

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

На правах рукописи

Назаров Михаил Андреевич

**СИНТЕЗ НОВЫХ *N,O*-СОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ
ОКСОПРОИЗВОДНЫХ ПЕНТАЦИКЛИЧЕСКИХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ**

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2023

Работа выполнена в Институте технической химии Уральского отделения Российской академии наук – филиале Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: кандидат химических наук,
Толмачева Ирина Анатольевна

Официальные оппоненты: **Чукичева Ирина Юрьевна**,
доктор химических наук, доцент, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Сыктывкар, главный научный сотрудник лаборатории органического синтеза и химии природных соединений;

Коротаев Владислав Юрьевич,

доктор химических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», ведущий научный сотрудник отдела химического материаловедения Института естественных наук и математики;

Суслов Евгений Владимирович,

кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск, заместитель директора по научной работе

Защита диссертации состоится «05» июня 2023 года в 16:30 часов на заседании диссертационного совета УрФУ 1.4.06.09 по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
<https://dissovet2.urfu.ru/mod/data/view.php?d=12&rid=4638>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы.

Пентациклические тритерпеноиды успешно зарекомендовали себя в качестве перспективных структурных платформ для получения биологически активных агентов. Синтетическое сочетание *N*-,*O*-содержащих гетероциклических фрагментов с молекулами тритерпеноидов является многообещающей стратегией улучшения их биологических/фармакологических свойств и биодоступности. Для гетероциклической модификации тритерпеноидов используются присутствующие в нативной тритерпеновой структуре функциональные группы (гидрокси-, оксо-, алкенил- и карбокси- и др.), легко трансформируемые с применением классических синтетических методов. Пентациклические тритерпеноиды с карбонильной функцией являются удобными и высокорекреационными субстратами для построения гетероциклов с одним, двумя или более гетероатомами и обладают немалым синтетическим потенциалом для многочисленных структурных вариаций гетероциклических модификаций. В связи с этим разработка новых, простых и эффективных методов синтеза *N*-,*O*-содержащих гетероциклов на основе оксопроизводных доступных пентациклических тритерпеноидов представляет важную и актуальную задачу органической и медицинской химии.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время в литературе представлены разнообразные подходы к синтезу различных типов гетероциклических фрагментов с использованием пентациклических тритерпеновых карбонильных соединений. Интенсивное развитие получил синтез тритерпеноидов с гетероциклическими фрагментами с применением внутримолекулярных перегруппировок Бекмана, Байера–Виллигера, а также с помощью [3,3]-сигматропных превращений, к которым относятся перегруппировки Фишера, Кляйзена, реакция Трофимова. Реакции конденсации тритерпеновых оксопроизводных с нуклеофильными реагентами использованы в синтезе различных гетероциклов, конденсированных с кольцом А тритерпенового скелета (изоксазолы, пиразины, бензопиразины, пиридины, пиразолы и др.). Реакции альдольной конденсации тритерпеновых 3-кетонатов с гетарилальдегидами позволили получить ряд тритерпеноидов с гетероциклом в С² положении. В то же время недостаточно внимания уделено расширению спектра базовых оксопроизводных пентациклических тритерпеноидов. Конденсация Кляйзена и альдольная конденсация являются одними из простых и эффективных методов получения тритерпеноидов с новыми перспективными для гетероциклизации карбонильными функциями, а фрагментация по Бекману применима в качестве ключевой стадии в синтезе А-секотритерпеновых оксопроизводных. В связи с этим создание новых реакционных карбонильных центров в структуре пентациклических тритерпеноидов обеспечивает структурное разнообразие гетероциклических заместителей и высокую вероятность получения фармакологически активных агентов.

Цель работы состоит в разработке синтетических подходов к получению *N*-,*O*-содержащих гетероциклов из пентациклических тритерпеноидов с функциями моно- или дикарбонила и оценке цитотоксической активности продуктов синтеза. Для достижения цели решались следующие задачи:

1. Разработка методов введения новых карбонильных функций в А и Е циклы лупановых, 19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанановых и 18 α H,19 β H-урсановых тритерпеноидов с применением в качестве ключевых реакций альдольной конденсации и фрагментации по Бекману.
2. Синтез тритерпеновых 1,3- и 1,4-дикарбонильных соединений.
3. Исследование реакций гетероциклизации тритерпеноидов с фрагментами β -гидроксикетона, ненасыщенного альдегида и кетона, 1,3- и 1,4-дикарбонила с образованием *N*-,*O*-гетероциклических производных.
4. Оценка цитотоксической активности в ряду базовых карбонильных производных и продуктов их гетероциклизации.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Впервые исследованы условия реакции альдольной конденсации тритерпеновых альдегидов с ацетоном и метилкетонами с ароматическими альдегидами, приводящей к тритерпеноидам с новыми высокорекреационными карбонильными центрами – β -гидроксикетонам и α,β -ненасыщенным кетонам.

Предложены пути синтеза новых тритерпеноидов с фрагментами 4,5-дигидро-*NH*-пиразола, 1-ацетил-3-метил-4,5-дигидро-*NH*-пиразола, 3-метил-4,5-дигидроизоксазола в А или Е кольце тритерпеноида при взаимодействии β -гидроксикетонов, α,β -ненасыщенных альдегидов и кетонов с замещенными гидразинами и гидрохлоридом гидросиламина.

Предложены пути введения высокореакционного 1,3-дикарбонильного фрагмента в А и Е циклы тритерпеноида с использованием реакций конденсации Кляйзена или окисления β -гидроксикетонов.

Выделены и охарактеризованы новые тритерпеноиды с 1*H*-пиразольным, 3-метил-1*H*-пиразольным и 3-метилизоксазольным заместителями в А и Е циклах, полученные в реакциях 1,3-дикарбонильных производных с гидразингидратом и гидрохлоридом гидросиламина.

Найдены условия региоселективной циклизации 1,3-дикетонного фрагмента тритерпеноидов в 4-ацетил-2,3-дигидрофуран-2,3-дион или в 2-метилпиран-4-он.

Показан синтетический путь из бетулина к тритерпеновым А-циклическим фуранотерпеноидам, включающий первоначальные скелетные модификации до 1,10-секотритерпеноидов с последующим формированием фуранового А-кольца с участием атомов тритерпенового остова в условиях кислотного катализа или реакции озонлиза.

Впервые синтезированы тритерпеноиды с функцией 1,4-дикетона в 1,10-секотритерпеновом фрагменте, внутримолекулярная циклизация которого в зависимости от условий реакции проходит в А-пентациклический циано-енон или в 2-цианопиран-3-он.

Практическая значимость. Экспериментальные данные по превращениям синтезированных на основе доступного тритерпеноида бетулина моно- и ди-карбонильных соединений лупанового, 19 β ,28-эпокси-18 α *H*-олеананового и 18 α *H*,19 β *H*-урсанового рядов открывают новые перспективы функционализации и скелетных модификаций тритерпеноидов для введения *N*-,*O*-содержащих гетероциклических заместителей в тритерпеновые молекулы. В результате исследований цитотоксической активности синтезированных соединений, проведенных в лаборатории биологически активных веществ «ИТХ УрО РАН», выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты. Полученные результаты вносят вклад в развитие синтетической и теоретической органической химии, а также имеют значение для создания новых биологически активных соединений в отношении социально значимых заболеваний.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органической химии, в том числе описанные в литературе способы модификации тритерпеновых соединений. Выделение и очистка продуктов проводились методами экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структуры синтезированных соединений использовались современные инструментальные методы исследования: ИК, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР спектроскопия, включая данные спектров гомо-(H-H) и гетероядерной (C-H) корреляции на прямых и дальних константах спин-спиновой взаимодействия, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ. Контроль и оптимизацию условий протекания реакций проводили с помощью методов тонкослойной хроматографии, хромато-масс-спектрометрии, ¹H ЯМР спектроскопии. Исследования цитотоксической активности проводились с использованием методом МТТ-теста в лаборатории биологически активных веществ «ИТХ УрО РАН».

Объекты исследования. Пентациклический тритерпеноид бетулин и его полусинтетические производные лупанового, 19 β ,28-эпокси-18 α *H*-олеананового и 18 α *H*,19 β *H*-урсанового типов с карбонильными функциями и *N*-,*O*-содержащими гетероциклами в составе тритерпеновой молекулы.

Достоверность полученных результатов. При выполнении данного исследования было синтезировано 113 соединений, из них 82 ранее не описанных, структуры которых были надежно доказаны современными методами ¹H, ¹³C, ЯМР и ИК спектроскопии, а также результатами элементного анализа, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. Работа была выполнена с использованием оборудования ЦКП «Исследования материалов и вещества» ПФИЦ УрО РАН и ЦКП «Центр коллективного пользования уникальным научным оборудованием Пермского государственного национального исследовательского университета».

Положения, выносимые на защиту:

1. Схема синтеза *N*-,*O*-содержащих гетероциклов из *A*-циклических и *A*-секотритерпеновых непредельных альдегидов и кетонов включает реакции альдольной конденсации и фрагментации по Бекману.

2. Эффективной основой для формирования в *A* и *E* циклах тритерпеновой молекулы *N*-,*O*-содержащих гетероциклов являются 1,3-дикарбонильные производные.

3. Окислительные трансформации 1,10-секотритерпеновых 3-гидрокси-10,(25)-ен-1-нитрилов протекают с образованием фрагментов *A*-циклического 3(*S*)-фуранотерпеноида или 1,4-дикетона, внутримолекулярная циклизация последнего зависит от условий реакции.

4. Синтез цитотоксически активных агентов достигается при введении в структуру тритерпеноида фрагмента α,β -ненасыщенных альдегида и кетона, β -гидроксикетона, гидразона, замещенного *NH*-пиразола или *NH*-пиразолина.

Личный вклад автора. Автором самостоятельно осуществлены синтез исходных и целевых соединений, проведен анализ строения продуктов реакций, интерпретация экспериментальных данных, подготовка материалов к публикации, апробация полученных результатов на конференциях. Проведен анализ результатов исследования цитотоксической активности синтезированных соединений в отношении опухолевых клеток.

Апробация работы. Полученные результаты представлены диссертантом на конференциях регионального, всероссийского и международного уровня, в том числе на II Международной научной конференции «Высокие технологии, определяющие качество жизни» (Пермь, 2018), V Молодежной школы-конференции «Современные аспекты химии» (Пермь, 2018), III Международной научной конференции «Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials, MOSM 2019» (Екатеринбург, 2020), Всероссийской научной конференции с международным участием «Органическая химия для агропрома и медицины» (Пермь, 2020), VI и V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2021), 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022).

Работа выполнена в соответствии с планом НИР Института технической химии УрО РАН (№ госрегистрации (№АААА-А18-118030790037-7). Работа поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований № (18-03-00050) и Российского научного фонда (№ 16-13-00161).

Публикации. Основное содержание исследования опубликовано в 20 научных работах, в том числе в 8 научных статьях в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ, из них 5 статей, индексируемых в международных системах WoS и Scopus; 12 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза гетероциклов на основе производных бетулина и его полусинтетических модификантов, основных результатов исследования, экспериментальной части, выводов и списка использованной литературы, включающей 165 наименований. Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и включает 75 схем, 42 рисунка и 2 таблицы.

Благодарности. Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю к.х.н., Толмачевой И. А., коллективу лаборатории биологически активных веществ «ИТХ УрО РАН» за помощь в проведении исследований и подготовке работы, к.х.н. Дмитриеву М. В. (Пермский государственный национальный исследовательский университет, г. Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Горбунову А. А. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований масс спектроскопии, вед. инж. Майоровой О. А. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований спектроскопии ЯМР, вед. инж. Борисовой И. А. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований ИК спектроскопии, н.с., к.х.н. Харитоновой А. В. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований элементного анализа, н.с., к.б.н. Ерошенко Д. В. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь), м.н.с. Белоглазовой Ю. А. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь), инж. Гагарских О. В. («ИТХ УрО РАН», г. Пермь) за проведение исследований цитотоксической активности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** раскрыта актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы. **Первая глава** посвящена обзору литературы, в котором рассмотрены синтетические методы введения гетероциклических фрагментов в структуры лупановых и $18\alpha H$ -олеанановых тритерпеноидов. Во **второй главе** обсуждаются результаты собственных исследований, а именно: синтез на основе бетулина и его производных исходных тритерпеноидов с карбонильной функцией, возможность циклизации тритерпеновых оксопроизводных в *N*-,*O*-содержащие гетероциклы и оценка цитотоксического потенциала синтезированных соединений. Описания экспериментальных методик, физические и спектральные характеристики всех новых синтезированных соединений приводятся в **третьей главе**.

2.1 Формирование *N*-,*O*-гетероциклов с участием одной карбонильной группы тритерпеноида

2.1.1. Синтез тритерпеновых α,β -непредельных альдегидов

Первоначальный этап исследования включал синтез α,β -непредельных альдегидов лупанового, $19\beta,28$ -эпокси- $18\alpha H$ -олеананового и $18\alpha,19\beta H$ -урсанового типа, перспективных для дальнейшей гетероциклизации, где ключевой стадией являлась реакция окисления H_2SeO_3 углерода в α -положении к двойной связи. На основе бетулина **1**, по известным методикам получены 2-гидроксиметиленовые производные – ранее не описанное соединение **8** и известные тритерпеноиды **9** и **10** (Схема 1).

