

Державна наукова установа
Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»,
Національна академія наук України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Семененко Олександр Миколайович

УДК 547.918:547.914

ДИСЕРТАЦІЯ

**«Синтез і хімічні властивості гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів
лупанового ряду»**

02.00.03 – органічна хімія
(хімічні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ О. М. Семененко

Науковий керівник:
Ліпсон Вікторія Вікторівна,
доктор хімічних наук, професор

Харків – 2018

АНОТАЦІЯ

Семененко О. М. Синтез і хімічні властивості гідрокси- та оксопохідних тритерпеноїдів лупанового ряду. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія (хімічні науки). – Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» Національної академії наук України; Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Харків Міністерства освіти і науки України, Харків, 2018.

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 нейрон-дегенеративних розладів. Ще одна сфера застосування похідних бетуліну – хіральної 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 ХД 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.

Дисертація присвячена розробці методів синтезу нових похідних тритерпеноїдів лупанового ряду шляхом модифікації C^2H_2 , гідрокси-, оксо- та карбоксигруп у складі молекул, вивченню їх хімічних властивостей, просторової будови і виявленню можливої сфери практичного застосування.

Серед питань, що потребують пешочергового вирішення – проблема одержання бетулонового альдегіду, синтез нових 2-іліденових похідних алобетулоноу та бетулонового альдегіду, їх модифікація за еноновим фрагментом, дослідження реакційної здатності оксо-, гідрокси-, карбоксипохідних лупанового ряду в реакціях відновлення, епоксидування, Корі-Чайковського, відновлювального амінування, Грін'єра, Віттіга та ін., дослідження практично значущих властивостей синтезованих речовин, як то здатність до індукції холестеричної мезофази у нематиках, до гелеутворення в органічних розчинниках, до проникнення у штучні та крізь клітинні мембрани.

З літератури відомо про можливість використання ненасичених кетонів на основі лупанової платформи у якості ХД. Нами запропоновано використати альдегіди з нелінійним розташуванням замісників, на зразок заміщених

піразольних, для отримання сполук пропелеровидної форми з розгалуженою п-системою. Такі альдегіди синтезовані реакцією Вільсмайєра-Хаака із задовільними виходами. Наступне їх кип'ятіння з бетулоновим альдегідом у лужному середовищі привело до утворення ненасичених кетонів. Аналогічні сполуки синтезовані і з використанням ароматичних альдегідів. Дослідження закручуючої здатності проведено методом Гранжано-Кано у нематику 5-ЦБ. Відзначено зменшення закручуючої здатності ненасичених кетонів на основі алобетулону та бетулонового альдегіду з однаковими замісниками у С² положенні. Для дослідження впливу будови молекул на закручуючу здатність було синтезовано ряд модельних сполук – ненасичених кетонів на основі холестеранону та дегідроепіандростерону. Модифікація пропенонового фрагмента 2-гетериліденових похідних алобетулону, алобетуліну, бетулонового альдегіду, а також 2-іліденових похідних холестеранону та 16-ілідендегідроепіандростеронів привела до нових високоефективних ХД до РК з селективним відбиттям світла у видимій області спектра, придатних для створення на їх основі матеріалів для малоенергоємних пристроїв відображення інформації. Для найбільш перспективних об'єктів було проведено дослідження $d\lambda_{max}/dT$, яке становить 0.3-2.2 нм/К в інтервалі температур 59-94°C. На підставі даних рентгеноструктурних досліджень і розрахункових методів з'ясовано зв'язок між їх молекулярною будовою і ефективністю індукування спірального надмолекулярного впорядкування у мезофазах.

В результаті вивчення перетворень бетулонового альдегіду в умовах відновлювального амінування встановлено, що під дією H₂-Pd/C відновлюється зв'язок C=N та ізопропенільний фрагмент, але карбонільна група у С³ атома лупанового остова зберігається. І навпаки, у середовищі NaBH₄-MeOH відбувається перетворення азометинів на аміноспирти із збереженням ізопропенільної групи. Суміш амінокетону і аміноспирту у співвідношенні 3:1, одержану під дією NaBH₄-НОАс у толуені, вдалося розділити за допомогою колонкової хроматографії. Вперше з бетулонового альдегіду за реакцією Віттіга синтезовано новий ряд α,β -ненасичених кетонів. Зазначений альдегід

в реакції з фенілмагнію бромідом 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.

Методом *click*-реакцій одержано низку нових 1,2,3-триазольних похідних алобетуліну та дегідроепіандростерону. Встановлено, що 1,2,3-триазольні похідні дегідроепіандростерону із резорциновим та гідрохіноновим фрагментами у складі молекул відповідно, утворюють стабільні гелі у циклогексанолі. У спиртах (MeOH, EtOH) а також у суміші CH₂Cl₂-MeOH ці кон'югати дають нестабільні гелі, які з часом зазнають розшарування з поступовим формуванням осаду відповідної сполуки. Серед похідних алобетулоноутворення гелю встановлено лише у толуені для сполуки, 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. Встановлено, що через 1 год витримування 0.6 г гелю 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.

Синтезовано сполуки-гібриди з потенційною антинеопластичною активністю на основі бетулонової кислоти з 1,2,3-триазолом та метотрексатом.

Взаємодія лінкервмісної похідної бетулонової кислоти з метотрексатом проводили за участі DCC та DMAP у середовищі ДМФА з утворенням суміші ізомерних кон'югатів, які розділені колонковою хроматографією. Взаємодія кон'югатів 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, який не впливає на термодинамічні параметри мембрани, адже не проникає у подвійний ліпідний шар, сполуки-гібриди розподіляються у штучній мембрані.

Також проведені експерименти з визначення здатності кон'югатів до проникнення крізь мембрани клітин колоректальної аденокарциноми людини (Caco-2). Встановлено, що за проникаючою здатністю ці кон'югати поступалися метотрексату і знаходились на рівні референтного препарату атенололу.

Будову всіх одержаних сполук надійно доведено за допомогою комплексу фізико-хімічних методів дослідження, а саме: елементного аналізу, мас-спектрометрії, ІЧ спектроскопії, одновимірної (^1H , ^{13}C) спектроскопії ЯМР, рентгеноструктурних досліджень.

В дисертації *вперше*: (1) проведено систематичне вивчення хімічних властивостей бетулонового альдегіду – однієї з найменш досліджених сполук лупанового ряду; (2) доведено можливість вибіркового відновлення ізопропєнільного фрагмента, карбонільної та азометинової груп при відновному амінуванні бетулонового альдегіду у різних умовах; (3) встановлено залежність між просторовою будовою 2-ліденових похідних алобетулону, холестанону та 16-гетерилідендегідроепіандростеронів й ізомерним складом продуктів їх циклопропанування в умовах реакції Корі-Чайковського; (4) проведено порівняння впливу будови хіральної молекулярної платформи на здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках α,β -ненасичених кетонів та спіроциклопропанів на основі алобетулону, бетулонового альдегіду, а також холестанону та дегідроепіандростерону як модельних сполук; (5) синтезовано 1,2,3-триазольні похідні алобетуліну – компоненти органо-гелів, здатні поглинати барвники з водних розчинів; (6) 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: (а) розробка 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; (б) розробка компонентів органогелів екологічного призначення; (в) 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; (2) методики 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 використання від 22.12.2017 р.)

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.

ABSTRACT

Semenenko O.M. Synthesis and chemical properties of hydroxy- and oxo-derivatives of the lupan series triterpenoids. – Qualifying scientific work, the manuscript.

Thesis for the Candidate of Science degree in Chemistry, specialty 02.00.03 – Organic Chemistry (Chemistry). – State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” National Academy of Science of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University, the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2018.

Actuality of the subject. Natural optically active compounds are a powerful source of structures for the functionally oriented constructing of organic molecules for materials science and medicine. Due to the availability and restoration of natural sources (are present in significant quantity in the bark of industrial deciduous trees), enantiomeric purity, the presence of several reactive centers in molecules, ability to undergo chemical modification and low toxicity, pentacyclic triterpenoids of the lupan series, such as betulin and its oxidized derivatives, betulin and betulonic acid represent the attractive objects both in finding out the fundamental problems of theoretical organic chemistry and in the search for biologically active substances and components of new functional materials. The hybrid compounds based on betulinic acid combine the structure of the lupan frame with known active pharmaceutical ingredients and can reveal new pharmacological properties - they become multiple ligands. The construction of this type of compounds is currently widely used in the design of antitumor, antimalarial drugs and remedies for age-related neurodegenerative disorders. Another field of application of betulin derivatives is development of chiral dopants (CD) for liquid crystal compositions (LCDs) with selective reflection of light in the visible spectral region, suitable for the creation on their basis the materials for low-energy devices for displaying information.

For the effective advancement in the direction of medical and material-based application of lupanoids, further study of the chemical properties of hydroxy- and oxo- compounds of this series is necessary. In particular, obtaining a CD based on the 2-ylidene derivatives of alobetulin and betulone aldehyde, which would be capable of inducing a helicoidal supramolecular structure in nematic solvents to approach or exceed the known commercial samples, involves the synthesis of molecules in which the lupan molecular platform is rigidly coupled to the promezogenic fragment. The construction of conjugates of triterpenoids with heterocyclic compounds of pharmacological purpose, on the contrary, requires solving the problem of how to combine individual molecules into a single structure to ensure its conformational flexibility. Thus, the development of methods for the synthesis of new derivatives of the lupan series and the study of their reactivity and features of the spatial structure has a certain theoretical and practical significance.

The dissertation is devoted to the development of methods for the synthesis of new derivatives of triterpenoids of the lupan series by modifying $C^{2}H_2$, hydroxy-, oxo- and carboxygroups in the composition of molecules, studying their chemical properties, spatial structure, and identifying a possible sphere of practical application.

Among the issues that require urgent solution is the problem of obtaining betulone aldehyde, the synthesis of new 2-ylidene derivatives of alobetulone and betulone aldehyde, their modification on the enolene fragment, the study of the reactivity of oxo-, hydroxy-, carboxyderivatives of the lupane series in the reactions of reduction, epoxidation, Corey-Chaykovsky, reductive amination, Grignard, Wittig, etc., the study of practically significant properties of synthesized substances, such as the ability to induce cholesteric mesophase in nematics, to transform into the gells in organic solvents, to penetrate into artificial and through cellular membranes.

From literature sources, it is known about the possibility of using unsaturated ketones based on a lupan platform as CD. We propose the use of aldehydes with a nonlinear arrangement of substituents, such as substituted

pyrazole, to obtain compounds of propellant form with branched π -system. Such aldehydes were synthesized by the Wilsmeier-Haack reaction with satisfactory yields. Their next boiling with betulonic aldehyde in alkaline medium resulted in the formation of unsaturated ketones. Similar compounds were synthesized with aromatic aldehydes. Investigation of the twisting ability was carried out by the Granzhano-Kano method in the 5-CB nematic. The decrease in the twisting power of unsaturated ketones based on alobetulone and betulone aldehyde with the same substituents in the C² position was noted. A series of model compounds – unsaturated ketones based on cholestanone and dehydroepiandrosterone were synthesized to study the influence of the structure of molecules on the twisting power. Modification of the propenone fragment of 2-geranylidene derivatives of alobetulone, alobetulin, betulone aldehyde, and also 2-ylidene derivatives of cholestanone and 16-ylidene dehydroepiandrosterones has led to new high-performance CDs for LCDs with selective reflection of light in the visible spectrum, suitable for the creation of materials on their basis for low energy consumption devices for displaying information. For the most promising objects the $d\lambda_{max}/dT$ was studied, which is 0.3-2.2 nm/K in the temperature range of 59-94 °C. On the basis of data of X-ray and structural research and calculation methods, the connection between their molecular structure and the efficiency of induction of spiral supramolecular ordering in the mesophases was determined.

As a result of the study of the betulonic aldehyde transformations under reductive amination it was found that under the action of H₂-Pd/C the C = N bond and the isopropenyl fragment are reduced, but the carbonyl group in the C³ atom of the lupan core is retained. Conversely, in the NaBH₄-MeOH medium occurs the conversion of azomethines to aminoalcohols with the preservation of the isopropenyl group. A mixture of aminoketone and amine alcohols in a ratio of 3:1, obtained by the action of NaBH₄-HOAc in toluene, was separated by column chromatography. A new series of α,β -unsaturated ketones was synthesized for the first time from the betulonic aldehyde by the Wittig reaction. This aldehyde in reaction with phenylmagnium bromide forms a mixture (R: S) of 28-phenyl-28-

hydroxylup-20 (29) -en-3-ones in a ratio of 1: 5; the main S-isomer in the acidic medium turns into 28-phenylalobetulone.

A number of new 1,2,3-triazole derivatives of alobetulin and dehydroepiandrosterone were obtained by the method of *click-reactions*. It was found that 1,2,3-triazole derivatives of dehydroepiandrosterone with resorcinol and hydroquinone moieties in the molecules form stable gels in cyclohexanol. In the alcohols (MeOH, EtOH), as well as in the mixture of CH₂Cl₂-MeOH, these conjugates give unstable gels, which eventually undergo stratification with the gradual formation of the precipitate of the corresponding compound. Among derivatives of alobetulone, the formation of gel was established only in toluene for a compound that contains the catechol moiety as a spacer.

The study of the ability of gels based on synthesized compounds to sorption of dyes from aqueous solutions was carried out on an example of a photoluminescent dye of rhodamine S. It was established that after 1 hour of holding 0.6 g of gel, the luminescence of aqueous dye solution significantly decreased compared to the initial one and is comparable to the luminescence of the solution after extraction with cyclohexanol. However, the removal of the gel from the test solution, in contrast to the separation of the organic solvent, has certain technological advantages.

Hybrid compounds with potential anti-neoplastic activity on the basis of betulonic acid with 1,2,3-triazole and methotrexate were synthesized.

The interaction of the linker-derived betulonic acid with methotrexate was carried out with the participation of DCC and DMAP in a DMF medium to form a mixture of isomeric conjugates that were separated by column chromatography. The interaction of conjugates with a model membrane based on hydrated 1,2-dipalmitoylphosphatidylcholine was investigated by the method of differential scanning calorimetry using the Mettler DSC1 microcalorimeter. It was established that unlike methotrexate, which does not affect the thermodynamic parameters of the membrane, since it does not penetrate the double lipid layer, the hybrid compounds are distributed in an artificial membrane.

Experiments were also conducted to determine the ability of conjugates to penetrate through the membrane of human colorectal adenocarcinoma cells (Caco-2). It was established that the penetrative ability of these conjugates was inferior to methotrexate and were at the reference level of atenolol.

The structure of all the compounds obtained is reliably proven by a complex of physico-chemical methods of investigation, namely, elemental analysis, mass spectrometry, infrared spectroscopy, one-dimensional (^1H , ^{13}C) NMR spectroscopy, X-ray analysis.

In the Thesis for the first time: (1) a systematic study of the chemical properties of betulone aldehyde - one of the least studied compounds of the lupine series was carried out; (2) the possibility of selective reduction of isopropenyl fragment, carbonyl and azomethine groups at reductive amination of betulone aldehyde in different conditions was proved; (3) the dependence between the spatial structure of 2-ylidene derivatives of alobetulone, cholestanone and 16-heterylidene-dehydroepiandrosterones and the isomeric composition of products of their cyclopropanation under the conditions of the Corey-Chaykovsky reaction was established; (4) the influence of the structure of the chiral molecular platform on the ability to induce cholesteric mesophase in nematic solvents of α,β -unsaturated ketones and spirocyclopropanes on the basis of alobetulone, betulone aldehyde, as well as cholestanone and dehydroepiandrosterone as model compounds was compared; (5) 1,2,3-triazole derivatives of alobetulin - components of organogels, capable of absorbing dyes from aqueous solutions were synthesized; (6) conjugates of betulonic acid with methotrexate were obtained and their ability to distribute in an artificial membrane and penetration through the membrane of Caco-2 cells was investigated.

The practical significance of the obtained results: (a) the development of methods for the synthesis of new optically active additives to LCD compositions with selective reflection of light in the visible spectrum, suitable for creating on their basis, LCD materials for display devices; (b) development of components of organogels for ecological purpose; (c) proposed methods of chemical modification

of the triterpenoids of the lupan series, which allow the applying of heterocyclic fragments into the natural molecules, are of interest not only for materials science and control of the state of the environment, but also for the design of compounds for medical and biological needs; (d) the method of synthesis of derivatives of betulin has been introduced into the workshop on chemistry of natural compounds at the Department of Organic Chemistry of the V. N. Karazin Kharkiv National University and outlined in the corresponding educational manual (the act of use dated 22.12.2017).

Key words: chemical properties of betulone aldehyde, 2-ylidene derivatives of alobetulone, chiral dopants, twisting power, cholesteric mesophase, gel on the basis of alobetulin and dehydroepiandrosterone, conjugates of betulonic acid with 1,2,3-triazole and methotrexate.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ
НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. α,β -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-илметилиденпроизводных 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. Морина, 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 эпоксидирование 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.*

(Видання входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)

6. Пат. № 114868 «Похідні (1S,2S)-2,2'-спіроциклопропілалобетулоноу 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 10.08.2017 р. *Здобувачем розроблено метод одержання заявлених сполук, вивчено їх здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

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 100th 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 α,β -ненасичених кетонів на основі карбонільних похідних лупанового ряду.*

ЗМІСТ

| | Стор. |
|---|-------|
| СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ | 19 |
| ВСТУП | 21 |
| РОЗДІЛ 1. БЕТУЛІН ТА ЙОГО ПОХІДНІ: СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ, ШЛЯХИ МОДИФІКАЦІЇ ТА ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ (огляд даних літератури) | 26 |
| 1.1 Бетулін і його хімічні перетворення | 26 |
| 1.2 Синтез похідних бетулонового альдегіду і бетулонової кислоти | 32 |
| 1.3 Нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки на основі тритерпеноїдів лупанового ряду | 38 |
| РОЗДІЛ 2. СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 2-ІЛІДЕНОВИХ ПОХІДНИХ АЛОБЕТУЛОНУ | 49 |
| 2.1 Синтез α,β -ненасичених кетонів на основі алобетулону, їх відновлення, епоксидування та циклопропанування | 49 |
| 2.2 Зв'язок між молекулярною будовою нових похідних лупанової низки та їх здатністю до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках | 60 |
| 2.3 Арилпіразолілметиліденові похідні холестеранону і дегідроепіандростерону та спіроциклопропани на їх основі як модельні сполуки оральних добавок лупанового ряду | 68 |
| 2.4 Експериментальна частина | 74 |
| РОЗДІЛ 3. ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕТУЛОНОВОГО АЛЬДЕГІДУ | 91 |
| 3.1 Синтез бетулонового альдегіду і вивчення його хімічних перетворень | 91 |
| 3.2 Визначення здатності 2-іліденових похідних бетулонового | |

| | |
|--|-----|
| альдегіду та продуктів їх відновлення до індукції холестеричної мезофази у нематичному розчиннику 5 СВ | 101 |
| 3.3 Експериментальна частина | 103 |
| РОЗДІЛ 4. ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ АЛОБЕТУЛІНУ ТА БЕТУЛОНОВОЇ КИСЛОТИ | 120 |
| 4.1 Синтез 1,2,3-триазолів на основі алобетуліну | 127 |
| 4.2 Синтез бетулонової кислоти та її похідних з потенційною протипухлинною активністю | 125 |
| 4.3 Синтез сполук-гібридів бетулонової кислоти з метотрексатом | 127 |
| 4.4 Експериментальна частина | 139 |
| ВИСНОВКИ | 149 |
| СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ | 151 |
| Додаток 1. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ | 169 |

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

| | |
|---------------------------|--|
| д | дублет |
| DMCO/DMSO | диметилсульфоксид |
| DMFA/DMF | N,N'-диметилформаїд |
| ДФФХ | 1,2-дипальмітоїлфосфатидилхолін |
| ДЦГК/DCC | N,N'-дициклогексилкарбодіїмід |
| град | градус |
| ІЧ | інфрачервоний |
| м | мультиплет |
| м.ч. | мільйонна частка |
| РСД | рентгеноструктурне дослідження |
| РК | рідкокристалічний |
| с | синглет |
| т | триплет |
| ТМС | тетраметилсилан |
| ТШХ | тонкошарова хроматографія |
| ЯМР ¹³C | ядерний магнітний резонанс на атомах карбону |
| ЯМР ¹H | ядерний магнітний резонанс на протонах |
| 5 ЦБ/5 СВ | 4'-пентил-4-ціанобіфеніл |
| AIBN | азобісізобутиронітрил |
| Alk | алкіл, C _n H _{2n+1} |
| Bu | бутил |
| Caco-2 | клітин колоректальної аденокарциноми людини |
| CDI | карбодіїмідазол |
| COSY | кореляційна спектроскопія |
| CuTC | купруму тіофенкарбоксилат |
| DAST | диетиламіносульфотрифторид |
| DCM | дихлорметан |

| | |
|---------------|--|
| DDQ | 2,3-дихлоро-5,6-диціано-1,4-бензохінон |
| DEAD | діетилазодикарбоксилат |
| DMAP | N,N'-диметиламінопіридин |
| DMB | диметоксибензил |
| DME | 1,2-диметоксиетан |
| DMFDMA | N,N'-диметилформаїду диметилацеталь |
| DPPA | дифенілдіфосфорилазид |
| DXN | 1,4-діоксан |
| IBX | 2-йодоксибензойна кислота |
| LR | реактив Левіссона |
| MTX | метотрексат |
| NOE | ядерний ефект Оверхаузера |
| PCC | піридинію хлорохромат |
| Py | піридин |
| RT | нормальні умови |
| TBAF | тетра- <i>n</i> -бутиламмонію флуорид |
| TBSCl | <i>трет</i> -бутилдиметилсиліл хлорид |
| TFA | трифторацетатна кислота |
| TFAA | ангідрид трифторацетатної кислоти |
| THF | тетрагідрофуран |
| Tol | толуен |
| Torr | одиниця виміру тиску |
| Ts | <i>n</i> -толїлсульфонїл |

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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), енантімерній 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.

Мета і задачі дослідження. Метою роботи є синтез нових похідних тритерпеноїдів лупанового ряду шляхом модифікації C^2H_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 алобетулону 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 алкілування, ацилювання, Грін'єра, Віттіга, альдольно-критонової конденсації похідних лупанового ряду, [2+3]-циклоприєднання пропаргілових етерів та естерів за азидним угрупованням як метод формування [1,2,3]триазоліпохідних 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)метиліденпихідні бетулонового альдегіду та продукти їх хімічної модифікації, [1,2,3]триазолілохідних бетуліну як компоненти органоелів, 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-хімічні розрахунки 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, холестанону та 16-гетерилідендегідроепіандростеронів 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 α,β -ненасичених кетонів та спіроциклопропанів на основі алобетулону, бетулонового альдегіду, а також холестанону та дегідроепіандростерону як модельних сполук;
- синтезовано 1,2,3-триазольні похідні алобетуліну – компоненти органоелів, 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 органогелів 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. Методики 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 використання від 05.11.2017 р.)

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. Рентгеноструктурні 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. ДНУ НТК ІМК к.б.н. В. І. Мусатову та к.х.н. О. В. Борисову («ENAMINE Ltd», м. Київ) за реєстрацію ЯМР спектрів, к.х.н. О. В. Мазепі (Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАНУ, Одеса) за допомогу у реєстрації мас-спектрів, к.б.н. С. О. Зозулі («ENAMINE Ltd», м. Київ) за проведення біоаналітичних досліджень кон'югатів бетулонової кислоти, к.ф.-м.н. О. В. Ващенко (ІСМА НАНУ, м. Харків) за дослідження розподілу кон'югатів бетулонової кислоти у штучних мембранах.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації було подано на VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів ХКЧ-2015. Харків, 20-22 квітня 2015, с 211; VII Всеукраїнській науковій конференції студентів та аспірантів ХКЧ-2015. Харків, 20-22 квітня 2015, с 235; VII International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles", Kharkiv, 9-13 November 2015, O-18; VII International Conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles". Kharkiv, 9-13 November 2015, P-22; XXIV Українській конференції органічної хімії. Полтава, 19-23 вересня 2016, с 322; XXIV Українській конференції з органічної хімії, Полтава, 19-23 вересня 2016 р., – С. 285; IXth International chemistry conference “Kyiv-Toulouse” dedicated to the 100th anniversary of Fedir Babichev, Kyiv, 4-9 June, 2017, P. 98.

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

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» № держреєстрації 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

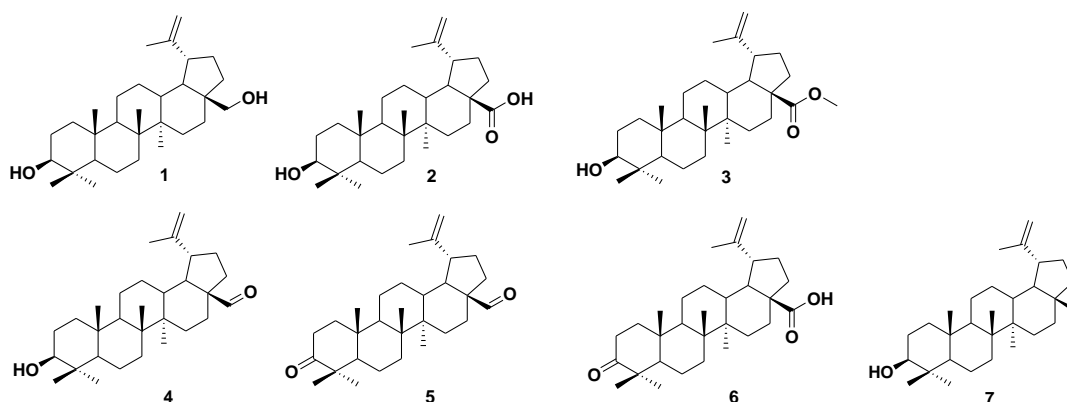
РОЗДІЛ 1

БЕТУЛІН ТА ЙОГО ОКСОПОХІДНІ: СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ, ШЛЯХИ МОДИФІКАЦІЇ ТА ПРАКТИЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ (огляд даних літератури)

1.1 Бетулін і його хімічні перетворення

Бетулін (3 β ,28-дигідрокси-20(29)-лупен) **1** – пентациклічний тритерпеновий спирт лупанового ряду. Він присутній у корі багатьох дерев, але найбільша його кількість міститься у зовнішньому шарі кори беріз *Betula verrucosa*, *Betula pubescens*, *Betula alba* (10-40 % від сухої маси) [1]. Це один з перших тритерпеноїдів, який у 1788 р., як індивідуальну речовину, виділив І. Т. Льовіц з березового дьогтю. Звідти походить і назва сполуки. Сучасні методи вилучення бетуліну з природної сировини полягають у екстракції за допомогою хлороформу, метиленхлориду або спиртів [1,2]. У природних джерелах поряд з бетуліном містяться його окиснені похідні (схема 1.1): бетулінова кислота **2** та її метиловий естер **3**, бетуліновий альдегід **4**, бетулоновий альдегід **5**, бетулонова кислота **6**. Постійним супутником бетуліну у корі берези є й лупеол **7** (10 % від вмісту бетуліну), виділений вперше з пагонів люпину, але пізніше виявлений і в інших рослинах[1].

Схема 1.1



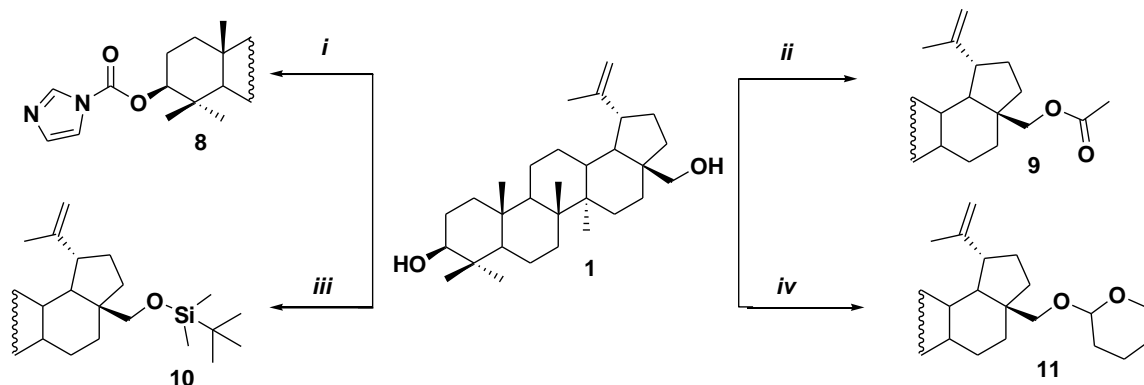
Енантіомерна чистота природних лупаноїдів і наявність у структурі декількох функціональних груп, що легко піддаються хімічній трансформації, роблять їх привабливими об'єктами як для з'ясування фундаменталь-

них проблем теоретичної органічної хімії, на кшталт конформаційної стабільності сполук з розвинутим карбоновим скелетом або механізмів перегрупувань за участю карбкатионів, так і для пошуку біологічно активних речовин і компонентів новітніх функціональних матеріалів.

Дослідження реакційної здатності цих сполук, зокрема бетуліну, розпочалися ще у першій половині минулого сторіччя [3,4]. На сьогодні відомо багато перетворень, які відбуваються селективно за первинною, вторинною гідроксигрупами та ізопропенільним фрагментом у складі зазначеної молекули, а також супроводжуються перебудовою карбонового скелету. Виходячи із завдань даної дисертаційної роботи, в огляді обговорено хімічні властивості лупаноїдів, які притаманні саме функціональним групам у складі цих сполук і не пов'язані з перегрупуваннями у молекулярному остові, за виключенням утворення алобетуліну з $3\beta,28$ -дигідрокси-20(29)-лупену **1**.

Взаємодія бетуліну **1** з CDI приводить до естеру **8** з відкритою гідроксильною групою біля атома C^{28} [5], у той час як під дією ацетатного ангідриду за певних умов переважно утворюється естер будови **9** (схема 1.2) [6-8]. Відомі реакції введення захисних силільних груп у первинний гідроксил як у сполуці **10** [9-12], а також утворення етерів будови **11** [13,14].

Схема 1.2

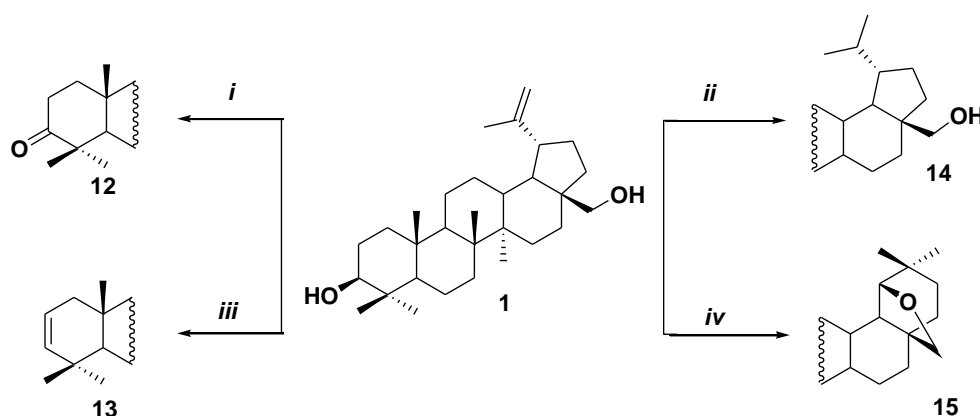


- (i) CDI, SiO₂, THF, Δ, 27 год., 68%; (ii) 1-Н-імідазол, ацетатний ангідрид, CHCl₃, Δ, 24 год., 84%;
 (iii) трет-бутилдиметилхлоросилан, 1-Н-імідазол, DMAP, DMFA, 20°C, 7 год., 86%;
 (iv) PyH⁺TolSO₃⁻, дигідропіран, CH₂Cl₂, RT, 72 год., 95%.

В нещодавній роботі показано можливість окиснення з доволі високим виходом вторинної гідроксигрупи за допомогою РСС при збереженні первин-

ної (схема 1.3) [10]. При обробці бетуліну трифенілфосфіном за участю 2,2-диметилглутаріміду у безводному тетрагідрофурані (ТГФ) відбувається елімінування вторинного гідроксилу з утворенням ненасиченої сполуки **13** [15,16]. Відома реакція каталітичного відновлення подвійного зв'язку у ізопропенільному фрагменті бетуліну воднем під тиском на Pd/C каталізаторі у середовищі ТГФ-МеОН, яка проходить з кількісним виходом.[16, 17] Під дією сильних кислот, на кшталт трифлуороацетатної, в результаті перегрупування Вагнера-Меєрвейна з гідроксиметиленового та ізопропенільного фрагментів формується тетрагідрофуранове кільце [18,19], що дозволяє одержати синтетично важливий продукт – алобетулін **15**, подальша модифікація якого відбувається переважно за участю кільця **A**.

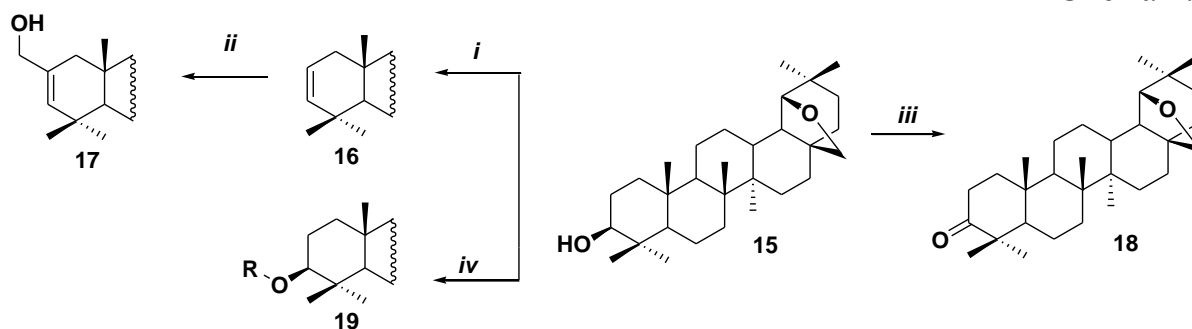
Схема 1.3



(i) *TBSCl, PCC, CH₂Cl₂, TBAF, RT, 7 год., 79%*; (ii) *H₂, Pd/C, THF/MeOH, 2068,65 Torr, 16 год., 100%*; (iii) *2,2-диметилглутарімід, диетилазодикарбоксилат, Ph₃P, THF, RT, 12 год., 74%*; (iv) *TFA, CH₂Cl₂, 0-5°C, 1 год., 98%*.

Тозилування у піридині та подальше елімінування перетворює алобетулін **15** на алобетулен **16** (схема 1.4), відомий також як γ -алобетулін [19]. З останнього за реакцією Принса одержують гідроксипохідну **17** [20]. Продуктом окиснення сполуки **15** CrO₃, NaOCl або за реакцією Сверна є алобетулон **18**, який можна також одержати і з бетуліну **1** за однореакторною методикою [1,21-24]. Алкілювання та ацилювання алобетуліну **15** відбувається в лужному середовищі і приводить до етерів та естерів **19** [25].

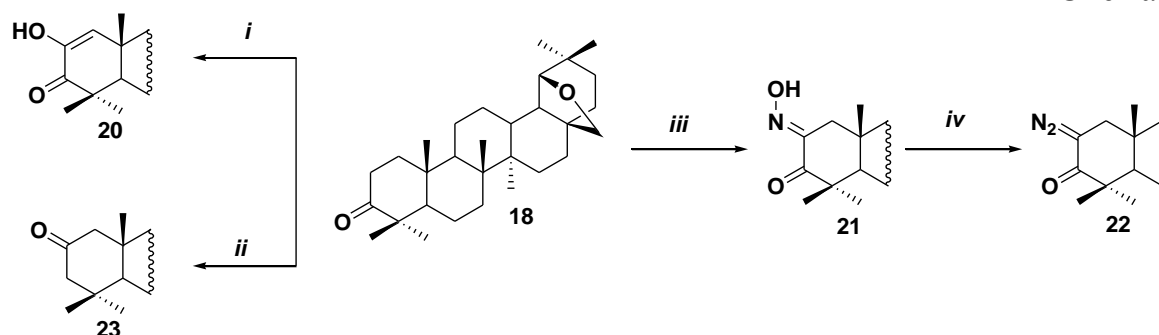
Схема 1.4



(i) $TsCl$, Py , Δ , 6 год., 65%; (ii) CH_2O , $C_2H_4Cl_2$, H_2O , H_2SO_4 , $70^\circ C$, 25 год., 60%; (iii) CrO_3 , H_2SO_4 , диметилкетон, $-5^\circ C$, 1 год., 93%; (iv) $RCOCl$, Py , Bu_3N , RT , 6 год., 80%.

