

Статья посвящается юбилею академика РАН Ирины Петровны Белецкой

ЭФФЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ ЧИСТЫХ МОНО- И БИЯДЕРНЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПОЛИЛАКТОНОВ ИЗ КАСТОРОВОГО МАСЛА И СЕБАЦИНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. Г. Ю. Ишмуратов¹, Н. И. Медведева¹, К. М. Саитов¹, М. П. Яковлева^{1,*}, И. С. Назаров¹, член-корреспондент РАН А. Г. Толстиков¹

Поступило 16.11.2022 г.
После доработки 04.08.2023 г.
Принято к публикации 10.08.2023 г.

Предложен эффективный синтез оптически чистых макроциклических моно- и биядерных полилактонов, основанный на конденсации природного триола — касторового масла с дихлорангидридом себаценовой кислоты, взятых в соотношениях 1 : 1 или 1 : 2, в кипящем четыреххлористом углероде в присутствии триэтиламина и катализатора *N,N*-диметиламинопиридина.

Ключевые слова: касторовое масло, себаценовая кислота, реакция конденсации, макроциклические моно- и биядерные полилактоны

DOI: 10.31857/S2686953522600738, **EDN:** OCEWWO

ВВЕДЕНИЕ

Один из эффективных методов синтеза оптически активных соединений базируется на превращениях доступных природных субстратов, содержащих асимметрические центры известной конфигурации. Это, в свою очередь, на сегодняшний день является одним из ведущих направлений создания препаратов для медицины и сельского хозяйства. В этом плане теоретический и значительный практический интерес представляет доступное оптически чистое соединение природного происхождения — касторовое масло (глицерил три-(12*R*-гидрокси-9*Z*-октадеканоеат)) (**1**) из семян клещевины обыкновенной *Ricinus communis*, широко используемое в различных отраслях промышленности, в том числе косметической, а также в медицине и ветеринарии, как слабительное средство и основы для ряда мазей и бальзамов (в том числе мази Вишневского) [1]. Наличие в структуре молекулы касторового масла гидроксильных групп дает возможность вводить дополнительные фармакофорные сложноэфирные заместители, что может повышать и/или изменять имеющуюся биологическую активность.

Ранее нами сообщалось об эффективном одностадийном синтезе четырех макроциклов с четырьмя сложноэфирными группами в кольце, основанном на [1 + 1]-конденсации касторового масла **1** с дихлорангидридом малоновой [2], янтарной, глутаровой и адипиновой кислот [1].

В продолжение этих исследований нами осуществлена конденсация касторового масла **1** с дихлорангидридом себаценовой кислоты **2** кипячением в абсолютном четыреххлористом углероде (CCl₄) в присутствии триэтиламина (Et₃N) и катализатора *N,N*-диметиламинопиридина (ДМАП). Себаценовая кислота используется в медицине для конструирования трехмерных каркасов, применяемых в качестве раневого перевязочного материала [3], и для получения биоразлагаемых эластомерных мембран при пересадке сетчатки глаза [4]. Также известно, что пероральное введение себаценовой кислоты улучшает гликемический контроль при диабете 2 типа [5], а биоразлагаемые полиангидриды на основе дисукцината бегулина и себаценовой кислоты проявили значительную противоопухолевую активность в отношении клеточных линий HeLa, A-549, U-87MG, KB, HepG2 [6].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью данной работы было исследование внутри- и межмолекулярного взаимодействия

