

На правах рукописи

ГОВДИ АНАСТАСИЯ ИОСИФОВНА

**СИНТЕЗ ПЕРВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ АМИДОВ
БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ С ТРОЙНЫМИ СВЯЗЯМИ, ИХ
МОДИФИКАЦИЯ И ИЗУЧЕНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химической кинетики и горения СО РАН

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор

Василевский Сергей Францевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии
КГПУ им. В.П. Астафьева (г. Красноярск)

Горностаев Леонид Михайлович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории
медицинской химии НИОХ СО РАН (г. Новосибирск)

Харитонов Юрий Викторович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва)

Защита состоится 13.04.2012 г. в 0⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (НИОХ СО РАН) по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН

Автореферат разослан « » марта 2012 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук

Т.Д. Петрова

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Одним из важнейших направлений современной медицинской химии является модификация метаболитов растительного происхождения. В связи с этим особого внимания заслуживают растительные пентациклические тритерпеноиды лупанового типа и их синтетические производные.

Существенным преимуществом тритерпеноидов является их доступность (кора березы) и низкая токсичность. Удобные методы выделения и наличие в их структуре реакционноспособных функциональных групп определяют перспективность использования соединений этого класса в качестве исходных веществ для различных химических трансформаций.

Кроме того, бетулин, бетулиновая и бетулоновая кислоты, относящиеся к классу лупановых тритерпеноидов, обладают разнообразной биологической активностью, включая противовоспалительное, противоопухолевое, и анти-ВИЧ действия. Среди биологически активных тритерпеноидов особое место занимают азотсодержащие производные. Например, длинноцепочечные амиды бетулиновой и бетулоновой кислот обладают противовирусной и противоопухолевой активностью.

С другой стороны, известно, что ацетиленовые соединения являются достаточно представительной группой природных метаболитов, продуцируемых высшими растениями, а также грибами и микроорганизмами. Известно, что многие природные ацетиленовые метаболиты используются в медицинской практике как противораковые агенты.

Можно ожидать, что введение тройной связи в структуру бетулоновой кислоты приведет к увеличению синтетического и прикладного потенциала этих соединений.

С учетом того, что в литературе отсутствуют данные об ацетиленовых производных амидов бетулоновой кислоты, а практически важные результаты в поиске противоопухолевых и противовирусных агентов были достигнуты при трансформации заместителей при атоме углерода C28 бетулоновой кислоты, нами предпринята попытка ввести ацетиленовые фрагменты именно в положение-28 молекулы с последующей модификацией по тройной связи.

Таким образом, задачи исследования представляют как фундаментальный, так и практический интерес для органической химии.

Работа выполнена в Группе спин-меченых и ацетиленовых соединений Института химической кинетики и горения СО РАН при поддержке грантов РФФИ № 07-03-00048а (2007-2009), 10-03-00257а (2010-2012), Междисциплинарного гранта СО РАН №53 (2007-2009), №93 (2009-2011), Междисциплинарного гранта РАН 5.9.3. (2009-2011), Интеграционного гранта СО РАН №32 (2006-2008), а также Химического сервисного центра СО РАН.

Цель работы. Основной целью настоящей работы являлась разработка метода синтеза ацетиленовых производных бетулоновой кислоты и дальнейшая модификация на их основе; изучение фармакологической активности полученных соединений.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ.л. Тираж 110 экз.

Отпечатано на ротапринтере Новосибирского института органической химии СО РАН им. Н. Н. Ворожцова.
630090, Новосибирск, 90, пр.акад. Лаврентьева, 9.

3. Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A. Efficient synthesis of the first representatives of betulonic acid with triple bonds and their hepatoprotective and anti-inflammatory activity. // 7th International Symposium for Chinese Medicinal Chemists (ISCMC-2010) – Kaohsiung Taiwan, 2010. – P.119.
4. Govdi A.I., Vasilevsky S.F. The First Representatives of Acetylenic Derivatives of Betulonic Acid. // 4th Int. Conference. Modern Aspects of Chemistry of heterocycles (CBC-2010) – S-Petersburg, 2010. – P.399.
5. Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Tolstikov G.A. Click Chemistry is Convenient Tool for Preparing of Biological Active New Bioconjugates - Betulonic acid – Heterocycles. // BITs 2nd Annual International Conference of medicchem (ICM- 2011). – Beijing China, 2011. – P.147.
6. Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Tolstikova T.G., Tolstikov G.A. Synthesis and Pharmacological Properties of New Family of the Betulonic acid - Acetylene Bioconjugates. // II International Symposium on Drug Discovery. – Araraquara, San Paulo, 2011. – P.45.

Научная новизна и практическая значимость работы.

Впервые синтезированы первые представители ацетиленовых производных бетулоновой кислоты.

