

На правах рукописи

**ХИСАМУТДИНОВА Ольга Юрьевна**

**ХЕМО- И СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОЕ ОКИСЛЕНИЕ БЕТУЛИНА И  
ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ**

**02.00.03 – Органическая химия**

**02.00.04 – Физическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук



**УФА-2005**

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской Академии наук.

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент  
**Флехтер О. Б.**

Научный консультант: доктор химических наук, профессор  
**Кабальнова Н. Н.**

Официальные оппоненты: член-корреспондент РАН  
**Кучин А. В.**

доктор химических наук, профессор  
**Муринов Ю. И.**

Ведущая организация: Институт органической и физической химии  
им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, г. Казань

Защита диссертации состоится 21 октября 2005 года в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат разослан 21 сентября 2005 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук



**Валеев Ф. А.**

2006-4  
12564

217 0914

3

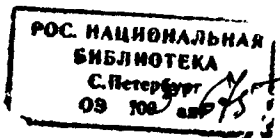
## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Актуальность развития методов селективного окисления тритерпеноидов обусловлена, прежде всего, их высокой биологической активностью и возможностью использования в качестве новых противовирусных и противоопухолевых препаратов. Применение таких широко известных реагентов, как перекиси, соединения, содержащие Cr, Hg, Se, Ru, как правило, не позволяет проводить окисление тритерпеноидов с высокими конверсией, выходом и селективностью. В то же время, перспективным подходом оксифункционализации тритерпеноидов является использование ряда других реагентов - диметилдиоксирана, озона, гипохлорита натрия. Знание количественных закономерностей реакций окисления в ряде случаев позволит проводить целенаправленный синтез практически важных тритерпеновых производных.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии Уфимского научного центра РАН по теме: «Синтез новых физиологически активных веществ на основе растительных терпеноидов» (регистрационный номер 01.99.0011836). Работа осуществлялась при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 01-03-33131, 02-03-81007, 04-03-97518, 05-03-32832), комплексной программы Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе» и в рамках научной школы академика Г. А. Толстикова (грант президента РФ на поддержку молодых учёных и ведущих научных школ (НШ-1488.2003.3)).

**Цель работы.** Изучение кинетических закономерностей реакций окисления бетулина и его производных, разработка методов стерео- и хемоселективного окисления тритерпеноидов.

**Научная новизна и практическая значимость.** Обнаружено, что окисление производных бетулина диметилдиоксираном является перспективным подходом получения оксифункционализированных



тритерпеноидов с высокими выходами в мягких условиях при отсутствии побочных продуктов. На основании активационных параметров реакции диметилдиоксирана с производными бетулина определена хемоселективность окисления функциональных групп: в первую очередь реагирует двойная связь, затем последовательно вторичная и первичная гидроксильные группы. В результате стереоспецифичного эпоксицирования двойной связи производных ряда 20,29-лупена впервые синтезированы 20*R*(29)-эпоксиды. Предложен эффективный метод синтеза практически важного бетулонового альдегида окислением бетулина диметилсульфоксидом, активированным оксалилхлоридом (по Сверну). Впервые определены константы скоростей взаимодействия синглетного кислорода с тритерпеноидами ряда лупана. Найдено, что гипохлорит натрия является эффективным хемоселективным окислителем вторичных гидроксильных групп тритерпеноидов. Синтезированы и охарактеризованы двенадцать новых тритерпеновых производных.

**Апробация работы.** Результаты исследований доложены на четырёх Молодежных научных школах по органической химии (Екатеринбург 2002 г.; Новосибирск 2001 г., 2003 г.); XII Европейском симпозиуме по органической химии (Гронинген, 2001 г.); Научной конференции, посвященной 70-летию со дня рождения академика В. А. Коптюга "Современные проблемы органической химии" (Новосибирск, 2001 г.); на I Всероссийской конференции "Химия и технология растительных веществ" (Сыктывкар, 2000 г.); на VI Международной конференции "Биоантиоксидант" (Москва, 2002 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 5 статей в центральных журналах, тезисы 7 докладов на конференциях и симпозиумах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из обзора литературы на тему "Окисление лупановых тритерпеноидов" и двух глав (обсуждение результатов, экспериментальная часть). Список литературы

включает 156 наименований. Объем работы составляет 113 страниц (компьютерный набор), в том числе 24 схемы, 7 таблиц, 10 рисунков.

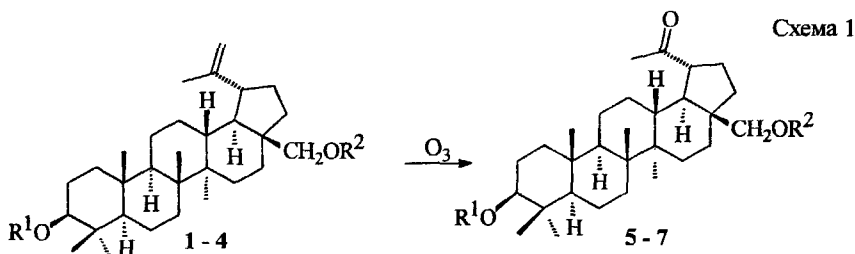
Соискатель выражает глубокую благодарность заведующему лабораторией тонкого органического синтеза доктору химических наук, профессору Ф.З. Галину за внимание и неоценимые консультации, оказанные при выполнении работы.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. Озонирование ацетатов бетулина в жидкой фазе и на поверхности сорбента

Озонолиз лупановых тритерпеноидов, в частности, бетулина (1) и 3-*O*-ацетилметилбетулината, согласно литературным данным, протекает с получением 29-норлуп-20-оксо-производных с низкой конверсией и образованием смеси продуктов. В то же время, информация о количественных закономерностях протекания реакции озонирования производных бетулина как в жидкой фазе, так и на поверхности сорбента, отсутствует.

Нами проведено озонирование ацетатов бетулина: 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетилбетулина (2), 3 $\beta$ -*O*-ацетилбетулина (3) и 28-*O*-ацетилбетулина (4) в растворе и на поверхности SiO<sub>2</sub> (схема 1, табл. 1).



1 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; 2, 5 R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ac; 3, 6 R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = H; 4, 7 R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = Ac

Как и ожидалось, при окислении 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетилбетулина (2), 3 $\beta$ -*O*-ацетилбетулина (3) и 28-*O*-ацетилбетулина (4) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при -80°C получены

29-норлуп-20-кетоны (5), (6), (7) с выходом 94, 90 и 91%, соответственно. Структура 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетил-29-норлуп-20-она (5) подтверждена РСА (рис. 1).

