

На правах рукописи

РЫБИНА АННА ВЛАДИМИРОВНА

**ТРАНСФОРМАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА
И НЕКОТОРЫХ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ОЛЕАНАНОВОГО
РЯДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ ПРИНСА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа 2008

Работа выполнена на кафедре биоорганической химии ГОУ ВПО «Башкирский государственный университет».

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор Талипов Р.Ф.
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, профессор Балтина Л.А.
	кандидат химических наук, доцент Вершинин С.С.
Ведущая организация:	Институт нефтехимии и катализа РАН, г. Уфа

Защита диссертации состоится «28» ноября 2008 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г.Уфа, проспект Октября, 71. Телефакс: (347)235-60-66.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат разослан «28» октября 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, проф.

Ф. А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Неослабевающий на протяжении нескольких десятилетий интерес химиков к природным соединениям обусловлен их доступностью и высокой биологической активностью. Более того, синтетические производные природных соединений зачастую проявляют активность гораздо более высокую, чем их предшественники. К числу таких соединений относятся лупановые и олеанановые тритерпеноиды, трансформации которых по атомам С3 и С28 с использованием известных химических реакций значительно расширили границы их возможного применения в медицине. Однако такому удобному методу введения кислородсодержащих фрагментов по двойной связи, как реакция Принса, внимание не уделялось. Поэтому изучение трансформаций производных бетулина и некоторых тритерпеноидов олеананового ряда с использованием реакции Принса представляется актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских совместных работ Башкирского государственного университета, Института органической химии Уфимского научного центра и Уфимского государственного нефтяного технического университета по теме «Научно-организационное, методическое и техническое обеспечение организации при финансовой поддержке научно-образовательных центров в области химии и осуществление на основе комплексного использования материально-технических и кадровых возможностей совместных исследований и разработок» в рамках федеральной целевой научно-технической программы «Исследование и разработки по приоритетным направлениям развития науки и техники на 2002-2006 годы» (госконтракт № 02.438.11.7003).

Цель работы. Синтетические трансформации производных бетулина и некоторых тритерпеноидов олеананового ряда с использованием реакции Принса.

Научная новизна и практическая значимость.

Впервые проведена модификация производных бетулина и некоторых тритерпеноидов олеананового ряда с использованием реакции Принса. Предложен способ введения гидроксиметильного и дигидропиранового фрагментов в молекулы тритерпеноидов лупанового ряда. Выявлены особенности протекания реакции Принса с участием тритерпеноидов лупанового ряда, приводящей к образованию производных олеанана с *транс*-сочленением цикла Е с тетрагидрофурановым циклом F. Установлено, что вовлечение в реакцию Принса 2,3-дегидроаллобетулина приводит к образованию β-ненасыщенного спирта и 1,3-диола. Осуществлено компьютерное

прогнозирование биологической активности для синтезированных соединений. Показано, что полученные продукты могут быть эффективными ингибиторами фосфатазы, кардиосудистыми аналептиками и агонистами апоптоза, а также со значительной вероятностью прогнозируется гепатопротекторное, антисеборейное, дерматологическое и противовоспалительное действие.

Апробация работы. Результаты исследований доложены на следующих конференциях: XVII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты, и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2004 г); Всероссийский научный семинар и Молодежная научная школа «Химия и медицина» (Уфа, 2005 и 2007 гг); IV Международная конференция «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005 г); XVI Российская молодежная научная конференция, посвященной 85-летию со дня рождения профессора В.П.Кочергина «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2006 г); IV Всероссийская научная Интернет – конференция «Интеграция науки и высшего образования в области Био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2006 г); IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006 г); Международная конференция по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006 г); Международная научная конференция «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006 г).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в журналах, тезисы 16 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах и состоит из введения, трех глав – обзора литературы на тему «Реакции электрофильного присоединения с участием полициклических алкенов», обсуждения результатов и экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 110 наименований. Диссертация содержит 5 таблиц и 1 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Синтетические трансформации доступных и легко выделяемых в чистом виде природных соединений с целью поиска биологически активных веществ стали основой самостоятельного научного направления биоорганической и синтетической органической химии. Перспективными в этом плане являются тритерпеноиды одним из представителей, которых является бетулин – пентациклический

тритерпеновый спирт ряда лупана, являющийся основным компонентом внешней коры белоствольных берез вида *Betula Pendula*.

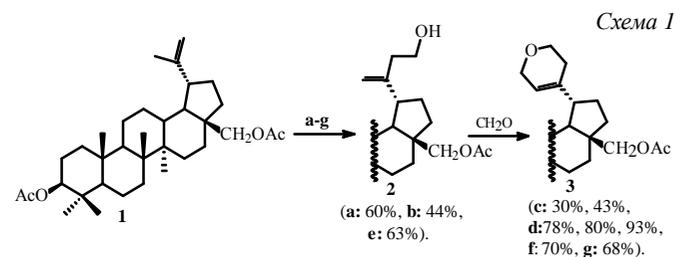
Важное место в химии тритерпеноидов занимают превращения, протекающие с участием двойной связи. Присутствие в молекуле лупановых тритерпеноидов изопроненильной группы и возможность введения в боковую цепь этих соединений кислородсодержащих фрагментов, таких как 1,3-диоксанов, гидрированных пиранов и фуранов, 1,3-диолюв, ненасыщенных спиртов и их производных, открывает широкие перспективы для формирования новых подходов к конструированию сложных молекул на основе доступных тритерпеноидов лупанового ряда. Одним из наиболее удобных методов введения кислородсодержащих фрагментов в структуру тритерпеноидов является реакция Принса.