¹Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054 Уфа, Россия

*E-mail: insect@anrb.ru

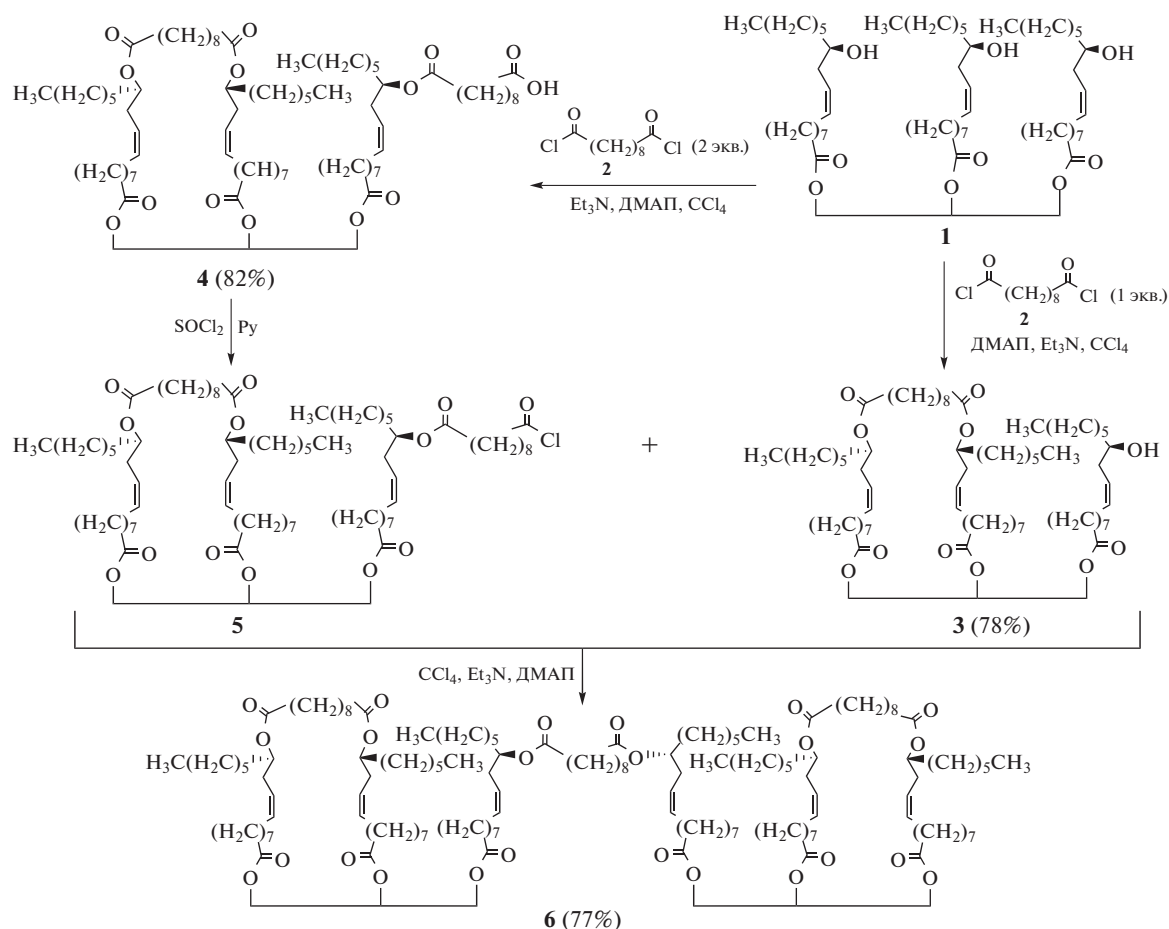


Схема 1. Синтез моно- (3–5) и биядерного (6) полилактонов.

триольного производного — касторового масла **1** — с 1 или 2 эквивалентами себациновой кислоты **2** для получения макроциклических полилактонов.

В ходе настоящего исследования установлено, что при $[1 + 1]$ -конденсации с высоким (78%) выходом образуется макроциклический тетраэфир **3**, содержащий в боковой цепи остаток непрореагировавшей рицинолевой кислоты (схема 1). Доказательством его образования служат следующие факты. В спектре ^1H ЯМР тетраэфира **3**, наряду с мультиплетом в области 3.58–3.63 м. д. с интенсивностью 1H, соответствующему фрагменту $>\text{CH}-\text{OH}$, присутствует мультиплет в области 4.84–4.89 м. д. с интенсивностью 2H, соответствующий двум фрагментам $>\text{CH}-\text{OC}(\text{O})-$. В спектре ^{13}C ЯМР, наряду с сигналами 125.28 и 132.48 м. д., соответствующими атомам углерода двойной связи C(11') и C(12'), появляются сигналы 123.35 и 133.29 м. д. атомов углерода двойных связей C(10), C(11) и C(28), C(29). Кроме того, дополнительно к сигналам 172.84 и 173.26 м. д. сложноэфирных групп рицинолевой кислоты добавляется сигнал 173.57 м. д. образовавшихся сложноэфирных групп.

При использовании двух эквивалентов реагента **2** получен с высоким выходом (82%) лактон **4**, содержащий в боковой цепи остаток рицинолевой кислоты, в которой гидроксильная группа замещена на остаток себациновой кислоты. Доказательством образования лактона **4** служат следующие факты. В спектре ^1H ЯМР присутствует только мультиплет в области 4.84–4.89 м. д. с интенсивностью 3H, соответствующий трем фрагментам $>\text{CH}-\text{OC}(\text{O})-$, а в спектре ^{13}C ЯМР только сигналы 124.34 и 132.46 м. д. атомов углерода двойных связей C(10), C(11), C(11'), C(12') и C(28), C(29), а также присутствует сигнал 179.17 м. д., соответствующий свободной карбоксильной группе.

Заключительная $[1 + 1]$ -конденсация оптически чистых макроциклических спирта **3** и кислоты **4** через стадию образования ангидрида **5** ведет с высоким выходом (77%) к формированию биядерного полилактона **6** с изолированными макроциклами, который содержит двенадцать сложноэфирных групп. Доказательством образования полилактона **6** служат присутствие в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР сигналов только сложноэфирных

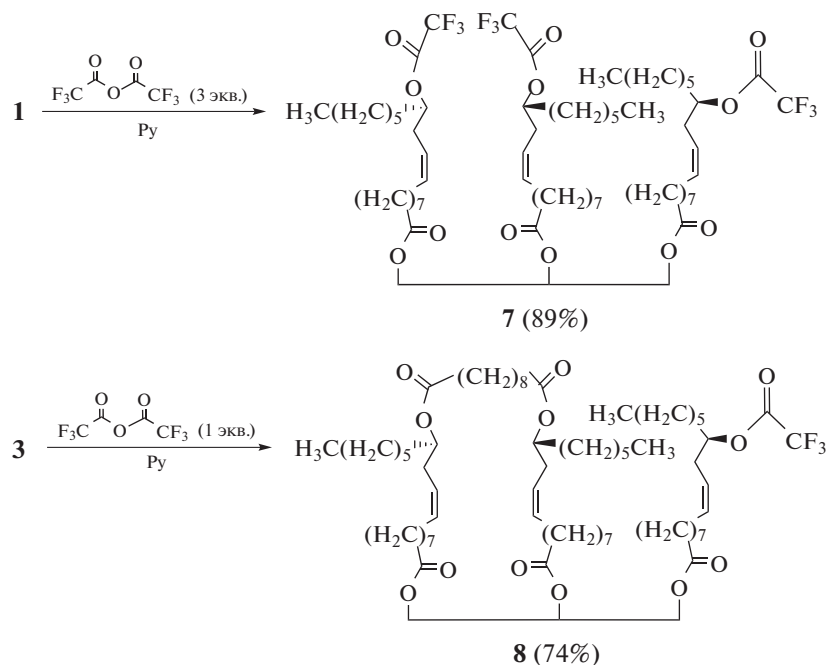


Схема 2. Синтез трифторпроизводных 7 и 8.