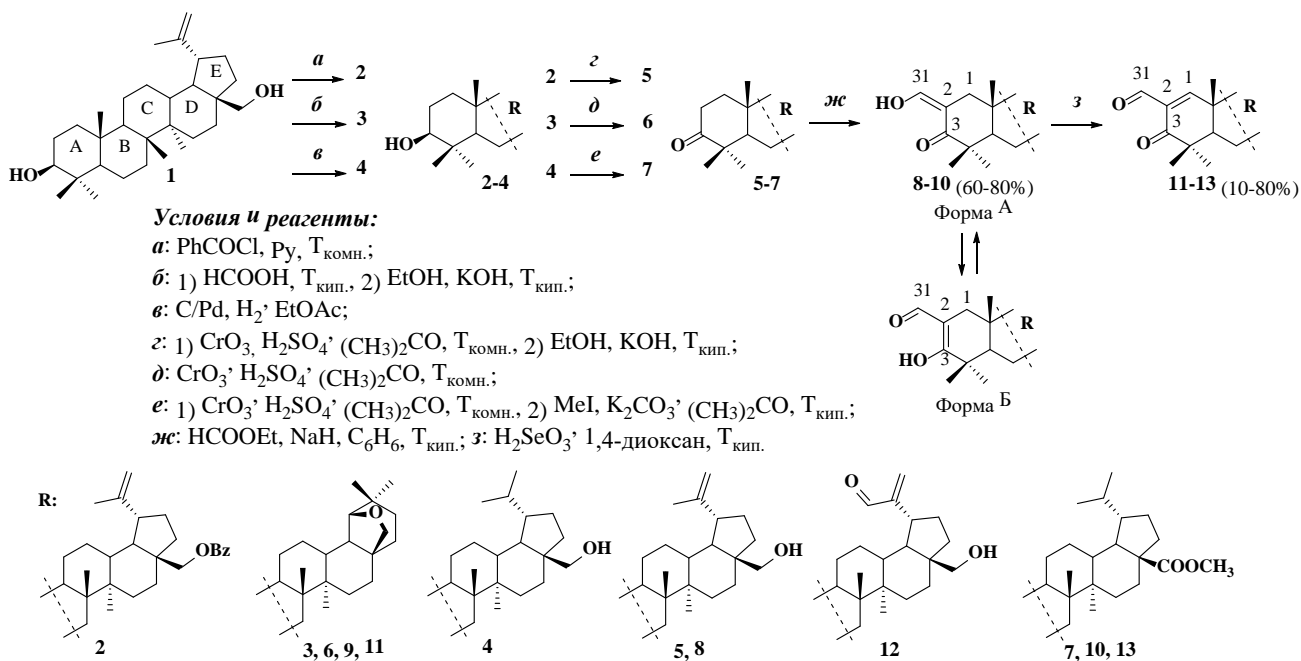


Схема 1 – Синтез α,β -непредельных альдегидов **11-13**

Данные 1H ЯМР спектроскопии свидетельствуют о проходящей в растворе енолизации по атому C^{31} соединения **8** (форма А). По данным РСА соединение **8** в кристаллическом виде находится в енольной форме Б (схема 1, рисунок 1). Окисление соединений **8-10** H_2SeO_3 в 1,4-диоксане привело к тритерпеновым α,β -непредельным альдегидам **11**, **12** и известному альдегиду **13** с выходами 10-80% (Схема 1). Структура соединения **12** подтверждена методом РСА (Рисунок 2).

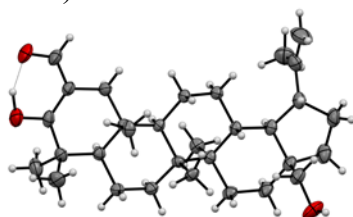


Рисунок 1 – Структура соединения **8** по данным РСА.

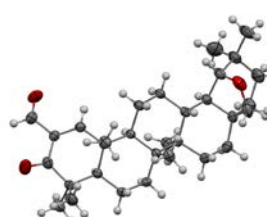
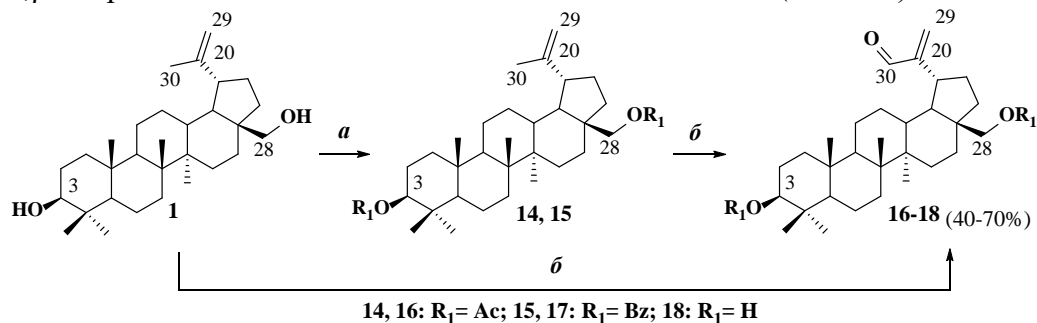


Рисунок 2 – Структура соединения **12** по данным РСА.

По известным методикам из бетулина **1** и его ацилированных производных **14**, **15** получены α,β -непредельные альдегиды **16-18** с выходами 40-70%. (Схема 2).

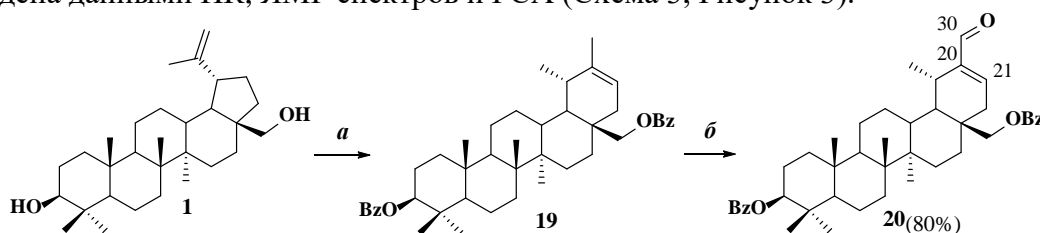


Условия и реагенты:

a: RCOCl, DMAP, Py, T_{комн.}; *b:* H₂SeO₃, 1,4-диокса^H, T_{кип.}

Схема 2 – Синтез α,β -непредельных альдегидов **16-18**

В результате окисления H₂SeO₃ в 1,4-диоксане соединения **19**, полученного из бетулина **1**, синтезирован $3\beta,28\beta$ -дibenzoил-18 $\alpha,19\beta$ H-урсановый 30-альдегид **20**, структура которого подтверждена данными ИК, ЯМР спектров и РСА (Схема 3, Рисунок 3).



Условия и реагенты:

a: 1) HCOOH, T_{кип.}; 2) EtOH, KOH, T_{кип.}; 3) PhCOCl, T_{кип.};

b: H₂SeO₃, 1,4-диокса^H, T_{кип.}

Схема 3 – Синтез α,β -непредельного альдегида **20**

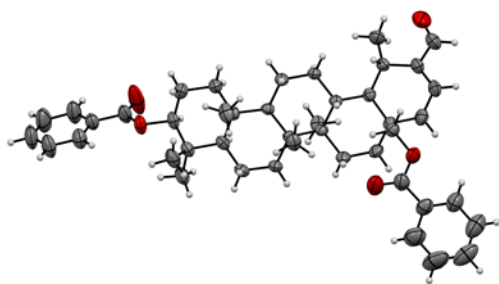
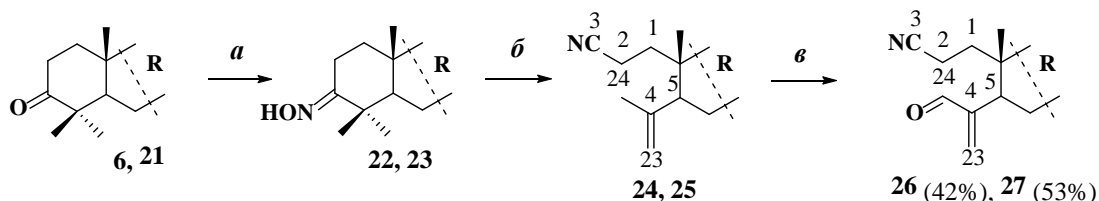


Рисунок 3 – Структура соединения **20** по данным РСА.

В качестве ключевой стадии синтеза α,β -непредельных альдегидов **26**, **27** использовали фрагментацию по Бекману кетоксимов **22**, **23** (схема 4). Окисление 3,4-секотритерпеновых нитрилов **24**, **25** H₂SeO₃ в 1,4-диоксане получены тритерпеноиды **26**, **27**, содержащие фрагмент α,β -непредельного альдегида во фрагментированном кольце А. Структура ранее неопisanного соединения **27** подтверждена методами ИК и ЯМР спектроскопии.



Условия и реагенты:

a: NH₂OH, Py, T_{кип.};

b: TsCl, Py, T_{кип.};

в: H₂SeO₃, 1,4-диокса^H, T_{кип.}

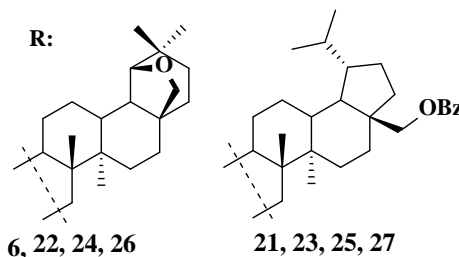


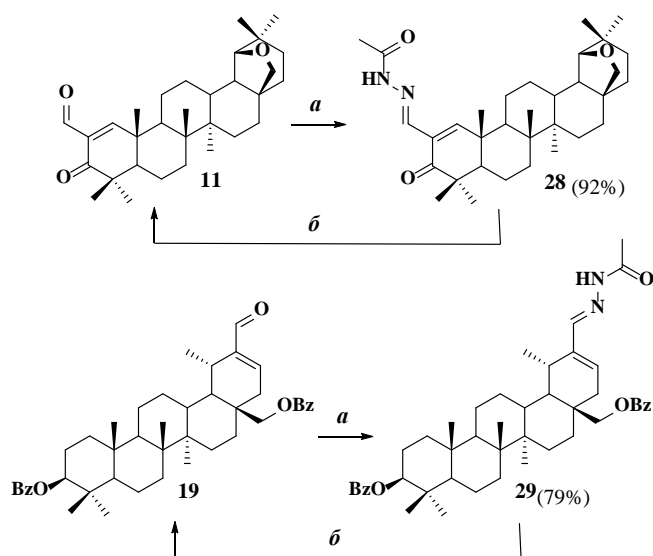
Схема 4 – Синтез α,β -непредельных альдегидов **26**, **27**

2.1.2. Тритерпеновые α,β -ненасыщенные альдегиды в реакциях гетероциклизации

Реакция α,β -ненасыщенных карбонильных соединений с гидразинами, является одной из наиболее популярных методик синтеза дигидро-1*H*-пиразолов, при этом реакция проходит через стадию образования соответствующих гидразонов, которые циклизуются в пиразолины в условиях кислотного катализа. Конденсацию α,β -ненасыщенных альдегидов **11**, **20** с AcNHNH_2 проводили в EtOH при катализе AcOH (Схема 5). Строение гидразонов **28**, **29** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии, а также данными РСА для соединения **29** (Рисунок 4). Последующее выдерживание ацетилгидразонов **28**, **29** при комнатной температуре в смеси $\text{Ru}/(\text{Ac})_2\text{O}$ не приводило к ожидаемым пиразолинам, а при увеличении времени реакции или нагревании реакционной смеси происходила деструкция ацетилгидразонов **28**, **29** до исходных альдегидов **11**, **20** (Схема 5). Аналогичный результат получен при кипячении альдегидов **11**, **20** с AcNHNH_2 в AcOH .¹



Рисунок 4 – Структура соединения **29** по данным РСА

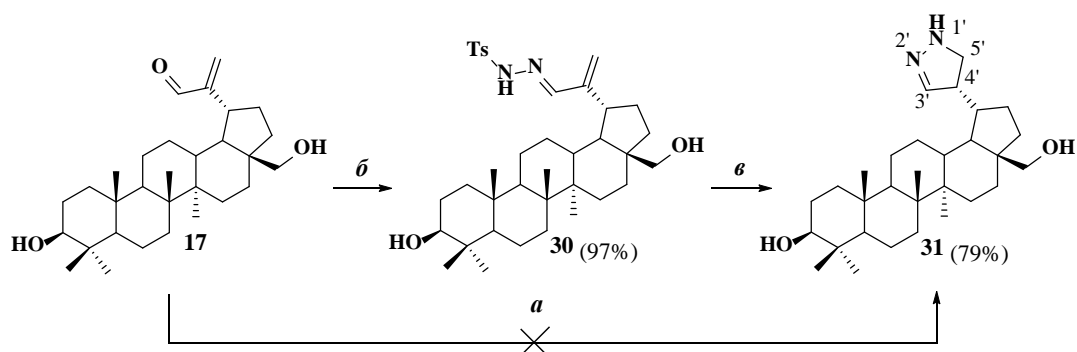


Условия и реагенты:

a: NH_2NHAc , EtOH , AcOH , $T_{\text{кип}}$; *b*: Ru , $(\text{Ac})_2\text{O}$, $T_{\text{комн}}$.

Схема 5 – Синтез гидразонов **28**, **29**

В литературе встречаются примеры синтеза 2-пиразолинов в щелочных условиях. Например, описано получение 4,5-дигидро-1*H*-пиразола реакцией 30-альдегида лупеола с $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при кипячении в EtOH в присутствии 10% KOH .¹ Лупановый 30-альдегид **17** в данных условиях оказался инертен, в то же время легко протекала внутримолекулярная циклизация его *p*-тозилгидразона **30** с образованием 4,5-дигидро-1*H*-пиразола **31** с выходом 79% при кипячении в EtOH в присутствии NaBH_4 (Схема 6).