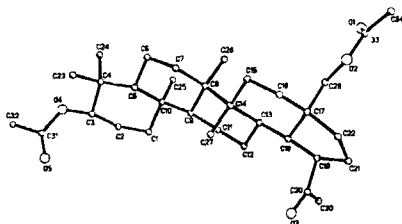


Рис. 1. Структура 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетил-29-норлуп-20-она (5)

Таблица 1  
Результаты озонлиза 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетилбетулина (2), 3 $\beta$ -*O*-ацетилбетулина (3) и 28-*O*-ацетилбетулина (4) ((2), (3), (4) : O<sub>3</sub> = 1:1)

Условия реакции/ исходное соединение	Продукты реакции (выход, % вес.)		
	-80°C, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-40°C, SiO <sub>2</sub>	-10°C, SiO <sub>2</sub>
2	5 (94)	5 (71)+2 (20)	5 (82)
3	6 (90)	6 (81)+3 (14)	6 (78)+3 (10)
4	7 (91)	7 (83)+4 (10)	7 (79)

Проведение реакции озонирования на поверхности силикагеля при -40°C позволяет получить кетоны (5), (6) и (7) с выходом 71, 81 и 83%, соответственно, повышение температуры до -10°C не увеличило выходы продуктов. В таблице 2 приведено время поглощения 1 ммоль озона при жидкофазном и «сухом» озонировании 1 ммоль 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетилбетулина (2), 3 $\beta$ -*O*-ацетилбетулина (3) и 28-ацетилбетулина (4).

Таблица 2  
Время поглощения 1 ммоль озона при жидкофазном и «сухом» озонировании, мин

Соединение	Условия		
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -80°C	SiO <sub>2</sub> , -40°C	SiO <sub>2</sub> , -10°C
2	123.0	66.6	6.9
3	18.8	28.2	6.3
4	40.7	38.6	6.5

\* - время поглощения 0.5 ммоль озона при озонировании 0.5 ммоль (2) - (4)

Время озонирования как в растворе, так и на поверхности силикагеля, увеличивается в ряду (3) < (4) < (2), что, возможно, связано с зависимостью реакционной способности двойной связи от структуры субстрата.

Скорость реакции озонирования наибольшая, когда в положении С28 имеется гидроксигруппа. В случае соединений (2) и (4), имеющих более объемный ацетатный заместитель в положении С28, скорость озонирования уменьшается. Следует отметить, что при  $-10^{\circ}\text{C}$  время озонирования соединений (2), (3) и (4) практически одинаково.

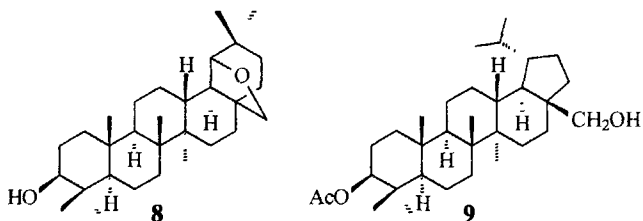
Таким образом, жидкофазное и «сухое» озонирование ацетатов бетулина (2) - (4) протекает как окисление терминальной двойной связи С20(29) с образованием 29-норкетонов (5) - (7). Проведение реакции на поверхности силикагеля позволяет увеличить температуру и сократить время окисления, однако требует более сложной процедуры проведения эксперимента.

## **2. Взаимодействие диметилдиоксирана с тритерпеноидами ряда 20,29-лупена**

Известно, что диметилдиоксиран (ДМД) проявляет себя как стерео- и региоселективный окислитель, позволяющий проводить эпоксилирование двойной связи и окисление спиртовых групп с высокими выходами. В последнее время ДМД все более широко используется в химии природных соединений. Об окислении ДМД высших терпеноидов в литературе не сообщалось.

### **2.1. Кинетические закономерности окисления 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетилбетулина, аллобетулина, 3 $\beta$ -*O*-ацетил-20,29-дигидробетулина диметилдиоксираном**

Для изучения кинетических закономерностей реакций окисления тритерпеноидов ДМД были выбраны соединения, в молекуле которых присутствует лишь одна функциональная группа: 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетилбетулин (2), аллобетулин (8) и 3 $\beta$ -*O*-ацетил-20,29-дигидробетулин (9).



Закономерности расходования ДМД в присутствии 3β,28-ди-*O*-ацетилбетулина (2) исследованы в интервале температур  $-11 - 30^{\circ}\text{C}$ , аллобетулина (8) -  $15 - 40^{\circ}\text{C}$ , 3β-*O*-ацетил-20,29-дигидробетулина (9) -  $20 - 45^{\circ}\text{C}$  при  $[\text{ДМД}]_0 = [\text{RH}]_0$ , где  $[\text{ДМД}]_0$  и  $[\text{RH}]_0$  начальные концентрации ДМД и субстрата. Анаморфозы кинетических кривых расходования ДМД в координатах реакции второго порядка при  $30^{\circ}\text{C}$  в реакции с (2), (8) и (9) приведены на рис. 2 ( $k_{30^{\circ}\text{C}} = 95.9, 0.10$  и  $0.02 \text{ л}^*\text{моль}^{-1}*\text{с}^{-1}$  для (2), (8) и (9), соответственно).

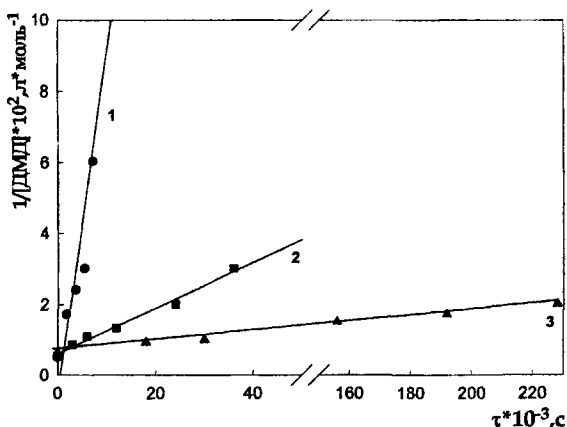


Рис. 2. Анаморфозы кинетических кривых расходования ДМД при  $30^{\circ}\text{C}$  в координатах  $1/[\text{ДМД}] - \tau$ . 1- (2), 2- (8), 3- (9)

Рассчитаны константы скорости ( $k$ ,  $\text{л}^*\text{моль}^{-1}*\text{с}^{-1}$ ) реакции окисления, которые находятся в интервале  $(0.54 \pm 0.09) \cdot 10^1 \div (9.59 \pm 3.17) \cdot 10^1$ ,  $(0.28 \pm 0.03) \cdot 10^{-1} \div (1.59 \pm 0.20) \cdot 10^{-1}$ ,  $(0.31 \pm 0.10) \cdot 10^{-2} \div (1.88 \pm 0.34) \cdot 10^{-2}$  для 3β,28-



ди-*O*-ацетилбетулина (2), аллобетулина (8) и 3β-*O*-ацетил-20,29-дигидробетулина (9), соответственно.