групп и отсутствие сигналов, соответствующих гидроксильной и карбоксильной группам.

На схеме 1 приведены продукты 1,2-взаимодействия (3–6), при этом не исключается и образование продуктов 1,3-взаимодействия.

Нами была предпринята попытка определить соотношение региоизомерных макролидов. Для этого были получены трифторацетильные производные 7 и 8 как самого касторового масла 1, так и макроцикла 3 взаимодействием с трифторуксусным ангидридом в пиридине (схема 2). Предполагалось, что введение сильной электроакцепторной $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})$ -группы повлияет на положение в спектрах химических сдвигов сигналов атомов углерода и водорода глицеринового фрагмента, а также сложноэфирных групп при нем. К сожалению, введение $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})$ -группы не сказалось существенно на значениях данных химических сдвигов.

Структуры полученных макроциклов 3, 4, 6–8 установлены на основании данных ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и ИК-спектрометрии.

ВЫВОД

Таким образом, исходя из доступного оптически чистого триола — касторового масла — разработаны методы синтеза с высокими выходами, без побочных продуктов, ряда макроциклических полилактонов (в том числе биядерного), базирующиеся на его конденсации с дихлорангидридом

себазиновой кислоты, при различных молярных соотношениях.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer, Shimadzu) в тонком слое. Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР (δ , м. д.) зарегистрированы для растворов в CDCl_3 на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker Avance III (США) с рабочими частотами 500.13 МГц (^1H), 125.47 МГц (^{13}C) с использованием 5-мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги приведены в миллионных долях относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана. Масс-спектры регистрировали на времяпролетном жидкостном хромато-масс-спектрометре высокого разрешения Agilent LC/QTOF 6530 (химическая ионизация при атмосферном давлении (ХИАД)), хроматографическое разделение, элюент — ацетонитрил и 0.1% муравьиная кислота, скорость потока 0.25 мл мин^{-1} , хроматографическая колонка C18 Zorbax-Extend-C18 (2.1 мм, 1.8 мкм). Потенциал капилляра +4 кВ/–3.5 кВ, скорость и температура осушающего газа (азот) 1.5 л мин^{-1} и 325°C соответственно. Контроль за результатом ТСХ — на SiO_2 марки Sorbfil (Россия), элюент — гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), проявитель — сернокислый раствор анисового альдегида. Для колоночной хроматографии применяли SiO_2

(70–230 меш) марки Lancaster (Великобритания). Для работы использовано касторовое масло рафинированное неотбеленное 1 сорта по ГОСТ 6757-96 (АООТ “НМЖК”, Нижний Новгород, Россия).

Глицерил три-(12R-гидрокси-9Z-октадеканоат) 1. $[\alpha]_D^{20} +2.0$ (с 0.1, CHCl_3). ИК (ν , см^{-1}): 1733, 1746 ($\text{C}=\text{O}$), 3420 (ОН). ^1H ЯМР (J , Гц, δ , м. д.): 0.85 (т, J 6.5 Гц, 9H, $\text{C}(18)\text{H}_3$), 1.20–1.39 (м, 48H, $\text{C}(4)\text{H}_2\text{—C}(7)\text{H}_2$, $\text{C}(14)\text{H}_2\text{—C}(17)\text{H}_2$), 1.41–1.49 (м, 6H, $\text{C}(13)\text{H}_2$), 1.52–1.62 (м, 6H, $\text{C}(3)\text{H}_2$), 1.95–2.09 (м, 6H, $\text{C}(8)\text{H}_2$), 2.15–2.24 (м, 6H, $\text{C}(11)\text{H}_2$), 2.28 (т, J 7.4 Гц, 6H, $\text{C}(2)\text{H}_2$), 2.38 (уш. с, 3H, ОН), 3.52–3.65 (м, 3H, $\text{C}(12)\text{H}$), 4.15–4.30 (м, 4H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $\text{C}(3')\text{H}_2$), 5.25–5.31 (м, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$), 5.36–5.58 (м, 6H, $\text{C}(9)\text{H}$, $\text{C}(10)\text{H}$). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 13.80 (CH_3 , $\text{C}(18)$), 22.34, 24.52, 25.42, 26.89, 27.07, 28.74, 28.81, 29.10, 29.30, 31.58, 33.69, 33.84, 35.03 (CH_2 , $\text{C}(2)\text{—C}(8)$, $\text{C}(13)\text{—C}(17)$), 36.50 (CH_2 , $\text{C}(11)$), 61.81 (CH_2 , $\text{C}(1')$, $\text{C}(3')$), 68.64 (CH, $\text{C}(2')$), 71.16 (CH, $\text{C}(12)$), 125.20 (CH, $\text{C}(10)$), 132.43 (CH, $\text{C}(9)$), 172.54, 172.95 (C, $\text{C}(1)$). APCI-MS, m/z : 933.80 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 915.85 (50) $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$, вычислено для $\text{C}_{57}\text{H}_{104}\text{O}_9$: 933.43. Найдено, %: C, 73.18; H, 11.35. Вычислено для $\text{C}_{57}\text{H}_{104}\text{O}_9$, %: C, 73.31; H, 11.15.

