

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н.КАРАЗІНА

**СЕМЕНЕНКО ОЛЕКСАНДР МИКОЛАЙОВИЧ**

УДК 547.918:547.914

**СИНТЕЗ І ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРОКСИ- ТА ОКСОПОХІДНИХ  
ТРИТЕРПЕНОЇДІВ ЛУПАНОВОГО РЯДУ**

02.00.03 – органічна хімія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Харків – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Державній науковій установі «НТК «Інститут монокристалів»  
Національної академії наук України, м. Харків

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**Ліпсон Вікторія Вікторівна**  
Державна наукова установа «НТК «Інститут монокристалів» НАН України, м. Харків  
провідний науковий співробітник відділу органічної та біоорганічної хімії

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, професор  
**Короткіх Микола Іванович**  
Інститут органічної хімії НАН України  
завідувач лабораторії хімії стабільних карбенів

доктор хімічних наук, професор  
**Шемчук Леонід Антонович**  
Національний фармацевтичний університет  
МОЗ України  
завідувач кафедри органічної хімії

Захист відбудеться 25 жовтня 2018 року о 15<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.14 Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4, ауд. 7-79)

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4)

Автореферат розісланий « 13 » вересня 2018 року

Учений секретар спеціалізованої  
вченої ради

О. В. Кириченко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Природні оптично активні сполуки є потужним джерелом структур для функціонально орієнтованого конструювання органічних молекул під потреби матеріалознавства та медицини. Пентациклічні тритерпеноїди лупанового ряду, зокрема, бетулін та його окиснені похідні бетулінова і бетулонова кислоти, завдяки доступності й відновлюваності природних джерел (містяться у значній кількості у корі листяних дерев промислового призначення), енантіомерній чистоті, наявності у молекулах декількох реакційних центрів, що легко піддаються хімічній модифікації, та низькій токсичності є привабливими об'єктами як для з'ясування фундаментальних проблем теоретичної органічної хімії, так і для пошуку біологічно активних речовин і компонентів новітніх функціональних матеріалів. Конструювання сполук-гібридів на основі бетулінової кислоти, які поєднують у структурі лупановий остов з відомими активними фармацевтичними інгредієнтами і, завдяки цьому, виявляють нові фармакологічні властивості – стають лігандами множинної направленості, наразі широко використовується у дизайні протипухлинних, антималярійних ліків та засобів корекції вікових нейрондегенеративних розладів. Ще одна сфера застосування похідних бетуліну – хіральні добавки (ХД) для рідкокристалічних композицій (РК) з селективним відбиттям світла у видимій області спектра, придатні для створення на їх основі матеріалів для малоенергоємних пристроїв відображення інформації.

Для ефективного просування у напрямку медичного і матеріалознавчого застосування лупаноїдів необхідне подальше вивчення хімічних властивостей гідрокси- та оксосполук цього ряду. Зокрема, одержання хіральних добавок на основі 2-іліденових похідних алобетуліну та бетулонового альдегіду, які б за здатністю до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичних розчинниках наближалися або перевищували відомі комерційні зразки, передбачає синтез молекул, в яких лупанова молекулярна платформа жорстко поєднана з промезогенним фрагментом. Конструювання кон'югатів тритерпеноїдів з гетероциклічними сполуками фармакологічного призначення, навпаки, потребує вирішення проблеми способів об'єднання окремих молекул в єдину структуру для забезпечення її конформаційної гнучкості. Отже розробка методів синтезу нових похідних лупанової серії і вивчення їх реакційної здатності й особливостей просторової будови має певне теоретичне і практичне значення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є складовою частиною планових наукових досліджень відділу органічної та біоорганічної хімії ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України і виконувалась у межах наступних НДР: «Синтез та дослідження бімезогенних похідних природних вуглеводів і кетонів», № держреєстрації 0110U000623, «Синтез нових представників гетероциклічних сполук на основі оптично активних природних речовин та їх аналогів» № держреєстра-

ції 0113U001413, «Розробка методів синтезу нових хемотипів лікоподібних азотовмісних гетероциклічних сполук», № держреєстрації 0116U001209 та «Розвиток методології «click»-хімії для створення компонентів новітніх комплексоутворюючих матеріалів», № держреєстрації 0117U001280

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи є синтез нових похідних тритерпеноїдів лупанового ряду шляхом модифікації  $C^{2}H_2$ , гідрокси-, оксо- та карбоксигруп у складі молекул, вивчення їх хімічних властивостей, просторової будови і виявлення можливої сфери практичного застосування.

Для досягнення поставленої мети необхідно розв'язати наступні задачі:

- оптимізувати методику синтезу бетулонового альдегіду;
- синтезувати нові 2-іліденові похідні алобетулоноу та бетулонового альдегіду і провести їх модифікацію за єноновим фрагментом;
- вивчити хімічні перетворення оксо-, гідрокси-, карбоксипохідних лупанового ряду в реакціях відновлення, епоксидування, Корі-Чайковського, відновлювального амінування, Грін'єра, Віттіга та ін;
- дослідити практично значущі властивості синтезованих речовин, як то здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичних рідких кристалах, до гелеутворення в органічних розчинниках, до проникнення у штучні та крізь клітинні мембрани, і виявити їх зв'язок з молекулярною будовою цих сполук.

**Об'єкти дослідження** – реакції алкілювання, ацилювання, Грін'єра, Віттіга, альдольно-кратонової конденсації похідних лупанового ряду, [2+3]-циклоприєднання пропаргілових етерів та естерів за азидним угрупованням як метод формування [1,2,3]триазолілпохідних бетуліну та бетулонової кислоти; зв'язок між особливостями молекулярної будови нових сполук та їх практично значущими властивостями, зокрема, із здатністю до індукції холестеричної мезофази у нематичних рідких кристалах, до утворення гелів в органічних розчинниках, до проникнення через клітинні та штучні мембрани.

**Предмет дослідження** – бетулін та його оксо- та карбоксипохідні, 2-арил(гетерил)метиліденпохідні бетулонового альдегіду та продукти їх хімічної модифікації, [1,2,3]триазолілпохідні бетуліну як компоненти органогелів, кон'югати бетулонової кислоти з метотрексатом.

**Методи дослідження** – органічний синтез, тонкошарова хроматографія (ТШХ), набір фізико-хімічних і спектральних методів доведення будови органічних сполук: ІЧ, ЯМР  $^1H$  і  $^{13}C$  спектроскопія хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз, рентгеноструктурні дослідження (РСД) та квантово-хімічними розрахунками за методом m05-2x/cc-pvdz (програма GAUSSIAN 09).

**Наукова новизна одержаних результатів.** У роботі вперше:

- проведено систематичне вивчення хімічних властивостей бетулонового альдегіду – однієї з найменш досліджених сполук лупанового ряду;

- доведено можливість вибіркового відновлення ізопропенільного фрагмента, карбонільної та азометинової груп при відновному амінуванні бетулонового альдегіду у різних умовах;
- встановлено залежність між просторовою будовою 2-іліденових похідних алобетулону, холестеранону та 16-гетерилідендегідроєпіандростеронів й ізомерним складом продуктів їх циклопропанування в умовах реакції Корі-Чайковського;
- проведено порівняння впливу будови хіральної молекулярної платформи на здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів та спіроциклопропанів на основі алобетулону, бетулонового альдегіду, а також холестеранону та дегідроєпіандростерону як модельних сполук;
- синтезовано 1,2,3-триазольні похідні алобетуліну – компоненти органо-гелів, здатні поглинати барвники з водних розчинів;
- одержано кон'югати бетулонової кислоти з метотрексатом і досліджено їх здатність до розподілу у штучній мембрані та проникнення крізь мембрану Caco-2 клітин.

**Практичне значення одержаних результатів** полягає у розробці методів синтезу нових оптично активних добавок до РК композицій з селективним відбиттям світла у видимій області спектра, придатних для створення на їх основі РК матеріалів для пристроїв відображення інформації, а також компонентів органо-гелів екологічного призначення. У роботі описано 86 сполук, які синтезовано вперше. Запропоновані методи хімічної модифікації тритерпеноїдів лупанового ряду, які дозволяють вводити до складу природних молекул гетероциклічні фрагменти, становлять інтерес не тільки для матеріалознавства та контролю за станом навколишнього середовища, а й для дизайну сполук під медико-біологічні потреби. Методи синтезу похідних бетуліну впроваджено в практикум з хімії природних сполук на кафедрі органічної хімії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна і викладено у відповідному навчально-методичному посібнику (акт про впровадження від 22.12.2017р.)