Из зависимости константы скорости реакции второго порядка от температуры определены активационные параметры окисления соединений (2), (8), (9). Энергии активации реакций окисления диметилдиоксираном 3β,28-ди-*O*-ацетилбетулина (2), аллобетулина (8), 3β-*O*-ацетил-20,29-дигидробетулина (9) составили (11.97±4.16), (12.43±2.13) и (14.32±4.76) ккал/моль, соответственно.

Реакционная способность исследованных соединений уменьшается в ряду (2)>(8)>(9), следовательно, в первую очередь реагирует двойная связь 3β,28-ди-*O*-ацетилбетулина (2), затем последовательно вторичная гидроксильная группа С(3)-ОН аллобетулина (8) и первичная С(28)-ОН 3β-*O*-ацетил-20,29-дигидробетулина (9), что хорошо согласуется с литературными данными по реакционной способности ДМД.

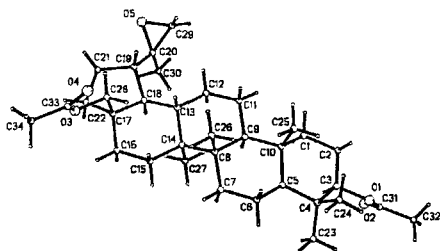
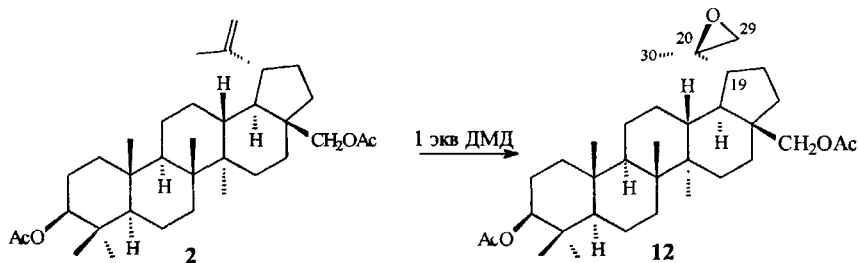
## **2.2. Стереоспецифичность эпоксидирования двойной связи и хемоселективность окисления гидроксигрупп тритерпеноидов ряда 20,29-лупена диметилдиоксираном**

Данные, полученные при изучении кинетических закономерностей окисления соединений (2), (8), (9), использованы нами при исследовании взаимодействия ДМД с другими тритерпеноидами ряда 20,29-лупена, содержащими несколько функциональных групп: 3β-*O*-ацетилбетулином (3), 28-*O*-ацетилбетулином (4), метиловым эфиром бетулоновой кислоты (10), лупеолом (11) и бетулином (1).

Строение продукта окисления 3β,28-ди-*O*-ацетилбетулина (2) диметилдиоксираном – эпоксида (12), установлено спектральными методами (схема 2). Реакция стереоспецифична, поскольку в результате образуется единственный диастереомер, конфигурация которого при С20(*R*) ясна из данных РСА (рис. 3). Об индивидуальности полученного 20,29-эпоксида можно судить также по данным спектров ЯМР <sup>13</sup>С и <sup>1</sup>Н, содержащих

сигналы, характеризующие атомы углерода C20, C29 и протоны H29, H30. В спектрах ЯМР эпоксида (12) сигналы эпоксигруппы C(20)-O-C(29) наблюдаются при  $\delta$  59.9 и 57.0 м.д. Сигналы геминальных протонов H29 проявляются при  $\delta$  2.61 и  $\sim$ 2.66 м.д. в виде дублетов ( $J$  4.8 Гц), что также свидетельствует о стереоспецифичности эпоксирирования.

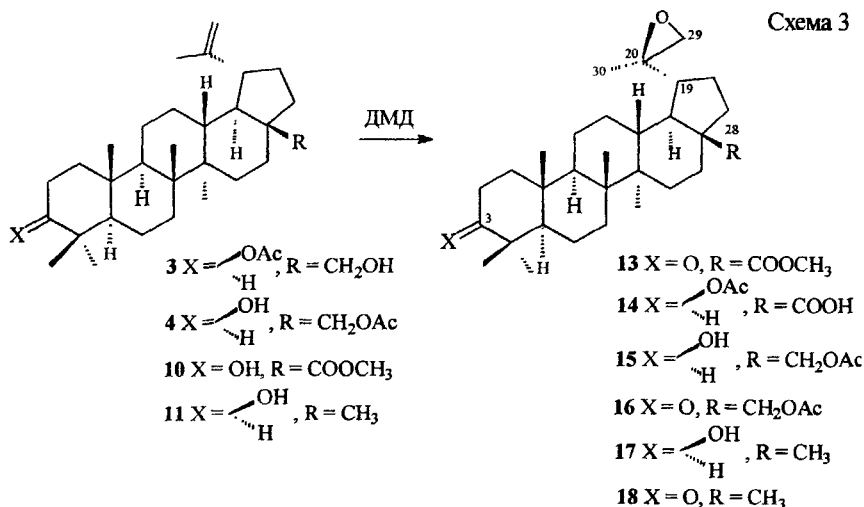
Схема 2

Рис. 3. Структура 3β,28-ди-*O*-ацетил-луп-20*R*,29-эпоксида (12)

При окислении метилового эфира бетулоновой кислоты (10) 1 эквивалентом ДМД, содержащего подобно диацетату (2) двойную связь в качестве единственного объекта атаки, образуется 20,29-эпоксид (13) с выходом 93% (схема 3).

Окисление 3β-*O*-ацетилбетулина (3) двумя эквивалентами ДМД привело к получению смеси двух продуктов, в спектрах ЯМР которой обнаруживаются сигналы эпокси-, альдегидной и карбоксильной групп. По-видимому, диметилдиоксидан окисляет первичную спиртовую группу в положении C28 сначала до альдегидной группы, а далее до эпоксикислоты

(14), которую удалось получить с выходом 81%, применив три эквивалента реагента (схема 3). Данные спектров ЯМР указывают на стереоспецифичность окисления, как и в случае эпоксида (12).

