

ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ РЕАКЦИЙ НЕКОТОРЫХ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕРПЕНОВЫХ СПИРТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАГЕНТОВ НА ОСНОВЕ ГЛИКОЛУРИЛА

Арроус Салах

Аннотация диссертации

Природные тритерпеновые соединения представляют большой интерес благодаря их доступности и широкому спектру биологических свойств. Использование природных соединений в качестве объектов химических превращений с целью получения биологически активных веществ стало одним из активно развивающихся направлений органического синтеза. В настоящее время значительное внимание уделяется изучению биологической активности производных тритерпеноидов ряда люпанов - бетулину, о чем свидетельствует рост публикаций о синтезе новых производных бетулина и изучении их биологической активности.

Бетулин может быть получен из бересты разных видов. Наружная часть коры наиболее богата экстрактивными веществами: их содержание достигает 40 %. Содержание бетулина во внешней части коры колеблется в пределах от 10 до 35 % в зависимости от вида березы, места и условий ее роста, возраста дерева и других факторов. Внутренняя кора содержит менее 2 % бетулина, в то время как в древесине обнаруживаются только следовые количества.

Высокая доступность бетулина делает его потенциально важным сырьем в качестве предшественника биологически более активных соединений. Бетулин может быть преобразован во многие виды производных путем химического синтеза и биотрансформации.

Таким образом, на основе этих соединений был получен ряд фармакологически перспективных агентов, содержащих различные ацильные заместители в положениях С-3 и С-28. Особое место среди биологически активных тритерпеноидов занимают

производные бетулина, содержащие различные заместители в положении С-30, перспективные для разработки противовирусных и противоопухолевых препаратов. В последние годы было обнаружено несколько интересных биологических свойств для олеановой группы, в частности, для аллобетулина (3) и его производных, которые получают из легко доступного бетулина (1), образующего часть олеановой группы.

Целью настоящей работы является изучение новых реакций некоторых полициклических терпеновых спиртов с использованием реагентов на основе гликолурила. Кроме того, целью работы является синтез некоторых новых производных бетулина и аллобетулина и исследование их антиоксидантной активности.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Поиск и анализ литературных данных о синтезе производных бетулина и их применениях.
2. Выделить бетулин из наружной бересты с хорошим выходом и высокой чистотой для дальнейшего использования.
3. Разработать новый метод выделения диацетата бетулина непосредственно из внешней коры березы (сырья) с достаточно высоким выходом и чистотой, для дальнейшего синтеза его производных.
4. Ацетилировать бетулин, аллобетулин и холестерин с использованием ТАГУ в качестве нового ацетилирующего агента.
5. Синтезировать диформиат бетулина и формиат аллобетулина с использованием двух методов.
6. Приготовить несколько новых сложных эфиров аллобетулина с использованием галоуксусной кислоты.
7. Модифицировать изопропиленовый фрагмент в диацетате бетулина с помощью реакции галогензамещения с использованием тетрагалогенгликолурила.

8. Подтвердить структуры соединений с помощью физико-химических методов анализа.

9. Оценить антиоксидантную активность некоторых синтезированных производных.

Полученные результаты и наиболее важные выводы в данной работе приведены ниже:

- Проведен обзор литературных данных о фармацевтических применениях бетулина и бересты. Кроме того, исследованы методы модификации бетулина и аллобетулина с использованием реакций ацилирования и реакций замещения по двойной связи.
- Разработан модифицированный метод получения диацетата бетулина высокой чистоты непосредственно из бересты путем обработки бересты смесью 36 % уксусной кислоты и 64 % ее ангидрида в течение 48 часов.
- Впервые синтезирован диформиат бетулина за одну стадию непосредственно из наружной бересты без отдельной стадии приготовления бетулина. Наряду с диформиатом бетулина формиат аллобетулина также был получен отдельно в качестве побочного продукта. Подана заявка на патент с названием ".
- Разработан новый способ получения диформиата бетулина под действием муравьиной кислоты с использованием тиогликолурила в качестве катализатора, который предотвращает изомеризацию бетулина в аллобетулин. Поэтому диформиат бетулина был преобразован в формиат аллобетулина под действием трифторуксусной кислоты. Последний метод рассматривается как новый способ получения формиата аллобетулина.
- Четыре новых эфира аллобетулина **70, 90-92** были синтезированы путем ацилирования β -гидроксильной группы в положении С-3 с использованием другой галоуксусной кислоты. Важность ацетильной группы у С-3 для антиоксидантной активности также была исследована.
- Осуществлено замещение атомов винильного и аллильного водородов при атомах углерода С30 и С29 диацетата бетулина с использованием тетрабромгликолурила и тетрахлоргликолурила. Предложен механизм формирования полученного продукта.

- Сравнительную антиоксидантную активность бетулина, диацетата бетулина и диформиата бетулина изучали с использованием катодной вольтамперометрии. Показано, что диформиат бетулина обладает самой высокой антиоксидантной активностью по сравнению с бетулином и диацетатом бетулина. Предполагается, что столь выраженный эффект ингибирования окисления связан с наличием активных двойных связей в структуре диформиата бетулина, который подвергается более легкому окислению, чем аналогичное соединение в самом бетулине. Аргумент в пользу этого предположения состоит в том, что в положениях С-3 и С-28 в дибутилате бетулина гидроксильные группы защищены формильными заместителями, что затрудняет окисление ОН-групп. Диацетат бетулина проявляет среднюю антиоксидантную активность, поскольку в его структуре также присутствуют защитные группы в положениях С-3 и С-28.
- Оценка антиоксидантной активности синтезированных сложных эфиров аллобетулина **78**, **90-92** была осуществлена с помощью вольтамперометрии. Результаты показали эффективность введения альфа-галоацетильной группы для улучшения антиоксидантной активности аллобетулина, что можно объяснить путем сравнения последних с аскорбиновой кислотой, поскольку они превосходят ее антиоксидантную активность. Кроме того, целесообразно оценить их на наличие противовирусных свойств против вируса герпеса, поскольку было доказано, что эфиры аллобетулина лечат вирус герпеса. [66] Возможно, что в результате будущих исследований может появиться противовирусный препарат.
- Превращение бетулина с формильными группами у С-3 и С-28 в сложный эфир **88** дает производное с высокой антиоксидантной активностью, в два раза превосходящей антиоксидантную активность аскорбиновой кислоты.
- Синтезированные соединения изучали с помощью современных методов физико-химического анализа: ИК-, ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ, температуры плавления и ТСХ.