

# СИНТЕЗ [2+1]-КОНЬЮГАТОВ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ С $\alpha,\omega$ -ДИОЛАМИ

© 2021 г. М. П. Яковлева\*, В. А. Выдрина, Р. Р. Саяхов,  
Н. М. Ишмуратова, Г. Ю. Ишмуратов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71  
\*e-mail: insect@anrb.ru

Поступила в редакцию 04.06.2021 г.  
После доработки 24.06.2021 г.  
Принята к публикации 28.06.2021 г.

Для синтеза [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с  $\alpha,\omega$ -диолами испытаны 3 подхода, лучшим из которых является взаимодействие бетулоновой кислоты с  $\alpha,\omega$ -дибромидами в присутствии поташа в диметилформамиде.

**Ключевые слова:** бетулоновая кислота,  $\alpha,\omega$ -диола, [2+1]-конъюгаты, методы синтеза

**DOI:** 10.31857/S0514749221110082

## ВВЕДЕНИЕ

Синтетическая модификация биологически активных соединений, выделенных из природных объектов, является в настоящее время одним из основных развивающихся направлений тонкого органического синтеза. Особая роль при этом отводится природным соединениям, биологическая активность которых достоверно установлена. Бетулоновая [3-оксолуп-20(29)-ен-28-оевая] кислота является природным оксигенированным тритерпеновым соединением лупанового ряда. Она проявляет разнообразные виды биологической активности, в частности противомикробную [1], противовирусную [2], противовоспалительную [3], антиангиогенную активность [4] и обладает высокой цитотоксичностью в отношении клеток рака предстательной железы человека PC3 и злокачественной меланомы кожи человека SK-MEL-2 [5]. Бетулоновая кислота и ее пептиды проявляют антиоксидантные свойства *in vitro* на моделях инициированного окисления метилолеата и *in vivo* на модели токсического гепатита [6] и обладают высокой анти-ВИЧ-1 активностью [7]. Противовирусная и антибактериальная активность

бетулоновой кислоты и ее пептидов сочетается с выраженным иммуностимулирующим действием [8]. Сложноэфирные производные бетулоновой кислоты также проявляют биологическую активность. Так, антираковыми свойствами обладают её пропаргильный, 2- и 3-бутилиловые [9], ацетоксиметильный [10], 2-нитроксиэтиловый и 4-нитроксибутиловый [11] эфиры, а также эфир, содержащий в спиртовой части 1,2,3-триазольный и арилзамещенный 1,3,4-оксадиазольный фрагменты [12]. Фарнезилый и  $\alpha$ -холестерилловые эфиры, наряду с противораковой, проявляют и противовирусную активность [13], а сложные эфиры, содержащие в спиртовой части арилзамещенные 1,3,4-оксадиазолы, обладают противовоспалительным действием на модели, вызванной гистамином [14]. Бетулонат поливинилового спирта является водорастворимой формой бетулоновой кислоты, позволяющей снять ограничения ее применения из-за сложности введения в организм, особенно инъекционным путем [15]. Исследования показали, что в ряде случаев бетулоновая кислота и её производные превосходят по эффективности действия известные лекарственные препараты [6, 16,

17]. Интерес к бетулоновой кислоте и ее производным, в том числе и сложнэфирным, вызван биологическими свойствами этих соединений. Такой широкий спектр действия позволяет вводить препараты на ее основе в терапию ряда социально значимых заболеваний, а синтез ее новых производных остается актуальной задачей органической химии.

Целью данного исследования является синтез [2+1]-конъюгатов бетулоновой кислоты с 1,6-гексан-, 1,8-октан- и 1,10-декандиолами, доступными из природных дикарбоновых кислот: адипиновой, входящей в состав сахарного тростника и сока сахарной свеклы, субериновой (пробковой), содержащейся в коре пробкового дерева, и себаценовой, входящей в состав масла клещевины обыкновенной. Мы предположили, что сложные эфиры бетулоновой кислоты с рядом  $\alpha,\omega$ -диолов могут усилить уже имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности. Таких производных бетулоновой кислоты ранее не получали.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бетулоновая кислота (**1**) найдена в нативных экстрактах продолговатой дорстении *Dorstenia compta* (семейство Moraceae) (~0.5%) [1] и коре берез *Betula* (до 15%) [18], однако она наиболее доступна синтетически с использованием методов окисления бетулина, выделяемого из коры берез *Betula*. Наиболее распространенной группой препаративных методов получения бетулоновой кислоты является окисление бетулина с использованием соединений шестивалентного хрома. Ранее нами [19] был предложен новый экологичный подход к синтезу бетулоновой кислоты (**1**), заключающийся в последовательном окислении бетулина по Сверну, а затем – системой  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  и  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  в смеси  $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ .

В литературе описано несколько методов синтеза сложных эфиров бетулоновой кислоты.