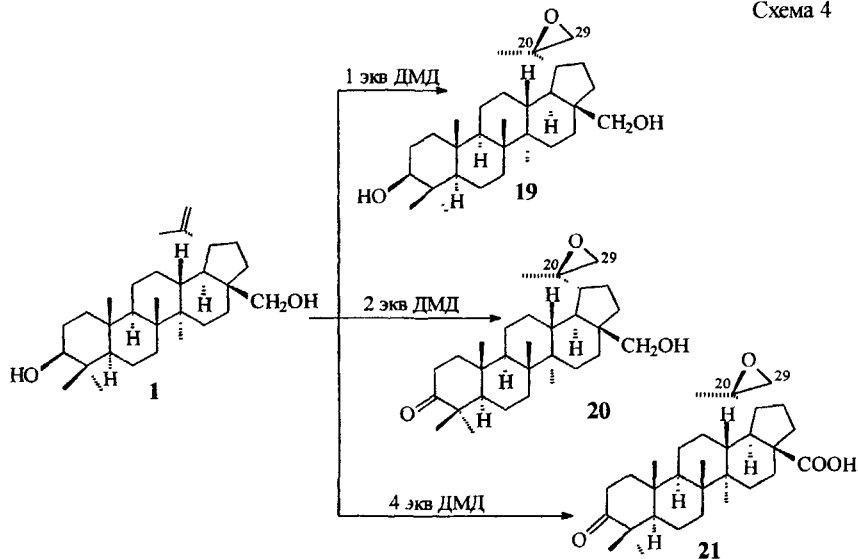


Окисление 28-О-ацетилбетулина (4) идет строго последовательно. Использование одного эквивалента ДМД привело к эпоксиду (15) (выход 95%), тогда как окисление двумя эквивалентами дало 3-оксо-20,29-эпоксид (16) с выходом 86% (схема 3). Согласно данным спектров ЯМР, эти соединения имеют одинаковую с уже описанным эпоксидом (12) конфигурацию при С20. Аналогично, при взаимодействии лупеола (11) с 1 эквивалентом ДМД образуется эпоксид (17), а с 2 экв. ДМД – 3-оксо-лупео-20R,29-эпоксид (18) (схема 3).

Обнаруженная последовательность окисления полностью соблюдается в случае бетулина (1). Так, применение 1 эквивалента ДМД дало эпоксид (19) с выходом 92% (схема 4). Два эквивалента окислителя позволяют довести реакцию до 3-оксо-эпоксида (20). Как и в случае окисления моноацетата (3), использование трех эквивалентов ДМД приводит к смеси 3-оксо-альдегида (в чистом виде не выделен) и 3-оксо-кислоты (21). Если для окисления

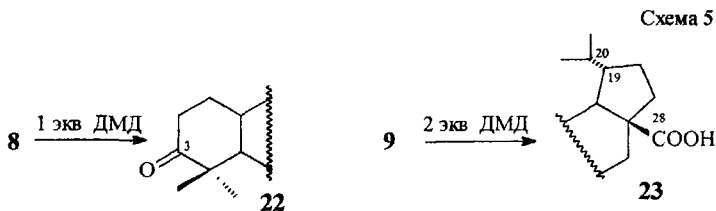
использовать четыре эквивалента ДМД, то кислоту (21) можно получить с выходом 86%. Как и в предыдущих случаях, эпоксицирование двойной связи С20(29) стереоспецифично, о чем можно судить по данным спектров ЯМР.

Схема 4



Структура продуктов окисления аллобетулина (8) и  $3\beta$ -*O*-ацетил-20,29-дигидробетулина (9), использованных в качестве объектов при изучении кинетических закономерностей окисления тритерпеноидов ряда 20,29-лупена диметилдиоксираном, была установлена по данным спектров ЯМР как 3-оксо-аллобетулин (22) и  $3\beta$ -*O*-ацетил-20,29-дигидробетулиновая кислота (23) (схема 5).

Таким образом, диметилдиоксиран проявил себя как реагент стереоспецифичного эпоксицирования двойной связи и хемоселективного окисления гидроксигрупп тритерпеноидов ряда 20,29-лупена.



Установлено, что при окислении бетулина и его производных диметилдиоксираном в первую очередь реагирует двойная связь, затем последовательно вторичная гидроксильная группа С(3)-ОН и первичная С(28)-ОН. Впервые охарактеризованы новые 20*R*(29)-эпоксиды (12-21). Отметим, что это первый пример стереоспецифичного окисления двойной связи тритерпеноидов ряда 20(29)-лупена реагентами перекисного строения.

Несомненными преимуществами использования данного окислителя тритерпеноидов по сравнению с другими известными являются простота проведения эксперимента, мягкие условия (нейтральная среда, комнатная температура), высокие выходы конечных продуктов и отсутствие побочных реакций. С учетом высокой биологической активности, которую проявляют лупановые тритерпены, окисление производных бетулина с помощью ДМД является весьма перспективным подходом.

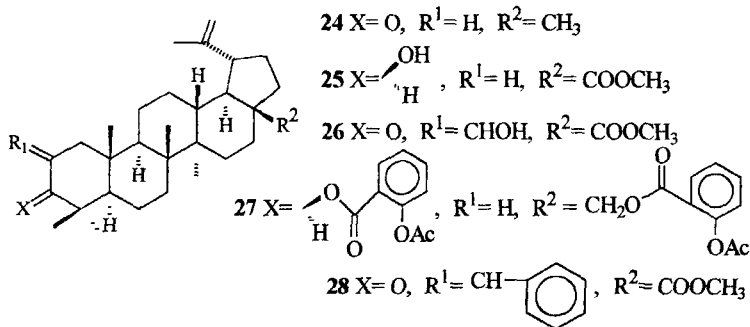
### 3. Тушение люминесценции синглетного кислорода тритерпеноидами ряда 20,29-лупена

Информация о взаимодействии тритерпеноидов с синглетным кислородом важна как с точки зрения синтеза пероксидов, так и для защиты лекарственных препаратов от фотоокисления.

Нами впервые исследована реакционная способность тритерпеноидов ряда 20,29-лупена по отношению к синглетному кислороду, которую изучали по тушению  $^1\text{O}_2$  в ИК-области спектра. В качестве источника  $^1\text{O}_2$  использовали ди-(трет.бутил)-триоксид, а в качестве субстратов - бетулин (1), лупеол (11), 3-оксолупеол (24), метиловый эфир бетулиновой кислоты (25), метиловый эфир 2-гидроксиметилен-бетулоновой кислоты (26), 3 $\beta$ ,28-

ди-*O*-ацетилсалицилат бетулина (27), метиловый эфир 2-бензилиден-бетулоновой кислоты (28) (схема 6).

