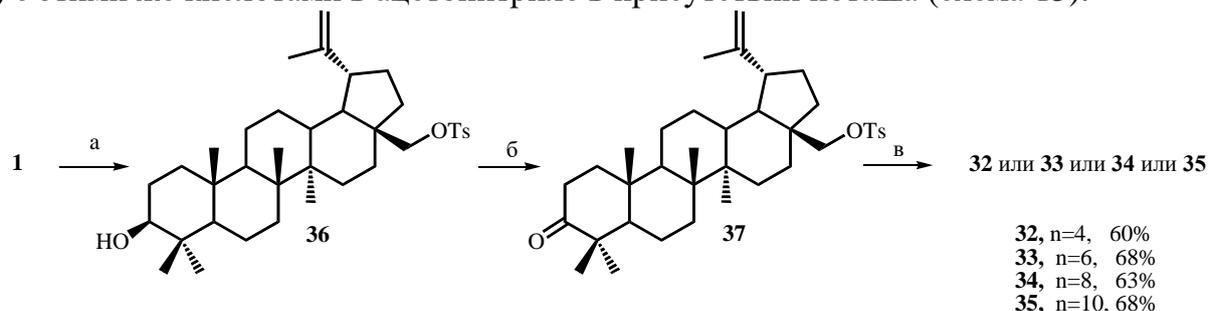
Более высокие выходы (до 88%) α,ω -дикетодиэфиров (**32-35**) были достигнуты в реакциях [2+1]-конденсации гидроксикетона (**5**) с вышеназванными кислотами в условиях реакции Стеглича (схема 14).



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

Схема 14

Кроме того, нами также был осуществлен еще один путь синтеза α,ω -дикетодиэфиров (**32-35**), заключающийся в монотозилировании исходного бетулина (**1**), окислении по Кори промежуточного монотозилированного диола – 28-тозилокси-20(29)-лупен-3 β -ола (**36**), и [2+1]-конденсации полученного 28-тозилокси-20(29)-лупен-3-она (**37**) с этими же кислотами в ацетонитриле в присутствии поташа (схема 15).

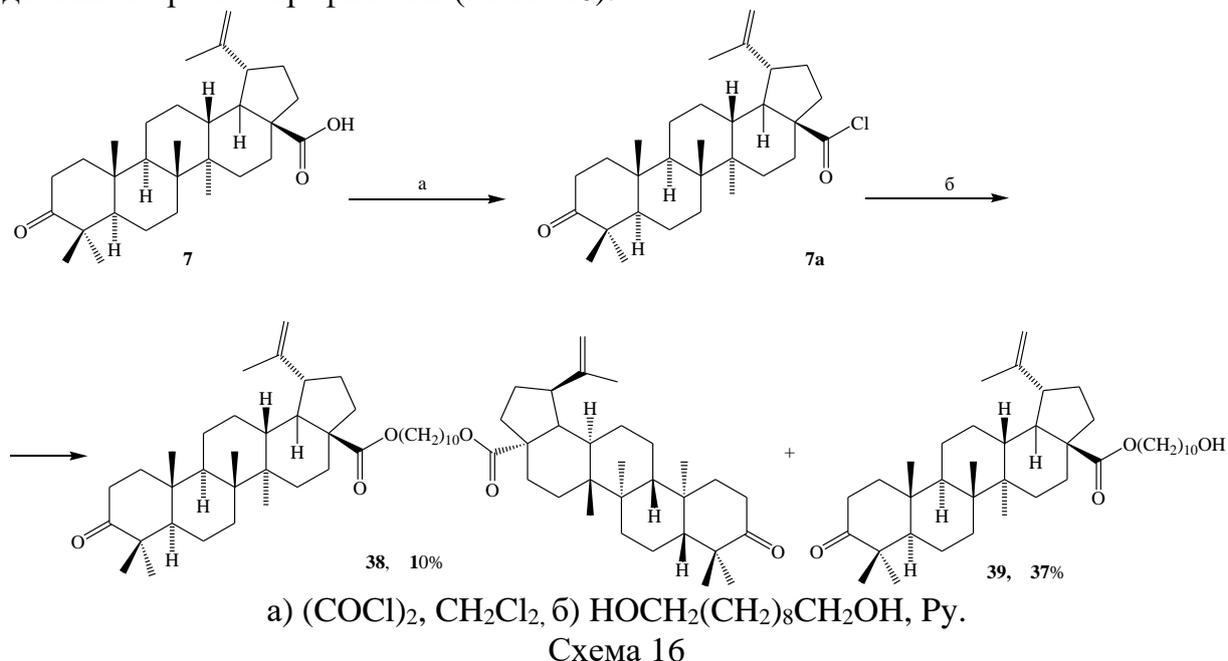


a) TsCl, Py, 70% б) PCC, CH_2Cl_2 , 90% в) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, MeCN, K_2CO_3 .