Условия и реагенты:

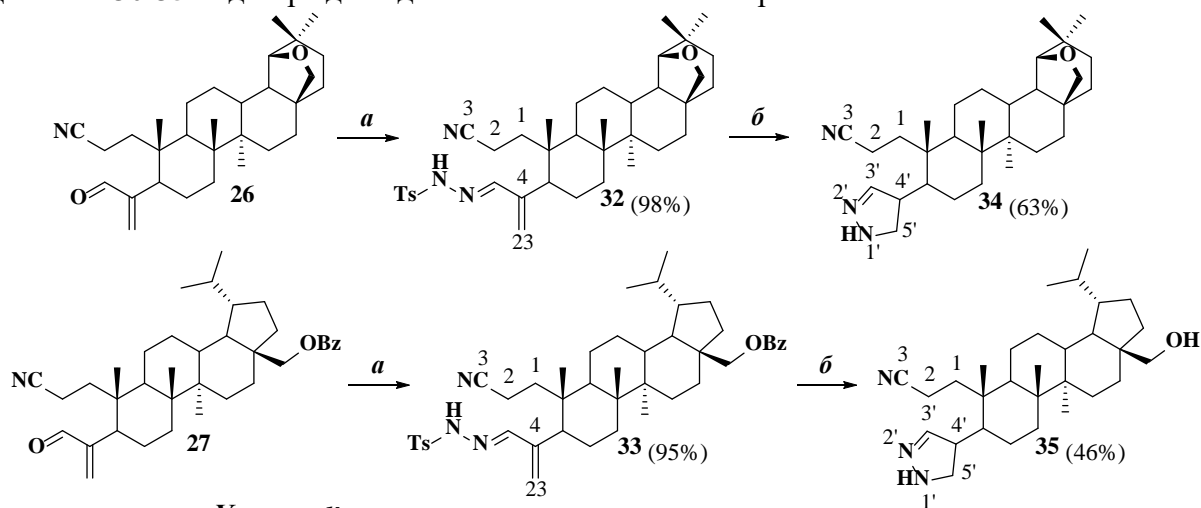
a: $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, KOH , EtOH , $T_{\text{кип}}$; *b*: TsNHNH_2 , EtOH , AcOH , $T_{\text{кип}}$; *c*: NaBH_4 , EtOH , $T_{\text{кип}}$.

Схема 6 – Синтез 4,5-дигидро-1*H*-пиразола **31**

3,4-Секотритерпеновые альдегиды **26**, **27** также легко трансформированы в *p*-тозилгидразоны **32**, **33** при взаимодействии с TsNHNH_2 в EtOH в присутствии каталитических количеств AcOH (Схема 7). Кипячение тозилгидразонов **32**, **33** с NaBH_4 в EtOH ожидаемо

¹ Khan, M. F., Maurya, C. K., Dev, K., Arha, D., Rai, A. K., Tamrakar, A. K., Maurya, R. // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – No. 12. – P. 2674-2679.

привело к тритерпеновым 4,5-дигидро-1*H*-пиразолам **34**, **35** с выходами 63 и 46%. Строение соединений **30-35** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии.



Условия и реагенты:

a: TsNHNH₂, EtOH, AcOH, T_{кип.}; *b*: NaBH₄, EtOH, T_{кип.}

Схема 7 – Синтез 4,5-дигидро-1*H*-пиразолов **34**, **35**

2.1.3. Синтез тритерпеновых непредельных кетонов

Для расширения ряда базовых тритерпеновых карбонильных соединений использовалась реакция альдольной конденсации с участием альдегидов **11-13**, **16-18**, **20**. Так как альдегидные группы в соединениях **11-13**, **16-18**, **20** не содержат протонов при α-углеродном атоме, они способны выступать только в роли карбонильной компоненты. В качестве метиленовой компоненты нами был выбран ацетон.

Оптимизация условий реакции альдольной конденсации тритерпеновых альдегидов **11-13**, **16-18**, **20** проводилась для модельного соединения **11**. Реакция альдольной конденсации, протекающая при комнатной температуре в присутствии 10% водного раствора KOH в смеси (Me)₂CO/C₆H₆ (1:2), приводила к образованию альдоля **36**, а в (Me)₂CO – кротоны **42** с выходами 30%. Замена KOH на NaOH позволила повысить выходы продуктов **36** и **42** до 40%. Проведение реакции при повышенных температурах, добавление EtOH к реакционной смеси привели к снижению выхода продуктов конденсации **36** и **42** до 10% (Таблица 1). Апробированные условия реакции альдольной конденсации применили к тритерпеновым альдегидам **12**, **13**, **16-18**, взаимодействие которых с (Me)₂CO в присутствии 10% водного раствора NaOH в смеси (Me)₂CO/C₆H₆ (1:2) приводило к альдолям **37-41**, а в (Me)₂CO – к кротонам **43-45** с выходами 30-40%. (Схема 8).

Таблица 1 – Оптимизация условий реакции альдольной конденсации соединения **11**

Условия	Продукт (выход %)
(Me) ₂ CO/C ₆ H ₆ (1:2), KOH, T _{комн.} , 4 ч	36 (30%)
(Me) ₂ CO/C ₆ H ₆ (1:2), NaOH, T _{комн.} , 4 ч	36 (40%)
(Me) ₂ CO, KOH, T _{комн.} , 4 ч	42 (30%)
(Me) ₂ CO, NaOH, T _{комн.} , 4 ч	42 (40%)
(Me) ₂ CO/C ₆ H ₆ (1:2), KOH, T _{кип.} , 4 ч	42 (10%)
EtOH, KOH, T _{комн.} , 4 ч	42 (10%)

Строение соединений **36-45** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии. Альдоли **36-41** выделены из реакционных смесей в виде смеси диастереомеров, соотношение которых было определено на основании интегральной интенсивности протонных сигналов в спектре ¹H

ЯМР для соединений **36-38** как 7:3, а для соединений **39-41** – как 6:4. В растворе $(\text{Me})_2\text{CO}$ или CHCl_3 альдоли **36, 39-41** в течение 24 ч полностью переходили в кротоны **42-45**.

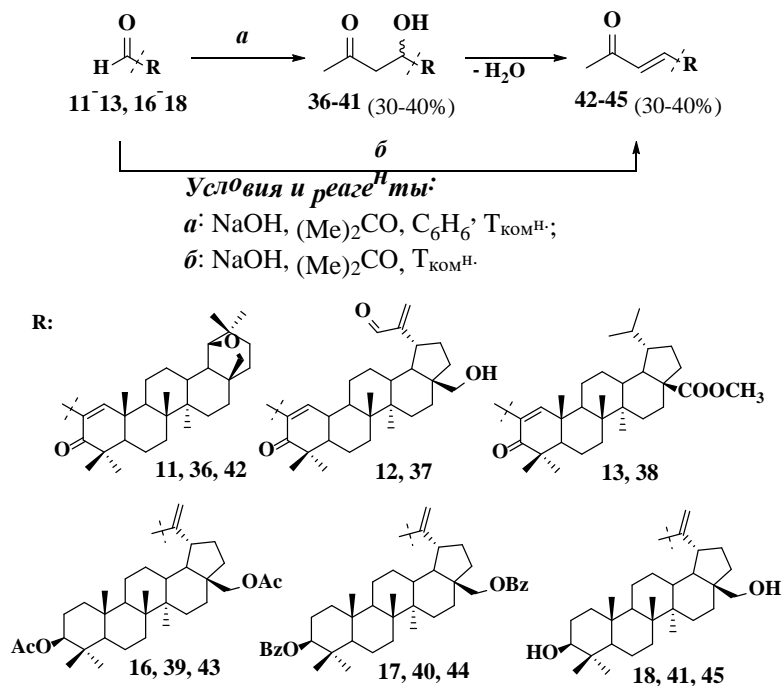


Схема 8 – Синтез тритерпеновых альдолей **36-41** и кротонов **42-45**

В случае $18\alpha, 19\beta$ -урсанового альдегида **20** реакция альдольной конденсации в смеси $(\text{Me})_2\text{CO}/\text{C}_6\text{H}_6$ (1:2) в присутствии 10% NaOH протекала с образованием кротоны **46** с выходом 30%, в присутствии NaH выход кротоны **46** составил 57% (Схема 9).

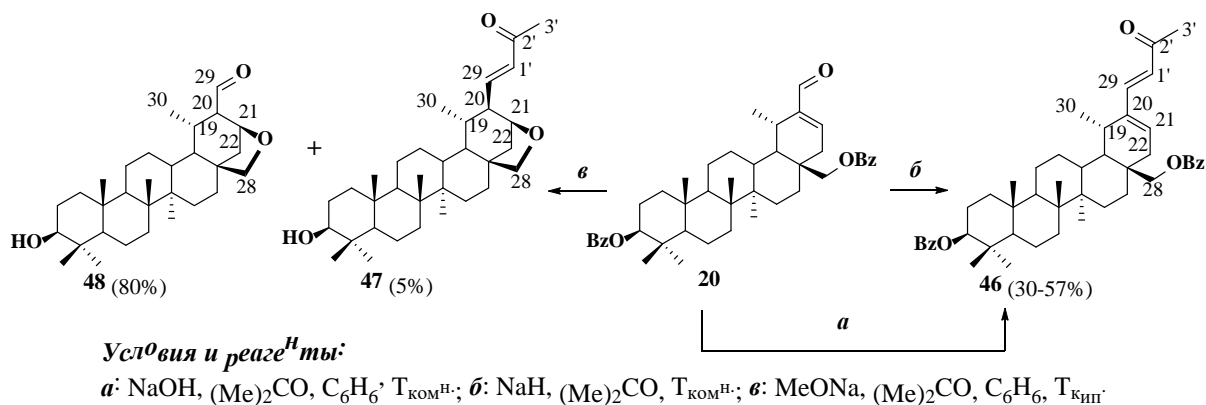


Схема 9 – Синтез кротонов **46, 47** урсанового типа

При кипячении в смеси $(\text{Me})_2\text{CO}/\text{C}_6\text{H}_6$ (1:2) в присутствии MeONa получен с выходом 5% кротон **47**, образующийся в результате гидролитического отщепления 3,28-добензоильных групп с последующей внутримолекулярной циклизацией в тетрагидрофурановый цикл. Основным продуктом реакции был известный альдегид **48**, который оказался нереакционноспособным в этих условиях.

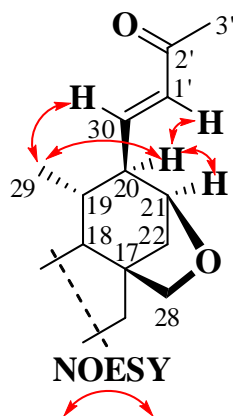


Рисунок 5 – Ключевые NOESY корреляции соединения **47**

Структура соединений **46, 47** подтверждена методами ИК и ЯМР спектроскопии. Для идентификации протонов цикла E соединения **47** использованы методы 2D ЯМР спектроскопии. Корреляции NOESY между $\text{H}^{30}/\text{H}^{20}$, $\text{H}^{21}/\text{H}^{20}$ свидетельствовали об α -ориентации H^{20} протона (рисунок 5).

Полученный из бетулина **1** известный альдегид **49** в описанных выше условиях не вступал в альдольную

конденсацию с $(\text{Me})_2\text{CO}$. Проведение реакции альдегида **49** с ацетоном в *t*-BuOH и присутствии *t*-BuOK (Схема 10) привело к кротону **50** с выходом 80%. Структура соединения **50** подтверждена методами ИК и ЯМР спектроскопии.

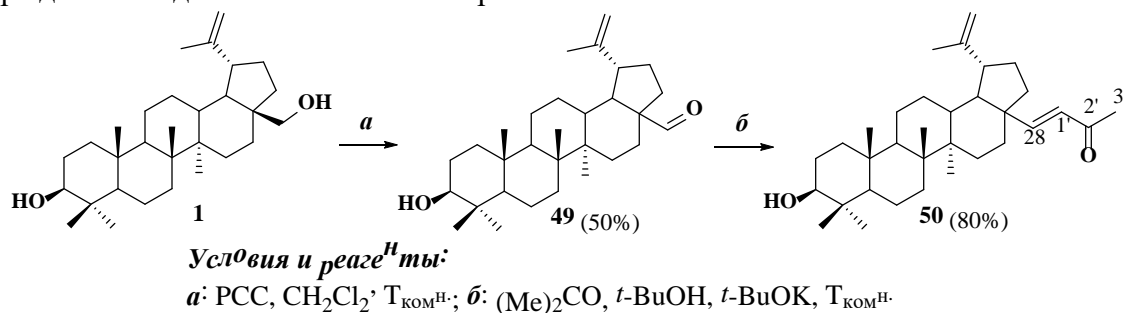


Схема 10 – Синтез лупанового кротона **50**

Метилкетоны **51**, **52**, полученные озонлизом 3,4-секотритерпеновых производных **24**, **25** выступали в реакции альдольной конденсации в качестве метиленовой компоненты и взаимодействовали с ароматическими альдегидами при кипячении в бензоле в присутствии NaH с образованием кротонов **53-55** с выходами 73-80% (Схема 11).

