

## 3,28-ДИАЦЕТОКСИЛУП-20(29)-ЕН-30-ОВАЯ КИСЛОТА И ЕЕ $\omega$ -БРОМАЛКИЛОВЫЕ ЭФИРЫ

© 2020 г. Д. В. Пономарев<sup>a</sup>, Л. Р. Григорьева<sup>a</sup>, А. В. Немтарев<sup>a, b, \*</sup>, О. В. Цепанова<sup>a, b</sup>,  
В. Ф. Миронов<sup>a, b</sup>, О. И. Гнездилов<sup>c</sup>, И. С. Антипин<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,

Химический институт им. А.М. Бутлерова, 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская 18

<sup>b</sup> Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение  
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр РАН»,  
420088, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Арбузова 8

<sup>c</sup> Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского – обособленное структурное подразделение  
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»  
420111, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Лобачевского 2/31

\*e-mail: a.nemtarev@mail.ru

Поступила в редакцию 07 ноября 2019 г.

После доработки 19 февраля 2020 г.

Принята к публикации 20 февраля 2020 г.

Разработан удобный способ получения 3 $\beta$ ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен-30-овой кислоты, основанный на окислении 3 $\beta$ ,28-диацилбетулина диоксидом селена в водном этаноле при нагревании с образованием 3 $\beta$ ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен-30-оля и его последующем окислении хлоритом натрия в *трет*-бутиловом спирте. Алкилированием кислоты дигалогеналканами при нагревании в среде ацетонитрила в присутствии карбоната калия получены с высоким выходом ее галогеналкиловые эфиры.

**Ключевые слова:** лупановые тритерпеноиды, бетулин, аллильное окисление, галогеналкиловые эфиры, акцептор Михаэля.

DOI: 10.31857/S0514749220040102

Природные соединения обладают большим потенциалом для последующей химической модификации с целью получения новых биологически активных веществ, благодаря их полифункциональности. Последнее свойство предоставляет широкие возможности для конструирования и последующего получения структурно разнообразных массивов синтетических производных природных соединений, в которых природный остов играет ключевую роль в процессе создания библиотек биологически активных молекул [1–7]. Например, среди соединений, перспективных для использования в противораковой терапии, 49% имеют природное происхождение, или являются различными синтетическими производными природных структур [8]. Достижения последних нескольких десятилетий, связанные с совершенство-

ванием физических методов исследования структуры веществ, методов биологического скрининга и компьютерного моделирования, значительно способствовали развитию химии природных соединений и выявлению новых перспективных молекулярных скаффолдов для направленного дизайна веществ с практически полезными свойствами [9–11], среди которых выделяются производные тритерпеноидов [12, 13]. Так, пентациклические тритерпеноиды лупанового ряда, содержащиеся во многих растениях [14, 15], обладают рядом ценных биологических свойств [16, 17], что, наряду с присутствием в их молекулах различных функциональных групп, удобных для дальнейшей химической модификации, делает их привлекательной синтетической платформой для направленного конструирования лекарственных веществ [18].

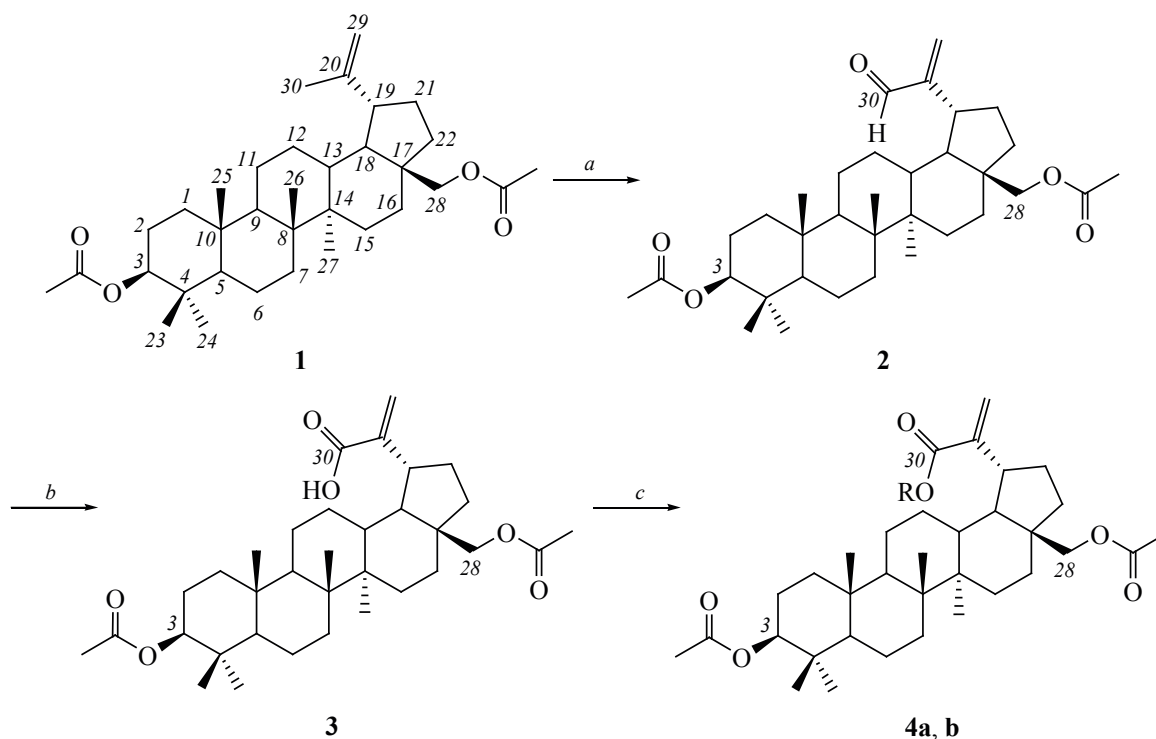
Наиболее изученным и доступным представителем этого класса соединений является бетулин, выделяемый из растительного сырья, в частности – из внешней части коры различных видов березы (*Betula sp.*) [14].