Первый из них заключается в получении хлорангидрида бетулоновой кислоты (**2**) (при действии на кислоту (**1**) оксалилхлорида в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) и последующем его взаимодействии с метиловыми эфирами гидроксикислот [20], с неразветвленными алкильными и ацетиленовыми спиртами в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

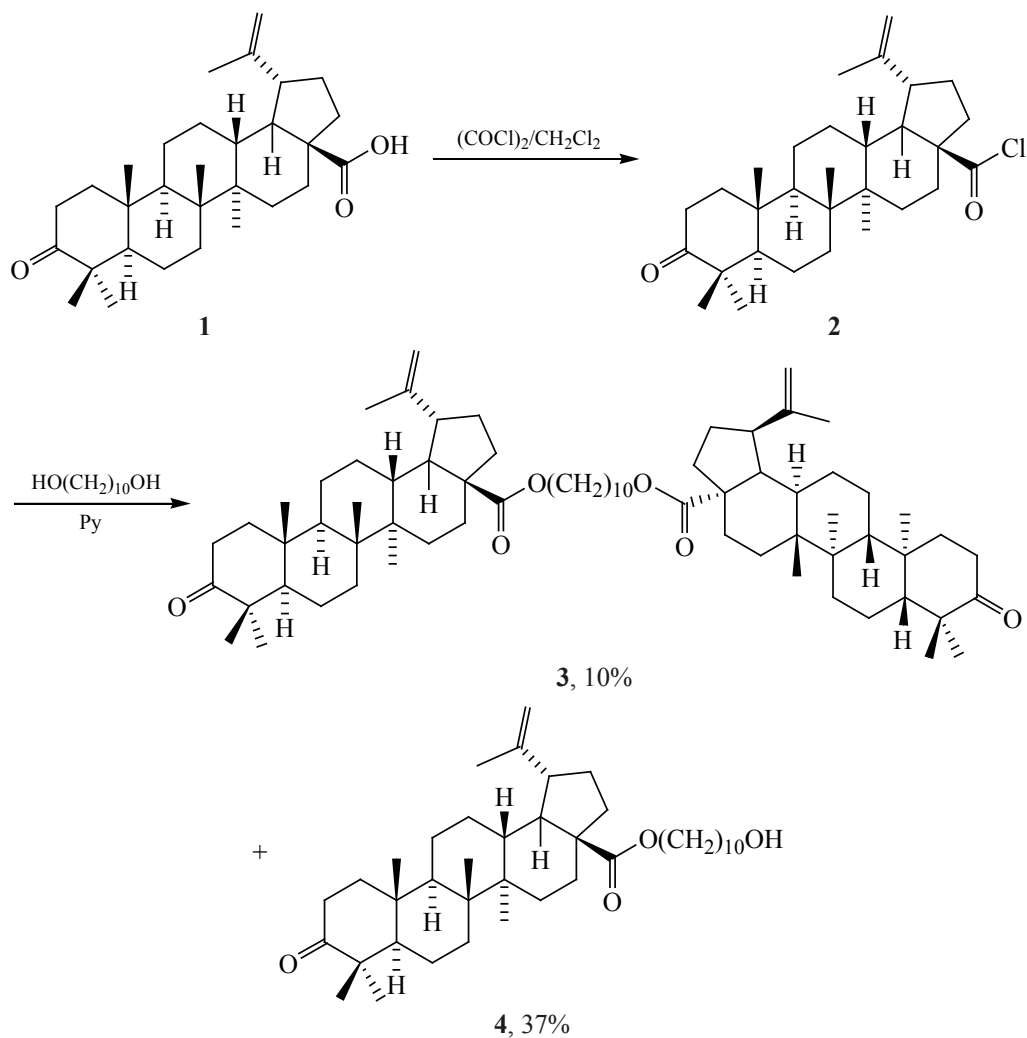
[12], с арильными и циклопропил- и арилзамещенными алкильными спиртами в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  [21]. Также в литературе [22] описано [2+1]-взаимодействие бетулоновой кислоты с этилен- и диэтиленгликолями с получением соответствующих диэфиров с выходами 84 и 73% соответственно

Хотя в литературе представлены достаточно высокие (70–90%) выходы продуктов реакций хлорангидрида бетулоновой кислоты (**2**) со спиртами, в нашем случае реакция этого хлорангидрида с 1,10-декандиолом в пиридине привела с конверсией 55% к образованию смеси 10% диэфира (**3**) и 37% моноэфира (**4**), разделенной хроматографически (схема 1).

Так как выход целевого дикетодиэфира **3** был невысок, нами использована еще одна известная из литературы [23, 24] методика *O*-ацилирования спиртов кислотами с использованием дициклогексилкарбодиимида (DCC),  $\text{Py}$  (или  $\text{Et}_3\text{N}$ ) и 4-диметиламинопиридина (4-DMAP) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Нами была выполнена реакция бетулоновой кислоты (**1**) с 1,10-декандиолом в присутствии DCC и  $\text{Py}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Она также оказалась неэффективной: выход целевого диэфира **3** составлял лишь 10%, моноэфира **4** – 35%, в качестве основного продукта образовалась нереакционноспособная *N*-ацилмочевина **5** (50%). И это несмотря на то, что известно, что добавка 3–10 мол % DMAP к  $\text{Py}$  ускоряет активированную DCC этерификацию карбоновых кислот спиртами до такой степени, что подавляется образование побочных продуктов [25]. По-видимому, бетулоновая кислота (**1**) является значительно стерически затрудненной и слабо взаимодействует с DMAP, что делает побочный продукт **5** основным (схема 2).

Чтобы повысить выход целевого диэфира **3**, в реакционную массу был добавлен  $\text{DMAP} \cdot \text{HCl}$ , поскольку известно, что в его присутствии *N*-ацилмочевины образуются только в незначительных количествах [26]. При использовании эквимолярного (по отношению к кислоте) количества DCC и 10 мол % DMAP и  $\text{DMAP} \cdot \text{HCl}$  выход диэфира **3** возрос до 35%, однако в реакционной смеси присутствовали как моноэфир **4** (32%), так и ацилмочевина **5** (26%). Наилучший результат выхода диэфира **3** – 64%, моноэфира **4** – 29% и 5%

Схема 1



для ацилмочевины **5**, достигнут при использовании эквимольного (по отношению к кислоте) количества DCC и 20 мол % DMAP и DMAP·HCl.