Общая методика получения тетраэфиров 3 и 4. К раствору 2.00 г (2.1 ммоль) касторового масла (**1**) в 40 мл обезвоженного CCl_4 (аргон) и 0.42 г (4.2 ммоль) обезвоженного Et_3N добавляли раствор 0.25 г (2.1 ммоль) (для соединения **3**) или 0.50 г (4.2 ммоль) (для соединения **4**) дихлорангидрида себашиновой кислоты **2**, полученного согласно [7], в 2 мл абсолютного Et_2O и 0.05 г (0.42 ммоль) N,N -диметиламинопиридина. Смесь кипятили в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 200 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaCl до pH 7, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток промывали петролеинным эфиром (40–70°C).

13R,26R-Дигексил-40-(2'-окса-3'-оксо-14'R-гидроксиэйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,25,38-тетраокса-2,15,24,37-тетраоксоциклотетратрикоза-10Z,28Z-диен 3. Получили 1.80 г продукта в виде вязкого масла (выход 78%), $R_f = 0.55$ (SiO_2 , гексан : МТБЭ = 5 : 1), $[\alpha]_D^{20} +4.0$ (с 0.1, CHCl_3). ИК (ν , см^{-1}): 1735, 1742 ($\text{C}=\text{O}$), 3520 (ОН). ^1H ЯМР (δ , м. д., J , Гц): 0.87 (т, J 6.0 Гц, 9H, $\text{C}(20')\text{H}_3$, $\text{C}(6'')\text{H}_3$), 1.23–1.65 (м, 72H, $\text{C}(4)\text{H}_2\text{—C}(8)\text{H}_2$, $\text{C}(17)\text{H}_2\text{—C}(22)\text{H}_2$, $\text{C}(31)\text{H}_2\text{—C}(35)\text{H}_2$, $\text{C}(5')\text{H}_2\text{—C}(9')\text{H}_2$, $\text{C}(15')\text{H}_2\text{—C}(19')\text{H}_2$, $\text{C}(1'')\text{H}_2\text{—C}(5'')\text{H}_2$), 1.95–2.11 (м, 6H, $\text{C}(9)\text{H}_2$, $\text{C}(30)\text{H}_2$, $\text{C}(10')\text{H}_2$), 2.18–2.26 (м, 6H, $\text{C}(12)\text{H}_2$, $\text{C}(27)\text{H}_2$, $\text{C}(13')\text{H}_2$), 2.29 (т, J 7.5 Гц, 10H, $\text{C}(3)\text{H}_2$, $\text{C}(16)\text{H}_2$, $\text{C}(23)\text{H}_2$, $\text{C}(36)\text{H}_2$, $\text{C}(4')\text{H}_2$), 2.97 (уш. с, 1H, ОН), 3.58–3.63 (м, 1H,

$\text{C}(14')\text{H}$), 4.09–4.30 (м, 4H, $\text{C}(39)\text{H}_2$, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 4.84–4.89 (м, 2H, $\text{C}(13)\text{H}$, $\text{C}(26)\text{H}$), 5.22–5.56 (м, 7H, $\text{C}(10)\text{H}$, $\text{C}(11)\text{H}$, $\text{C}(28)\text{H}$, $\text{C}(29)\text{H}$, $\text{C}(40)\text{H}$, $\text{C}(11')\text{H}$, $\text{C}(12')\text{H}$). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 14.09 (CH_3 , $\text{C}(20')$, $\text{C}(6'')$), 22.57, 22.62, 24.81, 24.95, 25.09, 25.19, 25.35, 25.72, 27.35, 27.38, 29.04, 29.09, 29.14, 29.35, 29.48, 29.56, 29.59, 29.69, 31.74, 31.84, 32.00, 33.53, 33.63, 34.01, 34.17, 34.38, 34.67, 35.37, 36.86 (CH_2 , $\text{C}(3)\text{—C}(9)$, $\text{C}(12)$, $\text{C}(16)\text{—C}(23)$, $\text{C}(27)$, $\text{C}(30)\text{—C}(36)$, $\text{C}(4')\text{—C}(10')$, $\text{C}(13')$, $\text{C}(15')\text{—C}(20')$, $\text{C}(1'')\text{—C}(5'')$), 60.11 (CH_2 , $\text{C}(39)$), 62.11 (CH_2 , $\text{C}(1')$), 68.88 (CH, $\text{C}(14')$), 71.49 (CH, $\text{C}(40)$), 73.67 (CH, $\text{C}(13)$, $\text{C}(26)$), 123.35 (CH, $\text{C}(11)$, $\text{C}(28)$), 125.28 (CH, $\text{C}(12')$), 132.48 (CH, $\text{C}(11')$), 133.29 (CH, $\text{C}(10)$, $\text{C}(29)$), 172.84 (C, $\text{C}(37)$, $\text{C}(3')$), 173.26 (C, $\text{C}(2)$), 173.57 (C, $\text{C}(15)$, $\text{C}(24)$). APCI-MS, m/z : 1099.86 (2) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 1081.86 (100) $[\text{M} + \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 281.25 (10) $[\text{M} - \text{C}_{49}\text{H}_{85}\text{O}_9]^+$, вычислено для $\text{C}_{67}\text{H}_{118}\text{O}_{11}$: 1099.65. Найдено, %: C, 73.08; H, 10.85. Вычислено для $\text{C}_{67}\text{H}_{118}\text{O}_{11}$, %: C, 73.18; H, 10.81.