**Особистий внесок автора** полягає у систематизації даних літератури за темою дисертації, експериментальній роботі з синтезу вихідних і цільових сполук, а також обробці і аналізі одержаних результатів. Постановка завдань, обговорення результатів досліджень та формулювання висновків проведені спільно з науковим керівником – д.х.н., проф. В. В. Ліпсон. Рентгено-структурні та розрахункові роботи виконано у відділі рентгеноструктурних досліджень і квантової хімії імені О.В. Шишкіна ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України під керівництвом к.х.н. С. В. Шишкіної. Автор висловлює подяку с.н.с. інституту к.б.н. В. І. Мусатову та к.х.н. О. В. Борисову («ENAMIN Ltd», м. Київ) за реєстрацію ЯМР спектрів, к.х.н. Мазепі О. В. (Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАНУ, Одеса) за допомогу у реєстрації мас-спектрів, к.б.н. С. О. Зозулі («ENAMIN Ltd», м. Київ) за проведення біоаналітичних досліджень кон'югатів бетулонової

кислоти, к.фіз.-мат.н. О. В. Ващенко за дослідження розподілу кон'югатів бетулонової кислоти у штучних мембранах.

**Апробація результатів дисертації.** Результати дисертації було подано на Всеукраїнських наукових конференціях студентів та аспірантів «Хімічні Каразінські Читання» (м. Харків, 2015 р.), VII International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (м. Харків, 2015 р.), XXIV Українській конференції з органічної хімії (м. Полтава, 2016 р.), 9<sup>th</sup> International Chemistry Conference Kiev-Toulouse (м. Київ, 2017 р.).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 5 статей у міжнародних фахових журналах, 7 тез доповідей у збірках матеріалів міжнародних, українських та регіональних конференцій, одержано патент України на винахід.

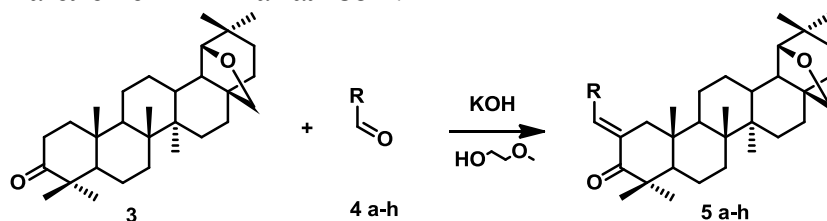
**Структура и обсяг роботи.** Дисертація викладена на 171 сторінці та складається зі вступу, чотирьох розділів, висновків, переліку використаних джерел (156 найменувань); містить 65 схем, 26 рисунків та 13 таблиць.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, відображено наукову новизну та практичне значення одержаних результатів.

**Перший розділ** присвячено аналізу наукової літератури за темою дисертації. Проведено оцінку відомих на момент виконання дослідження способів хімічної модифікації тритерпеноїдів лупанової серії і представлено дані щодо сфери практичного використання таких сполук.

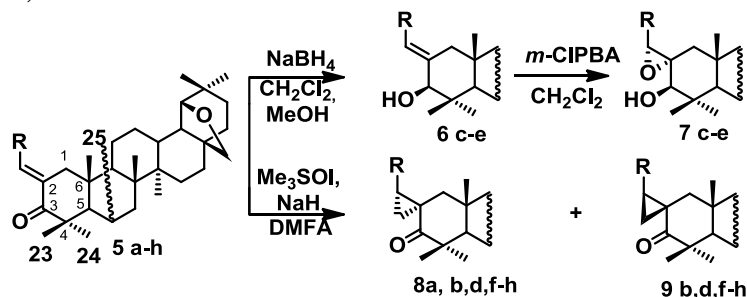
У **другому розділі** обговорюється синтез нових 2-арил(гетерил)метиліденових похідних алобетулонолу і алобетуліну та їх хімічні трансформації з метою підвищення здатності до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичних розчинниках у порівнянні з вже відомими ХД спорідненої будови. Вихідний бетулін добуто з кори *Betula alba* екстракцією ди-хлорометаном з виходом 32-35 %. Алобетулін і алобетулон **3** одержані за відомими методиками.  $\alpha,\beta$ -Ненасичені кетони **5a-h** синтезовані кротоновою конденсацією алобетулонолу **3** з ароматичними та гетероциклічними альдегід-дами **4a-h**. Будову і склад одержаних речовин підтверджено даними ІЧ, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектрів та елементним аналізом.



**4,5 R:** **a** 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **b** 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** 2-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** 2-OCF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** 2-фурил; **g** 1'-феніл-3'-(4-метилфеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **h** 1'-феніл-3'-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-4-іл

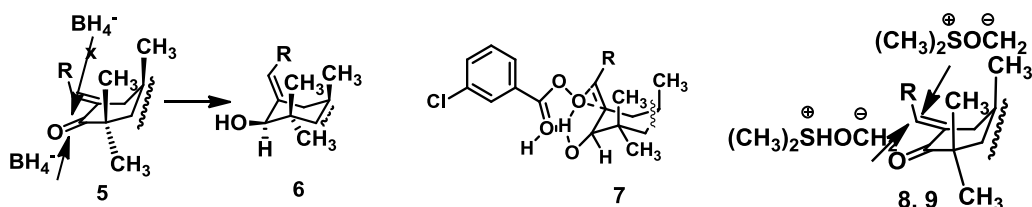
2-Іліденові похідні алобетуліну **6c-e** синтезовані відновленням кетонів **5c-e** за допомогою NaBH<sub>4</sub> у суміші MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1). Подальше епокси-

дування алілових спиртів **6** здійснено *m*-хлоропероксибензойною кислотою. Циклопропанування ненасичених кетонів **5** проведено ілідом сульфуру. Методом колонкової хроматографії в індивідуальному вигляді виділені спіроциклопропани **8a,d,f,g** та **9b,f,g,h**. Будову вперше синтезованих речовин **6-9**, окрім спектральних методів, підтверджено даними РСД на прикладі сполук **6c**, **7d**, **8a,d** та **9h**.



**5-9** R: **a** 3-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **b** 4F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** 4-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** 2-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** 2-OCF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **f** 2-фурил; **g** 1'-феніл-3'-(4-метилфеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **h** 1'-феніл-3'-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-4-іл

Утворення алілових спиртів **6** лише з екваторіальною групою OH пов'язано з тим, що метильні групи C<sup>23</sup>H<sub>3</sub> та C<sup>25</sup>H<sub>3</sub> знаходяться у аксіальному положенні, і це не сприяє підходу борогідрид-аніону з β-сторони лупанового остова, у той час, як для атаки з α-сторони таких перешкод немає. З тієї ж самої причини епоксидування також відбувається діастереоселективно з утворенням лише α-спірооксиранів **7**. У цьому випадку екваторіальному розташуванню оксиранового фрагмента сприяє формування шестичленного перехідного комплексу, стабілізованого H-зв'язками.



Втім при циклопропануванні одержано суміші ізомерних спіроциклопропанів **8** і **9**, склад яких залежить від розміру арильного або гетерильного замісника у вихідному кетоні. Для сполук **8a,f** та **9a,f** це співвідношення складає (2:1), для **8b,d** і **9b,d** – (3:1), а для **8g,h**, **9g,h** ~ (1:1) згідно даним спектрів ЯМР <sup>1</sup>H. В останньому випадку ізомерний склад (1:1) слід зв'язати з наявністю у пропенонічному фрагменті вихідних кетонів **5** об'ємних арил-піразолільних замісників, завдяки яким доступність подвійного зв'язку для нуклеофільної атаки триметилсульфоксонію йодидом стає рівно ймовірною.

Дослідження здатності сполук **5-9** індукувати гелікоїдальну надмолекулярну структуру у нематичному розчиннику визначали шляхом створення відповідних композицій з 4-пентил-4'-ціанодифенілом (5CB). Здатність до закручування β речовин **5-9** (табл.1) оцінювали за величиною кроку спіралі *P*, визначеною методом Гранжана-Кано. Крок спіралі і β пов'язані рівнянням:

$$\beta = (P C r)^{-1},$$

де  $C$  – концентрація ХД,  $P$  – крок спіралі,  $r$  – енантіомерна чистота ХД (для всіх досліджених ХД  $r = 1$ ).