Для синтеза этинильных производных амида бетулоновой кислоты нами выбран способ, заключающийся во взаимодействии хлорангидрида бетулоновой кислоты с заранее приготовленными алифатическими или ароматическими аминами, уже содержащими терминальную ацетиленовую группу.

Синтетическая ценность соединений с ацетиленовой группой определяется высокой реакционной способностью тройной связи ($C\equiv C$), в особенности монозамещенных ацетиленов, обладающих повышенной СН-кислотностью. Эти соединения позволяют легко осуществлять как функционализацию молекулы, так и формирование новых С-С- или С-гетероатом-связей.

Были исследованы реакции, характерные для ацетиленов: Ходкевича-Кадио, аминометилирование по Манниху, кросс-сочетание с арилгалогенидами (реакция Соногаширы), 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Показано, что получение ацетиленовых производных бетулоновой кислоты и их модификация открывает новые пути к направленному синтезу биологически активных соединений.

Апробация работы. Результаты настоящей работы были представлены на международных и российских конференциях: Научная молодёжная школа-конференция «Химия под знаком Сигма» (Омск, 2008), 7th International Symposium for Chinese Medicinal Chemists (Kaohsiung Taiwan,

2010), 4th Int. Conference. Modern Aspects of Chemistry of heterocycles, CBC-2010 (S-Petersburg, 2010), II International Symposium on Drug Discovery (Araraquara, San Paulo, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в отечественных и зарубежных изданиях и тезисы шести докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 121 машинописной странице и состоит из введения, четырех глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 100 наименований. Первая глава (литературный обзор) посвящена синтезу и биологическим свойствам производных бетулиновой и бетулоновой кислот; вторая – изложению и обсуждению результатов собственных исследований; в третьей главе представлены данные о биологической активности полученных соединений; экспериментальная часть приведена в четвертой главе. Работа содержит 12 таблиц и 4 рисунка.

Основное содержание работы

В качестве исходного соединения использовали бетулоновую кислоту, получаемую в одну стадию из легко доступного бетулина. Синтез ацетиленовых производных амида бетулоновой кислоты заключается во взаимодействии хлорангидрида бетулоновой кислоты с аминокетиленами. Для этой цели заранее был синтезирован ароматический амин, содержащий этинильную группу – *n*-аминофенилацетилен (84%).

1. Синтез терминальных ацетиленов бетулоновой кислоты

Конденсацию хлорангидрида бетулоновой кислоты **1** с *n*-аминофенилацетиленом или пропаргиламином проводили в атмосфере

3. Говди А.И., Сорокина И.В., Толстикова Т.Г., Василевский С.Ф., Толстиков Г.А. Синтез и биологическая активность новых ацетиленовых производных бетулоновой кислоты. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2010. – Т.18. – С.477–482.
4. Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Baev D.S., Tolstikov G.A., Mamatuyk V.I., Alabugin I.V. Rapid access to new bioconjugates of betulonic acid via click chemistry. // Bioorganic Medicinal Chemistry Letters. – 2011. – V.21. – P.62-65.
5. Говди А.И., Василевский С.Ф., Ненайденко В.Г., Соколова Н.В., Толстиков Г.А. Синтез 1,2,3-триазольных конъюгатов бетулоновой кислоты с пептидами на основе 1,3-циклоприсоединения. // Изв. АН. Сер. хим. – 2011. – №11. – С.2354-2358.

Основные результаты диссертации докладывались на следующих конференциях:

1. Говди А.И. Алкинилпроизводные пентациклических тритерпеноидов. // Материалы Всероссийской научной молодежной школы-конференции «Химия под знаком СИГМА: исследования, инновации, технологии» – Омск, 2008. – С.75.
2. Говди А.И. Алкинилпроизводные бетулоновой кислоты. // Химическая наука и образование Красноярья: материалы III научно-практической конференции, посвященной 175-летию со дня рождения Д. И. Менделеева и 140-летию со дня открытия Периодического закона химических элементов Д. И. Менделеева. / Горностаев Л. М. (отв. ред.); КГПУ им. В. П. Астафьева. – Красноярск, 2009. – С.10.

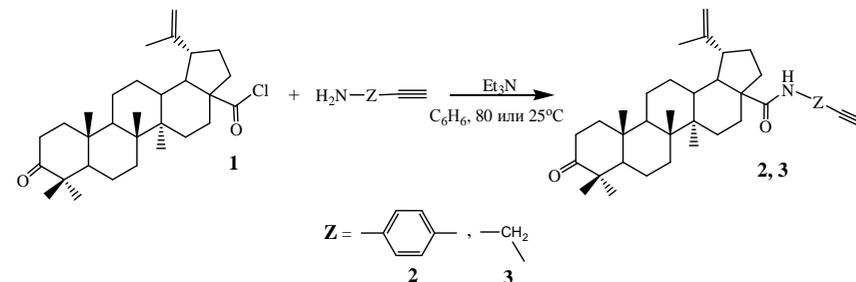
5. Выявлена взаимосвязь «структура-активность» при изучении антиоксидантной, гепатопротекторной, противовоспалительной активности синтезированных соединений.