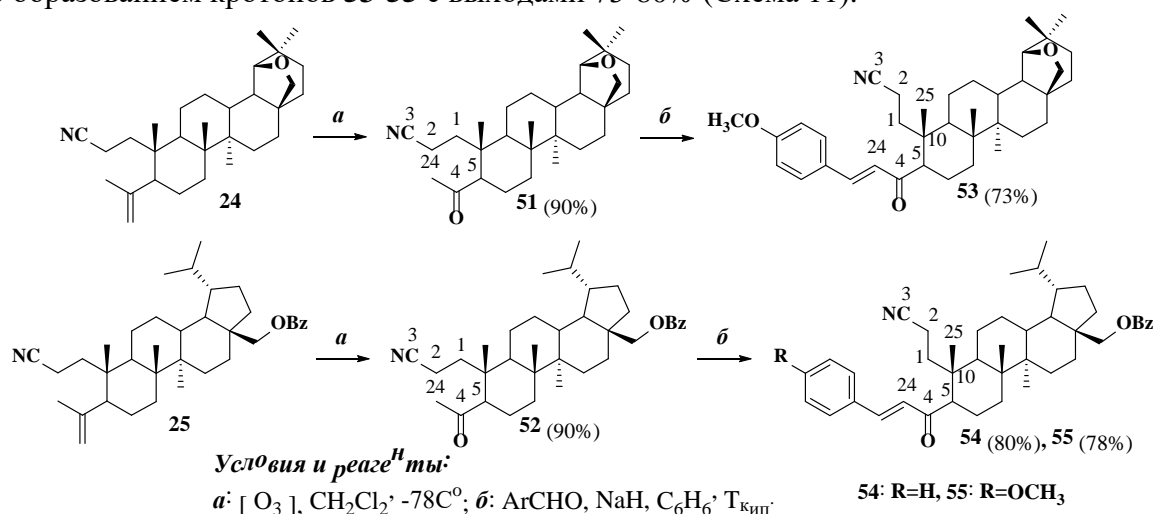
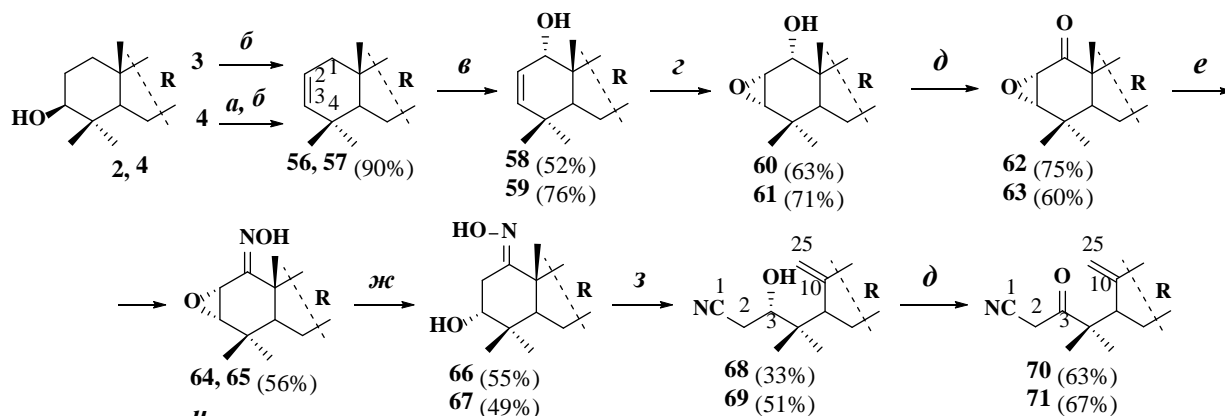


Схема 11 – Синтез 3,4-секотритерпеновых кротонов **53-55**

Структура соединений **53-55** подтверждена методами ИК и ЯМР спектроскопии. Наличие олефиновых протонов кротонов **42-47**, **50**, **53-55** подтверждалась присутствием в спектрах ^1H ЯМР двух дублетов в области 5.98-6.71 м.д. и 6.72-7.55 м.д. с вицинальной КССВ 15.5-16.5 Гц, что свидетельствует о *транс*-изомерии полученных кротонов **42-47**, **50**, **53-55**.

На основе аллобетулина **2** и дигидробетулина **4** получены 1,10-секотритерпеновые 3-кетоны **70**, **71**, ключевой стадией в образовании которых являлась фрагментация по Бекману. Ранее разработанную схему синтеза 1,10-секо-19 β ,28-эпокси-18 α H-олеананового тритерпеноида **68** применили в синтезе 1,10-секолупанового тритерпеноида **69** (Схема 12). Синтетический путь к 1,10-секотритерпеноидам **68**, **69** включал дегидратацию исходных соединений **2**, **4** под действием POCl_3 в безводном Py до алкенов **56**, **57**, окислением H_2SeO_3 которых в 1,4-диоксане получены α -гидроксипроизводные **58**, **59**. Эпоксидирование двойной связи соединений **58**, **59** *m*-хлорнадбензойной кислотой в CH_2Cl_2 и последующее окисление гидроксильной группы реактивом Джонса образовавшихся 1 α -гидрокси-2 α ,3 α -эпоксидов **60**, **61** привело к 2 α ,3 α -эпокси-1-оксопроизводным **62**, **63**. Полученные реакцией оксимирования 1-оксимы **64**, **65** при кипячении в смеси EtOH и THF (1:5) с NaBH_4 образовывали 1-гидроксимино-3 α -гидроксипроизводные **66**, **67**, обработка которых TsCl в кипящем Py привела к образованию 3(*S*)-гидрокси-1,10-секо-1-нор-10,(25)-еннитрилов **68**, **69**, впоследствии окисленных до 3-оксотритерпеновых производных **70**, **71**.



Условия и реагенты:

a: PhCOCl, Py, T_{комн.}; *b*: POCl₃, Py, T_{кип.}; *v*: H₂SeO₃, 1,4-диокса^H, T_{кип.}; *z*: m-CPBA, CHCl₃, 5°C; *d*: CrO₃, H₂SO₄, (Me)₂CO, T_{комн.}; *e*: NH₂OH*HCl, Py, T_{кип.}; *жс*: NaBH₄, EtOH, THF, T_{кип.}; *з*: TsCl, Py, T_{кип.}

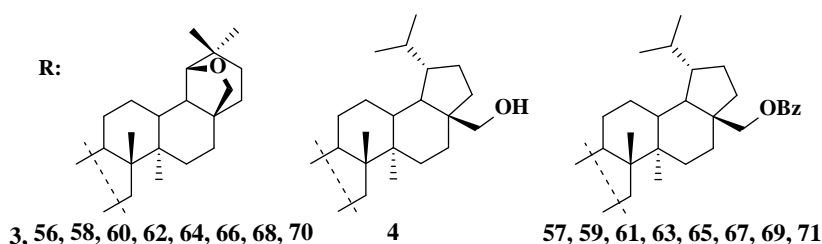
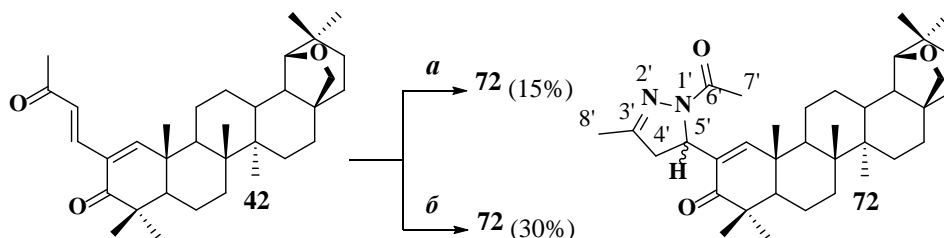


Схема 12 – Синтез 3-оксо-1,10-секотритерпеноидов **70**, **71**

2.1.4. Тритерпеновые непредельные кетоны в реакциях гетероциклизации

В отличие от α,β -непредельного альдегида **11** конденсация α,β -непредельного кетона (кротона) **42** с AcNHNH₂ оказалась более результативной, так как проведение реакции в кипящем EtOH в присутствии каталитических количеств AcOH и выдерживание образующегося гидразона в смеси Py/(Ac)₂O приводили к образованию 4,5-дигидро-5(*S,R*)-1*H*-пиразола **72** с выходом 15% (Схема 13).



Условия и реагенты:

a: 1) AcNHNH₂, EtOH, AcOH, T_{кип.}; 2) Py, (Ac)₂O, T_{комн.};
б: AcNHNH₂, AcOH, T_{кип.}

Схема 13 – Синтез 4,5-дигидро-5(*S,R*)-1*H*-пиразола **72**

Повысить выход 4,5-дигидро-5(*S,R*)-1*H*-пиразола **72** до 30% получилось при кипячении соединения **42** с AcNHNH₂ в AcOH. Соединение **72** выделено в виде диастереомерной смеси, соотношение которой установлено как 7:3 на основании интегральной интенсивности сигналов в протонном спектре ЯМР.

Эффективным оказалось взаимодействие 3,4-секотритерпеновых метилкетонов **53-55** с AcNHNH₂ в условиях кипячения в AcOH, в результате выделены пиразолины **73-75** в виде диастереомерных смесей (7:3) с выходами 78-80% (Схема 14). Структура соединений **73-75** подтверждена методами ИК и ЯМР спектроскопии.

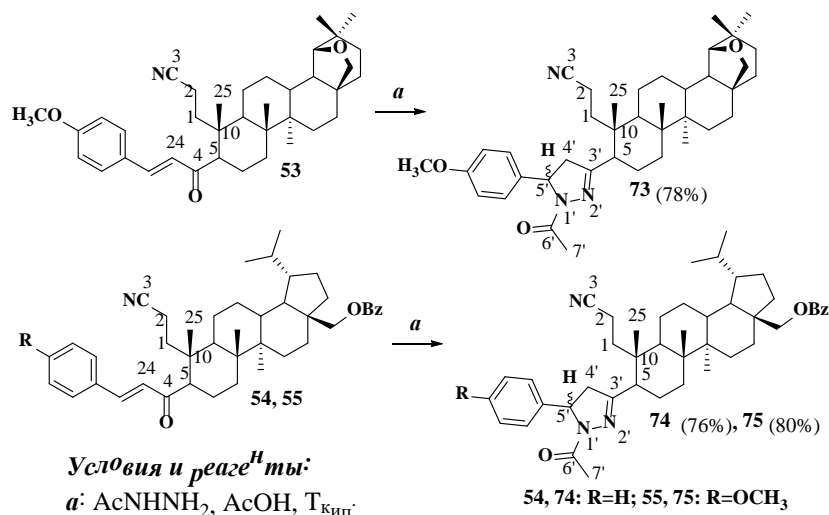


Схема 14 – Синтез 4,5-дигидро-5(*S,R*)-1*H*-пиразолов **73-74**

В отличие от реакций гетероциклизации тритерпеновых α,β -ненасыщенных метилкетонов **42**, **53-55** в диастереомерные 5'(*S,R*)-1*H*-пиразолины реакция 18 α *H*,19 β *H*-урсанового α,β -непредельного метилкетона **46** протекала стереоселективно с образованием 5'(*S*)-изомерного 4,5-дигидро-1*H*-пиразола **76** (схема 15), что подтверждено данными 2D ЯМР. Наличие H¹⁹/H^{5'} корреляции в спектре NOESY определила β -ориентацию протона H^{5'} (Рисунок 6).

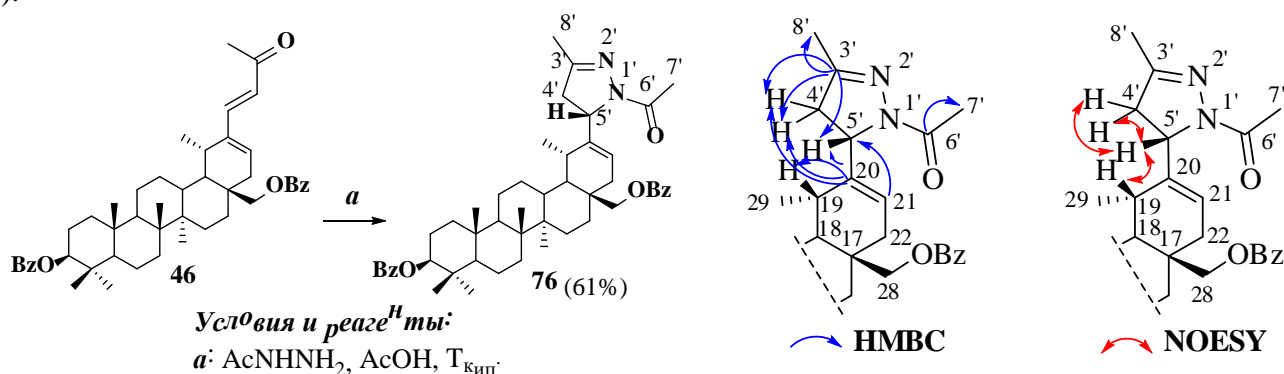


Рисунок 6 – Ключевые корреляции HMBC и NOESY соединения **76**.

Схема 15 – Синтез 4,5-дигидро-5(*S*)-1*H*-пиразола **76**

Основываясь на литературных данных об использовании лупанового β -гидроксикетона в синтезе производного лупеола с фрагментом 5-фенилизоксазолина в C²⁰ положении тритерпеновой молекулы, рассмотрена возможность применения в реакциях гетероциклизации тритерпеновых β -гидроксикетонов (альдолей) **36**, **38-40**. Кипячением соединений **36**, **38-40** с NH₂OH·HCl в присутствии AcONa в EtOH получены с высокими выходами (76-82%) 4,5-дигидроизоксазолы **77-80** в виде диастереомерных смесей в соотношении 7:3 (Схема 16).