Таблиця 1

Здатність до закручування ( $|\beta|$ ) сполук 5-9 у нематіку 5CB

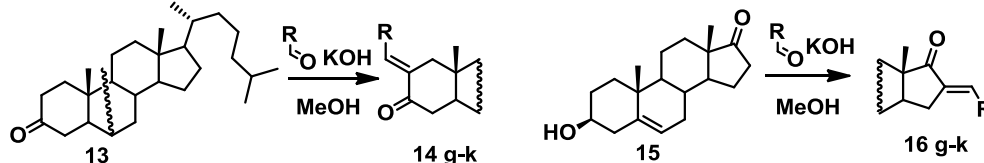
Сполука	<b>5b</b>	<b>5d</b>	<b>6c</b>	<b>6e</b>	<b>7c</b>
$ \beta $ (мкм <sup>-1</sup> мас. %)	9.7 ± 0.7	6.2 ± 1.0	36.7 ± 1.1	6.8 ± 0.6	8.2 ± 0.4
Сполука	<b>7d</b>	<b>7e</b>	<b>8a</b>	<b>8d</b>	<b>8f</b>
$ \beta $ (мкм <sup>-1</sup> мас. %)	6.4 ± 0.4	6.7 ± 0.3	1.0 ± 0.2	9.4 ± 0.5	12.0 ± 0.5
Сполука	<b>8g</b>	<b>9b</b>	<b>9f</b>	<b>9g</b>	<b>9h</b>
$ \beta $ (мкм <sup>-1</sup> мас. %)	57.1 ± 1.2	18.9 ± 0.7	29.0 ± 0.8	76.6 ± 0.4	80.9 ± 3.9

Серед синтезованих сполук найвищі значення  $|\beta|$  продемонстрували речовини з ряду циклопропанів **8g** та **9g,h** з 1'-феніл-3'-арил-1*H*-піразол-4-ільними замісниками у складі молекул. Причому сполуки **9g,h** за цим показником перевищують відомі комерційні ХД – похідні 1,3-діоксолану, діангідрогекситолів та окремі добавки з групи аксіально-хіральних заміщених бінафтилу (BINOL).

Здатність до закручування серед представників одного і того ж ізомерного ряду (сполуки **8a,d,f** та **8g** або **9b,f** та **9g,h**) зростає із збільшенням протяжності  $\pi$ -системи замісника у С<sup>2</sup> положенні. Відмінності у значеннях  $|\beta|$  між різними просторовими ізомерами корелює із наближеністю замісника до площини лупанового остова, що підтверджується даними РСД та результатами квантово-хімічних розрахунків за методом m05-2x/cc-pvdz.

Синтезовані ХД **9g,h** у концентраціях 3-5 % мас. у комерційних нематиках (С7, GLO37, LCM-1847) демонструють селективне відбиття світла від синього до червоного кольору, а також характеризуються фазовою стабільністю самих сумішей (композиції на основі зазначених РК не зазнають розшарування протягом року), що засвідчує їх переваги перед одержаними раніше сполуками-аналогами – (1*R*,2*R*)- та (1*S*,2*S*)-1-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулонами. Для найбільш перспективних сполук було досліджено  $d\lambda_{max}/dT$ , яке становить 0.3-2.2 нм/К в інтервалі температур 59-94°C.

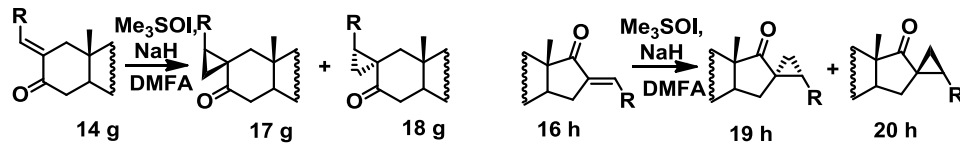
Для з'ясування впливу особливостей просторової будови і розміру молекулярної платформи на величину  $|\beta|$  ми синтезували модельні сполуки –  $\alpha,\beta$ -ненасичені кетони, виходячи з холестеранону **13** та дегідроепіандростерону **15**. Карбонільними компонентами кротонової конденсації у цьому випадку виступили арилзаміщені піразоляльдегіди, які виявилися найбільш перспективними промезогенними фрагментами у складі ХД лупанового ряду.



**14, 16 R:** **g** 1'-феніл-3'-(4-метилфеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **h** 1'-феніл-3'-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **k** 1'-феніл-3'-(1,1'-біфеніл-4-іл)-1*H*-піразол-4-іл



При циклопропануванні ненасичених кетонів **14g-k** і **16a-c** так само, як і в аналогічних реакціях за участю лупанових похідних, утворюються суміші ізомерних спіроциклопропанів **17g**, **18g** та **19h**, **20h** у співвідношенні (1:1) для спірохолестанонів та (5:1) для спіроепіандростеронів згідно даним спектрів ЯМР  $^1\text{H}$ . Одержати індивідуальні ізомери шляхом колонкової хроматографії вдалося лише у випадку спіросполук **19h**, **20h**. Остаточний висновок щодо їх будови зроблено за результатами РСД монокристалу сполуки **20h**.



**14g, 17g, 18g** R: 1'-феніл-3'-(4-метилфеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **16h, 19h, 20h** R: 1'-феніл-3'-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-4-іл

Усі синтезовані сполуки виявили доволі високу здатність до індукції холестеричної мезофази у нематику 5СВ (табл.2).

Таблиця 2

Здатність до закручування ( $|\beta|$ ) сполук **14g-k**, **16g-k**, **19h**, **20h** у нематику 5СВ

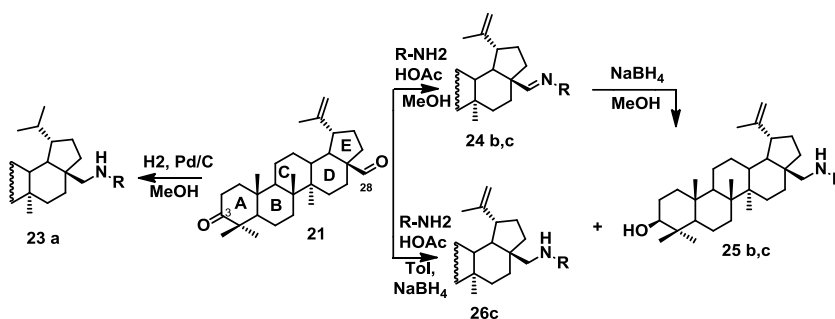
Сполука	<b>14g</b>	<b>14h</b>	<b>14k</b>	<b>16g</b>	<b>16h</b>	<b>16k</b>	<b>19h</b>	<b>20h</b>
$ \beta $ (мкм <sup>-1</sup> мас. %)	55.3±0.7	42.5±1.0	68.6±1.4	72.4±1.6	69.3±0.8	65.3±1.1	25.3±0.8	72.5±3.4

Найбільша здатність до закручування притаманна сполуці **14k**, до складу якої входить замісник з найбільш розвиненою  $\pi$ -електронною системою. У ряду ненасичених кетонів **14**, на відміну від 16-іліденових похідних дегідроепіандростерону **16**, спостерігається суттєва варіабельність у значеннях  $|\beta|$ . Зважаючи на однакові замісники у С<sup>2</sup> положенні, присутні в обох серіях добавок, різницю у здатності до закручування, ймовірно, слід зв'язати з більшою конформаційною лабільністю холестеранону, завдяки наявності алкільного замісника у положенні С<sup>17</sup> стероїдного остова, що впливає на розподіл ненасичених кетонів **14** у нематичному розчиннику.

Співставлення величин  $|\beta|$  для сполук **14-20** з наведеними вище даними щодо хіральних добавок **5-9** на основі лупанового остову свідчить, що  $\alpha,\beta$ -ненасичені кетони на основі холестеранону **14** та дегідроепіандростерону **16** є на багато більш ефективними індукторами холестеричної мезофази, ніж іліденові похідні алобетулону **5** та алобетуліну **6** з такими ж самими замісниками у структурі. Але циклопропани **19h** та **20h** поступаються за показником  $|\beta|$  спіролупаноїдам **8g**, **9g,h**. Втім в усіх рядах  $\beta$ -ізомери спіроциклопропанів виявили найбільшу здатність до утворення гелікоїдальної надмолекулярної текстури у 5СВ. Ймовірно, що і у випадку похідних стероїдів **14-20** здатність до закручування корелює із наближеністю замісника до площини тритерпеноїдного остова. Як витікає з даних РСД для спіроцик-

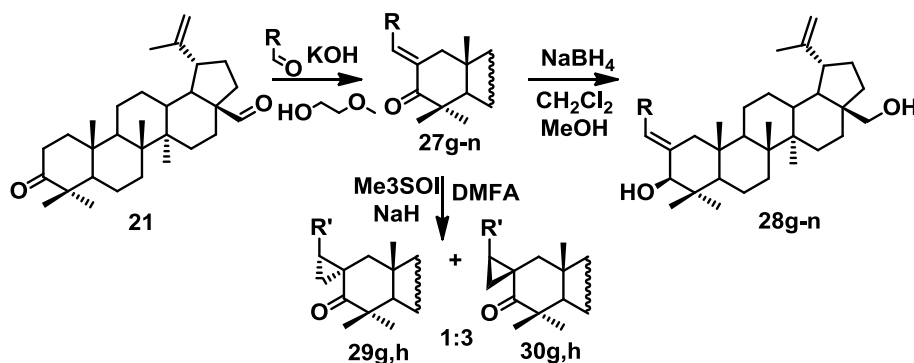
лопропану **20h** кут між площинами хіральної платформи і гетерильним замісником складає 14 *град*. У рідкому кристалі цей кут змінюється, але структура молекули, подібна до «пропелера» зберігається.