Обнаружено, что три агента обладают комплексным действием. *N*-(3-Оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-{*N*-метил-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенил-1-гидроксипропил] пропаргил-1)}анилин показывает выраженное гепатопротекторное и противовоспалительное действие. *N*-(3-Оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-(*N,N*-диэтиламинопропаргил-1)анилин проявил значительный антиоксидантный, гепатопротекторный и противовоспалительный эффекты, а *N*-(3-Оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-(*N*-пиперидинопропаргил-1)анилин обладает выраженным гепатопротекторным, противовоспалительным действием и потенциальным антиоксидантным эффектом. Данные соединения по выраженности фармакологических эффектов превосходят или не уступают референсным соединениям (дигидрокверцетин и индометацин).

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Василевский С.Ф., Говди А.И., Шульц Е.Е., Шакиров М.М., Алабугин И.В., Толстикова Г.А. Синтез первых представителей ацетиленовых производных бетулоновой кислоты. // ДАН. – 2009. – Т.424. – №5. – С.631-634.
2. Vasilevsky S.F., Govdi A.I., Shults E.E., Shakirov M.M., Sorokina I.V., Tolstikova T.G., Baev D.S., Tolstikov G.A., Alabugin I.V. Efficient synthesis of the first betulonic acid-acetylene hybrids and their hepatoprotective and anti-inflammatory activity // Bioorganic Medicinal Chemistry. – 2009. – V.17. – P.5164-5169.

аргона в безводном бензоле при 75°C или комнатной температуре в присутствии триэтиламина. Выходы целевых соединений **2** и **3** составили 55 и 78% соответственно.



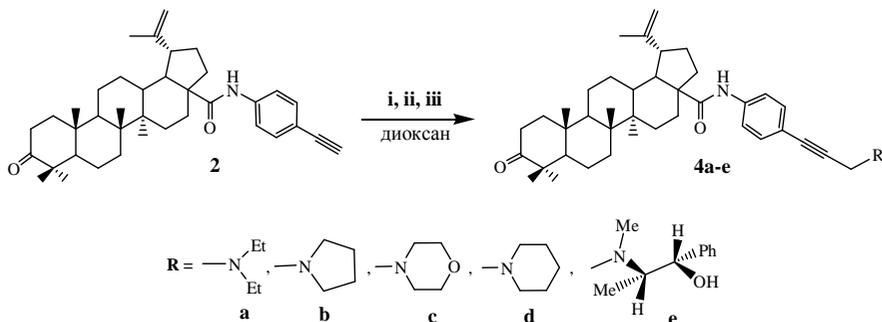
Таким образом, на основе реакции хлорангидрида с терминальными аминоалкил- и аминоарилалкинами получены первые представители ацетиленовых производных бетулоновой кислоты – ключевые продукты для последующей модификации.

2. Модификация ацетиленовых производных амидов бетулоновой кислоты

2.1 Аминоалкилирование (реакция Манниха)

В классическом варианте реакция Манниха включает взаимодействие трех компонентов – терминального алкина, формальдегида (генерируемого *in situ* из параформа) и вторичного амина. Применение в этой реакции солей меди значительно ускоряет реакцию Манниха. Известно 3 варианта аминоалкилирования ацетиленов: смесь параформа и вторичных аминов в диоксане с использованием CuCl (метод 1); смесь параформа и вторичных аминов в присутствии Cu(OAc)₂ и 30% H₂SO₄ (метод 2); бисаминометаны в присутствии CuCl (метод 3).

Для получения оснований Манниха на основе *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-этиниланилина **2** были применены все три подхода. В качестве вторичных аминов были использованы диэтиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, а также алкалоид – (+)-псевдоэфедрин.



Реагенты и условия: *i*. Метод 1: $(\text{CH}_2\text{O})_x$, CuCl ;
ii. Метод 2: $(\text{CH}_2\text{O})_x$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 30%-ная H_2SO_4 ;
iii. Метод 3: $\text{H}_2\text{C}(\text{R})_2$, CuCl .

Для сравнительного изучения и выявления оптимальных условий аминотетирования амидоацетилена **2** были получены пропаргиламины **4a-c** с использованием трех методов. Взаимодействие ацетилена **2** с аминами (диэтиламин, пирролидин и морфолин) и параформом в диоксане в присутствии полухлористой меди в атмосфере аргона привело к соответствующим основаниям Манниха **4a-c** (3-10 ч, 50-68%). Переход к кислотно-катализируемому варианту проведения реакции Манниха также позволяет получить соединения **4a-c**, при этом выходы продуктов были несколько ниже и составили 46-55%.