13R,26R-Дигексил-40-(2'-окса-3'-оксо-14'R-(1''',10'''-диоксо-10'''-гидроксидеканоокси)эйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,25,38-тетраокса-2,15,24,37-тетраоксоциклотетратрикоза-10Z,28Z-диен 4. Получили 2.10 г продукта в виде вязкого масла (выход 82%), $R_f = 0.43$ (SiO_2 , гексан : МТБЭ = 5 : 1), $[\alpha]_D^{20} +6.0$ (с 0.1, CHCl_3). ИК (KBr, ν , см^{-1}): 1735, 1742 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (δ , м. д., J , Гц): 0.84 (т, J 6.5 Гц, 9H, $\text{C}(20')\text{H}_3$, $\text{C}(6'')\text{H}_3$), 1.24–1.63 (м, 84H, $\text{C}(4)\text{H}_2\text{—C}(8)\text{H}_2$, $\text{C}(17)\text{H}_2\text{—C}(22)\text{H}_2$, $\text{C}(31)\text{H}_2\text{—C}(35)\text{H}_2$, $\text{C}(5')\text{H}_2\text{—C}(9')\text{H}_2$, $\text{C}(15')\text{H}_2\text{—C}(19')\text{H}_2$, $\text{C}(1'')\text{H}_2\text{—C}(5'')\text{H}_2$, $\text{C}(3''')\text{H}_2\text{—C}(8''')\text{H}_2$), 1.95–2.08 (м, 6H, $\text{C}(9)\text{H}_2$, $\text{C}(30)\text{H}_2$, $\text{C}(10')\text{H}_2$), 2.20–2.38 (м, 20H, $\text{C}(3)\text{H}_2$, $\text{C}(12)\text{H}_2$, $\text{C}(16)\text{H}_2$, $\text{C}(23)\text{H}_2$, $\text{C}(27)\text{H}_2$, $\text{C}(36)\text{H}_2$, $\text{C}(4')\text{H}_2$, $\text{C}(13')\text{H}_2$, $\text{C}(2'')\text{H}_2$, $\text{C}(9''')\text{H}_2$), 4.09–4.32 (м, 4H, $\text{C}(39)\text{H}_2$, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 4.84–4.89 (м, 3H, $\text{C}(13)\text{H}$, $\text{C}(26)\text{H}$, $\text{C}(14')\text{H}$), 5.22–5.53 (м, 7H, $\text{C}(10)\text{H}$, $\text{C}(11)\text{H}$, $\text{C}(28)\text{H}$, $\text{C}(29)\text{H}$, $\text{C}(40)\text{H}$, $\text{C}(11')\text{H}$, $\text{C}(12')\text{H}$). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 14.06 (CH_3 , $\text{C}(6'')$, $\text{C}(20')$), 22.56, 24.65, 24.82, 24.85, 25.07, 25.34, 25.62, 26.92, 27.19, 27.34, 28.35, 28.91, 29.07, 29.13, 29.54, 29.69, 31.51, 31.58, 31.74, 31.98, 33.61, 33.99, 34.15, 34.35, 34.64 (CH_2 , $\text{C}(3)\text{—C}(9)$, $\text{C}(12)$, $\text{C}(16)\text{—C}(23)$, $\text{C}(27)$, $\text{C}(30)\text{—C}(36)$, $\text{C}(4')\text{—C}(10')$, $\text{C}(13')$, $\text{C}(15')\text{—C}(20')$, $\text{C}(1'')\text{—C}(5'')$, $\text{C}(2''')\text{—C}(9''')$), 60.11 (CH_2 , $\text{C}(39)$), 62.09 (CH_2 , $\text{C}(1')$), 68.89 (CH, $\text{C}(14')$), 71.50 (CH, $\text{C}(40)$), 73.69 (CH, $\text{C}(13)$, $\text{C}(26)$), 124.34 (CH, $\text{C}(11)$, $\text{C}(28)$, $\text{C}(12')$), 132.46 (CH, $\text{C}(10)$, $\text{C}(29)$, $\text{C}(11')$), 172.85 (C, $\text{C}(37)$, $\text{C}(3')$), 173.25 (C, $\text{C}(2)$), 173.55 (C, $\text{C}(15)$, $\text{C}(24)$, $\text{C}(1''')$), 179.17 (C, $\text{C}(10''')$). APCI-MS, m/z : 465.35 (100) $[\text{M} - \text{C}_{49}\text{H}_{85}\text{O}_9]^+$, 801.62 (17) $[\text{M} - \text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{O}_6]^+$, вычислено для $\text{C}_{77}\text{H}_{134}\text{O}_{14}$: 1283.88. Найдено, %: C, 72.32; H, 10.50. Вычислено для $\text{C}_{77}\text{H}_{134}\text{O}_{14}$, %: C, 72.04; H, 10.52.