В настоящей работе предложен удобный и эффективный способ получения 3,28-диацетоксилуп-20(29)-ен-30-овой кислоты **3** и ее  $\omega$ -галогеналкиловых эфиров **4** на основе диацетата бетулина **1** (схема 1). Луп-20(29)-ен-30-овые кислоты интересны присутствием в их структуре сопряженных фрагментов с электроноакцепторными группами, что придает им свойства акцепторов Михаэля, способных к ковалентному связыванию с биомолекулами. Акцепторы Михаэля способны к ингибированию некоторых ферментов, за счет прочного связывания с ними [19, 20]. Несмотря на мощный потенциал таких сопряженных фармакофорных фрагментов для разработки новых лекарственных соединений, содержащие их структуры долгое время не использовались в виду предполагаемого отсутствия селективности действия. Однако появле-

ние в медицинской практике сравнительно недавно одобренных акриламидосодержащих средств свидетельствует о целесообразности исследования систем, являющихся акцепторами Михаэля [21]. Влияние  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного карбонильного фрагмента на биологическую активность было исследовано на примере производного бетулиновой кислоты – 3 $\beta$ -гидрокси-30-оксолуп-20(29)-ен-28-овой кислоты, которое проявляет более высокий уровень активности в ингибировании топоизомеразы I [22] по сравнению с немодифицированной бетулиновой кислотой.

Лупановые тритерпеноиды, являющиеся акцепторами Михаэля, обнаружены в природе, например, 3 $\beta$ ,28-дигидрокси-луп-20(29)-ен-30-аль выделен из *Cyclolepis genistoides D. Don (Asteraceae)*, однако его содержание в данном сырье является крайне низким [23]. В связи с этим экономически более целесообразными представляются методы направленной химической модификации, позволяющие получать С-30-оксопроизводные пентациклических тритерпеноидов.

Схема 1.



*a*,  $\text{SeO}_2$ , EtOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , *t*; *b*,  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 2-метилбутен-2, *t*-BuOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ;  
*c*,  $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}/\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{Br}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeCN, *t*.

Среди производных пентациклических тритерпеноидов особого внимания заслуживают галогеналкиловые эфиры, которые хоть и не обладают сами по себе выраженной биологической активностью [24, 25], но являются ценными прекурсорами в синтезе мультитаргетных агентов [26–33], что подчеркивает актуальность разработки подходов к данному классу функциональных производных.

В данной работе описан способ получения диацетоксилуп-20(29)-ен-30-овой кислоты (соединение **3**) посредством последовательного окисления диацилбетулина **1** диоксидом селена в водном этаноле при нагревании с образованием лупенала **2** с выходом 60%, окисление которого по Пиннику хлоритом натрия дает кислоту **3** с выходом 98% (59% в пересчете на исходный диацетат **1**) (схема 1).  $\omega$ -Галогеналкиловые эфиры **4** получены алкилированием кислоты **3**  $\alpha,\omega$ -дибромалканами (на примере 1,3-дибромпропана и 1,5-дибромпентана) при кипячении в ацетонитриле в присутствии  $K_2CO_3$ .