Аминоалкилирование *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-этиниланилина **2** бисаминометанами **5a-e** проведено в присутствии CuCl

дизамещенным алкинам – арил(гетарил)ацетиленил-*N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил).

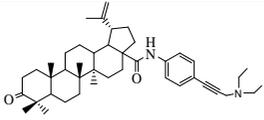
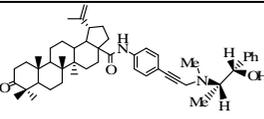
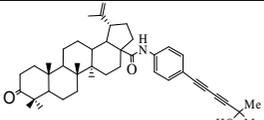
Установлено, что, несмотря на наличие в исходных молекулах лупен-28-оил-4-этиниланилина и лупен-28-оил-пропаргиламина олефинового фрагмента, имеет место избирательное алкинирование соответствующих арил- и гетарилгалогенидов, продуктов алкинирования (реакция Хека) не обнаружено.

б) Показано, что конденсация *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-иоданилина с 2-гидрокси-2-метилгекса-3,5-диеном, также проходит селективно и приводит к *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-(5-гидрокси-5-метилгексадиенил-1,3-ил)анилину. И в этом случае продукта самоконденсации по Хеку – сочетания двух исходных молекул не наблюдалось.

в) Это же бугадиинильное производное – *N*-(3-Оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-(5-гидрокси-5-метилгексадиенил-1,3-ил)анилин был получен встречным синтезом, по реакции Ходкевича-Кадио.

3. Проведено сравнительное изучение реакции Манниха в трех её модификациях (1. параформ и вторичные амины, CuCl ; 2. параформ, вторичные амины, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и 30% H_2SO_4 ; 3. бисаминометаны в присутствии CuCl). Обнаружено, что наиболее оптимальным вариантом является использование бисаминометанов и CuCl .

4. Впервые реализована реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения алкил- и арилазидов в ряду *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-этинильных производных, протекающая региоселективно с образованием соответствующих только 4-замещенных 1,2,3-триазолов.

| | | | |
|--|----|----------|------|
|  4a | 20 | 13.7±1.4 | 62.0 |
|  4e | 20 | 11.8±1.4 | 53.4 |
|  12 | 20 | 15.9±1.1 | 71.9 |
| Индометацин | 20 | 16.8±0.9 | 76.0 |

Выводы

1. Получены первые представители ацетиленовых производных амидов бетулоновой кислоты, в том числе, ключевые терминальные алкины – *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-этиниланилин и *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-пропаргиламин.

2. Осуществлена модификация амидов бетулоновой кислоты на основе терминальных ацетиленов с участием как метинового фрагмента HC≡, так и собственно тройной связи C≡C:

а) Осуществлена реакция селективного кросс-сочетания терминальных алкинов амидов бетулоновой кислоты с арилгалогенидами в условиях реакции Соногаширы (PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N), приводящая к

при 80°C (1-4 ч) с образованием соответствующих алкиламиноэтильных производных **4a-e** с выходами 62-83%.

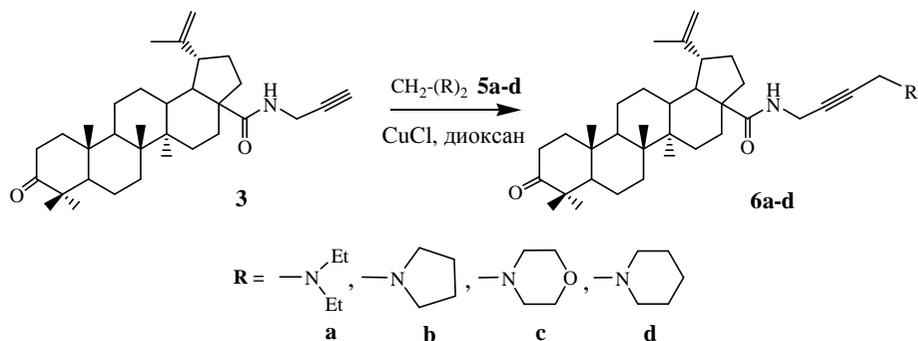
Таблица 1. Аминоалкилирование *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-этиниланилина **2**

| Соединение | Метод | Т.пл., °C | Время реакции, ч | Выход, % |
|------------|-------------------|-----------|------------------|----------|
| 4a | <i>i, ii, iii</i> | 131-133 | <i>i</i> – 3 | 68%, |
| | | | <i>ii</i> – 6 | 46% |
| | | | <i>iii</i> – 4 | 62% |
| 4b | <i>i, ii, iii</i> | 135-137 | <i>i</i> – 10 | 50% |
| | | | <i>ii</i> – 8 | 51% |
| | | | <i>iii</i> – 1 | 74% |
| 4c | <i>i, ii, iii</i> | 151-152.5 | <i>i</i> – 7.5 | 55% |
| | | | <i>ii</i> – 7 | 55% |
| | | | <i>iii</i> – 2 | 72% |
| 4d | <i>ii, iii</i> | 137-139 | <i>ii</i> – 8 | 69% |
| | | | <i>iii</i> – 2.5 | 83% |
| 4e | <i>iii</i> | 110-112 | 3.5 | 82% |

i. Метод 1: (CH₂O)_х, CuCl; *ii*. Метод 2: (CH₂O)_х, Cu(OAc)₂, 30%-ная H₂SO₄; *iii*. Метод 3: бисаминометаны, CuCl.