Еще один известный подход к синтезу сложных эфиров заключается во взаимодействии бетулоно-

вой кислоты (**1**) с алкильными, арильными и ацетиленовыми бромидами в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  [9, 21, 27], с бромметилацетатом с участием 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и MeCN [10], с холестерином и фарнезолом

Схема 2

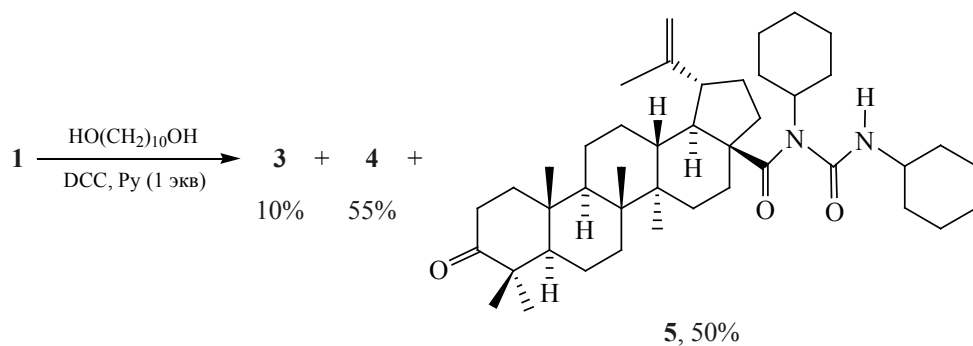
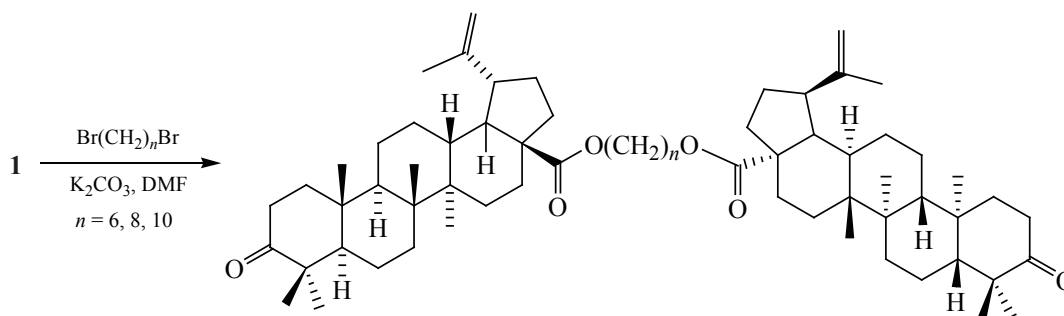


Схема 3



**6** ( $n = 6$ ), 77%

**7** ( $n = 8$ ), 79%

**3** ( $n = 10$ ), 80%

в присутствии  $\text{PPh}_3$  и диэтилазидкарбоксилата (DEAD) в ТГФ [13], либо с (5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метилхлоридом в ацетоне при участии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и  $\text{KI}$  [14]. Реакции betulоновой кислоты (**1**) с дибромалканами  $\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{Br}$  ( $n = 3, 4, 5, 6$ ) в ДМФА в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  обычно проводились в большом (1:4) избытке бромидов и приводили в основном (до 70%) к продуктам [1+1]-взаимодействия [28], [2+1]-коньюгаты не выделяли.

Нами установлено, что [2+1]-конденсация betulоновой кислоты (**1**) с 1,10-дибромдеканом в ДМФА при использовании избытка (2.2 ммоль) кислоты **2** на 1 ммоль  $\alpha,\omega$ -дибромиды и эквимолярного количеству поташа ведет к образованию только продукта [2+1]-конденсации – дикетодиэфира **3** – с выходом 80%. Эта методика была распространена на 1,6-гександиол и 1,8-октандиол с получением коньюгатов **6** и **7**, выходы которых после колоночной хроматографии составили 77 и 79% соответственно (схема 3).

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «Bruker AM-500» (Германия) (рабочая частота 500.13 МГц для  $^1\text{H}$  и 125.76 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) в растворах  $\text{CDCl}_3$ . За внутренний стандарт принимали значение сигналов хлороформа: в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  – примесь протонов в дейтерированном растворителе ( $\delta$  7.27 м.д.), в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  – средний сигнал  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77.00 м.д.). Контроль ТСХ осуществляли на  $\text{SiO}_2$  марки Sorbfil (Россия). Анализ масс-спектров проведен на приборе LCMS 2010 EV фирмы «Shimadzu» (Япония) (шприцевой ввод, раствор образца в ацетонитриле при расхо-

де 100 мкл/мин) в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов методом АРСІ. Температура интерфейса 250°C, CDL 230°C, нагревателя 200°C, поток газа-небулайзера (осушенный азот) 1.5 л/мин. Температуру плавления измеряли на столике Кофлера (Германия). Оптическое вращение измерено на поляриметре Perkin Elmer-141-МС (Германия). ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия). Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СНNS-анализаторе Euro EA-3000 (Италия), основной стандарт ацетанилид. Для проведения реакций, выделения и очистки полученных соединений нами использованы дициклогексилкарбодиимид (DCC) (Sigma-Aldrich, 99%, CAS № 538-75-0), 4-диметиламинопиридин (DMAP) (Sigma-Aldrich, 98%, CAS № 1122-58-3), пиридин (Py) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 110-86-1), петролейный эфир 40–70°C (ПЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 8032-32-4), *трет*-бутилметиловый эфир (МТБЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 1634-04-4), хлористый метилен ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия, CAS № 75-09-2), диметилформамид (ДМФА) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 68-12-2) и хлороформ ( $\text{CHCl}_3$ ) (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия, CAS № 67-66-3), очищенные и высушенные согласно стандартным методикам [29].