**Третій розділ** присвячено вивченню хімічних властивостей бетулонового альдегіду і визначенню їх здатності індукувати холестеричну мезофазу у нематіку 5СВ. Цільовий альдегід синтезовано з виходом 75 % окисненням бетуліну хлорохроматом піридинію у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Вперше за участю ароматичних амінів проведено відновлювальне амінування альдегіду **21** у різних умовах і встановлено, що під дією  $\text{H}_2$ -Pd/C відновлюється зв'язок C=N та ізопрופןільний фрагмент, але карбонільна група у кільці **A** зберігається. З азометинів **24** при відновленні  $\text{NaBH}_4$ -MeOH утворюються аміноспирти **25**. Суміш амінокетону **26c** і аміноспирту **25c** у співвідношенні 3:1, одержану під дією  $\text{NaBH}_4$ -HOAc у толуені, вдалося розділити за допомогою колонкової хроматографії.



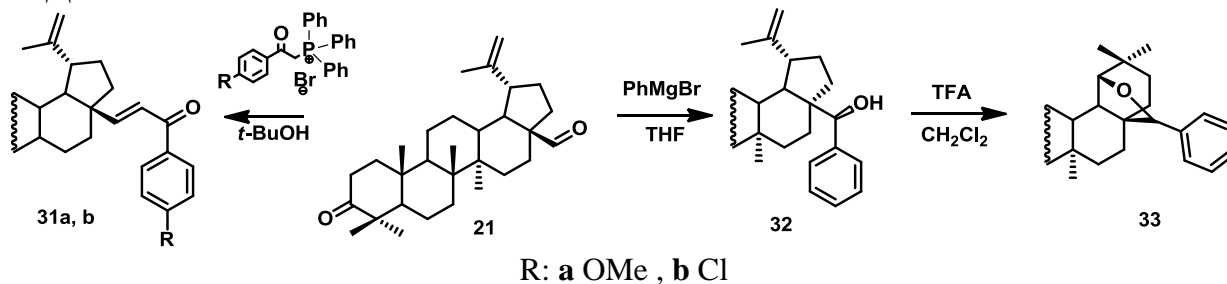
R: **a** Bu; **b**  $\text{C}_6\text{H}_5$ ; **c**  $\text{C}_6\text{H}_4\text{NHAc}$

Конденсацією альдегідів **4n,g-m** з бетулоновим альдегідом **21** в основному середовищі одержано 2-іліденові похідні **27**. Їх відновлення  $\text{NaBH}_4$  веде до діолів **28g-l**. Взаємодією  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів **27** з диметилсульфоксоній-метилідом у присутності NaH у ДМФА одержано суміш ізомерних спіроциклопропанів **29 g,h**, **30 g,h** у співвідношенні (3:1) згідно спектру ЯМР  $^1\text{H}$ , розділити яку на індивідуальні сполуки не вдалося. Будову вперше синтезованих речовин **27**, **28**, окрім спектральних методів, підтверджено даними РСД на прикладі сполук **27l** та **28l**.

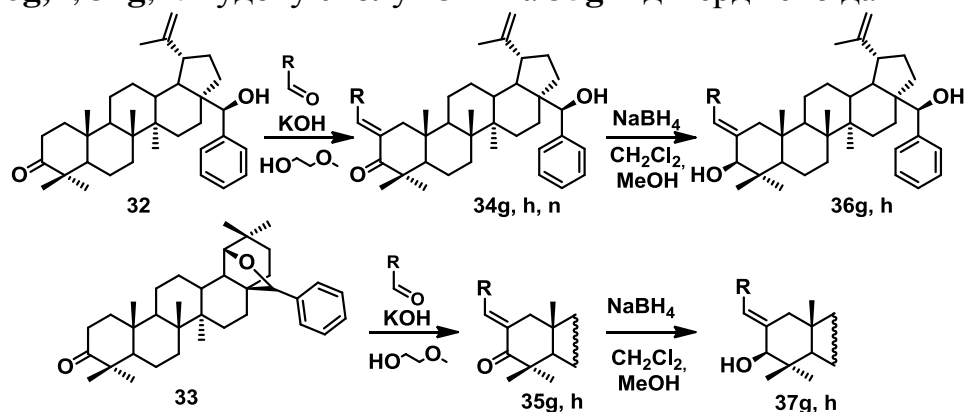


**27-30** R: **g** 1'-феніл-3'-(4-метилфеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **h** 1'-феніл-3'-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **k** 1'-феніл-3'-(1,1'-біфеніл-4-іл)-1*H*-піразол-4-іл; **l** 1'-феніл-3'-(4-бромфеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **m** 1'-феніл-3'-(4-феноксифеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **n** 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Представники нового ряду  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів **31a,b** були одержані за реакцією Віттіга. 28-Феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-он **32** у вигляді суміші ізомерів (R:S) 1:5, відповідно до спектру ЯМР  $^1\text{H}$  не кристалізованого зразка, синтезовано за реакцією Гріньяра. В результаті перекристалізації виділено основний ізомер. Вторинний спирт **32** у кислотному середовищі зазнає перегрупування Вагнера-Меєрвейна і перетворюється на 28-фенілалобетулон **33**. Просторову будову сполук **32** та **33** доведено за результатами РСД.



Виходячи з кетонів **32**, **33** синтезовані 2-іліденові похідні **34g,h,n**, **35g,h**, відновленням яких  $\text{NaBH}_4$  у середовищі  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) одержані спирти **36g,h**, **37g,h**. Будову сполук **34n** та **35g** підтверджено даними РСД.



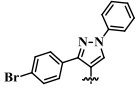
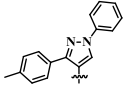
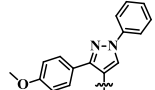
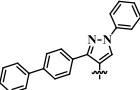
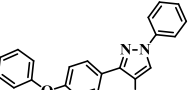
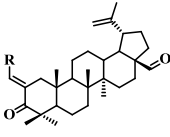
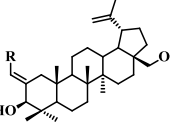
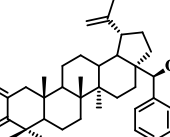
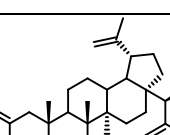
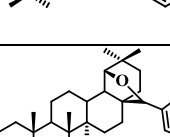
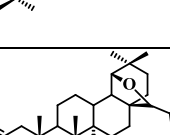
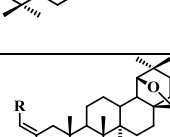
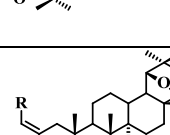
**34-37** R: **g** 1'-феніл-3'-(4-метилфеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **h** 1'-феніл-3'-(4-метоксифеніл)-1*H*-піразол-4-іл; **n** 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Результати вимірювань здатності до закручування  $|\beta|$  сполук **27g-m**, **28g-m**, **34g,h**, **35g,h**, **36g,h** та **37g,h** у нематичному розчиннику 5СВ наведені у табл. 3. З метою порівняння різних ХД лупанової серії в ній також наведені величини  $|\beta|$  для аналогічно заміщених алобетулонів **5** і алобетулінів **6**, досліджених раніше<sup>1</sup>. Серед 2-іліденових похідних бетулонового альдегіду найбільша величина  $|\beta|$  притаманна карбальдегіду **27l**, втім у цій низці сполук наявність у складі гетеоциклічного фрагмента додаткового арильного замісника на здатність до закручування майже не впливає.