В качестве субстратов реакции Принса были выбраны эфиры бетулина, метиловый эфир бетулоновой кислоты и некоторые олефины, синтез которых был разработан нами или описан в литературе.

1. Модификация эфиров бетулина по реакции Принса

В реакцию Принса целесообразно вовлекать эфиры бетулина, а не сам бетулин, так как в исследованных условиях происходит изомеризация бетулина в аллобетулин.

Взаимодействие 3 β ,28-ди-О-ацетил-20(29)-лупена (1) с формальдегидом в различных условиях приводит к образованию двух основных продуктов реакции – 3 β ,28-ди-О-ацетил-30-гидроксиметил-20(29)-лупена (2) и 3 β ,28-ди-О-ацетокси-19-(5',6'-дигидро-2'H-пиран-4'-ил)-20,29,30-тринорлупана (3).



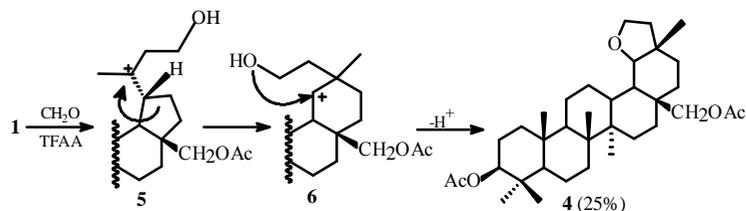
a: CH₂O, H₂O, H₂SO₄, C₂H₄Cl₂; b: CH₂O, CH₃COOH; c: CH₂O, кислоты Льюиса (AlCl₃, SnCl₄), CH₃COOH; d: CH₂O, кислоты Льюиса (AlCl₃, SnCl₄, ZnCl₂), CHCl₃; e: CH₂O, TFAA, C₂H₄Cl₂; f: CH₂O, H₂O, HCl, C₂H₄Cl₂; g: CH₂O, H₂O, LiClO₄, C₂H₄Cl₂

Продукты реакции идентифицированы ЯМР-, ИК-спектроскопией, данными масс-спектрометрии и элементного анализа. Образование

γ -ненасыщенного спирта **2** в условиях **a, b** вполне объяснимо, тогда как образование его в трифторуксусной кислоте (TFAA) представляется необычным, поскольку в этом случае должен был образовываться β -ненасыщенный спирт. Такой результат реакции мы склонны объяснять влиянием объемистого тритерпенового фрагмента на тип стабилизации карбокатиона.

Помимо γ -ненасыщенного спирта **2** в TFAA образуется продукт карбокатионной перегруппировки – 5а-[(ацетилокси)метил]-3а,7а,7б,10,10,13а-гексаметилдокозагидропицено[1,2-б]фуран-11(2Н)-ил ацетат (**4**) с выходом 25%.

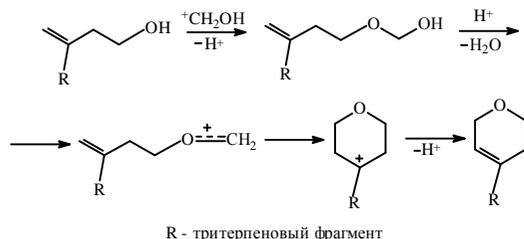
Схема 2



Первоначально оксиметильный карбокатион атакует двойную связь, приводя к образованию карбокатиона **5**, который претерпевает скелетную перегруппировку, характерную для тритерпенов, с образованием карбокатиона **6**. Дальнейшая его стабилизация завершается атакой свободной электронной парой гидроксильной группы с образованием фуранового цикла.

Дигидропиран **3** образуется в условиях **c, d, f, g** в результате конденсации ненасыщенного спирта **2** с одной молекулой формальдегида по схеме 3.

Схема 3



Это подтверждается зависимостью образования продуктов **2** и **3** от времени протекания реакции. Так, при обработке диацетата бетулина **1** формальдегидом в уксусной кислоте в присутствии AlCl_3 в течение 8 ч при комнатной температуре образуется γ -ненасыщенный

спирт **2** и дигидропиран **3** с преобладанием последнего. Еще через час γ -ненасыщенный спирт **2** полностью превращается в соединение **3** с выходом 30%.