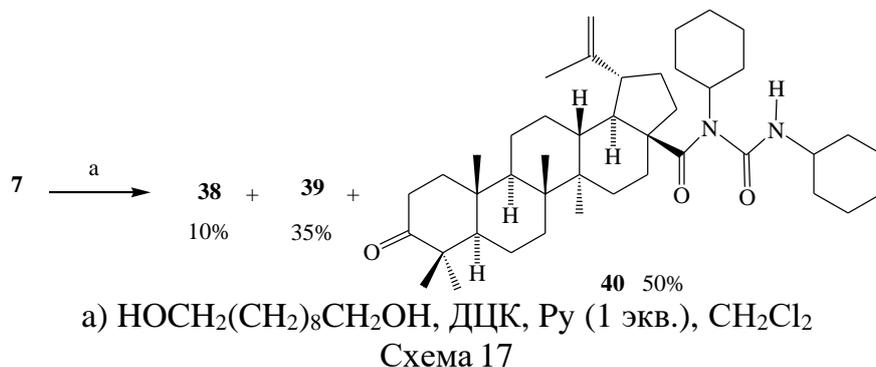
Схема 15

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

Хотя в литературе представлены достаточно высокие (70-90%) выходы продуктов реакций хлорангида бетулоновой кислоты (**7a**) со спиртами, в нашем случае реакция этого хлорангида с 1,10-декандиолом в пиридине привела с конверсией 55% к образованию смеси 10% диэфира (**38**) и 37% моноэфира (**39**), разделенной хроматографически (схема 16).



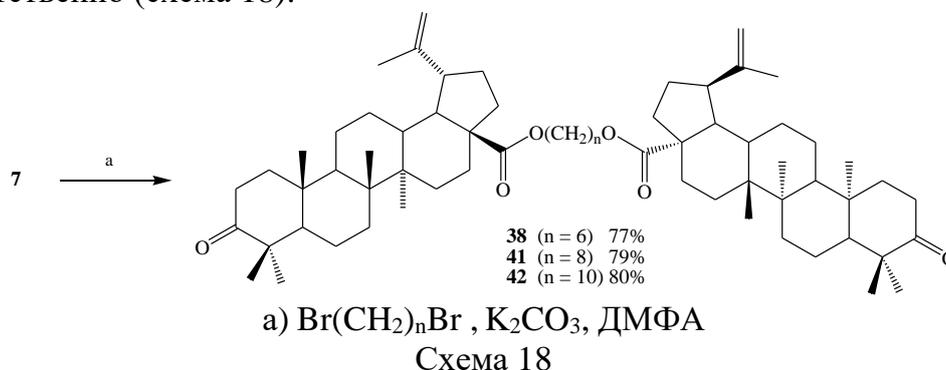
Так как выход целевого дикетодиэфира (**38**) был невысок, нами использована еще одна известная из литературы методика *O*-ацилирования спиртов кислотами с использованием дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), Py (или Et_3N) и 4-диметиламинопиридина (4-ДМАП) в CH_2Cl_2 . Нами была выполнена реакция бетулоновой кислоты (**7**) с 1,10-декандиолом в присутствии ДЦК и Py в CH_2Cl_2 . Она также оказалась неэффективной: выход целевого диэфира (**38**) составлял лишь 10%, моноэфира (**39**) – 35%, в качестве основного продукта образовалась нереакционноспособная *N*-ацилмочевина (**40**) (50%) (схема 17). И это несмотря на то, что добавка 3-10 моль % ДМАП к Py ускоряет активированную ДЦК этерификацию карбоновых кислот спиртами до такой степени, что подавляется образование побочных продуктов. По-видимому, бетулоновая кислота (**7**) является значительно стерически затрудненной и слабо взаимодействует с ДМАП, что делает побочный продукт **40** основным.



Чтобы повысить выход целевого диэфира (**38**), в реакционную массу был

добавлен ДМАП·НСl, поскольку известно, что в его присутствии N-ацилмочевины образуются только в незначительных количествах. При использовании эквимолярного (по отношению к кислоте) количества ДЦК и 10 моль % ДМАП и ДМАП·НСl выход диэфира (**38**) возрос до 35 %, однако в реакционной смеси присутствовали как моноэфир (**39**) (32 %), так и ацилмочевина (**40**) (26 %). Наилучший выход диэфира (**38**) – 64 %, моноэфира (**39**) – 29 % и 5 % для ацилмочевины (**40**), достигнут при использовании эквимолярного (по отношению к кислоте) количества ДЦК и по 20 моль % ДМАП и ДМАП·НСl.

Нами показано, 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 количеству кислоты количества поташа ведет к образованию только продукта [2+1]-конденсации – дикетодиэфира **38** – с выходом 80%. Эта методика была распространена на 1,6-гександиол и 1,8-октандиол с получением конъюгатов **41** и **42**, выходы которых после колоночной хроматографии составили 77 и 79% соответственно (схема 18).