<sup>1</sup> Синтез хіральних добавок для рідкокристалічних композицій на основі діангідрогекситолової та лупанової молекулярних платформ / Бабак Микола Леонідович // Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук, Дніпропетровськ – 2016

Таблиця 3

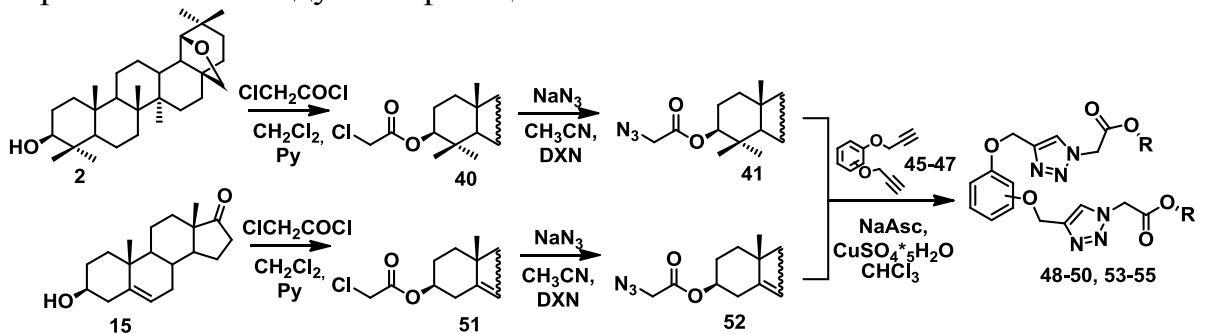
Здатність до закручування  $|\beta|$  сполук 27g-m, 28g-m, 34g,h, 35g,h, 36g,h та 37g,h у 5CB

Остов					
	(l)	(g)	(h)	(k)	(m)
	$\text{MKM}^{-1} \cdot \text{МОЛ. Ч.}^{-1} / \text{MKM}^{-1} \cdot \text{МАС. Ч.}^{-1}$				
 <b>27</b>	80.3±1.4/ 26.9±0.4	70.5±1.7/ 25.8±0.6	58.3±1.3/ 20.9±0.5	77.4±3.1/ 26.1±1.4	58.9±1.7/ 19.4±0.5
 <b>28</b>	84.3±3.4/ 28.1±1.0	83.1±2.5/ 30.4±0.4	63.0±1.5/ 22.4±0.5	77.8±0.1/ 26.1±0.1	70.2±0.8/ 23.0±0.1
 <b>34</b>		45.1±0.7/ 14.9±0.2	48.6±2.3/ 15.8±0.7		
 <b>36</b>		53.2±1.9/ 17.6±0.5	82.0±1.4/ 26.0±0.4		
 <b>35</b>		95.0±1.3/ 31.4±0.8	138.1±1.0/ 44.8±0.5		
 <b>37</b>		61.6±1.2/ 20.3±0.5	97.4±1.4/ 31.0±0.8		
 <b>5</b>	108.7±4.3/ 36.4±1.4	129.9±2.8/ 47.5±8.3	145.0±1.3/ 52.0±0.3	158.6±8.7/ 53.3±2.9	106.4±2.4/ 34.6±1.6
 <b>6</b>	51.9±1.6/ 17.2±0.6	52.7±2.1/ 19.4±1.3	63.8±0.3/ 22.7±0.1	61.7±1.3/ 20.7±0.7	49.2±2.0/ 16.4±0.8

В цілому речовини будови **27** суттєво поступаються за цим показником  $\alpha,\beta$ -ненасиченим кетонам на основі алобетулолу **5**, а похідні **34-37**, що мають фенільний замісник у положенні C<sup>28</sup>, демонструють зіставні значення. У 2-іліденових похідних бетуліну **28** спостерігається незначне збільшення величини  $|\beta|$  у порівнянні із кетонами **27** і значно вища здатність до індукції холестеричної мезофази ніж у алілових спиртів – похідних алобетуліну **6**.

Таким чином, для ефективної індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику суттєве значення має не тільки тип замісника у C<sup>2</sup> положенні, а й будова хіральної молекулярної платформи.

У **четвертому розділі** розглянуто синтез гетероциклічних похідних алобетуліну, бетулонової кислоти та можливі сфери використання одержаних сполук. Окрім рідкокристалічних композицій похідні лупанового ряду доцільно дослідити як ймовірні компоненти смарт гелів, здатні перетворюватися на золі у присутності катіонів деяких важких металів або поглинати барвники з водних розчинів. З метою одержання компонентів таких смарт гелів на основі лупанової молекулярної платформи ми синтезували 1,2,3-триазольні похідні алобетуліну, здійснивши наступний ланцюг перетворень з використанням методу *click*-реакцій.



**48-50** R – алобетулін, **53-55** R – дегідроепіандростерон

Будову та склад сполук **40**, **41**, **51**, **52**, **48-50** та **53-55** доведено даними ЯМР <sup>1</sup>H, мас-спектрів та елементним аналізом.

Встановлено, що 1,2,3-триазольні похідні дегідроепіандростерону **54**, **55** із резорциновим та гідрохіноновим фрагментами у складі молекул відповідно, утворюють стабільні гелі у циклогексанолі. У спиртах (MeOH, EtOH) а також у суміші CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> -MeOH ці кон'югати дають нестабільні гелі, які з часом зазнають розшарування з поступовим формуванням осаду відповідної сполуки. У ксилені та толуені відбувається набування сполук **53-55**, але гель не займає весь об'єм розчинника. Серед похідних алобетулолу утворення гелю встановлено лише у толуені для сполуки **48**, яка містить залишок пірокатехіну у якості спейсера.

Дослідження здатності гелів на основі синтезованих сполук до сорбції барвників з водних розчинів проведено на прикладі фотолюмінесцентного барвника родаміну С (рис. 1). Встановлено, що через 1 г. витримування 0.6 г гелю сполуки **55** люмінесценція водного розчину барвника значно зменшується у порівнянні з вихідним та є зіставною з люмінесценцією розчину після екстракції циклогексанолом. Втім вилучення гелю з досліджуваного розчину,

на відміну від відокремлення органічного розчинника, має певні технологічні переваги.

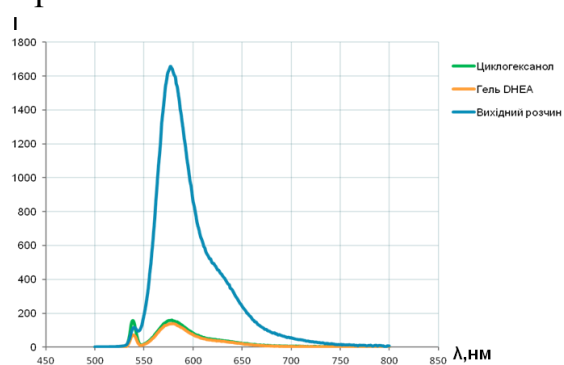
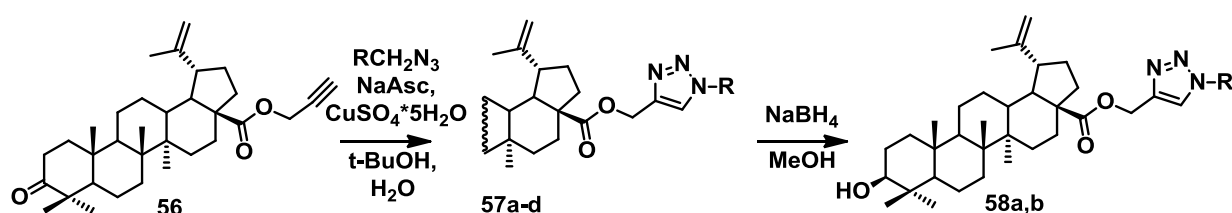


Рисунок 1. Спектри люмінесценції водного розчину родаміну С: а) на початку експерименту; б) через 1 г. у присутності гелю сполуки **55**; в) після екстракції циклогексанолом

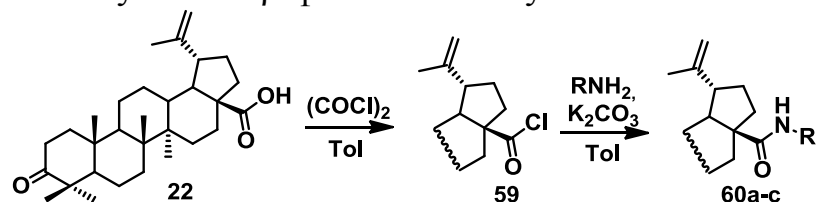
Бетулонову кислоту одержано шляхом окиснення бетуліну  $\text{CrO}_3$  у  $\text{AcOH}$ . Для формування її кон'югатів

**58** з похідними 1,2,3-триазолу також застосовано метод *click*-реакцій



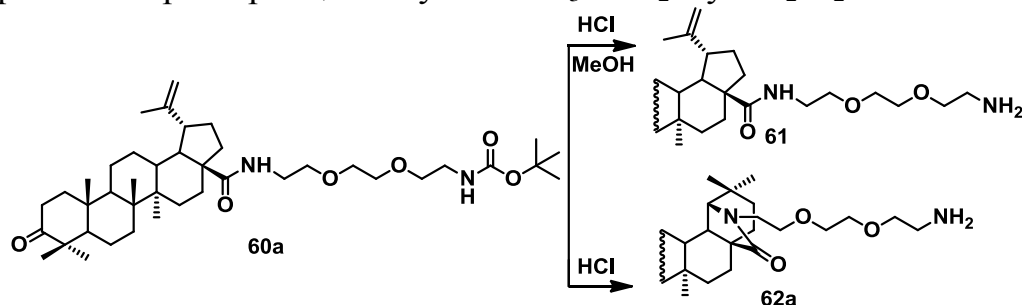
**57, 58 R:** а  $\text{CH}_2\text{COOMe}$ ; б  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ ; в  $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ ; д  $4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_5$

Для забезпечення конформаційної гнучкості гібриду бетулонової кислоти з відомим протипухлинним засобом метотрексатом нами обрано 1-(*трет*-бутоксикарбоніламіно)-3,6-діокса-8-октанаминовий лінкер (Woc-DOOA). Попередньо умови проведення процесу з хлорангідридом **22** відпрацьовано із застосуванням  $\beta$ -фенілетиламіну.