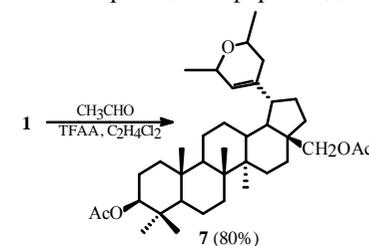
Использование в качестве катализатора SnCl_4 сокращает продолжительность реакции до 2 часов и увеличивает выход продукта **3** до 43%. Интересно отметить, что реакция не катализируется ZnCl_2 .

При замене уксусной кислоты на хлороформ в присутствии кислот Льюиса (SnCl_4 , AlCl_3 , ZnCl_2) при комнатной температуре образуется только один продукт – дигидропиран **3** с выходами 80, 78 и 77% соответственно.

Дигидропиран **3** образуется, также в водной среде в присутствии соляной кислоты и при использовании концентрированного раствора перхлората лития. Следует отметить, что образование дигидропирана **3** в перхлорате лития является необычным: в этом случае должны образовываться гидрированные фураны или 1,3-диоксаны.

В реакцию Принса удается вовлечь не только формальдегид, но и его гомолог – ацетальдегид. Мы осуществили взаимодействие диацетата бетулина **1** с ацетальдегидом в TFAA. В качестве основного продукта реакции образуется 3 β ,28-ди-О-ацетокси-19-(2,6-диметил-5',6'-дигидро-2'Н-пиран-4'-ил)-20,29,30-тринорлупан (**7**) с выходом 80%. Следует отметить, что реакция с ацетальдегидом протекает в течение 2 дней в отличие от реакции с формальдегидом (1 ч).

Схема 4

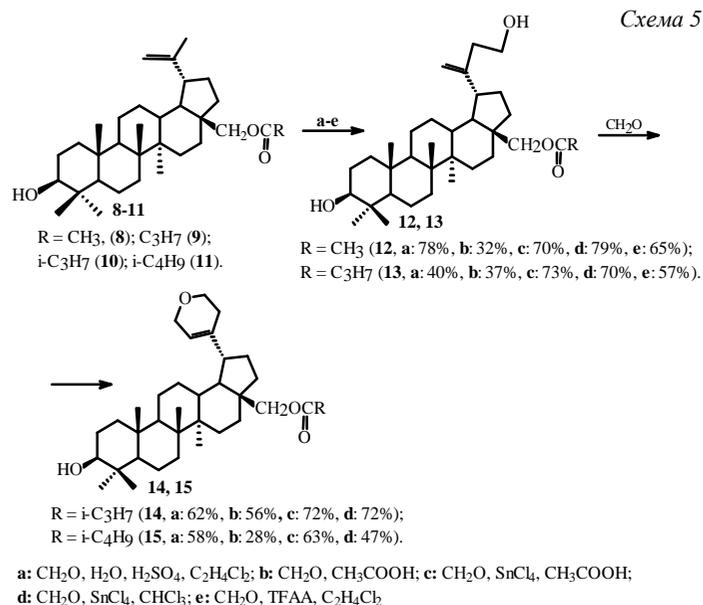


В реакцию Принса нами вовлекались также гидроксипроизводные бетулина в виде 28-моноэфиров. В качестве последних были выбраны 3 β -гидрокси-28-ацетил-(**8**), 3 β -гидрокси-28-бутирил-(**9**), 3 β -гидрокси-28-изобутирил-(**10**) и 3 β -гидрокси-28-изовалерил-20(29)-лупен (**11**).

Эфиры **9, 10** и **11** синтезированы с выходами до 70% конденсацией бетулина с хлорангидридами масляной, изомаляной и изовалериановой кислот в мольном соотношении 1:3 в смеси пиридина и триэтиламина при 70 °С.

Об образовании 28-монозамещенных эфиров свидетельствуют слабопольные сдвиги сигналов C28 на 2-3 м.д. в отличие от исходного бетулина. В то же время атом C3 резонирует при 78.9 м.д., так же как и

в исходном соединении. Появление сигналов C=O сложноэфирных связей (173-177 м.д.) в спектрах ЯМР ^{13}C однозначно подтверждает структуру этих соединений.



Моноэфиры бетулина **8-11** вовлекались в реакцию с формальдегидом в различных условиях проведения реакции Принса. Основными продуктами реакции, как и в случае диацетата бетулина **1**, оказались γ -ненасыщенные спирты **12, 13** и образующиеся при их дальнейшем превращении дигидропиранильные производные **14, 15**.

Интересно отметить, что при использовании эфиров с алкильными радикалами линейного строения реакция завершается на стадии образования γ -ненасыщенных спиртов, в то время как при использовании радикалов *изо*-строения реакция идет глубже с образованием дигидропиранильных производных.

Так, при проведении реакции Принса с 28-моноацетатом **8** и 28-монобутиратом бетулина **9** были получены 3β -гидрокси-28-ацетил-30-гидроксиметил-20(29)-лупен (**12**) и 3β -гидрокси-28-бутирил-30-гидроксиметил-20(29)-лупен (**13**). Их образование происходило в водной среде в присутствии каталитических количеств серной кислоты, в уксусной кислоте, в хлороформе в присутствии SnCl_4 , а также в трифторуксусной кислоте.