Бис(13R,26R-Дигексил-40-(2'-окса-3'-оксоэйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,25,38-тетраокса-2,15,24,37-тетраоксоциклотетратрикоза-10Z,28Z-диен-14'R-ил-1''',10'''-деканат 6. К раствору 1.10 г (1 ммоль) соединения **3** в 30 мл обезвоженного CCl_4 (аргон) и 0.21 г (2.1 ммоль) обезвоженного Et_3N добавляли раствор 1.30 г (1 ммоль) свежеприготовленного хлорангидрида кислоты **5** [получен кипячением раствора 1.28 г (1 ммоль) кислоты **4** в 30 мл обезвоженного CHCl_3 в присутствии 0.1 мл (1.3 ммоль) SOCl_2 и кристаллика ДМАП. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 1730, 1742 ($\text{C}=\text{O}$), 1799 (COCl)], в 2 мл абсолютного Et_2O и 0.025 г (0.21 ммоль) ДМАП. Смесь кипятили в течение 48 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 100 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенным раствором NaCl до pH 7, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток промывали петролейным эфиром (40–70°C). Получили 1.82 г продукта в виде вязкого масла (выход 77%), $R_f = 0.75$ (SiO_2 , гексан : МТБЭ = 5 : 1), $[\alpha]_D^{20} -2.0$ (c 0.1, CHCl_3). ИК (ν , см^{-1}): 1735, 1742 ($\text{C}=\text{O}$). ^1H ЯМР (δ , м. д., J , Гц): 0.85 (т, J 6.5 Гц, 18H, $\text{C}(20')\text{H}_3$, $\text{C}(6'')\text{H}_3$), 1.21–1.62 (м, 156H, $\text{C}(4)\text{H}_2\text{—C}(8)\text{H}_2$, $\text{C}(17)\text{H}_2\text{—C}(22)\text{H}_2$, $\text{C}(31)\text{H}_2\text{—C}(35)\text{H}_2$, $\text{C}(5')\text{H}_2\text{—C}(9')\text{H}_2$, $\text{C}(15')\text{H}_2\text{—C}(19')\text{H}_2$, $\text{C}(1'')\text{H}_2\text{—C}(5'')\text{H}_2$, $\text{C}(3'')\text{H}_2\text{—C}(8'')\text{H}_2$), 1.95–2.05 (м, 12H, $\text{C}(9)\text{H}_2$, $\text{C}(30)\text{H}_2$, $\text{C}(10')\text{H}_2$), 2.20–2.50 (м, 34H, $\text{C}(3)\text{H}_2$, $\text{C}(12)\text{H}_2$, $\text{C}(16)\text{H}_2$, $\text{C}(23)\text{H}_2$, $\text{C}(27)\text{H}_2$, $\text{C}(36)\text{H}_2$, $\text{C}(4')\text{H}_2$, $\text{C}(13')\text{H}_2$, $\text{C}(2'')\text{H}_2$, $\text{C}(9'')\text{H}_2$), 4.09–4.30 (м, 8H, $\text{C}(39)\text{H}_2$, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 4.84–4.89 (м, 6H, $\text{C}(13)\text{H}$, $\text{C}(26)\text{H}$, $\text{C}(14')\text{H}$), 5.22–5.57 (м, 14H, $\text{C}(10)\text{H}$, $\text{C}(11)\text{H}$, $\text{C}(28)\text{H}$, $\text{C}(29)\text{H}$, $\text{C}(40)\text{H}$, $\text{C}(11')\text{H}$, $\text{C}(12')\text{H}$). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 14.17 (CH_3 , $\text{C}(20')$, $\text{C}(6'')$), 22.49, 22.60, 24.75, 24.78, 24.86, 24.99, 25.27, 25.56, 26.39, 27.12, 27.20, 27.26, 27.40, 28.72, 28.89, 29.01, 29.06, 29.11, 29.18, 29.23, 29.27, 29.37, 29.47, 29.57, 29.61, 29.68, 31.44, 31.62, 31.66, 31.76, 31.82, 31.93, 32.02, 33.57, 33.67, 33.92, 34.09, 34.27, 34.57, 36.17, 37.77 (CH_2 , $\text{C}(3)\text{—C}(9)$, $\text{C}(12)$, $\text{C}(16)\text{—C}(23)$, $\text{C}(27)$, $\text{C}(30)\text{—C}(36)$, $\text{C}(4')\text{—C}(10')$, $\text{C}(13')$, $\text{C}(15')\text{—C}(20')$, $\text{C}(1'')\text{—C}(5'')$, $\text{C}(2'')\text{—C}(9'')$), 60.05 (CH_2 , $\text{C}(39)$), 62.01 (CH_2 , $\text{C}(1')$), 68.84 (CH , $\text{C}(14')$), 71.50 (CH , $\text{C}(40)$), 73.64 (CH , $\text{C}(13)$, $\text{C}(26)$), 124.39 (CH , $\text{C}(11)$, $\text{C}(28)$, $\text{C}(12')$), 132.40 (CH , $\text{C}(10)$, $\text{C}(29)$, $\text{C}(11')$), 172.71 (C , $\text{C}(37)$, $\text{C}(3')$), 173.11 (C , $\text{C}(2)$), 173.40 (C , $\text{C}(15)$, $\text{C}(24)$, $\text{C}(1''')$, $\text{C}(10''')$). APCI-MS, m/z : 1265.97 (100) [$\text{M} - \text{C}_{67}\text{H}_{118}\text{O}_{11}$] $^+$, 1081.86 [$\text{M} - \text{C}_{77}\text{H}_{134}\text{O}_{14}$] $^+$, вычислено для $\text{C}_{144}\text{H}_{250}\text{O}_{24}$: 2365.52. Найдено, %: C, 73.48; H, 10.46. Вычислено для $\text{C}_{144}\text{H}_{250}\text{O}_{24}$, %: C, 73.11; H, 10.65.