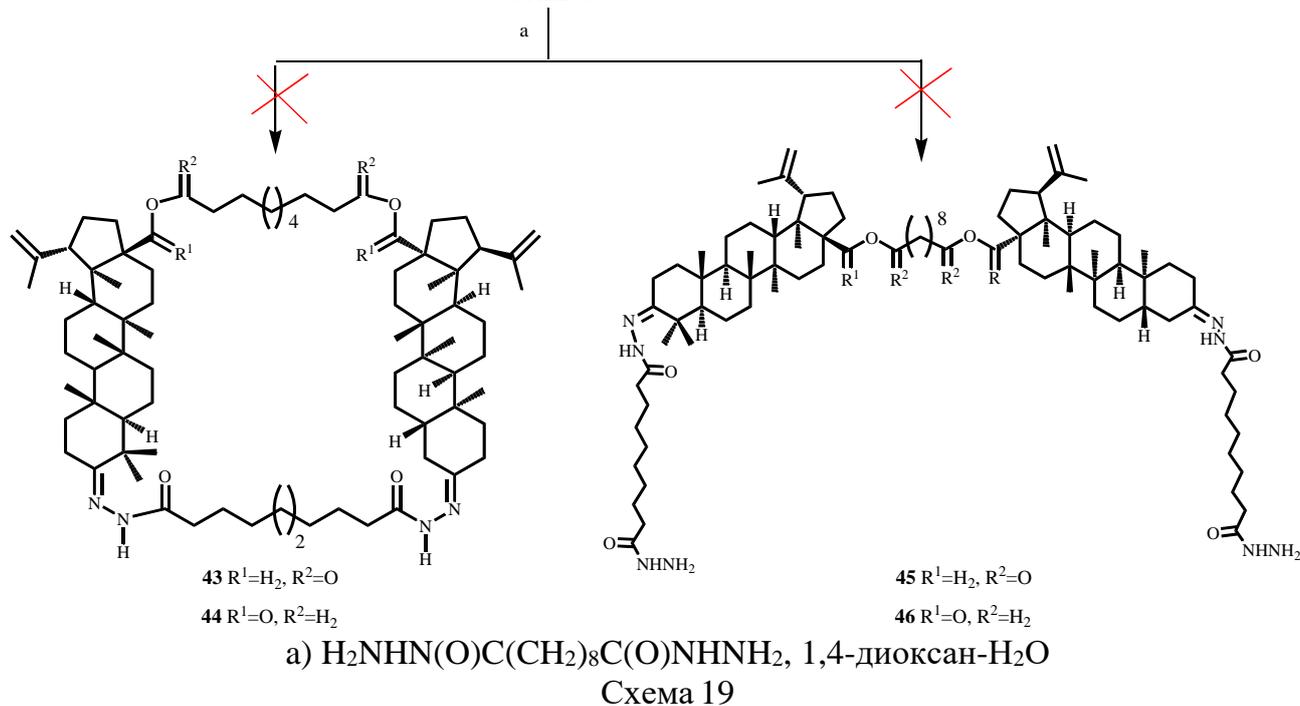


Таким образом, из рассмотренных методик получения [2+1]-конъюгатов наилучшим оказалось взаимодействие бетулоновой кислоты с соответствующими α,ω -дибромидами в ДМФА в присутствии поташа.

Все полученные соединения: гидроксикетон (**5**) и α,ω -дикетодиэфиры (**32-35**, **38**, **40-42**) 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, МСF-7; и нейробластома, SH-SY5Y). Ди-(3-оксолуп-20(29)-ен-28-иловый эфир декандиовой кислоты (**35**) оказался умеренно активным в отношении клеток карциномы легкого (А-549) (IC₅₀ 49.1±4.78 мкМ, p=0.002). Другие соединения оказались малоактивными или неактивными.