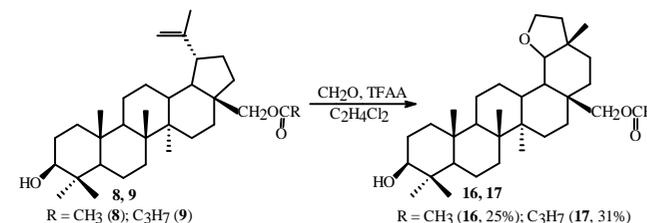
Вовлечением в реакцию с формальдегидом 28-изобутирата **10** и 28-изовалериата бетулина **11** получены 3β -гидрокси-28-изобутирил-

19-(5',6'-дигидро-2'Н-пиран-4'-ил)-20,29,30-тринорлупан (**14**) и 3β -гидрокси-28-изовалерил-19-(5',6'-дигидро-2'Н-пиран-4'-ил)-20,29,30-тринорлупан (**15**).

Образование 5,6-дигидро-2Н-пиранильных производных **14** и **15** происходило в водной среде в присутствии каталитических количеств серной кислоты, в уксусной кислоте, а также в хлороформе в присутствии SnCl_4 .

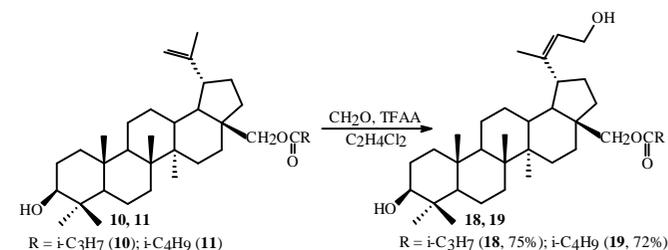
Одним из направлений превращений моноэфиров бетулина является рассмотренная нами ранее карбокатионная перегруппировка с формированием тетрагидрофуранового фрагмента. Обращает на себя внимание то, что она характерна для моноэфиров с метильным и пропильным радикалами **8-9** и протекает только в среде TFAA.

Схема 6

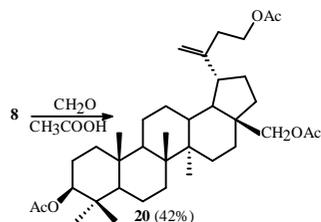


В аналогичных условиях моноэфиры с разветвленными радикалами **10, 11** реагируют с образованием β -ненасыщенных спиртов: 3β -гидрокси-28-изобутирил-30-(гидроксиметил)-20(30)-лупен (**18**) и 3β -гидрокси-28-изовалерил-30-(гидроксиметил)-20(30)-лупен (**19**), что характерно для взаимодействия алкенов с формальдегидом в среде TFAA.

Схема 7

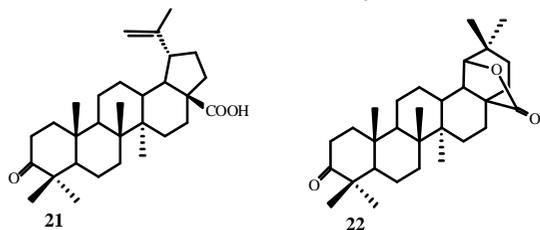


В заключении отметим, что моноацетат бетулина **8** реагирует с формальдегидом в среде уксусной кислоты с образованием, наряду с описанным выше γ -ненасыщенным спиртом **12**, 3β ,28-диацетил-30-ацетоксиметил-20(29)-лупена (**20**) с выходом 42%.



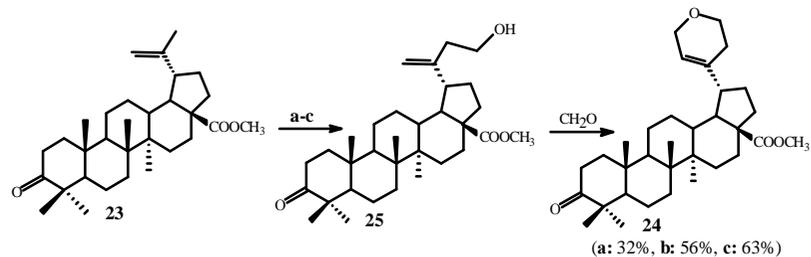
2. Модификация производных бетулоновой кислоты по реакции Принса

Бетулоновая кислота (**21**) не вступает в реакцию с формальдегидом в использованных нами условиях реакции Принса и лишь изомеризуется в TFAA в 28-оксо-аллобетулон (**22**).



В реакцию Принса удается вовлечь метиловый эфир бетулоновой кислоты (**23**). Он реагирует с формальдегидом с образованием ненасыщенных спиртов и их производных. Так, в уксусной кислоте или хлороформе удается получить метиловый эфир 19-(5',6'-дигидро-2'H-пиран-4'-ил) бетулоновой кислоты (**24**) с выходами до 63%.