2-Гідроксиєнон **20** (схема 1.5) – продукт подальшого перетворення сполуки **18** у присутності *трет*-бутилату калію під дією атмосферного кисню [26,27]. При використанні *ізо*-амілінітриду кетон **18** піддається нітрузуванню і перетворюється на оксим **21** [28], який за реакцією Форстера утворює 2-діазобетулон **22** [29]. Під дією сульфуру у морфоліні відбувається ізомеризація алобетулону **18** у 2-кетотритерпенонід **23** [30].

Схема 1.5

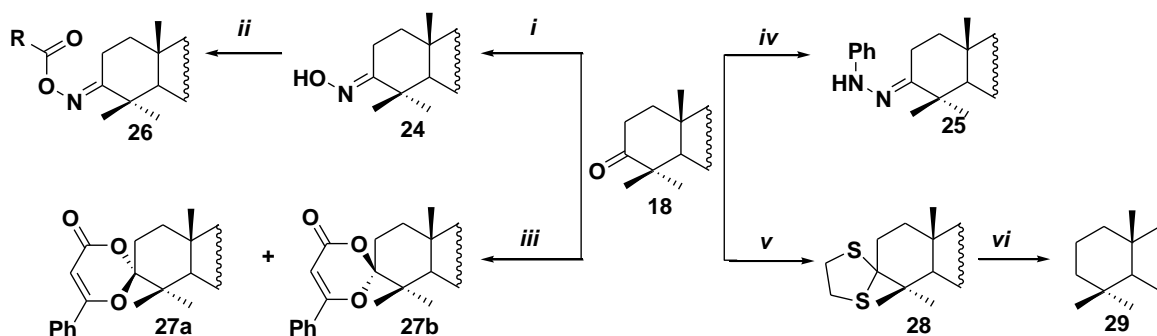


(i) $t-BuOK$, O_2 , $t-BuOH$, $40^\circ C$, 1 год, 63%; (ii) S , морфолін, Δ , 24 год, 78%; (iii) $t-BuOK$, $t-BuOH$, *ізо*-амілінітрид, RT , 24 год, 83%; (iv) $MeOH$, $NaOH$, NH_3 , $NaClO$, $0^\circ C$, 1 год, 52%.

Алобетулон **18** легко перетворюється на оксим **24** та гідразон **25**, демонструючи властивості типові для циклічного кетону (схема 1.6) [3,31]. Оксим **24** піддається *O*-ацилюванню у похідні **26** [31,32]. Суміш ізомерних спіросполук **27a,b** у співвідношенні (1:2) одержано за реакцією гетеро-Дільса-Альдера в результаті циклоприєднання кетену, генерованого *in situ* з 5-феніл-2,3-дигідрофуран-2,3-діону. Визначено вплив на стереоселективність цієї реакції замісників у кумуленовому і арильному фрагментах [33,34]. З

кетону **18** синтезовано етилендитіокеталь **28** і відновлено нікелем Ренея у алобетулан **29** [35].

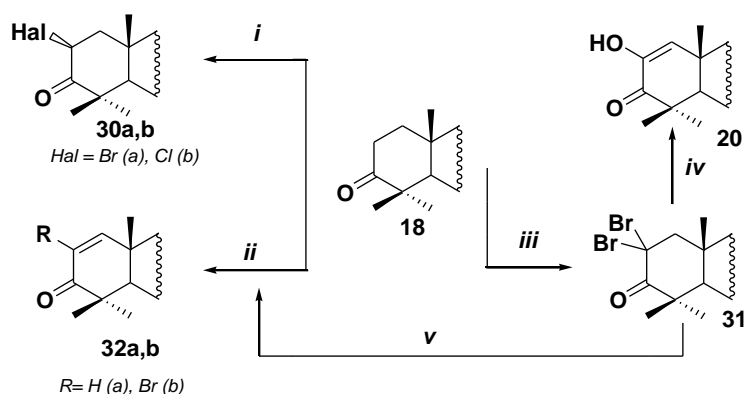
Схема 1.6



(i) $NH_2OH \cdot HCl$, Py , Δ , 8 год., 85%; (ii) $RCOOOCR$, Et_3N , RT , 4 год., 75%; (iii) 5-феніл-2,3-дигідрофуран-2,3-діон, бензол, Δ , 5 год., 55+45%; (iv) фенілгідрозин, $MeOH$, $HOAc$, Δ , 1 год., 95%; (v) EtS_2 , борофторетират, RT , 0.25 год., 74%; (vi) $Ni-Re$, Na , H_2O , $50^\circ C$, 1 год., 60%.

Перетворення моно- **30a,b** і дигалогенпохідних **31** алобетулону подано на схемі 1.7 [36,37]. Так, 2-гідроксиенон **20** утворюється з дибромоалобетулону **31** при лужному гідролізі [1]. Дегідробромування сполук **30a** та **31** веде до α,β -ненасичених кетонів **32a,b**. У свою чергу, з алобетулону **18** за участю фенілселенового ангідриду також можна синтезувати кетон **32a** [34], подальший напрямок модифікації якого визначає здатність виступати акцептором CN^- іону за Міхаелем [38].

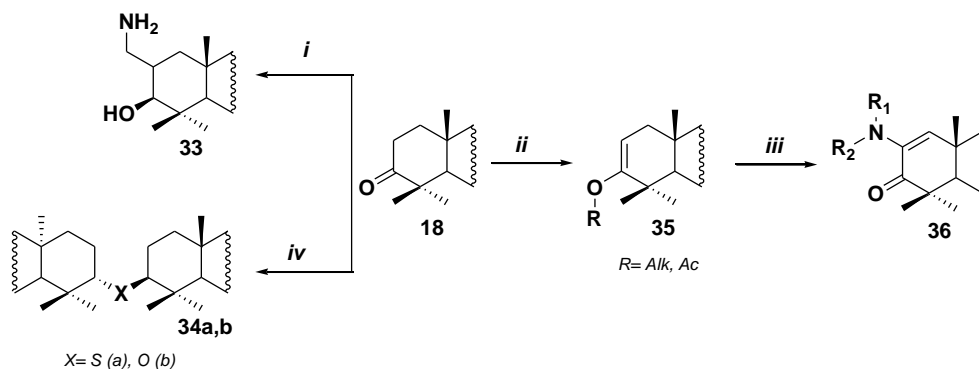
Схема 1.7



(i) Br_2 , $NaOAc$, $HOAc$, $CHCl_3$, RT , 1 год., 89%; (ii) фенілселеновий ангідрид, $HOAc$, RT , 8 год., 75%; (iii) Br_2 , $CHCl_3$, RT , 0.5 год., 77%; (iv) KOH , $MeOH$, H_2O , RT , 1 год., 92%; (v) $LiCl$, $DMFA$, Δ , 5 год., 85%.

Існують відомості щодо приєднання за C=O групою алобетулону **18** ацетиленідів [39], триметилсилілціаніду з подальшим відновленням [23] до аміноспирту **33** (схема 1.8), димеризації у біс(алобетулініл)сульфід **34a** [40] і -селенід **34b** [37] та утворення єнолових етерів і естерів **35** [41,42]. Останні в результаті епоксидування і конденсації з первинними або вторинними амінами перетворюються на єнаміни **36** [43].

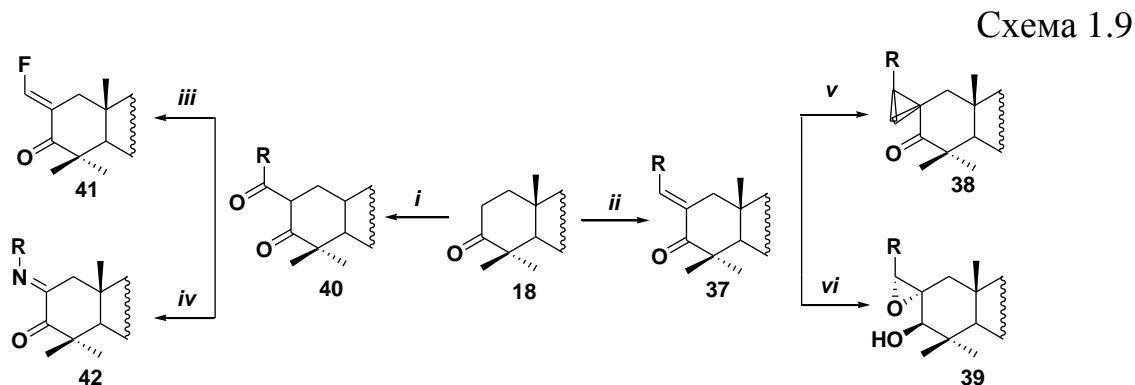
Схема 1.8



(i) ZnI_2 , трет-бутил-диметилсілілціанід, $LiAlH_4$, Tol, THF, RT, 24 год., 96%; (ii) етилортоформат, бензол, H_2SO_4 , MeOH, RT, 2 год., 90%; (iii) *m*-CIPBA, $RRNH$, Δ , 20 год., 47-64%; (iv) LR, Tol, Δ , 7 год., 74%.

α,β -Ненасичені кетони **37** синтезовано альдольно-кротоновою конденсацією алобетулону **18** (схема 1.9) з 3-нітробензальдегідом та фурфуролом [4,44]. Нещодавно ряд 2-арил- та 2-гетерилметиліденових похідних кетону **18** був суттєво розширений за рахунок нових сполук, на основі яких синтезовано спіроциклопропани **38** і спірооксирани **39** – ефективні хіральні добавки для холестеричних рідкокристалічних композицій [45]. Такі матеріали застосовуються у системах відображення інформації з низьким енергоспоживанням, завдяки використанню ефекту бістабільності [46]. Хіральні добавки з групи іліденових та спіропохідних лупанового ряду за здатністю до індукції холестеричної надмолекулярної структури у нематичних розчинниках перевищують симетрично заміщені діангідрогекситоли та похідні діоксолану (TADDOL) і наближаються до комерційних добавок з ряду аксіально-хіральних бінафтилів (BINOL) [47].

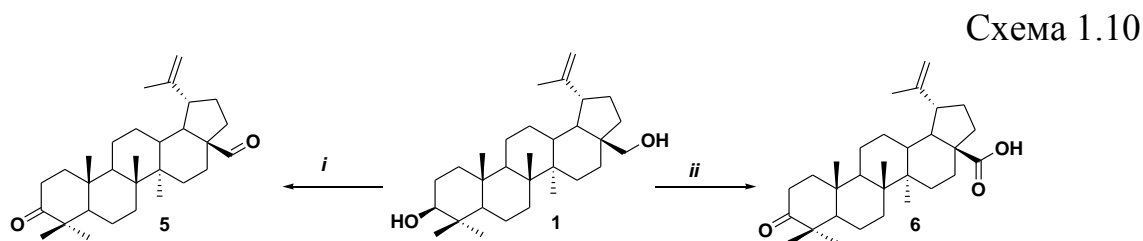
Продуктами конденсації Кляйзена між сполукою **18** та естерами є 1,3-дикетони **40** [48,49]. Під дією Et_2NSF_3 (DAST) 2-формілаобетулон **40** ($\text{R} = \text{H}$) перетворюється на 2-флуорометиліденпохідну **41**, а за участю первинних амінів – на єнаміон **42** [49].



(i) естер, MeONa , MeOH , Δ , 20 год., 50%; (ii) RCHO , EtOH , KOH , Δ , 24 год., 63%; (iii) DAST, CH_2Cl_2 , -78°C , 2 год., 77%; (iv) RNH_2 , DCC, бензол, Δ , 7 год., 49-55%; (v) Me_3SOI , KOH , DMSO , RT , 12 год., 73%; (vi) NaBH_4 , MeOH , CH_2Cl_2 , *m*-CIPBA, RT , 6 год., 91%.

1.2 Синтез похідних бетулонового альдегіду і бетулонової кислоти

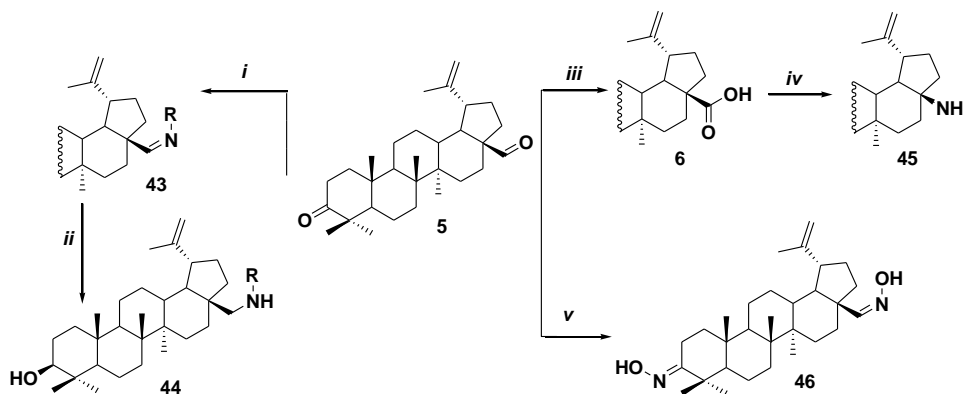
У літературі описано багато методів окиснення бетуліну у бетулоновий альдегід **5** та відповідну кислоту **6**. Так, обробка бетуліну **1** адсорбованим на силікагелі чи оксиді алюмінію біхроматом калію при охолодженні веде до утворення альдегіду **5**, а збільшення часу витримки реакційної суміші – до бетулонової кислоти **6**. [50] Альдегід **5** синтезують також за реакцією Сверна або при взаємодії бетуліну **1** з піридиній хлорохроматом (схема 1.10). [51] Бетулонова кислота **6** утворюється з бетуліну під дією реактиву Джонса в ацетоні, або в результаті його обробки CrO_3 в ацетатній кислоті [52].



(i) PCC , CH_2Cl_2 , RT , 1 год., 75%; (ii) CrO_3 , HOAc , RT , 12 год., 61%;

Наявність формільної групи у молекулі бетулонового альдегіду **5** дозволяє використовувати його в реакціях з розмаїтими нуклеофілами, найбільш поширеними з яких є реакції відновлювального амінування та заміни формільної групи на аміногрупу (схема 1.11). Відновлювальне амінування відбувається у кислотному середовищі під дією амінів у метанолі з подальшою обробкою азометинів **43** ціаноборогідридом натрію, в результаті чого утворюється ариламін **44** [53]. Аміни **45** синтезують через окиснення альдегіду **5** до бетулонової кислоти **6** з подальшою обробкою дифенілфосфорилазидом (DPPA) [54,55]. Бетулоновий альдегід **5** може бути перетворений з високим виходом на відповідну кислоту **6** за допомогою NaClO_2 та дигідрофосфату натрію моногідрату у водному *трет*-бутанолі [54-57]. Відомо також утворення оксимів **46** під дією гідроксиламіну у піридині [58,59].

Схема 1.11



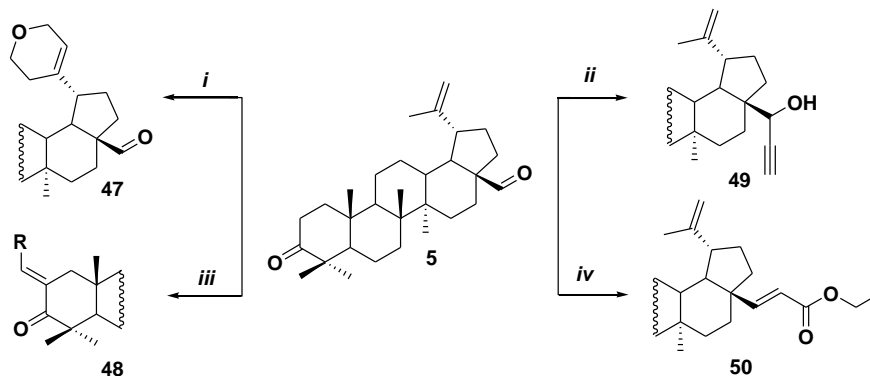
(i) MeOH , HOAc , $R-NH_2$; (ii) MeOH , HOAc , NaCNBH_3 , 17 год., 68%; (iii) NaClO_2 , 2-метил-бут-2-ен, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, *трет*-БуОН, RT, 0.75 год., 100%; (iv) DPPA, *N*-етил-*N,N*-диізопропіламін, DXN, 20-102 °C, 17 год.; (v) гідроксиламінгідрохлорид, Py, 50 °C, 2 год., 85%.

Існують посилання на роботи з модифікації карбонового скелету за допомогою реакції Принса, що відбувається під дією параформу у CHCl_3 і завершується утворенням піранової похідної **47** [60]. Зміна умов проведення процесу веде до взаємодії бетулонового альдегіду **5** з параформом або іншими альдегідами за механізмом альдольно-котонової конденсації (схема 1.12). У такий спосіб синтезували α,β -ненасичені кетони **48** [61,62].

Алкінмагнійбромід з альдегідом **5** утворює ненасичені спирти будови **49** [63]. З літературних джерел відомо, що взаємодія альдегіду **5** з триетил-

фосфінацетатом відбувається за механізмом аналогічним до реакції Віттіга і приводить до сполуки **50** [64].

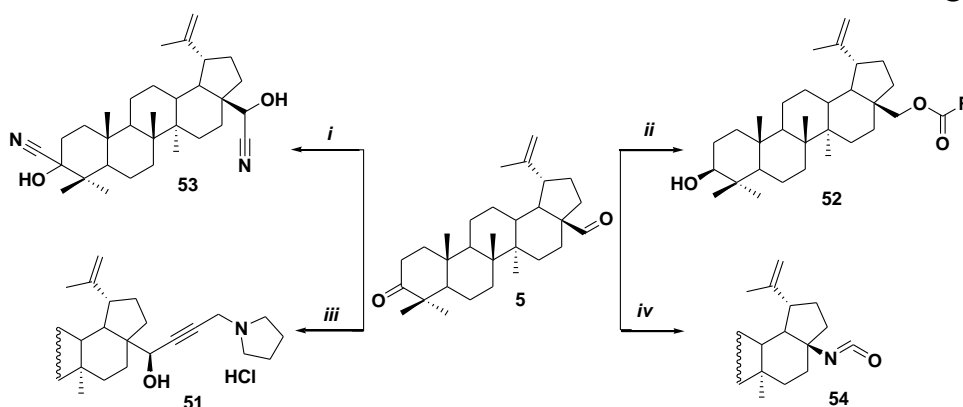
Схема 1.12



(i) CH_2O , SnCl_4 , CHCl_3 , RT , 25 год., 60%; (ii) етинілмагнійбромід, THF , 25 °C, 12 год., 63%; (iii) CH_2O , диметиламінгідрохлорид, трет-БуОН, 60 °C, 120 год., 75%; (iv) триетилфосфін-ацетат, NaH , Tol , Δ , 4 год., 85%.

Сполуку **51** синтезовано за реакціями Віттіга та Манніха (схема 1.13) з використанням купрум йодиду(I) в якості каталізатора [63]. При обробці альдегіду **5** *L*-селектридом відбувається його відновлення до бетуліну **1**, подальша обробка якого кислотами у піридині з використанням DMAP веде до естерів **52** [15]. Ціангідрин **53** утворюється при взаємодії альдегіду з діетилалюмоціанатом у толуені [65], а ізоціанат **54**, аналогічно аміну **45**, формується через стадію окиснення до кислоти з наступною обробкою DPPA [54].

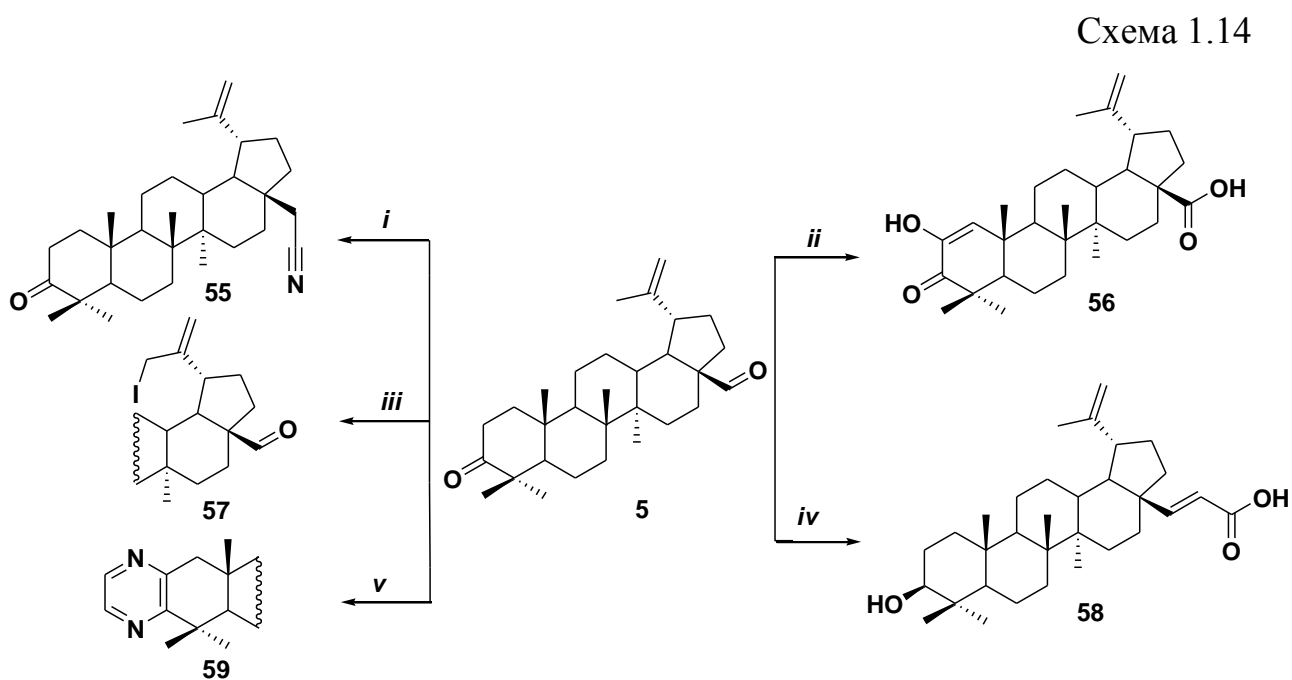
Схема 1.13



(i) Et_2AlCN , Tol , 0 °C, 0.16 год.; (ii) *L*-селектрид, RCOOH , Py , DMAP, 40 °C, 4 год., 88%; (iii) етинілмагнійбромід, CH_2O , CuI , DMSO , 40 °C, 24-144 год., 40-90%; (iv) DPPA, *N*-етил-*N,N*-диізопропіламін, DXN , 20-102 °C, 17 год.

Взаємодія альдегіду **5** з азо-*bis*-ізобутиронітрилом (схема 1.14) веде до утворення нітрилів **55** зі збереженням C=O групи у кільці **A** [65]. Продуктом окиснення сполуки **5** атмосферним киснем у *трет*-бутилаті калію виступає гідроксибетулонова кислота **56**, яку можна синтезувати аналогічним шляхом з бетулонової кислоти **6** [66].

Обробка альдегіду **5** йодом у *N,N*-диметилацетаміді з високим виходом дозволяє одержати галогенпохідну бетулонового альдегіду **57** [67]. При додаванні до суміші бетулонового альдегіду **5** з гідридом натрію у толуені триетилфосфінацетату з наступною обробкою NaBH₄ у метанолі та гідроксидом калію утворюється кислота будови **58** [64]. Кип'ятіння альдегіду **5** з етилендіаміном у морфоліні з додаванням сульфуру веде до утворення піразиної похідної бетулонового альдегіду **59** [14].

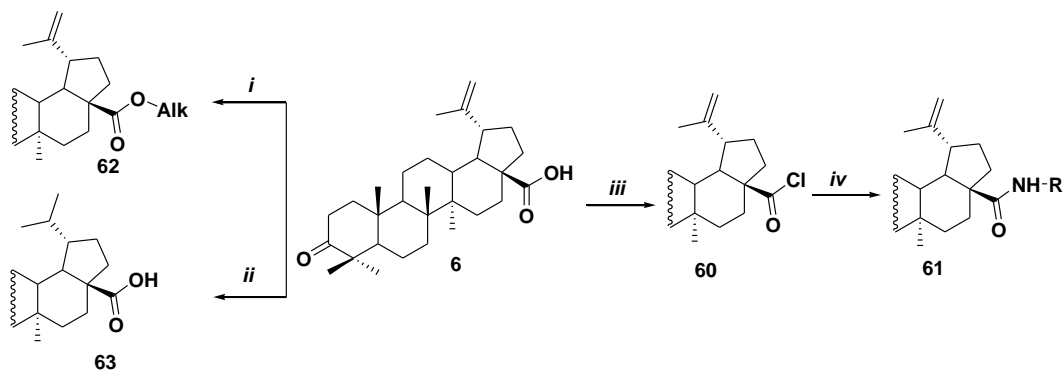


(i) AIBN, *n*-BuSnH, DMAP, Tol, CH₂Cl₂, 20 °C, 4 год.; (ii) *t*-BuONa, O₂, *t*-BuOH, 40 °C, 0.67 год, 59%; (iii) I₂, *N,N*-диметилацетамід, 25 °C, 0.17 год, 93%; (iv) триетилфосфінацетат, NaH, Tol, NaBH₄, MeOH, KOH, 45 °C, 7 год; (v) етилендіамін, *S*, морфолін, Δ , 2.5 год, 17%

Бетулонова кислота **6** проявляє властивості, характерні для вищих насичених аліфатичних кислот і водночас – циклічних кетонів. Так, під дією оксалілхлориду (схема 1.15) у безводному середовищі вона перетворюється на хлорангідрид **60** [16,68,69], взаємодія якого з амінами у толуені дозволяє

одержати амід **61** з високими виходами [7,70]. Естери будови **62** утворюються при взаємодії кислоти **6** з алкілюючими агентами у присутності карбонату калію [61,71]. Відома реакція каталітичного відновлення цієї кислоти, яка відбувається в умовах аналогічних гідрогенізації бетуліну **1** і дозволяє одержати 20,29-дигідробетулонову кислоту **63** [71,72].

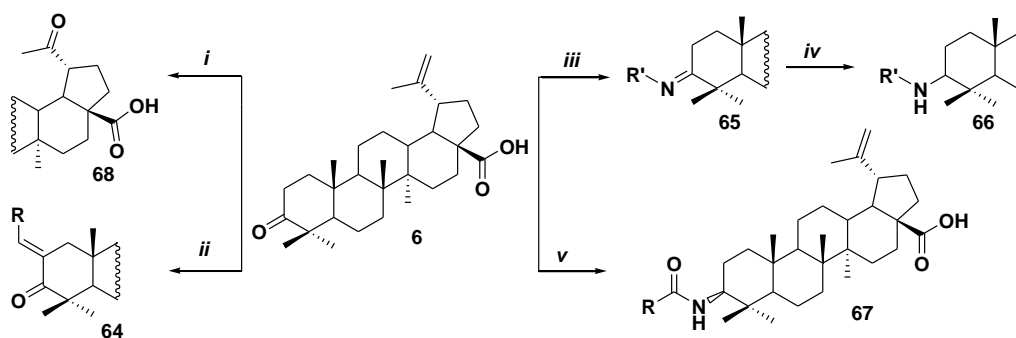
Схема 1.15



(i) *Alk-Br*, K_2CO_3 , *DMFA*, 20 °C, 6 год., 81%; (ii) H_2 , *Pd/C*, *THF/MeOH*, $P=760.051$ Torr, 23 °C, 6 год., 94%; (iii) $(COCl)_2$, CH_2Cl_2 , Ar, 20 °C, 6 год., 99%; (iv) $R-NH_2 \cdot HCl$, NEt_3 , CH_2Cl_2 , 25 °C, 2 год., 68%.

З ароматичними альдегідами кислота **6** вступає у конденсації як циклічний кетон. У такий спосіб (схема 1.16) синтезовані α,β -ненасичені кетони **64** [61,73].

Схема 1.16



(i) OsO_4 , $NaIO_4$, *DXN*, H_2O , 20 °C, 1 год., 50%; (ii) KOH , *EtOH*, Δ , 24 год., 90%; (iii) NH_2OH , *Py*, 60 °C, 2 год., 90%; (iv) $NaCNBH_3$, *MeOH*, 20 °C, 12 год., 82%; (v) NH_4OAc , $NaCNBH_3$, *MeOH*, $RCOOOCR$, *Py*, *DMAP*, Δ , 24 год., 53%.

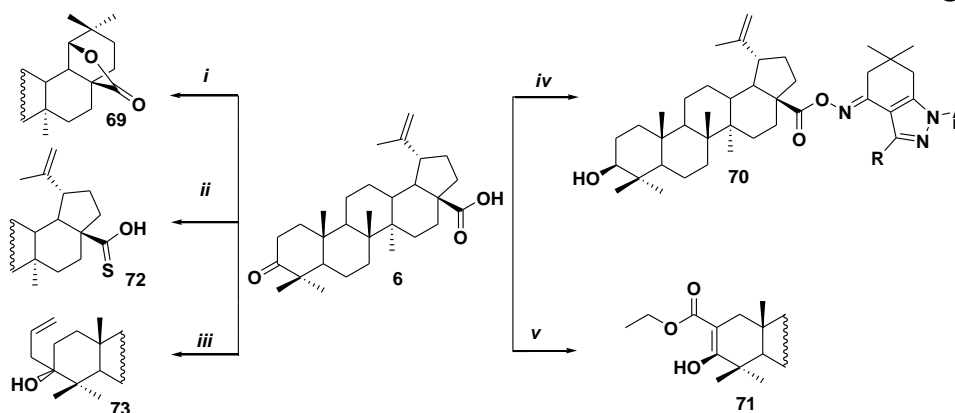
Властивості циклічного кетону сполука **6** демонструє і при взаємодії з тіосемикарбазином, гідразинами, гідроксиламіном і амінами. Це дає можливість одержати відповідно тіосемикарбазид, гідразони, оксим та основи Шиффа **65** [68,74]. Обробка останніх ціаноборогідридом натрію веде до

суміші 3 α , β -амінопохідних **66a,b** [53,75-77]. Використання у якості захисної групи 4-морфолінкарбонового ангідриду дозволило авторам роботи [78] провести відновне амінування з подальшим ацилуванням 3-NH₂ групи ангідридами дикарбонових кислот з високими виходами. Суміш α , β -ізомерів сполуки **67** розділено препаративною хроматографією.

Окиснення ізопропенільного фрагмента у складі кислоти **6** OsO₄ та NaIO₄ завершується утворенням 3,20-діоксо-29-норбетулонової кислоти **68** із задовільним виходом [79].

Під дією сильних кислот сполука **6** зазнає перегрупування Вагнера-Мейервейна (схема 1.17) у лактон **69** [80], аналогічно до перетворення бетуліну **1** на алобетулін **18**. Відома реакція ацилювання хлорангідридом бетулонової кислоти 6,7-дигідро-1*H*-індазол-4(5*H*)-он оксимів, яка відбувається при тривалому кип'ятінні у середовищі Py-CHCl₃. Їх наступне відновлення NaBH₄ відбувається діастереоселективно і приводить до відповідних кон'югатів бетулінової кислоти **70** [81]. Похідну бетулонової кислоти **71** одержано в реакції з діетилкарбонатом в інертній атмосфері з попередньою обробкою гідридом натрію [82]. Не менш цікавим є утворення тіобетулонової кислоти **72**, що відбувається за участю реактиву Левісона (RL) у толуені [83]. Суміш діастереомерів **73** у співвідношенні 1:2 (3- β ОН: 3- α ОН) утворюється при взаємодії кислоти **6** з реактивом Грін'яра [84].

Схема 1.17

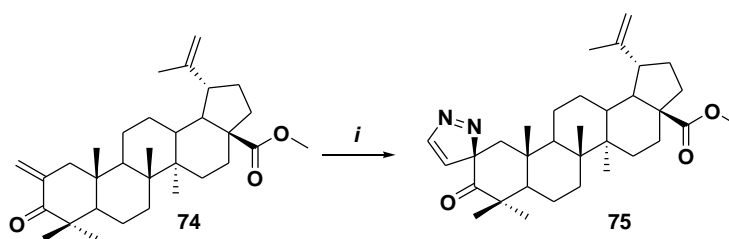


(i) TFA, CHCl₃, RT, 0.13 год., 95%; (ii) RL, Tol, 110 °C, 3 год., 68%; (iii) AlkMgBr, THF, -78 °C, інертна атмосфера, 2 год., 24%, 49%; (iv) Py, CHCl₃, *i*-PrOH, NaBH₄, Δ , 44 год., 45%; (v) NaH, Et₂CO₃, DXN, Δ , 3 год., 52%.

1.3 Нітрогеновмісні гетероциклічні сполуки на основі тритерпеноїдів лупанового ряду

Найбільша кількість публікацій стосовно тритерпеноїдів лупанової серії присвячена синтезу та вивченню противірусної, антималярійної, проти-запальної та антинеопластичної активності нітрогеновмісних гетероциклічних похідних бетулонової кислоти. Такі сполуки-гібриди, кон'югати або хи-мери можна поділити на три основні групи: спіросполучені структури, кон-денсовані системи, в яких гетероцикл анельований до кільця **A**, та вже зга-дані вище молекули будови **69**, **70**, в яких лупановий та гетероциклічний фрагменти об'єднані між собою естерним чи амідним зв'язком або за допо-могою лінкера. Так, нещодавно з'явилися повідомлення щодо цитотоксичних властивостей 2-метиленбетулонових кислот та їх естерів **74**, здатних висту-пати прискорювачами апоптозу [61]. Втім спіропіразол **75**, синтезований з метил 2-метилен-3-оксолуп-20(29)ен-28-оату **74** під дією діазометану у м'я-ких умовах з виходом 32 % (схема 1.18), за антипроліферативною активністю поступався вихідним кислотам та естерам.

Схема 1.18

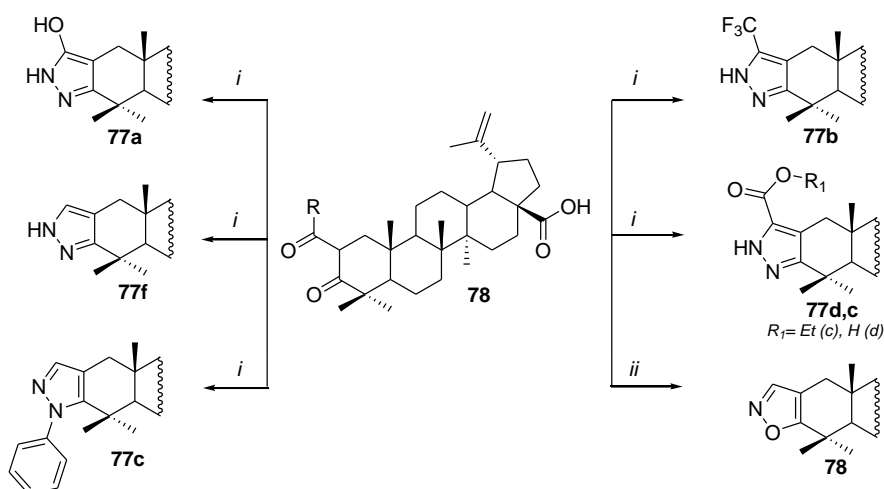


(i) THF, діазометан, 25 °C, 72 год., 32%.

Стартовими структурами для синтезу анельованих до циклу **A** піра-золів **77**, ізоксазолів **78**, тіазолів **80** виступають 2-ацетильні похідні алобету-лону **40** та бетулонової кислоти **76** (схема 1.19) або відповідні 2-бромозамі-щені лупаноїди **79** (схема 1.20) [71]. Їх циклоконденсації з нітрогено- та сульфуровмісними бінуклеофілами дозволяють одержати широкий набір розмаїтих сполук, які становлять інтерес для фармакологічних випробувань. Зокрема, в результаті таких досліджень доведено, що кислоту **77f** можна

розглядати в якості нового структурного типу сполуки-лідера, яка ефективно гальмує прогресування остеопорозу [71].