Как видно из таблицы 1, наиболее оптимальным из всех методов оказалось использование заранее приготовленных бисаминометанов.

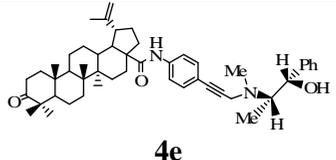
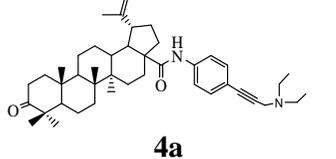
Для получения систематических рядов модифицированных природных соединений алифатический ацетилен **3** также был введен в реакцию Манниха. Учитывая наш предыдущий опыт, для получения аминопропаргильных производных **6a-d** был применен метод 3. Так, нагреванием алифатического алкина – *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-пропаргиламина **3** с бисаминометанами **5a-d** в диоксане в присутствии CuCl при 80°C в инертной атмосфере (1-1.5 ч) были получены продукты аминоалкилирования **6a-d** с выходами 65-86%.



Сравнение этих трех методов позволяет сделать вывод, что все три могут быть применены в синтезе аминопропаргильных производных бетулоновой кислоты. Но при использовании метода 3 время реакции значительно сокращается, а выходы продуктов увеличиваются.

2.2 Синтез дизамещенных ацетиленовых производных бетулоновой кислоты: реакции Соногаширы и Ходкевича-Каджо

Применение наиболее распространенного в настоящее время метода получения алкинов (реакция Соногаширы) в системе CuI-PdCl₂(PPh₃)₂ нетривиально при введении ацетиленовых фрагментов в

| | | | | | |
|---|-----|--------|--------|--------|------|
|  | 50 | 920 | 103.13 | 101.5 | 2.34 |
|  | 50 | 856.44 | 141.89 | 104.63 | 1.79 |
| Дигидрокверцетин | 100 | 892.11 | 139.11 | 98.25 | 1.81 |

При исследовании противовоспалительной активности установлено, что максимальная выраженность эффекта отмечена в группе мышей, получавших *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-{*N*-метил-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-(метиламино)-1-фенил-1-гидроксипропил]пропаргин-1-ил}анилин **4e**, что привело к более заметному снижению отека. Также значительную активность проявило производное **4a**. Противовоспалительный эффект этих оснований Манниха превышал таковой у референсного соединения – индометацина. Показано, что агент **12** по противовоспалительной активности не уступал индометацину.

Таблица 3. Влияние дизамещенных ацетиленовых производных бетулоновой кислоты на индексы отека лапы мышей

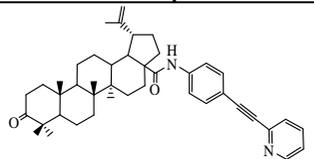
| Соединение | Доза, мг/кг | Индекс воспаления, % | Величина отека от-но контроля, % |
|------------|-------------|----------------------|----------------------------------|
| Контроль | - | 22.1±2.6 | 100 |

ной, антиоксидантной и противовоспалительной активностям полученных ацетиленовых производных бетулоновой кислоты.

Биохимический анализ сыворотки крови (табл.2) показал, что в ряду протестированных соединений имеется два **4a** и **4e**, обладающих значимым гепатопротекторным эффектом. Оба соединения не уступают дигидрокверцетину по выраженности гепатопротекторного эффекта, а основание Манниха **4e**, содержащее остаток (+)-псевдоэфедрина превосходит последний, так как достоверно снижает аланинаминотрансферазу, которая является маркером цитолиза гепатоцитов. Это же производное **4e** проявляет антиоксидантное действие.

Наибольший антиоксидантный эффект в ряду производных бетулоновой кислоты отмечен у соединений **7**, **15c** и **15d**. Триазолилпроизводные бетулоновой кислоты **15c** и **15d** превосходят в 1,4 раза референсный антиоксидант дигидрокверцетин.