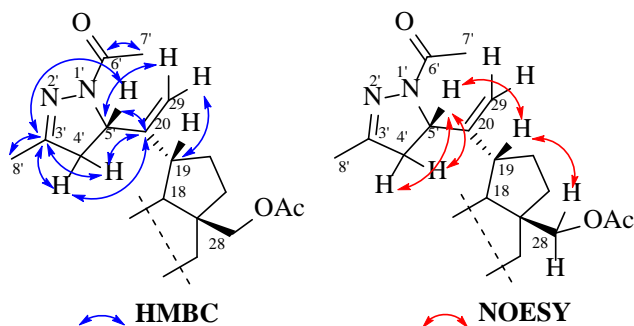
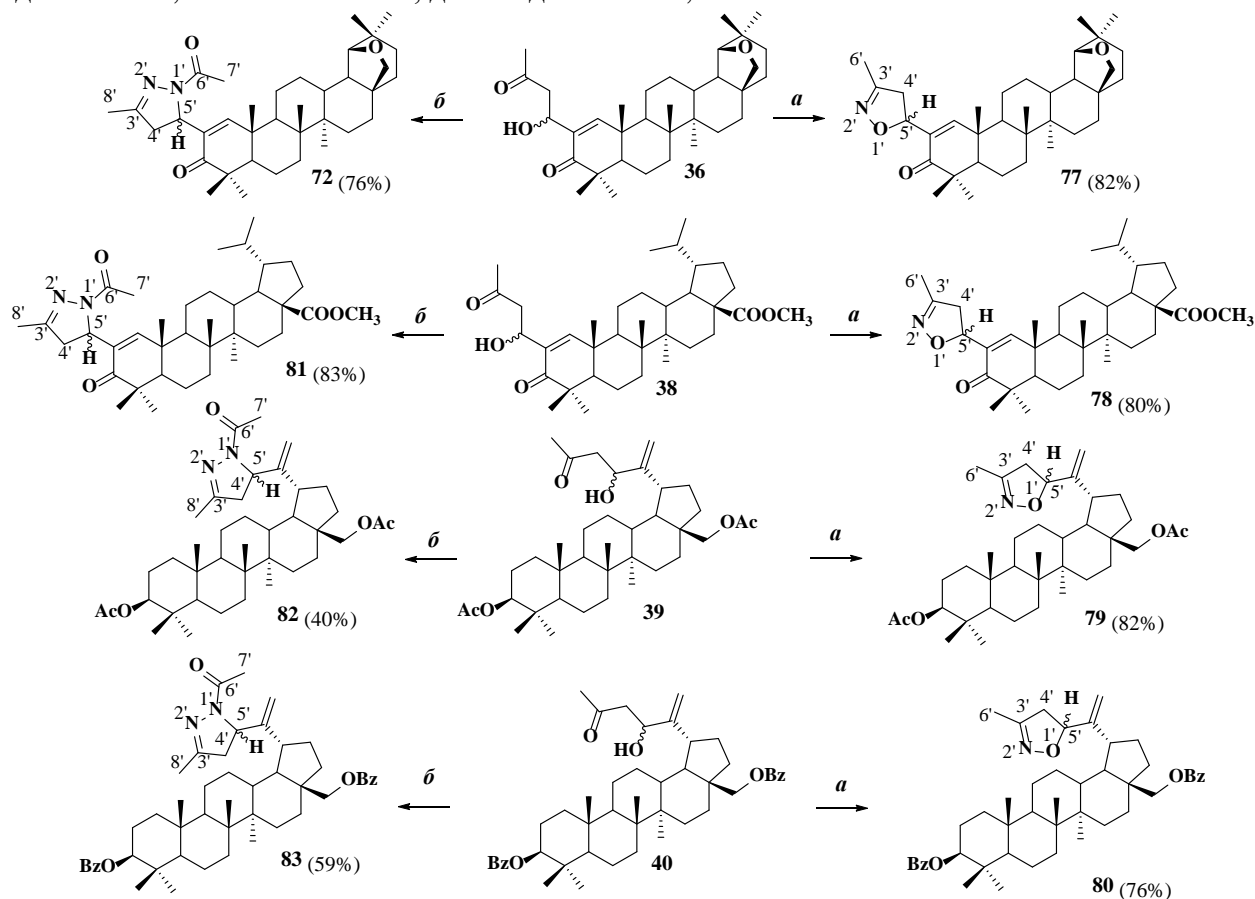


Рисунок 7 – Ключевые корреляции HMBC и NOESY 5(*S*)-изомера 4,5-дигидро-1*H*-пиразола **84**.

Также исследована возможность синтеза 4,5-дигидро-1*H*-пиразола **72** из β -гидроксикетона **36** в условиях кипячения в AcOH с AcNHNH₂. Полученный с высоким выходом (76%) 4,5-дигидро-1*H*-пиразол **72** определил выбор β -гидроксикетонов **38-40** в качестве основы для гетероциклизации в 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы **81-83** (Схема 16). Соединения **81-83** синтезированы в апробированных для пиразолина **72** условиях с выходами 40-83% в виде смесей диастереомеров. Соотношение изомеров для

соединений **72**, **81** составило 7:3, для соединений **82**, **83** – 6:4.



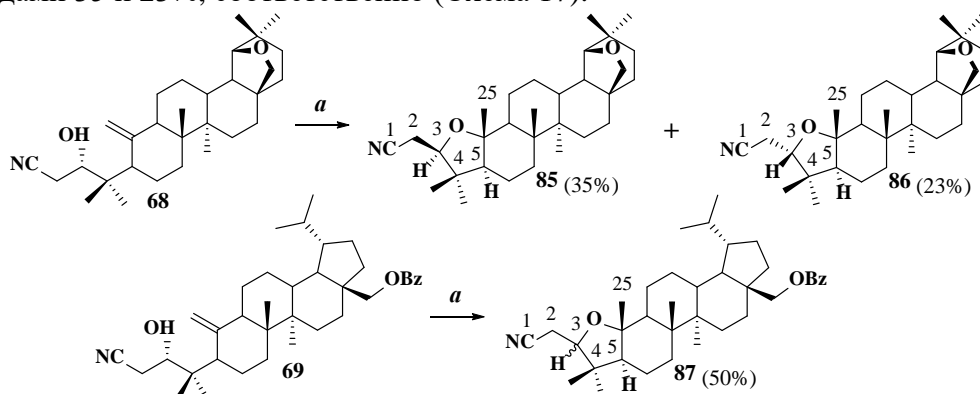
Условия и реагенты:

a: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcONa , EtOH , $T_{\text{кип}}$; *b*: AcNHNH_2 , AcOH , $T_{\text{кип}}$.

Схема 16 – Синтез 4,5-дигидро-5(S,R)-1,2-пиразолов **72, **77-83****

Следует отметить, что при хроматографической очистке всех диастереоизомерных смесей продуктов **72**, **81-83**, нам удалось выделить и охарактеризовать методами 1D и 2D ЯМР спектроскопии в индивидуальном виде только 5'(S)-изомер 4,5-дигидро-1H-пиразола **84**. (Рисунок 7).

С целью синтеза замещенных А-циклических тетрагидрофуранов 1,10-секотритерпеновые кетоны **70**, **71** планировалось ввести в йодо-енольную этерификацию, но соединения **70**, **71** оказались неактивными независимо от условий реакции и реагентов. В то же время легко проходила внутримолекулярная циклизация А-секотритерпенового фрагмента их предшественников **68**, **69** в тетрагидрофурановый цикл в условиях кислотного катализа. Кипячение в HCOOH , 19 β ,28-эпокси-18 α H-олеананового производного **68** привело к образованию изомерных продуктов циклизации **85**, **86**, которые выделены в индивидуальном виде с выходами 35 и 23%, соответственно (Схема 17).



Условия и реагенты:

a: HCOOH , $T_{\text{кип}}$.

Схема 17 – Синтез А-циклических тетрагидрофуранов **85-87**

Лупановое производное **69** в тех же условиях образует с выходом 50% 3(*S,R*)-диастереомерную смесь фуранотерпеноидов **87** (Схема 17) с соотношением изомеров 7:3. Структура соединений **85-87** подтверждена данными ИК, 1D и 2D ЯМР спектроскопии. Относительная конфигурация C³ атома углерода соединений **85** и **86** определена с помощью анализа корреляционных данных двумерного спектра NOESY. Корреляция между протонами H³ и H²³, H³ и H²⁵ показала, что соединение **85** представляет собой 3(*S*)-изомер, корреляция NOESY между протонами H³ и H²³, H³ и H²⁴ показала, что продукт **86** представляет собой 3(*R*)-изомер (Рисунок 8).

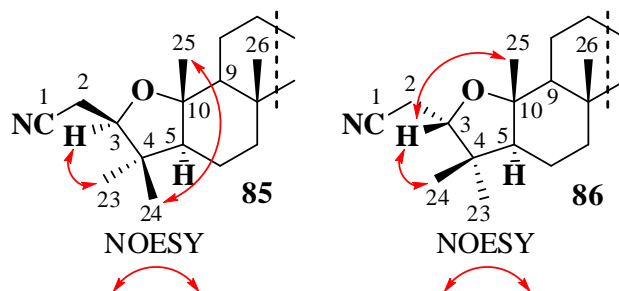
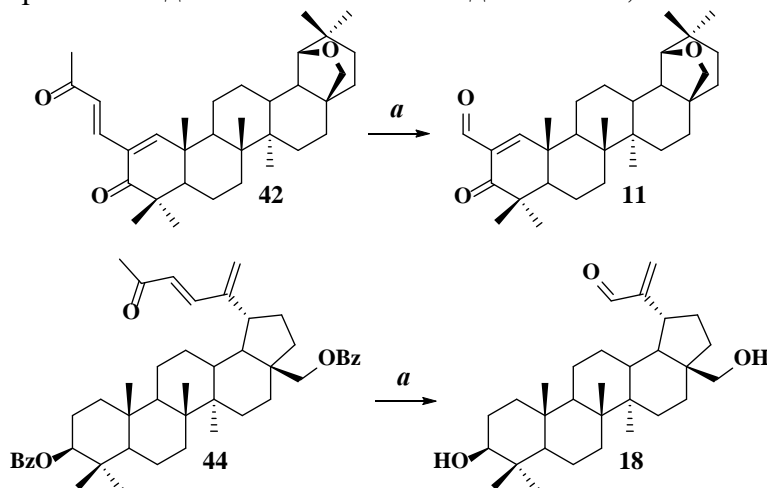


Рисунок 8 – Ключевые HMBC и NOESY корреляции соединения **85, 86**

2.2. Формирование *N,O*-гетероциклов с участием двух карбонильных групп тритерпеноида

2.2.1. Синтез тритерпеновых 1,3-дикарбонильных соединений

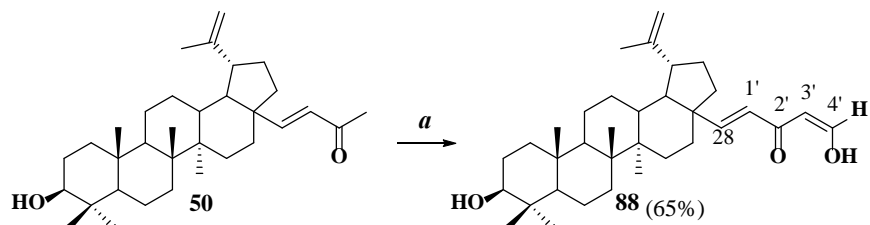
Применение конденсации Кляйзена в качестве основного метода получения 1,3-дикарбонильных соединений связано с простотой методики синтеза, возможностью достижения селективности процесса и высокими выходами продуктов. Тритерпеновые α,β -непредельные метилкетоны представляют собой перспективные соединения для ацилирования сложными эфирами кислот в условиях реакции Кляйзена. Конденсация соединений **42, 44** с HCOOEt проводилась в безводном C₆H₆, в роли оснований выступали алкогольаты Na или K, или NaN. Независимо от используемых условий реакция проходит с отщеплением фрагмента кротона и образованием исходных альдегидов **11, 18** (Схема 18), что связано, по-видимому, с неустойчивостью сопряженной диеновой системы соединений **42, 44**.



Условия и реагенты:
a: NaN, HCOOEt, C₆H₆, T_{комн.}

Схема 18 – Конденсация Кляйзена соединений **42, 44**

В то же время, конденсация Кляйзена α,β -непредельного метилкетона **50** с HCOOEt в *t*-BuOH в присутствии *t*-BuOK протекала с образованием лупанового 1,3-дикарбонильного соединения **87**, которое в растворе находилось в енольной форме (Схема 19). Поскольку α,β -непредельные кетоны **42, 44** оказались неэффективны в конденсации Кляйзена, в качестве альтернативной платформы в направленном синтезе 1,3-дикетонов использовали β -гидроксикетоны **36, 38-40**.