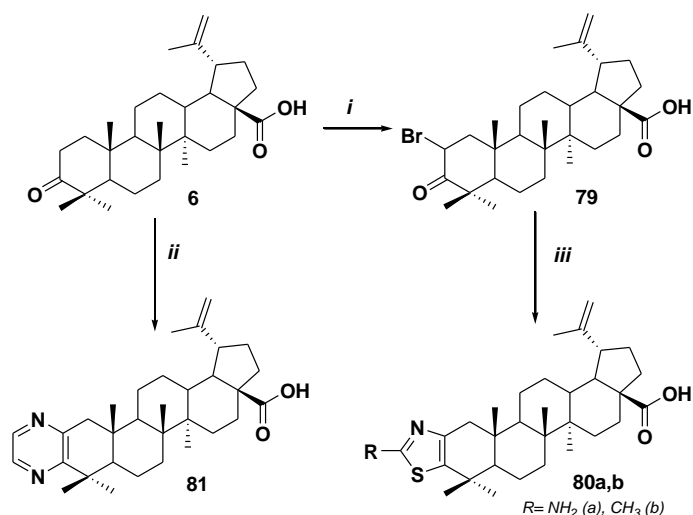
Схема 1.19



(i) $R-NHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, Δ , 3 год., 52%-70%; (ii) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, Δ , 3 год., 64%.

Конденсовані піразини **81** (схема 1.20) утворюються при взаємодії бетулонової кислоти з етилендіаміном або *o*-фенілендіаміном у киплячому морфоліні у присутності сульфуру [71,85,86].

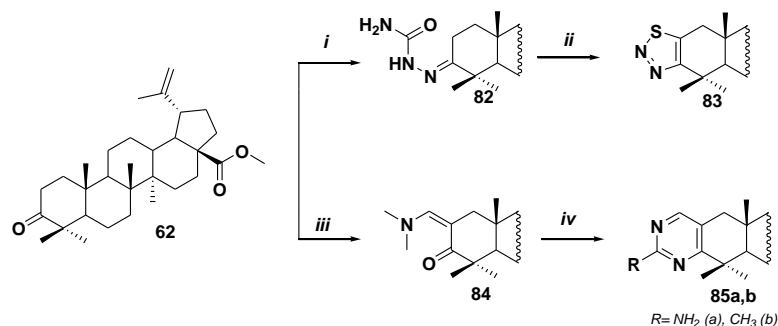
Схема 1.20



(i) 5,5-дібромомельдрума кислота, Et₂O, RT, 12 год., 90%; (ii) S, етилендіамін, морфолін, Δ , 4 год., 31%; (iii) тіоацетамід, EtOH, Δ , 3 год., 57%.

Тіадіазоли **83** (схема 1.21) синтезують через попереднє утворення семикарбазиду **82**, з подальшою обробкою останнього тіонілхлоридом [71]. В результаті конденсації енамінонону **84** з етанімідамідом або гідрохлоридом гуанідину одержують піримідини **85a,b**.

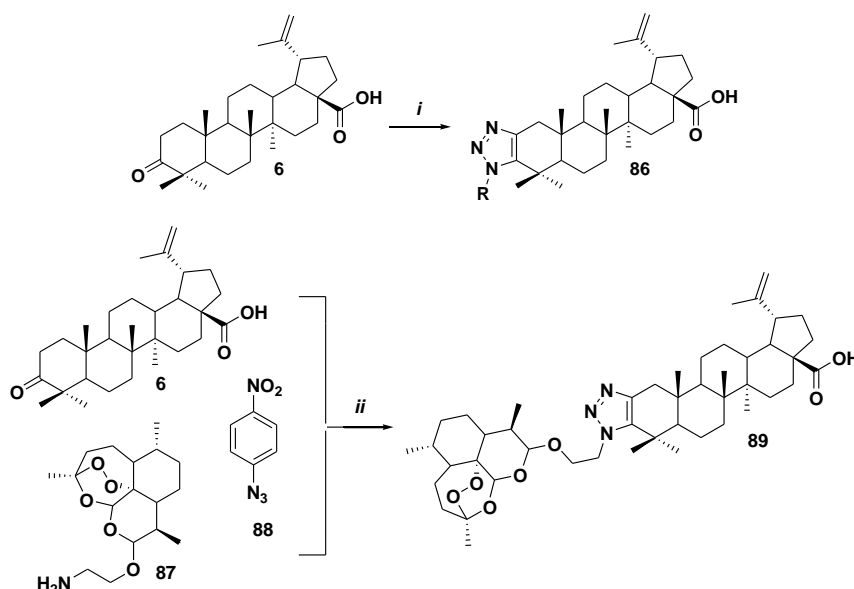
Схема 1.21



(i) $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2 \cdot \text{HCl}$, Et_3N , THF , RT , 15 год.; (ii) SOCl_2 , Δ , 4 год., 45%; (iii) DMFDMA , Tol , Δ , 12 год.; (iv) гуанідингідрохлорид, NaOMe , EtOH , Δ , 3 год., 48%.

Поширення методології *click-chemistry* не оминуло і модифікацію три-терпеноїдів. Диполярне циклоприєднання азидів до енамінів, що утворюються при взаємодії бетулонової кислоти **6** або алобетуліну **18** з NH_4OAc (схема 1.22) приводить до формування 1,2,3-триазолів **86** з високими виходами (87-94 %), які досліджують з метою виявлення серед них речовин з протипухлинними властивостями [87]. У зв'язку з пошуком нових сполук з анти-ВІЛ активністю шляхом аналогічного однореакторного перетворення синтезовано кон'югати дигідроартемізініну з бетуліновою кислотою **89** [88].

Схема 1.22

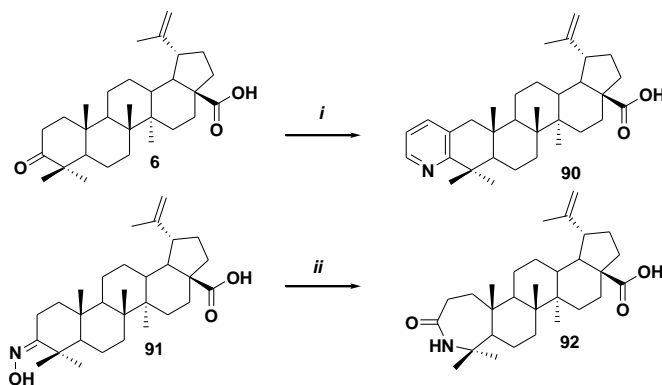


(i) NH_4OAc , N_3R , DMFA , 80°C , 12 год., 87%, (ii) Tol , 60°C , 16 год., 47%.

Луца-2,20(29)-дієно[2,3-*b*]піридин-28-ову кислоту **90** (схема 1.23) одержано за реакцією бетулонової кислоти з пропаргіламіном у присутності CuCl

в етанолі з виходом лише 11 %. 3-Гідроксиімінолуп-20(29)-ен-28-ова кислота **91** під дією трифлуороацетатного ангідриду у дихлорметані зазнає перегрупування Бекмана у 4-аза-3-оксогомолуп-20(29)ен-28-ову кислоту **92**. Остання виявила помірну антипаразитарну активність по відношенню до *Leishmania donovani* ($IC_{50} = 4.3$ мкМ) [14].

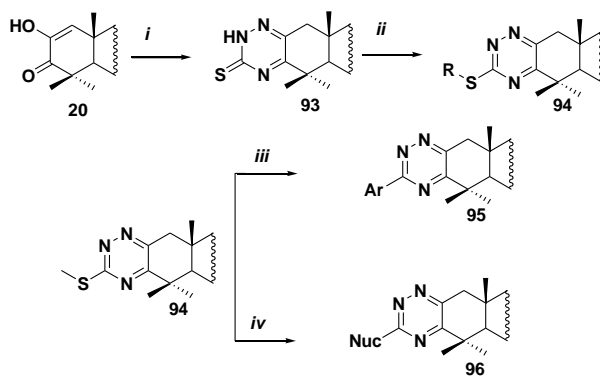
Схема 1.23



(i) *propargylamine*, $Cu(I)Cl$, $EtOH$, Δ , 17 год., 11%; (ii) $TFAA$, DCM , RT , 20 год., 33%.

2-Гідроксиенон **20**, що утворюється в результаті окиснення алобету-лону у присутності *трет*-бутилату калію, конденсується з тіосемикарбазидом (схема 1.24) в основному середовищі у триазинтіон **93** [89]. Урізноманітнити його структуру можна шляхом алкілування алкіл галогенідами, крос-каплінгу та нуклеофільного заміщення метилсульфанільної групи.

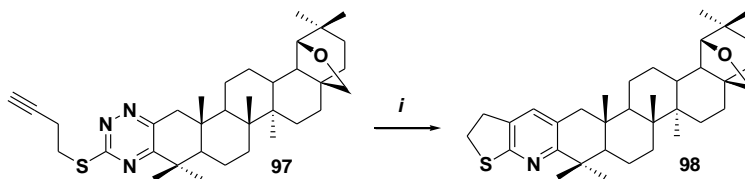
Схема 1.24



(i) тіосемикарбазид, K_2CO_3 , $EtOH$, Δ , 8 год., 83%; (ii) $R-Hal$, Et_3N , THF , RT , 1 год., 94%; (iii) $Pd(PPh_3)_4$, $CuTC$, $ArB(OH)_2$, THF , Δ , 22 год., 78%; (iv) $m-ClPBA$, $HNuc$, CH_2Cl_2 , OH , RT , 18 год., 59%-94%.

Наявність у сполучі **97** алкінового фрагмента у складі алкілсульфаніл-триазинового уможливорює його перетворення на тієнопіридиновий шляхом внутрішньомолекулярної реакції гетеро-Дільса-Альдера (схема 1.25).

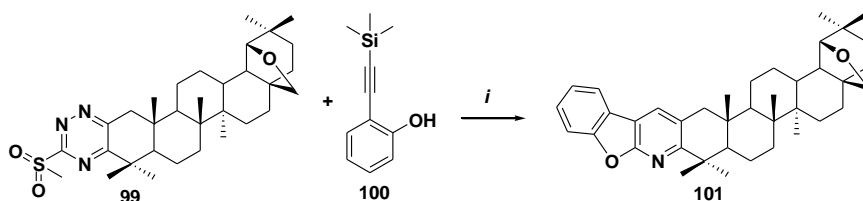
Схема 1.25



(i) ксилол, Δ , 20 год., 50%.

Ця реакція є частиною тандемного процесу, який бере початок з нуклеофільного заміщення у триазиновому циклі за участю арилалкіну **100** (схема 1.26), але не зупиняється на стадії формування фенольного адукту, а триває як зазначена вище гетероциклізація з подальшим елімуванням ТМС і завершується утворенням бензофуропіридину **101** із задовільним виходом (62 %).

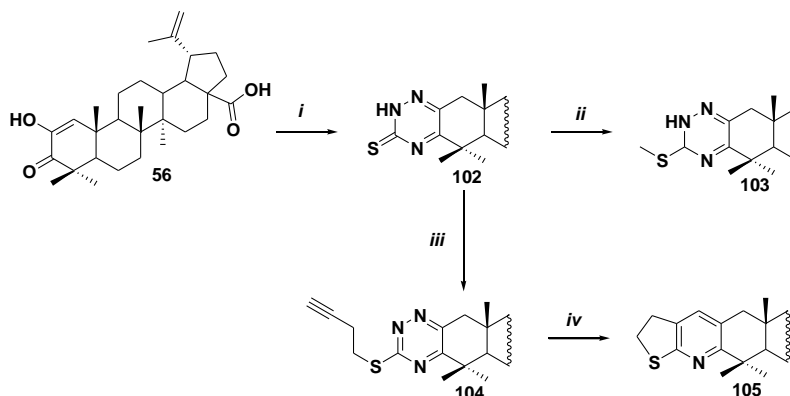
Схема 1.26



(i) K_2CO_3 , 18-краун-6, DMFA, Ar., 70°C, 18 год., 62%.

Аналогічна низка перетворень (схема 1.27) реалізована і для бетулонової кислоти. Синтезовані у такий спосіб триазинові похідні лупанового ряду **93**, **94**, **103** виявили в експерименті *in vitro* високу цитостатичну активність [89].

Схема 1.27

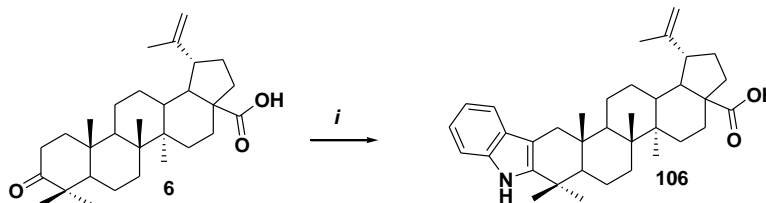


(i) тіосемикарбазид, K_2CO_3 , EtOH, Δ , 10 год., 79%; (ii) R-Hal, Et₃N, THF, RT, 1 год., 68%;

(iii) 4-бромобут-1-ін, Et₃N, THF, RT, 22 год., 55%; (iv) ксилол, Δ , 20 год., 50%.

Індоли на основі лупанової молекулярної платформи **106** (схема 1.28) синтезують реакцією відповідних кетонів з арилгідразинами за Фішером [14,90].

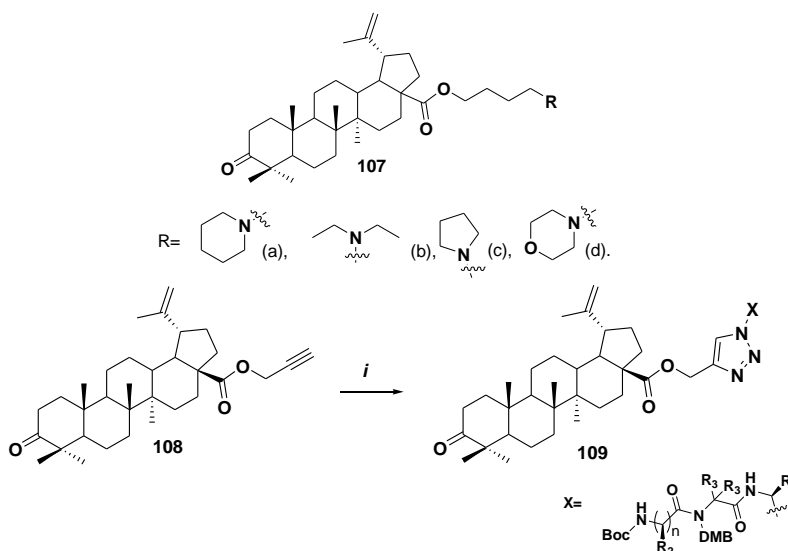
Схема 1.28



(i) $PhNHNH_2 \cdot HCl$, $HOAc$, Δ , 3 год., 42%.

Найбільшим розмаїттям структур вирізняються кон'югати лупаноїдів з гетероциклічними сполуками, в яких обидва фрагменти поєднуються за допомогою естерного або амідного лінкера. Зокрема, з 25 похідних бетулонової кислоти **107**, до складу яких входили алкілморфоліновий, N-ацилпіперазинний, піперидиновий та ін. гетероциклічні замісники (схема 1.29), виразну антипроліферативну активність в експерименті на п'яти лініях ракових клітин виявила сполука **107a** [91]. Пептидні кон'югати **109**, синтезовані виходячи з пропаргілового естеру бетулонової кислоти **108** та азиду Вос-захищеного пептидоміметику, який, в свою чергу, одержано за реакцією Угі, виявили помірну протизапальну активність. За цим показником вони суттєво поступалися референтному препарату індометацину [92].

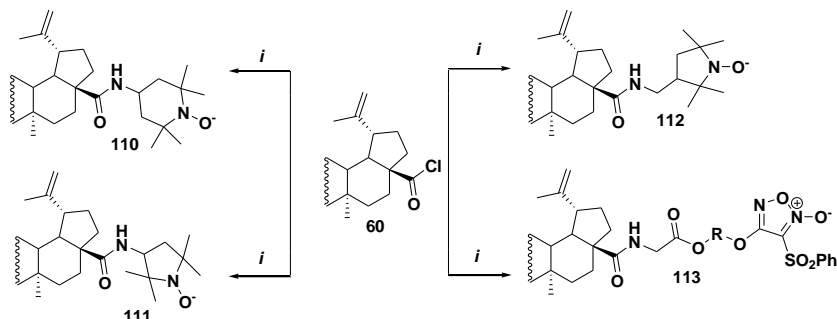
Схема 1.29



(i) N_3R , $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, натрію аскорбат, CH_2Cl_2 , H_2O , $40^\circ C$, 4-9 год., 52-94%.

Серед амідів бетулонової кислоти **110-112**, які містять нітроксильний радикал (схема 1.30), на подальше вивчення антилейкемічної активності за-слуговує тетраметилпіперидинію оксид **110** [93].

Схема 1.30

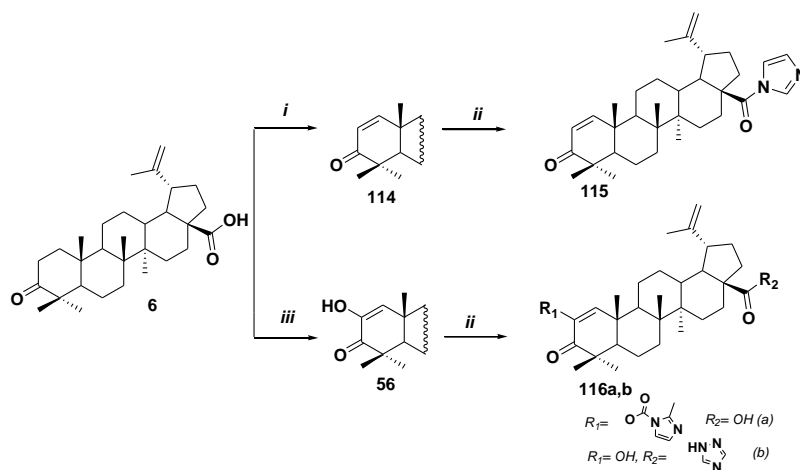


(i) $R-NH_2$, Et_3N , CH_2Cl_2

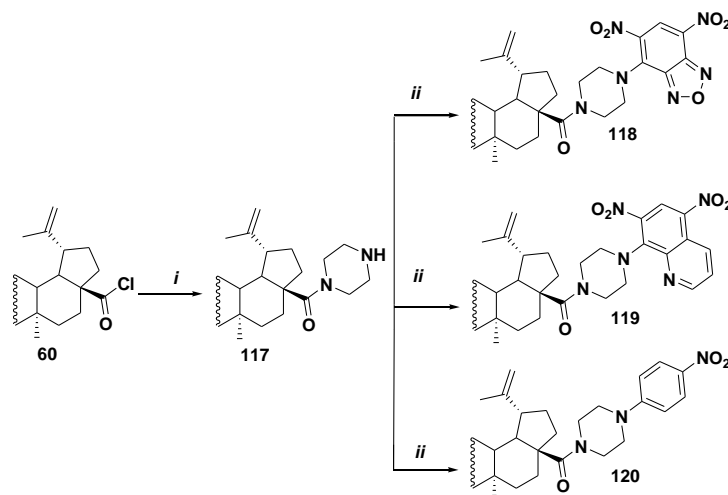
З використанням гліцинового та поліетиленгліколевих лінкерів синтезовано ряд NO-донорів **113** (схема 1.30), серед яких виявлено речовини здатні ефективно пригнічувати проліферацію ракових клітин В16 та НерG2 ліній ($IC_{50} < 1$ мкМ/л).

Серед лупанових кон'югатів чимало сполук, в яких амідний або карбаматний фрагмент одночасно входить до складу імідазольного **115**, **116a**, 1,2,4-триазольного **116b** [94-96] або піперазинового циклу **117-120** [97-99] (схеми 1.31, 1.32). Окремі представники з цих гетероциклічних похідних виявляють цитотоксичну активність відносно різних ліній ракових клітин і в тому самому діапазоні доз не виказують суттєвого впливу на проліферацію нормальних клітин.

Схема 1.31



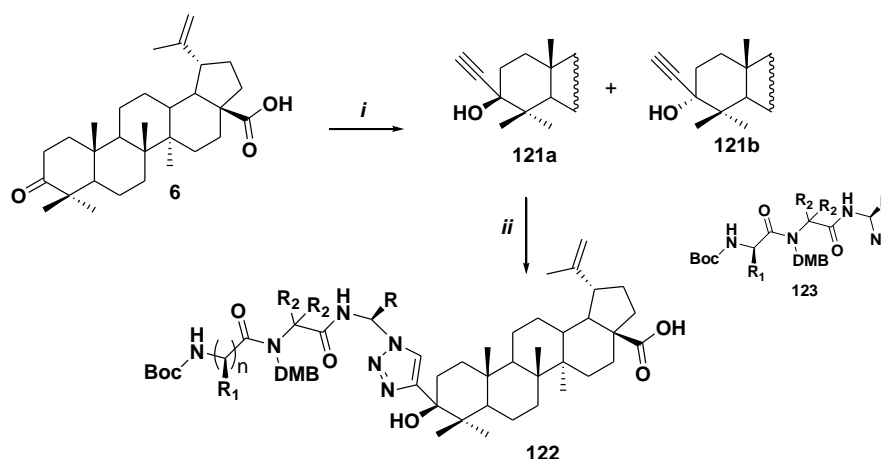
(i) DDQ , DXN , Δ , N_2 , 15 год., 45%; (ii) CDI , THF , Δ , 9 год., 82%; (iii) $t-BuOH$, $t-BuONa$, O_2 , 40°C, 0.8 год., 75%.



(i) піперазин, CH_2Cl_2 , Et_3N , RT , 24 год., 20%; (ii) $R\text{-Hal}$, EtOH , NaOAc , Δ , 2 год., 42-54%.

У створенні лінкера що об'єднує дві різні молекули у єдину сполуку-гібрид задіяними бувають не лише карбоксильна функція бетулонової кислоти, а й карбонільна та C^2H_2 групи кільця А. Зокрема, для формування проміжного 1,2,3-триазольного циклу користуються методологією *click-chemistry*. Так, з кислоти **6** з етинілмагнійбромідом одержано суміш ізомерів **121a,b** з переважним вмістом сполуки **121a** (схема 1.33), яку після виділення вводили в реакцію з азидопептидами **123** у присутності солей Cu^{1+} . Пептиди **123** синтезували за реакцією Угі [100]. Кон'югати бетулінової кислоти **122** з гістидиновим, аланіновим, триптофановим та ізолейциновим фрагментами у складі молекул в експерименті на моделі гістамінового набряку виявили проти-запальну активність близьку до ефекту препарату порівняння індометацину.

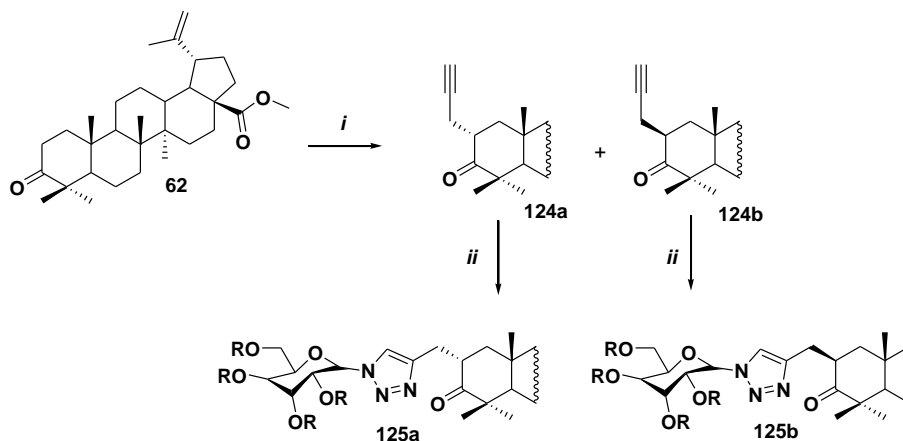
Схема 1.33



(i) EtMgBr , THF , RT , 3 год., 82%+11%; (ii) N_3R , Cu(I)Cl , Tol , RT , 11 год., 65-77%.

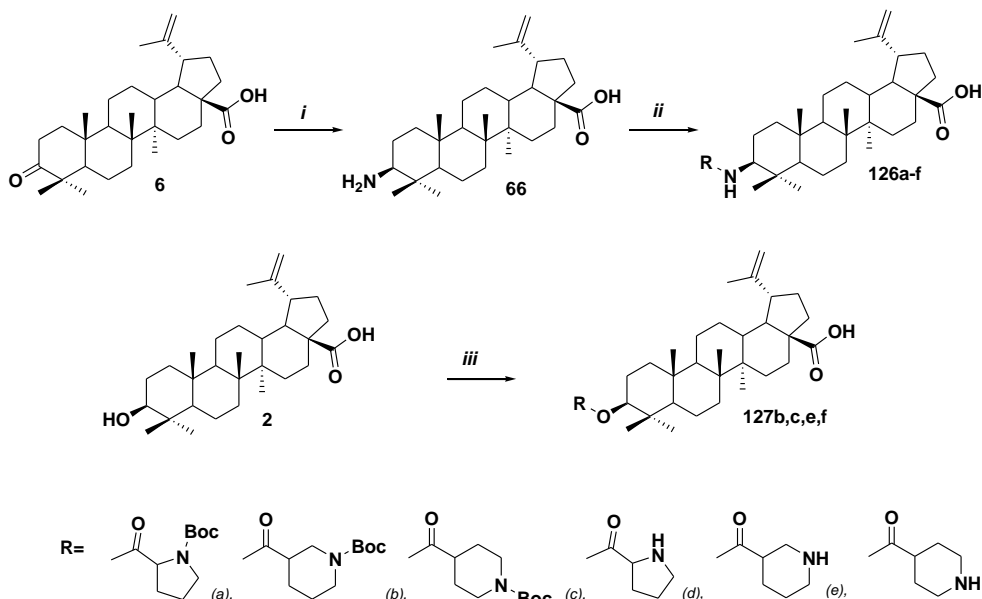
У роботі [101] запропоновано новий спосіб введення пропаргілового фрагмента у положення С² циклу А метилбетулонату (схема 1.34). Після розділення суміші діастереомерів **124a,b** колонковою хроматографією методом *click-chemistry* з глюкопіранозил азидом синтезовано кон'югати **125a,b**, які характеризуються підвищеною, порівняно з більшістю похідних лупанового ряду, розчинністю у воді.

Схема 1.34



(i) $KN(SiMe_3)_2$, Et_3B , пропаргіл бромід, DME, RT, Ar, 1 год., 88%; (ii) Cu^0 , BuOH, $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, 40°C, 17-23 год., 76-95%

Перетворення гідрокси- або оксогрупи у циклі А лупанової молекулярної платформи на аміногрупу дозволило синтезувати великий ряд амідів **126** з піридин, піразин, піпіридин та піролідин карбонових кислот (схема 1.35). Втім більшість з цільових сполук була одержана з низькими або помірними виходами. Окрім амідів **126** автори дослідження [75] синтезували й естери бетулінової кислоти **127**, (схема 1.35). Усі сполуки були задіяні в експериментах з визначення антипроліферативної активності на клітинах різних пухлин, у тому числі і таких, які вирізняються множинною стійкістю до хімотерапевтичних засобів. Найбільш ефективною речовиною виявився амід 4-піперидинкарбонової кислоти **126f** ($IC_{50} = 0.33$ мМ), що у 117 разів перевищує активність вихідної бетулінової кислоти.



(i) IBX, DMSO, RT, 6 год., 90%; (ii) RCOOH, CDI, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 10 год., 76-81%; (iii) RCOOH, DCC, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 4 год., 79%.

Висновок до розділу 1

Аналіз наукової літератури, присвяченої синтезу сполук на основі лупанової молекулярної платформи, свідчить, що доступність і відновлюваність природних джерел цих тритерпеноїдів, їх енантіомерна чистота, наявність у структурі декількох реакційних центрів, які доволі легко піддаються хімічній модифікації, робить зазначені речовини привабливими об'єктами для пошуку нових ліків та компонентів функціональних матеріалів. Незважаючи на те, що дослідження реакційної здатності лупаноїдів триває не одне десятиріччя, їх синтетичний потенціал далеко не вичерпаний. Найбільш дослідженими є алобетулін та бетулонова кислота. Останню все частіше використовують у синтезі сполук-гібридів для подолання множинної резистентності до ліків у хіміотерапії злоякісних пухлин та ВІЛ. Втім поки прикладів таких речовин вкрай мало, щоб зробити обґрунтований висновок щодо доцільності застосування кон'югатів на основі саме цієї кислоти.

Бетулоновий альдегід, який містить чотири реакційні центри, але набагато менш задіяний у синтезі сполук під потреби фармакології та мате-

ріалознавства, також може виступати джерелом хіральності у створенні нових фармакотерапевтичних засобів та компонентів інноваційних матеріалів. Лупанові фрагменти, завдяки розвинутому карбоновому остову та значній ліпофільності, доцільно включати й до складу супрамолекулярних утворень, призначених для вилучення з розчинів певних іонів або зв'язування малих органічних молекул. Декілька таких структур синтезовані із залученням методології *click-chemistry* на базі холестеролу та олеонанових тритерпеноїдів, але не похідних лупанового ряду. Все це обґрунтовує актуальність і доцільність поглибленого вивчення хімічних перетворень бетуліну та споріднених сполук з метою створення на цій основі речовин з певним набором властивостей під потреби медичної хімії та матеріалознавства.

РОЗДІЛ 2

СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 2-ІЛІДЕНОВИХ ПОХІДНИХ АЛОБЕТУЛОНУ¹

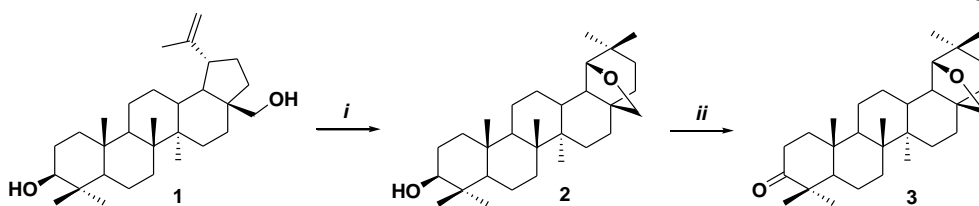
2.1 Синтез α,β -ненасичених кетонів на основі алобетулону, їх відновлення, епоксидування та циклопропанування

Відомості стосовно способів модифікації й практичного застосування 3-оксо- та 3-гідроксипохідних тритерпеноїдів лупанового ряду, наведені у першому розділі, свідчать про те, що такі сполуки є важливим джерелом хіральності у синтезі оптично активних речовин під потреби медичної хімії та матеріалознавства. Раніше було встановлено, що 2-арил(гетерил)метиліденові похідні алобетулону, (1*S*,2*S*)- та (1*R*,2*R*)-1-[4-хлорофеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулоні, а також (2*R*,3*R*)-3-[4-хлорофеніл]-2,2'-спірооксираноалобетулін здатні індукувати гелікоїдальну надмолекулярну структуру у нематичних розчинниках, у зв'язку з чим можуть бути застосовані як ХД до рідкокристалічних композицій з селективним відбиттям світла у видимій області спектра [45,47,102,103]. З метою розширення набору сполук із зазначеними властивостями і виявлення серед них речовин, які за кількісними характеристиками, зокрема, за здатністю до індукції холестеричної мезофази перевищували б вже відомі об'єкти, ми синтезували нові 2-іліденові похідні алобетулону, здійснили їх відновлення, епоксидування та циклопропанування, встановили ізомерний склад одержаних продуктів і вивчили їх специфічні фізико-хімічні властивості як ХД до рідкокристалічних композицій [104,105].

Вихідний бетулін **1** добуто з кори *Betula alba* екстракцією дихлорометаном з виходом 32-35 %. Алобетулін **2** і алобетулон **3** (схема 2.1) одержано за відомими методиками [106].

¹ У розділі 2 і далі використовується нумерація сполук, незалежна від такої в огляді даних літератури.

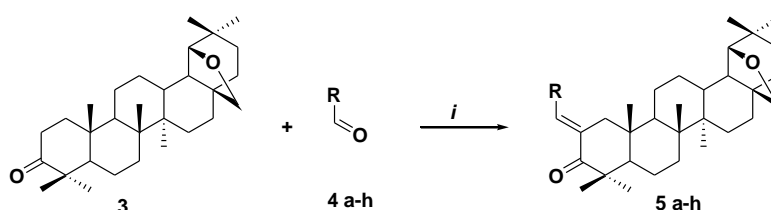
Схема 2.1



(i) TFA, CH_2Cl_2 , $0-5^\circ C$, 1 год.; (ii) CrO_3 , H_2SO_4 , ацетон, $-5^\circ C$, 1 год.

α,β -Ненасичені кетони **5a-h** синтезовані кротоновою конденсацією алобетулону **3** з ароматичними та гетероциклічними альдегідами **4a-h** (схема 2.2) відповідно до способу, описаного у роботі [107].

Схема 2.2



4,5 R: (a) C_6H_4Br-3 ; (b) C_6H_4F-4 ; (c) $C_6H_4CF_3-4$; (d) $C_6H_4CF_3-2$; (e) $C_6H_4OCF_3-2$; (f) 2-фурил;
(g) 1'-феніл-3'-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл; (h) 1'-феніл-3'-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл
(i) MeOEtOH, KOH, Δ , 8 год.

Подані карбонільні компоненти конденсації при їх введенні до складу лупанової молекулярної платформи здатні суттєво урізноманітнити специфічні фізико-хімічні властивості нових ХД. Їх вибір обумовлений низкою наступних причин. По-перше, вони мають різну протяжність π -електронної системи, що впливає на величину здатності до закручування [108]; по-друге, арилфлуоралкільні замісники сприяють розчинності оптично активних добавок у нематичних матрицях; по-третє, у складі N' -арилзаміщених піразол-4-іл карбальдегідів вісі арильних замісників, на відміну, наприклад, від пентилбіфенільного радикалу – найбільш поширеного промезогенного фрагмента у структурі ХД, – розташовані не лінійно, а під кутом один до одного. Важливість останньої структурної особливості впливає з даних патенту щодо високоефективних добавок на основі 17-кетостероїдів [109]. Введення до складу таких молекул 16-піразолілметиліденового фрагмента з N' -метильним та 5(3)-фенільним замісниками у піразольному циклі сприяє суттєвому збільшенню здатності до індукції холестеричної мезофази. А у нашому випадку

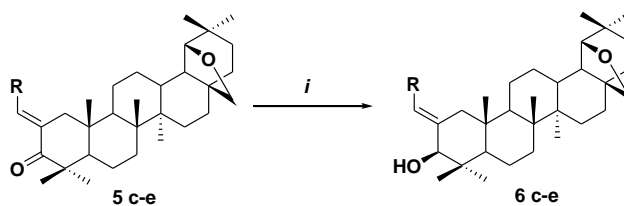
заміна N'' -метильної групи на N'' -арильну збільшує протяжність π -електронної системи, що, ймовірно, сприятиме підвищенню здатності до закручування таких ХД.

Будову і склад вперше синтезованих α,β -ненасичених кетонів **5a-h** підтверджено даними ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C спектрів та елементним аналізом [107]. В ІЧ спектрах сполук **5a-h** характеристичними є смуги поглинання, які відповідають коливанням метильних і метиленових груп лупанового остова в інтервалі 2977-2855, групи $\text{C}=\text{O}$ 1676-1670 та етерного фрагмента тетрагідрофуранового кільця при 1033 cm^{-1} .

У спектрах ЯМР ^1H 2-іліденових похідних алобетулону **5a-h** присутні: мультиплет протонів ароматичних кілець і сигнал, який відповідає резонансу вінільного протона з хімічним зсувом 6.86-6.66; тетрагідрофурановий цикл представлений дублетами протонів групи CH_2 (АВ система) з δ 3.78-3.48 і синглетом групи CH при 3.57-3.53 м.ч. Сигнал метинового протона піразольного циклу у спектрах сполук **5g,h** розташований при 8.05-7.84 м.ч. Мультиплети, притаманні резонансу метинових, метиленових протонів лупанового остова проявляються при 0.83-1.74, а синглети семи метильних груп – при 0.78-1.20 м.ч.

2-Іліденові похідні алобетуліну **6c-e** (схема 2.3) синтезовані відновленням кетонів **5c-e** за допомогою NaBH_4 у суміші $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1).