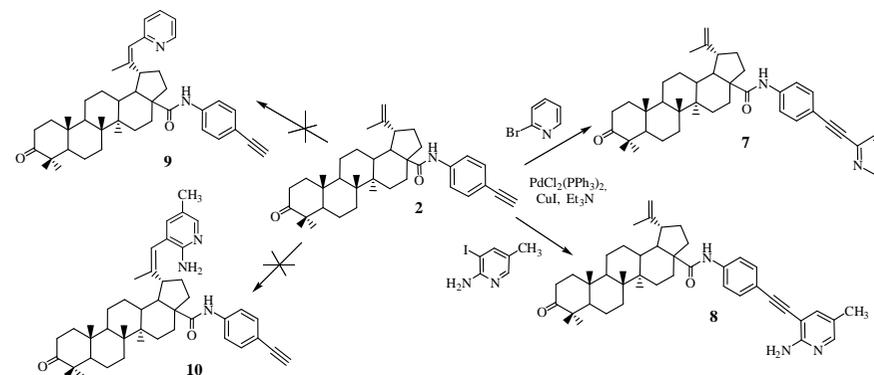
Таблица 2. Влияние производных бетулоновой кислоты на биохимические показатели сыворотки крови мышей с СС₄ гепатитом

| Соединение | Доза, мг/кг | ЩФ, Е/л | АЛТ, Е/л | АСТ, Е/л | ТВАРС, мкмоль/л |
|--|-------------|---------|----------|----------|-----------------|
| Контроль | - | 897.44 | 144 | 142.13 | 2.59 |
|  7 | 50 | 1208.29 | 139.89 | 141.78 | 1.58 |

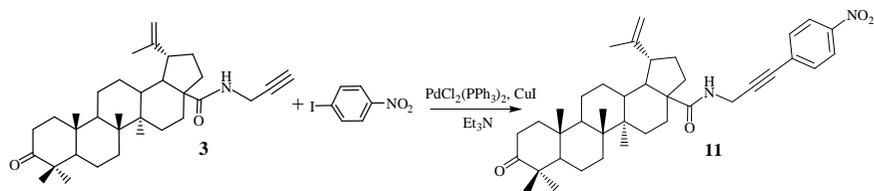
молекулу бетулоновой кислоты, так как наличие в исходной бетулоновой кислоте концевой винильной группы может привести к образованию дизамещенного олефина в условиях медно-палладиевого катализа – реакция Хека.

С учетом полифункциональности молекулы бетулоновой кислоты, принципиальное значение имела проверка возможности осуществления палладий катализируемой селективной реакции кросс-сочетания ацетиленов **2** и **3** с галоидаренами. В случае успеха это открывало бы путь к синтезу самых разнообразных производных бетулоновой кислоты с этиниларильными и этинилгетарильными заместителями.

В качестве галогеновой компоненты нами были выбраны α -бромпиридин, 5-метил-2-амино-3-иодпиридин и *n*-иоднитробензол. На основе фенилэтинильного производного бетулоновой кислоты **2** была осуществлена реакция кросс-сочетания с 2-бромпиридином и 5-метил-2-амино-3-иодпиридином в системе PdCl₂(PPh₃)₂, CuI, Et₃N. Время реакции для **7** составило 18 ч, для **8** – 15 ч, выходы продуктов этинирования составили 62% и 67% соответственно. Образования продуктов сочетания по Хеку **9** и **10** не наблюдалось.



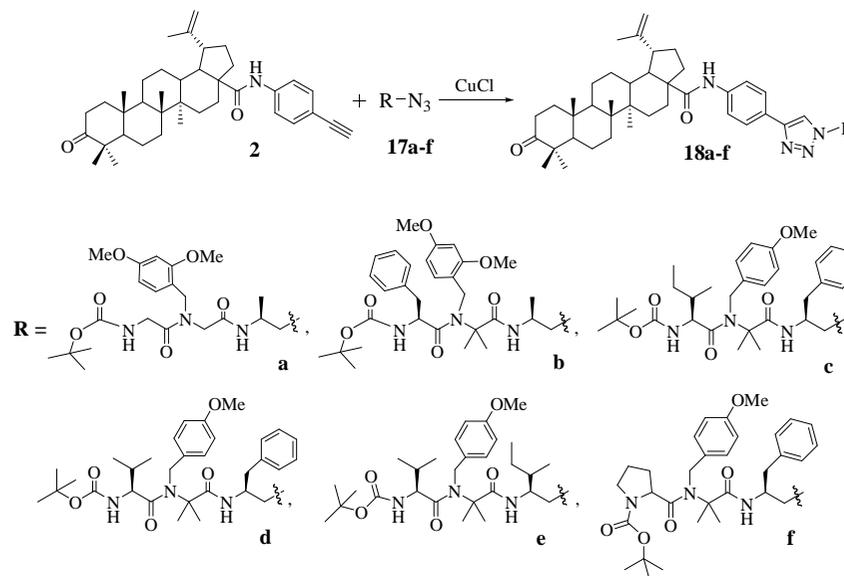
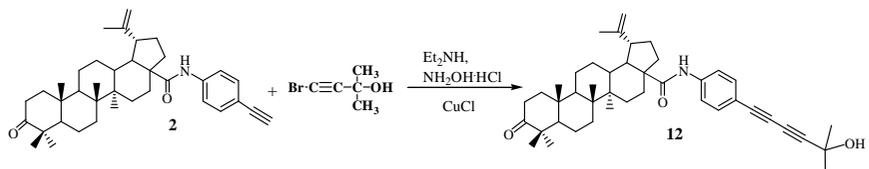
Кросс-сочетание *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-пропаргиламина **3** с *p*-иоднитробензолом в аналогичных условиях протекало при комнатной температуре в течение 7 ч. Выход дизамещенного ацетилена **11** составил 73%.



