

**Информационный лист о защите диссертации
на соискание ученой степени PhD TSU**

Соискатель: Арроус Салах

Тема диссертации: Изучение новых реакций некоторых полициклических терпеновых спиртов с использованием реагентов на основе гликолурила.

Дата защиты диссертации: 02 июля 2019

Место защиты диссертации: НИ ТГУ, 6 уч. Корпус, ауд. 311.

Научный руководитель: Бакибаев Абдигали Абдиманопович, доктор химических наук, профессор, профессор каф. органической химии, ведущий научный сотрудник лаборатории органических соединений, Томский государственный университет (ТГУ).

Официальные оппоненты:

- 1) Мерхатулы Нурлан, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей химической технологии, Караганлинский государственный университет.
- 2) Хлебников Андрей Иванович, доктор химических наук, профессор кафедры биотехнологии и органической химии, Томский политехнический университет (ТПУ).

Председатель совета по защите PhD диссертаций:

Ирина Александровна Курзина, доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры физической и коллоидной химии, заместитель заведующего лабораторией, лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский государственный университет (ТГУ).

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 лупанов - 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 и его производных, которые получают из легко доступного бетулина, 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. Разработать метод выделения бетулина из 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. Изучить реакции ацетилирования бетулина, аллобетулина и холестерина с использованием ТАГУ в качестве нового ацетилирующего агента.
5. Синтезировать диформиат бетулина и формиат аллобетулина в условиях традиционного и механохимического синтеза.
6. Исследовать реакции образования 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.
- 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 в одну стадию непосредственно из й бересты без отдельной стадии приготовления бетулина. Наряду с диформиатом бетулина формиат аллобетулина также был получен отдельно в качестве побочного продукта. Подана заявка на патент
- 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 были синтезированы путем ацетилирования β-гидроксильной группы в положении С-3 с использованием галоуксусной кислоты
- Осуществлено замещение атомов винильного и аллильного водородов при атомах углерода С30 и С29 диацетата бетулина с использованием тетрабромгликолурила и тетрахлоргликолурила. Предложен механизм образования 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 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. Возможно, что в результате будущих исследований может появиться противовирусный препарат.
- Превращение бетулина с формильными группами у С-3 и С-28 в сложный эфир 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.