Схема 2.3



5, 6 R: (c) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3-4$; (d) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3-2$; (e) $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCF}_3-2$

(i) NaBH_4 , MeOH , CH_2Cl_2 , RT , 4 год.

В ІЧ спектрах сполук **6c-e** смуга поглинання карбонільної групи відсутня. Утім реєструється розширена смуга, яка притаманна коливанням асоційованої OH групи $3503-3415\text{ cm}^{-1}$.

У спектрах ЯМР ^1H алілових спиртів **6с-е** не виявлено подвоєння будь-яких сигналів, що свідчить про утворення в результаті відновлення індивідуальних речовин, а не суміші ізомерів. Вони відрізняються від спектрів описаних вище α,β -ненасичених кетонів **5** наявністю сигналу протона, розташованого біля атома C^3 лупанового остова у вигляді синглета з δ 3.87-3.89, і зсувом синглета вінільного протона в область 6.66-6.86 м.ч.

Однозначні відомості щодо просторової будови арилметиліденалобетунів **6с-е** одержано в результаті РСД сполуки **6с** (рис. 2.1) У кристалі цикл $\text{C}^1 \dots \text{C}^6$ знаходиться у конформації *крісло* в обох молекулах (**A** та **B**), виявлених у незалежній частині елементарної комірки (параметри складчастості [110] $S = 1.13$, $\Theta = 3.6$ град, $\Psi = 23.1$ град у молекулі **A** и $S = 1.12$, $\Theta = 3.8$ град, $\Psi = 15.7$ град у молекулі **B**). Відхилення атомів C^3 і C^6 від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складають -0.70 Å та 0.66 Å, відповідно, у молекулі **A**, і 0.67 Å і -0.63 Å у молекулі **B**. Стеричне відштовхування між атомами циклу $\text{C}^1 \dots \text{C}^6$ і ароматичним кільцем замісника при ендациклічному зв'язку $\text{C}^2=\text{C}^{31}$ (скорочені внутрішньомолекулярні контакти $\text{C}^1 \dots \text{C}^{37}$ 3.33 Å у молекулі **A** та 3.32 Å у молекулі **B** при сумі вандерваальсових радіусів [111] 3.42 Å і $\text{H}^1 \dots \text{C}^{37}$ 2.63 Å (**A**) і 2.67 Å (**B**) у порівнянні з 2.87 Å) приводить до порушення спряження між π -системами подвійного зв'язку й арильного замісника (торсійний кут $\text{C}^2-\text{C}^{31}-\text{C}^{32}-\text{C}^{37}$ $-44.9(6)$ град у молекулі **A** та $53.6(6)$ град у молекулі **B**). Метильна група C^{25} утворює внутрішньо молекулярний контакт з атомом C^2 (відстань $\text{H}^{25} \dots \text{C}^2$ 2.76 Å у молекулі **A** та 2.72 Å у молекулі **B** при сумі вандерваальсових радіусів 2.87 Å), у той час як відстань від атомів цієї метильної групи до ароматичного кільця достатньо велика, щоб говорити про ефективну взаємодію (відстань $\text{H}^{25} \dots \text{C}^{32}$ 3.75 Å у молекулі **A** та 3.57 Å у молекулі **B**).

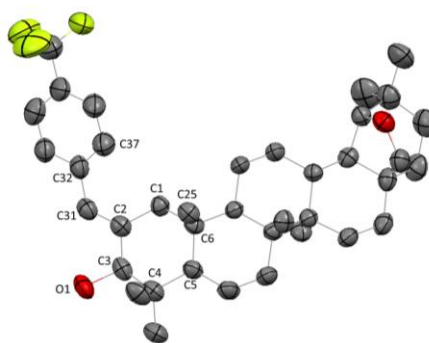
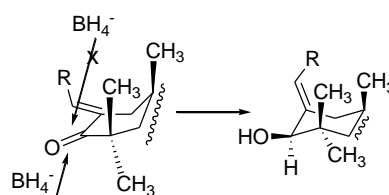


Рисунок 2.1. Молекулярна будова метиліденалобетуліну **6c** за даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю. Нумерація показана для атомів, які згадуються при обговоренні особливостей будови. Атоми гідрогену не наведені.

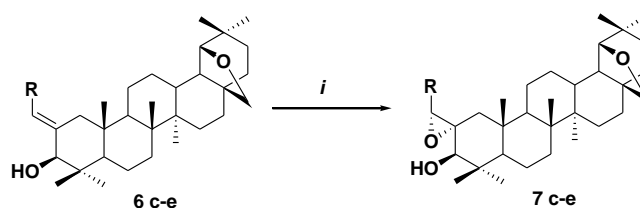
Утворення у результаті відновлення ненасичених кетонів **5** алілових спиртів **6** тільки з екваторіально розташованою групою ОН пов'язано з тим, що метильні групи C^{23} та C^{25} знаходяться у аксіальному положенні, і це не сприяє підходу гідрид-іону з β -сторони лупанового остова (схема 2.4), у той час як для атаки з α -сторони таких перешкод немає. В результаті відновлення карбонільної групи конформація циклу **A** лупанового остова змінюється з форми *софа* на *крісло*.

Схема 2.4



Взаємодією 2-іліденових похідних алобетуліну **6c-e** з *m*-хлоропербензойною кислотою у середовищі дихлорометану синтезовані спірооксираноалобетуліни **7c-e** (схема 2.5).

Схема 2.5



6, 7 R: (c) $C_6H_4CF_3-4$; (d) $C_6H_4CF_3-2$; (e) $C_6H_4OCF_3-2$

(i) CH_2Cl_2 , *m*-CIPBA, RT, 4 год.

ІЧ спектри сполук **7c-e** мало відрізняються від спектрів їх синтетичних попередників – алілових спиртів **6**. У них представлені: широка смуга поглинання асоційованої групи ОН в інтервалі 3564-3309, а також смуги, притаманні групам CH_2 та CH_3 лупанового остова при 3018-2840 cm^{-1} .

У спектрах ЯМР ^1H спірооксираноалобетулінів **7c-e** присутній набір сигналів, який свідчить про утворення в результаті окиснення сполук **6** індивідуальних речовин, а не суміші ізомерів. Найбільш характеристичними у цих спектрах є синглети при 0.33 и 4.47 м.ч., які належать групі CH_3 , що розташована біля атома C^{25} , і протону C^2H оксиранового фрагмента відповідно, два дублети метиленових протонів CH_2 з δ 3.41, 3.72 м.ч., які утворюють АВ систему, і синглет метинового протона при 3.46 м.ч. тетрагідрофуранового кільця. Сигнал групи ОН проявляється при 4.93 м.ч. лише за умов реєстрації спектрів у ДМСО- d_6 . Зсув у більш сильне поле сигналу метильної групи C^{25}H_3 при переході від ненасичених кетонів **5** до алілових спиртів **6** і оксиранів **7**, ймовірно, пов'язаний з її зближенням з арильним замісником. При цьому протони групи C^{25}H_3 підпадають під екран π -електронної системи ароматичного кільця. Близьке просторове розташування вказаних фрагментів у молекулах сполук **7** підтверджується і результатами РСД монокристалу оксирану **7d** (рис. 2.2).

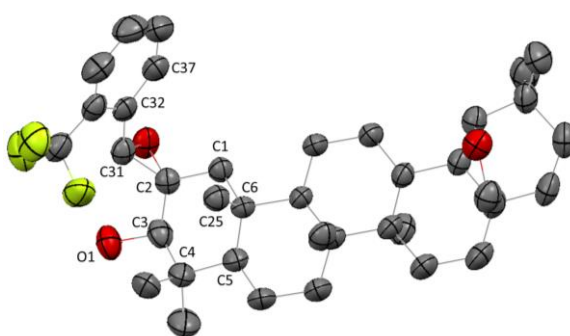
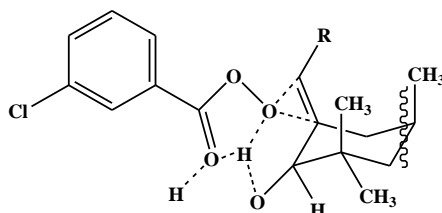


Рисунок 2.2 Молекулярна будова спірооксираноалобетуліну **7d** згідно з даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю. Нумерація показана для атомів, які згадуються при обговоренні особливостей будови. Атоми гідрогену не наведені.

Можна припустити, що заміна ендоциклічного подвійного зв'язку оксирановим циклом обумовлює зменшення ступеню складчастості кільця $C^1 \dots C^6$, яке приймає конформацію *крісло* (параметри складчастості $S = 1.06$, $\Theta = 1.8$ град, $\Psi = 25.3$ град). Відхилення атомів C^3 та C^6 від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає 0.58 Å і -0.66 Å, відповідно. Незважаючи на збільшення довжини зв'язку C^2-C^{31} ($1.494(6)$ Å) у молекулі **A** і $1.313(5)$ Å у молекулі **B**) стеричне відштовхування між атомами кільця $C^1 \dots C^6$ лупанового остова та арильним замісником посилюється (скорочені внутрішньомолекулярні контакти $C^1 \dots C^{37}$ 3.32 Å (3.42 Å) та $H^1 \dots C^{37}$ 2.57 Å (2.87 Å)), що приводить не тільки до збільшення ступеня розвороту ароматичного циклу відносно зв'язку C^2-C^{31} , але й до деякої скрученості самого зв'язку C^2-C^{31} (торсійні кути $C^2-C^{31}-C^{32}-C^{37}$ $57.1(6)$ град, $C^1-C^2-C^{31}-C^{32}$ $-4.8(6)$ град). При цьому посилюється невалентна взаємодія метильної групи C^{25} з атомом C^2 (2.65 Å у порівнянні з сумою вандерваальсових радіусів 2.87 Å) і зменшується відстань між метильною групою C^{25} та ароматичним циклом ($H^{25} \dots C^{31}$ 2.90 Å, $H^{25} \dots C^{32}$ 2.98 Å), що знайшло відображення у спектрі ЯМР 1H .

Отже, окиснення алілових спиртів **6** *m*-хлоропероксибензойною кислотою відбувається діастереоселективно з утворенням α -спірооксиранів **7**. У цьому випадку екваторіальному розташуванню оксиранового фрагмента сприяє формування шестичленного перехідного комплексу (схема 2.6), стабілізованого H-зв'язками [112].

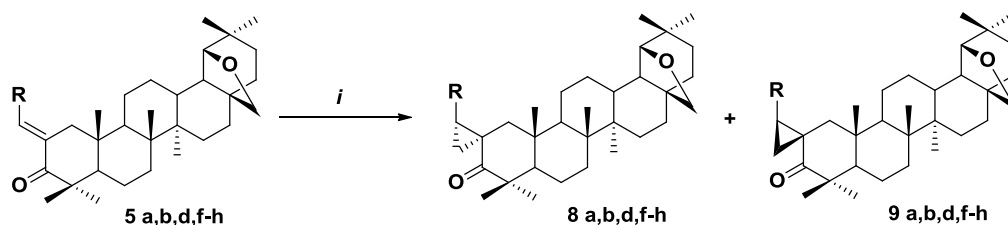
Схема 2.6



При циклопропануванні ненасичених кетонів **5a,b,d,f-h** в умовах реакції Корі-Чайковського за участю триметилсульфонію йодиду у середовищі ДМФА-NaH (схема 2.7) встановлено утворення сумішей 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 ^1H . За допомогою колонкової хроматографії в індивідуальному вигляді вдалося виділити сполуки **8a,d,f,g** та **9b,f,g,h**.

Схема 2.7



5, 8, 9 R: (a) $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-3$; (b) $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}-4$; (d) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CF}_3-2$; (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

(i) Me_3SOI , NaH , DMF , RT , 6 год.

ІЧ спектри циклопропанів **8** та **9** є малоінформативними. Вони відрізняються від спектрів вихідних α,β -ненасичених кетонів **5** лише в області «відбитків пальців». В ЯМР ^1H спектрах сполук **8** і **9** відсутній сигнал вільного протона. Циклопропановий фрагмент представлений триплетом C^2H протона з δ 2.91-3.33 м.ч., а сигнали групи CH_2 перекриті сигналами метиленових протонів лупанового остова. Остаточно просторову будову сполук **8** і **9** встановлено у результаті РСД монокристалів спіроциклопропілалобетулонів **8a,d** та **9h** (рис. 2.3-2.5).

Згідно з даними РСД конформація циклу **A** у кристалі сполуки **8a** (рис. 2.3, а) є близькою до форми *софи* (параметри складчастості $S = 0.80$, $\Theta = 36.4$ град, $\Psi = 0.89$ град) [110]. Атом C^6 відхиляється від середньоквадратичної площини інших атомів кільця на 0.71 Å. Така конформація кільця **A** приводить до зближення метильної групи C^{25}H_3 з C^2 атомом та групою C^{23}H_3 (скорочені внутрішньомолекулярні контакти $\text{H}^{25} \dots \text{C}^2$ 2.61 Å та $\text{H}^{23} \dots \text{C}^{25}$ 2.67 Å порівняно із сумою вандерваальсових радіусів $\text{H} \dots \text{C}$ (2.87 Å) [113]. Арильний замісник у спіроциклопропані **8a** розташований так, що стає можливою додаткова взаємодія між ним та метиленою групою C^1H_2 (скорочені внутрішньомолекулярні контакти $\text{H}^1 \dots \text{C}^{33}$ 2.60 Å і $\text{H}^1 \dots \text{C}^{38}$ 2.48 Å).

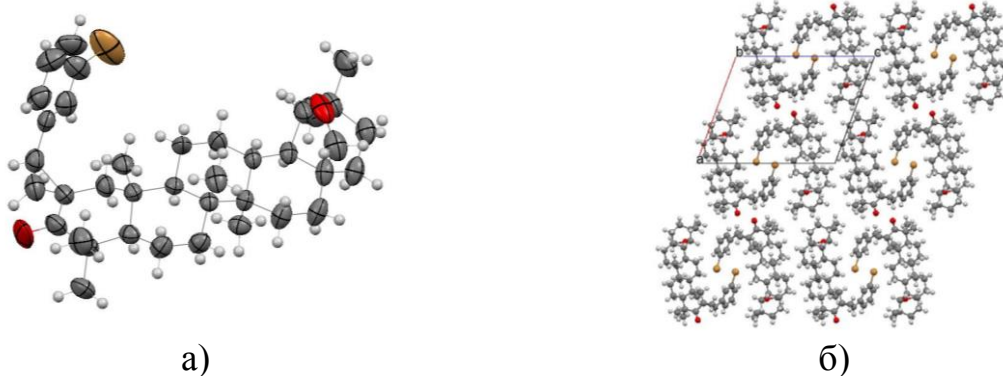


Рисунок 2.3. а) Молекулярна будова спіроциклопропілалобетулону **8a** згідно з даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю. Нумерація атомів співпадає з наведеною на схемі 2.7.

б) Упакування молекул **8a** у кристалі.

Важливими є й міжмолекулярні взаємодії у кристалічній фазі (рис. 2.3, б). У кристалі спіроциклопропану **8a** існує два міжмолекулярних гідрогенових зв'язки (C (11) -H (11a) ... Br (1) '(2-x, 0,5 + y, 1-z) H ... Br 2,88 Å CH ... Br 128 град та C (34) -H (34) ... O (1) '(1-x, 0,5 + y, 1-z) H ... O 2,36 Å CH ... O 170 град). Аналіз структури кристалу показав, що «виступи» однієї молекули вписуються у «западини» суміжних молекул, в результаті чого утворюється найбільш щільна упаковка. При цьому міжмолекулярні контакти між лупановим фрагментом і замісником біля атома C⁽²⁾ є мінімальними.

У кристалі сполуки **8d** цикл **A** (C¹...C⁶) також має конформацію *sofa* (параметри складчастості S = 0.82, Θ = 36.4°, Ψ = 5.0°) з відхиленням атома C⁶ від середньоквадратичної площини інших атомів кільця на 0.74 Å (рис. 2.4).

Перехід від оксиранового у сполучі **7d** до пропанового циклу супроводжується збільшенням довжини зв'язку C²-C³¹ до 1.551(4) Å, при цьому стерична напруга між кільцем C¹...C⁶ та арильним замісником посилюється (скорочені контакти C¹...C³⁷ 3.22 Å (3.42 Å) і H¹...C³⁷ 2.44 Å (2.87 Å)), що компенсується збільшенням розвороту ароматичного циклу відносно зв'язку C²-C³¹ та скрученості торсійних кутів (C²-C³¹-C³²-C³⁷ 66.8(4)°, C¹-C²-C³¹-C³² -9.2(4)°). Просторове зближення між метильною групою C²⁵H₃ з одного боку і атомами пропа-

нового та ароматичного циклів з другого посилюється, про що свідчить зменшення відстаней $H^{25} \dots C^2$ 2.60 Å, $H^{25} \dots C^{31}$ 3.08 Å и $H^{25} \dots C^{32}$ 3.29 Å.

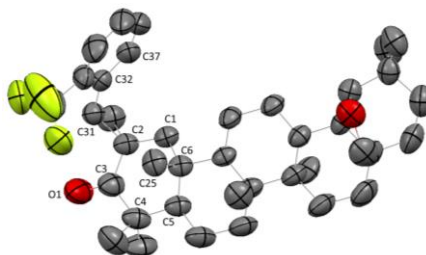


Рисунок 2.4. Молекулярна будова спіроциклопропілалобетулолу **8d** згідно з даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю. Нумерація показана для атомів, які згадуються при обговоренні особливостей будови. Атоми гідрогену не наведені.

Конформація циклу **A** у кристалі сполуки **9h** (рис. 2.5, а) є близькою до форми *софи* (параметри складчастості $S = 0.81$, $\Theta = 41.4$ град, $\Psi = 0.27$ град) [110]. Атом C^6 відхиляється від середньоквадратичної площини інших атомів кільця на -0.76 Å. Як і у випадку сполуки **8a** така конформація кільця **A** приводить до зближення групи Me^{25} з C^2 атомом та групою Me^{23} (скорочені внутрішньомолекулярні контакти $H^{25} \dots C^2$ 2.56 Å та $H^{23} \dots C^{25}$ 2.81 Å порівняно із сумою вандерваальсових радіусів $H \dots C$ (2.87 Å) [113]. Орієнтація піразольного замісника уможлиблює взаємодію між *para*-метоксизаміщеним арильним кільцем і циклопропановим фрагментом (скорочені внутрішньомолекулярні контакти $H^{37} \dots C^{31}$ 2.75 Å).

Збільшення розміру замісника біля атома $C^{(2)}$ у сполучі **9h** приводить до посилення міжмолекулярних контактів між сусідніми молекулами, про що свідчить наявність наступних гідрогенових зв'язків $C^{30}-H^{30b} \dots C^{44}$, (π) ($4/3-y$, $2/3+x-y$, $-1/3+z$) $H \dots C$ 2.68 Å $C-H \dots C$ 145 град; $C^{28}-H^{28b} \dots C^{43}$, (π) ($-x+y$, $1-x$, z) $H \dots C$ 2.88 Å $C-H \dots C$ 123 град; $C^{26}-H^{26c} \dots C^{39}$, ($4/3-y$, $2/3+x-y$, $-1/3+z$) $H \dots C$ 2.78 Å $C-H \dots C$ 145 град). Отже, молекули спіроциклопропану **9h** у кристалі упаковані таким чином, що утворюють доволі великі порожнечі (483 Å³ або 4.8 % від об'єму комірки), і у цьому випадку їх конформація, ймовірно, може

бути більш сприятливою на початковому етапі для взаємодії з нематичним розчинником.

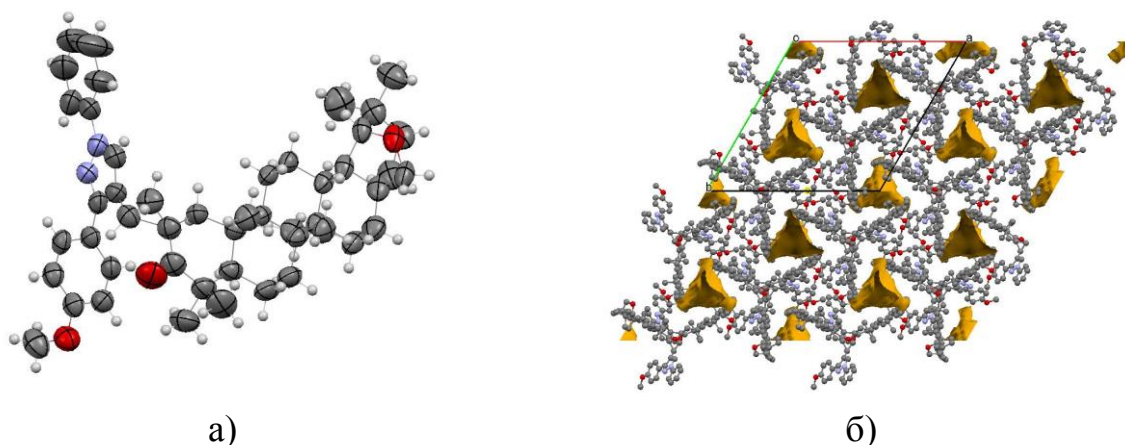
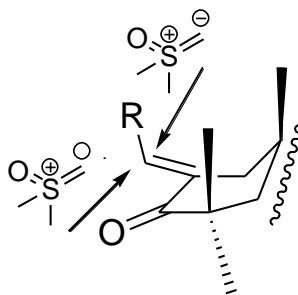


Рисунок 2.5. а) Молекулярна будова спіроциклопропілалобетулону **9h** згідно з даними РСД. Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю. Нумерація атомів співпадає з поданою на схемі 2.7. б) Упакування молекул **9h** у кристалі.

Переважне утворення у розглянутих реакціях ізомерів **8a,b,d,f** пояснюється тим, що і в цих випадках, як і при відновленні ненасичених кетонів **5** за допомогою NaBH_4 , підхід нуклеофілу з β -сторони тритерпеноїдної платформи ускладнений аксіально розташованими метильними групами C^{23}H_3 , C^{25}H_3 (схема 2.8), а для α -атаки таких стеричних перешкод немає. Втім, за наявності об'ємних арилпіразолільних замісників у вінільному фрагменті доступність подвійного зв'язку для нуклеофільної атаки стає рівно ймовірною, тому співвідношення ізомерів **8g,h**, **9 g,h** складає $\sim (1:1)$.

Схема 2.8



2.2 Зв'язок між молекулярною будовою нових похідних лупанового ряду та їх здатністю до індукції холестеричної мезофазу у нематичних розчинниках

Дослідження здатності сполук **5-9** індукувати гелікоїдальну надмолекулярну структуру у нематичному розчиннику визначали шляхом створення композицій з нематиком 4'-пентил-1,1'-біфеніл-4-карбонітрилом (5CB). Здатність до закручування β (табл. 2.1) оцінювали за величиною кроку спіралі P , визначеною методом Гранжана-Кано [114-116]. Крок спіралі та β пов'язані рівнянням:

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

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

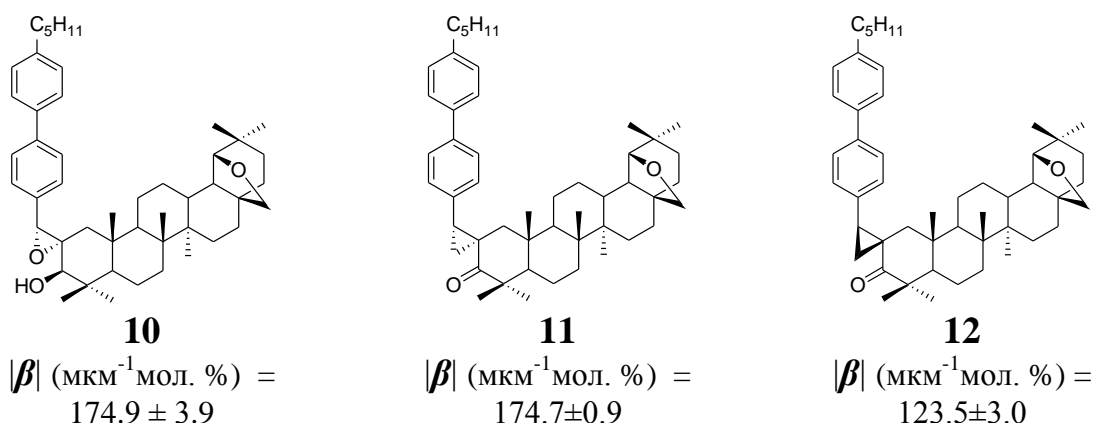
Таблиця 2.1

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

| Сполука | $ \beta $ (мкм ⁻¹ мол. %) |
|-----------|--------------------------------------|
| 5b | 21.0 ± 1.1 |
| 5d | 15.0 ± 1.3 |
| 6c | 88.0 ± 1.7 |
| 6d | 2.0 ± 0.3 |
| 6e | 17.0 ± 0.2 |
| 7c | 20.0 ± 0.8 |
| 7d | 16.0 ± 1.1 |
| 7e | 17.0 ± 0.7 |
| 8a | 5.2±0.4 |
| 8d | 23.0 ± 1.2 |
| 8f | 25.7±0.5 |
| 8g | 107.5±3.3 |
| 9b | 46.0 ± 1.3 |
| 9f | 61.8±0.4 |
| 9g | 213.8±1.1 |
| 9h | 230.5±4.3 |

Виходячи з раніше одержаних відомостей щодо значень $|\beta|$ у такому ж нематичному розчиннику для аналогічного набору речовин, але з *para*-хлорофенільним замісником у C^2 положенні лупанового остова [45], можна було припустити, що найбільш ефективними ХД будуть алілові спирти **6**, спірооксирани **7** і спіроциклопропани **8**. Дійсно, з ряду алілових спиртів найбільша здатність до закручування притаманна 2-[(4'-трифлуорометил-феніл)]алобетуліну **6c**. Втім *ortho*-заміщені 2-іліденові похідні алобетуліну **6d,e** суттєво поступаються йому за цим показником. При переході до спірооксиранив у випадку сполуки **7c** здатність до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури значно знижується, для речовини **7e** вона залишається незмінною у порівнянні з синтетичним попередником **6e**, а в епоксиду **7d** – трохи збільшується. У цілому спірооксирани **7** суттєво поступаються за величиною $|\beta|$, виміряною у 5СВ, (2*R*,3*R*)-3-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спірооксираноалобетуліну **10** (схема 2.9), описаному у патенті [103], що, ймовірно, пов'язано з різницею у розмірах π -електронної системи у цих сполуках. Відомо, що збільшення протяжності π -системи промезогенного фрагмента позитивно впливає на величину здатності до закручування [108].

Схема 2.9



У ряду циклопропанів речовини з 1'-феніл-3'-арил-1*H*-піразол-4-ільними замісниками у складі молекул **8g, 9g,h** продемонстрували найвищі значення $|\beta|$. Причому сполуки **9g,h** за цим показником перевищують відомі комерційні ХД – похідні 1,3-діоксолану [117,118], діангідрогекситолів [119] та окремі добавки з групи аксіально-хіральних заміщених бінафтилу (BINOL)

[102-121]. Найбільш близькими за будовою до спіросполук **8g**, **9g,h** є (1*R*,2*R*)-1-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулон **11** та (1*S*,2*S*)-1-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулон **12**. Але вони також поступаються речовинам **9g,h** за показником $|\beta|$ [47,103].

З наведеного вище обговорення молекулярної будови сполук **8a,d** та **9h** за даними РСД витікає, що у розглянутих молекулах є відмінності у розташуванні замісника у C^2 положенні відносно лупанового остова. Для демонстрації розташування замісника біля атома C^2 лупанової платформи ми побудували середні площини через усі негідрогенові атоми цих двох частин досліджуваних молекул (рис. 2.6). Дієдральний кут між площинами у арил заміщеному спіроциклопропані **8a** складає 104 *град*, а у гетарилзаміщеній похідній **9h** - 91 *град*.

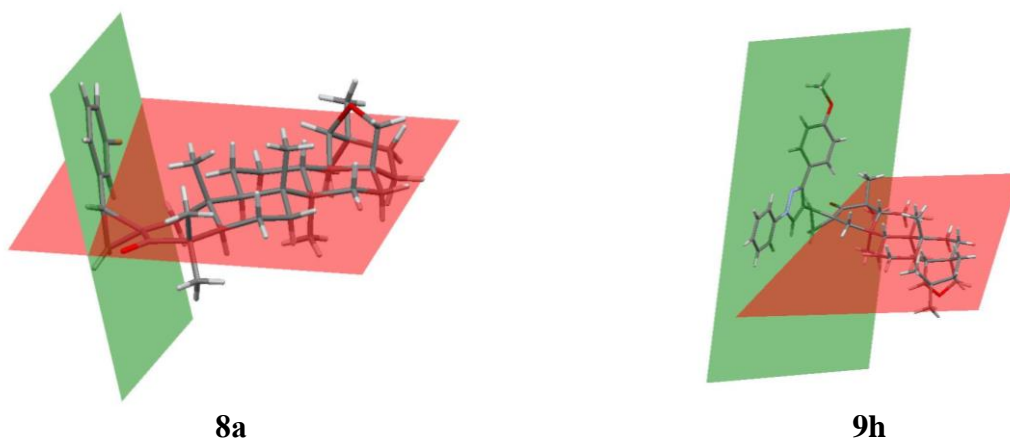


Рисунок 2.6. Середні площини лупанового і гетероциклічного фрагментів у молекулах **8a** та **9h**.

На жаль, монокристали спіросполук **8g** та **9g** не вдалося одержати. Тому для визначення найбільш стабільної конформації кожної з вказаних структур (рис. 2.7) ми скористалися квантово-хімічними розрахунками за методом m05-2x/cc-pvdz.

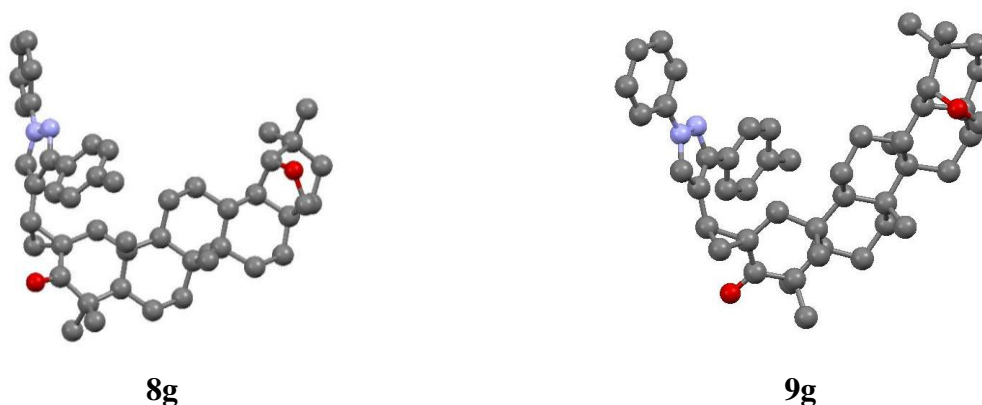


Рисунок 2.7. Молекулярні структури сполук **8g** та **9g**, оптимізовані методом m05-2x/cc-pvdz

За результатами розрахунків β -ізомер **9g** виявився лише на 1 ккал/моль більш стабільним, ніж α -ізомер **8g**. При цьому двогранний кут між середньою площиною негідрогенових атомів лупанового остова і середньою площиною замісника біля атома C^2 складає 79 градус для α -ізомера **8g** та 43 градус для β -ізомера **9g** (рис. 2.8).

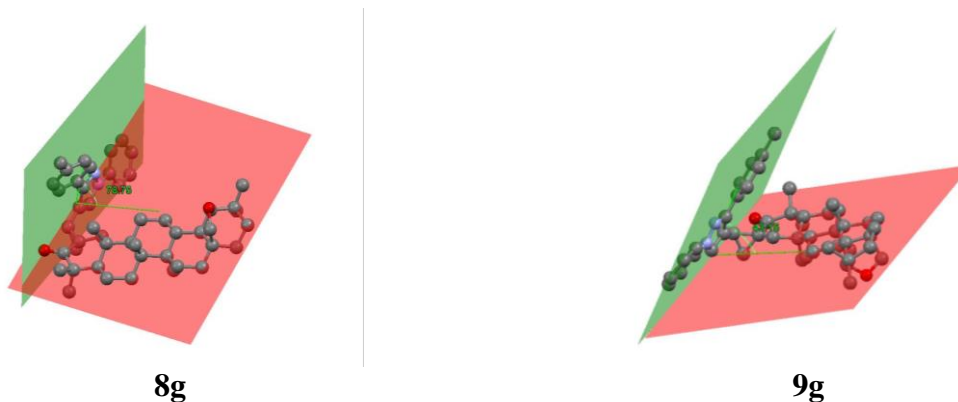


Рисунок 2.8. Середні площини лупанового і гетероциклічного фрагментів у молекулах **8g** та **9g**.

Розподіл електронної густини для обох ізомерів вивчено з використанням теорії Байдера «Атоми у молекулах» [121]. Енергія взаємодії між фрагментом лупану і замісника біля атома C^2 (табл. 2.2) була розрахована за (3,-1) ВСП характеристиками з використанням формули Еспінози [122]. Результати проведеного аналізу свідчать про дещо більш сильну взаємодію між зазначеними фрагментами у β -ізомері **9g** (2.81 ккал/моль у порівнянні з 2.14

ккал /моль у сполуці **8g**). Співставлення одержаних розрахункових даних для спіросполук **8g**, **9g** з експериментальними результатами для їх аналогів **8a**, **9h** дозволяє припустити наявність більшої здатності до закручування у β -ізомера **9g**. Це припущення відповідає експериментально встановленій величині $|\beta|$ для спіросполуки **9g** (див. табл. 2.1). Ймовірно, що здатність до закручування корелює із наближеністю замісника у C^2 положенні до площини лупанового остова.

Таблиця 2.2

Геометричні характеристики внутрішньомолекулярних взаємодій і характеристики їх критичних точок зв'язку (3, -1) в досліджуваних сполуках 8g та 9g, розраховані методом M05-2x/cc-pvdz: ρ – значення електронної густини, $\nabla \rho$ – лапласіан електронної густини, E_{int} – енергія взаємодії

| Взаємодія | Геометричні характеристики | | BCP характеристики | | |
|--------------------------------------|----------------------------|------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|
| | H...A, Å | D-H...A, ° | ρ , e/ Å ³ | $\nabla \rho$, e/ Å | E_{int} , ккал/моль |
| α-ізомер 8g | | | | | |
| C25-H...C37 (π) | 2.78 | 129.4 | 0.0054 | 0.0189 | 0.78 |
| C31-H-O1 | 2.33 | 102.9 | | | |
| C1-H...C33 (π) | 2.56 | 104.5 | | | |
| C1-H6...C34 (π) | 2.64 | 133.7 | | | |
| C37-H...C31 | 2.62 | 115.2 | 0.0076 | 0.0341 | 1.36 |
| β-ізомер 9g | | | | | |
| C1-H...C34 (π) | 2.79 | 112.7 | | | |
| C1-H...C33 (π) | 2.86 | 85.5 | | | |
| C1-H...C36 (π) | 2.62 | 138.5 | 0.0070 | 0.0252 | 1.15 |
| C24-H...C38 (π) | 2.85 | 168.5 | 0.0039 | 0.0156 | 0.54 |
| C25-H...C32 | 2.79 | 129.6 | | | |
| C37-H...C31 | 2.66 | 114.1 | 0.0067 | 0.0315 | 1.12 |
| C31-H...O1 | 2.37 | 100.7 | | | |

Високі значення $|\beta|$, притаманні спіропохідним **9g,h** у нематичному розчиннику 5CB, дозволяють сподіватися на можливість їх практичного застосування. Проте окрім здатності до закручування, існує ще декілька специфічних фізико-хімічних показників, визначивши які, можна дійти до висновку

щодо практичної придатності досліджуваних ХД. До них належать λ_{max} селективного відбиття світла рідкокристалічними композиціями, виготовленими із застосуванням зазначених сполук, та їх фазова стабільність.

Для визначення здатності до селективного відбиття світла використовували суміші, складовими яких є запропоновані ХД, а також спіропохідна **11** у якості сполуки порівняння, та комерційно доступні нематичні розчинники С7, CL037 (фірми «CanaanChem Industrial Co., Ltd.», Китай), LCM-1847 (фірми «LC Matter Corp.», США). Ці розчинники характеризуються максимально низькими вихідними управляючими пороговими напруженнями та широкотемпературною мезофазою, від <-10 °С до $>+98$ °С. У табл. 2.3 наведено результати дослідження спектрів селективного відбиття світла РК, до складу яких входять сполуки **9g,h**, **11** та дані щодо їх закручуючої здатності у відповідних нематиках. На рис. 2.9-2.12 подані приклади спектрів при декількох температурах у мезоморфному інтервалі.