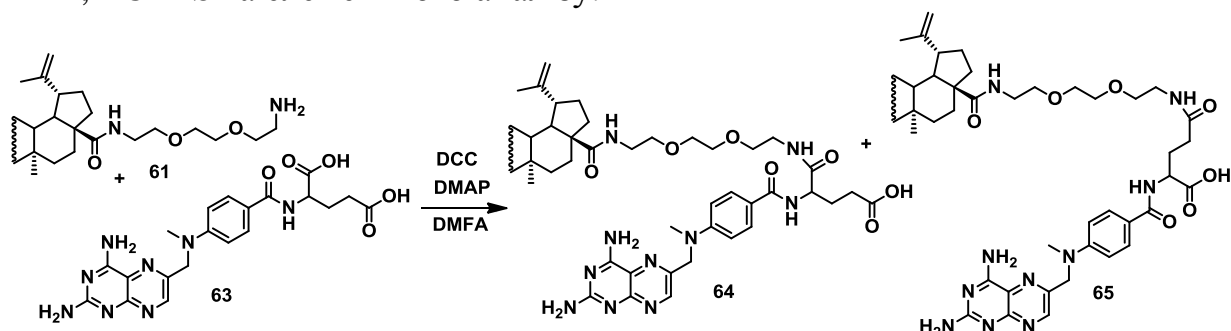


**60 R=** а Woc-DOOA, б  $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2$ , в Н

Зняття захисної групи з аміду **60a** проведено сумішшю  $\text{HCl-MeOH}$  протягом 30 хв. При довготривалому перебуванні аміду у кислотному середовищі відбувається його перегрупування у лактам **62a**. Подібну трансформацію спостережено і при обробці сполуки **60c**  $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .



Взаємодія аміду **61** з метотрексатом **63** за участі DCC та DMAP у середовищі ДМФА приводить до суміші ізомерних кон'югатів **64** і **65**, які розділені колонковою хроматографією. Будову та склад діамідів **64**, **65** доведено за допомогою ЯМР  $^1\text{H}$  (з використанням NOE),  $^{13}\text{C}$  спектрів, мас-спектрометрії FAB, LC-MS та елементного аналізу.



Взаємодія кон'югатів **64** та **65** з модельною мембраною на основі гідратованого 1,2-дипальмітоїлфосфатидилхоліну досліджена методом диференційної скануючої калориметрії з використанням мікрокалориметра «Mettler DSC1». Встановлено, що на відміну від метотрексату **63**, який не впливає на термодинамічні параметри мембрани, адже не проникає у подвійний ліпідний шар, сполуки-гібриди **64**, **65** розподіляються у штучній мембрані.

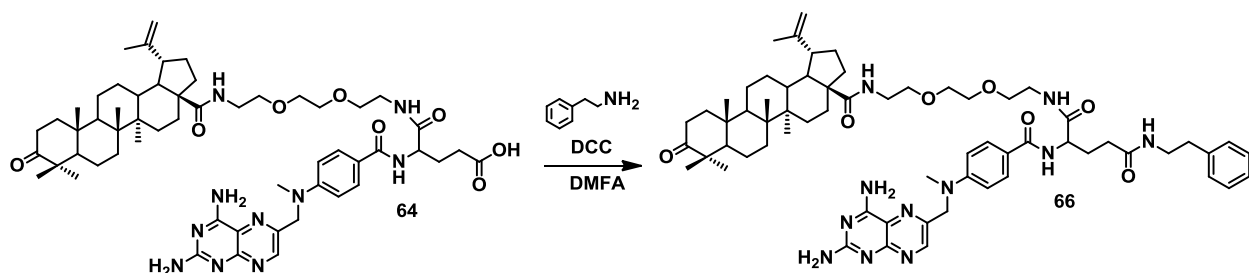
Результати експерименту з визначення здатності кон'югатів **64**, **65** до проникнення крізь мембрану клітин колоректальної аденокарциноми людини (Caco-2) подано у табл. 4.

Таблиця 4

#### Здатність кон'югатів метотрексату **64-66** та референтних сполук до проникнення крізь мембрану Caco-2 клітин

Сполука	Концентрація (μM)	Проникнення ( $10^{-6}$ см/сек)				
		1	2	3	середнє	sd
атенолол	10	0.48	0.19	0.11	0.26	0.19
пропранолол	10	30.40	27.48	29.95	29.27	1.56
метотрексат	10	1.00	0.82	0.84	0.88	0.10
<b>64</b>	10	0.21	0.32	0.38	0.30	0.08
<b>65</b>	10	0.05	0.25	0.18	0.16	0.1
<b>66</b>	10	0.13	0.10	0.03	0.09	0.05

З даних табл. 4 витікає, що проникаюча здатність зазначених кон'югатів в порівнянні з метотрексатом **63** знижується і знаходиться в межах величини цього показника референтного препарату – атенлол. З метою підвищення ліпофільності і здатності до абсорбції Caco-2 клітинами сполуки **64** на її основі з використанням β-фенілетиламіну синтезовано нову похідну **66**. Одержану сполуку очищено колонковою хроматографією, її будову, склад та індивідуальність доведено методом ЯМР  $^1\text{H}$ , мас-спектрометрії FAB та LC-MS.



Дослідження проникнення кон'югату **66** у Сасо-2 клітини (табл. 4) показало, що здатність до подолання подвійного ліпідного шару значно знижується у порівнянні зі сполукою **64** та вихідним метотрексатом. Втім мембранотропна ефект гібриду **66** у штучній мембрані виявився найбільшим і близьким до холестеролу. Ймовірно, така різниця у здатності до абсорбції Сасо-2 клітинами і розподілі у подвійному ліпідному шарі модельної мембрани між метотрексатом і кон'югатами **64-66** пояснюється зміною механізму переносу сполук. Метотрексат проникає у Сасо-2 клітини за рахунок активного транспорту. А перенос речовин **64-66** відбувається шляхом пасивної дифузії. Значна у порівнянні з метотрексатом ліпофільність сполук **64-66**, можливо, сприяє їх затримці у мембрані.

## ВИСНОВКИ

У результаті проведених досліджень з'ясовано особливості перебігу реакцій за  $C^2H_2$ , гідрокси-, оксо- та карбоксигрупами у складі молекул три-терпеноїдів лупанового ряду, визначено ізомерний склад синтезованих сполук та показано можливість практичного застосування нових речовин як хіральних добавок для рідкокристалічних композицій, компонентів смарт гелів та біологічно активних сполук.

1. Відновлення  $\alpha, \beta$ -ненасичених кетонів на основі алобетулонону та їх епоксидування, а також відновлення 2-іліденових похідних бетулононого альдегіду відбувається діастереоселективно з утворенням відповідних алілових спиртів та 2-спірооксиранів з екваторіально розташованою гідроксигрупою і  $\alpha$ -орієнтацією оксиранового циклу.

2. В умовах реакції Корі-Чайковського 2-іліденові похідні алобетулонону та холестанону, а також 16-гетерилідендегідроепіандростерони перетворюються на суміші  $\alpha$ - і  $\beta$ -спіроциклопропанів. Співвідношення ізомерів у випадку спіропохідних алобетулонону та холестанону за наявності об'ємного гетерильного замісника у  $C^2$  атома тритерпеноїдного остова складає 1:1. Внаслідок стеричних перешкод з боку карбонільної та  $C^{20}H_3$  груп у циклопентановому фрагменті для атаки ілідом сульфуру 16-іліденових похідних дегідроепіандростерону ізомерний склад  $\alpha$ - і  $\beta$ -спіросполук, одержаних на їх основі, становить 5:1.

3. Вперше за участю ароматичних амінів проведено відновлювальне амінування бетулононого альдегіду у різних умовах і встановлено, що під дією  $H_2$ -Pd/C відновлюється зв'язок  $C=N$  та ізопропенільний фрагмент, але



карбонільна група у кільці **A** зберігається. І навпаки, у середовищі  $\text{NaBH}_4\text{-MeOH}$  відбувається перетворення азометинів на аміноспирти із збереженням ізопропенільної групи.