4. Конденсация дикетодиэфиров **34** и **38** с дигидразидом себаценовой кислоты

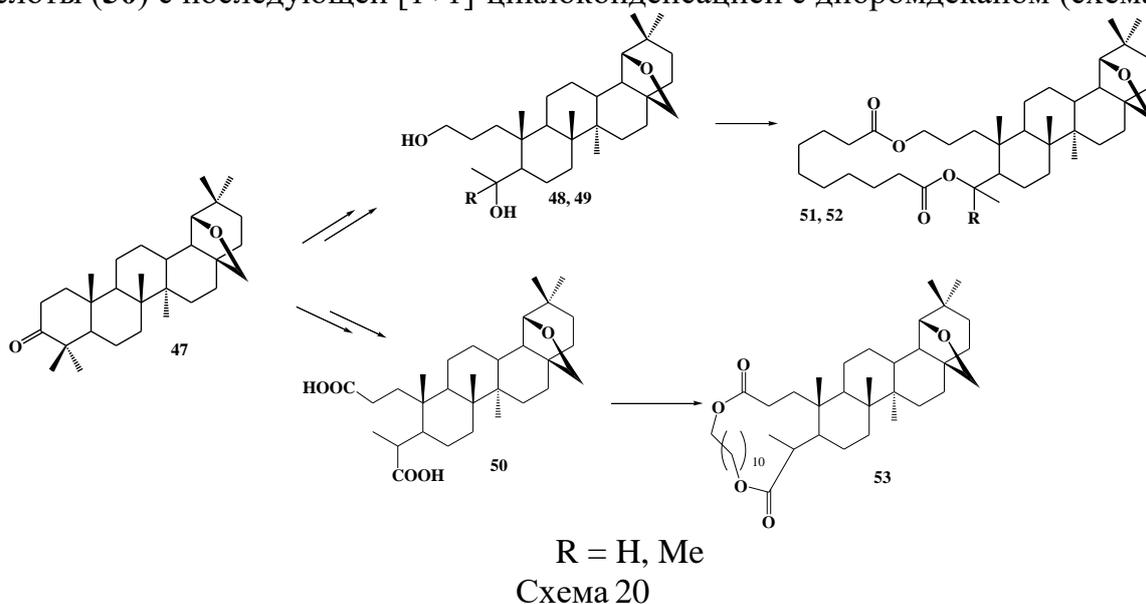
С целью получения макрогетероциклических продуктов была проведена конденсация дикетодиэфиров (**34** и **38**) с дигидразидом себаценовой кислоты в системе диоксан:вода (1:1) в условиях сильного разбавления (1:100) (схема 19).



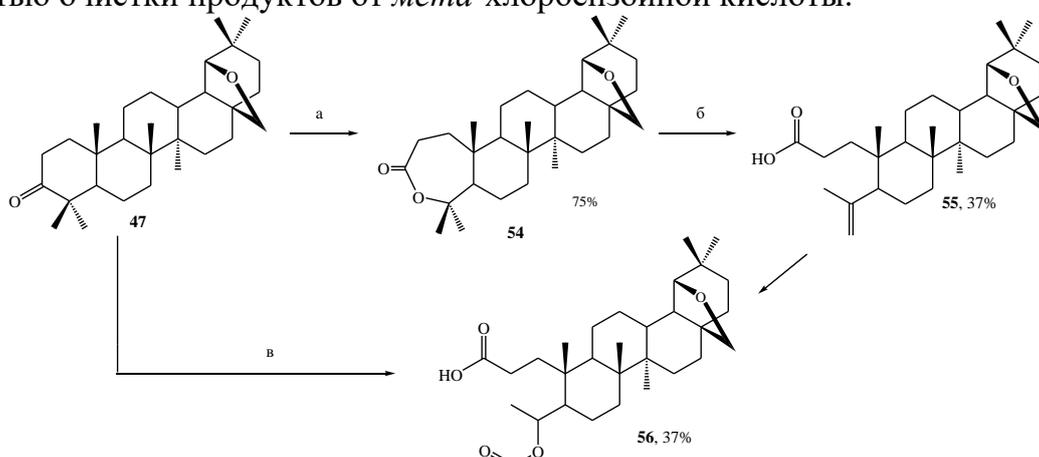
По завершении реакции был выделен продукт, не растворимый в традиционных растворителях ($CHCl_3$, CH_2Cl_2 , 1,2-ДХЭ $C_2H_4Cl_2$, МТБЭ, $EtOAc$, PhH , Pu , ДМФА, DMSO), и потому охарактеризовать его методом ЯМР 1H и ^{13}C не удалось. Были сняты их ИК-спектры, в которых отсутствовали полосы поглощения в области 1705 см^{-1} характеристичные для кето-функции и $1680, 3310\text{ см}^{-1}$ – для концевых гидразидных групп. К тому же, по данным элементного анализа в них присутствовал азот ($\sim 4\%$).

5. 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 (**47**) либо до α,ω -диолов (**48**) и (**49**) и дальнейшей их этерификацией с себаценовой кислотой или до 3,4-секо-дикислоты (**50**) с последующей [1+1]-циклоконденсацией с дибромдеканом (схема 20)



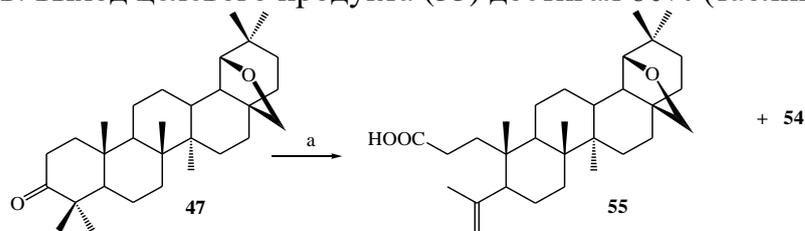
Из литературы известно^[2], что окисление аллобетулона (**47**) по реакции Байера-Виллигера *мета*-хлорнадбензойной кислотой с дальнейшим сопровождающимся дегидратацией кислотным раскрытием приводит к непредельной 3,4-секо-кислоте (**55**). Добавление эфирата трифторида бора в окислительную смесь позволяет в одну стадию с 37%-ым выходом получить формиат секо-кислоты (**56**) (схема 21). У данных методик есть недостатки, связанные с низким выходом непредельной кислоты (**55**) и формила кислоты (**56**), дороговизной используемой *мета*-хлорнадбензойной кислоты и сложностью очистки продуктов от *мета*-хлорбензойной кислоты.