Таблиця 2.3

Здатність до закручування ($|\beta|$) сполук **9g,h у нематичних розчинниках С7, LCM-1847, CL037**

| Сполука | $ \beta $ (мкм ⁻¹ мас. част ⁻¹) (при 20 °С) | С (мас.%) | T_{iso} (°С) | λ_{max} (нм) / колір (при 20 °С) | Температурний градієнт λ_{max} , $d\lambda_{max}/dT$ (нм К ⁻¹) |
|------------------|--|-----------|----------------|--|--|
| Нематик С7 | | | | | |
| 11 | 62.5 ± 2.0 | 5.1 | 59 | 514 / зелений | 0.3 |
| 9h | 80.9 ± 2.0 | 4.2 | 59 | 500 / зелений | 1.88 |
| 9h | 81.3 ± 2.7 | 5.2 | 59 | 420/ фіолетовий | 0.83 |
| Нематик LCM-1847 | | | | | |
| 11 | 71.7 ± 4.0 | 3.3 | 94 | 622 / червоний | 1.5 |
| 9h | 83.7 ± 2.2 | 3.0 | 94 | 650 / червоний | 1.6 |
| Нематик CL037 | | | | | |
| 11 | 68.2 ± 4.0 | 3.5 | 69 | 622 / червоний | 2.2 |
| 9g | 76.8 ± 3.8 | 5.1 | 69 | 400 / фіолетовий | 2.5 |

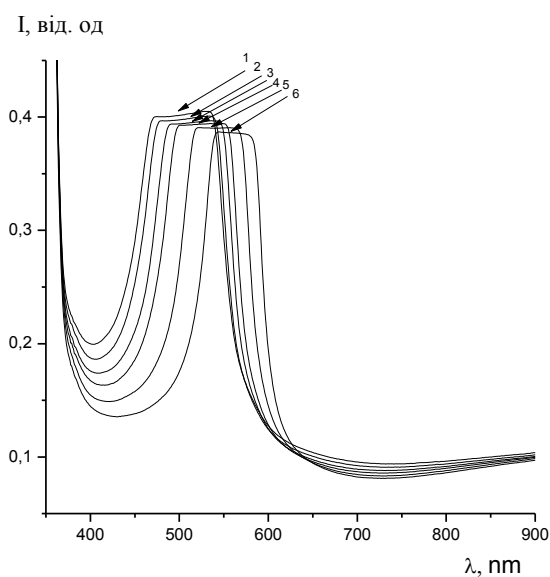


Рисунок 2.9. Спектри селективного відбиття світла у жовто-зеленій області для рідкокристалічної композиції, яка складається з нематика С7 та ХД **9h** (4.2 мас. %) при декількох температурах у мезоморфному інтервалі (1 – 25 °С; 2 – 30.5 °С; 3 – 37 °С; 4 – 42.5 °С; 5 – 53.5 °С; 6 – 58.0 °С).

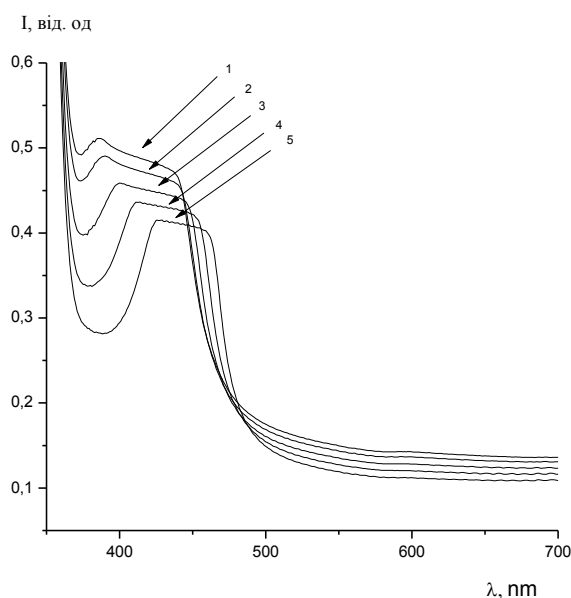


Рисунок 2.10. Спектри селективного відбиття світла у синій області для рідкокристалічної композиції, яка складається з нематика С7 та ХД **9h** (5.2 мас. %) при декількох температурах у мезоморфному інтервалі (1 – 19.5 °С; 2 – 23 °С; 3 – 36 °С; 4 – 44 °С; 5 – 55.5 °С).

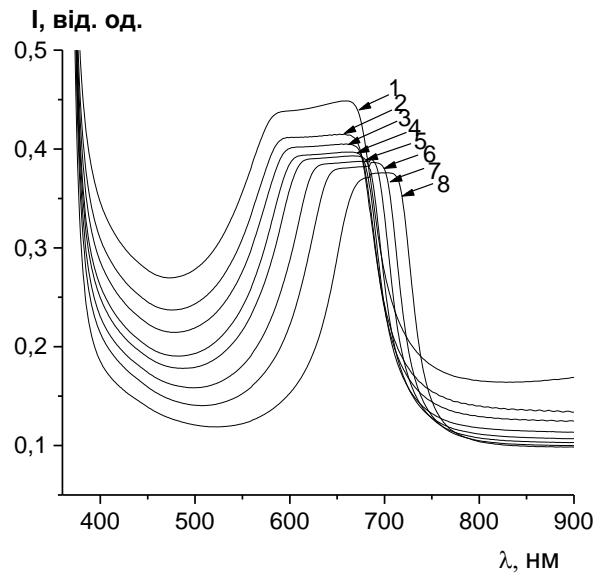


Рисунок 2.11. Спектри селективного відбиття світла у червоній області для рідкокристалічної композиції, яка складається з нематика LCM-1847 та ХД **11** (3.3 мас. %) при декількох температурах у мезоморфному інтервалі (1 – 19.5 °C; 2 – 26 °C; 3 – 36 °C; 4 – 44 °C; 5 – 55.5 °C; 6 – 62 °C; 7 – 71 °C; 8 – 83.5 °C).

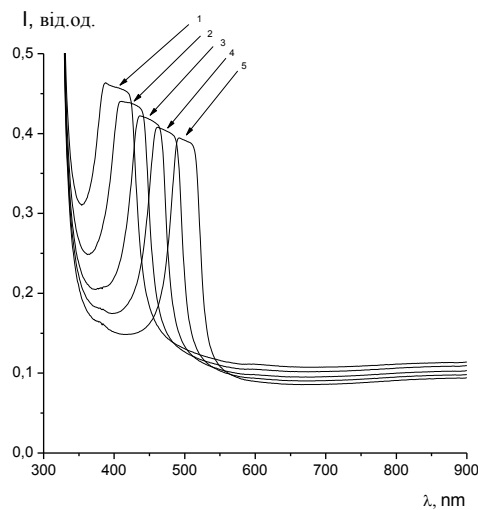
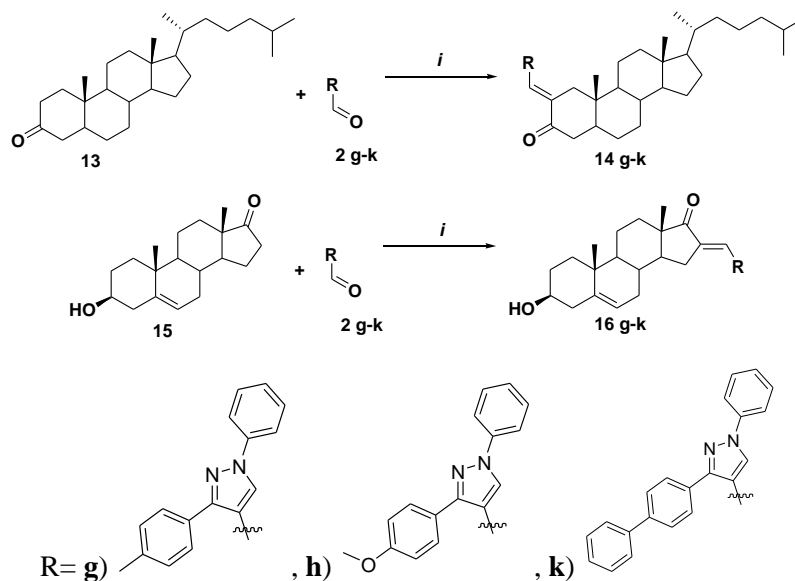


Рисунок 2.12. Спектри селективного відбиття світла у синій області для рідкокристалічної композиції, яка складається з нематика CL037 та ХД **9g** (5.1 мас. %) при декількох температурах у мезоморфному інтервалі (1 – 21.5 °C; 2 – 26 °C; 3 – 36 °C; 4 – 47 °C; 5 – 61.5 °C).

Як випливає з даних табл. 2.1 і 2.3, запропоновані (1*S*,2*S*)-1-(3-(4-метилфеніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)-2,2'-спіроциклопропілалобетулон **9g** та (1*S*,2*S*)-1-(3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)-2,2'-спіроциклопропілалобетулон **9h** мають значно більшу закручуючу здатність порівняно з аналогами **11,12**. При використанні нових ХД одержано рідкокристалічні суміші, здатні селективно відбивати світло при таких же концентраціях 3-5 % за масою, як і сполуки-аналоги. Нові ХД у суміші з комерційними нематиками демонструють селективне відбиття світла від синього до червоного кольору, а також характеризуються високою розчинністю у нематиках, фазовою стабільністю самих сумішей (композиції на основі C7, GLO37, LCM-1847 не зазнають розшарування протягом року на відміну від аналогічних сумішей із вмістом спіроциклопропанів **11,12**, які не витримують зберігання за кімнатної температури протягом трьох місяців), що засвідчує їх технологічні переваги перед зазначеними сполуками-аналогами [123].

2.3 Арилпіразолілметиліденові похідні холестеранону і дегідроепіандростерону та спіроциклопропани на їх основі як модельні сполуки до хіральних добавок лупанового ряду

З метою з'ясування впливу особливостей просторової будови і розміру хіральної молекулярної платформи на здатність до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному рідкокристалічному середовищі ми синтезували у якості модельних сполук α,β -ненасичені кетони, виходячи з холестеранону **13** та дегідроепіандростерону **15** (схема 2.10). Карбонільними компонентами кротонової конденсації у цьому випадку виступили арил заміщені піразолальдегіди, які виявилися найбільш перспективними промезогенними фрагментами у складі ХД лупанового ряду. Синтез проводили у лужно-спиртовому середовищі.



(i) EtOH, KOH, Δ , 6, год.

Будову і склад α,β -ненасичених кетонів **14g-k** та **16g-k** підтверджено даними ІЧ, ЯМР ^1H , ^{13}C спектрів та елементним аналізом [124,125].

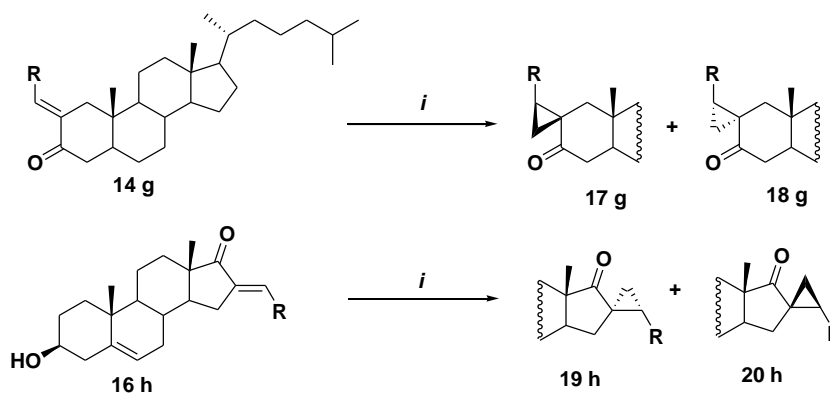
В ІЧ спектрах сполук **14g-k** присутні смуги поглинання, які відповідають коливанням метильних і метиленових груп стероїдного остову в інтервалі 2980-2817 і групи C=O 1671-1675 cm^{-1} . Для похідних дегідроепіандростерону **16a-c** характерні широка смуга при 3529-3460, притаманна асоційованій групі OH та інтенсивна смуга валентних коливань карбонільної групи при 1697-1710 cm^{-1} . Зсув цієї смуги в область більших значень хвильових чисел порівняно із спектрами 2-іліденових похідних холестеранону, обумовлений тим, що у сполуках **16** група C=O входить до складу більш стерично напруженого циклопентанового, а не циклогексанового фрагмента.

У спектрах ЯМР ^1H α,β -ненасичених кетонів **14g-k** і **16g-k** у найбільш слабкому полі при 7.99-8.15 м.ч. присутній синглет метинового протона піразольного циклу. Сигнал вільного протона у спектрах сполук обох типів підпадає під екран мультиплетів ароматичних кілець в області 7.13-7.89 м.ч. Відрізняються спектри іліденових похідних холестеранону **14g-k** і дегідроепіандростерону **16g-k** області резонансу метильних та метиленових груп, а

також наявністю розширених синглетів з δ 3.50-3.52 та 5.38 м.ч, притаманних відповідно C^3H та C^6H протонам у складі сполук **16**.

При циклопропануванні ненасичених кетонів **14g-k** і **16g-k** в умовах реакції Корі-Чайковського під дією триметилсульфоксонію йодиду у середовищі ДМФА-NaH (схема 2.11) 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 спіроепіадростеронів згідно даним спектрів ЯМР 1H . Одержати індивідуальні ізомери шляхом колонкової хроматографії вдалося лише у випадку спіросполук **19h, 20h**.

Схема 2.11



(i) Me_3SOI , NaH , DMF , RT , 4 год.

Співвідношення ізомерів **17g, 18g** у спектрі ЯМР 1H їх суміші встановлено зіставленням інтегральних інтенсивностей сигналів, які відповідають резонансу групи $C^{19}H_3$ холестанонової молекулярної платформи та метинового протона $C^2'H$ у циклопропановому фрагменті. У випадку сполуки **18g** синглет метильної групи $C^{19}H_3$ зазнає зсуву у сильне поле (δ 0.33 м.ч.) порівняно з аналогічним сигналом у спектрі його синтетичного попередника – ненасиченого кетону **14g** (δ 0.92 м.ч.). Це обумовлено тим, що група $C^{19}H_3$ у α -циклопропані **18g** підпадає під вплив π -електронної системи гетарильного замісника. У β -спіроциклопропані **17g** гетероциклічний фрагмент і метильна група віддалені одне від одного, і синглет групи $C^{19}H_3$ зсувається у слабке поле та підпадає під екран сигналів інших метильних груп. Аналогічне змі-

щення сингналів метильних протонів спостерігалось й у спектрах спіроциклопропанів на основі алобетулону. [45]

Триплети метинових протонів C^2H циклопропанових фрагментів сполук **17g**, **18g** співпадають за інтегральною інтенсивністю (1H), але відрізняються за хімічними зсувами (**17g** δ 2.96 м.ч., $J = 8.4$ Hz, **18g** δ 2.63 м.ч., $J = 8.3$ Hz). Висновок щодо співвідношення ізомерів (1:1) зроблено на основі саме цих даних.

У спектрі ЯМР 1H спіропохідної дегідроепіандростерону **19b** сигнал групи $C^{18}H_3$ зсунутий у сильне поле (δ 0.64 м.ч.) у порівнянні з аналогічним сигналом α,β -ненасиченого кетону **16h** (δ 1.06 м.ч.). Втім у випадку ізомерної сполуки **20h** зміщення сигналу цієї групи у слабке поле не спостерігається, навпаки, синглет $C^{18}H_3$ зазнає сильнопольного зсуву (δ 0.91 м.ч.). Циклопропановий фрагмент у спектрах спіропохідних **19h**, **20h** представлений триплетом протона C^2H у вузькому інтервалі δ 2.68-2.61 м.ч., а сигнали метиленової групи, перекриті мультиплетами CH_2 протонів стероїдного остова. Спираючись лише на ці дані, неможна однозначно диференціювати структури **19h**, **20h**. Остаточний висновок щодо їх будови зроблено за результатами РСД монокристалу сполуки **20h** (рис. 2. 13).

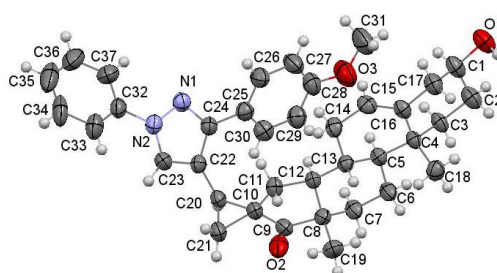


Рисунок. 2.13. Молекулярна будова сполуки **20h** згідно з даними РСД.

Еліпсоїди теплових коливань наведені з 50 % вірогідністю.

Отже, утворення у реакції ненасиченого кетону **14g** з триметилсульфоксонію йодидом суміші ізомерів **17g**, **18g** у співвідношенні (1:1) пов'язано з відсутністю стеричних перешкод для нуклеофільної атаки іліденового фраг-

мента у циклі А холестеранону. При циклопропануванні сполуки **16h** нуклеофільній атаці з боку β -площини стероїдної платформи перешкоджає аксиально розташована метильна група $C^{18}H_3$, а для α -атаки таких перешкод немає. В результаті утворюється суміш ізомерів **19h**, **20h** у співвідношенні (5:1).

Величину ($|\beta|$) для синтезованих речовин у нематичному розчиннику 5CB (табл. 2.4) виміряли згідно з методикою, описаною вище [114-116].

Таблиця 2.4

Здатність до закручування ($|\beta|$) сполук **14g-k, **16g-k**, **19h** і **20h** у нематичному розчиннику 5CB**

| Сполука | 14g | 14h | 14k | 16g | 16h | 16k | 19h | 20h |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| $ \beta $ (мкм^{-1} мол. %) | 139.5 \pm 1.7 | 110.8 \pm 1.2 | 190.0 \pm 2.3 | 153.8 \pm 0.9 | 150.0 \pm 1.5 | 155.2 \pm 0.9 | 56.8 \pm 0.8 | 165.5 \pm 0.9 |

Усі досліджені сполуки виявили доволі високу здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичу 5CB. За величиною $|\beta|$ речовини **14g-k**, **16g-k** і **20h** перевищують цей показник у добавок з ряду 1,4:3,6-діангідрогекситолів та тетраарилпохідних 1,3-діоксолан-4,5-диметанолу (TADDOL) [126,127] і наближаються до комерційно поширених аксиально-хіральних бінафтилів (BINOL) [128,129]. Найбільша здатність до закручування притаманна сполуці **14k**, до складу якої входить замісник у C^2 положенні з найбільш розвиненою π -електронною системою. У ряду ненасичених кетонів **14**, на відміну від 16-членових похідних дегідроепіандростерону **16**, спостерігається суттєва варіабельність у значеннях $|\beta|$. Зважаючи на те, що однакові замісники присутні в обох серіях добавок, різницю у здатності до закручування, ймовірно, слід зв'язати з відмінностями у просторовій будові хіральної молекулярної платформи. Холестерановий фрагмент є більш конформаційно лабільним ніж дегідроепіандростероновий, завдяки алкільному заміснику у положенні C^{17} стероїдного остова. Це, можливо, впливає на конформаційну гнучкість ненасичених кетонів **14** у нематичному розчиннику.

До того ж, співставлення величин $|\beta|$ для сполук **14-20** з наведеними вище даними щодо хіральних добавок **5-9** на основі лупанового остову, одержаними у такому ж самому нематичному розчиннику, свідчить, що α,β -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 **19b** та **20b** поступаються за показником $|\beta|$ спіролупаноїдам **8g, 9g,h**. Втім в усіх рядах β -ізомери спіроциклопропанів виявили найбільшу здатність до утворення гелікоїдальної надмолекулярної текстури у нематику 5СВ. Ймовірно, що і у випадку похідних стероїдів **14-20** здатність до закручування корелює із наближеністю гетероциклічного фрагмента до площини циклопентанопергідрофенантренового остова. Як витікає з даних РСД для спіроциклопропану **20h** (рис. 2.13, 2.14) кут між площинами хіральної платформи і гетероциклічним замісником складає 14 градус.

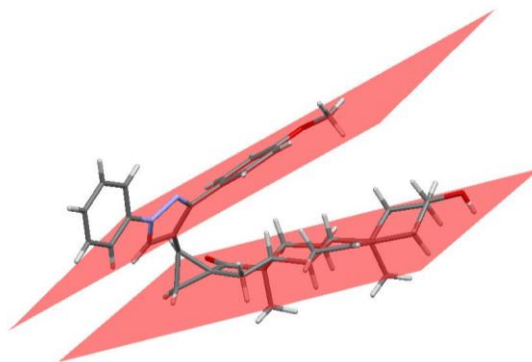


Рисунок 2.14. Середні площини стероїдного остову і гетероциклічним замісником у молекулі **20h**.

У рідкому кристалі цей кут змінюється, але структура молекули, подібна до «пропелера» (за даними проведених раніше досліджень [130]) найбільш сприятлива для прояву високої здатності до закручування зберігається.

Значення $|\beta|$, визначені для найбільш ефективною іліденовою похідною холестанону **14k** у декількох комерційних нематичних розчинниках (табл. 2.5), свідчить про можливість її практичного використання у РК композиціях.

Таблиця 2.5

Здатність до закручування ($|\beta|$) сполуки **14k у комерційних нематичних розчинниках **5CB**, **CL037**, **1289**, **NW109****

| Нематичний розчинник | 5CB | CL037 | 1289 | NW109 |
|---|------------|--------------|-------------|--------------|
| $ \beta $ (мкм ⁻¹ мас. част ⁻¹) при 20 °С | 68.6±1.3 | 58.4±1.7 | 65.8±0.8 | 51.9±1.1 |

2.4 Експериментальна частина

Повноту перебігу реакцій та індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на платівках Alugram® Xtra SIL G/UV₂₅₄ у системах гексан-етилацетат (10:1), дихлорометан-метанол (100:1). ІЧ спектри реєстрували на спектрометрі «Perkin-Elmer Spectrum One FTIR» у таблетках KBr, спектри ЯМР ¹H – на спектрометрі «Varian Mercury VX 200» (200 МГц) та Varian MR-400 (400 МГц) у CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС; спектри ЯМР ¹³C – на спектрометрі Varian MR-400 (100 МГц) у CDCl₃. Мас-спектрометричні аналізи з швидким атомним бомбардуванням (FAB) проводились в рідкій матриці *m*-нітробензилового спирту за допомогою магнітного секторного мас-спектрометра VG 70-70EQ, оснащеного первинним джерелом іонного джерела FAB для генерації пучка бомбардування атомами аргону. Регіон молекулярного іону представлений іонним радикалом M⁺ і протонізованим молекулярним іоном [M + H] Елементний аналіз виконували на приладі EA 3000 “Eurovektor” (CHNS-аналіз). Температури плавлення визначали за допомогою блоку Кофлера. Дослідження спектрів селективного відбиття РК композицій проводилось на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 35 UV/VIS.

Алобетулон **3** одержано за відомою методикою [106].

(E)-2-[(3-бромофеніл)метиліден]алобетулон (5a). Суміш алобетулону **3** (1 г, 2.3 ммоль) та 3-бромобензальдегіду **4a** (0.46 г, 2.5 ммоль) у 20 мл монометилового етеру етиленгліколю у присутності каталітичної кількості КОН кип'ятили 8 год. Надлишок розчинника видаляли з реакційної суміші під зниженим тиском. Залишок ~ 10 мл охолоджували і відфільтровували білий аморфний осад сполуки **5a**. Вихід 1.06 г (70%) Білий аморфний порошок, т.пл. 203-205 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2968-2855 (CH_3 , CH_2), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1033 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.81 с, 0.94 с, 0.99 с, 1.04 с, 1.15 с, 1.17 с (21H, 7 CH_3), 2.25 д (1H, H^{1a} , J 16.5 Гц), 3.04 д (1H, H^{1e} , J 16.1 Гц), 3.44 д (1H, H^{28A} , J 7.5 Гц), 3.53 с (1H, H^{19}), 3.81 д (1H, H^{28B} , J 7.5 Гц), 6.83 с (1H, $\text{CH}_{\text{винил}}$), 7.41-7.67 м (4H, Ar). Знайдено, %: С 73.06; Н 8.48. $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{BrO}_2$. Розраховано, %: С 73.13; Н 8.46.

Аналогічно одержували сполуки **5b-5h**.

(E)-2-[(4-флуорофеніл)метиліден]алобетулон (5b). Вихід 1.09 г (88%). Білий аморфний порошок, т.пл. 203-205 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2968-2861 (CH_3 , CH_2), 1679 ($\text{C}=\text{O}$), 1033 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.83 с, 0.96 с, 0.98 с, 1.03 с, 1.14 с, 1.18 с (21H, 7 CH_3), 2.24 д (1H, H^{1a} , J 16.5 Гц), 3.06 д (1H, H^{1e} , J 16.1 Гц), 3.48 д (1H, H^{28A} , J 7.5 Гц), 3.57 с (1H, H^{19}), 3.80 д (1H, H^{28B} , J 7.5 Гц), 7.04–7.54 м (5H, Ar + $\text{CH}_{\text{винил}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: 12.12 (с), 13.95 (с), 14.78 (с), 19.03 (с), 20.51 (с), 21.01 (с), 23.25 (с), 24.95 (с), 25.12 (с), 25.26 (с), 27.50 (с), 28.18 (с), 31.42 (с), 33.03 (с), 34.99 (с), 35.27 (с), 35.46 (с), 39.18 (с), 39.52 (с), 40.18 (с), 43.33 (с), 43.90 (с), 45.52 (с), 47.78 (с), 51.76 (с), 69.97 (с), 86.60 (с), 114.09 (с), 114.30 (с), 130.78 (с), 132.66 (с), 134.81 (с), 159.97 (с), 162.45 (с), 206.60 (с). Знайдено, %: С 81.66; Н 9.33. $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{FO}_2$. Розраховано, %: С 81.27; Н 9.40.

(E)-2-[(4'-трифлуорометилфеніл)метиліден]алобетулон (5c). Вихід 0.95 г (86%). Білий аморфний порошок, т.пл. 163-165 °С. ІК спектр, ν , см^{-1} : 2964-2850 (CH_3 , CH_2), 1677 ($\text{C}=\text{O}$), 1032 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.71 с, 0.73 с, 0.75 с, 0.93 с, 1.14 с (21H, 7 CH_3), 2.96 д (1H, H^{1e} , J 12.8 Гц), 3.42 д (1H, H^{28A} , J 7.7 Гц), 3.51 с (1H, H^{19}), 3.73 д (1H, H^{28B} , J 7.3 Гц), 6.76 с (1H,

$\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.35 д (2H, $2\text{CH}^{2,6}$ Ar, J 7.8 Гц), 7.58 д (2H, $2\text{CH}^{3,5}$ Ar, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , м. д.: 13.45 (с), 15.54 (с), 16.54 (с), 18.38 (с), 21.18 (с), 24.54 (с), 26.22 (с), 26.27 (с), 26.41 (с), 28.50 (с), 28.77 (с), 32.63 (с), 33.69 (с), 34.08 (с), 36.21 (с), 36.69 (с), 40.45 (с), 40.73 (с), 40.79 (с), 41.41 (с), 41.68 (с), 42.11 (с), 46.76 (с), 50.35 (с), 56.01 (с), 71.20 (с), 80.97 (с), 87.94 (с), 120.99 (с), 121.69 (с), 122.40 (с), 124.27 (с), 125.02 (с), 125.78 (с), 128.23 (с), 129.03 (с), 129.74 (с), 141.83 (с), 142.51 (с). Найдено, %: С 76.43; Н 8.55. $\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 76.48; Н 8.61.

(E)-2-[(2'-трифлуорометилфеніл)метиліден]алобетулон (5d). Вихід 1.25 г (92%). Білий аморфний порошок, т.пл. 183-185 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2973-2866 (CH_3 , CH_2), 1683 ($\text{C}=\text{O}$), 1032 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.80 с, 0.85 с, 0.94 с, 1.01 с, 1.17 с, 1.20 с (21H, 7CH_3), 1.97 д (1H, H^{1a} , J 15.5 Гц), 2.80 д (1H, H^{1e} , J 14.8 Гц), 3.37-3.64 м (2H, H^{28A} , H^{19}), 3.79 с (1H, H^{28B}), 7.18–7.89 м (5H, Ar + $\text{CH}_{\text{вініл}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: 13.05 (с), 14.97 (с), 15.58 (с), 16.13 (с), 17.96 (с), 19.82 (с), 20.69 (с), 21.22 (с), 21.99 (с), 24.17 (с), 25.90 (с), 26.07 (с), 27.66 (с), 28.45 (с), 32.38 (с), 32.49 (с), 33.64 (с), 33.94 (с), 35.92 (с), 36.41 (с), 36.61 (с), 38.64 (с), 40.15 (с), 40.46 (с), 41.12 (с), 43.25 (с), 45.44 (с), 46.46 (с), 48.58 (с), 53.29 (с), 78.46 (с), 87.54 (с), 125.71 (с), 127.44 (с), 129.78 (с), 131.05 (с), 133.66 (с), 136.86 (с). Знайдено, %: С 76.13; Н 8.43. $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{FO}_2$. Розраховано, %: С 76.48; Н 8.61.

2E-((3-(4-метилфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулон (5g). Вихід 1.25 г (81%). Білий аморфний порошок, т.пл. 249–251 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2969–2864 (CH_3 , CH_2), 1669 ($\text{C}=\text{O}$), 1140 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.83 с, 0.87 с, 0.95 с, 0.97 с, 1.03 с, 1.10 с, 1.17 с (21H, 7CH_3), 2.12 д (1H, H^{1a} , J 15.9 Гц), 2.40 с (3H, 4'- CH_3), 2.97 д (1H, H^{1e} , J 16.2 Гц), 3.46 д (1H, H^{28A} , J 7.7 Гц), 3.56 с (1H, H^{19}), 3.79 д (1H, H^{28B} , J 7.7 Гц), 7.27 д (2H, $\text{H}^{3,5'}$, J 6.9 Гц), 7.32–7.68 м (6H, C_6H_5 + $\text{H}_{\text{вініл}}$), 7.76 д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, J 7.9 Гц), 8.03 с (1H, $\text{H}_{\text{піразол}}$). Знайдено, %: С 82.40; Н 8.31; N 4.05. $\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 82.41; Н 8.33; N 4.09.

2E-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)алобетулон (5h). Вихід 1.34 г (85%). Білий аморфний порошок, т.пл. 250-252°C. Кристали одержані із суміші CH₂Cl₂-EtOH (1:3). ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 2970–2864 (CH₃, CH₂), 1670 (C=O), 1247 (O–CH₃), 1140 (C–O–C). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0.83 с, 0.88 с, 0.95 с, 0.98 с, 1.04 с, 1.10 с, 1.17 с (21H, 7CH₃), 2.12 д (1H, H^{1a}, *J* 15.5 Гц), 2.97 д (1H, H^{1e}, *J* 16.2 Гц), 3.47 д (1H, H^{28A}, *J* 7.7 Гц), 3.57 с (1H, H¹⁹), 3.78 д (1H, H^{28B}, *J* 7.7 Гц), 3.85 с (3H, CH₃OC₆H₄), 7.00 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.8 Гц), 7.29–7.67 м (6H, C₆H₅ + H_{вініл}), 7.76 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.2 Гц), 8.03 с (1H, H_{піразол}). Знайдено, %: С 80.49; Н 8.61; N 4.00. С₄₇H₆₀N₂O₃. Розраховано, %: С 80.53; Н 8.63; N 4.00.

E-2-[(4'-трифлуорометилфеніл)алобетулін (6c). До розчину 0.25 г (0.42 ммоль) α,β -ненасиченого кетону (3c) у 15 мл суміші MeOH-CH₂Cl₂ (1:1) при постійному перемішуванні додавали надлишок борогідриду натрію. Реакцію проводили протягом 4 год за кімнатної температури, по завершенню процесу додавали воду і нагрівали до 60°C. Осад, що утворився, фільтрували і промивали водою. Вихід 0.22 г (86%). Безбарвні голчасті кристали одержували з етилацетату, т.пл. 190-192 °C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3415 (ОН), 3008-2842 (CH₃, CH₂), 1032 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, м.ч.: 0.70 с, 0.75 с, 0.78 с, 0.92 с, 1.14 с (21H, 7CH₃), 2.96 д (1H, H^{1e}, *J* 13.0 Гц), 3.43 д (1H, H^{28A}, *J* 7.7 Гц), 3.50 с (1H, H¹⁹), 3.75 д (1H, H^{28B}, *J* 7.3 Гц), 3.87 с (1H, H³), 6.74 с (1H, CH_{вініл}), 7.30 д (2H, 2CH^{2,6} Ar, *J* 7.8 Гц), 7.55 д (2H, 2CH^{3,5} Ar, *J* 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, м.ч.: 13.44 (с), 15.56 (с), 16.54 (с), 18.33 (с), 21.13 (с), 24.50 (с), 26.19 (с), 26.28 (с), 26.40 (с), 28.51 (с), 28.77 (с), 32.63 (с), 33.69 (с), 34.08 (с), 36.21 (с), 36.69 (с), 40.47 (с), 40.73 (с), 40.79 (с), 41.41 (с), 41.68 (с), 42.11 (с), 46.76 (с), 50.35 (с), 56.00 (с), 71.20 (с), 80.97 (с), 87.91 (с), 120.99 (с), 121.69 (с), 122.40 (с), 124.28 (с), 125.02 (с), 125.78 (с), 128.26 (с), 129.00 (с), 129.74 (с), 141.83 (с), 142.51 (с). Знайдено, %: С 76.18; Н 8.90. С₃₈H₅₃F₃O₂. Розраховано, %: С 76.22; Н 8.92.

Аналогічно синтезували сполуки **6d,e**.

(E)-2-[(2'-трифлуорометилфеніл)ялобетулін (6d). Вихід 0.23 г (91%). Білий аморфний порошок, т.пл. 217-218 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3429 (ОН), 3005-2847 (CH_3 , CH_2), 1034 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.60 с, 0.75 с, 0.89 с, 1.12 с (2H, 7 CH_3), 2.70 д (1H, H^{Ie} , J 12.8 Гц), 3.41 д (1H, H^{28A} , J 7.3 Гц), 3.46 с (1H, H^{I9}), 3.73 д (1H, H^{28B} , J 6.1 Гц), 3.88 с (1H, H^3), 6.86 с (1H, $\text{CH}_{\text{виніл}}$), 7.13–7.38 м (2H, 2 $\text{CH}^{4,5}$ Ar), 7.45 с (1H, CH^6 Ar), 7.63 д (1H, CH^3 Ar, J 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: 13.43 (с), 15.35 (с), 15.52 (с), 16.19 (с), 18.37 (с), 21.03 (с), 24.50 (с), 26.21 (с), 26.31 (с), 26.39 (с), 28.48 (с), 28.78 (с), 32.66 (с), 33.72 (с), 34.07 (с), 36.21 (с), 36.72 (с), 40.23 (с), 40.73 (с), 40.79 (с), 41.42 (с), 41.58 (с), 42.61 (с), 46.79 (с), 50.40 (с), 55.93 (с), 71.22 (с), 80.97 (с), 87.89 (с), 119.87 (с), 125.79 (с), 126.29 (с), 131.06 (с), 131.35 (с), 136.87 (с), 142.27 (с). Знайдено, %: С 76.16; Н 8.90. $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{O}_2$. Розраховано, %: С 76.22; Н 8.92.