Многие диацетиленовые спирты природного происхождения показывают высокую противоопухолевую активность. Поэтому они представляют большой интерес для медицины.

Традиционно важным методом синтеза диацетиленовых производных является кросс-сочетание по Ходкевичу-Кадью. Этим методом синтезированы многие природные сопряженные бутадиинилкарбинолы.

В условиях реакции Ходкевича-Кадью этинилпроизводного **2** с диметил-3-бромпропиолом получен несимметричный бутадиин **12**. Кросс-сочетание проводили в метиловом спирте в присутствии CuCl , Et_2NH , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ при температуре 30-35°C. Выход целевого *N*-(3-Оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-(5-гидрокси-5-метилгексадиинил-1,3-ил)анилина **12** составил 73%.

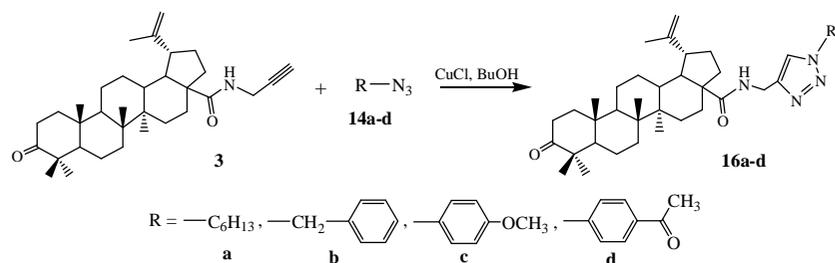


Особенностью синтезированных конъюгатов **18a-f** является способность образовывать прочные гидраты, что подтверждено элементарным анализом. Так, соединение **18d** представляет собой моногидрат. После высушивания образца в вакууме (2 мм рт. ст.) при 80°C над KOH , аналитические данные подтверждали потерю молекулы воды.

Таким образом, нами разработан эффективный метод синтеза новой группы бисибридов – бетулоновая кислота-1,2,3-триазолилпептиды.

4. Фармакологическая активность новых производных бетулоновой кислоты

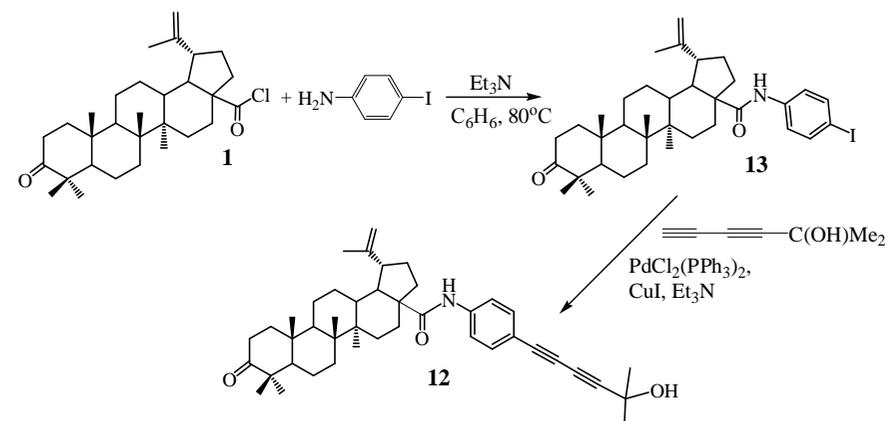
В Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН (зав. лаб., д.б.н. Толстикова Т.Г.) получены данные по гепатопротектор-



Успех синтеза простых 1,2,3-триазолов позволил перейти к получению триазолилпроизводных бетулоновой кислоты с более сложной структурой. Как отмечалось в литературном обзоре, актуальным является получение биоконъюгатов. Поэтому нами предпринята попытка получить соединения, включающие остатки бетулоновой кислоты и пептида.

На основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения осуществлен синтез новой серии тритерпеновых производных, включающих в молекулы фрагменты 1,2,3-триазолопептидов. В рамках совместной работы проф. Ненайденко В.Г. с сотрудниками (МГУ, Москва) были получены пептиды **17a-f**, содержащие азидогруппу. Реакцию проводили в бутаноле-1 при нагревании (110-115°C) 4-9 ч. Выходы продуктов **18a-f** составили 45-57%.