Схема 9



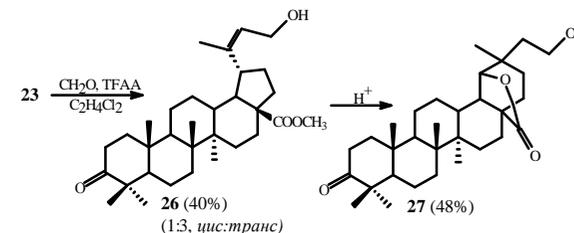
a: CH_2O , CH_3COOH ; b: CH_2O , SnCl_4 , CH_3COOH ; c: CH_2O , SnCl_4 , CHCl_3

Очевидно, что дигидропиранильное производное **24** является продуктом реакции с формальдегидом γ -ненасыщенного спирта **25**,

однако последний не был обнаружен в реакционной смеси. В то же время, при проведении реакции в хлороформе наряду с соединением **24** идентифицирован продукт изомеризации **22**.

В трифторуксусной кислоте эфир **23** реагирует с формальдегидом с образованием ожидаемого β -ненасыщенного спирта **26** с выходом 40%.

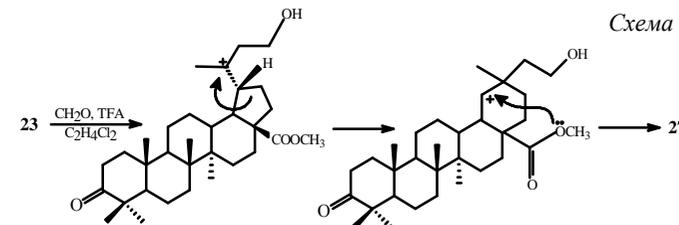
Схема 10



По данным ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C установлено, что β -ненасыщенный спирт **26** представляет собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:3. В спектре ЯМР ^1H соединения **26** наблюдается триплетный сигнал протона при двойной связи для *транс*-изомера – в области 5.45 м.д. ($J = 6.6$ Гц), а для *цис*-изомера – в области 5.3 м.д. ($J = 6.6$ Гц). В связи с наличием смеси *цис*- и *транс*-изомеров сигналы протонов гидроксиметильного фрагмента наблюдаются в виде мультиплета в области 4.10 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углеродов двойной связи C20 и C30 *транс*-изомера обнаруживаются в области 123.3 и 143.9 м.д. Сигнал НОCH_2 -группы проявляется в области 59.5 м.д. Сигналы атомов углерода двойной связи *цис*-изомера наблюдаются в области 124.00 и 143.4 м.д., а сигнал НОCH_2 -группы – в области 58.4 м.д.

К сожалению, не обнаружен возможный продукт дальнейшего взаимодействия спирта **26** с формальдегидом – тетрагидрофурановое производное. Вместо этого спирт **26** изомеризуется с образованием 19 β -эпокси-28-оксо-30-гидроксиметил-18 α -олеанан-3 β -она (**27**) с выходом 48% по схеме 11.

Схема 11



Большой интерес представляют лупановые альдегиды, на основе которых получены производные с анти-ВИЧ и антимеланомной

активностью. Одним из таких альдегидов является бетулоновый альдегид **28**.

Вовлечение бетулонового альдегида **28** в реакцию Принса привело к образованию 3-оксо-19-(5',6'-дигидро-2'H-пиран-4'-ил)-20,29,30-тринор-28-лупанала (**29**).

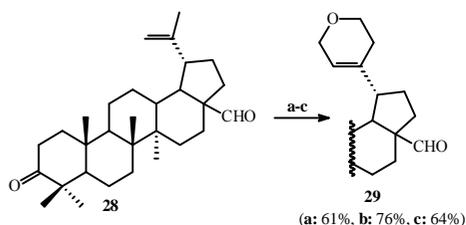


Схема 12

a: CH₂O, H₂O, H₂SO₄, C₂H₄Cl₂; b: CH₂O, SnCl₄, CHCl₃; c: CH₂O, SnCl₄, CH₃COOH

В продолжение работ по исследованию трансформаций тритерпеноидов лупановой группы мы провели окисление 28-моноацетата бетулина **8** оксидом хрома (VI) в ацетоне с образованием 3-оксо-28-ацетил-луп-20(29)-ена (**30**).

Вовлечение соединения **30** в реакцию с формальдегидом привело к образованию 3-оксо-28-О-ацетил-30-(гидроксиметил)-луп-20(30)-ена (**31**) и 3-оксо-28-О-ацетил-20-гидрокси-30-(гидроксиметил)-лупана (**32**).