(E)-2-[(2'-трифлуорометоксифеніл)ялобетулін (6e). Вихід 0.21 г (83%). Білий аморфний порошок, т.пл. 125-127 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3503-3337 (ОН), 3007-2846 (CH_3 , CH_2), 1160 (O-CF₃), 1032 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.63 с, 0.76 с, 0.77 с, 0.90 с, 1.13 с (2H, 7 CH_3), 2.74 д (1H, H^{Ie} , J 13.8 Гц), 3.42 д (1H, H^{28A} , J 7.7 Гц), 3.48 с (1H, H^{I9}), 3.74 д (1H, H^{28B} , J 7.2 Гц), 3.89 с (1H, H^3), 6.66 с (1H, $\text{CH}_{\text{виніл}}$), 7.23 с (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: 12.15 (с), 13.99 (с), 14.26 (с), 14.88 (с), 17.11 (с), 19.77 (с), 23.21 (с), 24.94 (с), 25.04 (с), 25.13 (с), 27.16 (с), 27.49 (с), 31.40 (с), 32.48 (с), 32.83 (с), 34.93 (с), 35.46 (с), 38.94 (с), 39.47 (с), 39.54 (с), 40.14 (с), 40.23 (с), 41.33 (с), 45.53 (с), 49.15 (с), 54.72 (с), 69.94 (с), 79.72 (с), 86.62 (с), 115.85 (с), 119.36 (с), 124.93 (с), 126.37 (с), 129.74 (с), 130.15 (с), 141.45 (с), 145.88 (с). Знайдено, %: С 74.46; Н 8.72. $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{O}_3$. Розраховано, %: С 74.23; Н 8.69.

(2R,3R)-3-(4'-трифлуорометилфеніл)-2,2'-спірооксианоалобетулін (7c). До розчину 0.125 г (0.21 ммоль) алілового спирту **6c** у 10 мл CH_2Cl_2 додавали 0.04 г (0.23 ммоль) *m*-ClPBA при постійному перемішуванні. Реакцію проводили протягом 4 год. По завершенню процесу (контроль ТШХ) до реакційної суміші додавали 20 мл насиченого розчину бікарбонату натрію та нагрівали 2 год при 60 ° С. Осад, що утворився відфільтровували і

промивали водою. Вихід 0.12 г (89%). Білий аморфний порошок, т.пл. 102-105 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3564-3309 (ОН), 3018-2843 (CH_3 , CH_2), 1067 (С-О-С). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.33 с, 0.77 с, 0.82 с, 0.90 с, 1.12 с (21H, 7 CH_3), 2.22 с (1H, H^{1e}), 3.40 д (1H, H^{28A} , J 7.5 Гц), 3.45 с (1H, H^{19}), 3.62 с (1H, H^3), 3.70 д (1H, H^{28B} , J 6.7 Гц), 4.49 с (1H, $\text{H}^{2'}$), 7.39 д (2H, $\text{CH}^{2,6}$ Ar, J 7.3 Гц), 7.60 д (2H, $\text{CH}^{3,5}$ Ar, J 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: 13.38 (с), 15.53 (с), 16.51 (с), 16.63 (с), 17.75 (с), 20.81 (с), 24.49 (с), 26.11 (с), 26.14 (с), 26.24 (с), 28.68 (с), 28.76 (с), 32.59 (с), 33.56 (с), 33.88 (с), 36.17 (с), 36.66 (с), 39.53 (с), 39.77 (с), 39.87 (с), 40.63 (с), 40.70 (с), 41.35 (с), 46.70 (с), 50.54 (с), 55.66 (с), 59.98 (с), 66.51 (с), 71.12 (с), 78.38 (с), 87.84 (с), 124.86 (с), 127.09 (с), 140.46 (с). Знайдено, %: С 74.36; Н 8.73. $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{O}_3$. Розраховано, %: С 74.23; Н 8.69.

Аналогічно синтезували сполуки **7d,e**.

(2R,3R)-3-(2'-трифлуорометилфеніл)-2,2'-спірооксианоалобетулін (7d). Вихід 0.11 г (88%). Безбарвні голчасті кристали одержували з етилацетату, т.пл. 218-220 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3428 (ОН), 3005-2847 (CH_3 , CH_2), 1038 (С-О-С). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.38 с, 0.78 с, 0.84 с, 0.88 с, 0.97 с, 0.91 с, 1.14 с (21H, 7 CH_3), 1.81 д (1H, H^{1a} , J 13.1 Гц), 2.13 с (1H, H^{1e}), 3.42 д (1H, H^{28A} , J 7.6 Гц), 3.47 с (1H, H^{19}), 3.65 с (1H, H^3), 3.72 д (1H, H^{28B} , J 7.2 Гц), 4.83 с (1H, $\text{H}^{2'}$), 7.35–7.75 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , м. д.: 13.39 (с), 15.43 (с), 15.55 (с), 15.75 (с), 17.90 (с), 20.81 (с), 24.49 (с), 26.14 (с), 26.21 (с), 26.26 (с), 28.76 (с), 29.38 (с), 32.59 (с), 33.55 (с), 33.95 (с), 36.18 (с), 36.65 (с), 38.92 (с), 39.23 (с), 39.55 (с), 40.66 (с), 40.69 (с), 41.37 (с), 46.71 (с), 50.32 (с), 55.64 (с), 57.50 (с), 67.42 (с), 71.16 (с), 79.06 (с), 87.86 (с), 126.12 (с), 127.70 (с), 128.40 (с), 130.86 (с), 134.48 (с). Знайдено, %: С С 74.36; Н 8.72. $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{O}_3$. Розраховано, %: С 74.23; Н 8.69.

(2R,3R)-3-(2'-трифлуорометоксифеніл)-2,2'-спірооксианоалобетулін (7e). Вихід 0.13 г (89%). Білий аморфний порошок, т.пл. 87-89 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3405 (ОН), 2981-2840 (CH_3 , CH_2), 1189 (О- CF_3), 1033 (С-О-С). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.43 с, 0.77 с, 0.84 с, 0.90 с, 0.96 с, 1.13 с (21H, 7 CH_3), 2.01-2.23 м (1H, H^{1e}), 3.41 д (1H, H^{28A} , J 7.5 Гц), 3.45 с (1H, H^{19}), 3.62 с (1H,

H³), 3.72 д (1H, H^{28B}, *J* 7.1 Гц), 4.68 с (1H, H^{2'}), 7.18-7.42 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, м. ч.: 13.37 (с), 15.53 (с), 15.67 (с), 15.84 (с), 17.78 (с), 20.78 (с), 24.48 (с), 26.14 (с), 26.24 (с), 28.75 (с), 28.85 (с), 32.59 (с), 33.61 (с), 33.90 (с), 36.17 (с), 36.66 (с), 39.50 (с), 39.77 (с), 39.82 (с), 40.64 (с), 40.71 (с), 41.36 (с), 46.70 (с), 50.47 (с), 55.75 (с), 56.55 (с), 66.44 (с), 71.15 (с), 78.45 (с), 87.85 (с), 118.58 (с), 125.69 (с), 128.20 (с), 128.28 (с), 128.77 (с), 147.73 (с). Знайдено, %: С 72.22; Н 8.40. C₃₈H₅₃F₃O₄. Розраховано, %: С 72.35; Н 8.47.

(1S,2S)-1-(2'-трифлуорометилфеніл)-2,2'-спіроциклопропілалобетулон (8d). До охолодженого розчину 0.01 г (0.42 ммоль) гідриду натрію у 15 мл сухого ДМФА додавали 0.11 г (0.50 ммоль) Me₃SOI. Через 20 хв додавали 0.25 г (0.42 ммоль) α,β-ненасиченого кетону **5d**. Реакцію проводили протягом 6 год за комнатної температури, по завершенню процесу продукт осаджували водою. Осад, що утворився відфільтровували, промивали водою і хроматографували на колонці з CH₂Cl₂ як елюентом. Вихід 0.13 г (51%). Безбарвні голчасті кристали одержували з етилацетату, т.пл. 182-186 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3005-2848 (CH₃, CH₂), 1679 (C=O), 1038 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.49 с, 0.78 с, 0.91 с, 1.08 с, 1.16 с (21H, 7CH₃), 3.33 с (1H, H^{2'}), 3.43 д (1H, H^{28A}, *J* 7.7 Гц), 3.48 с (1H, H¹⁹), 3.74 д (1H, H^{28B}, *J* 7.5 Гц), 6.97 д (1H, CH⁶ Ar, *J* 7.8 Гц), 7.31-7.39 м (1H, CH⁵ Ar), 7.45-7.53 м (1H, CH⁴ Ar), 7.69 д (1H, CH³ Ar, *J* 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, м. ч.: 13.29 (с), 14.33 (с), 15.23 (с), 19.96 (с), 21.21 (с), 22.35 (с), 23.95 (с), 24.47 (с), 26.16 (с), 26.26 (с), 26.38 (с), 28.77 (с), 29.94 (с), 31.75 (с), 32.60 (с), 32.76 (с), 34.12 (с), 36.19 (с), 36.66 (с), 40.31 (с), 40.67 (с), 41.29 (с), 41.37 (с), 45.99 (с), 46.68 (с), 48.83 (с), 53.58 (с), 71.19 (с), 87.79 (с), 126.42 (с), 127.68 (с), 130.70 (с). Знайдено, %: С 77.03; Н 8.86. C₃₈H₅₃F₃O₂. Розраховано, %: С 76.96; Н 8.75.

Сполуку **9d** одержували аналогічно.

(1R,2R)-1-(4'флуорофеніл)-2,2'-спіроциклопропілалобетулон (9b). Вихід 0.07 г (33%). Білий аморфний порошок, т.пл. 268-270 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3005-2837 (CH₃, CH₂), 1669 (C=O), 1035 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.64 с, 0.83 с, 0.95 с, 0.97 с, 0.99 с, 1.15 с, 1.19 с (21H, 7CH₃), 2.91-3.07 м (1H,

H^{2'}), 3.48 д (1H, H^{28A}, *J* 7.3 Гц), 3.54 с (1H, H¹⁹), 3.79 д (1H, H^{28B}, *J* 7.0 Гц), 7.01-7.48 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, м. ч.: 13.24 (с), 14.57 (с), 15.38 (с), 19.96 (с), 21.18 (с), 22.84 (с), 23.04 (с), 24.44 (с), 26.17 (с), 26.26 (с), 26.34 (с), 28.74 (с), 29.60 (с), 31.97 (с), 32.62 (с), 32.83 (с), 34.15 (с), 36.17 (с), 36.67 (с), 36.83 (с), 37.03 (с), 40.27 (с), 40.42 (с), 40.65 (с), 41.35 (с), 45.90 (с), 46.67 (с), 48.26 (с), 54.26 (с), 71.17 (с), 87.54 (с), 114.70 (с), 114.91 (с), 130.59 (с), 132.31 (с), 160.43 (с), 162.87 (с), 217.08 (с). Знайдено, %: С 81.46; Н 9.40. C₃₈H₅₃FO₂. Розраховано, %: С 81.38; Н 9.53.

(1S,2S)-1-(3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-2,2'-спіроциклопропілалобетулон (9h). До розчину α,β-ненасиченого кетону **5h** у 25 мл ДМСО додають 0.66 г (3 ммоль) Me₃SOI та 0.17 г (3 ммоль) КОН і перемішують при кімнатній температурі 20 год. До реакційної суміші додають 100 мл води, осад суміші речовин **8h**, **9h** відфільтровують та розділяють методом флеш-хроматографії на силікагелі (розмір часток 40-60 мкм). Одержують сполуку **9h** Вихід 0.62 г (41 %). т.пл. 159-161 ° С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3001–2831 (CH₃, CH₂), 1675 (C=O), 1248 (C-OCH₃), 1033 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: (400 МГц, CDCl₃) δ 0.71, 0.80 с, 0.87 с, 0.97 с, 1.07 с, 1.11 с (21H, 7 CH₃), 1.93 дд (*J*=9.0, *J*=2.9, C(2^o)H), 2.85–2.77 м (1H, C(2')H), 3.40 д (*J*=7.7, 1H, C(28^A)H), 3.44 с (1H, C(19)H), 3.72 д (*J*=7.6, 1H, C(28^B)H), 6.91 д (*J*=8.6, 2H, ArH), 3.82 с (3H, OCH₃), 7.39–7.47 м (2H, PhH), 7.20–7.29 м (1H, PhH), 7.65 с (1H, C(5)H_{піраз}), 7.69–7.79 м (4H, ArH, PhH); Спектр ЯМР ¹³C, м. ч.: (100 МГц, CDCl₃) δ 217.58 (с), 159.35 (с), 151.85 (с), 139.91 (с), 129.35 (с), 128.40 (с), 126.59 (с), 126.06 (с), 126.00 (с), 118.42 (с), 118.23 (с), 113.96 (с), 87.82 (с), 71.22 (с), 55.30 (с), 54.12 (с), 48.12 (с), 46.64 (с), 46.11 (с), 44.39 (с), 41.37 (с), 40.72 (с), 40.34 (с), 37.60 (с), 36.64 (с), 36.19 (с), 34.11 (с), 32.77 (с), 32.64 (с), 31.67 (с), 31.04 (с), 28.91 (с), 28.74 (с), 26.26 (с), 26.19 (с), 25.70 (с), 24.43 (с), 23.36 (с), 21.33 (с), 20.12 (с), 15.51 (с), 15.41 (с), 13.30 (с). Мас-спектр, (FAB) основний пік (+FAB) 715.0. Знайдено, %: С, 80.71; Н, 8.82; N, 4.03. C₄₈H₆₂N₂O₃ (715.04). Розраховано, %: С, 80.63; Н, 8.74; N, 3.92.

Аналогічно одержували сполуки **8g**, **9g**.

(1R,2R)-1-(3-(4-метилфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-2,2'-спіроциклопропілалобетулон (8g). Вихід 0.1 г. Білий аморфний порошок (35%), т.пл. 218-220 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3001–2834 (CH_3 , CH_2), 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1034 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: (400 МГц, CDCl_3) δ 0.40 с, 0.73 с, 0.85 с, 0.87 с, 0.88 с, 0.99 с, 1.12 с, (21H, 7 CH_3), 2.34 с (3H, CH_3), 3.08 т ($J=8.3$, 1H, $\text{C}(2')\text{H}$), 3.39 д ($J=7.7$, 1H, $\text{C}(28^A)\text{H}$), 3.43 с (1H, $\text{C}(19)\text{H}$), 3.70 д ($J=7.7$, 1H, $\text{C}(28^B)\text{H}$), 7.16 д ($J=7.8$, 2H, ArH), 7.22–7.29 м (1H, PhH), 7.39–7.49 м (2H, PhH), 7.57 с (1H, $\text{C}(5)\text{H}_{\text{піраз}}$), 7.65 д ($J=7.8$, 2H, ArH), 7.72 д ($J=8.2$, 2H, PhH); Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: δ 217.52 (с), 152.08 (с), 139.92 (с), 137.60 (с), 130.49 (с), 129.35 (с), 129.20 (с), 127.03 (с), 126.56 (с), 126.06 (с), 118.48 (с), 87.82 (с), 71.23 (с), 54.09 (с), 48.10 (с), 46.64 (с), 46.10 (с), 44.41 (с), 41.38 (с), 40.72 (с), 40.34 (с), 37.61 (с), 36.64 (с), 36.19 (с), 34.12 (с), 32.78 (с), 32.65 (с), 31.64 (с), 31.13 (с), 28.90 (с), 28.75 (с), 26.29 (с), 26.26 (с), 26.19 (с), 25.81 (с), 24.43 (с), 23.37 (с), 21.34 (с), 21.25 (с), 20.13 (с), 15.51 (с), 15.43 (с), 13.28 (с); Мас-спектр, (FAB) основний пік (+FAB) is 699.0. Знайдено, %: С, 81.66; Н, 8.45; N, 3.99. $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_2$ (699.04). Розраховано, %: С, 82.48; Н, 8.94; N, 4.01.

(1S,2S)-1-(3-(4-метилфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)-2,2'-спіроциклопропілалобетулон (9g). Вихід 0.11 г. Білий аморфний порошок (44%), т.пл. 195-197 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} 2981–2845 (CH_3 , CH_2), 1675 ($\text{C}=\text{O}$), 1033 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: (400 МГц, CDCl_3) δ 0.71 с, 0.80 с, 0.88 с, 0.98 с, 1.08 с, 1.13 с, (21H* 7 CH_3), 1.94 дд ($J=9.1$, $J=3.0$, $\text{C}(2^e)\text{H}$), 2.35 с (3H, CH_3), 2.77–2.86 м (1H, $\text{C}(2')\text{H}$), 3.40 д ($J=7.7$, 1H, $\text{C}(28^A)\text{H}$), 3.45 с (1H, $\text{C}(19)\text{H}$), 3.73 д ($J=7.6$, 1H, $\text{C}(28^B)\text{H}$), 7.18 д ($J=7.9$, 2H, ArH), 7.22–7.30 м (1H, PhH), 7.40–7.48 м (2H, PhH), 7.64–7.71 м (3H, ArH, $\text{C}(5)\text{H}_{\text{піраз}}$), 7.75 д ($J=7.9$, 2H, PhH); Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: δ 217.36 (с), 151.73 (с), 140.05 (с), 137.86 (с), 129.36 (с), 129.21 (с), 127.03 (с), 126.56 (с), 126.06 (с), 118.48 (с), 87.83 (с), 71.24 (с), 54.09 (с), 48.10 (с), 46.65 (с), 46.11 (с), 44.41 (с), 41.38 (с), 40.72 (с), 40.35 (с), 37.61 (с), 36.65 (с), 36.20 (с), 34.12 (с), 32.85 (с), 32.60 (с), 31.68 (с), 31.14 (с), 28.91 (с), 28.76 (с), 26.30 (с), 25.82 (с), 24.44 (с), 23.38 (с), 21.35 (с), 21.26 (с), 20.14 (с), 15.51 (с), 15.43 (с), 13.29 (с); Мас-спектр, (FAB) основний пік

(+FAB) 699.0. Знайдено, %: С, С, 81.32; Н, 9.26; N, 3.99. $C_{48}H_{62}N_2O_2$ (699.04). Розраховано, %: С, 82.48; Н, 8.94; N, 4.01.

Синтез 2-іліденових похідних холестеранону 14g-k та 16-іліденових похідних дегідроепіандростерону 16g-k (загальна методика). До розчину 1 г (2.58 ммоль) холестеранону **13** та 0.74 г (2.84 ммоль) альдегіду **2g** у 30 мл етанолу додавали 0.01 мл насиченого водного розчину КОН і кип'ятили 6 год. Осад, що утворився фільтрували, промивали на фільтрі двічі етанолом, сушили та очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі (6 мкм), елюент – CH_2Cl_2 .

(E)-2-[[3-(4-толіл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиліден]холестанон (14g). Вихід 82%, білий аморфний порошок, т.пл. 175-177°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2980–2831 (CH_3 , CH_2), 1675 (CO). Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.66 с, 0.85 д, 0.92 с ($15H * 5CH_3$), 2.38 с (3H, CH_3), 2.96 д (1H, $1H^{le}$, $J = 15.1$ Гц), 7.13–7.67 м (8H, 3, 5 H Ar, Ph $H_{вініл.}$), 7.75 с (2H, 2,6 H Ar), 7.99 с ($1H_{піраз.}$). Спектр ЯМР ^{13}C , м.ч.: 9.35 (с), 9.55 (с), 16.14 (с), 18.66 (с), 19.08 (с), 19.92 (с), 20.15 (с), 21.27 (с), 21.65 (с), 25.39 (с), 25.60 (с), 26.14 (с), 28.95 (с), 32.89 (с), 33.16 (с), 33.18 (с), 33.60 (с), 36.92 (с), 37.42 (с), 39.60 (с), 39.92 (с), 39.95 (с), 40.05 (с), 51.16 (с), 53.79 (с), 53.83 (с), 114.42 (с), 116.81 (с), 124.27 (с), 124.58 (с), 125.61 (с), 126.09 (с), 126.70 (с), 126.90 (с), 126.94 (с), 130.80 (с), 135.67 (с), 137.19 (с), 152.27 (с), 197.42 (с). Мас-спектр, (FAB): 631.0 (+FAB). Знайдено, %: С, 83.32; Н, 9.11; N, 4.19. $C_{44}H_{58}N_2O$. Розраховано, %: С, 83.76; Н, 9.27; N, 4.44.

(E)-2-[[3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-ил]метиліден]холестанон (14h). Вихід 85%; білий аморфний порошок, т.пл. 88-90°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2976–2831 (CH_3 , CH_2), 1671 (CO), 1258 (COC). Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.67 с, 0.85 с, ($15H * 5CH_3$), 2.97 д (1H, $1H^{le}$, $J = 15.7$ Гц), 3.84 с (3H, OCH_3), 6.98 д (2H, $J = 8.2$ Гц), 7.28–7.63 м (6H, Ph, $H_{вініл.}$), 7.74 с (2H, 2,6 H Ar, $J = 7.5$ Гц), 7.99 с ($1H_{піраз.}$). Спектр ЯМР ^{13}C , м.ч.: 8.81 (с), 9.34 (с), 9.54 (с), 16.13 (с), 19.07 (с), 19.90 (с), 20.13 (с), 21.25 (с), 25.37 (с), 25.58 (с), 26.13 (с), 28.94 (с), 32.88 (с), 33.15 (с), 33.57 (с), 35.52 (с), 36.91 (с), 37.41 (с), 39.91 (с),

40.02 (с), 42.09 (с), 44.12 (с), 51.15 (с), 52.70 (с), 53.82 (с), 111.57 (с), 114.26 (с), 116.77 (с), 122.39 (с), 124.24 (с), 124.55 (с), 125.64 (с), 126.89 (с), 127.43 (с), 130.76 (с), 137.19 (с), 152.00 (с), 157.39 (с), 197.45 (с), 209.12 (с). Мас-спектр, (FAB): 647.0 (+FAB). Знайдено, %: С, 83.32; Н, 9.11; N, 4.33. $C_{44}H_{58}N_2O_2$. Розраховано, %: С, 81.69; Н, 9.04; N, 4.33.

(E)-2-[[3-(1,1'-біфеніл-4-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиліден]-холестанон (14k). Вихід 73 %; білий аморфний порошок, т.пл. 103-105°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2979–2817 (CH_3 , CH_2), 1675 (CO). Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.67 с, 0.86 с, 0.93 с, (15H *5 CH_3), 2.99 д (1H, $1H^{1e}$ $J = 15.7$ Гц), 7.27–7.85 м (15H, Ar, Ph, H_{binil}), 8.03 с (1H $_{піраз}$). Спектр ЯМР ^{13}C , м.ч.: 9.36 (с), 9.58 (с), 16.16 (с), 19.09 (с), 19.94 (с), 20.17 (с), 21.29 (с), 21.66 (с), 25.40 (с), 25.61 (с), 26.15 (с), 28.95 (с), 32.89 (с), 33.16 (с), 33.21 (с), 33.61 (с), 36.94 (с), 37.43 (с), 39.61 (с), 39.93 (с), 39.98 (с), 40.06 (с), 51.16 (с), 53.81 (с), 114.56 (с), 116.81 (с), 124.39 (с), 124.50 (с), 124.73 (с), 124.79 (с), 125.40 (с), 126.17 (с), 126.63 (с), 126.95 (с), 129.12 (с), 131.11 (с), 137.15 (с), 138.14 (с), 138.64 (с), 151.70 (с), 197.44 (с). Мас-спектр, (FAB): 693.0 (+FAB). Знайдено, %: С, 84.47; Н, 8.71; N, 4.03. $C_{49}H_{60}N_2O$. Розраховано, %: С, 84.92; Н, 8.73; N, 4.04.

(E)-16-[[3-(4-толіл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиліден]дегідроепіандростерон (16g). Вихід 88 %; білий аморфний порошок, т.пл. 258-260 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3482 (ОН), 2962–2821 (CH_3 , CH_2), 1697 (CO). Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.95 с (CH_3), 1.06 с (CH_3), 2.39 с (3H, CH_3), 2.73 д (1H, $1H^{15e}$, $J = 7.0$ Гц), 3.51 р.с (1H 3), 5.38 с (1H 6), 7.77 с (2H, 2,6 H Ar), 7.14–7.64 м (8H, 3, 5 H Ar, Ph, H_{binil}), 8.11 с (1H $_{піраз}$). Спектр ЯМР ^{13}C , м.ч.: 11.74 (с), 16.84 (с), 17.82 (с), 18.67 (с), 26.89 (с), 28.44 (с), 28.63 (с), 29.03 (с), 34.17 (с), 34.57 (с), 39.68 (с), 45.08 (с), 47.23 (с), 47.86 (с), 68.95 (с), 115.00 (с), 116.88 (с), 118.05 (с), 121.03 (с), 124.42 (с), 124.59 (с), 126.13 (с), 126.77 (с), 126.87 (с), 131.86 (с), 135.80 (с), 137.09 (с), 138.75 (с), 152.17 (с), 206.10 (с). Мас-спектр, (FAB): 533.0 (+FAB). Знайдено, %: С, 81.10; Н, 7.32; N, 5.13. $C_{36}H_{40}N_2O_2$. Розраховано, %: С, 81.17; Н, 7.57; N, 5.26.

(E)-16-[[3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиліден}дегідроепіандростерон (16h). Вихід 86%, білий аморфний порошок, т.пл. 219-221°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3529-3352(OH), 2967–2822 (CH_3 , CH_2), 1710 (CO), 1251 (COC). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.95 с (CH_3), 1.06 с (CH_3), 2.67– 2.82 м (1H, 1H^{15e}), 3.52 р.с. (1H^3), 3.84 с (3H, OCH_3), 5.38 с (1H^6), 6.99 д (2H, 3,5 H Ar, $J = 8.3$ Гц), 7.28– 7.63 м (6H, Ph, $\text{H}_{\text{виніл}}$), 7.76 д (2H, 2,6 H Ar, $J = 8.0$ Гц), 8.12 с ($1\text{H}_{\text{піраз.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , м.ч.: 11.74 (с), 16.84 (с), 17.82 (с), 26.88 (с), 28.44 (с), 28.63 (с), 29.01 (с), 29.04 (с), 34.17 (с), 34.57 (с), 39.68 (с), 45.08 (с), 47.25 (с), 47.86 (с), 52.73 (с), 68.96 (с), 111.65 (с), 114.86 (с), 116.85 (с), 118.05 (с), 121.04 (с), 122.20 (с), 124.39 (с), 124.56 (с), 126.87 (с), 127.48 (с), 131.81 (с), 137.09 (с), 138.74 (с), 151.91 (с), 157.45 (с), 206.12 (с). Мас-спектр, (FAB): 549.0 (+FAB). Знайдено, %: С, 78.66; Н, 7.33; N, 5.09. $\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 78.80; Н, 7.35; N, 5.11.

(E)-16-[[3-(1,1'-біфеніл-4-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл]метиліден}дегідроепіандростерон (16k). Вихід 63 %, білий аморфний порошок, т.пл. 230-232°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3460 (OH), 2956–2819 (CH_3 , CH_2), 1703 (CO). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.96 с (CH_3), 1.06 с (CH_3), 2.76 д.д (1H, 1H^{15e} , $J = 15.4$, 6.2 Гц), 3.50 м (1H^3), 5.38 с (1H^6), 7.25– 7.89 м (15H, Ar, Ph, $\text{H}_{\text{виніл}}$), 8.15 с ($1\text{H}_{\text{піраз.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , м.ч.: 11.75 (с), 16.85 (с), 17.83 (с), 26.91 (с), 28.45 (с), 28.64 (с), 29.04 (с), 34.18 (с), 34.18 (с), 34.57 (с), 39.68 (с), 45.12 (с), 47.23 (с), 47.85 (с), 68.95 (с), 115.14 (с), 116.91 (с), 118.04 (с), 120.83 (с), 124.51 (с), 124.54 (с), 124.72 (с), 124.80 (с), 124.84 (с), 126.19 (с), 126.60 (с), 126.92 (с), 128.63 (с), 132.16 (с), 137.06 (с), 138.08 (с), 138.76 (с), 151.66 (с), 206.12 (с). Мас-спектр, (FAB): 595.0 (+FAB). Знайдено, %: С, 82.81; Н, 7.12; N, 4.42 $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С, 82.79; Н, 7.12; N, 4.71.

Циклопропанування 2-іліденових похідних холестеранону та 16-іліденових похідних дегідроепіандростерону (загальна методика). До розчину 0.10 г (0.47 ммоль) Me_3SOI у 15 мл ДМФА додають 0.01 г (0.42 ммоль) гідриду натрію і при інтенсивному перемішуванні вносять (0.395 ммоль) відповідного α,β -ненасиченого кетону. Реакційну суміш перемішують 4 год

при кімнатній температурі, після чого додають воду і осад, що утворився, відфільтровують, двічі промивають водою і очищають методом колонкової хроматографії на силікагелі (60 мкм), елюент – CH_2Cl_2 . Продукт після колонки перекристалізують з етилацетату.

Суміш (1S,2S)- та (1R,2R)-1-(1-феніл-3-(4-толіл)-1H-піразол-4-іл)-2,2'-спіроциклопропілхолестанонів (17g), (18g). Вихід 91%, білий аморфний порошок. Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.33 с, 0.46 с, 0.53 с, 0.76 с, 0.78 с, 0.86 с, *10 CH_3 , 2.31 с (6H, 2 CH_3), 2.63 т (1H, $\text{H}^{2'}$, $J = 8.3$ Гц), 2.89– 3.04 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 7.03– 7.81 м (20H, $\text{H}_{\text{піраз.}}$, Ar, Ph).

(1R,2R)-1-(1-феніл-3-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл)-2,16'-спіроциклопропілдегідроепіандростерон (19h). Вихід 60 %, білий аморфний порошок, т.пл. 113-115 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3422 (ОН), 2963–2829 (CH_3 , CH_2), 1714 (СО), 1247 (СОС). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.64 с (CH_3), 0.95 с (CH_3), 2.68 т (1H, $\text{H}^{2'}$, $J = 7.8$ Гц), 3.46 р.с (1 H^3), 3.80 с (3H, OCH_3), 5.25 с (1 H^6), 6.91 д (2H, 3,5 H Ar, $J = 8.8$ Гц), 7.17 –7.80 м (8H, 1 $\text{H}_{\text{піраз.}}$, 2H, 2,6 H Ar, 5H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , м.ч.: 13.78 (с), 19.38 (с), 20.27 (с), 22.92 (с), 29.15 (с), 30.91 (с), 31.54 (с), 35.91 (с), 36.42 (с), 36.64 (с), 37.11 (с), 42.16 (с), 48.40 (с), 50.14 (с), 55.32 (с), 71.56 (с), 114.06 (с), 114.10 (с), 118.57 (с), 118.62 (с), 118.66 (с), 119.50 (с), 120.80 (с), 126.17 (с), 128.83 (с), 129.08 (с), 129.40 (с), 139.91 (с), 140.60 (с), 140.99 (с), 152.35 (с), 159.47 (с), 220.51 (с). Мас-спектр, (FAB): 563.0 (+FAB). Знайдено, %: С, 78.66; Н, 7.33; N, 5.09. $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 78.97; Н, 7.52; N, 4.98.

(1S,2S)-1-(1-феніл-3-(4-метоксифеніл)-1H-піразол-4-іл)-2,16'-спіроциклопропілдегідроепіандростерон (20h). Вихід 13 %, білий аморфний порошок, т.пл. 105-107 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3425 (ОН), 2961–2826 (CH_3 , CH_2), 1716 (СО), 1246 (СОС). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.91 с (CH_3), 0.95 с (CH_3), 2.55– 2.67 м (1 $\text{H}^{2'}$), 3.41– 3.58 м (1 H^3), 3.80 с (3H, OCH_3), 5.24 с (1 H^6), 6.92 д (2H, 3, 5 H Ar, $J = 8.7$ Гц), 7.28– 7.80 м (8H, 1 $\text{H}_{\text{піраз.}}$, 2H, 2,6 H Ar, 5H Ph). Мас-спектр, (FAB): 563.0 (+FAB). Знайдено, %: С, 79.17; Н, 7.41; N, 4.89 %. $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С, 78.97; Н, 7.52; N, 4.98.

Рентгеноструктурні дослідження сполук (6с, 7d, 8a,d, 9h). Рентгеноструктурні дослідження проведені на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування). Структури розшифровані прямим методом за допомогою комплексу програм SHELXTL [131]. Монокристали усіх сполук належать до нецентросиметричної просторової групи, що вказує на присутність у них тільки одного енантіомеру. У досліджуваних сполуках відсутні важкі атоми, що не дозволяє встановити конфігурацію хіральних центрів за параметром Флека, тому встановлена відносна конфігурація. Положення атомів гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини та уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{izo} = nU_{екв}$ негідрогенового атома, пов’язаного з даним гідрогеновим ($n=1.5$ для метильних і гідроксильних груп та $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Кристалографічні дані і параметри експерименту наведені у табл. 2.6. Координати атомів, а також повні таблиці довжин зв’язків і валентних кутів депоновані у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk), відповідні номери CCDC наведені у табл. 2.6.

Визначення здатності до індукції холестеричної мезофізи у нематичних розчинниках для сполук (5-9). Величину β для сполук **5-9** визначали за кроком спіралі P , відповідно методу Гранжа-Кано [114]. Між цими показниками існує зв’язок $\beta = (PTred \cdot c \cdot r)^{-1}$, де $PTred$ – крок спіралі за приведеної температури $Tred$ [$Tred = (Tiso + 273) 0.98 - 273$], $Tiso$ – температура фазового переходу холестерик–ізотропная рідина), c – концентрація речовини, r енантіомерна чистота (для всіх досліджуваних речовин $r = 1$).

**Кристалографічні дані і параметри експерименту для сполук
6с, 7d, 8a,d, 9h**

| Параметр | 6с | 7d | 8a | 8d | 9h |
|---------------------------------------|------------|---|-----------------|---|-------------|
| Елементарна комірка | | | | | |
| a, Å | 22.625(2) | 13.7714(8) | 14.774(1) | 11.9169(9) | 24.764(2) |
| b, Å | 11.7576(7) | 15.2690(8) | 6.6114(7) | 14.0379(7) | 24.764(2) |
| c, Å | 28.567(2) | 16.570(1) | 17.848(2) | 20.3741(8) | 18.861(2) |
| α , deg | 90.0 | 90.0 | | 90.0 | |
| β , deg | 104.290(9) | 90.0 | 110.23(1) | 90.0 | |
| γ , deg | 90.0 | 90.0 | | 90.0 | |
| V, Å ³ | 7364.0(9) | 3484.2(4) | 1635.8(3) | 3408.3(3) | 10017(2) |
| F(000) | 2628 | 1324 | 664 | 1320 | 3492 |
| Сингонія | Моноклінна | Ромбічна | Моноклінна | Ромбічна | Тригональна |
| Просторова група | C2 | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P2 ₁ | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | R3 |
| Z | 2 | 4 | 2 | 4 | 9 |
| T, K | 293 | 293 | 293 | 293 | 293 |
| μ , мм ⁻¹ | 0.076 | 0.083 | 1.288 | 0.082 | |
| $D_{\text{розрах.}} \rho/\text{см}^3$ | 1.095 | 1.170 | 1.262 | 1.190 | 1.067 |
| $2\Theta_{\text{max}}$, град | 50 | 60 | 50 | 60 | 60 |
| Виміряно відбиттів | 28025 | 15733 | 15995 | 39962 | 33596 |
| Незалежних відбиттів | 11904 | 9740 | 8465 | 9561 | 12864 |
| R_{int} | 0.057 | 0.085 | 0.059 | 0.073 | 0.071 |
| Відбиттів з $F > 4\sigma(F)$ | 8995 | 5339 | 3456 | 4031 | 4452 |
| Параметри | 815 | 405 | | 404 | |
| R_1 | 0.079 | 0.082 | 0.065 | 0.053 | 0.065 |
| w R_2 | 0.205 | 0.180 | 0.134 | 0.133 | 0.131 |
| S | 1.012 | 0.962 | 0.878 | 0.863 | 0.812 |
| CCDC номер | 1487647 | 1487645 | 1535282 | 1487646 | 1535283 |

Вимірювання спектрів селективного відбиття світла хіральних нематичних сумішей із вмістом сполук (9g,h). Для визначення здатності до селективного відбиття світла використовувались суміші, складовими яких є запропоновані ХД та комерційно доступні нематичні розчинники: C7, CL037 (фірми «CanaanChem Industrial Co., Ltd.», Китай), LCM-1847 (фірми «LC Matter Corp.», США).

Вимірювання спектрів селективного відбиття світла хіральних нематичних сумішей здійснюють наступним чином.