а) МХНБК, CHCl_3 б) $(\text{CH}_2)_2(\text{OH})_2$, H_2SO_4 , CHCl_3 в) МХНБК, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Схема 21

Эти недостатки нами устранены заменой *мета*-хлорнадбензойной кислоты на доступную надмуравьиную, а эфирата трифторида бора на концентрированную серную кислоту. В целях оптимизации метода получения секо-кислоты (**55**) нами выполнено окисление аллобетулона (**47**) смесью HCOOH и H_2O_2 в хлористом метиле при различном содержании серной кислоты (схема 23). Показано, что добавление свыше 40% и более по объему серной кислоты в реакционную смесь позволяет добиться хороших результатов: выход целевого продукта (**55**) достигал 80% (таблица 2).



а) HCOOH , H_2O_2 , CH_2Cl_2 , H_2SO_4

Схема 22

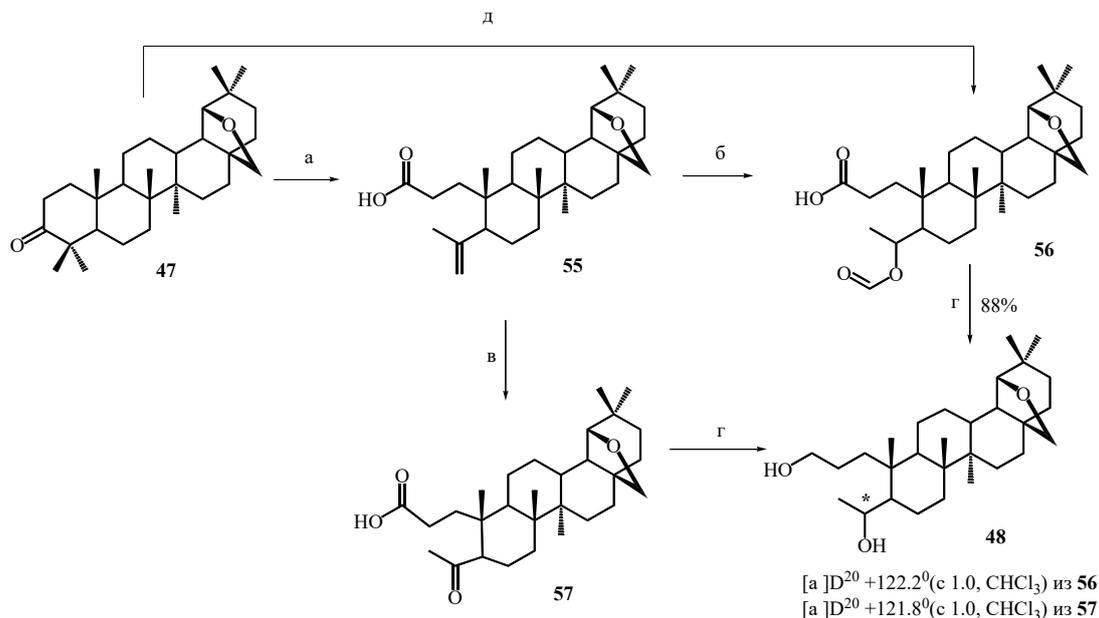
Таблица 2. Сравнение выходов продуктов реакции окисления аллобетулона системой HCOOH , H_2O_2 , CH_2Cl_2 в зависимости от объемного содержания серной кислоты в реакционной смеси (время реакции 5 ч).

Содержание конц. H_2SO_4 , по объему	Выход 54	Выход 55
5%	60	5
10%	38	16
20%	12	55
40%	0	80
50%	0	80

^[2] Klinot J., Ulehlova, E. Straka, [et al.] // Collection of Czechoslovak Chemical Communications. – 1973, – V.38, №9, – P.2648-2657 A.

При более длительном проведении реакции (до 8 ч) *секо*-кислота (**55**) претерпевает перегруппировку Байера-Виллигера по *изо*пропилиденовому фрагменту в положении 4, превращаясь в 24-*нор*-формил кислоту (**56**) с выходом 72 %.

К тому же, *секо*-кислота (**55**) 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 (**57**) с выходом 92 % (схема 23).



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

Схема 23

Восстановлением лактона (**54**) литийалюминийгидридом в ТГФ впервые получен первично-третичный диол (**49**) (схема 24).