Схема 6



Тушение люминесценции синглетного кислорода соединениями (1), (11), (24) – (28) подчиняется уравнению Штерна-Фольмера (рис. 4):

$$I_0/I = 1 + \kappa\tau[A]$$

где  $I_0$  и  $I$  – интенсивность люминесценции  $^1\text{O}_2$  в отсутствие и в присутствии субстрата, соответственно;  $\kappa$  – брутто-константа скорости тушения  $^1\text{O}_2$  ( $\kappa = \kappa_r + \kappa_f$ ,  $\kappa_r$  и  $\kappa_f$  – константы скорости химического и физического тушения  $^1\text{O}_2$ , соответственно);  $\tau$  – время жизни  $^1\text{O}_2$  в растворителе;  $[A]$  – начальная концентрация субстрата в реакционной смеси.

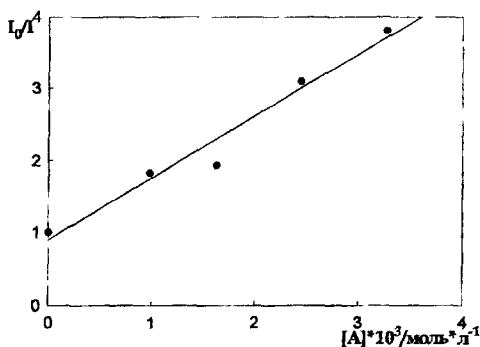


Рис. 4. Тушение люминесценции синглетного кислорода бетулином (1) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Константы скорости ( $k$ ), приведенные в таблице 3, близки к константам скорости химической реакции ( $k_r$ ) непредельных стероидов и терпеноидов (например, холестерина,  $\Delta^3$ -карена,  $\alpha$ -пинена) с синглетным кислородом.

Таблица 3

Константы скорости тушения синглетного кислорода тритерпеноидами  
( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ )

Соединение	1	11	24	25	26	27	28
$k \cdot \tau, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$	830.0	65.0	54.0	21.4	64.6	11.5	50.4
$k \cdot 10^5, \text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$	70.3	6.5	5.4	2.1	6.5	1.2	5.0

Наличие различных заместителей в положениях C2, C3 и C28, как и в случае производных глицирризиновой кислоты, приводит к уменьшению константы скорости тушения синглетного кислорода.

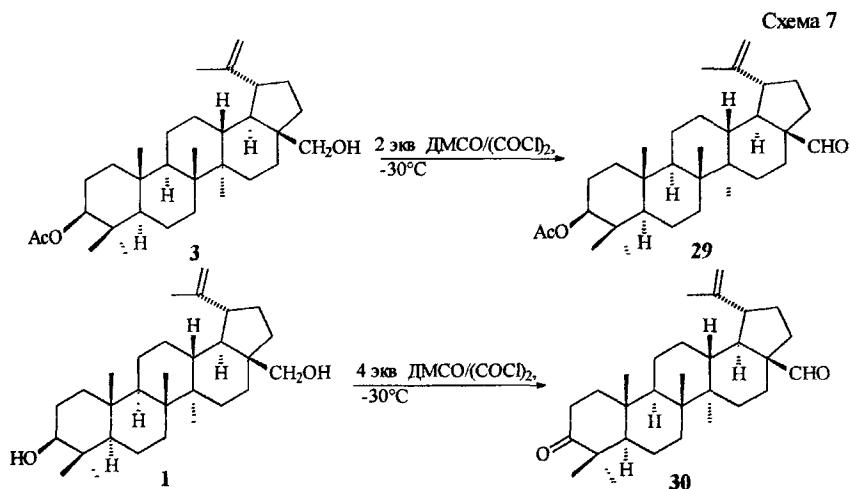
#### 4. Окисление бетулина и моноацетатов бетулина «активированным» диметилсульфоксидом

Известно, что эффективным реагентом получения карбонильных соединений окислением спиртов является «активированный» диметилсульфоксид (ДМСО в присутствии ДЦГК,  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ ,  $\text{As}_2\text{O}_5$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$  и др.). Для окисления природных спиртов достаточно активно используется окисление по Сверну (ДМСО, активированный  $(\text{COCl})_2$ ). В то же время окисление тритерпеноидов по Сверну не описано.

Мы осуществили синтез  $3\beta$ -*O*-ацетилбетулинового (29) и бетулонового (30) альдегидов окислением  $3\beta$ -*O*-ацетилбетулина (3) и бетулина (1) диметилсульфоксидом, активированным  $(\text{COCl})_2$ , при  $-30^\circ\text{C}$  (схема 7).

Окисление  $3\beta$ -*O*-ацетилбетулина (3) одним эквивалентом «активированного» диметилсульфоксида до  $3\beta$ -*O*-ацетилбетулинового альдегида (29) протекает с крайне низкой конверсией исходного соединения, для полной конверсии потребовалось применить два эквивалента реагента Сверна, при этом выход продукта (29) составил 95%. Установлено, что

окисление бетулина (1) одним и двумя эквивалентами окислительного реагента протекает неселективно: остается непрореагировавший бетулин и образуются бетулиновый и бетулоновый (30) альдегиды, а при использовании трех эквивалентов только смесь альдегидов. Для полной конверсии бетулина до бетулонового альдегида (30) необходимо четыре эквивалента «активированного» ДМСО. При этом выход альдегида (30) составляет 93%. При проведении реакции при температуре  $-10^{\circ}\text{C}$  наблюдалась лишь 50% конверсия исходных веществ. Наличие альдегидной группы в соединениях (29, 30) подтверждалось наличием в спектре ЯМР сигналов при  $\delta$  206.4 м.д. ( $^{13}\text{C}$ ) и  $\delta$  9.64 м.д. ( $^1\text{H}$ ).