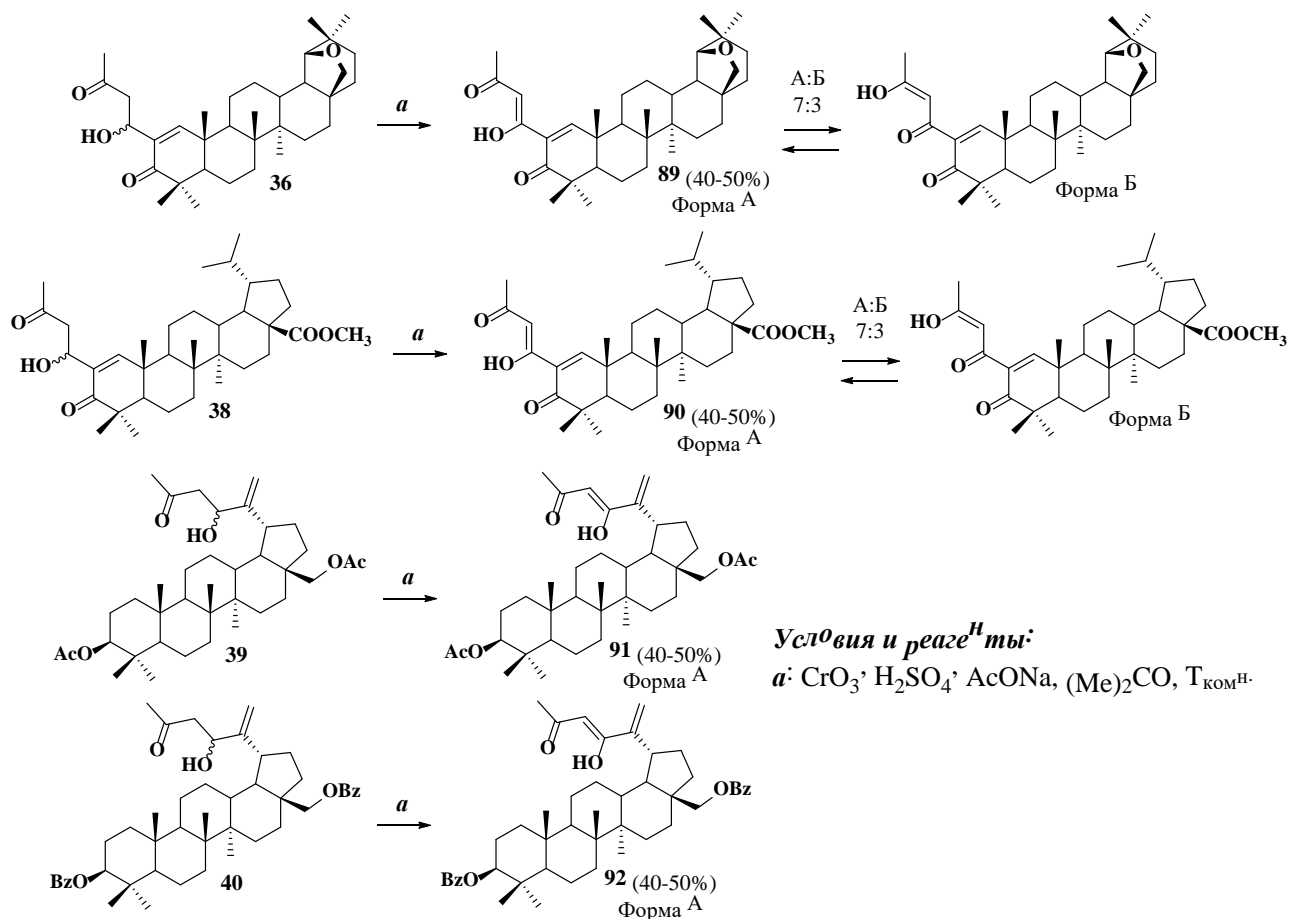


Условия и реагенты:

a: HCOOEt, *t*-BuOH, *t*-BuOK, T_{комн.}

Схема 19 – Синтез лупанового 1,3-дикетона **88**

В качестве модельного соединения при подборе условий окисления β-гидроксикетонов до 1,3-дикетонов использован 19β,28-эпокси-18αH-олеанановый β-гидроксикетон **36**. Неудачными системами окисления оказались PCC в CH₂Cl₂ и CrO₃ в безводном Py, так как реакция проходила с образованием многокомпонентной трудноразделимой смеси продуктов. Наиболее приемлемым оказалось окисление β-гидроксиметилкетона **36** реактивом Джонса в (Me)₂CO в присутствии AcONa, выход 1,3-дикетона **89** составил 40-50% (Схема 20). Оптимизированные условия окисления использовали для получения 1,3-дикетонов **90-92** из соединений **38-40** (Схема 20).



Условия и реагенты:

a: CrO₃, H₂SO₄, AcONa, (Me)₂CO, T_{комн.}

Схема 20 – Синтез 1,3-дикетонов **89-92**

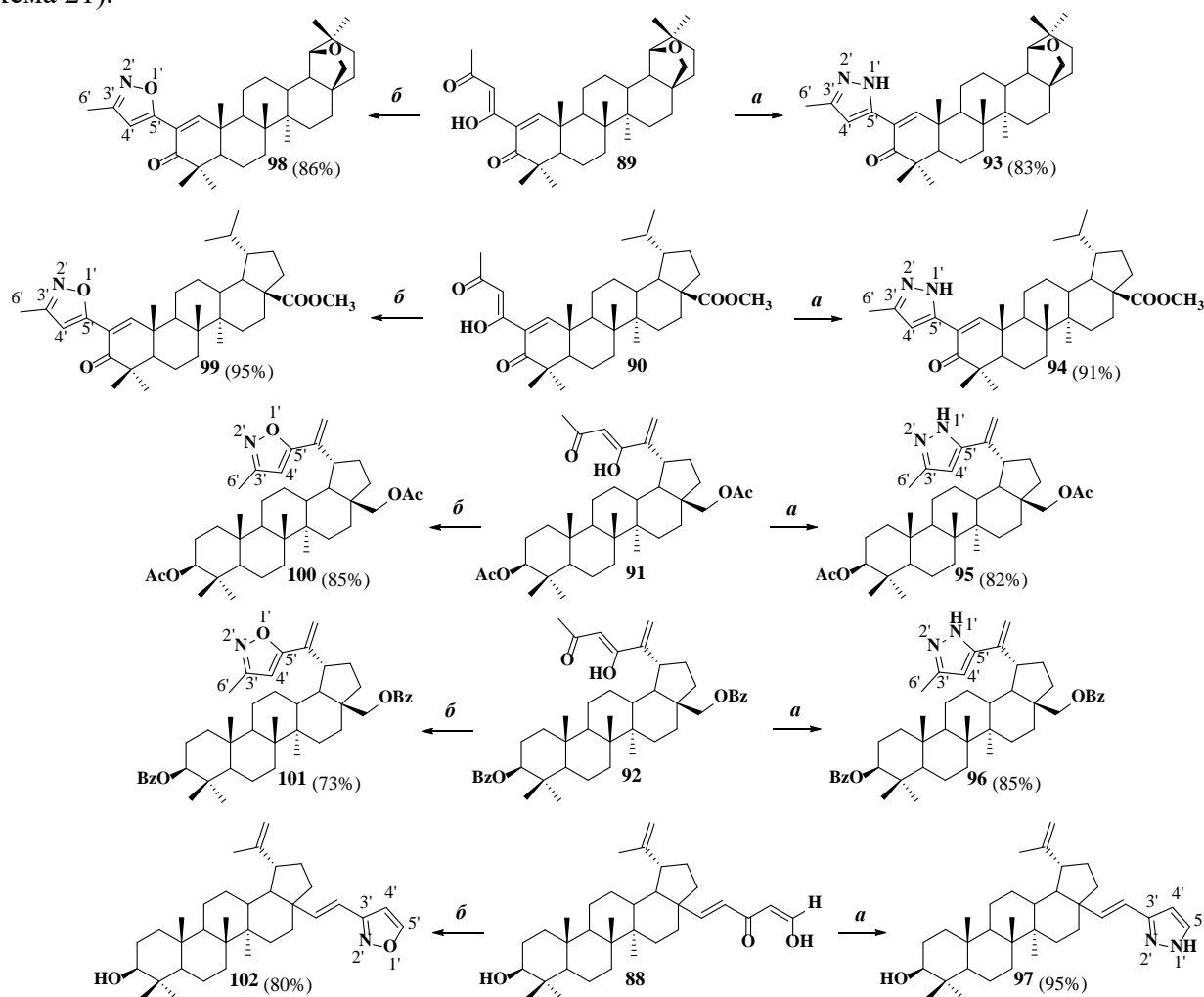
По данным спектров ¹H ЯМР соединения **89**, **90** с 1,3-дикетонным фрагментом в цикле А находились в растворе в енольных формах А и Б в соотношении 7:3, тогда как соединения **91**, **92** с фрагментом 1,3-дикетона в цикле Е существовали только в енолизованной форме А (Схема 20).

2.2.2. Тритерпеновые 1,3-дикетоны в реакциях гетероциклизации

Изучены синтетические возможности полученных 1,3-дикетонов **89-92** в реакциях гетероциклизации с гидразин гидратом, гидрохлоридом гидроксилamina и оксалилхлоридом.

Кипячение тритерпеновых 1,3-дикетонов **89-92** с NH₂NH₂·H₂O в смеси EtOH/ AcOH (1:1) привело к образованию тритерпеноидов с фрагментом NH-пиразола **93-97** с выходами 83-95%, а кипячение тритерпеновых 1,3-дикетонов **89-92** с NH₂OH·HCl в EtOH в присутствии AcONa –

к образованию тритерпеноидов с фрагментом 3-метилизоксазола **98-102** с выходами 73-95% (Схема 21).

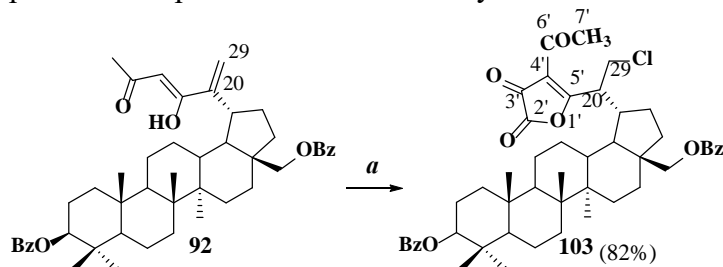


Условия и реагенты:

a: NH₂NH₂*H₂O, EtOH, AcOH, T_{кип.}; *b*: NH₂OH*HCl, AcONa, EtOH, T_{кип.}

Схема 21 – Синтез тритерпеновых 1,2-азолов **93-102**

Известно, что взаимодействие 1,3-дикарбонильных соединений с (COCl)₂ является одним из самых распространенных методов получения фуран-2,3-дионов. Реакция лупанового 1,3-дикетона **92** с (COCl)₂ в присутствии MgCl₂ проходила с образованием 2,3-дигидрофуран-2,3-диона **103** с одновременным присоединением молекулы HCl по связи C²⁰=C²⁹ (Схема 22).



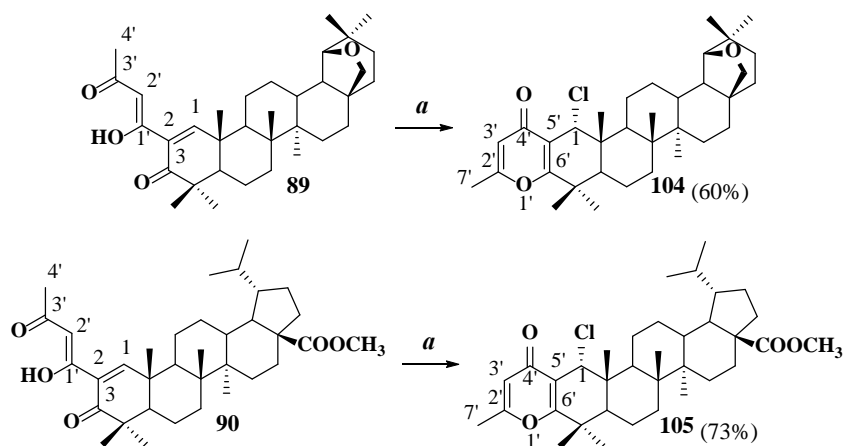
Условия и реагенты:

a: (COCl)₂, MgCl₂, CH₂Cl₂, THF, T_{комн.}

Схема 22 – Синтез лупанового 2,3-дигидрофуран-2,3-диона **103**

В случае 19β,28-эпокси-18αH-олеананового **89** и лупанового **90** 1,3-дикетон, гетероциклизация с (COCl)₂ могла проходить с участием как группы C³=O в 1,3-дикарбонильном фрагменте, так и C³=O группы в А цикле тритерпеноида. Действительно, в реакции 1,3-дикетон **89**, **90** с (COCl)₂ по ТСХ наблюдалось образование в реакционных смесях двух продуктов. После хроматографической очистки реакционных смесей удалось выделить только 1-хлорпроизводные с фрагментом C(2)–C(3)-аннелированного 2-метилпиран-

4-она **104**, **105** (Схема 23). По-видимому, образующийся предположительно 2,3-дигидрофуран-2,3-дион оказался неустойчивым в условиях выделения из реакционной смеси.



Условия и реагенты:

a: $(\text{COCl})_2$, MgCl_2 , CH_2Cl_2 , THF, $T_{\text{комн.}}$

Схема 23 – Синтез 2-метилпиран-4-онов **104**, **105**

Структура синтезированных соединений **104**, **105** подтверждена методами ИК и ЯМР спектроскопии. На примере соединения **104** с помощью методов 2D ЯМР определили структурные особенности А-цикла, конденсированного с пиран-4-оном. Корреляция между протонами H^1 и H_3^{25} в спектре NOESY показала, что продукт представлял собой 1 α -хлорпроизводное **104** (Рисунок 9), что также подтверждено данными РСА (Рисунок 10).