Глицерил три-(12R-трифторацетилокси-9Z-октадеканат) 7. К раствору 2.00 г (2.1 ммоль) касторового масла **1** добавляли раствор 3.47 г (16.5 ммоль) трифторуксусного ангидрида в 3 мл абсолютного пиридина. Смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 96 ч, разбавляли 200 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5%-м раствором HCl , насыщенным NaCl до pH 7, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток промывали петролейным эфиром (40–70°C). Получили 2.28 г продукта в виде вязкого масла (выход 89%), $R_f = 0.73$ (SiO_2 , гексан : МТБЭ = 5 : 1), $[\alpha]_D^{20} +15.0$ (c 0.1, CHCl_3). ^1H ЯМР (δ , м. д., J , Гц): 0.83 (т, J 6.5 Гц, 9H, $\text{C}(18)\text{H}_3$), 1.20–1.35 (м, 48H, $\text{C}(4)\text{H}_2\text{—C}(7)\text{H}_2$, $\text{C}(14)\text{H}_2\text{—C}(17)\text{H}_2$), 1.41–1.70 (м, 12H, $\text{C}(3)\text{H}_2$, $\text{C}(13)\text{H}_2$), 1.95–2.09 (м, 6H, $\text{C}(8)\text{H}_2$), 2.22–2.45 (м, 12H, $\text{C}(2)\text{H}_2$, $\text{C}(11)\text{H}_2$), 4.05–4.15 (м, 3H, $\text{C}(12)\text{H}$), 4.22–4.31 (м, 4H, $\text{C}(1')\text{H}_2$, $\text{C}(3')\text{H}_2$), 5.25–5.38 (м, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$), 5.45–5.55 (м, 6H, $\text{C}(9)\text{H}$, $\text{C}(10)\text{H}$). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 13.98 (CH_3 , $\text{C}(18)$), 22.46, 22.61, 24.78, 24.81, 25.00, 25.22, 27.22, 28.88, 28.96, 28.99, 29.04, 29.10, 29.35, 29.68, 31.56, 31.62, 33.26, 33.92, 34.08, 34.62 (CH_2 , $\text{C}(2)\text{—C}(8)$, $\text{C}(11)$, $\text{C}(13)\text{—C}(17)$), 62.02 (CH_2 , $\text{C}(1')$, $\text{C}(3')$), 68.90 (CH , $\text{C}(2')$), 79.20 (CH , $\text{C}(12)$), 115.80 (CF_3), 122.62 (CH , $\text{C}(10)$), 133.70 (CH , $\text{C}(9)$), 156.97 (C , $\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$), 172.67, 173.06 (C , $\text{C}(1)$). APCI-MS, m/z : 1107.74 [$\text{M} - \text{C}_2\text{HF}_3\text{O}_2$] $^+$ (100), вычислено для $\text{C}_{63}\text{H}_{101}\text{F}_9\text{O}_{12}$: 1221.45. Найдено, %: C, 61.68; H, 8.03. Вычислено для $\text{C}_{63}\text{H}_{101}\text{F}_9\text{O}_{12}$, %: C, 61.95; H, 8.33.

13R,26R-Дигексил-40-(2'-окса-3'-оксо-14'R-трифторацетоксиэйкоз-11'Z-ен-1'-ил)-1,14,25,38-тетраокса-2,15,24,37-тетраоксоциклотетратрикоза-10Z,28Z-диен 8. К раствору 2.31 г (2.1 ммоль) лактона **3** добавляли раствор 3.47 г (16.5 ммоль) трифторуксусного ангидрида в 3 мл абсолютного пиридина. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч, разбавляли 200 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5%-м раствором HCl , насыщенным раствором NaCl до pH 7, сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток промывали петролейным эфиром (40–70°C). Получили 1.86 г продукта в виде вязкого масла (выход 74%), $R_f = 0.60$ (SiO_2 , гексан : МТБЭ = 5 : 1), $[\alpha]_D^{20} +15.0$ (c 0.1, CHCl_3). ^1H ЯМР (δ , м. д., J , Гц): 0.87 (т, J 6.0 Гц, 9H, $\text{C}(20')\text{H}_3$, $\text{C}(6'')\text{H}_3$), 1.23–1.65 (м, 72H, $\text{C}(4)\text{H}_2\text{—C}(8)\text{H}_2$, $\text{C}(17)\text{H}_2\text{—C}(22)\text{H}_2$, $\text{C}(31)\text{H}_2\text{—C}(35)\text{H}_2$, $\text{C}(5')\text{H}_2\text{—C}(9')\text{H}_2$, $\text{C}(15')\text{H}_2\text{—C}(19')\text{H}_2$, $\text{C}(1'')\text{H}_2\text{—C}(5'')\text{H}_2$), 1.95–2.11 (м, 6H, $\text{C}(9)\text{H}_2$, $\text{C}(30)\text{H}_2$, $\text{C}(10')\text{H}_2$), 2.18–2.26 (м, 6H, $\text{H}(12)$, $\text{H}(27)$, $\text{H}(13')$), 2.29 (т, J 7.5 Гц, 10H, $\text{C}(3)\text{H}_2$, $\text{C}(16)\text{H}_2$, $\text{C}(23)\text{H}_2$, $\text{C}(36)\text{H}_2$, $\text{C}(4')\text{H}_2$), 4.05–4.15 (м, 1H, $\text{C}(14')\text{H}$), 4.09–4.30 (м, 4H, $\text{C}(39)\text{H}_2$, $\text{C}(1')\text{H}_2$), 4.84–4.89 (м, 2H, $\text{C}(13)\text{H}$, $\text{C}(26)\text{H}$), 5.22–5.56 (м, 7H, $\text{C}(10)\text{H}$, $\text{C}(11)\text{H}$, $\text{C}(28)\text{H}$, $\text{C}(29)\text{H}$, $\text{C}(40)\text{H}$, $\text{C}(11')\text{H}$, $\text{C}(12')\text{H}$). ^{13}C ЯМР (δ , м. д.): 14.09 (CH_3 , $\text{C}(20')$, $\text{C}(6'')$), 22.57, 22.62, 24.81, 24.95, 25.09, 25.19, 25.35, 25.72, 27.35, 27.38, 29.04, 29.09, 29.14, 29.35, 29.48, 29.56, 29.59, 29.69, 31.74, 31.84, 32.00, 33.53, 33.63, 34.01, 34.17, 34.38, 34.67, 35.37, 36.86