Для створення планарної орієнтації РК скельця покривають насиченим розчином полівінілового спирту і прогрівають при 120–130 °C протягом 30 хв. Товщина зразка становить 15 мкм. Заповнення скляної комірки ізотропно-рідкою сумішшю проводять капілярним методом з наступним охолодженням у мезофазу і багаторазовим зсувом скельця. Зразок розміщують у термостатоване кюветне відділення спектрофотометра (точність термостатування становить 0.5 °C) і вимірюють спектр селективного відбиття у залежності від температури. Дослідження спектрів селективного відбиття проводилось на спектрофотометрі Perkin Elmer Lambda 35 UV/VIS. Максимум довжини хвилі селективного відбиття світла залежить не лише від структури вибраної ХД, а й може додатково регулюватися зміною концентрації добавки.

Висновки до розділу 2

1. Відновлення α,β -ненасичених кетонів на основі алобетулону до алілових спиртів та епоксидування останніх відбувається діастереоселективно з утворенням гідроксипохідних з екваторіально розташованою ОН-групою та α -орієнтацією оксиранового циклу відповідно.
2. В умовах реакції Корі-Чайковського 2-іліденові похідні алобетулону та холестеранону, а також 16-гетерилідендегідроепіандростерони перетворюються на суміші α - і β -спіроциклопропанів. Співвідношення ізомерів у випадку спіропохідних алобетулону та холестеранону за наявності об'ємного гетерильного замісника у вихідному ненасиченому кетоні 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 α - і β -спіросполук, одержаних на їх основі, становить 5:1.

3. Серед 2-заміщених похідних алобетуліну та алобетулону найбільшу здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичному розчиннику 5CB виявили речовини з ряду циклопропанів 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).
4. Здатність до закручування серед представників одного і того ж ізомерного ряду (α -спіроциклопропанів **8a,d,f,g** або β -спіросполук **9b,f,g,h**) зростає із збільшенням протяжності π -системи замісника у C^2 положенні. А відмінності у значеннях $|\beta|$ між різними просторовими ізомерами пов'язані з особливостями розташування арильного або гетерильного замісника відносно лупанового остова, чим менше кут між цими жорстко поєднаними частинами молекул тим більше здатність до закручування.
5. З'ясування впливу особливостей просторової будови та розміру хіральної молекулярної платформи на величину здатності до закручування показало, що α,β -ненасичені кетони на основі стероїдів (холестанону та дегідроепіандростерону) є на багато більш ефективними індукторами холестеричної мезофази, ніж іліденові похідні алобетулону та алобетуліну з такими ж самими замісниками у структурі. Проте спіроциклопропани на основі стероїдів поступаються за показником $|\beta|$ спіролупаноїдам, але в усіх рядах β -спіросполуки виявилися найбільш перспективними хіральними добавками, що, ймовірно, пов'язано з наближеністю у цих ізомерах гетероциклічного фрагмента до площини тритерпеноїдного остова.

Основні положення цього розділу висвітлено у наступних публікаціях:

[105, 107, 123-125].

РОЗДІЛ 3

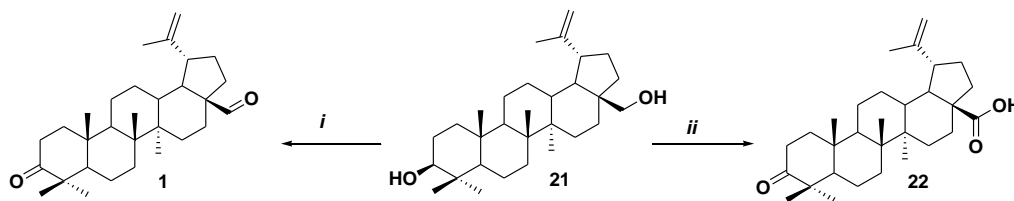
ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ БЕТУЛОНОВОГО АЛЬДЕГІДУ

Бетулоновий альдегід поряд з бетуліном, бетуліновим альдегідом, бетуліновою та бетулоною кислотами і лупеолом є природною складовою берести берези. Втім його вміст не перевищує 2 % від сухої маси сировини. Не зважаючи на те, що його можна одержати окисненням бетуліну, який присутній у значно більшій кількості (10-35 %) у корі багатьох дерев, цей альдегід досі залишається однією з найменш вивчених сполук лупанового ряду. В той же час, наявність у складі молекули двох різних за реакційною здатністю карбонільних груп та ізопропенільного фрагмента відкривають доволі широкі можливості для його хімічної модифікації.

Завдання цієї частини дисертаційного дослідження полягало у розширенні синтетичного потенціалу 3-оксолуп-20(29)-ен-28-алю, головним чином, за рахунок перетворень карбонільних груп і метиленактивного фрагмента у кільці **A** та визначенні можливої сфери застосування окремих представників синтезованих сполук.

3.1 Синтез бетулонового альдегіду і вивчення його хімічних перетворень

У науковій літературі та патентних джерелах описано декілька способів окиснення бетуліну **1** до альдегіду **21** та кислоти **22**. Ми одержали бетулоновий альдегід з виходом 75 %, використовуючи піридиніохлорохромат у середовищі метиленхлориду (схема 3.1). Подальше окиснення сполуки **5** хромовим ангідридом у середовищі ацетатної кислоти приводить до кислоти **22**. Фізико-хімічні характеристики речовин **21** і **22** співпадають з такими, наведеними для них у літературі [50,54,56,126].



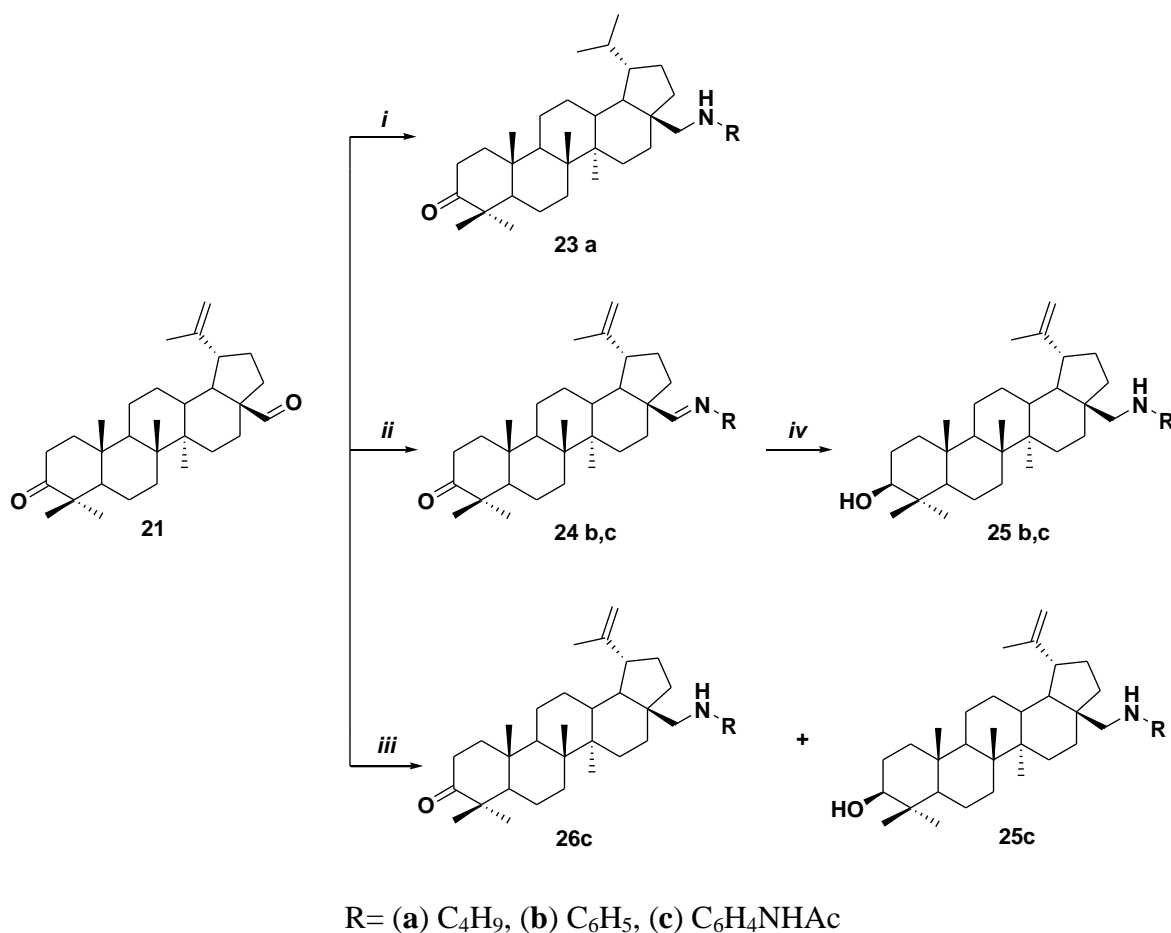
(i) PCC, CH_2Cl_2 , RT, 1 год. (ii) CrO_3 , HOAc, RT, 12 год.

Відновлювальне амінування за участю альдегіду **21** і ароматичних амінів у літературі не описано. Відомі лише приклади одержання вторинних амінів у реакціях бетулонового альдегіду **21** з етаноламіном, гідрохлоридами метилового естеру гліцину та 2-хлоретиламіну у присутності NaCNBH_3 . При цьому відновленню піддається не тільки екзоциклічна іміногрупа, а й кетогрупа у кільці А [132,133]. Ми здійснили синтез вторинних амінів **23-26** у різних умовах (схема 3.2) і встановили, що гідрогеном на каталізаторі Pd/C відновлюється зв'язок C=N та ізопропенільний фрагмент, але при цьому група C=O у кільці А зберігається. Із азометинів **24b,c** при відновленні NaBH_4 -MeOH утворюються аміноспирти **25b,c**. Суміш амінокетону **26c** і аміноспирту **25c** у співвідношенні 3:1, одержану під дією NaBH_4 -HOAc у толуолі, вдалося розділити за допомогою колонкової хроматографії [134-137].

Будову сполук **23-26** підтверджено ІЧ та ЯМР ^1H спектральними даними. В ІЧ спектрах речовин **23a**, **24b,c**, **26c** присутні інтенсивні смуги поглинання, які відповідають коливанням металічних і метиленових груп лупанового остова в області 2977-2855, розширена смуга коливань асоційованої групи NH при 3403–3342 (характерна для амінокетонів **23a**, **26c**) і смуга валентних коливань карбонільної групи в інтервалі 1707–1688 cm^{-1} . У спектрах аміноспиртів **25b,c** відмічена широка смуга в області 3403–3342 cm^{-1} , яка є суперпозицією смуг поглинання Н-зв'язаних груп NH та OH. Спектри ЯМР ^1H вторинних амінів **23a**, **25b,c**, **26c** відрізняються від спектра вихідного альдегіду **21**, в першу чергу, в області резонансу ароматичних протонів. Про відновлення карбонільної групи, незважаючи на відсутність сигналу гідроксилу (спектри реєстрували у CDCl_3), можна судити по наявності мульти-

плету C^3H протона, δ 3.13-3.81 м.ч. Сигнал метинового протона $C^{28}H$ у спектрі імінів **24b,c** представлений синглетом у слабкому полі, δ 7.88 м.ч. У результаті відновлення іміногрупи у сполуках **23a**, **25b,c**, **26c** з'являються два дублети протонів метиленової групи $C^{28}H$ δ 2.55-2.74, δ 3.01-3.24 м.ч. Про відновлення ізопропенільного фрагмента в амінокетоні **23a** свідчить відсутність дублета метиленових протонів при 4.66 м.ч.

Схема 3.2

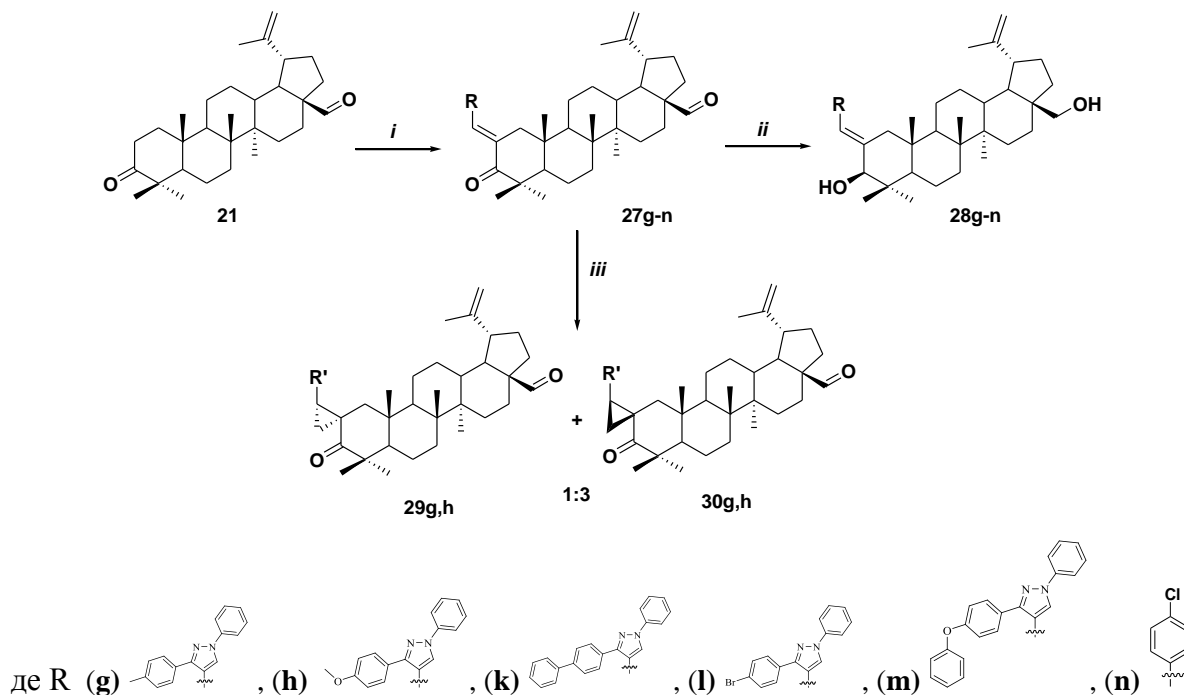


(i) $R-NH_2$, H_2 , $MeOH$, $HOAc$, Pd/C , RT , 12 год.; (ii) $R-NH_2$, $MeOH$, $HOAc$, $40^\circ C$, 12 год.; (iii) $R-NH_2$, Tol , $HOAc$, Δ , $NaBH_4$, 6 год (iv) $MeOH$, $NaBH_4$, RT , 2 год.

Наявність у структурі 3-оксолуп-20(29)-ен-28-алю **21** альдегідної та кетогрупи дозволяє одержувати α,β -ненасичені кетони на його основі. Конденсацією 4-хлоробензальдегіду **2n** та піразол-4-карбальдегідів **2g-m** з бетулоновим альдегідом **21** в основному середовищі одержано 2-іліденові похідні **27** (схема 3.3). Відновлення ненасичених кетонів **27** $NaBH_4$ у середовищі $MeOH-CH_2Cl_2$ (1:1) привело до діолів **28g-l**. Взаємодією α,β -ненасичених

кетонів **27** з диметилсульфоксонійметілідом у присутності NaH у ДМФА одержано суміш ізомерних спіроциклопропанів **29 g,h**, **30 g,h** у співвідношенні (3:1) згідно спектру ЯМР ^1H . Розділити цю суміш на індивідуальні сполуки а ні хроматографічно, а ні багаторазовою перекристалізацією не вдалося.

Схема 3.3



(i) RCHO , MeOEtOH , KOH , Δ , 6 год.; (ii) NaBH_4 , MeOH , CH_2Cl_2 , RT , 3 год.; (iii) Me_3SOI , NaH , DMF , RT , 4 год.

При переході від бетулонового альдегіду **21** до α,β -ненасичених кетонів **27g-n** в ІЧ спектрах останніх спостерігається зсув максимуму смуги поглинання валентних коливань кетогрупи від 1705 до $1670\text{--}1683\text{ см}^{-1}$ у результаті спряження між цією групою і подвійним зв'язком. Положення ν C=O формільної групи $1723\text{--}1717\text{ см}^{-1}$ залишається без змін. В ІЧ спектрах діолів **28g-n** смуга поглинання карбонільної групи відсутня. Проте реєструється широка смуга в області $3461\text{--}3435\text{ см}^{-1}$, яка відповідає коливанням асоційованих груп OH . Розташування смуги поглинання кетогрупи у спектрах циклопропанів **29g,h**, **30g,h** не змінюється у порівнянні зі спектрами ви-

хідних ненасичених кетонів **27g-n**, що обумовлено специфічним розподіленням електронної густини у циклопропановому фрагменті [104].

У спектрах ЯМР ^1H 2-іліденових похідних **27g-n** присутній синглет формільного протона (δ 9.65), мультиплети протонів арильних кілець в інтервалі 7.28–7.85 м.ч. (метиновий протон піразольного циклу реєструється при 7.99–8.04 м.ч.). Синглет, який відповідає резонансу вінільного протона спостерігається при 7.34–7.56 м.ч., але перекривається сигналами ароматичних протонів. Мультиплети, притаманні резонансу метинових і метиленових протонів лупанового остова, розташовані в інтервалі 1.01-1.74 м.ч., а синглети п'яти метильних груп – при 0.81–1.15 м.ч. Ізопропіліденовий фрагмент представлений синглетом групи CH_3 (δ 1.71-1.73) і дублетом вінільних протонів групи CH_2 (4.70-4.72 м.ч.).

Спектр ЯМР ^1H діолів **28g-n** відрізняється від спектрів описаних вище α,β -ненасичених кетонів **27g-n** наявністю сигналу протона, розташованого у положенні C^3 лупанового остова у вигляді синглета, (δ 3.83-3.88 м.ч.) і відсутністю сигналу формільного протона, а синглет вінільного протона зсувається у більш сильне поле, (δ 6.45–6.55 м.ч.). Протони групи C^{28}H_2 утворюють АВ систему, δ 3.32–3.77 м.ч., $J \sim 11$ Гц. У спектрах ЯМР ^1H суміші спіроциклопропанів **29g,h**, **30g,h** зберігається синглет формільного протона і з'являються триплети, які відповідають резонансу протонів C^2H циклопропанового фрагмента (δ 2.74–3.15 м.ч.).

Однозначні відомості щодо просторової будови α,β -ненасичених кетонів **27** та алілових спиртів **28** одержані в результаті РСД монокристалів сполук **27I** та **28I** (рис. 3.1). Цикл $\text{C}^1\text{C}^2\text{C}^3\text{C}^4\text{C}^{20(21)}\text{C}^{21(22)}$ у молекулі **27I** існує у конформації *викривленої софи* (параметри складчастості та відхилення атомів C^3 , C^4 середньоквадратичної площини інших атомів циклу наведені у табл. 3.1). Між піразольним циклом і фрагментом $\text{C}^{31}\text{C}^2\text{C}^1\text{O}^1$ існує спряження, що приводить до сплюснення іліденового фрагмента молекули (торсійні кути $\text{O}^1\text{C}^1\text{C}^2\text{C}^{31}$, $\text{C}^3\text{C}^2\text{C}^{31}\text{C}^{32}$ і $\text{C}^2\text{C}^{31}\text{C}^{32}\text{C}^{34}$, див. табл. 3.1) незважаючи на помітне

стеричне відштовхування між атомами піразольного та $C^1C^2C^3C^4C^{20(21)}C^{21(22)}$ циклів (укорочені внутрішньомолекулярні контакти, табл. 3.1).

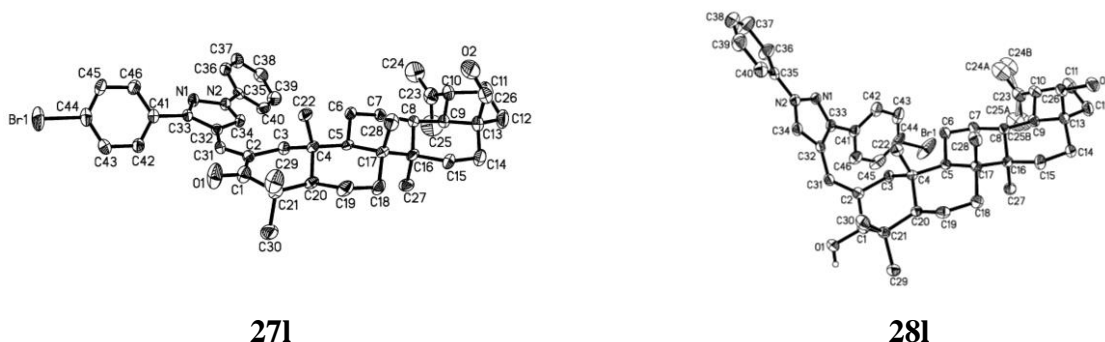


Рисунок 3.1. Молекулярна будова сполук **271** та **281** за даними РСД.

Еліпсоїди теплових коливань наведено з 30 % вірогідністю.

Відновлення екзоциклічного подвійного зв'язку $C=O$ приводить до суттєвої зміни у порівнянні зі сполукою **271** конформації $C^1C^2C^3C^4C^{20(21)}C^{21(22)}$ циклогексанового кільця, яке у цьому випадку приймає форму *крісла* (параметри складчастості та відхилення атомів C^1 , C^4 середньоквадратичної площини інших атомів циклу наведені у табл. 3.1). Можна припустити, що зменшення довжини спряженого фрагмента веде до помітної некопланарності піразольного циклу та екзоциклічного подвійного зв'язку C^2-C^{31} (табл. 3.1), чому сприяє стеричне відштовхування між атомами піразольного і циклогексанового кілець.

Таблиця 3.1.

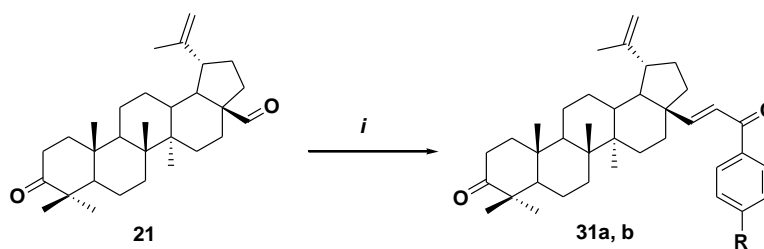
Деякі геометричні параметри для молекул **271** та **281**

| | 271 | 281 |
|-------------------------|------------|------------|
| Параметри складчастості | | |
| S | 0.75 | 1.12 |
| Θ | 49.5 | 4.5 |
| Ψ | 6.9 | 1.2 |
| Відхилення атомів | | |
| C^3 | -0.14 | -0.67 |
| C^4 | -0.82 | 0.64 |

Продовження таблиці 3.1

| Торсійні кути, град | | |
|----------------------------|----------|-----------|
| $O^1C^1C^2C^{31}$ | -10.4(5) | 7.7(5) |
| $C^3C^2C^{31}C^{32}$ | -1.2(5) | -1.9(7) |
| $C^2C^{31}C^{32}C^{34}$ | 10.9(6) | -134.3(5) |
| $C^{34}N^2C^{35}C^{40}$ | 24.6(5) | 21.6(7) |
| $C^{32}C^{33}C^{41}C^{42}$ | -49.8(5) | 45.5(7) |
| Укорочені контакти, Å | | |
| $C^{34} \dots C^3$ | 3.14 | – |
| $H^{34} \dots C^3$ | 2.66 | – |
| $H^{3a} \dots C^{34}$ | 2.58 | – |
| $H^{34} \dots H^{3a}$ | 2.06 | 2.68 |
| $H^{40} \dots C^{34}$ | 2.70 | 2.81 |
| $H^{34} \dots C^{40}$ | 2.85 | 2.63 |
| $H^{36} \dots N^1$ | 2.58 | 2.31 |
| $C^{42} \dots C^{31}$ | 3.35 | – |
| $H^{31} \dots C^{42}$ | 2.74 | |
| $H^{31} \dots H^{42}$ | – | – |
| $H^{46} \dots N^1$ | – | – |
| $H^{42} \dots C^{31}$ | – | – |
| $H^{3a} \dots C^{32}$ | – | 2.73 |
| $H^{3a} \dots C^{33}$ | – | 2.75 |
| $C^3 \dots C^{41}$ | – | 3.28 |
| $C^3 \dots C^{46}$ | – | 3.34 |
| $H^{3a} \dots C^{41}$ | – | 2.50 |

Нещодавно вінілог етилбетулонату був одержаний за реакцією альдегіду **21** з триетилфосфоніацетатом у присутності NaH у толуолі [64]. Ми синтезували α,β -ненасичені кетони **31a,b** за реакцією Віттіга (схема 3.4).



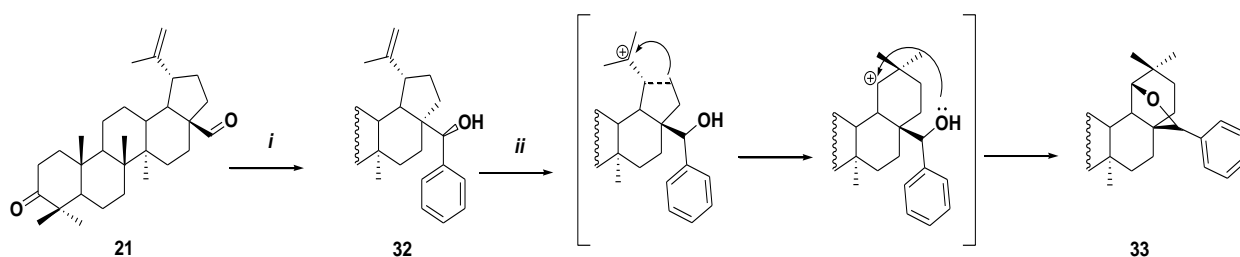
R= (a) OMe, (b) Cl

(i) *t*-BuOH, NaH, PPh₃, ArCOCH₂Br, Δ, 24 год.

В ІЧ спектрах цих сполук відмічені смуги поглинання двох груп C=O 1706–1664 см⁻¹. У спектрах ЯМР ¹H сполук **31a,b** присутні сигнали протонів ароматичного кільця, а також двох дублетів вінільних протонів, δ 6.92-6.97 та 7.34-7.37 м.ч., *J* ~ 16 Гц.

Відомості щодо взаємодії бетулонового альдегіду з реагентами Гріньяра вкрай обмежені. Описано утворення 28-етиніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-ону у реакції альдегіду **21** з етинілмагнійбромідом [63]. Ми синтезували 28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-он **32** з використанням фенілмагніюброміду (схема 3.5). Одержаний продукт є сумішшю енантіомерів у співвідношенні (R:S) 1:5 відповідно до спектру ЯМР ¹H не кристалізованого зразка. В результаті перекристалізації виділено основний ізомер.

Схема 3.5



(i) PhMgBr, THF, Δ, 0.1 год.; (ii) TFA, CH₂Cl₂, 0-5 °C, 4 год.

Вторинний спирт **32** у кислотному середовищі у результаті перегрупування Вагнера-Меєрвейна перетворюється на 28-фенілобетулон **33**. Будову сполук **32** та **33** встановлено на підставі даних ІЧ, ЯМР ¹H спектрів та РСД відповідних монокристалів. ІЧ спектри речовин **32** та **33** на відміну від спектра вихідного альдегіду не містить смуги поглинання формільного фраг-

мента в області 1726–1714 см^{-1} , а у випадку спирту **32** до того ж спостерігається широка смуга асоційованої групи OH в інтервалі 3475–3447 см^{-1} . Спектри ЯМР ^1H сполук, що розглядаються, характеризуються наявністю сигналів протонів фенільного кільця і синглетів C^{28}H фрагмента (δ 5.22 м.ч.), а у випадку алобетулону **33** ще й синглета метинового протона C^{19}H , (δ 3.68 м.ч.). Остаточню будову сполук **32** та **33** доведено за результатами РСД (рис. 3.2).

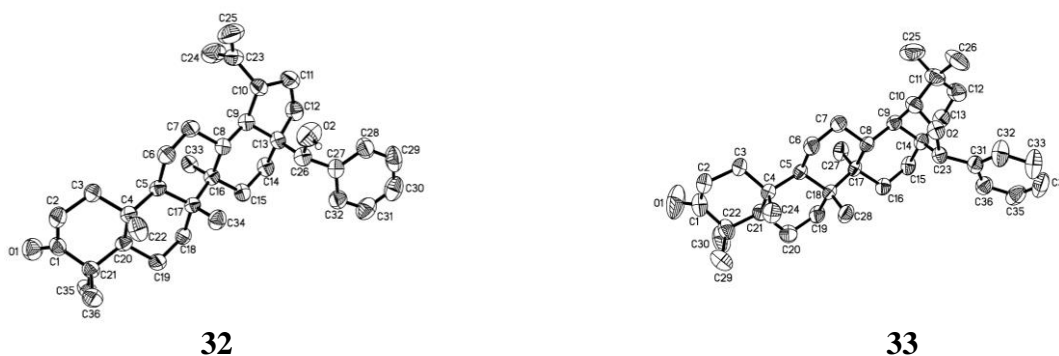
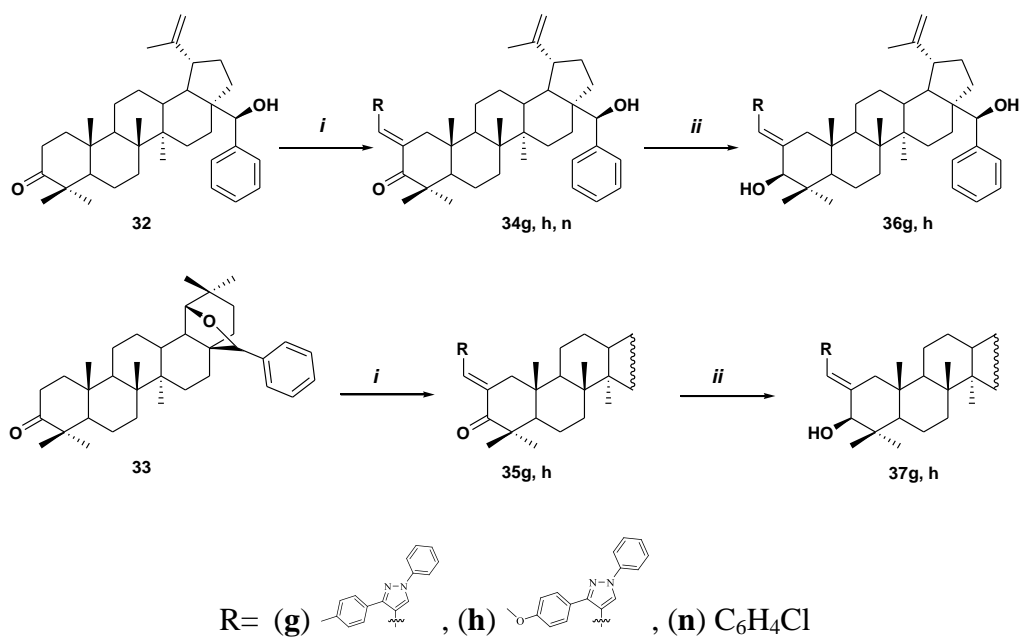


Рисунок 3.2. Молекулярна будова сполук **32** і **33** за даними РСД

Виходячи з кетонів **32**, **33** були синтезовані 2-іліденові похідні **34g,h,n** **35g,h** (схема 3.6), відновленням яких NaBH_4 у середовищі $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) одержані спирти **36g,h**, **37g,h**.

Схема 3.6



(i) MeOEtOH , KOH , Δ , 8 год.; (ii) NaBH_4 , MeOH , CH_2Cl_2 , RT , 4 год.

В ІЧ спектрах α,β -ненасичених кетонів **34g,h,n** найбільш характерними є смуги поглинання кето- при $1673\text{-}1670\text{ см}^{-1}$ і гідрокси- $3467\text{-}3447\text{ см}^{-1}$ груп. У спектрах алілових спиртів **36g,h** поглинання групи $\text{C}=\text{O}$ відсутнє, а коливання асоційованих груп OH представлені широкою смугою в області $3500\text{-}3440\text{ см}^{-1}$. Для 2-іліденових похідних **35g,h** характерна наявність смуг валентних коливань кето групи 1670 см^{-1} і фрагмента C-O-C $1035\text{-}1026\text{ см}^{-1}$ тетрагідрофуранового кільця. У спектрах сполук **37g,h** поглинання карбонільної групи відсутнє, проте відмічена широка смуга $3480\text{-}3445\text{ см}^{-1}$, притаманна H -зв'язаній групі OH . Смуга, що відповідає коливанням етерного зв'язку фрагмента C-O-C не змінює свого положення при переході від кетонів **35g,h** до спиртів **37g,h**.

ЯМР ^1H спектри 2-іліденових похідних **34g,h,n**, **35g,h** відрізняються від спектрів їх синтетичних попередників **32**, **33**, відповідно, наявністю синглету вінільного і мультиплетів ароматичних протонів δ $7.16\text{-}7.80$ м.ч. Підтвердженням відновлення кетогрупи у спиртову у сполуках **36g,h**, **37g,h** є наявність в їх спектрах синглету метиного протона C^3H при δ 3.88 і вінільного протона δ $6.63\text{-}6.45$ м.ч. Остаточню будову сполук **34n** та **35g** встановлено РСД (рис. 3.3).

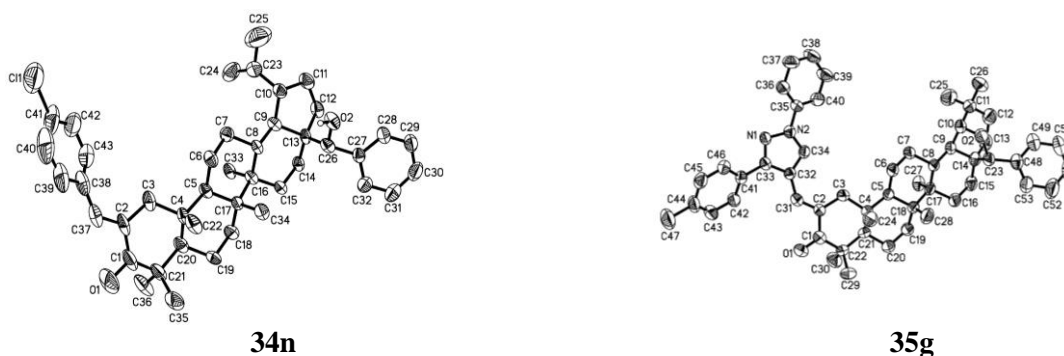
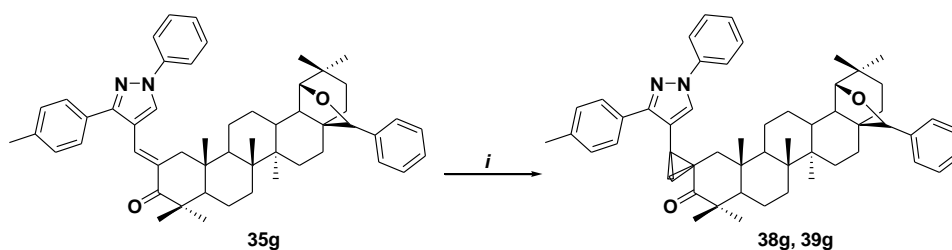


Рис. 3.3. Молекулярна будова сполук **34n** і **35g** за даними РСД

Перетворення α,β -ненасиченого кетону **35g** на суміш ізомерних циклопропанів **38g**, **39g** у співвідношенні 2:1 за даними спектру ЯМР ^1H , проведено за описаною у розд. 2 методикою за допомогою диметилсульфоксонійметиліду у присутності NaN у ДМФА (схема 3.7). Виділити сполуки **38g** і **39g** в ін-

дивідуальному вигляді не вдалося, а ні хроматографічно, а ні перекристалізацією.

Схема 3.7



(i) Me_3SO , NaH , DMF , RT , 6 год.

ІЧ спектри спіроциклопропанів **38g**, **39g** малоінформативні, тому що відрізняються від спектра їх синтетичного попередника **35g** лише в області «відбитків пальців». В ЯМР 1H спектрах сполук **38g**, **39g** відсутній сигнал вінільного протона. Циклопропановий фрагмент представлений триплетом C^2H протона з δ 2.77-3.14 м.ч., а сигнали метиленової групи перекриті сигналами метиленових протонів лупанового остову.