Состав и строение полученных веществ подтверждены комплексом физико-химических методов исследования: одно- и двумерные эксперименты спектроскопии ЯМР ( $^1H$ ,  $^{13}C$ - $\{^1H\}$ , DEPT-135, HSQC, HMBC), ИК спектроскопия, элементный анализ. При рассмотрении спектров ЯМР  $^{13}C$ - $\{^1H\}$  соединений **2–4**, зарегистрированных при 25°C, обращает на себя внимание сильная уширенность и низкая интенсивность сигналов углеродов  $C^{12}$ ,  $C^{18}$ ,  $C^{20}$ ,  $C^{21}$  и  $C^{29}$ , а сигнал углерода  $C^{19}$  настолько уширен, что не обнаруживается в спектре. В двумерных гетерокорреляционных ( $^{13}C$ - $^1H$ ) спектрах HSQC кросс-пики между  $H^{19}$  и  $C^{19}$  также не проявляются. Данное явление объясняется наличием у  $C^{30}$ -оксопроизводных лупановых тритерпеноидов ротамеров за счет затрудненного вращения по связи  $C^{19}$ - $C^{20}$  [34, 35]. Как и в работе [26], положение сигнала  $C^{19}$  в спектрах ЯМР  $^{13}C$  удалось установить по данным гетероядерных корреляций HSQC в условиях регистрации спектров при 40°C. В указанных условиях в двумерном спектре HSQC альдегида **2** наблюдается кросс-пик между  $H^{19}$  и  $C^{19}$ , что позволило надежно установить область проявления резонанса углерода  $C^{19}$  ( $\delta_C$  36.9–37.1 м.д.), в которой он налагается с резонансом углерода  $C^{10}$ .

Таким образом, в работе представлен удобный способ получения тритерпеноидов лупанового

ряда, окисленных по положению  $C^{30}$ . Полученные эфиры диацетоксилуп-20(29)-ен-30-овой кислоты обладают значительным синтетическим потенциалом для проведения дальнейшей функционализации тритерпеновой платформы.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  записаны при 25°C на приборе Bruker Avance-400 [400.0 ( $^1H$ ), 100.6 ( $^{13}C$ ) МГц], в  $CDCl_3$  относительно сигналов остаточных протонов или ядер дейтерия растворителя ( $^1H$  и  $^{13}C$ ). ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Tensor 27 для образцов в таблетках KBr. Оптическое вращение измерено при 20°C на автоматическом поляриметре Atago POL-1/2 с внешним модулем Пельтье (концентрация указана в г/100 мл). Температуры плавления определены на плавлении столике Voetius. Элементный анализ соединений выполнен на элементном CHNS-О высокотемпературном анализаторе EuroEA 3028-NT-OM Eurovector S.p.A. Растворители очищали и высушивали по стандартным методикам. Диацетат бетулина **1** получали согласно литературной методике [36].

#### **3 $\beta$ ,28-Диацетоксилуп-20(29)-ен-30-аль (2).**

Смесь 1.0 г (1.9 ммоль) соединения **1** и 0.53 г  $SeO_2$  (4.75 ммоль), 40 мл этилового спирта и 4 мл воды перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Полученный раствор отделяли декантацией от выпавшего элементного селена. Спирт отгоняли в вакууме (15 мм рт.ст.), к остатку добавляли этилацетат, промывали водой. Органический слой сушили безводным  $Na_2SO_4$ , после чего, упаривали досуха. Желтый остаток очищали методом колоночной хроматографии при использовании системы петролейный эфир–этилацетат (5:1). Выход 0.62 г (60%), т.пл. 139–141°C,  $[\alpha]_D^{20} +10.2$  (с 0.2,  $CHCl_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 2946, 2873, 1737 (C=O), 1693 (CH=O), 1636 (=CH<sub>2</sub>), 1458, 1391, 1366, 1245 (CH<sub>3</sub>CO), 1031, 979, 943, 901 (=CH<sub>2</sub>), 753. Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 40°C),  $\delta$ , м.д.: 0.72–2.25 м (23H), 0.76 д (1H,  $H^5$ ,  $^3J_{HH}$  9.4 Гц), 0.82 уш.с (9H,  $H^{23-25}$ ), 0.93 (3H,  $H^{27}$ ), 1.01 с (3H,  $H^{26}$ ), 2.04 с [3H,  $CH_3C(O)OC^3$ ], 2.07 с [3H,  $CH_3C(O)OC^{28}$ ], 2.80 д.д.д (1H,  $H^{19}$ ,  $^3J_{HH}$  11.7,  $^3J_{HH}$  4.3–4.5 Гц), 3.86 д (1H,  $H_A^{28}$ ,  $^2J_{HH}$  11.0 Гц), 4.27 д (1H,  $H_B^{28}$ ,  $^2J_{HH}$  11.0 Гц), 4.45 д.д. (1H,  $H^3$ ,  $^3J_{HH}$  10.6,  $^3J_{HH}$  5.5 Гц), 5.93 с (1H,  $H_A^{29}$ ),