4. Доведено, що бетулоновий альдегід з фенілмагніюбромідом утворює суміш (*R,S*) 28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-онів у співвідношенні 1:5; основний *S*-ізомер у кислотному середовищі перетворюється на 28-фенілобетулон.

5. Серед 2-заміщених похідних алобетуліну та алобетулону найбільшу здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичному розчиннику 5CB, яка перевищує відомі комерційні хіральні добавки – похідні 1,3-діоксолану, діангідрогекситолів та окремі добавки з групи аксіально-хіральних заміщених бінафтилу (BINOL), виявили речовини з ряду циклопропанів з 1'-феніл-3'-арил-1*H*-піразол-4-ільними замісниками у складі молекул.

6. З'ясування впливу просторової будови та розміру хіральної молекулярної платформи на величину здатності до закручування  $|\beta|$  показало, що  $\alpha,\beta$ -ненасичені кетони на основі стероїдів (холестанону та дегідроепіандростерону) є на багато більш ефективними індукторами холестеричної мезофази, ніж іліденові похідні алобетулону, алобетуліну та бетулонового альдегіду з такими ж самими замісниками у структурі. Проте спіроциклопропани на основі стероїдів поступаються за показником  $|\beta|$  спіролупаноїдам, але в усіх рядах  $\beta$ -спіросполуки виявилися найбільш перспективними хіральними добавками, що, ймовірно, обумовлено наближеністю у цих ізомерах арильного чи гетероциклічного замісника, жорстко зв'язаного з тритерпеноїдним остовом, до площини цього остова.

7. Синтезовано серію нових 1,2,3-триазольних похідних на основі алобетуліну та дегідроепіандростерону, які у циклогексанолі, толуені, етанолі, метанолі та суміші метанол-дихлорметан утворюють гелі. Встановлено, що гель на основі дегідроепіандростерону у циклогексанолі можна використовувати для вилучення органічних барвників з водних розчинів.

8. Синтезовано сполуки-гібриди метотрексату з бетулоновою кислотою, які, на відміну від метотрексату, виявили тропний ефект до 1,2-дипальмітоїлфосфатиділхоліну – штучної мембрани. Втім в експерименті на Caco-2 клітинах за проникаючою здатністю ці кон'югати поступалися метотрексату і знаходились на рівні референтного препарату атенололу.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1.  $\alpha,\beta$ -Непредельные кетоны на основе аллобетулона / Н. Л. Бабак, И. М. Гелла, А. Н. Семененко, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, В. И. Мусатов, В. В. Липсон // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – № 7. – С.1048-1055. *Здобувачем проведено вилучення бетуліну з природної сировини, перетворено його на алобетулін та алобетулон, здійснено елементний аналіз ненасичених кетонів, прийнято участь у підготовці статті до друку.*

2. Синтез пиррол-2-ил- и пиразол-4-илметиленпроизводных бетулина и аллобетулина / Н.Л. Бабак, И.М. Гелла, А.Н. Семененко, В.И. Мусатов, С.В. Шишкина, Н.Б. Новикова, Д.С. Софронов, Д.А. Мори́на, В.В. Липсон // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51. – № 5. – С. 731-742. *Здобувачем розроблено методи синтезу 2-іліденових похідних бетулонового альдегіду, здійснено їх відновлення і вивчено їх здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичному розчиннику, прийнято участь у підготовці статті до друку.*

3. Химические превращения бетулонового альдегида / А.Н. Семененко, Н.Л. Бабак, А.М. Еремина, И.М. Гелла, С.В. Шишкина, В.И. Мусатов, В.В. Липсон // Журн. орг. химии. – 2016. – Т. 52. – № 2. – С.249-260. *Здобувачем розроблено способи хімічної модифікації бетулонового альдегіду і доведено будову вперше одержаних сполук спектральними методами, прийнято участь у підготовці статті до друку.*

4. Циклопропанирование и эпоксицирование 2-илиденовых производных лупанового ряда / А.Н. Семененко, Н.Л. Бабак, И.М. Гелла, С.В. Шишкина, В. И. Мусатов, В. В. Липсон // Журн. орг. химии. – 2017. – Т. 53. – № 2. – С. 282-289 *Здобувачем здійснено синтез описаних у роботі сполук і вивчено їх здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичному розчиннику, прийнято участь у підготовці статті до друку.*

5. New ylidene and spirocyclopropyl-derivatives of cholestanone and dehydroepiandrosterone series and their ability to induce cholesteric mesophase in nematic solvent / A.N. Semenenko, N.L. Babak, S.S. Popov, S.V. Shishkina, A.V. Mazepa, V.V. Lipson // Synthetic Communications. – 2018. – Vol. 48, N 9. – P. 1008-1015. *Здобувачем здійснено синтез описаних у роботі сполук і вивчено їх здатність до індукції холестеричної мезофази у декількох нематичних розчинниках, прийнято участь у підготовці статті до друку.*

6. Пат. № 114868 «Похідні (1S,2S)-2,2'-спіроциклопропілалобетуло́ну та хірально-нематична рідкокристалічна суміш» Авторів: О.М. Семененко, М.Л. Бабак, І.М. Гелла, Н.Б. Новікова, В.В. Ліпсон, Т.Г. Друшляк. Опубл. в бюл. №15 від 10.08.2017р. *Здобувачем розроблено метод одержання заявлених сполук, вивчено їх здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках.*

7. Еремина А. М. Химические свойства бетулонового альдегида / А. М. Еремина, А. Н. Семененко // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів ХКЧ-2015, 20-22 квітня 2015 р. : тез доп. – Харків, 2015. – С. 211. *Здобувачем здійснено синтез сполук і проведено узагальнення результатів.*

8. Рибалка Ю. А. Циклопропанування піразоліденових похідних дигідроепіандростеро-ну / Ю. А. Рибалка, О. М. Семененко // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів ХКЧ-2015, 20-22 квітня 2015 р. : тез доп. – Харків, 2015. – С. 235.. *Здобувачем здійснено синтез сполук і проведено узагальнення результатів.*

9. Pyrrol-2-yl- and Pyrazol-4-ylmethylidene Derivatives of Lupane Series as a New Chiral Dopants for Cholesteric Liquid-Crystal Compositions / N. L. Babak, S. V. Shishkina, A. N. Semenenko, D. A. Morina, I. M. Gella, V. V. Lipson // VII International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles", 9-13

November 2015 : Abstracts. – Kharkiv, 2015. – O-18. *Здобувачем здійснено синтез 2-іліденових похідних бетулонового альдегіду і доведено їх будову спектральними методами.*

10. New Chiral Dopants for Cholesteric Liquid-Crystal Compositions Based on Lupane and Steroid Cores with Pyrazol Substituents / A. N.Semenenko, N. L. Babak, S. V. Shishkina, I. M. Gella, F. G. Yaremenko, V. N. Vakula, N. B. Novikova, V. V. Lipson // VII International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles", 9-13 November 2015 : Abstracts. – Kharkiv, 2015. – P-22. *Здобувачем здійснено синтез похідних дегідроепіандростерону та холестеранону, підготовлено повідомлення.*

11. Нові похідні лупанового ряду і їх практичне використання / В. В. Ліпсон, М. Л. Бабак, О. М. Семененко, І. М. Гелла, С. В. Шишкіна // XXIV Українська конференція органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. – С. 322. *Здобувачем здійснено синтез похідних бетулонового альдегіду та бетулонової кислоти.*

12. Нові похідні бетуліну з потенційною протипухлинною активністю / О. М. Семененко, М. Л. Бабак, І. М. Гелла, Л. В. Будянська, Н. О. Касян, А. О. Садченко, О. В. Ващенко // XXIV Українська конференція з органічної хімії, 19-23 вересня 2016 р. : тези доп. – Полтава, 2016. – С. 285. *Здобувачем здійснено синтез кон'югатів метотрексату з бетулоною кислотою, підготовлено повідомлення.*

13. Allobetulin and dehydroepiandrosterone appended bis-1,2,3-triazoles as low molecular weight gelators for easy removal of heavy metal cations from water / D.A. Morina, K.V. Nozdrina, A.N. Semenenko, V.V. Lipson // IXth International chemistry conference "Kyiv-Toulouse" dedicated to the 100<sup>th</sup> anniversary of Fedir Babichev, 4-9 липня 2017 р. : тези доп. – Київ, 2017. – С. 98. *Здобувачем здійснено синтез сполук і проведено узагальнення результатів.*

14. Ліпсон В.В. Лабораторні роботи з хімії природних низькомолекулярних сполук: навчально-методичний посібник / В.В. Ліпсон, М.Л. Бабак, О.М. Семененко. - Х. : Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, 2017. – 55 с. *Здобувачем розроблено і викладено методики синтезу  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів на основі карбонільних похідних лупанового ряду.*

## АНОТАЦІЯ

**Семененко О.М. Синтез і хімічні властивості гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів лупанового ряду. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, 2018.