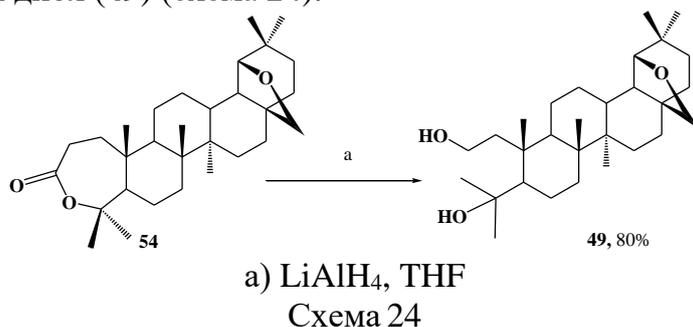
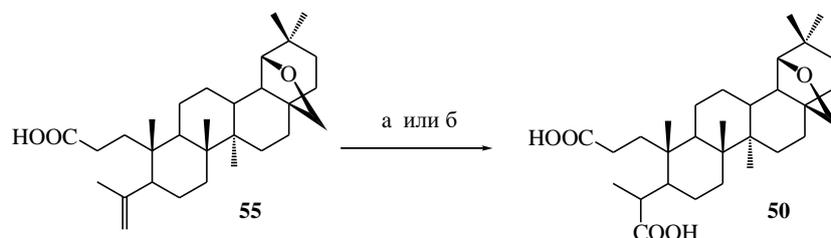


Схема 24

Изопропилиденовую группу в *секо*-кислоте (**55**) можно окислить также и до кислотной. Её превращение в 3,4-дикислоту (**50**) выполнено двумя способами: по реакции Джонса (37 %) или окислением надмуравьиной кислотой в *изо*-пропанол до моно*изо*-пропилового эфира с дальнейшим щелочным гидролизом до (**50**) (схема 25). Отмечаем, что ранее дикислоту (**50**) не получали.

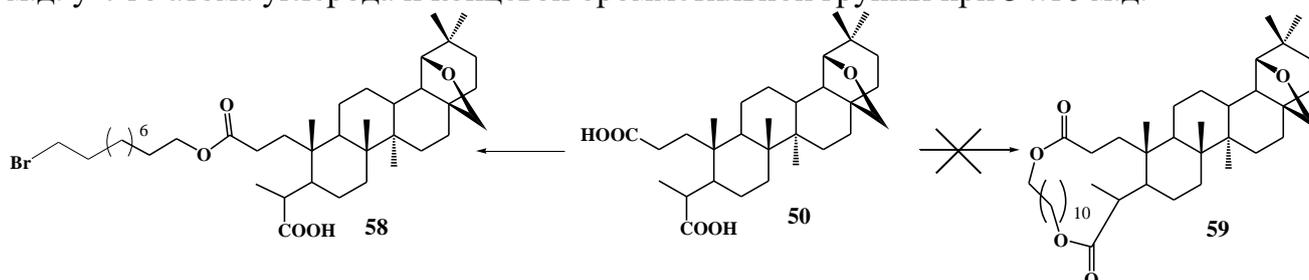
3,4-Дикислота (**50**) была вовлечена в реакцию макроциклизации с 1,10-дибромдеканом в ДМФА в присутствии поташа. Физико-химический анализ реакционной смеси показал, что образовался продукт линейного строения (**58**), циклический продукт (**59**) не был обнаружен (схема 26).



а) CrO_3 , ацетон, H_2SO_4 , 60°C , 10 ч, 37 % б) HCOOH , H_2O_2 , H_2SO_4 , *изо*- PrOH , 12 ч далее KOH , THF , 4 ч, 75%.

Схема 25

На спектрах ЯМР ^{13}C 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.

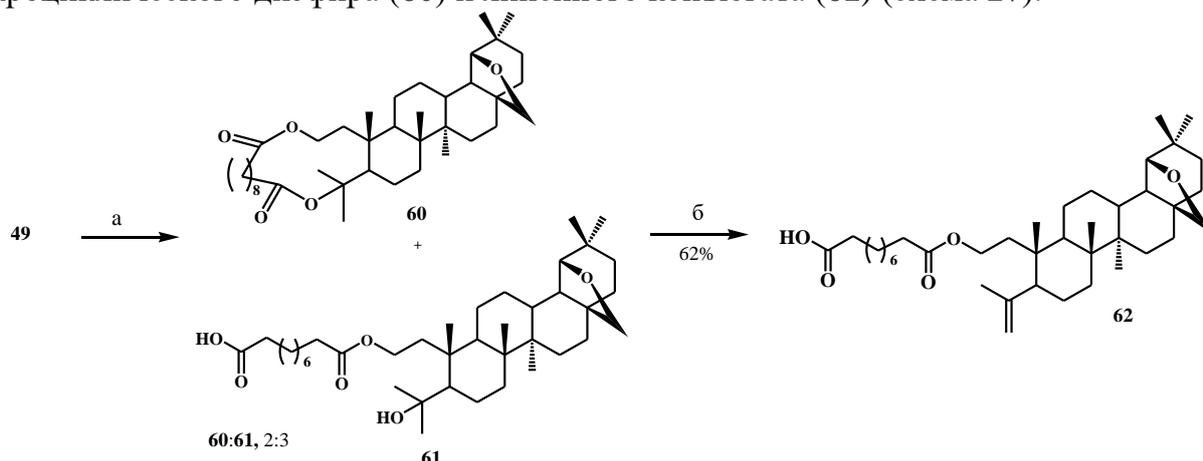


а) $\text{Br}(\text{CH}_2)_{10}\text{Br}$, K_2CO_3 , ДМФА, к.т., 48 ч, 76 %

Схема 26

Для получения целевых макроциклических соединений из диольных производных (**48**, **49**) проведена их [1+1]-конденсация с себаценовой кислотой по Стегличу в присутствии ДМАР в условиях сильного разбавления (1:100).