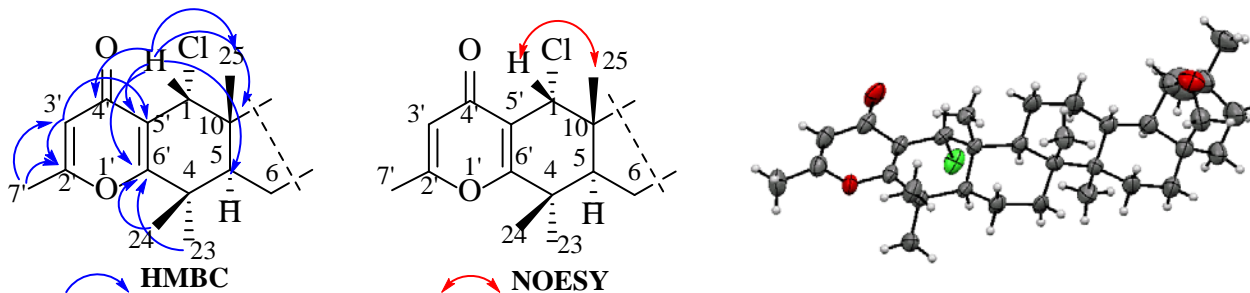
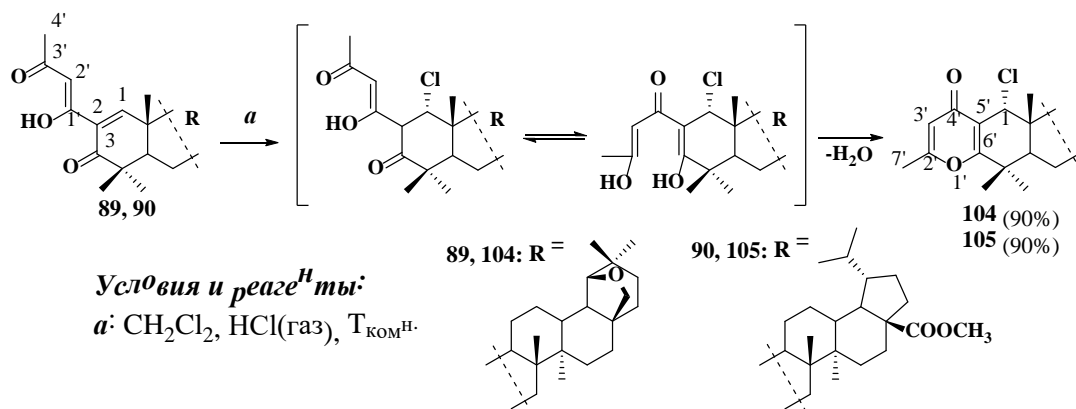


Рисунок 9 – Ключевые HMBC и NOESY корреляции соединения **104**

Рисунок 10 – Общий вид молекулы соединения **104** по данным РСА

Стадия присоединения HCl по связи $\text{C}^1=\text{C}^2$, предположительно, являлась определяющей в процессе образования 2-метилпиран-4-онового цикла и приводила к енолизации карбонила в C^3 положении кольца А тритерпеновой молекулы. Для подтверждения выдвинутого предположения, через растворы 1,3-дикетонов **89** и **90** в CH_2Cl_2 пропускали газообразный HCl , что приводило к целевым 2-метилпиран-4-онам **104**, **105** с выходами 90% (Схема 24).



Условия и реагенты:

a: CH_2Cl_2 , HCl (газ), $T_{\text{комн.}}$

Схема 24 – Синтез и предполагаемая схема образования 2-метилпиран-4-онов **104**, **105**

2.2.3. Синтез тритерпеновых 1,4-дикетонов

Функциональное наполнение 1,10-секофрагмента тритерпеноидов **68-71** позволяет получить на их основе 1,4-дикарбонильные системы, возможные пути образования которых приведены на схеме 25.

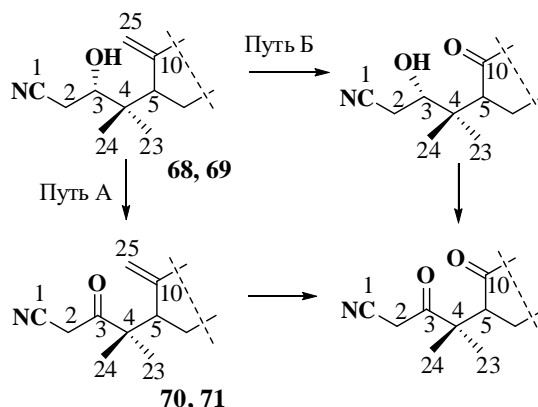


Схема 25 – Возможные пути синтеза 1,4-дикарбонильных систем

Озонолитическим окислением связи C¹⁰-C²⁵ 19 β ,28-эпокси-18 α H-олеананового (**70**) и лупанового (**71**) 3-оксoproизводных получены тритерпеновые 1,4-дикетоны **106** и **107**, с выходом 89 и 59%, соответственно (схема 26).

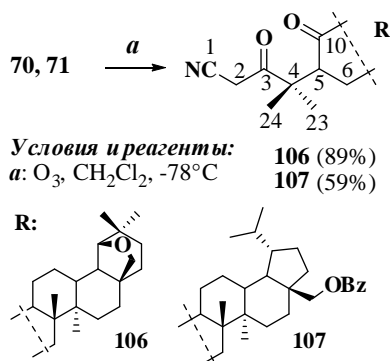


Схема 26 – Синтез 1,4-дикетонов **106**, **107**

Альтернативный путь синтеза 1,4-дикарбонильных производных **106** и **107** из соединений **68** и **69** подразумевал первоначальное озонолитическое окисление связи C¹⁰=C²⁵. Озонолиз соединений **68**, **69** в CH₂Cl₂ проходил стереоселективно с формированием 3(*S*)-изомерных фуранотерпеноидов **85**, **109**. Одновременно в реакции образуются продукты окисления 3-хлорформилокси-10-оксо-производные **108**, **110** (схема 27).

Кипячение в спиртовом растворе KOH соединения **109** привело к гидролитическому отщеплению 28-бензоильной группы и образованию фуранотерпеноида **111**, выход которого составил 85% (Схема 27).

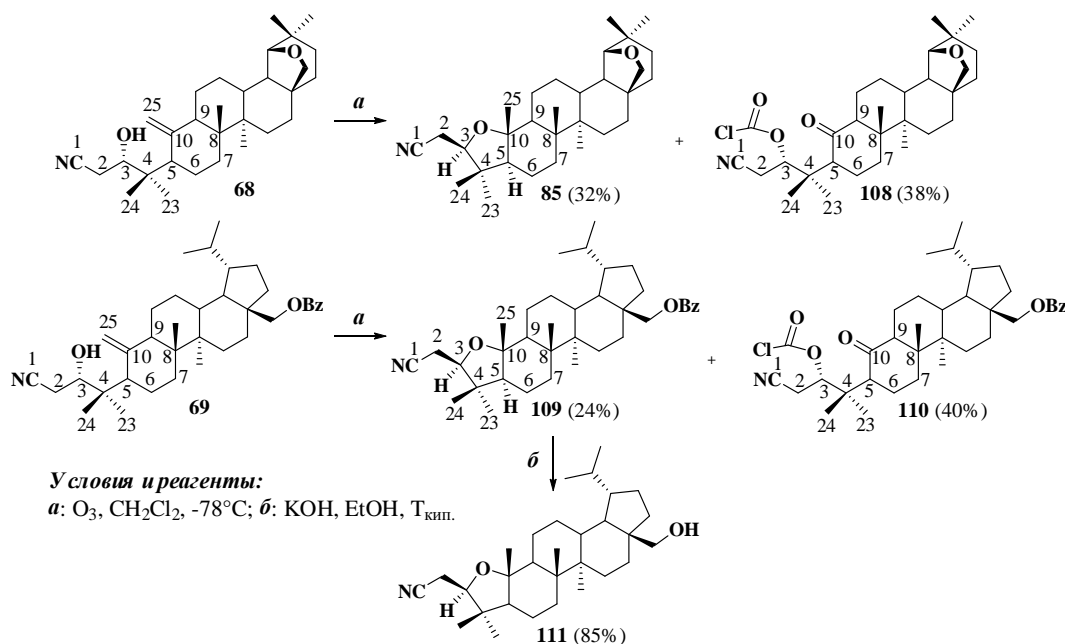


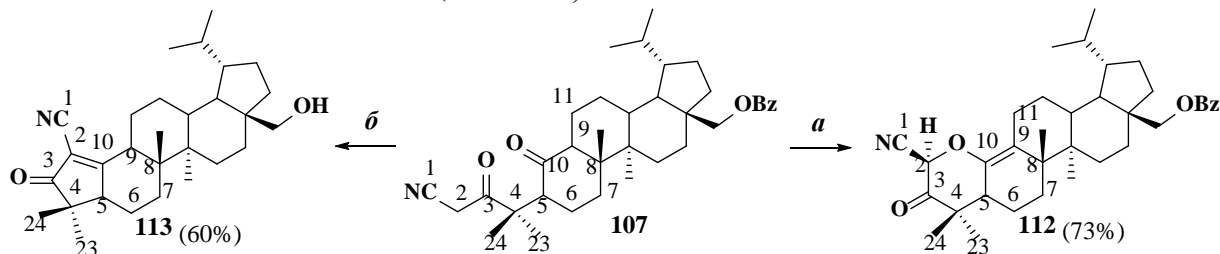
Схема 27 – Синтез А-циклических тетрагидрофуранов **85**, **109**, **111**

2.2.4. Тритерпеновые 1,4-дикетоны в реакциях гетероциклизации

1,4-Дикарбонильные соединения широко используются в реакции Пааля-Кнорра в синтезе гетероциклических структурных компонентов многих природных соединений –

фуранов, пирролов, тиофенов. Планировалось исследовать возможность циклизации 1,4-дикетонного фрагмента 1,10-секотритерпеновых производных в А-циклические фуранотерпеноиды в условиях реакции Паалы-Кнорра.

Кипячение соединения **107** в бензоле в присутствии TsOH привело вместо ожидаемого фуранового цикла к формированию 2-цианопиран-3-она **112**, аннелированного по связи C⁵–C¹⁰ тритерпеновой молекулы (схема 28). В то же время при кипячении соединения **107** в условиях *t*-BuOH/*t*-BuOK наблюдалась внутримолекулярная нитрил-анионная циклизация в А-пентациклический циано-енон **113** (Схема 28).



Условия и реагенты:

a: TsOH, C₆H₆; T_{кип.}; *b*: *t*-BuOH, *t*-BuOK, T_{кип.}

Схема 28 – Синтез соединений **112**, **113**

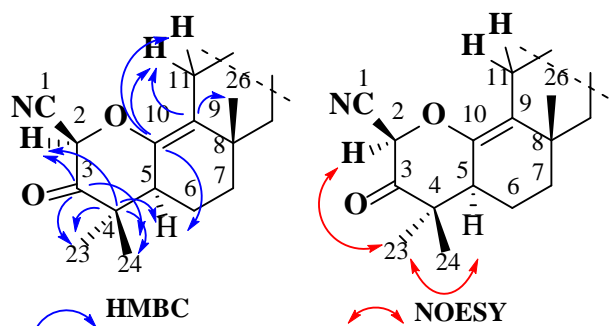


Рисунок 11 – Ключевые корреляции HMBC и NOESY соединения **112**

Структуры синтезированных соединений **112**, **113** подтверждены методами ИК и ЯМР спектроскопии. Структурные особенности А-цикла соединения **112** установлены с помощью данных 2D ЯМР спектроскопии. Корреляция между протонами H² и H₃²³ в спектре NOESY показала, что продукт **112** представляет собой β-цианопроизводное (Рисунок 11). Предполагаемая схема образования цикла 2-цианопиран-3-она соединения **112** представлена на схеме 29.

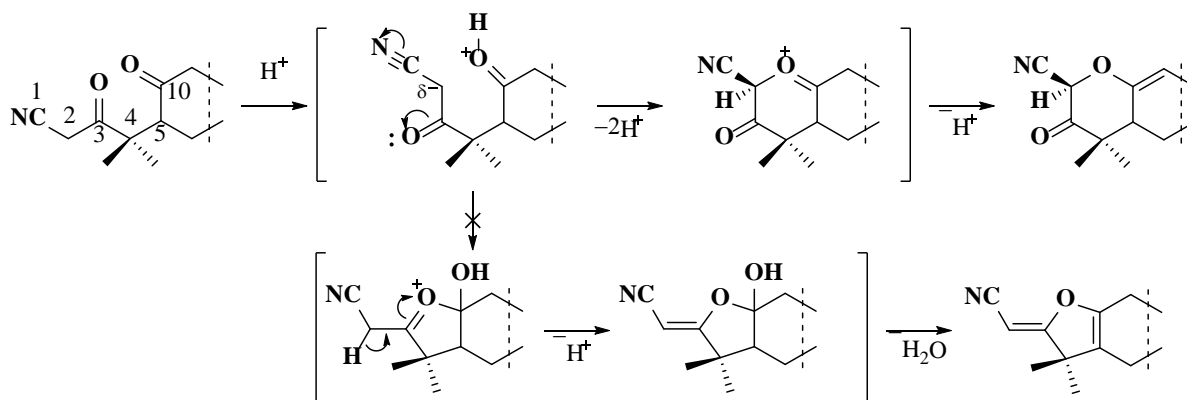


Схема 29 – Предполагаемая схема образования 2-цианопиран-3-она **110**

2.3. Результаты биологических испытаний

Исследован цитотоксический потенциал 54 синтезированных соединений в отношении 13 линий опухолевых клеток различного генеза (Hep-2, HCT116, MS RD, A549, MCF-7, PC3, HBL-100, MDA-MB-231, MDA-MB-453), в том числе устойчивых к действию препарата сравнения, доксорубина, (HBL-100/DOX) и нормальных клеточных линий (MCF10A, HEK 293). Выраженная активность (IC₅₀ < 10 μM) обнаружена у 11 соединений, а именно, у α,β-непредельного альдегида **11**, ацетилгидразона **28**, α,β-непредельных кетонов **42**, **45**, β-гидроксикетонов **36**, **38**, 1,3-дикетонов **89**, **90** и пиразолов **35**, **73**, **94** (Рисунок 12).