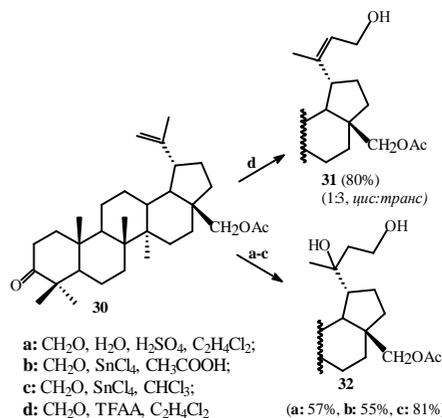


Схема 13

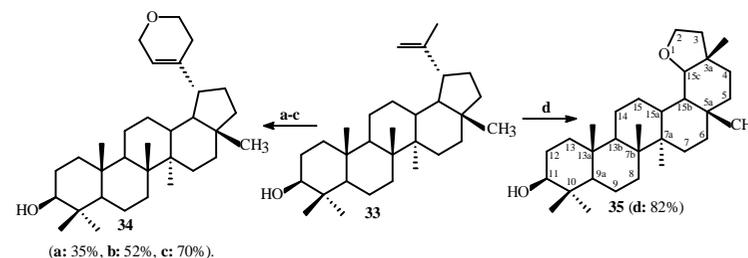
a: CH₂O, H₂O, H₂SO₄, C₂H₄Cl₂;
b: CH₂O, SnCl₄, CH₃COOH;
c: CH₂O, SnCl₄, CHCl₃;
d: CH₂O, TFAA, C₂H₄Cl₂

β-Ненасыщенный спирт **31** образовывался в TFAA с выходом 80%. По данным ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C установлено, что β-ненасыщенный спирт **31** представляет собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров в соотношении 1:3. В спектре ЯМР ¹H соединения **31**

характерным является сигнал протона при C30, проявляющийся для *транс*-изомера в виде триплета в области 5.4 м.д. ($J = 6.5$ Гц), а для *цис*-изомера в области 5.3 м.д. ($J = 6.5$ Гц). В связи с наличием смеси *цис*- и *транс*-изомеров сигналы протонов гидроксиметильного фрагмента наблюдаются в виде мультиплета в области 4.05 м.д. В спектре ЯМР ¹³C сигналы атома углерода C1' проявляются в области 59.37 м.д. В спектре ЯМР ¹³C сигналы атомов углерода при двойной связи C30 и C20 обнаруживаются в области 123.3 и 143.4 м.д. Сигналы атомов углерода двойной связи *цис*-изомера наблюдаются в области 123.7 и 143 м.д., а сигнал НОСН₂-группы – в области 58.71 м.д.

В реакцию Принса вовлекался также лупеол (**33**), не содержащий функциональной группы при C28. Получены два продукта – 3β-гидроксо-19-(5',6'-дигидро-2'H-пиран-4'-ил)-20,29,30-тринорлупан (**34**) и 3α,5α,7α,7β,10,10,13α-гептаметилтетракозагидропицено [1,2-*b*]фуран-11-ол (**35**).

Схема 14



(a: 35%, b: 52%, c: 70%).

a: CH₂O, H₂O, H₂SO₄, C₂H₄Cl₂; b: CH₂O, SnCl₄, CH₃COOH; c: CH₂O, SnCl₄, CHCl₃; d: CH₂O, TFAA, C₂H₄Cl₂

Дигидропиран **34**, являющийся основным продуктом реакции Принса, образовывался в водно-органической среде в присутствии каталитических количеств серной кислоты, в хлороформе и в уксусной кислоте.

Продукт карбокатионной перегруппировки **35** образовывался при вовлечении лупеола (**33**) в реакцию с формальдегидом в TFAA.

В спектре ЯМР ¹H и ¹³C соединения **35** сигналы протонов и углеродных атомов колец A-D близки по значениям к таковым в исходном соединении **33**. Положение и характер сигналов кольца E претерпевает более существенные изменения. В соответствии с картой

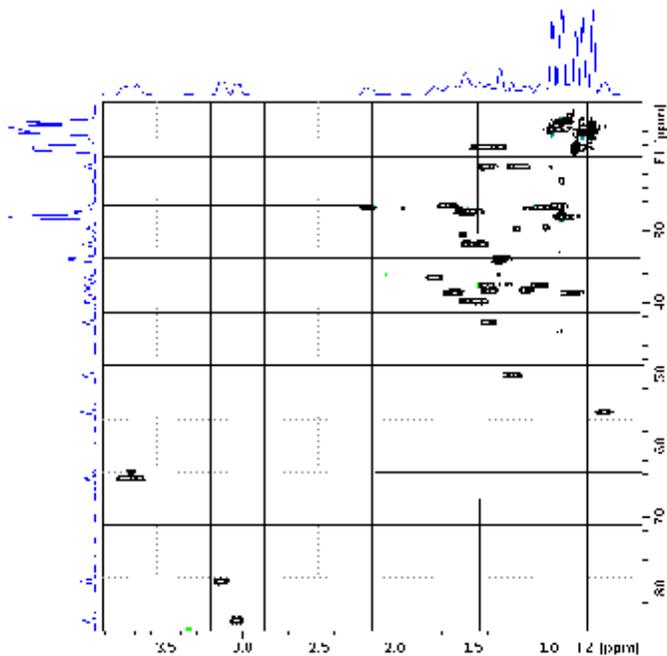
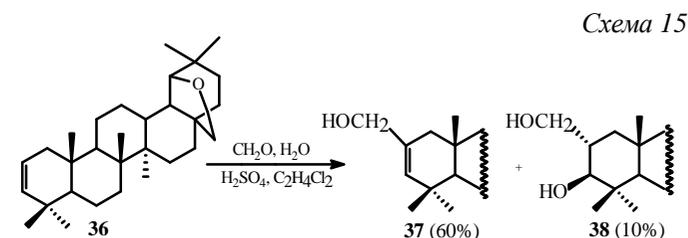