**Взаимодействие хлорангидрида betulоновой кислоты (2) с 1,10-декандиолом.** К 2.08 г (4.4 ммоль) свежеприготовленного по методике [30] хлорангидрида betulоновой кислоты **2** в 40 мл

сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Ar,  $0^\circ\text{C}$ ) прибавляли раствор 0.38 г (2.2 ммоль) 1,10-декандиола и 0.40 г (5.1 ммоль) Ру в 20 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , перемешивали 10 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и промывали 5% HCl ( $3 \times 30$ ), насыщенным раствором NaCl, сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ , ПЭ–МТБЭ, 5:1) и выделяли 0.23 г (10%) диэфира **3**, 1.00 г (37%) моноэфира **4** и 0.90 г (45%) непрореагировавшей бетулоновой кислоты (**1**).

**Взаимодействие бетулоновой кислоты (1) с 1,10-декандиолом.** К 2.00 г (4.4 ммоль) бетулоновой кислоты (**1**) в 30 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Ar,  $0^\circ\text{C}$ ) прибавляли 0.91 г (4.4 ммоль) DCC, затем при перемешивании добавляли:

0.35 г (4.4 ммоль) Ру;

или 0.05 г (0.44 ммоль) DMAP;

или 0.05 г (0.44 ммоль) DMAP и 0.07 г (0.44 ммоль) DMAP·HCl;

или 0.10 г (0.88 ммоль) DMAP с 0.14 г (0.88 ммоль) DMAP·HCl.

После этого в реакционную массу прикапывали 0.38 г (2.2 ммоль) 1,10-декандиола в 20 мл сухого  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , перемешивали в течение 24 ч, затем смесь упаривали, остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ , ПЭ–МТБЭ, 5:1). Получали по вышеназванным вариантам:

0.23 г (10%) диэфира **3**, 1.45 г (50%) мочевины **5**, 0.95 г (35%) моноэфира **4**;

или 0.51 г (22%) диэфира **3**, 1.10 г (38%) мочевины **5**, 0.72 г (27%) моноэфира **4**;

или 0.80 г (35%) диэфира **3**, 0.75 г (26%) мочевины **5**, 0.85 г (32%) моноэфира **4**;

или 1.50 г (64%) диэфира **3**, 0.15 г (5%) мочевины **5**, 0.78 г (29%) моноэфира **4**.

**Взаимодействие бетулоновой кислоты (1) с  $\alpha,\omega$ -дибромидами.** К перемешиваемой в токе Ar суспензии 2.00 г (4.4 ммоль) бетулоновой кислоты (**1**) и 0.61 г (4.4 ммоль) прокаленного  $\text{K}_2\text{CO}_3$  в 30 мл сухого ДМФА при комнатной температуре добавляли 0.60 г (2.0 ммоль) 1,10-дибромдекана или 0.55 г (2.0 ммоль) 1,8-дибромоктана или 0.49 г (2.0 ммоль) 1,6-дибромгексана, реакционную мас-

су нагревали до  $50^\circ\text{C}$  и выдерживали 6 ч. Затем реакционную массу выливали в 100 мл холодной воды и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 60$  мл), объединенный экстракт промывали водой и упаривали. Остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ , ПЭ–МТБЭ, 10:1).

**Бис[3-оксо-20(29)-лупен-28-оат]декандиола (3).** Выход 1.60 г (76%),  $R_f$  0.9 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), белый порошок, т.пл.  $167\text{--}168^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{21} +121.0^\circ$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.89, 0.92, 0.94, 0.99, 1.03 все с ( $30\text{H}$ ,  $\text{H}^{23}\text{--H}^{27}$ ), 1.11–2.50 м ( $64\text{H}$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  в пентациклическом скелете,  $\text{H}^2\text{--H}^9$ ), 1.65 с ( $6\text{H}$ ,  $\text{H}^{30}$ ), 2.99 д.т ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{19}$ ,  $J$  10.6, 6.2 Гц), 4.04 т ( $4\text{H}$ ,  $\text{H}^1$ ,  $\text{H}^{10}$ ,  $J$  5.8 Гц), 4.51 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{29a}$ ), 4.70 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{29b}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.60 ( $\text{CH}_3^{27}$ ), 15.79 ( $\text{CH}_3^{26}$ ), 15.92 ( $\text{CH}_3^{25}$ ), 19.36 ( $\text{CH}_3^{30}$ ), 19.62 ( $\text{CH}_2^6$ ), 21.01 ( $\text{CH}_3^{24}$ ), 21.42 ( $\text{CH}_2^{11}$ ), 25.51 ( $\text{CH}_2^{12}$ ), 26.09 ( $\text{CH}_2^3$ ,  $\text{CH}_2^8$ ), 26.60 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}^{23}$ ), 28.73 ( $\text{CH}_2^2$ ,  $\text{CH}_2^9$ ), 29.14 ( $\text{CH}_2^5$ ,  $\text{CH}_2^6$ ), 29.44 ( $\text{CH}_2^4$ ,  $\text{CH}_2^7$ ), 29.58 ( $\text{CH}_2^{15}$ ), 30.59 ( $\text{CH}_2^{16}$ ), 32.12 ( $\text{CH}_2^{21}$ ), 33.59 ( $\text{CH}_2^7$ ), 34.11 ( $\text{CH}_2^2$ ), 36.87 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.02 ( $\text{CH}_2^{22}$ ), 38.32 ( $\text{CH}^{13}$ ), 39.60 ( $\text{CH}_2^1$ ), 40.61 ( $\text{C}^8$ ), 42.43 ( $\text{C}^{14}$ ), 46.98 ( $\text{CH}^{18}$ ), 47.29 ( $\text{C}^4$ ), 49.28 ( $\text{CH}^{19}$ ), 49.87 ( $\text{CH}^9$ ), 54.90 ( $\text{CH}^5$ ), 56.46 ( $\text{C}^{17}$ ), 63.94 ( $\text{CH}_2^1$ ,  $\text{CH}_2^{10}$ ), 109.62 ( $\text{CH}_2^{29}$ ), 150.50 ( $\text{C}^{20}$ ), 176.13 ( $\text{C}^{28}$ ), 218.08 ( $\text{C}^3$ ). Масс-спектр (APCI, 20 эВ),  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %), найдено: 1047.8 (50) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ , 1065.6 (100) [ $M + \text{H}_2\text{O}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 80.30; H 10.51; O 9.19.  $\text{C}_{70}\text{H}_{110}\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 80.25; H 10.58; O 9.16.  $M$  1046.83.