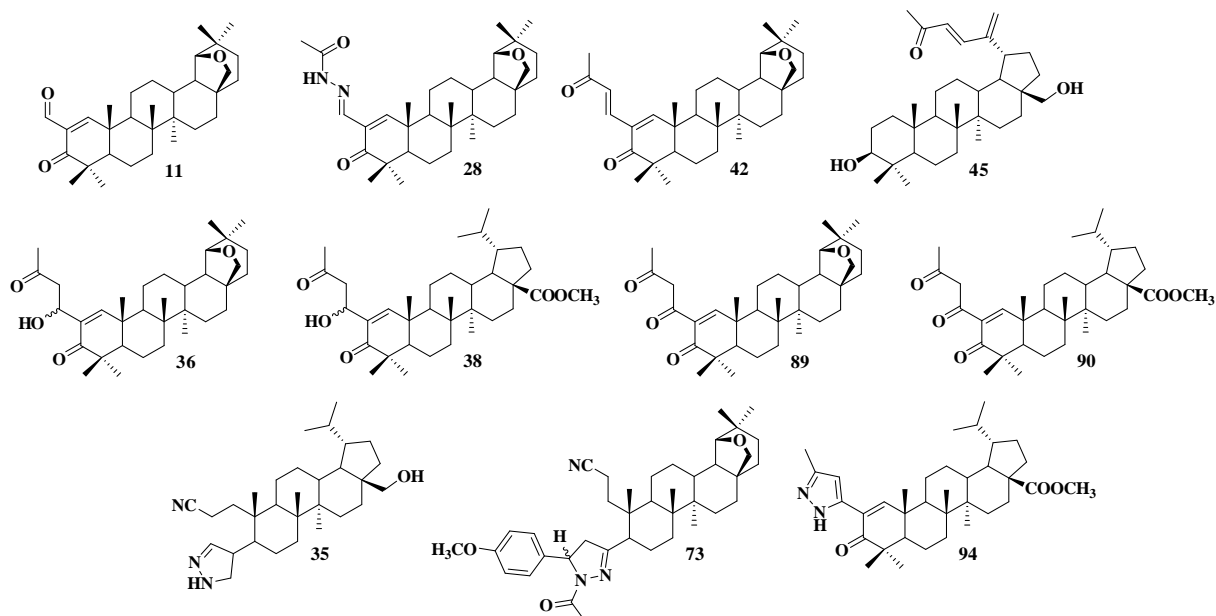


Рисунок 12 – Соединения с выраженной цитотоксической активностью

Следует отметить, что 19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанановые альдегид **11** и ацетилгидразон **28** обладали высокими показателями цитотоксичности в отношении всех протестированных клеточных линий, близким к показателям препарата сравнения доксорубина (IC₅₀ 0.66-2.37 μ M). Соединения **45** и **94** проявили выраженный селективный цитотоксический эффект в отношении клеточной линии MCF-7 (IC₅₀ 7.37 и 8.33 μ M, соответственно). Альдегид **11** показал также высокий уровень цитотоксичности в отношении раковых клеток с множественной лекарственной устойчивостью линии HBL-100/Dox (IC₅₀ 1.24 μ M). Цитотоксическое действие альдегида **11** предположительно связано с индукцией внутренних путей апоптоза в Dox-чувствительных и Dox-резистентных раковых клетках.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны эффективные подходы к введению в цикл А или Е молекулы тритерпеноида реакционноспособных фрагментов β -гидроксикетона или α,β -ненасыщенного кетона, основанные на использовании реакции альдольной конденсации тритерпеновых альдегидов с ацетоном или метилкетонов с ароматическими альдегидами. Подобраны условия получения тритерпеновых 1,3-дикарбонильных соединений в реакции конденсации Кляйзена α,β -ненасыщенных кетонов или окисления β -гидроксикетонов.

2. Разработаны методы гетероциклизации α,β -непредельных альдегидов и кетонов, β -гидроксикетонов и 1,3-дикетонов лупанового, 19 β ,28-эпокси-18 α H-олеананового, 18 α H,19 β H-урсанового ряда с образованием производных, содержащих в А или Е кольце заместитель типа 4,5-дигидро-1H-пиразола, 4,5-дигидроизоксазола, 1H-пиразола, изоксазола. В процессе гетероциклизации α,β -ненасыщенных метилкетонов или β -гидроксикетонов образуются диастереомерные 5(S,R)-1H-пиразолины, в то время как реакция 18 α H,19 β H-урсанового α,β -ненасыщенного метилкетона протекает стереоселективно с образованием 5(S)-изомерного 4,5-дигидро-1H-пиразола.

3. Установлено, что под действием оксалилхлорида 1,3-дикетонный фрагмент в кольце Е лупанового тритерпеноида циклизуется в 4-ацетил-2,3-дигидрофуран-2,3-дион, тогда как гетероциклизация с участием 1,3-дикетонного заместителя в А цикле тритерпеноидов приводит к образованию 2-метилпиран-4-она, конденсированного по связи C²-C³. При этом стадия енолизации карбонила в β -положении к 1,3-дикетонному заместителю является определяющей в процессе региоселективной циклизации с образованием 2-метилпиран-4-она.

4. Показано, что в условиях кислотного катализа внутримолекулярная циклизация 1,4-бифункциональных О-содержащих 1,10-секотритерпеноидов приводит к образованию смеси изомерных А-циклических фуранотритерпеноидов. В то же время реакция озонолитического окисления в случае 3-гидрокси-10(25)-ен-1,10-секотритерпеноидов протекает стереоселективно с формированием 3(S)-изомерных фуранотритерпеноидов. Установлено, что внутримолекулярная циклизация фрагмента 1,10-секотритерпенового 1,4-дикетона в условиях кислотного или

основного катализа приводит к формированию 2-цианопиран-3-она, конденсированного с циклом В тритерпеноида, или А-пентациклического 2-циано-2(10)-ен-3-она.

5. Выявлена выраженная цитотоксическая активность ($IC_{50} < 10$ мкМ) в отношении культур опухолевых клеток различного происхождения 11 синтезированных соединений. При этом отобран эффективный в отношении раковых клеток с множественной лекарственной устойчивостью $19\beta,28$ -эпокси- 18α H-олеанановый альдегид **11**, механизм действия которого связан с индукцией внутренних путей апоптоза в Дох-чувствительных и Дох-резистентных раковых клетках.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Разработанные новые подходы к введению гетероциклов с использованием в качестве базовой платформы оксопроизводных пентациклических тритерпеноидов, полученных из доступного природного луп-20(29)-ен- $3\beta,28$ -диола (бетулина), носят общий характер и могут быть использованы в химии тритерпеноидов для расширения спектра исходных соединений, используемых в синтезе новых гетероциклических систем. Соединения, проявившие высокую цитотоксическую активность могут быть использованы в дальнейшей разработке на их основе новых противоопухолевых агентов.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ:

1. Назаров М. А. Синтез тритерпеновых ацетилгидразонов на основе аллобетулина / Назаров М. А., Л. А. Жикина, И. А. Толмачева, В. В. Гришко // Башкирский химический журнал. – 2017. – Т. 24. – № 4. – С. 28–32. (0.402 п.л./ 0.2 п.л.).

2. Nazarov M. A. The synthesis of α,β -unsaturated 18α H, 19β H-ursane methyl ketones / Nazarov M. A., I. A. Tolmacheva, V. V. Grishko // Arkivoc. – 2019. – V. 6. – P. 267–276. (0.594 п.л./ 0.251 п.л.) (Scopus, Web of Science).

3. Nazarov M. A. Synthesis and heterocyclization of triterpenic 1,3-diketones / Nazarov M. A., I. A. Tolmacheva, V. V. Grishko // Arkivoc. – 2020. – V. 8. – P. 70–80. (0.704 п.л./ 0.34 п.л.) (Scopus, Web of Science).

4. Назаров М. А. Альдольная реакция 28-гидрокси-3-оксо-2-формиллуп-1(2),20(29)-диен-30-оля с ацетоном / Назаров М. А., Л. А. Жикина, М. В. Дмитриев, И. А. Толмачева, В. В. Гришко // Башкирский химический журнал. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 16–21. (0.499 п.л./ 0.236 п.л.).

5. Nazarov, M. A. Synthesis of 1,2-azole derivatives on the basis of α,β -unsaturated triterpene aldehydes / Nazarov M. A., I. A. Tolmacheva, D. V. Eroshenko, O. A. Mayorova, M. V. Dmitriev, V. V. Grishko // Chem. Heterocycl. Compd. – 2020. – V. 56. – No. 10. – P. 1321–1328. (0.871 п.л./ 0.304 п.л.) (Scopus, Web of Science).

6. Nazarov M. A. The Aldol Condensation of Lupane 30-Aldehydes with Acetone / Nazarov M. A., I. A. Tolmacheva, V. V. Grishko // AIP Conf Proc– 2020. – V. 2280. – No. 1. – P. 050035. (0.278 п.л./ 0.129 п.л.) (Scopus, Web of Science).

7. Назаров М. А. Синтез конъюгатов бетулина и его производных с 1,2,3-триазолами / Назаров М. А., А. А. Половникова, И. А. Толмачева // Все материалы. Энциклопедический справочник – 2022. – № 14. – С. 2–8. (0.385 п.л./ 0.183 п.л.)

8. Nazarov, M. A. Synthesis and cytotoxic activity of triterpenoids with N,O-heterocyclic fragments based on 2-formyl-1(2)-ene derivative of methyl dihydrobetulonate / Nazarov, M. A., Tolmacheva, I. A., Gagarskih, O. N., Grishko V. V. // Chem. Pap. – 2023. – V. 77. – No. 4. – P. 2219–2227 (0.861 п.л./ 0.41 п.л.) (Scopus, Web of Science).

Другие публикации:

9. Назаров М. А. Синтез, реакции конденсации и оценка цитотоксической активности тритерпеновых альдегидов / Назаров М. А., Ерошенко Д. В., Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник тезисов II Международной научной конференции «Высокие технологии, определяющие качество жизни. материалы». – 2018. – С. 241. (0.01 п.л./ 0.005 п.л.).

10. Назаров М. А. Синтез и реакция альдольно-кетоновой конденсации тритерпеновых альдегидов / Назаров М. А., Жикина Л. А., Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник тезисов V

Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе». – 2017. – С. 66. (0.008 п.л./ 0.003 п.л.).

11. **Назаров М. А.** Реакция альдольно-кетоновой конденсации тритерпеновых альдегидов / **Назаров М. А.**, Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник тезисов III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – 2018. – С. 70. (0.012 п.л./ 0.007 п.л.).

12. **Назаров М. А.** Синтез и реакция альдольно-кетоновой конденсации тритерпеновых альдегидов / **Назаров М. А.**, Жикина Л. А., Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник тезисов V молодежной школы-конференции «Современные аспекты химии». – 2018. – С. 203. (0.008 п.л./ 0.004 п.л.).

13. **Назаров М. А.** Синтетические подходы к построению гетероциклических систем на основе тритерпеновых α,β -непредельных альдегидов / **Назаров М. А.**, Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник тезисов VI Всероссийской конференции с международным участием «Техническая химия от теории к практике». – 2019. – С. 158. (0.01 п.л./ 0.006 п.л.).

14. **Назаров М. А.** Подходы к синтезу пиразолинов на основе тритерпеновых α,β -непредельных альдегидов / **Назаров М. А.**, Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник тезисов XI Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ» – 2019. – С. 160. (0.11 п.л./ 0.043 п.л.).

15. **Назаров М. А.** Синтез тритерпеновых 1,3-дикетона и их взаимодействие с оксалилхлоридом / **Назаров М. А.**, Толмачева И. А. // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием «Органическая химия для агропрома и медицины» – 2020. – С. 86. (0.012 п.л./ 0.006 п.л.).

16. **Назаров М. А.** Синтез на основе бетулина тритерпеноидов с фрагментом 1,3-дикетона / **Назаров М. А.**, Семенищева А. В., Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник научных статей по материалам V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия: достижения и перспективы» – 2020. – С. 384. (0.008 п.л./ 0.006 п.л.).

17. **Назаров М. А.** Синтез фуранотерпеноидов на основе бетулина / **М. А. Назаров**, И. А. Толмачева // Сборник тезисов IV Международной конференции «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM 2020). Дополнительный том. – 2020. – С. DR-31. (0.04 п.л./ 0.016 п.л.).

18. **Назаров М. А.** Синтез фуранотерпеноидов на основе аллобетулина / **Назаров М. А.**, Печенкина А. А., Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник научных статей по материалам V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «ХИМИЯ: достижения и перспективы». – 2020. – С. 387. (0.051 п.л./ 0.013 п.л.).

19. **Назаров М. А.** Синтез лупановых производных 1,2-азолов на основе бетулина / **Назаров М. А.**, Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник научных статей по материалам VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «ХИМИЯ: достижения и перспективы». – 2021. – С. 617. (0.011 п.л./ 0.006 п.л.).

20. **Назаров М. А.** Синтез и оценка цитотоксичности 3,4-секотритерпеноидов и продуктов их циклизации / **Назаров М. А.**, Белоглазова Ю. А., Гагарских О. Н., Толмачева И. А., Гришко В. В. // Сборник тезисов 5-ой Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021». – 2022. – С. 18. (0.002 п.л./ 0.001 п.л.).