Рис. Спектр ЯМР HSQC 3a,5a,7a, 7b,10,10,13a-гептаметилтетракозагидропицено[1, 2-b]фуран-11-ола (35)

взаимодействия двумерного СН-корреляционного спектра (рис.) сигнал протона H15c (δ 3.03 м.д.), наблюдающийся в виде дублета в ЯМР ^1H спектре, соответствует атому C15c с химическим сдвигом δ 84.50 м.д. Величина вицинальной константы спин-спинового взаимодействия протона при C15c $^3J = 11.2$ Гц указывает на его *trans*-ориентацию с протоном при C15b. В протонной части спектра имеются сигналы в области 1.06 и 1.48 м.д., соответствующие протонам при C3 с химическим сдвигом δ 37.77 м.д. в углеродной части спектра. Мультиплеты в области 3.70 и 3.77 м.д. протонного спектра принадлежат протонам при C2, проявляющим себя в ЯМР ^{13}C спектре в области 64.79 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C синглетный сигнал атома углерода C3a наблюдается в области 37.11 м.д. Таким образом, на основании характерных сигналов: синглетного сигнала при 37.11 м.д. (C3a), дублетного сигнала при 84.50 м.д. (C15c), а также двух триплетных сигналов при 37.77 м.д. (C3) и 64.79 м.д. (C2) нами сделан вывод об аннелировании тетрагидрофуранового кольца F с циклом E исследованного тритерпеноида 35.

3. Функционализация кольца А 2,3-дегидроаллобетулина по реакции Принса

Функционализация кольца А тритерпеноидов, также представляет значительный интерес. В качестве исходного соединения нами был выбран 19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2-ен 36 – тритерпеноид олеананового ряда, содержащий двойную связь в кольце А. Тритерпеноид 36 вовлекали во взаимодействие с формальдегидом в водно-органической среде (1,2-дихлорэтан) в присутствии серной кислоты. С выходами 60% и 10% соответственно получены 2-гидроксиметил-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2-ен (37) и 2-гидроксиметил-3-гидрокси-19 β ,28-эпокси-18 α -олеанан (38).



4. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности синтезированных тритерпеноидов

Известно, что создание нового лекарственного препарата сопряжено не только с большими материальными затратами, но и с риском получения отрицательных результатов из-за возможного выявления побочных эффектов и токсичности исследуемых соединений. В связи с этим требуется всесторонняя оценка вероятного спектра биологической активности на ранних стадиях исследований. Такая оценка может быть получена с использованием компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances, <http://www.ibmk.msk.su/PASS>) с помощью которой нами было осуществлено компьютерное прогнозирование спектра биологической активности для соединений, полученных из тритерпеноидов лупанового и олеананового ряда по реакции Принса. При анализе полученных данных рассматривались виды биологической активности с $P_a > 0.7$, так как известно, что соединения, для которых рассчитанная вероятность превышает значение 0.7, в реальных условиях проявляют данный вид биологической активности.

На основании результатов проведенного исследования были сделаны выводы, что полученные продукты, по реакции Принса, могут

быть эффективными ингибиторами фосфатазы, кардиососудистыми аналептиками и агонистами апоптоза. Также для всех продуктов со значительной вероятностью прогнозируется гепатопротекторное, антисеборейное, дерматологическое и противовоспалительное действие. Для 3 β ,28-диацетил-30-ацетоксиметил-20(29)-лупена (**20**) и 3 β -гидрокси-28-ацетил-30-гидроксиметил-20(29)-лупена (**12**) прогнозируется с наибольшей вероятностью противоопухолевая активность. Противовоспалительная активность предсказывается с наибольшей вероятностью для 19 β -эпокси-28-оксо-30-гидроксиметил-18 α -олеанан-3 β -она (**27**).

ВЫВОДЫ

1. Впервые проведена модификация производных бетулина и некоторых тритерпеноидов олеананового ряда с использованием реакции Принса.

2. Обнаружено, что присоединение протонированной молекулы формальдегида к $\Delta^{20,29}$ -олефинам лупанового ряда приводит к образованию производных, содержащих гидроксиметильный и дигидропирановый фрагменты в боковой цепи.

3. Установлено, что образование γ -ненасыщенных спиртов сопровождается скелетной перегруппировкой приводящей к образованию производных олеанана с *транс*-сочленением цикла E с тетрагидрофурановым циклом F.

4. Показано, что модификация эндоциклической двойной связи кольца A 2,3-дегидроаллобетулина с использованием реакции Принса приводит к образованию гидроксиметильных производных.