Нами изучен способ получения диацетиленового спирта **12** реакцией Соногаширы в «обратном» варианте, т.е. когда бетулоновый субстрат выступал в качестве галоидной компоненты. Для этой цели был синтезирован иодамид **13** взаимодействием 4-иоданилина с хлорангидридом **1** в присутствии триэтиламина с выходом 50%.



Взаимодействие *N*-(3-оксо-20(29)-лупен-28-ойл)-4-иоданилина **13** с 2-гидрокси-2-метилгекса-3,5-диеном в стандартных условиях реакции Соногаширы ($\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI , Et_3N , 55°C) приводило к целевому бутадиину-1,3 **12** с выходом 56%. Следует особо подчеркнуть, что непосредственное (прямое) введение терминального диацетиленового остатка в ароматическое кольцо – это неочевидная задача. Прежде всего, это связано с лабильностью соединений с концевой диацетиленовой группой.

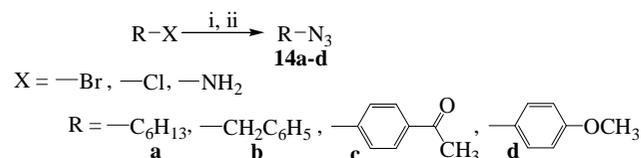
Важно отметить, что и в этом случае также наблюдалось селективное образование продукта алкинирования, а продукт алкенилирования (реакция Хека) отсутствует.

Сравнение этих двух альтернативных способов позволяет сделать вывод, что ни один из них не имеет явных преимуществ, и оба они могут быть использованы в синтезе бутадиниллупановых производных.

3. Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения: взаимодействие ацетиленов с алкил(арил)азидами (Click Chemistry)

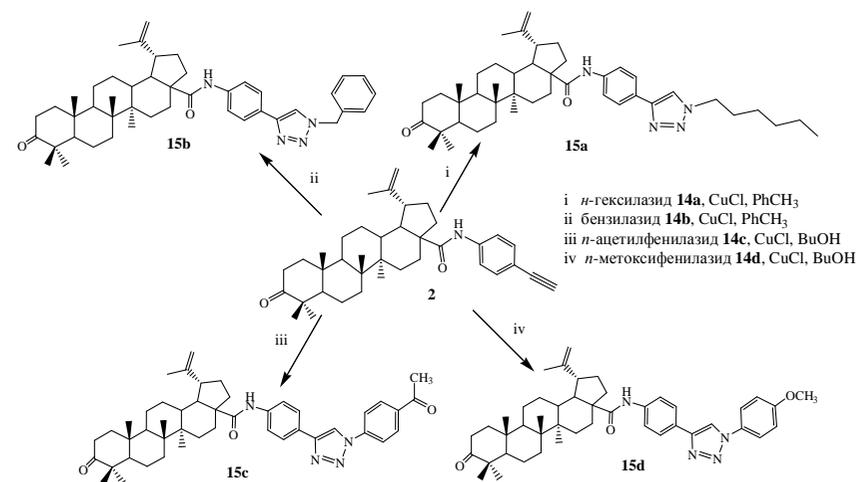
Ставшие доступными алкины бетулонового ряда позволили нам изучить возможность синтеза на их основе новой серии биогбридов, используя реакцию Click Chemistry.

Для реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения предварительно были синтезированы алкил- и арилазидаы. Азидаы получали двумя способами. Алкилазидаы **14a,b** были получены реакцией нуклеофильного замещения атома галогена в алифатических галогенпроизводных на азидогруппу, а арилазидаы **14c,d** – диазотированием ароматических аминов нитритом натрия с последующей заменой диазогруппы на азидогруппу.



Реагенты и условия: i. NaN₃, MeOH/H₂O или ДМСО ii. 1. NaNO₂, HCl, H₂O; 2. NaN₃

Реакция терминального ацетилена **2** с алкилазидами **14a,b** приводит к 4-замещенным 1,2,3-триазиолам. Синтез проводили в толуоле в присутствии CuCl при комнатной температуре в инертной атмосфере. В результате получены продукты **15a,b**, выходы которых составили 70 и 67% соответственно.



Следует заметить, что для получения 1,2,3-триазолов с ароматическим остатком потребовалось сменить растворитель и повысить температуру реакции. Нагреванием алкина **2** с эквимолярным количеством арилазидов **14c,d** в *n*-бутаноле при 100°C в присутствии хлорида меди (I) выделены соответствующие триазилилпроизводные бетулоновой кислоты **15c** (7 ч, 77%) и **15d** (4 ч, 88%).

Также, нами осуществлен синтез 1,2,3-триазолов **16a-d** взаимодействием алифатического пропаргиламида бетулоновой кислоты **3** с алкил- и арилазидами **14a-d** в *n*-бутаноле с использованием каталитических количеств CuCl при нагревании при 110°C. Реакция протекала без осложнений, выходы продуктов **16a-d** достигали 73-82%.