**3-Оксо-20(29)-лупен-28-оат 10'-гидроксидеканола (4).** Белый порошок, т.пл.  $168\text{--}170^\circ\text{C}$ ,  $R_f$  0.50 (ПЭ–МТБЭ, 2:1),  $[\alpha]_D^{21} +146.3^\circ$  ( $c$  1.00,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.89, 0.92, 0.94, 0.99, 1.03 все с ( $15\text{H}$ ,  $\text{H}^{23}\text{--H}^{27}$ ), 1.17–2.50 м ( $41\text{H}$ ,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$  в пентациклическом скелете,  $\text{H}^2\text{--H}^9$ ), 1.65 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{H}^{30}$ ), 2.99 д.т ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{19}$ , 10.6, 6.2 Гц), 3.54 т ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^{10}$ ,  $J$  6.0 Гц), 4.07 т ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^1$ ,  $J$  6.0 Гц), 4.51 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^{29a}$ ), 4.70 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{H}^{29b}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.59 ( $\text{CH}_3^{27}$ ), 15.78 ( $\text{CH}_3^{26}$ ), 15.93 ( $\text{CH}_3^{25}$ ), 19.37 ( $\text{CH}_3^{30}$ ), 19.60 ( $\text{CH}_2^6$ ), 21.00 ( $\text{CH}_3^{24}$ ), 21.40 ( $\text{CH}_2^{11}$ ), 25.51 ( $\text{CH}_2^{12}$ ), 25.75 ( $\text{CH}_2^3$ ,  $\text{CH}_2^8$ ), 26.59 ( $\text{CH}_3^{23}$ ), 28.72 ( $\text{CH}_2^2$ ), 29.13 и 29.43 ( $\text{CH}_2^4$ ,  $\text{CH}_2^7$ ), 29.57 ( $\text{CH}_2^{15}$ ), 30.58 ( $\text{CH}_2^{16}$ ), 32.11 ( $\text{CH}_2^{21}$ ), 32.25 ( $\text{CH}_2^9$ ), 33.57 ( $\text{CH}_2^7$ ), 34.10 ( $\text{CH}_2^2$ ), 36.85 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.01 ( $\text{CH}_2^{22}$ ), 38.30 ( $\text{CH}^{13}$ ), 39.59 ( $\text{CH}_2^1$ ), 40.60 ( $\text{C}^8$ ), 42.42 ( $\text{C}^{14}$ ), 46.99 ( $\text{CH}^{18}$ ), 47.28 ( $\text{C}^4$ ), 49.27 ( $\text{CH}^{19}$ ),

49.88 (CH<sup>9</sup>), 54.89 (CH<sup>5</sup>), 56.44 (C<sup>17</sup>), 63.10 (CH<sub>2</sub><sup>10'</sup>) 63.90 (CH<sub>2</sub><sup>1'</sup>), 109.60 (CH<sub>2</sub><sup>29</sup>), 150.49 (C<sup>20</sup>), 176.00 (C<sup>28</sup>), 218.08 (C<sup>3</sup>). Найдено, %: С 78.56; Н 10.80; О 10.64. С<sub>40</sub>Н<sub>66</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С, 78.64; Н, 10.89; О, 10.48. *M* 610.95.