5. Компьютерное прогнозирование биологической активности с использованием программы PASS показало, что синтезированные продукты могут быть эффективными ингибиторами фосфатазы, кардиососудистыми аналептиками и агонистами апоптоза. Для всех продуктов со значительной вероятностью прогнозируется гепатопротекторное, антисеборейное, дерматологическое и противовоспалительное действие.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ

1) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З., Спирихин Л.В. Трансформация бетулонового альдегида по реакции Принса. // Химия природ. соед. – 2006. – № 5. – С. 529.

2) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З., Спирихин Л.В. Трансформация 19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2-ена по реакции Принса. // Химия природ. соед. – 2006. – № 6. – С. 601.

3) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З., Спирихин Л.В. Взаимодействие диацетата бетулина и бетулонового альдегида с формальдегидом в присутствии кислот Льюиса. // Башкирский хим. журн. – 2007. – № 1. – С. 129-131.

4) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З., Спирихин Л.В. Трансформация диацетата бетулина по реакции Принса. // Биоорганическая химия. – 2008. – Т.34. – № 4. – С.536-539.

5) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Вакулин И.В., Китайкина О.В. Трансформация диацетата бетулина по реакции Принса. // Тез. докл. V Всероссийского научного семинара и Молодежной научной школы «Химия и Медицина». – Уфа, 2005. – С. 24.

6) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З., Зайнуллина Л.Ф., Вакулин И.В. Взаимодействие 2,3-дегидроаллобетулина с формальдегидом. // Тез. докл. XVII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». – Уфа, 2004. – С. 39.

7) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З. Трансформация диацетата бетулина по реакции Принса в присутствии кислот Льюиса. // Тез. докл. XVI Российской молодежной научной конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора В.П.Кочергина «Проблема теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург, 2006. – С. 325

8) Рыбина А.В., Флехтер О.Б., Галин Ф.З., Вакулин И.В., Р.Ф.Талипов. Трансформация 2,3-дегидроаллобетулина по реакции Принса. // Тез. докл. IV Международной конференции «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования». – Санкт-Петербург, 2005. – С. 320.

9) Рыбина А.В., Гадзовский Д.И., Шепелевич И.С., Галин Ф.З. Трансформация бетулонового альдегида по реакции Принса в присутствии хлорида олова. // Тез. докл. Международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых». – Астрахань, 2006. – С. 90.

10) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З. Трансформация бетулонового альдегида по реакции Принса. // Тез. докл. VI Региональной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии. – Уфа, 2006. – С. 214.

11) Рыбина А.В., Шепелевич И.С. Реакция диацетата бетулина с формальдегидом в различных средах. // Тез. докл. IV Всероссийской

научной конференции «Химия и технология растительных веществ». – Сыктывкар, 2006. – С. 168.

12) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З. Компьютерный прогноз спектра биологической активности производных моноэфиров бетулина. // Тез. докл. VI Всероссийского научного семинара и Молодежной научной школы «Химия и Медицина». – Уфа, 2007. – С. 211-212

13) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З., Спирихин Л.В., Кашипов Р.Н. Трансформация моноэфиров бетулина по реакции Принса в различных средах. // Тез. докл. X Молодежной конференции по органической химии. – Уфа, 2007 – С. 255-256

14) Шепелевич И.С., Рыбина А.В., Галин Ф.З., Талипов Р.Ф. Трансформация диацетата бетулина по реакции Принса. // Тез. докл. Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности». – Санкт-Петербург, 2006. – С. 453.

15) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З., Зайнуллина Л.Ф., Вакулин И.В. Реакция 2,3-дегидроаллобетулина с формальдегидом. // Тез. докл. научно-практической конференции, посвященной 95-летию основания Башкирского государственного университета «Университетская наука – Республике Башкортостан». – Уфа, 2004. – Т.1. – С. 40-41

16) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З., Китайкина О.В. Трансформация диацетата бетулина по реакции Принса. // Новые лекарственные средства: успехи и перспективы. – Уфа, 2005. – С.56.

17) Рыбина А.В., Спирихин Л.В., Шепелевич И.С. Идентификация продукта гидроксиметилирования диацетата бетулина ЯМР-спекторскопией. // Тез. докл IV Всероссийской научной Internet – конференции «Интеграция науки и высшего образования в области Био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа, 2006. – С. 34-35

18) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З. Трансформация диацетата бетулина по реакции Принса. // Тез. докл. Республиканской научной конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям». – Уфа, 2006. – С. 56-59.

19) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Галин Ф.З. Реакция диацетата бетулина с формальдегидом в уксусной кислоте. // Тез. докл. IV Всероссийской научной Internet – конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа, 2006. – С. 35-36.

20) Рыбина А.В., Шепелевич И.С., Талипов Р.Ф., Галин Ф.З. Трансформация лупеола по реакции Принса. // Тез. докл. V

Всероссийской научной конференции «Химия и технология растительных веществ». –Сыктывкар, 2008. – С. 251.