(CH₂, C(3)–C(9), C(12), C(16)–C(23), C(27), C(30)–C(36), C(4')–C(10'), C(13'), C(15')–C(20'), C(1'')–C(5'')), 60.11 (CH₂, C(39)), 62.11 (CH₂, C(1')), 71.49 (CH, C(40)), 73.67 (CH, C(13), C(26)), 79.20 (CH, C(14')), 115.80 (CF₃), 123.35 (CH, C(11), C(28)), 125.28 (CH, C(12')), 132.48 (CH, C(11')), 133.29 (CH, C(10), C(29)), 156.97 (C, C(O)CF₃), 172.84 (C, C(37), C(3')), 173.26 (C, C(2)), 173.57 (C, C(15), C(24)). APCI-MS, *m/z*: 1081.87 (100) [M – C₂HF₃O₂]⁺, вычислено для C₆₉H₁₁₇F₃O₁₂: 1195.66. Найдено, %: C, 69.29; H, 9.48. Вычислено для C₆₉H₁₁₇F₃O₁₂, %: C, 69.31; H, 9.86.

БЛАГОДАРНОСТИ

ИК-, ЯМР- и масс-спектры получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования “Химия” УФИХ УФИЦ РАН и регионального центра коллективного пользования “Агидель” УФИЦ РАН.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН “Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов” (№ 1021062311392-9-1.4.1).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

В данной работе не проводились исследования на людях или животных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Денисова К.С., Саяхов Р.Р., Вильданова Р.Р., Вырыпаев Е.М., Толстиков А.Г. // Химия природ. соед. 2017. № 4. С. 528–530. <https://doi.org/10.1007/s10600-017-2073-5>
2. Мингалеева Г.Р., Яковлева М.П., Денисова К.С., Ишмуратов Г.Ю. // Макрогетероциклы. 2020. Т. 13. № 1. С. 79–82. <https://doi.org/10.6060/mhc190661m>
3. Sailakshmi G., Mitra T., Gnanamani A. // Prog. Biomat. 2013. V. 2. P. 11. <https://doi.org/10.1186/2194-0517-2-11>
4. Pritchard C.D., Arnér K.M., Neal R.A., Neeley W.L., Bojo P., Bachelder E., Holz J., Watson N., Botchwey E.A., Langer R.S., Ghosh F.K. // Biomaterials. 2010. V. 31. № 8. P. 2153–2162. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.11.074>
5. Mingrone G., Castagneto-Gissey L., Macé K. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. V. 75. № 3. P. 671–676. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04177.x>
6. Niewolik D., Bednarczyk-Cwynar B., Ruszkowski P., Jaszcz K. // Proceedings. 2020. V. 67. № 1. P. 17 (1–6). <https://doi.org/10.3390/ASEC2020-07558>
7. Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Яковлева М.П., Зилеева З.Р., Талипов Р.Ф., Ишмуратов Г.Ю. // Химия природ. соед. 2021. № 4. С. 603–607. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03454-3>

EFFECTIVE SYNTHESIS OF OPTICALLY PURE MONO- AND BINUCLEAR MACROCYCLIC POLYLACTONES FROM CASTOR OIL AND SEBACIC ACID

G. Yu. Ishmuratov^a, N. I. Medvedeva^a, K. M. Saitov^a, M. P. Yakovleva^{a, #},
I. S. Nazarov^a, and Corresponding Member of the RAS A. G. Tolstikov^a

^aUfa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, 450054 Ufa, Russian Federation

[#]E-mail: insect@anrb.ru

An effective synthesis of optically pure macrocyclic mono- and dinuclear polylactones is proposed, based on the condensation of a natural triol – castor oil with sebacic acid dichloride, taken in ratios 1 : 1 or 1 : 2, in boiling carbon tetrachloride in the presence of triethylamine and the catalyst *N,N*-dimethylaminopyridine.

Keywords: castor oil, sebacic acid, condensation reaction, macrocyclic mono- and binuclear polylactones