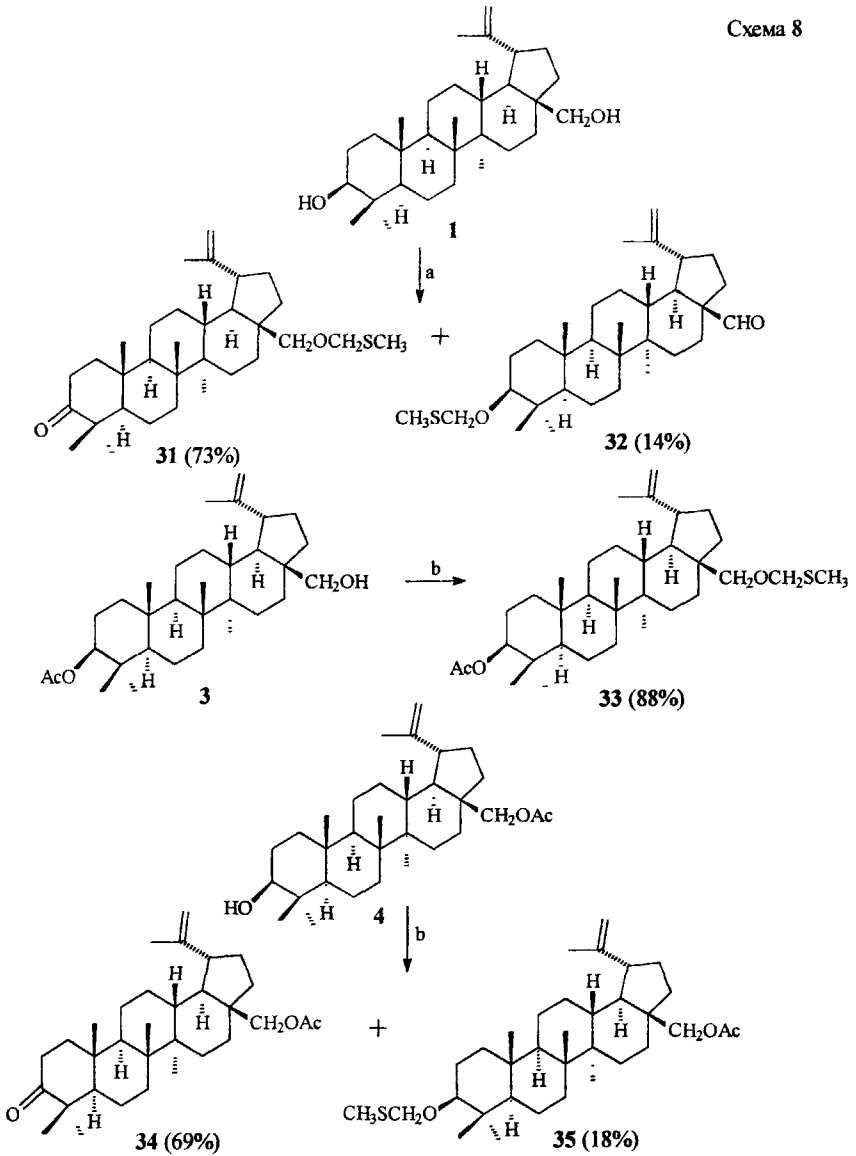
Таким образом, нами впервые предложено использовать окисление бетулина по Сверну для синтеза 3β-*O*-ацетилбетулинового и бетулонового альдегидов. Этот способ является экологичным, поскольку позволяет избежать использование реагентов, содержащих соединения «тяжелых» металлов, дает возможность получать бетулоновый альдегид в практически любом количестве, что становится особенно важным в связи с обнаружением у него выраженной противоопухолевой активности.



Кроме того, нами исследовано окисление бетулина (1) и его моноацетатов (3), (4) диметилсульфоксидом, активированным  $As_2O$  (по Олбрайту-Голдмену). Однако в данном случае достичь образования одного карбонильного продукта не представилось возможным. Вследствие легкости алкилирования гидроксигрупп данных тритерпеновых спиртов наряду с окислительными превращениями протекает образование эфиров (схема 8). Установлено, что окисление бетулина (1) двумя и более эквивалентами реагента приводит к смеси 3-оксо-28-*O*-метилтиометилового эфира бетулина (31) (73%) и 3-*O*-метилтиометил-бетулинового альдегида (32) (14%).

При окислении 3 $\beta$ -*O*-ацетилбетулина (3) одним и более эквивалентами окислительного реагента с количественным выходом получен 3 $\beta$ -*O*-ацетил-28-*O*-метилтиометиловый эфир бетулина (33) (88%). Окисление 28-*O*-ацетилбетулина (4) одним и более эквивалентами окислителя сопровождается образованием смеси 3-оксо-28-*O*-ацетил-бетулина (34) (64%) и 3-*O*-метилтиометил-28-*O*-ацетил-бетулина (35) (18%).

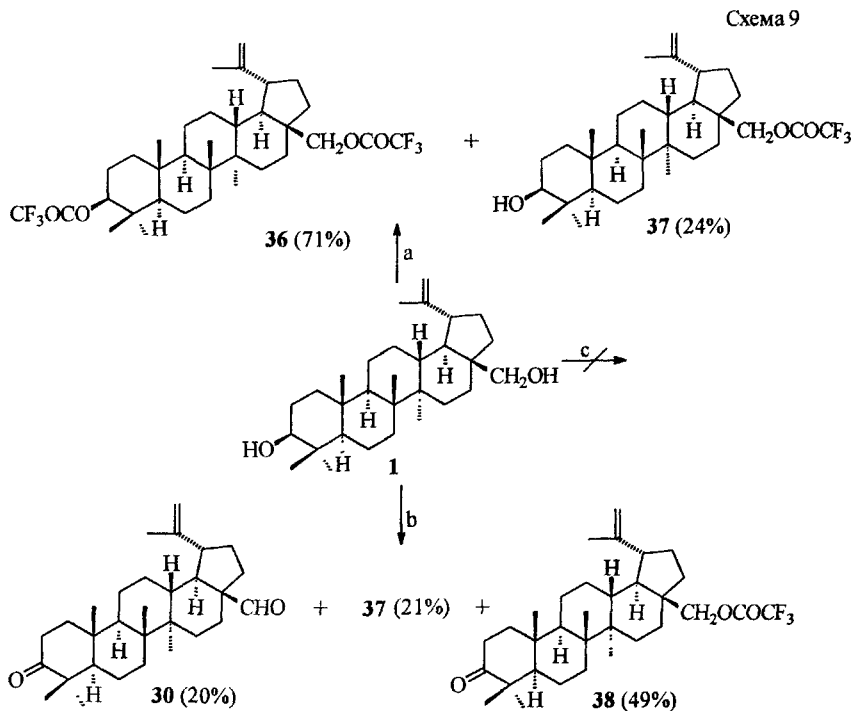
Строение соединений (31-35) установлено на основании данных ЯМР-спектроскопии. Так, присутствие  $CH_2SCH_3$ -группы обнаруживали по сигналам в области  $\delta$  13.7-13.9 и 73.3-75.8 м.д. в спектрах ЯМР  $^{13}C$ , протоны  $SCH_3$ -группы проявлялись при  $\delta$  2.11-2.14 м.д. в виде четких синглетов. Образование продуктов окисления подтверждается наличием в спектре ЯМР сигналов альдегидной группы ( $\delta$  204.9-206.1 м.д. ( $^{13}C$ ) и 9.64 м.д. ( $^1H$ )) в соединении (32) и 3-оксо-группы ( $\delta$  217.6-218.1 м.д. ( $^{13}C$ )) в соединениях (31), (34). Окисление тритерпеноидов по Олбрайту-Голдману проведено впервые и вследствие легкости процедуры проведения реакции и разделения продуктов может быть рекомендовано для синтеза 3-оксо-тритерпеноидов. Кроме того, соединения (31-33), (35) получены впервые и представляют интерес в качестве потенциальных биологически активных веществ.