6.28 с (1H, H<sub>B</sub><sup>29</sup>), 9.50 с (1H, H<sup>30</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 194.73 (C<sup>30</sup>), 171.48 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>28</sup>], 171.02 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>3</sup>], 156.46 уш.с (C<sup>20</sup>), 133.45 уш.с (C<sup>29</sup>), 80.84 (C<sup>3</sup>), 62.38 (C<sup>28</sup>), 55.32 (C<sup>5</sup>), 51.35 уш.с (C<sup>18</sup>), 50.04 (C<sup>9</sup>), 46.55 (C<sup>17</sup>), 42.54 (C<sup>14</sup>), 40.79 (C<sup>8</sup>), 38.33 (C<sup>1</sup>), 37.76 (C<sup>4</sup>), 37.18 (C<sup>13</sup>), 36.99 (C<sup>10</sup>), 36.90–37.10 уш.с (C<sup>19</sup>, наложился с сигналом C<sup>10</sup>), 34.46 (C<sup>22</sup>), 34.07 (C<sup>7</sup>), 31.98 уш.с (C<sup>21</sup>), 29.69 (C<sup>16</sup>), 27.93 (C<sup>23</sup>), 27.42 (C<sup>12</sup>), 26.94 (C<sup>15</sup>), 23.64 (C<sup>2</sup>), 21.32 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>3</sup>], 21.04 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>28</sup>], 20.77 (C<sup>11</sup>), 18.13 (C<sup>6</sup>), 16.49 (C<sup>24</sup>), 16.10 (C<sup>25</sup>), 15.97 (C<sup>26</sup>), 14.57 (C<sup>27</sup>). Найдено, %: С 75.44; Н 9.78. С<sub>34</sub>Н<sub>52</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 75.52; Н 9.69.

**3 $\beta$ ,28-Диацетоксилуп-20(29)-ен-30-овая кислота (3).** 0.5 г (0.92 ммоль) соединения **2** растворяли в 25 мл *трет*-бутилового спирта. К раствору приливали 25 мл 2-метилбутена-2, 25 мл раствора 2.5 г (18.49 ммоль) КН<sub>2</sub>РO<sub>4</sub> в воде и добавляли 0.34 г (3.7 ммоль) NaClO<sub>2</sub>. После 8 ч перемешивания *трет*-бутиловый спирт и 2-метилбутен-2 удаляли в вакууме. К остатку добавляли 150 мл раствора NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой промывали водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали досуха в вакууме (15 мм рт. ст.). Выход 0.50 г (98%), т.пл. 233–235°C,  $[\alpha]_D^{20}$  –3.2 (с 0.2, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3448 (ОН), 2947, 2874, 1737 (C=O), 1716 (COOH), 1625 (=CH<sub>2</sub>), 1459, 1391, 1367, 1245 (CH<sub>3</sub>CO), 1031, 979, 945, 902 (=CH<sub>2</sub>), 750. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.73–2.26 м (23H), 0.77 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.7 Гц), 0.84 уш.с (9H, H<sup>23–25</sup>), 0.95 с (3H, H<sup>27</sup>), 1.03 с (3H, H<sup>26</sup>), 2.04 с [3H, CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>3</sup>], 2.08 с [3H, CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>28</sup>], 2.78 д.д.д (1H, H<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.3, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.5 Гц), 3.86 д (1H, H<sub>A</sub><sup>28</sup>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 11.0 Гц), 4.27 д (1H, H<sub>B</sub><sup>28</sup>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 11.0 Гц), 4.46 д.д (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц), 5.69 с (1H, H<sub>A</sub><sup>29</sup>), 6.24 с (1H, H<sub>B</sub><sup>29</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 171.99 (C<sup>30</sup>), 171.76 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>28</sup>], 171.23 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>3</sup>], 146.14 уш.с (C<sup>20</sup>), 125.07 уш.с (C<sup>29</sup>), 80.96 (C<sup>3</sup>), 62.68 (C<sup>28</sup>), 55.31 (C<sup>5</sup>), 51.12 уш.с (C<sup>18</sup>), 50.06 (C<sup>9</sup>), 46.43 (C<sup>17</sup>), 42.61 (C<sup>14</sup>), 40.82 (C<sup>8</sup>), 38.34 (C<sup>1</sup>), 37.78 (C<sup>4</sup>), 37.19 (C<sup>13</sup>), 37.02 (C<sup>10</sup>), 34.23 (C<sup>22</sup>), 34.11 (C<sup>7</sup>), 32.32 уш.с (C<sup>21</sup>), 31.09 (C<sup>16</sup>), 29.75 (C<sup>12</sup>), 27.95 (C<sup>23</sup>), 26.99 (C<sup>15</sup>), 23.67 (C<sup>2</sup>), 21.37 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>3</sup>], 21.10 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>28</sup>], 20.87 (C<sup>11</sup>), 18.15 (C<sup>6</sup>), 16.53 (C<sup>24</sup>), 16.15 (C<sup>25</sup>), 16.01 (C<sup>26</sup>), 14.67 (C<sup>27</sup>). Найдено, %: С 73.59; Н 9.32. С<sub>34</sub>Н<sub>52</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 73.35; Н 9.41.