У дисертаційній роботі досліджено хімічні перетворення алобетулону, бетулонового альдегіду у реакціях альдольно-кетонової конденсації, відновлення, епоксидування, Корі-Чайковського, відновлювального амінування, Гріньяра, Віттіга та ін. і запропоновано можливі сфери практичного застосування синтезованих сполук.

Модифікація пропенового фрагмента 2-гетериліденових похідних алобетулону та алобетуліну, а також модельних сполук – 2-іліденових похідних холестеранону та 16-ілідендегідроепіандростеронів привела до нових високоефективних хіральних добавок до рідкокристалічних композицій з селективним відбиттям світла у видимій області спектра, придатних для створення на їх основі матеріалів для малоенергоємних пристроїв відображення інформації. На підставі даних рентгеноструктурних досліджень і розрахункових методів з'ясовано зв'язок між особливостями їх молекулярної будови і ефективністю індукування спірального надмолекулярного впорядкування в мезофазах.

В результаті вивчення перетворень бетулонового альдегіду в умовах відновлювального амінування встановлено, що під дією  $H_2$ -Pd/C відновлюється зв'язок C=N та ізопропенільний фрагмент, але карбонільна група у 3-му положенні лупанового остову зберігається. І навпаки, у середовищі  $NaBH_4$ -MeOH відбувається перетворення азометинів на аміноспирти із збереженням ізопропенільної групи. Вперше з бетулонового альдегіду за реакцією Віттіга синтезовано новий ряд  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів. Зазначений альдегід в реакції з фенілмагніюбромідом утворює суміш (R:S) 28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-онів у співвідношенні 1:5; основний S-ізомер у кислотному середовищі перетворюється на 28-фенілалобетулон.

Методом *click*-реакцій одержано низку нових 1,2,3-триазольних похідних алобетуліну та дегідроепіандростерону, які у циклогексанолі, толуені, етанолі, метанолі та суміші метанол-дихлорметан утворюють гелі. Встановлено, що гель на основі дегідроепіандростерону у циклогексанолі можна використовувати для вилучення органічних барвників з водних розчинів.

Синтезовано сполуки-гібриди з потенційною антинеопластичною активністю на основі бетулонової кислоти з 1,2,3-триазолом та метотрексатом. Останні, на відміну від метотрексату, виявили тропний ефект до 1,2-дипальмітоїлфосфатиділхоліну у штучній мембрані. Втім в експерименті на Caco-2 клітинах за проникаючою здатністю ці кон'югати поступалися метотрексату і знаходились на рівні референтного препарату атенололу.

**Ключові слова:** хімічні властивості бетулонового альдегіду, 2-іліденові похідні алобетулону, хіральні добавки, здатність до закручування, холестерична мезофаза, гелі на основі алобетуліну та дегідроепіандростерону, кон'югати бетулонової кислоти з 1,2,3-триазолом та метотрексатом.

## АННОТАЦІЯ

**Семененко А.Н. Синтез и химические свойства гидрокси- и оксопроизводных тритерпеноидов лупанового ряда. – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Харьков, 2018.

В диссертационной работе исследованы химические превращения аллобетулону, бетулонового альдегида в реакциях альдольно-кетоновой кон-

денсации, восстановления, эпоксидирования, Кори-Чайковского, восстановительного аминирования, Гриньяра, Виттига и др. и предложены возможные сферы практического применения синтезированных соединений.

Модификация пропенонового фрагмента 2-гетерилиденовых производных аллобетулона и аллобетулина, а также модельных соединений - 2-илиденовых производных холестанона и 16-илидендегидроэпиандростеронов привела к новым высокоэффективным хиральным добавкам к жидко-кристаллическим композициям с селективным отражением света в видимой области спектра, пригодных для создания на их основе материалов для малоэнергетических устройств отображения информации. На основании данных рентгеноструктурных исследований и расчетных методов выяснено связь между особенностями их молекулярного строения и эффективностью индуцирования спирального надмолекулярного порядка в мезофазе.

В результате изучения преобразований бетулонового альдегида в условиях восстановительного аминирования установлено, что под действием  $H_2$  Pd/C восстанавливается связь C=N и изопрופןильный фрагмент, но карбонильная группа в 3-м положении лупанова остова сохраняется. И, наоборот, в среде  $NaBH_4$ -MeOH происходит преобразование азометинов на аминокспирты с сохранением изопрופןильной группы. Впервые из бетулонового альдегида по реакции Виттига синтезирован новый ряд  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных кетонов. Указанный альдегид в реакции с фенилмагний-бромидом образует смесь (R: S) 28-фенил-28-гидрокси-луп-20 (29)-ен-3-онов в соотношении 1: 5; основной S-изомер в кислотной среде превращается в 28-фенилаллобетулон.

Методом *click*-реакций получено ряд новых 1,2,3-триазольных производных аллобетулина и дегидроэпиандростерона, которые в циклогексаноле, толуоле, этаноле, метаноле и смеси метанол-дихлорметан образуют гели. Установлено, что гель на основе дегидроэпиандростерона в циклогексаноле можно использовать для извлечения органических красителей из водных растворов.

Синтезированы соединения-гибриды с потенциальной антинеопластической активностью на основе бетулоновой кислоты с 1,2,3-триазолами и метотрексатом. Последние, в отличие от метотрексата, обнаружили тропный эффект к 1,2-дипальмитоилфосфатидилхолину в искусственной мембране. Впрочем, в эксперименте на Caco-2 клетках по проникающей способности эти конъюгаты уступали метотрексату и находились на уровне референтного препарата атенолола.

**Ключевые слова:** химические свойства бетулонового альдегида, 2-илиден производные аллобетулона, хиральные добавки, закручивающая способность, холестерическая мезофаза, гели на основе аллобетулина и дегидроэпиандростерона, конъюгаты бетулоновой кислоты с 1,2,3-триазолами и метотрексатом.

**ABSTRACT**

**Semenenko A. N. Synthesis and chemical properties of hydroxy- and oxoderivatives of the triterpenoids of the lupane series.** – Manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry. – V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2018.

The study is dedicated to the investigation of the chemical transformations of allobetulone, betulone aldehyde in the aldol-crotonic condensation, reduction, epoxidation, Corey-Chaykovsky, reductive amination, Grignard, Wittig and other reactions. The possible areas of practical application of synthesized compounds are suggested.

The modification of the propenone fragment of 2-heterylidene derivatives of allobetulone and alobetulin, as well as of the model compounds of 2-ylidene derivatives of cholestanone and 16-ylidenedehydroepiandrosterones, has led to the new high-performance chiral supplements for the liquid crystal compositions with selective reflection of light in the visible region of the spectrum. These compositions may be suitable for creating of the materials for low-energy devices displaying information on their basis. The connection between the features of their molecular structure and the induction of spiral supramolecular order in mesophases was determined by the X-ray diffraction studies and calculation methods.

By studying the transformations of betulone aldehyde under the conditions of reducing amination, it was stated that under the treatment by  $H_2$ -Pd/C the C=N bond and isopropenylene fragment are reduced, but the carbonyl group in the 3rd position of the lupane core remains unchanged. Conversely, the conversion of azomethines to aminoalcohols in the  $NaBH_4$ -MeOH medium is accomplished with the remaining of the isopropenyl group. A new series of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones was synthesized for the first time from the betulonic aldehyde by the Wittig reaction. In the reaction with phenylmagnesium bromide the mentioned aldehyde forms a mixture of (R:S) 28-phenyl-28-hydroxylup-20(29)-en-3-one in 1:5 ratio; the main S-isomer turns into 28-phenylallobetulone in the acidic medium.

A number of novel 1,2,3-triazole derivatives of alobetulin and dehydroepiandrosterone obtained by the *click*-reaction method forms gels in cyclohexanol, toluene, ethanol, methanol and methanol-dichloromethane mixtures. It was established that the dehydroepiandrosterone-based gel in cyclohexanol medium could be used to extract organic dyes from aqueous solutions.

The hybrid compounds with the potential antineoplastic activity based on betulonic acid with 1,2,3-triazole and methotrexate are synthesized. In contradiction to methotrexate, these compounds revealed a tropic effect on the 1,2-dipalmitoylphosphatidylcholine in an artificial membrane. However, in the penetrating ability experiment on Caco-2 cells, these conjugates were inferior to methotrexate and showed activity at the reference level of atenolol.

**Key words:** chemical properties of betulone aldehyde, 2-ylidene derivatives of allobetulone, chiral supplements, twisting ability, cholesterol mesophase, alobetulin- and dehydroepiandrosterone-based gel, betulonic acid conjugates from 1,2,3-triazole and methotrexate.