Условия реакции. а 2 экв ДМСО/Ас<sub>2</sub>О, СH<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>, 20°С

б 1 экв ДМСО/Ас<sub>2</sub>О, СH<sub>2</sub>Сl<sub>2</sub>, 20°С

Нами также изучено окисление бетулина (1) ДМСО, активированным трифторуксусным ангидридом (по Сверну) (схема 9). При использовании двух эквивалентов окислителя происходит исключительно ацилирование спиртовых групп с образованием смеси 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-трифторацетилбетулина (36) (71%) и 28-*O*-трифторацетилбетулина (37) (24%).



Условия реакции: а. ДМСО/(CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, 1-2 экв., 5 ч, -30°C;  
 б. ДМСО/(CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O, 2-4 экв., 48 ч, -30°C;  
 с. ДМСО/P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 2-20 экв.

В то же время окисление гидрокси-групп бетулина (1) оказалось возможным при увеличении количества окислителя до четырех эквивалентов и времени реакции до 48 ч, при этом получали смесь 28-*O*-трифторацетилбетулина (37) (21%), 3-оксо-28-*O*-трифторацетилбетулина (38) (49%) и бетулонового альдегида (30) (20%), разделенных колоночной

хроматографией. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  трифторацетатов (36-38) сигналы сложноэфирных связей наблюдаются при  $\delta$  155-158 м.д., происходит также слабopольное смещение химических сдвигов сигналов атомов C3 и C28 до  $\delta$  86.3 и  $\delta$  66.8-67.0 м.д., соответственно, по сравнению с сигналами исходных спиртов. В спектре соединения (38) сигнал карбонильной группы C3 наблюдался при  $\delta$  218.3 м.д. Таким образом, окисление бетулина диметилсульфоксидом, активированным трифторуксусным ангидридом, не позволяет получать исключительно бетулоновый альдегид, вследствие более быстро протекающей реакции ацилирования спиртовых групп.

Установлено, что бетулин (1) устойчив к окислению 2-20 экв. ДМСО, активированного  $\text{P}_2\text{O}_5$  (по Онодеру) в интервале температур  $-5+60^\circ\text{C}$  (схема 8).

### **5. Хемоселективное окисление тритерпеновых спиртов гипохлоритом натрия**

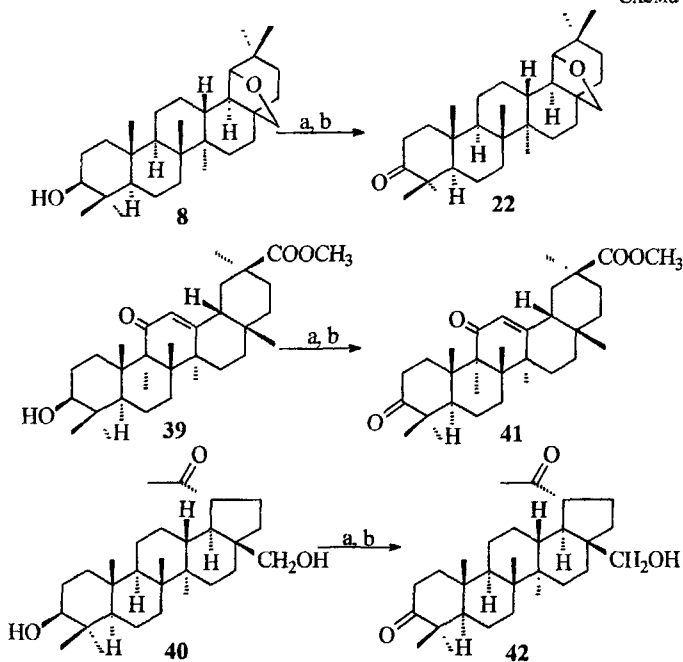
Гипохлорит натрия является дешевым окислительным и хлорирующим реагентом, который успешно используется для окисления вторичных спиртов до кетонов в мягких условиях и аллильного хлорирования терминальных oleфинов. Нами обнаружено, что  $\text{NaOCl}$  окисляет  $3\beta$ -гидрокси-группу аллобетулина (8), метилового эфира глицирретовой кислоты (39) и 20-оксо-29-нор-бетулина (мессагенина) (40) до 3-оксо-производных (схема 10).

Тритерпеновые спирты (8), (39) и (40) окисляли 3 эквивалентами  $\text{NaOCl}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии в качестве катализатора гексадецилтриметиламмоний бромидом с получением 3-кетонов (22), (41) и (42) с выходом 95, 93 и 92%, соответственно. Проведение реакции окисления соединений (8), (39) и (40) 3 эквивалентами  $\text{NaOCl}$  в  $\text{AcOH}$  также дало 3-оксо-производные (22), (41) и (42) (выход 76-81%).

Об образовании кето-группы в положении C3 в 3-оксо-аллобетулине (22), метиловом эфире 3-оксо-глицирретовой кислоты (41), 3,20-диоксо-29-нор-бетулине (42) судили по наличию сигнала при  $\delta$  217.1-218.2 м.д. и

отсутствию сигнала протона H3 в области  $\delta$  3.10-3.20 м.д., наблюдаемого в спектрах ЯМР исходных тритерпеновых спиртов. В спектрах ЯМР 3,20-диоксо-29-нор-бетулина (42) сигналы, принадлежащие первичной спиртовой группе, сохраняются, подтверждая избирательность окисления, что согласуется с литературными данными по реакционной способности NaOCl.

Схема 10



Условия реакции:

a. 3 экв. NaOCl/AcOH, 20°C;

b. 3 экв. NaOCl/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, n-C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>NMe<sub>3</sub>Br, 20°C

Таким образом, нами впервые предложено использовать гипохлорит натрия для хемоселективного окисления гидроксигрупп тритерпеноидов.