**Общая методика синтеза  $\omega$ -галогеналкиловых эфиров 3 $\beta$ ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен-30-овой кислоты.** К смеси 0.15 г (0.27 ммоль) соединения **3** и 0.75 г (0.54 ммоль) К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> в 20 мл ацетонитрила добавляли 0.54 ммоль 1, $\omega$ -дибромалкана и перемешивали при 85°C в течение 20 ч. Контроль за прохождением реакции осуществляли по ТСХ в системе петролейный эфир–этилацетат (4:1). Ацетонитрил удаляли в вакууме (15 мм рт.ст.), к остатку добавляли 50 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Органический слой промывали 10%-ным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали досуха в вакууме (15 мм рт.ст.). Полученную смолообразную массу светло-коричневого цвета выдерживали в вакууме (15 мм рт.ст) при 120°C в течение 2 ч. Остаток очищали методом колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир–этилацетат (4:1).

**(3-Бромпропил)-3 $\beta$ ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен-30-оат (4а).** Выход 0.14 г (77%), т.пл. 57–58°C,  $[\alpha]_D^{20}$  –4.1 (с 0.2, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2946, 2872, 1736 (C=O), 1715 (COOH), 1624 (=CH<sub>2</sub>), 1458, 1391, 1366, 1245 (CH<sub>3</sub>CO), 1147, 1031, 979, 944, 900 (=CH<sub>2</sub>), 788, 760. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.73–2.19 м (23H), 0.76 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 9.3 Гц), 0.83 уш.с (9H, H<sup>23–25</sup>), 0.93 (3H, H<sup>27</sup>), 1.01 (3H, H<sup>26</sup>), 2.03 с [3H, CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>3</sup>], 2.07 с [3H, CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>28</sup>], 2.23 т.т (2H, C<sup>32</sup>H<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.3 Гц), 2.75 д.д.д (1H, H<sup>19</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 11.2, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.6 Гц), 3.47 т (2H, CH<sub>2</sub>Br, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.5 Гц), 3.84 д (1H, H<sub>A</sub><sup>28</sup>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 11.0 Гц), 4.26 д (1H, H<sub>B</sub><sup>28</sup>, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> 11.0 Гц), 4.30 уш.т (2H, OCH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 6.0 Гц), 4.45 д.д (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> 5.8 Гц), 5.57 с (1H, H<sub>A</sub><sup>29</sup>), 6.07 с (1H, H<sub>B</sub><sup>29</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 171.74 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>28</sup>], 171.18 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>3</sup>], 167.21 (C<sup>30</sup>), 146.50 уш.с (C<sup>20</sup>), 123.60 уш.с (C<sup>29</sup>), 80.97 (C<sup>3</sup>), 62.69 (C<sup>28</sup>), 62.46 (OC<sup>31</sup>H<sub>2</sub>), 55.40 (C<sup>5</sup>), 51.16 уш.с (C<sup>18</sup>), 50.13 (C<sup>9</sup>), 46.50 (C<sup>17</sup>), 42.69 (C<sup>14</sup>), 40.90 (C<sup>8</sup>), 38.42 (C<sup>1</sup>), 37.86 (C<sup>4</sup>), 37.22 (C<sup>13</sup>), 37.10 (C<sup>10</sup>), 34.35 (C<sup>22</sup>), 34.17 (C<sup>7</sup>), 32.27 уш.с (C<sup>21</sup>), 31.79 (C<sup>32</sup>H<sub>2</sub>), 29.84 (C<sup>16</sup>), 29.56 (C<sup>33</sup>H<sub>2</sub>Br), 28.02 (C<sup>23</sup>), 27.39 (C<sup>12</sup>), 27.04 (C<sup>15</sup>), 23.75 (C<sup>2</sup>), 21.45 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>3</sup>], 21.18 [CH<sub>3</sub>C(O)OC<sup>28</sup>], 20.91 (C<sup>11</sup>), 18.23 (C<sup>6</sup>), 16.59 (C<sup>24</sup>), 16.21 (C<sup>25</sup>), 16.09 (C<sup>26</sup>), 14.73 (C<sup>27</sup>). Найдено, %: С 65.33; Н 8.35. С<sub>37</sub>Н<sub>57</sub>BrO<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 65.57; Н 8.48.