При использовании первично-третичного диола (**49**) получили смесь (2:3, по соотношению интенсивностей сигналов синглетов при 1.30 и 1.25 м.д.) макроциклического диэфира (**60**) и линейного конъюгата (**61**) (схема 27).

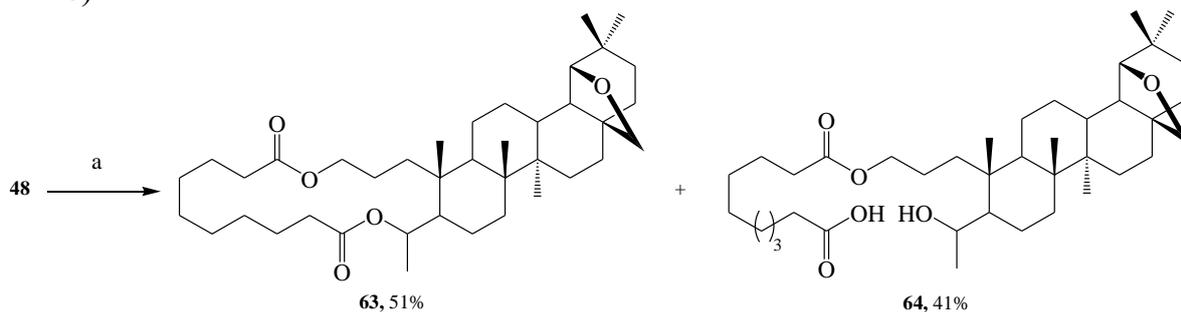


а) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$, ДЦК, 35 % моль, ДМАП, Pu , 7 сут. б) SiO_2

Схема 27

При очистке на силикагеле, очевидно, из-за неустойчивости дилактона (**60**) по сложноэфирному фрагменту с третичным спиртом, образовывался продукт дециклизации-дегидратации – непредельный эфир (**62**) (схема 28). В ЯМР спектрах фиксировали наличие сигналов изопропилиденовой группы: в ЯМР ^{13}C 148.06 м.д. (C-4), 112.88 м.д. (C-23) м.д. C-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).

При использовании первично-вторичного диола (**48**) реакцию проводили в течение недели, и из реакционной смеси выделен целевой макроциклический продукт (**63**) с выходом 51%. Кроме этого, выделен линейный конъюгат (**64**) с выходом 41% (схема 28).



а) $\text{HO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_8\text{CO}_2\text{H}$, ДЦК, 35 % моль., ДМАП, Ру, 7 сут
Схема 28

Для дилактонного макроцикла (**63**) были зарегистрированы 2D-корреляционные ЯМР спектры с полным отнесением сигналов протонов и атомов углерода. Так, в спектре НМВС соединения (**63**) 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 3).

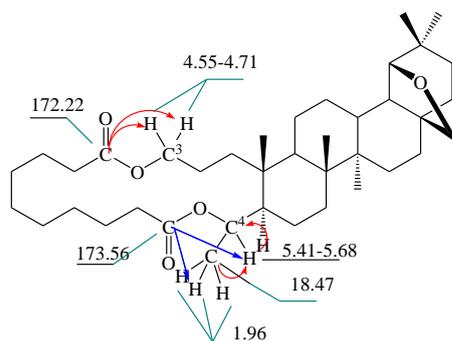


Рисунок 3. Стрелками обозначены наиболее важные корреляционные взаимодействия НМВС и HSQS для соединения (**63**). Выбраны сигналы только одного из оптических изомеров.

На масс-спектре, как и следовало ожидать для сложных эфиров, были зарегистрированы сигналы не только $[\text{M}+\text{H}]^+$ 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 4).

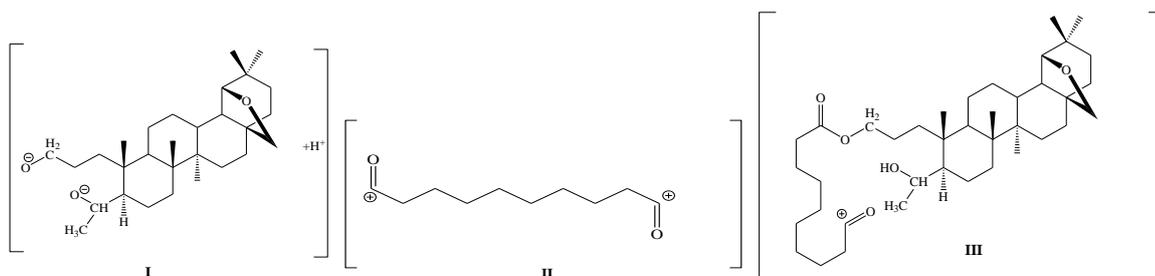


Рисунок 4. Предполагаемые осколки с соответствующими массами при масс-спектрометрическом анализе макроцикла (**63**).