## ВЫВОДЫ

1. Изучены кинетические закономерности взаимодействия диметилдиоксирана с 3 $\beta$ ,28-ди-*O*-ацетилбетулином, аллобетулином и 3 $\beta$ -*O*-ацетил-20,29-дигидробетулином. Определены константы скорости и рассчитаны активационные параметры реакции. Установлено, что при окислении производных бетулина диметилдиоксираном в первую очередь реагирует двойная связь, последовательно вторичная и первичная спиртовые группы.

2. Установлена стереоспецифичность эпоксирирования двойной связи тритерпеноидов ряда 20,29-лупена с образованием 20*R*(29)-эпоксидов и соответствующих 3-кето- и 28-карбоксии-производных бетулина.

3. Найдено, что гипохлорит натрия является хемоселективным окислителем гидроксигрупп тритерпеноидов до 3-кето-производных, образующихся с количественным выходом.

4. Впервые определены константы скорости тушения синглетного кислорода тритерпеноидами ряда 20,29-лупена.

5. Показана возможность эффективного синтеза бетулонового и 3 $\beta$ -*O*-ацетилбетулонового альдегидов окислением бетулина и 3 $\beta$ -*O*-ацетилбетулина диметилсульфоксидом, активированным оксалилхлоридом. Реакции окисления производных бетулина диметилсульфоксидом, активированным уксусным и трифторуксусным ангидридами, осложняются ацилированием спиртовых групп в положениях C3 и C28 с образованием смеси продуктов.

6. Впервые изучено «сухое» озонирование ацетатов бетулина 1 эквивалентом озона, которое, так же как и жидкофазное, протекает с образованием 29-норлуп-20-кетонов с выходами 80-90%. Озонирование на силикагеле позволяет повысить температуру и значительно сократить время реакции. Обнаружено, что на скорость озонирования оказывает влияние структура тритерпеноида.

### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Флехтер О. Б., Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Бореко Е. И., Карачурина Л. Т., Павлова Н. И., Кабальнова Н. Н., Савинова О. В., Галин Ф. З., Николаева С. Н., Зарудий Ф. С., Балтина Л. А., Толстикова Г. А. Синтез 3-*O*-ацетилбетулонового и бетулонового альдегидов по Сверну и фармакологическая активность их оксимов. // Хим.-фарм. журн. – 2002. - Т. 36. - № 6. - С. 21-24.

2. Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Флехтер О. Б., Галин Ф. З., Кабальнова Н. Н., Балтина Л. А., Толстикова Г. А. Окисление бетулина и его моноацетатов «активированным» диметилсульфоксидом. // Химия природ. соедин. – 2003. - № 2. – С. 156-159.

3. Флехтер О. Б., Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Смирнова И. Е., Балтина Л. А., Галин Ф. З., Кабальнова Н. Н., Толстикова Г. А. Селективное окисление тритерпеновых спиртов гипохлоритом натрия. // Химия природ. соедин. – 2004. - №2. - С. 121-122.

4. Ashavina O. Yu. (Хисамутдинова О.Ю.), Kabal'nova N. N., Flekhter O. B., Spirikhin L. V., Galin F. Z., Baltina L. A., Starikova Z. A., Antipin M. Yu., Tolstikov G. A. Oxidation of betulin and its acetates with dimethyldioxirane. // *Mendeleev Commun.* – 2004. - V. 14. – № 5. - P. 221-223.

5. Флехтер О. Б., Борко Е. И., Нигматуллина Л. Р., Павлова Н. И., Медведева Н. И., Николаева С. Н., Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Савинова О. В., Балтина Л. А., Галин Ф. З., Толстиков Г. А. Синтез и противовирусные свойства производных лупановых тритерпеноидов. // *Хим.-фарм. журн.* – 2004. - Т. 38. - №7. - С. 10-13.

6. Флехтер О. Б., Балтина Л. А., Нигматуллина Л. Р., Медведева Н. И., Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Толстиков Г. А., Галин Ф. З. Синтез физиологически активных веществ на основе бетулина и его производных. // Тезисы докладов Всероссийской конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар. - 25-30 сентября 2000 г. - С. 148.

7. Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Флехтер О. Б., Кабальнова Н. Н., Иванова Е. В., Галин Ф. З., Толстиков Г. А. Некоторые окислительные превращения лупановых тритерпеноидов. // Тезисы докладов Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». – Новосибирск. - 2-6 апреля 2001 г. - С. 52.

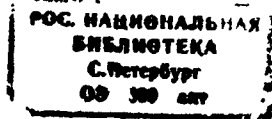
8. Flekhter O. B., Nigmatullina L. R., Medvedeva N. I., Ashavina O. Yu. (Хисамутдинова О.Ю.), Tret'yakova E. V., Barzilova A. B., Baltina L. A., Galin F. Z., Tolstikov G. A. New transformations of lupane triterpenoids. // From the Book of abstracts of the 12<sup>th</sup> European Symposium on Organic Chemistry. – Groningen. The Netherlands. - 13-18 July 2001. - P2-76.

9. Flekhter O. B. , Nigmatullina L. R., Medvedeva N. I., Ashavina O. Yu. (Хисамутдинова О.Ю.), Tret'yakova E. V., Baltina L. A., Galin F. Z., Tolstikov G. A. Transformations of lupane triterpenoids. // Тезисы докладов научной конференции, посвященной 70-летию со дня рождения академика В. А. Коптюга «Современные проблемы органической химии». – Новосибирск. - 17-21 сентября 2001 г. - С. 100.

10. Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Кабальнова Н. Н., Грабовский С. А., Флехтер О. Б., Галин Ф. З., Толстиков Г. А. Тушение синглетного кислорода лупановыми тритерпеноидами. // Тезисы докладов VI Международной конференции «Биоантиоксидант». – Москва. - 16-19 апреля 2002 г. - С. 47-49.

11. Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Флехтер О. Б., Кабальнова Н. Н., Иванова Е. И., Галин Ф. З., Толстиков Г. А. Хемоселективное окисление бетулина диметилдоксираном. // Тезисы докладов V Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. - 22-26 апреля 2002 г. - С. 72.

12. Ашавина О. Ю. (Хисамутдинова О.Ю.), Флехтер О. Б., Галин Ф. З., Толстиков Г. А. Окисление бетулина и его моноацетатов «активированным» диметилсульфоксидом. // Тезисы докладов Международной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». – Новосибирск. - 29 сентября-3 октября 2003 г. - Д41.



**№ 16871**

**РНБ Русский фонд**

**2006-4**

**12564**

**Отпечатано в типографии БИРО**

**Подписано в печать 23.08.05.**

**Тираж 125 экз. Заказ 099.**

**450005, Уфа, ул. Мингажева, 120**