**(5-Бромпентил)-3 $\beta$ ,28-диацетоксилуп-20(29)-ен-30-оат (4б).** Выход 0.14 г (73%), т.пл. 58–59°C,

$[\alpha]_D^{20}$   $-5.1$  ( $c$  0.2,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2947, 2871, 1736 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1716 ( $\text{COOH}$ ), 1623 ( $=\text{CH}_2$ ), 1458, 1390, 1366, 1244 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 1147, 1105, 1031, 978, 943, 900 ( $=\text{CH}_2$ ), 788, 761. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.73–2.25 м (29H), 0.77 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  9.9 Гц), 0.83 уш.с (9H,  $\text{H}^{23-25}$ ), 0.94 (3H,  $\text{H}^{27}$ ), 1.02 (3H,  $\text{H}^{26}$ ), 2.04 с [3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OC}^3$ ], 2.07 с [3H,  $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OC}^{28}$ ], 2.75 д.д.д (1H,  $\text{H}^{19}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  11.0,  $^3J_{\text{HH}}$  5.4 Гц), 3.42 т (2H,  $\text{C}^{35}\text{H}_2\text{Br}$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.8 Гц), 3.85 д (1H,  $\text{H}_A^{28}$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  11.0 Гц), 4.17 т (2H,  $\text{OC}^{31}\text{H}_2$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  6.5 Гц), 4.26 д (1H,  $\text{H}_B^{28}$ ,  $^2J_{\text{HH}}$  11.0 Гц), 4.46 д.д (1H,  $\text{H}^3$ ,  $^3J_{\text{HH}}$  10.1,  $^3J_{\text{HH}}$  5.7 Гц), 5.55 с (1H,  $\text{H}_A^{29}$ ), 6.08 с (1H,  $\text{H}_B^{29}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 171.69 [ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OC}^{28}$ ], 171.12 [ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OC}^3$ ], 167.42 ( $\text{C}^{30}$ ), 146.69 уш.с ( $\text{C}^{20}$ ), 123.36 уш.с ( $\text{C}^{29}$ ), 80.93 ( $\text{C}^3$ ), 64.38 ( $\text{OC}^{31}\text{H}_2$ ), 62.69 ( $\text{C}^{28}$ ), 55.39 ( $\text{C}^5$ ), 51.13 уш.с ( $\text{C}^{18}$ ), 50.13 ( $\text{C}^9$ ), 46.48 ( $\text{C}^{17}$ ), 42.67 ( $\text{C}^{14}$ ), 40.89 ( $\text{C}^8$ ), 38.42 ( $\text{C}^1$ ), 37.84 ( $\text{C}^4$ ), 37.22 ( $\text{C}^{13}$ ), 37.08 ( $\text{C}^{10}$ ), 34.33 ( $\text{C}^{22}$ ), 34.16 ( $\text{C}^7$ ), 33.60 ( $\text{C}^{35}\text{H}_2\text{Br}$ ), 32.33 ( $\text{C}^{34}\text{H}_2$ ), 32.16 уш.с ( $\text{C}^{21}$ ), 29.83 ( $\text{C}^{16}$ ), 28.00 ( $\text{C}^{23}$ ), 27.92 ( $\text{C}^{32}\text{H}_2$ ), 27.35 ( $\text{C}^{12}$ ), 27.04 ( $\text{C}^{15}$ ), 24.78 ( $\text{C}^{33}\text{H}_2$ ), 23.73 ( $\text{C}^2$ ), 21.43 [ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OC}^3$ ], 21.16 [ $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OC}^{28}$ ], 20.91 ( $\text{C}^{11}$ ), 18.213 ( $\text{C}^6$ ), 16.57 ( $\text{C}^{24}$ ), 16.20 ( $\text{C}^{25}$ ), 16.07 ( $\text{C}^{26}$ ), 14.71 ( $\text{C}^{27}$ ). Найдено, %: С 66.21; Н 8.60.  $\text{C}_{39}\text{H}_{61}\text{BrO}_6$ . Вычислено, %: С 66.37; Н 8.71.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность САЦ ЦКП ФИЦ КазНЦ РАН.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтетическая часть работы выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 19-33-90275), спектральные исследования всех соединений проведены за счет средств субсидий, выделенных Казанскому федеральному университету и ФИЦ КазНЦ РАН для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lorsbach B.A., Sparks T.C., Cicchillo R.M., Garizi N.V., Hahn D.R., Meyer K.G. *Pest Manag Sci.* **2019**, *75*, 2301–2309. doi 10.1002/ps.5350
- Huffman B., Shenvi R.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3332–3346. doi 10.1021/jacs.8b11297
- Li J.S., Barber C.C., Zhang W. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2019**, *46*, 375–383. doi 10.1007/s10295-018-2086-5
- Liu M., Karuso P., Feng Y., Kellenberger E., Liu F., Wang C., Quinn R.J. *Med. Chem. Commun.* **2019**, *10*, 1667–1677. doi 10.1039/c9md00128j
- Wright G.D. *Microbial Biotechnol.* **2019**, *12*, 55–57. doi 10.1111/1751-7915.13351
- Long M.J.C., Liu X., Aye Y. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, *51*, 48–56. doi 10.1016/j.cbpa.2019.02.014
- Davison E.K., Brimble M.A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2019**, *52*, 1–8. doi 10.1016/j.cbpa.2018.12.007
- Newman D.J., Cragg G.M. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 629–661. doi 10.1021/acs.jnatprod.5b01055
- Lam K.S. *Trends Microbiol.* **2007**, *15*, 279–289. doi 10.1016/j.tim.2007.04.001
- Fu Y., Jiaoyang L., Win J., Yang M. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2019**, *168*, 189–200. doi 10.1016/j.jpba.2019.02.027
- Elkin M., Newhouse T.R. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7830–7844. doi 10.1039/c8cs00351c
- Sousa J.L.C., Freire C.S.R., Silvestre A.J.D., Silva A.M.S. *Molecules.* **2019**, *24*, 355. doi 10.3390/molecules24020355
- da Silva G.N.S., Primon-Barros M., Macedo A.J., Gnoatto S.C.B. *Biomolecules.* **2019**, *9*, 58. doi 10.3390/biom9020058
- Hayek E.W., Jordis U., Moche W., Sauter F. *Phytochemistry.* **1989**, *28*, 2229–2242. doi 10.1016/S0031-9422(00)97961-5
- Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. *Химия в интересах устойчивого развития.* **2005**, *13*, 1–30. [Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Baltina L.A., Tolstikov A.G. *Chem. Sustainable Dev.* **2005**, *13*, 1–29.]
- Król S.K., Kielbus M., Rivero-Müller A., Stepulak A. *BioMed Res. Int.* **2015**, *2015*, 1–12. doi 10.1155/2015/584189
- Alakurtti S., Mäkelä T., Koskimies S., Yli-Kauhaluoma J. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2006**, *29*, 1–13. doi 10.1016/j.ejps.2006.04.006
- Salvador J.A.R., Moreira V.R., Goncalves B.M.F., Leal S.A., Jing Y. *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29*, 1463–1479. doi 10.1039/c2np20060k
- Santos M.M.M., Moreira R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 1040–1050. doi 10.2174/138955707782110105