Таким образом, нами модифицирован метод синтеза 19 β ,28-эпокси-3,4-секо-18 α -олеанан-4(23)-ен-3-овой кислоты **55**, впервые синтезированы 3,4-секо-производные (19 β ,28-эпокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан-3,4-диовая кислота **50**, 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-18 α -олеанан **49**, 19 β ,28-эпокси-3,4-дигидрокси-3,4-секо-23-нор-18 α -олеанан **48**) из аллобетулина: из 3,4-секо-диолов впервые получены два тритерпеновых макродилактона по кольцу А.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы получены следующие наиболее важные результаты: осуществлены синтезы ранее неизвестных ациклических и макроциклических конъюгатов природного тритерпеноида бетулина и его производных, в том числе фармакологически активных. Разработаны модифицированные синтезы субстратов: 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена, аллобетулина, бетулоновой и бетулиновой кислот. Найдены условия хемоселективной функционализации изопропиледенового фрагмента бетулина и его производных до соответствующих нор-формиатов при окислении большим избытком надмуравьиной кислоты в CH_2Cl_2 . Разработаны эффективные синтезы α,ω -дикетодиэфиров – [2+1] конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами и соответствующими им дибромидами и 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с α,ω -дикарбоновыми кислотами и их хлорангидридами. Осуществлены синтезы двух макроциклических конъюгатов по кольцу А из аллобетулона: 19 β ,28'-эпокси-3',4'-секо-18' α -олеанан-3',4'-диового и 19 β ,28'-эпокси-3',4'-секо-23'-нор-18' α -олеанан-3',4'-диового эфиров себаценовой кислоты. Разработанные методики химических превращений бетулина и его производных могут найти применение в синтетической органической химии.

ВЫВОДЫ

1. Выполнено систематическое исследование подходов к синтезу ациклических и макроциклических конъюгатов 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 из аллобетулона получены 3,4-секо-производные (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-секо-диолов впервые получены два тритерпеновых макродилактона по кольцу А.
3. Осуществлен хемоселективный синтез 3-оксо-28-гидрокси-луп-20(29)-ена с применением реагента Кори и триацетоксиборгидрида натрия.
4. Разработан модифицированный экологически чистый метод получения бетулоновой и бетулиновой кислот с использованием реагента Сверна, хлорита натрия в фосфатном буфере в присутствии пероксида 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 с выходом более 80%.
6. Выявлены условия селективного превращения изопропилиденсодержащих производных бетулина в 29-нор-20-О-формиаты при использовании большого количества (более 100 экв.) окислительной системы $\text{HCOOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ в CH_2Cl_2 . Показано, что введение формильного фрагмента в 29-положение производных бетулина ингибирует окисление циклогексанового фрагмента по кольцу А в соответствующие оксепаноны.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. 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.
2. 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.
3. Синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с α,ω -диолами / М. П. Яковлева, В. А. Выдрина, **Р. Р. Саяхов** [и др.]. – DOI 10.31857/S0514749221110082 // Журнал органической химии. – 2021. – Т.57, №1. – С.1624-1632.
4. Synthesis of betulonic and betulinic acids from betulin / М. Р. 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.
5. 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.
6. $TiCl_4$ – Эффективный катализатор превращения бетулина в А-нео-3-изопропил-19 β ,28-эпокси18 α -Олеан-9(10)-ена / **Р. Р.Саяхов**, Н. И. Медведева, М. П. Яковлева [и др.]. – DOI 10.1007/s10600-021-03585-7 // Химия природных соединений. – 2021. – Т.57, №6. – С. 1167.
7. Синтез конъюгатов ибупрофена с бетулином, аллобетулином и бетулиновой кислотой / М. П. Яковлева, **Р. Р. Саяхов**, К. М. Сайтов [и др.] DOI 10.1007/s10600-022-03768-w // Химия природных соединений. – 2022. – №58 – С.679-683.
8. Реакция бетулоновой кислоты с м-хлорпербензойной кислотой в метиленхлориде / М. П. Яковлева, **Р. Р. Саяхов**, Н. И. Медведева, Г. Ю. Ишмуратов DOI org/10.1007/s10600-022-03848-x // Химия природных соединений. –2022. –Т.58. – С.984.
9. 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.
10. Перегруппировка бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса / **Р. Р. Саяхов**, Н. И. Медведева, М. П. Яковлева [и др.]. – DOI 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.24 // Вестник Башкирского университета. –2021. – Т.26, №2. – С.408-411.
11. 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.