**28-N-Циклогексил-N-[(циклогексиламино)-карбонил]-3-оксо-20(29)-лупен-28-овая кислота (5).** Белый порошок, т.пл. 152–153°C,  $[\alpha]_D^{21} +200.5^\circ$  (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.84, 0.87, 0.90, 0.94, 0.98 все с (15H, H<sup>23</sup>–H<sup>27</sup>), 1.02–1.42 м (23H, CH, CH<sub>2</sub> в пентациклическом скелете), 1.52–1.96 м (15H, CH, CH<sub>2</sub> в пентациклическом скелете), 1.61 с (3H, H<sup>30</sup>), 2.08–2.18 м (3H, H<sup>13</sup>, H<sup>2''</sup>, H<sup>6''</sup>), 2.28–2.45 м (3H, H<sup>2</sup>, H<sup>16</sup>), 3.00 т.д (1H, H<sup>19</sup>, *J* 11.3, 3.7 Гц), 3.55–3.63 м (1H, H<sup>1''</sup>), 3.93–4.01 м (1H, H<sup>1'''</sup>), 4.51 с (1H, H<sup>29a</sup>), 4.64 с (1H, H<sup>29b</sup>), 6.30 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.88 (CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 15.78 (CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 15.97 (CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 19.56 (CH<sub>2</sub><sup>6</sup>), 19.72 (CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 20.95 (CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 21.47 (CH<sub>2</sub><sup>11</sup>), 24.76 (CH<sub>2</sub><sup>4'''</sup>), 25.45 (CH<sub>2</sub><sup>4''</sup>, CH<sub>2</sub><sup>3'''</sup>, CH<sub>2</sub><sup>5'''</sup>), 25.63 (CH<sub>2</sub><sup>12</sup>), 26.35 и 26.39 (CH<sub>2</sub><sup>2''</sup> и CH<sub>2</sub><sup>5''</sup>), 26.57 (C<sup>23</sup>), 30.22 (CH<sub>2</sub>, C<sup>15</sup>), 30.31 (CH<sub>2</sub>, C<sup>21</sup>), 31.35 и 31.72 (CH<sub>2</sub><sup>2''</sup> и CH<sub>2</sub><sup>6''</sup>), 31.97 (C<sup>16</sup>), 32.75 и 32.82 (CH<sub>2</sub><sup>2''</sup> и CH<sub>2</sub><sup>6''</sup>), 33.49 (C<sup>7</sup>), 34.08 (C<sup>2</sup>), 36.70 (C<sup>22</sup>), 36.85 (C<sup>10</sup>), 37.65 (C<sup>13</sup>), 39.56 (C<sup>1</sup>), 40.61 (C<sup>8</sup>), 42.13 (C<sup>14</sup>), 46.38 (CH<sup>18</sup>), 47.27 (C<sup>4</sup>), 49.74 (CH<sup>9</sup>), 49.80 (CH<sup>1''</sup>), 49.97 (CH<sup>19</sup>), 53.66 (CH<sup>1'''</sup>), 54.91 (CH<sup>5</sup>), 58.11 (C<sup>17</sup>), 109.07 (CH<sub>2</sub><sup>30</sup>), 151.17 (C<sup>20</sup>), 154.84 (C<sup>1</sup>), 176.20 (C<sup>28</sup>), 218.11 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %), найдено: Scan (+): 662.21 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 78.06; Н 10.28; N 4.24; О 7.26. С<sub>43</sub>Н<sub>68</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 78.13; Н 10.37; N 4.24; О 7.26. *M* 661.01.

**Бис[3-оксо-20(29)-лупен-28-оат]гександиола (7).** Получили 1.40 г (70%), белое вещество, *R*<sub>f</sub> 0.46 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), т.пл. 153–155°C,  $[\alpha]_D^{20} +141.7^\circ$  (*c* 1.1, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.90, 0.93, 0.95, 1.00, 1.05 все с (30H, H<sup>23</sup>–H<sup>27</sup>), 1.12–2.50 м (56H, CH, CH<sub>2</sub> в пентациклическом скелете, H<sup>2'</sup>–H<sup>5'</sup>), 1.66 с (6H, H<sup>30</sup>), 2.99 д.т (2H, H<sup>19</sup>, *J* 10.6, 6.2 Гц), 4.05 т (4H, H<sup>1'</sup>, H<sup>6'</sup>, 6.8 Гц), 4.58 с (2H, H<sup>29a</sup>), 4.71 с (2H, H<sup>29b</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.56 (CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 15.75 (CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 15.93 (CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 19.30 (CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 19.58 (CH<sub>2</sub><sup>6</sup>), 20.98 (CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 21.38 (CH<sub>2</sub><sup>11</sup>), 25.46 (CH<sub>2</sub><sup>12</sup>), 25.72 (CH<sub>2</sub><sup>3'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>4'</sup>), 26.57 (CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 28.64 (CH<sub>2</sub><sup>2'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>5'</sup>), 30.47 (CH<sub>2</sub><sup>15</sup>), 30.54 (CH<sub>2</sub><sup>6</sup>), 32.06 (CH<sub>2</sub><sup>21</sup>), 33.56 (CH<sub>2</sub><sup>7</sup>), 34.08 (CH<sub>2</sub><sup>2</sup>), 36.84 (C<sup>10</sup>),

36.99 (CH<sub>2</sub><sup>22</sup>), 38.28 (CH<sup>13</sup>), 39.55 (CH<sub>2</sub><sup>1</sup>), 40.58 (C<sup>8</sup>), 42.40 (C<sup>14</sup>), 46.81 (CH, C<sup>18</sup>), 47.29 (C<sup>4</sup>), 49.23 (CH<sup>19</sup>), 49.83 (CH<sup>9</sup>), 54.86 (CH<sup>5</sup>), 56.44 (C<sup>17</sup>), 63.74 (CH<sub>2</sub><sup>1'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>6'</sup>), 109.71 (CH<sub>2</sub><sup>29</sup>), 150.30 (C<sup>20</sup>), 176.10 (C<sup>28</sup>), 218.38 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %), найдено: Scan (+): 992.1 (48) [*M* + H]<sup>+</sup>, 1010.7 (100) [*M* + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 79.95; Н 10.37; О 9.68. С<sub>66</sub>Н<sub>102</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 79.87; Н 10.28; О 9.85. *M* 991.51.