20. Dinkova-Kostova A.T., Fahey J.W., Talalay P. *Methods Enzymol.* **2004**, *382*, 423–448. doi 10.1016/S0076-6879(04)82023-8
21. Jackson P.A., Widen J.C., Harki D.A., Brummond K.M. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 839–885. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b00788
22. Bar F.M.A., Khanfar M.A., Elnagar A.Y., Hui L., Zaghoul A.M., Badria F.A., Sylvester P.W., Ahmad K.F., Raisch K.P., El Sayed K.A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1643–1650. doi 10.1021/np900312u
23. De Heluani C.S., De Boggiato M.V., Catalán C.A.N., Díaz J.G., Gédris T.E., Herz W. *Phytochemistry.* **1997**, *45*, 801–805. doi 10.1016/S0031-9422(97)00021-6
24. Yang S., Liang N., Li H., Xue W., Hu D., Jin L., Zhao Q., Yang S. *Chem. Cent. J.* **2012**, *6*, 141. doi 10.1186/1752-153X-6-141
25. Цепаева О. В., Немтарев А. В., Григорьева Л.Р., Волошина А.Д., Миронов В.Ф. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1343–1348. [Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Grigor'eva L.R., Voloshina A.D., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1318–1323.] doi 10.1134/S1070428015090195
26. Spivak A.Y., Nedopekina D.A., Khalitova R.R., Gubaidullin R.R., Odinokov V.N., Bel'skii Y.P., Bel'skaya N.V., Khazanov V.A. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 518–531. doi 10.1007/s00044-016-1771-z
27. Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Abdullin T.I., Grigor'eva L.R., Kuznetsova E.V., Akhmadishina R.A., Ziganshina L.E., Cong H.K., Mironov V.F. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2232–2239. doi 10.1021/acs.jnatprod.7b00105
28. Цепаева О.В., Немтарев А.В., Миронов В.Ф. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 614–615. [Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Mironov V.F. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 621–623.] doi 10.1134/S1070428017040212
29. Цепаева О.В., Немтарев А.В., Григорьева Л.Р., Миронов В.Ф., Абдуллин Т.И., Салихова Т.И., Хозяинова С.А. Пат. 2665922 (**2018**), РФ. *Б.И.* **2019**, № 25.
30. Цепаева О.В., Немтарев А.В., Абдуллин Т.И., Кузнецова Е.В., Миронов В.Ф. *ЖОХ.* **2018**, *88*, 1576–1579. [Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Abdullin T.I., Kuznetsova E.V., Mironov V.F. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, *88*, 1944–1947.] doi 10.1134/S1070363218090335
31. Antipin I.S., Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Grigor'eva L.R., Ziganshina L.E., Cong H.H., Abdullin T.I., Mironov V.F. *Eur. J. Clin. Inv.* **2018**, *48*, 97. doi 10.1111/eci.12926
32. Antipin I.S., Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Abdullin T.I., Grigor'eva L.R., Kuznetsova E.V., Akhmadishina R.A., Mironov V.F. *Eur. J. Clin. Inv.* **2018**, *48*, 97–98. doi 10.1111/eci.12926
33. Antipin I.S., Ponomaryov D.V., Grigor'eva L.R., Salikhova T.I., Ali R., Dang T., Tsepaeva O.V., Nemtarev A.V., Abdullin T.I., Mironov V.F. *Eur. J. Clin. Inv.* **2019**, *49*, 61. doi 10.1111/eci.13108
34. Burns D., Reynolds W.F., Buchanan G., Reese P.B., Enrriquez R.G. *Magn. Reson. Chem.* **2000**, *38*, 488–493. doi 10.1002/1097-458X(200007)38:7<488::AID-MRC704>3.0.CO;2-G
35. Mutai C., Abatis D., Vagias C., Moreau D., Roussakis C., Roussis V. *Phytochemistry.* **2004**, *65*, 1159–1164. doi 10.1016/j.phytochem.2004.03.002
36. Pohjala L., Alakurtti S., Ahola T., Yli-Kauhaluoma J., Tammela P. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1917–1926. doi 10.1021/np9003245

## 3,28-Diacetoxylup-20(29)-en-30-oic Acid and its $\omega$ -Bromoalkyl Esters

D. V. Ponomaryov<sup>a</sup>, L. R. Grigor'eva<sup>a</sup>, A. V. Nemtarev<sup>a, b, \*</sup>, O. V. Tsepaeva<sup>a, b</sup>,  
V. F. Mironov<sup>a, b</sup>, O. I. Gnezdilov<sup>c</sup>, and I. S. Antipin<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Alexander Butlerov Institute of chemistry, Kazan (Volga region) Federal university,  
420008, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Kremlevskaya 18

<sup>b</sup> Arbuzov Institute of organic and physical chemistry, FRC Kazan Scientific Center of RAS,  
420008, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Arbuzova 8

<sup>c</sup> Zavoisky Physical-Technical Institute, FRC Kazan Scientific Center of RAS,  
420111, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Lobachevskogo 2/31

\*e-mail: a.nemtarev@mail.ru

Received November 7, 2019; revised February 19, 2020; accepted February 20, 2020

A convenient method for the preparation of 3 $\beta$ ,28-diacetoxylup-20(29)-en-30-oic acid has been developed. It is based on the oxidation of 3 $\beta$ ,28-diacetylbetulin by selenium dioxide in an aqueous solution under heating with the formation of 3 $\beta$ ,28-diacetoxylup-20(29)-en-30-al and its subsequent oxidation by sodium chlorite in *tert*-butyl alcohol. Haloalkyl esters have been obtained in high yield by the alkylation of the acid with dihaloalkanes upon heating in acetonitrile in the presence of potassium carbonate.

**Keywords:** lupan-type triterpenes, betulin, allylic oxidation, haloalkyl esters, Michael acceptor