**Бис[3-оксо-20(29)-лупен-28-оат]октандиола (8).** Выход 1.50 г (74%), белое вещество, *R*<sub>f</sub> 0.46 (ПЭ–МТБЭ, 2:1), т.пл. 159–161°C,  $[\alpha]_D^{20} +157.9^\circ$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.90, 0.93, 0.95, 1.00, 1.04 все с (30H, H<sup>23</sup>–H<sup>27</sup>), 1.12–2.50 м (60H, CH, CH<sub>2</sub> в пентациклическом скелете, H<sup>2'</sup>–H<sup>7'</sup>), 1.66 с (6H, H<sup>30</sup>), 3.00 д.т (2H, H<sup>19</sup>, *J* 10.5, 6.0 Гц), 4.07 т (4H, H<sup>1'</sup>, H<sup>8'</sup>, *J* 6.8 Гц), 4.59 с (2H, H<sup>29a</sup>), 4.72 с (2H, H<sup>29b</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.58 (CH<sub>3</sub><sup>27</sup>), 15.77 (CH<sub>3</sub><sup>26</sup>), 15.93 (CH<sub>3</sub><sup>25</sup>), 19.33 (CH<sub>3</sub><sup>30</sup>), 19.60 (CH<sub>2</sub><sup>6</sup>), 20.99 (CH<sub>3</sub><sup>24</sup>), 21.40 (CH<sub>2</sub><sup>11</sup>), 25.49 (CH<sub>2</sub><sup>12</sup>), 25.95 (CH<sub>2</sub><sup>3'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>6'</sup>), 26.58 (CH<sub>3</sub><sup>23</sup>), 28.70 (CH<sub>2</sub><sup>2'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>7'</sup>), 29.14 (CH<sub>2</sub><sup>4'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>5'</sup>), 30.00 (CH<sub>2</sub><sup>15</sup>), 30.56 (CH<sub>2</sub><sup>6</sup>), 32.09 (CH<sub>2</sub><sup>21</sup>), 33.57 (CH<sub>2</sub><sup>7</sup>), 34.09 (CH<sub>2</sub><sup>2</sup>), 36.85 (C<sup>10</sup>), 37.00 (CH<sub>2</sub><sup>22</sup>), 38.30 (CH<sup>13</sup>), 39.57 (CH<sub>2</sub><sup>1</sup>), 40.59 (C<sup>8</sup>), 42.41 (C<sup>14</sup>), 46.88 (CH<sup>18</sup>), 47.29 (C<sup>4</sup>), 49.25 (CH<sup>19</sup>), 49.85 (CH<sup>9</sup>), 54.88 (CH<sup>5</sup>), 56.45 (C<sup>17</sup>), 63.84 (CH<sub>2</sub><sup>1'</sup>, CH<sub>2</sub><sup>8'</sup>), 109.67 (CH<sub>2</sub><sup>29</sup>), 150.40 (C<sup>20</sup>), 176.11 (C<sup>28</sup>), 218.23 (C<sup>3</sup>). Масс-спектр (APCI, 20 эВ), *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %), найдено: Scan (+): 1020.2 (51) [*M* + H]<sup>+</sup>, 1038.6 (100) [*M* + H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 80.00; Н 10.39; О 9.61. С<sub>68</sub>Н<sub>106</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 80.11; Н 10.48; О 9.42. *M* 1019.57.

## ВЫВОДЫ

Из 3-х рассмотренных методик получения [2+1]-коньюгатов наилучшим оказалось взаимодействие бетулоновой кислоты с соответствующими  $\alpha,\omega$ -дибромидами в ДМФА в присутствии поташа.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии», тема № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ госрегистрации

АААА-А17-117011910023-2, 2017 г.) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования «Агидель» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Яковлева Марина Петровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2932-7483>

Выдрин Валентина Афанасиевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0359-7853>

Саяхов Расуль Рустэмович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1391-0348>

Ишмуратова Наиля Мавлетзяновна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9114-1284>

Ишмуратов Гумер Юсупович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7549-1874>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Poulmale H.M.P., Amadou D., Shiono Y., Deccaux G., Karche W.F., Ngadjui B.T. *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 525–527.
2. Ryu S.Y., Lee C.K., Ahn J.W., Lee S.H., Zee O.P. *Arch. Pharm. Res.* **1993**, *16*, 339–342. doi 10.1007/BF02977528
3. Флехтер О.Б., Нигматуллина Л.Р., Балтина Л.А., Карачурина Л.Т., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С., Толстикова Г.А., Бореко Е.И., Павлова Н.И., Николаева С.Н., Савинова О.В. *Хим.-фарм. ж.* **2002**, *36*, 26–28. [Flekhter O.B., Nigmatullina L.R., Baltina L.A., Karachurina L.T., Galin F.Z., Zarudii F.S., Tolstikov G.A., Boreko E.I., Pavlova N.I., Nikolaeva S.N., Savinova O.V. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 484–489.] doi 10.1023/A:1021844705853
4. Mukherjee R., Jaggi M., Rajendran P., Siddiqui M.J.A., Srivastava S.K., Vardhan A., Burman A.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2181–2184. doi 10.1016/j.bmcl.2004.02.044
5. Kim J.Y., Коо Н.-М., Kim D.S.H.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2405–2408. doi 10.1016/S0960-894X(01)00460-7
6. Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. *Хим. в интересах устойчив. развития.* **2005**, *13*, 1–30. [Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Shultz E.E., Baltina L.A., Tolstikov A.G. *Chem. Sustainable Develop.* **2005**, *13*, 1–29.]
7. Xiong J., Kashiwada Y., Chen C.-H., Qian K., Morris-Natschke S.L., Lee K.-H., Takaishi Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6451–6469. doi 10.1016/j.bmc.2010.06.092
8. Покровский А.Г., Плясунова О.А., Ильичева Т.Н., Борисова О.А., Федюк Н.В., Петренко Н.И., Петухова В.З., Шульц Э.Э., Толстикова Г.А. *Хим. в интересах устойчив. развития.* **2001**, *9*, 485–491. [Pokrovsky A.G., Plyasunova O.A., Ilyicheva T.N., Borisova O.A., Fedyuk N.V., Petrenko N.I., Petukhova V.Z., Shults E.E., Tolstikov G.A. *Chem. Sustainable Develop.* **2001**, *9*, 485–491.]
9. Bębenek E., Chrobak E., Wietrzyk J., Kadela M., Chrobak A., Kusz J., Książek M., Jastrzębska M., Boryczka S. *J. Mol. Struct.* **2016**, *1106*, 210–219. doi 10.1016/j.molstruc.2015.10.102
10. Urban M., Sarek J., Tislerova I., Dzubak P., Hajdуч M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5527–5535. doi 10.1016/j.bmc.2005.07.011
11. JieY. Пат. CN 101519423B (**2011**). Китай.
12. Sczepek R., Nitsche C., Heller L., Siewert B., Schäfer R., Flemming F., Otgonbayar C., Csuk R. *Mediterranean J. Chem.* **2015**, *4*, 126–137. doi 10.13171/mjc.4.3.2015.05.26.14.18/csuk
13. Leunis J.-C., Couche E. Междунар. Заявка WO2007101873 A3 (**2006**).
14. Popov S.A., Semenova M.D., Baev D.S., Sorokina I.V., Zhukova N.A., Frolova T.S., Tolstikova T.G., Shults E.E., Turks M. *Steroids.* **2019**, *150*, 108443. doi 10.1016/j.steroids.2019.108443
15. Когай Т.И., Свирская Н.М., Иванченко Н.М., Кузнецова Б.Н. *ЖСФУ (Журнал сибирского федерального университета). Химия.* **2014**, *7*, 79–86. [Kogay T.I., Svirskaya N.M., Ivanchenko N.M., Kuznetsova B.N. *Zh. Sibir. Fed. Univer. Khim.* **2014**, *7*, 79–86.]
16. Lee K.-H., Morris-Natschke S.L., *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1045–1051. doi 10.1351/pac199971061045
17. Каледин В.И., Жукова Н.А., Грек О.Р., Толстикова Т.Г., Попова Н.А., Николин В.П., Сорокина И.В., Позднякова С.В. *Ж. клин. и эксперим. мед.* **2005**, 53–59. [Kaledin V.I., Zhukova N.A., Grek O.R., Tolstikova T.G., Popova N.A., Nikolin V.P., Sorokina I.V., Pozdnyakova S.V. *J. Clin. Experim. Med.* **2005**, 53–59.]
18. Ведерников Д.Н., Рощин В.И. *Хим. растит. сырья.* **2011**, 95–102. [Vedernikov D.N., Roshchin V.I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2012**, *38*, 762–768.] doi 10.1134/S1068162012070229

19. Яковлева М.П., Выдрина В.А., Саяхов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю. *XPC*. **2018**, *54*, 672. [Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Sayakhov R.R., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, *54*, 795.] doi 10.1007/s10600-018-2479-8
20. Barycza B. Пат. PL 232662 (2019), Польша.
21. Li J., Chang L.-C., Hsieh K.-Y., Hsu P.-L., Capuzzi S.J., Zhang Y.-C., Li K.-Po, Morris-Natschke S.L., Goto M., Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *27*, 2871–2882. doi 10.1016/j.bmc.2019.05.016
22. Казакова О.Б., Гиниятуллина Г.В., Толстиков Г.А., Катаев В.Е., Мусин Р.З. *Биоорг. хим.* **2009**, *35*, 714–720. [Kazakova O.B., Giniyatullina G.V., Tolstikov G.A., Kataev V.E., Musin R.Z. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2009**, *35*, 645–650.] doi 10.1134/S1068162009050173
23. Nader N.P., Marziyeh B., Ertan Ş., Tuncay T. *J. Iran. Chem. Soc.* **2014**. doi 10.1007/s13738-014-0415-9
24. Callies O., Sánchez-Cañete M.P., Gamarro F., Jiménez I.A., Castanys S., Bazzocchi I. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1880–1890. doi 10.1021/acs.jmedchem.5b01429
25. Neises B., Steglich W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524. doi 10.1002/anie.197805221
26. Boden E.P., Keck G.E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395. doi 10.1021/jo00213a044
27. Popov S. *Steroids.* **2020**, *162*, 108698. doi 10.1016/j.steroids.2020.108698
28. Liu J.-H., Zhu Zi-F., Tang J., Jiang Ai-Q., Hua L.-F., Chen Li. *Chin. Chem. Lett.* **2015**, *26*, 759–762. doi 10.1016/j.ccllet.2015.04.002
29. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир. **1976**. [Gordon A., Ford R. *Sputnik khimika*. М.: Mir. **1976**.]
30. Петренко Н.И., Еланцева Н.В., Петухова В.З., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. *XPC*. **2002**, *38*, 276–283. [Petrenko N.I., Elantseva N.V., Petukhova V.Z., Shakirov M.M., Shul'ts E.E., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Compd.* **2002**, *38*, 331–339.] doi 10.1023/A:1021621907515



## Synthesis of [2+1]-Conjugates of Betulic Acid with $\alpha,\omega$ -Diols

M. P. Yakovleva\*, V. A. Vydrina, R. R. Sayakhov, N. M. Ishmuratova, and G. Yu. Ishmuratov

*Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,  
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

*\*e-mail: insect@anrb.ru*

Received June 4, 2021; revised June 24, 2021; accepted June 28, 2021

For the synthesis of [2+1]-conjugates of betulonic acid with  $\alpha,\omega$ -diols, three approaches have been tested, the best of which is the interaction of betulonic acid with  $\alpha,\omega$ -dibromides in the presence of potassium carbonate in dimethylformamide.

**Keywords:** betulonic acid,  $\alpha,\omega$ -diols, [2+1]-conjugates, synthetic approaches