3.2 Визначення здатності 2-іліденових похідних бетулонового альдегіду та продуктів їх відновлення до індукції холестеричної мезофази у нематичному розчиннику 5 СВ

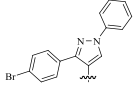
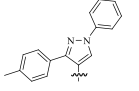
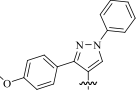
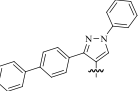
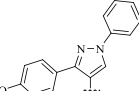
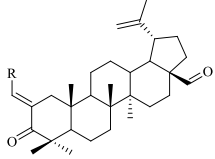
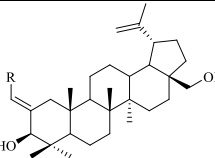
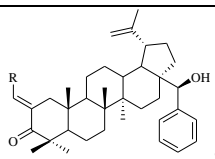
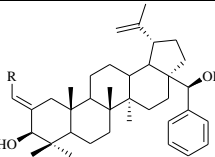
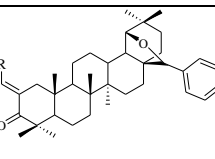
Вимірювання здатності до закручування $|\beta|$ сполук **27g-m**, **28g-m**, **34g,h**, **35g,h**, **36g,h** та **37g,h** у нематичному розчиннику 5СВ здійснено за методикою описаною у роботах [114-116]. Результати подані у табл. 3.2. З метою порівняння різних ХД лупанової серії в ній також наведені величини $|\beta|$ для аналогічно заміщених алобетулонів і алобетулінів, досліджених раніше [138]. Серед 2-іліденових похідних бетулонового альдегіду найбільшу величину $|\beta|$ продемонстрував (*E*)-2-((3-(4-бромобеніл)-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід **27I**, втім у цій низці сполук введення до складу гетероциклічного фрагмента додаткового арильного замісника на здатність до закручування майже не впливає. В цілому речовини будови **27** суттєво поступаються за цим показником α,β -ненасиченим кетонам на основі алобетулону 5, а похідні **34-37**, що мають фенільний замісник у

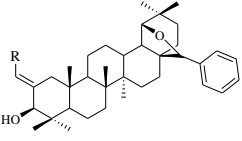
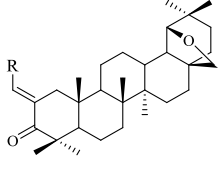
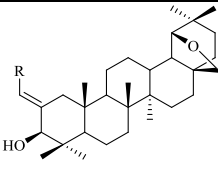
положенні C^{28} , демонструють порівняні значення. У 2-іліденових похідних бетуліну **28** спостерігається незначне збільшення величини $|\beta|$ у порівнянні із кетонами **27** і значно вища здатність до індукції холестеричної мезофази ніж у алілових спиртів – похідних алобетуліну **6**.

Таким чином, для ефективної індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику суттєве значення має не тільки тип замісника у C^2 положенні, а і просторова будова хіральної молекулярної платформи.

Таблиця 3.2

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

| Остов |  |  |  |  |  |
|---|---|---|--|---|---|
| | МКМ ⁻¹ ·МОЛ. Ч. ⁻¹ / МКМ ⁻¹ ·МАС. Ч. ⁻¹ | | | | |
|  27 | 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 |
|  28 | 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 |
|  34 | | 45.1±0.7/ 14.9±0.2 | 48.6±2.3/ 15.8±0.7 | | |
|  36 | | 53.2±1.9/ 17.6±0.5 | 82.0±1.4/ 26.0±0.4 | | |
|  35 | | 95.0±1.3/ 31.4±0.8 | 138.1±1.0/ 44.8±0.5 | | |

| | | | | | |
|--|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
|  <p>37</p> | | 61.6±1.2/ 20.3±0.5 | 97.4±1.4/ 31.0±0.8 | | |
|  <p>5</p> | 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 |
|  <p>6</p> | 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 |

3.3 Експериментальна частина

Повноту перебігу реакцій та індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на платівках Alugram® Xtra SIL G/UV₂₅₄ у системах гексан-етилацетат (10:1), дихлорометан-метанол (100:1). ІЧ спектри реєстрували на спектрометрі «Perkin-Elmer Spectrum One FTIR» у таблетках KBr, спектри ЯМР ¹H – на спектрометрі «Varian Mercury VX 200» (200 МГц) та Varian MR-400 (400 МГц) у CDCl₃, спектри ЯМР ¹³C – на спектрометрі Varian MR-400 (100 МГц) у CDCl₃, внутрішній стандарт – ТМС. Елементний аналіз виконували на приладі EA 3000 “Eurovektor” (CHNS-аналіз). Температури плавлення визначали за допомогою блоку Кофлера.

Лун-20(29)-ен-3-он-28-карбальдегід (21). Розчиняли при нагріванні 10 г (0.023 моль) бетуліну у 0.6 л дихлорометану і до теплого розчину при інтенсивному перемішуванні додавали 11 г (0.05 моль) піридиній хлорохромату. Реакцію проводили впродовж 25-35 хв (контроль за ТШХ). По закінченню процесу 2/3 об'єму дихлорометану видаляли на роторному випарнику, а залишок пропускали через шар 5-8 см силікагелю. Колонку промивали ще 500 мл дихлорометану. Розчин упарювали на роторному випарнику до утворення масла, до якого додавали 10-15 мл метанолу і спостерігали утво-

рення безбарвних голчастих кристалів альдегіду. Їх фільтрували, промивали метанолом і сушили на повітрі. Вихід 7.63 г (76 %), т. пл. 129-131°C [50,51].

Бетулонова кислота (22). Розчиняли 0.1 г хромового ангідриду у суміші 20 мл льодяної ацетатної кислоти і 3 мл води. Суміш охолоджували і додавали при перемішуванні 0.2 г (0.46 ммоль) бетулонового альдегіду. Контроль реакції проводили за ТШХ. Через 45-60 хв продукт висаджували 10 % водним розчином хлориду натрію, осад відфільтровували, промивали розчином NaCl і сушили. Сухий продукт розчиняли у суміші 20 мл метанолу і 5 мл хлористого метилену, додавали 0.1 г КОН. Осад, що утворився, відфільтровували, половину фільтрату випарювали, а до залишку додавали 10 мл ацетатної кислоти і воду до утворення аморфного осаду, який фільтрували і сушили на повітрі. Вихід 0.16 г (80 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 243-245 °С [7].

28-(N-бутиламін)-лупан-3-он (23a). Розчиняли 0.25 г (0.57 ммоль) бетулонового альдегіду у 15 мл метанолу, додавали 0.05 г (0.62 ммоль) бутиламіну, 0.1 мл ацетатної кислоти і Pd/C (10 % мас.). Реакційну суміш насичували воднем і залишали при перемішуванні на 12 год. По закінченню реакції розчин фільтрували, видаляли розчинник, залишок хроматографували на силікагелі, елюент – суміш хлористого метилену з метанолом (10:1). Вихід 0.20 г (71 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 230-232 °С (з розкл.). ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3403 (NH), 2956–2782 (CH_3 , CH_2), 1707 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.73 с, 0.75 с, 0.81 с, 0.83 с, 0.91 с, 0.93 с, 1.00 с, 1.05 с (24H, 8 CH_3), 2.55 д (1H, $\text{H}^{28\text{A}}$, J 12.2 Гц), 3.01 д (1H, $\text{H}^{28\text{B}}$, J 12.9 Гц). Знайдено, %: С 82.15; Н 11.83; N 2.70. $\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{NO}$. Розраховано, %: С 82.03; Н 11.95; N 2.81.

28-(N-фенілімін)-луп-20(29)-ен-3-он (24b). Розчиняли при нагріванні 0.50 г (1.14 ммоль) бетулонового альдегіду у 25 мл метанолу, додавали 0.12 г (1.20 ммоль) аніліну і 0.1 мл ацетатної кислоти. Реакцію проводили при 40° С і контролювали за ТШХ. Через 10 год продукт висаджували водою, фільтрували, промивали водою і сушили на повітрі. Вихід 0.48 г (81%). Жовтий аморфний порошок, т. пл. 84-86 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2943–2866 (CH_3 , CH_2), 1706 (C=O), 1641 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.91 с, 1.01 с, 1.06 с, 1.71 с

(18H, 6CH₃), 4.67 д (2H, C²⁹H₂, *J* 22.1 Гц), 6.86 –7.45 м (5H, C₆H₅), 7.88 с (1H²⁸_{імін}). Знайдено, %: С 84.22; Н 10.14; N 2.67. С₃₆H₅₁NO. Розраховано, %: С 84.16; Н 10.00; N 2.73.

Сполуку (7с) синтезували аналогічно.

28-(*N*-(4'-*N*-ацетилфенілімін)-луп-20(29)-ен-3-он (24с). Вихід 0.55 г (84 %). Бежевий аморфний порошок, т. пл. 101-103 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3335 ш. (NH), 2944–2860 (CH₃, CH₂), 1704 (C³=O), 1688 (C=O), 1672 (NHCO_{амід I}), 1642 (N=C), 1533 (NHCO_{амід II}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0.90 с, 1.00 с, 1.05 с, 1.7 с (18H, 6CH₃), 2.16 с (3H, CH₃CO), 4.66 д (2H, C²⁹H₂, *J* 44.7 Гц), 6.94 д (2H, H^{3',5'}, *J* 7.7 Гц), 7.35 с (1H, H_{амід}), 7.45 д (2H, H^{2',6'}, *J* 7.6 Гц), 7.87 с (1H²⁸, H_{імін}). Знайдено, %: С 79.83; Н 9.59; N 4.88. С₃₈H₅₄N₂O₂. Розраховано, %: С 79.95; Н 9.53; N 4.91.

28-(*N*-феніламін)-луп-20(29)-ен-3-ол (25b). Розчиняли 0.25 г (0.49 ммоль) у метанолі і при перемішуванні добавляли 5-кратний надлишок NaBH₄. Контроль реакції проводили за ТШХ. Продукт осаджували водою, фільтрували, промивали водою і сушили на повітрі. Вихід 0.23 г (92%). Білий аморфний порошок, т. пл. 101-103 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3422 ш (NH, OH), 2942–2868 (CH₃, CH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0.74 с, 0.82 с, 0.95 с, 0.98 с, 1.02 с, 1.68 с (18H, 6CH₃), 2.45–2.56 м (1H, H¹⁹), 2.74 д (1H, H^{28A}, *J* 11.6 Гц), 3.13–3.21 м (1H, H³), 3.24 д (1H, H^{28B}, *J* 11.6 Гц), 4.65 д (2H, C²⁹H₂, *J* 45.3 Гц), 6.57–6.71 м (2H, H^{3',5'}), 7.12–7.20 м (3H, H^{2',4',6'}). Знайдено, %: С 83.35; Н 10.63; N 2.52. С₃₆H₅₅NO. Розраховано, %: С 83.50; Н 10.71; N 2.70.

Сполуку 8с синтезували аналогічно.

28-(*N*-(4'-*N*-ацетилфенілімін)-луп-20(29)-ен-3-ол (25с). Вихід 0.24 г (95 %). Бежевий аморфний порошок, т. пл. 146-148 °С. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 3435 ш. (OH), 3332 ш. (NH), 2943–2866 (CH₃, CH₂), 1666 (NHCO_{амід I}), 1552 (NHCO_{амід II}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0.93 с, 0.99 с, 1.01 с, 1.06 с, 1.69 с (18H, 6CH₃), 2.13 с (3H, CH₃CO), 2.74 д (1H, H^{28A}, *J* 11.4 Гц), 3.23 д (1H, H^{28B}, *J* 11.6 Гц), 3.58–3.81 м (1H, H³), 4.66 д (2H, C²⁹H₂, *J* 22.2 Гц), 6.60 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.5

Гц), 7.26 д (2H, H^{2',6'}, J 8.4 Гц). Знайдено, %: С 79.18; Н 10.10; N 4.72. C₃₈H₅₈N₂O₂. Розраховано, %: С 79.39; Н 10.17; N 4.87.

28-(N-(4'-N-ацетилфеніламін)-луп-20(29)-ен-3-он (26с). Суміш 0.5 г (1.14 ммоль) альдегіду і 0.19 г (1.27 ммоль) аміну кип'ятили у толуолі з каталітичною кількістю ацетатної кислоти 4 год, охолоджували і додавали надлишок NaBH₄. Реакцію продовжували за кімнатної температури. Через 2 год розчин фільтрували, надлишок NaBH₄ розкладали водою, органічний шар відділяли і видаляли розчинник. Сухий залишок розчиняли у хлористому метилені і хроматографували на силікагелі, елюент – суміш хлористого метилену з метанолом (10:1). Вихід 0.39 г (60%). Бежевий аморфний порошок, т. пл. 138-140 °С. ІК спектр, ν, см⁻¹: 3369–3342 (NH), 2944–2868 (CH₃, CH₂), 1704 (C=O), 1667 (NHCO_{амід I}), 1536 (NHCO_{амід II}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.87 с, 0.93 с, 0.95 с, 1.00 с, 1.63 с (18H, 6CH₃), 2.06 с (3H, CH₃CO), 2.68 д (1H, H^{28A}, J 11.2 Гц), 3.17 д (1H, H^{28B}, J 11.8 Гц), 4.60 д (2H, C²⁹H₂, J 21.9 Гц), 6.53 д (2H, H^{3',5'}, J 8.7 Гц), 7.02–7.30 м (3H, H^{2',6'}, NH_{амід}). Знайдено, %: С 79.52; Н 9.68; N 4.81. C₃₈H₅₆N₂O₂. Розраховано, %: С 79.67; Н 9.85; N 4.89.

(E)-2-[(4'-хлорофеніл)метиліден)луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід (27n). Суміш 0.50 г (1.14 ммоль) бетулонового альдегіду **5** и 0.18 г (1.20 ммоль) 4-хлоробензальдегіду у 10-15 мл монометилового етеру етиленгліколю кип'ятили впродовж 6-8 год з каталітичною кількістю КОН. Після охолодження осад, що утворився відфільтровували і промивали спиртом. Вихід 0.51 г (79 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 195-197 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 2943–2796 (CH₃, CH₂), 1723 (CHO), 1684 (C=O), 1639 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.76 с, 0.94 с, 1.01 с, 1.10 с, 1.13 с, 1.72 с (18H, 6CH₃), 2.15 д (1H, H^{1a}, J 15.7 Гц), 2.81–2.92 м (1H, H¹⁹), 2.97 д (1H, H^{1e}, J 16.2 Гц), 4.71 д (2H, C²⁹H₂, J 43.2 Гц), 7.25 с (1H_{вініл}), 7.28–7.92 м (4H, C₆H₄), 9.64 с (1H_{форміл}). Знайдено, %: С 79.31; Н 8.89; Cl 6.45. C₃₇H₄₉ClO₂. Розраховано, %: С 79.18; Н 8.80; Cl 6.32.

Сполуки **27g-m**, синтезували аналогічно.

(E)-2-((1-феніл-3-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід (27g). Вихід 1.23 г (78%). Білий аморфний

порошок, т.пл. 118-120 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2929–2864 (CH_3 , CH_2), 1726 (CHO), 1673 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.84 с, 0.97 с, 1.04 с, 1.09 с, 1.15 с, 1.73 с, (18H, 6 CH_3), 2.40 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$), 2.91 м (2H, $\text{H}^{1e}+\text{H}^{1g}$), 4.72 д (2H, CH_2^{2g} , J 24.4 Гц), 7.27 д (2H, $2\text{CH}^{3,5}$ C_6H_4 , J 5.4 Гц), 7.33–7.65 м (6H, $\text{C}_6\text{H}_5+\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.78 д (2H, $2\text{CH}^{2,6}$ C_6H_4 , J 7.9 Гц), 8.02 с (1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$), 9.65 с (1H, $\text{CH}^{28}_{\text{форміл}}$). Знайдено, %: С 82.61; Н 8.51; N 4.07. $\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 82.65; Н 8.56; N 4.10.

(E)-2-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід (27h). Вихід 1.34 г (83%). Білий аморфний порошок, т.пл. 129-131 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2936–2865 (CH_3 , CH_2), 1717 (CHO), 1673 ($\text{C}=\text{O}$), 1247 ($\text{O}-\text{CH}_3$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.82 с, 0.95 с, 1.02 с, 1.08 с, 1.14 с, 1.71 с, (18H, 6 CH_3), 2.90 м (2H, $\text{H}^{1e}+\text{H}^{1g}$), 3.83 с (3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$), 4.70 д (2H, CH_2^{2g} , J 24.4 Гц), 6.97 д (2H, $2\text{CH}^{3,5}$ C_6H_4 , J 7.8 Гц), 7.26–7.66 м (6H, $\text{C}_6\text{H}_5+\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.76 д (2H, $2\text{CH}^{2,6}$ C_6H_4 , J 6.9 Гц), 7.99 с (1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$), 9.65 с (1H, $\text{CH}^{28}_{\text{форміл}}$). Знайдено, %: С 80.72; Н 8.31; N 4.00. $\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С 80.76; Н 8.36; N 4.01.

(E)-2-((3-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід (27k). Вихід 1.04 г (61%). Білий аморфний порошок, т.пл. 243-245 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2940–2861 (CH_3 , CH_2), 1716 (CHO), 1672 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.84 с, 0.96 с, 1.01 с, 1.09 с, 1.15 с, 1.71 с, (18H, 6 CH_3), 2.92 м (2H, $\text{H}^{1e}+\text{H}^{1g}$), 4.71 д (2H, CH_2^{2g} , J 23.7 Гц), 7.33–7.83 м (15H, $\text{C}_{12}\text{H}_9+\text{C}_6\text{H}_5+\text{CH}_{\text{вініл}}$), 8.04 с (1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$), 9.65 с (1H, $\text{CH}^{28}_{\text{форміл}}$). Знайдено, %: С 83.80; Н 8.10; N 3.73. $\text{C}_{52}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 83.83; Н 8.12; N 3.76.

(E)-2-((3-(4-бромофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід (27l). Вихід 1.36 г (79%). Білий аморфний порошок, т.пл. 260-262 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2977–2868 (CH_3 , CH_2), 1725 (CHO), 1666 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.81 с, 0.95 с, 1.02 с, 1.08 с, 1.13 с, 1.71 с, (18H, 6 CH_3), 2.87 м (2H, $\text{H}^{1e}+\text{H}^{1g}$), 4.70 д (2H, CH_2^{2g} , J 23.3 Гц), 7.34–7.56 м (8H, $2\text{CH}^{3,5}$ $\text{C}_6\text{H}_4+\text{C}_6\text{H}_5+\text{CH}_{\text{вініл}}$), 7.74 д (2H, $2\text{CH}^{2,6}$ C_6H_4 , J 8.1 Гц), 8.00 с

(1H, CH_{піраз}), 9.63 с (1H, CH²⁸_{форміл}). Знайдено, %: С 73.84; Н 7.40; Вг 10.63; N 3.71. C₄₆H₅₅BrN₂O₂. Розраховано, %: С 73.88; Н 7.41; Вг 10.68; N 3.75. Монокристал одержано з суміші хлористий метилен-етанол (1:3).

(E)-2-((3-(4-феноксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід (27т). Вихід 1.14 г (65%). Білий аморфний порошок, т.пл. 177-179 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 2928–2864 (CH₃, CH₂), 1717 (CHO), 1673 (C=O), 1238 (O–C₆H₅). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.82 с, 0.96 с, 1.03 с, 1.08 с, 1.14 с, 1.71 с (18H, 6CH₃), 2.91 м (2H, H^{1e}+H¹⁹), 4.70 д (2H, CH₂²⁹, J 24.7 Гц), 6.97–7.17 м (5H, C₆H₅), 7.28–7.68 м (8H, 2CH^{3,5} C₆H₄+C₆H₅+CH_{вініл}), 7.76 д (2H, 2CH^{2,6} C₆H₄, J 7.7 Гц), 8.01 с (1H, CH_{піраз}), 9.65 с (1H, CH²⁸_{форміл}). Знайдено, %: С 82.03; Н 7.92; N 3.65. C₅₂H₆₀N₂O₃. Розраховано, %: С 82.07; Н 7.95; N 3.68.

(E)-2-(4'-хлорофеніл)метиліден-луп-20,29-ен-3,28-діол (28п). Розчиняли 0.1 г (0.18 ммоль) α,β-ненасиченого кетону **10с** у 6-8 мл суміші 2-пропанолу та дихлорометану (1:1) і при постійному перемішуванні додавали 5-кратний надлишок NaBH₄. Реакцію проводили впродовж 2-3 год. Надлишок NaBH₄ розкладали водою при нагріванні до 50-60°C. Осад, що утворився відфільтровували і сушили на повітрі. Вихід 0.09 г (90 %). Білий аморфний порошок, т.пл. 150-152 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3435 ш (ОН), 2942–2868 (CH₃, CH₂), 1641 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.65 с, 0.73 с, 0.97 с, 0.98 с, 1.12 с, 1.66 с (18H, 6CH₃), 2.35 с (1H, H¹⁹), 2.89 д (1H, H^{1e}, J 12.8 Гц), 3.32 д (1H, H^{28A}, J 10.6 Гц), 3.77 д (1H, H^{28B}, J 10.9 Гц), 3.83 с (1H, H³), 4.62 д (2H, C²⁹H₂, J 18.9 Гц), 6.63 с (1H_{вініл}), 7.10 д (2H, H^{3',5'}, J 8.3 Гц), 7.25 д (2H, H^{2',6'}, J 8.0 Гц). Знайдено, %: С 78.73; Н 9.34; Cl 6.22. C₃₇H₅₃ClO₂. Розраховано, %: С 78.62; Н 9.45; Cl 6.27.

Сполуки **28g-m** синтезували аналогічно.

(E)-2-((1-феніл-3-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3,28-діол (28g). Вихід 0.090 г (89%). Білий аморфний порошок, т.пл. 205-207 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3360 (ОН) ш., 2947–2865 (CH₃, CH₂). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.76 с, 1.01 с, 1.13 с, 1.68 с, (18H, 6CH₃), 2.38 с (3H, CH₃C₆H₄),

3.01 д (1H, H^{le}, *J* 12.8 Гц), 3.32 д (1H, H^{28A}, *J* 10.9 Гц), 3,79 д (1H, H^{28B}, *J* 11.4 Гц), 3,87 с (1H, H³), 4.62 д (2H, CH₂²⁹, *J* 19.8 Гц), 6,52 с (1H, CH_{винил}), 7.22 д (2H, 2CH^{3,5} C₆H₄, *J* = 8.1 Гц), 7.27–7.70 м (5H, C₆H₅), 7.75 д (2H, 2CH^{2,6} C₆H₄, *J* 8.7 Гц), 7.83 с (1H, CH_{піраз}). Знайдено, %: С 82.11; Н 9.08; N 4.07. C₄₇H₆₂N₂O₂. Розраховано, %: С 82.17; Н 9.10; N 4.08.

(E)-2-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3,28-діол (28h). Вихід 0.089 г (88%). Білий аморфний порошок, т.пл. 133-135 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3311 (ОН) ш., 2939–2867 (CH₃, CH₂), 1248 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.73 с, 0.98 с, 1.01 с, 1.65 с, (18H, 6CH₃), 2.34 с (1H, H^{la}), 2.89 д (1H, H^{le}, *J* 14.0 Гц), 3.29 д (1H, H^{28A}, *J* 10.6 Гц), 3.59–3.99 м (5H, H^{28B}, H³, CH₃OC₆H₄), 4.60 д (2H, CH₂²⁹, *J* 20.8 Гц), 6,48 с (1H, CH_{винил}), 6.92 д (2H, 2CH^{3,5} C₆H₄, *J* 9.0 Гц), 7.46 д (2H, 2CH^{2,6} C₆H₄, *J* 7.6 Гц), 7.63–7.85 м (5H, C₆H₄), 7.95 с (1H, CH_{піраз}). Знайдено, %: С 80.29; Н 8.81; N 3.97. C₄₇H₆₂N₂O₃. Розраховано, %: С 80.30; Н 8.89; N 3.98.

(E)-2-((3-([1,1'-біфеніл]-4-іл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3,28-діол (28k). Вихід 0.085 г (85%). Білий аморфний порошок, т.пл. 270-272 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3420 (ОН) ш., 2936–2864 (CH₃, CH₂). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.78 с, 1.00 с, 1.13 с, 1.67 с, (18H, 6CH₃), 2.36 с (1H, H^{la}), 3.00 д (1H, H^{le}, *J* 13.7 Гц), 3.32 д (1H, H^{28A}, *J* 10.5 Гц), 3,78 д (1H, H^{28B}, *J* 11.3 Гц), 3,88 с (1H, H³), 4.61 д (2H, CH₂²⁹, *J* 20.3 Гц), 6,58 с (1H, CH_{винил}), 7.28–7.94 м (15H, C₁₂H₉+ C₆H₅+CH_{піраз}). Знайдено, %: С 83.37; Н 8.60; N 3.73. C₅₂H₆₄N₂O₂. Розраховано, %: С 83.38; Н 8.61; N 3.74.

(E)-2-((3-(4-бромофеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)луп-20,29-ен-3,28-діол (28l). Вихід 0.089 г (89%). Білий аморфний порошок, т.пл. 178-180 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3419 (ОН) ш., 2940–2867 (CH₃, CH₂). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.74 с, 0.99 с, 1.12 с, 1.67 с, (18H, 6CH₃), 2.35 с (1H, H^{la}), 2.94 д (1H, H^{le}, *J* 12.9 Гц), 3.31 д (1H, H^{28A}, *J* 10.7 Гц), 3,77 д (1H, H^{28B}, *J* 10.8 Гц), 3,86 с (1H, H³), 4.61 д (2H, CH₂²⁹, *J* = 19.5 Гц), 6,50 с (1H, CH_{винил}), 7.27–7.59 м (5H, C₆H₅), 7.62–7.78 м (4H, C₆H₄), 7.81 с (1H, CH_{піраз}). Знайдено, %: С 73.45; Н 7.91; Br 10.61; N 3.71. C₄₆H₅₅BrN₂O₂. Розраховано, %: С 73.48; Н 7.91; Br

10.63; N 3.73. Монокристал одержано з суміші хлористий метилен-етанол (1:3).

(E)-2-((3-(4-феноксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)лун-20,29-ен-3,28-діол (28t). Вихід 0.091 г (91%). Білий аморфний порошок, т.пл. 245-247 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3430 (ОН) ш., 2939–2866 (CH_3 , CH_2), 1237 (О– C_6H_5). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.73 с, 0.99 с, 1.11 с, 1.65 с, (18H, 6 CH_3), 2.37 с (1H, H^{1a}), 2.97 д (1H, H^{1e} , J 13.6 Гц), 3.31 д (1H, H^{28A} , J 8.8 Гц), 3,77 д (1H, H^{28B} , J 10.1 Гц), 3,85 с (1H, H^3), 4.60 д (2H, CH_2^{29} , J 20.6 Гц), 6,51 с (1H, $\text{CH}_{\text{виніл}}$), 6.95–7.80 м (14H, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}+\text{C}_6\text{H}_5$), 7.81 с (1H, $\text{CH}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: C 81.57; H 8.40; N 3.65. $\text{C}_{52}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: C 81.63; H 8.43; N 3.66.

(1S,2S)-4'-[(3'-(4''-метилфеніл)-1'-феніл-1'H-піразол]-2,2'-спіроциклопропілун-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід; (1R,2R)-4'-[(3'-(4''-метилфеніл)-1'-феніл-1'H-піразол]-2,2'-спіроциклопропілун-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід. (29g, 30g). Ненасичений кетон **27g** у кількості 0.20 г (0.29 ммоль) вносили порціями у розчин надлишку триметилсульфоксоній йодиду і NaN у сухому ДМФА. Реакцію проводили за кімнатної температури. По закінченню процесу (контроль за ТШХ) продукт висаджували водою, фільтрували і сушили на повітрі. Вихід 0.15 г (75%). Білий аморфний порошок, т. пл. 210-212 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2944–2866 (CH_3 , CH_2), 1716 (CHO), 1673 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.39 с, 0.84 с, 0.89 д, 0.95 с, 0.98 с, 1.00 с, 1.10 с, 1.15 с, 1.64 с, 1.67 с (12 CH_3), 2.38 д (4.5 H, 1.5 4'- OCH_3), 2.77–3.09 м (1.5 H, $\text{H}^{2''}$), 4.45–4.81 м (3 H, C^{29}H_2), 7.03–7.98 м (~ 13 H, $\text{C}_6\text{H}_4+\text{C}_6\text{H}_5+\text{H}_{\text{піраз}}$), 9.65 с (1.2 H, $\text{H}_{\text{форміл}}$).

Сполуки **29h**, **30h** синтезували аналогічно.

(1S,2S)-4'-[(3'-(4''-метоксифеніл)-1'-феніл-1'H-піразол]-2,2'-спіроциклопропілун-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід; (1R,2R)-4'-[(3'-(4''-метоксифеніл)-1'-феніл-1'H-піразол]-2,2'-спіроциклопропілун-20,29-ен-3-он-28-карбальдегід. (29h, 30h). Вихід 0.18 г (90 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 122-124 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2939–2830 (CH_3 , CH_2), 1722 (CHO), 1674 (C=O), 1250 (О– CH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.37 с, 0.84 с, 0.88 д, 0.95 с, 1.00 с, 1.14

с, 1.66 д (12 CH₃), 2.74–3.15 м (4H, H^{2''} + H¹⁹), 3.87 д (4.7 H, 1.5 4'-OCH₃), 4.51–4.89 м (3.7 H, C²⁹H₂), 6.80–8.13 м (~ 16 H, C₆H₄+C₆H₅+H_{ніраз}), 9.67 д (1.6 H, H_{форміл}).

(E)-1'-(4''-хлорофеніл)-проп-2'-ен-1'-он-3'(19)-луп-20(29)-ен-3-он

(31a). Розчиняли 1 г (2.28 ммоль) бетулонового альдегіду у 35 мл розчину *трет*-бутаноляту натрію. До розчину додавали суміш 0.6 г (2.5 ммоль) ω-бromoацетофенону и 0.68 г (2.6 ммоль) трифенілфосфіну в *трет*-бутанолі. Реакцію проводили за кімнатної температури впродовж 24 год. Осад, що утворився відфільтровували, продукт з фільтрату висаджували водою, масло, що утворилося екстрагували етилацетатом. Органічний шар відділяли, сушили над б/в Na₂SO₄, фільтрували і видаляли розчинник при зниженому тиску. Осад розчиняли у хлористому метилени і хроматографували на силікагелі, елюент – суміш хлористого метилену з етилацетатом (10:1). Вихід 0.27 г (21%). Кремений аморфний порошок, т. пл. 97-99 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 2943–2869 (CH₃, CH₂), 1706 (C³=O), 1664 (C=O), 1258 (O–CH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.90 с, 0.97 с, 0.99 с, 1.00 с, 1.09 с, 1.70 с (18H, 6CH₃), 3.88 с (3H, CH₃O), 4.68 д (2H, C²⁹H₂, J 23.1 Гц), 6.91–7.05 м (3H, H^{3',5'} + H_{нініл}), 7.34 д (1H, H²⁸, J 15.7 Гц), 7.96 д (2H, H^{2',6'}, J 8.7 Гц). Знайдено, %: С 81.91; Н 9.44. С₃₉Н₅₄О₃. Розраховано, %: С 82.06; Н 9.53.

Сполуку **31b** синтезували аналогічно.

(E)-1'-(4''-метоксифеніл)-проп-2'-ен-1'-он-3'(19)-луп-20(29)-ен-3-он

(31b). Вихід 0.30 г (23 %). Кремений аморфний порошок, т. пл. 88-90 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 2945–2868 (CH₃, CH₂), 1704 (C³=O), 1667 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.90 с, 0.96 с, 1.00 с, 1.05 с, 1.69 с (18H, 6CH₃), 4.67 д (2H, C²⁹H₂, J 22.2 Гц), 6.92 д (1H, H_{нініл}, J 15.9 Гц), 7.37 д (1H, H²⁸, J 16.2 Гц), 7.45 д (2H, H^{3',5'}, J 8.6 Гц), 7.88 д (2H, H^{2',6'}, J 8.4 Гц). Знайдено, %: С 79.24; Н 8.78; Cl 6.05. С₃₈Н₅₁ClO₂. Розраховано, %: С 79.34; Н 8.94; Cl 6.16.

28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-он (32). До розчину 6 г (13.67 ммоль) бетулонового альдегіду у ТГФ при перемішуванні додавали надлишок щойно виготовленого реактиву Гриньяру. Із суміші желеподібної маси

видаляли розчинник при зниженому тиску, сухий залишок змішували з 150 мл 20 % ацетатної кислоти. Суміш перемішували впродовж 10-12 год за кімнатної температури. Білий осад відфільтровували, промивали водою, сушили на повітрі і кристалізували з етанолу. Вихід 4.84 г (69 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 188-190 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3475 ш (ОН), 2937–2600 (CH_3 , CH_2), 1694 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.97 с, 1.04 с, 1.08 с, 1.72 с (18H, 6 CH_3), 4.67 д (2H, C^{29}H_2 , J 28.2 Гц), 5.26 с (1H, H^{28}), 7.19–7.48 м (5H, C_6H_5). Знайдено, %: С 83.55; Н 10.12. $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_2$. Розраховано, %: С 83.67; Н 10.14. Монокристал для проведення РСД одержували з метанолу.

28-Фенілобетулон (33). Розчиняли 2.2 г (4.26 ммоль) 28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-ону (**32**) у 40 мл дихлорометану і по краплях при охолодженні додавали 10 мл трифлуороацетатної кислоти. Суміш залишали на 4 год (контроль за ТШХ). Розчин виливали у ділильну воронку, промивали тричі водою, 1 раз насиченим розчином Na_2CO_3 і ще раз водою. Органічний шар відділяли, сушили над б/в Na_2SO_4 і надлишок розчинника видаляли під зниженим тиском. Вихід 2.13 г (97%). Білий аморфний порошок, т. пл. 206-208 °С. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2942–2790 (CH_3 , CH_2), 1702 ($\text{C}=\text{O}$), 1027 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.84 с, 0.95 с, 1.00 с, 1.03 с, 1.04 с, 1.08 с (21H, 7 CH_3), 3.68 с (1H, H^{19}), 5.22 с (1H, H^{28}), 7.14–7.60 м (5H, C_6H_5). Знайдено, %: С 83.74; Н 10.23. $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{O}_2$. Розраховано, %: С 83.67; Н 10.14. Монокристал для проведення РСД одержано з етилацетату.

(E)-2-((1-феніл-3-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метиліден)-28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-он (34g). Сполуки **34g**, **h**, **n 35g**, **h** синтезували за методикою **27n**. Вихід 0.5 г (85%). Білий аморфний порошок, т. пл. 126-128°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 3447 (ОН), 2937–2860 (CH_3 , CH_2), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1640 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.88 с, 1.11 с, 1.19 с, 1.23 с, 1.76 с, (18H, 6 CH_3), 2.40 с (3H, 4'- CH_3), 2.94 д (1H, H^{1e} , J 14.8 Гц), 3.02–3.20 м (1H, H^{19}), 4.71 д (2H, C^{29}H_2 , J 27.4 Гц), 5.28 с (1H, H^{28}), 7.20–7.62 м (13H, $2\text{H}^{3',5'}+2\text{C}_6\text{H}_5+\text{H}_{\text{vinil}}$), 7.80 д (2H, $2\text{H}^{2',6'}$, J 8.0 Гц), 8.06 с (1H, $\text{H}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 83.73; Н 8.55; N 3.73. $\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 83.64; Н 8.48; N 3.68.

(E)-2-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)-28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-он (34h). Вихід 0.48 г (81 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 158-160°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3467 (ОН), 2939–2867 (CH_3 , CH_2), 1673 (C=O), 1639 (C=C), 1250 (O– CH_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.89 с, 1.12 с, 1.19 с, 1.23 с, 1.76 с, (18H, 6 CH_3), 2.96 д (1H, H^{1e} , J 16.4 Гц), 3.11 с (1H, H^{1g}), 3.86 с (3H, 4'- OCH_3), 4.71 д (2H, C^{29}H_2 , J 27.8 Гц), 5.28 с (1H, H^{28}), 7.01 д (2H, 2 $\text{H}^{3',5'}$, J 8.8 Гц), 7.21–7.68 м (11H, 2 C_6H_5 + $\text{H}_{\text{виніл}}$), 7.80 д (2H, 2 $\text{H}^{2',6'}$, J 8.3 Гц), 8.05 с (1H, $\text{H}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 82.02; Н 8.39; N 3.66. $\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С 81.92; Н 8.30; N 3.60.

(E)-2-[(4'-хлорфеніл)метиліден)-28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-он (34n). Вихід 0.30 г (81 %). Білий аморфний порошок, т.пл. 121-123°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3515 ш (ОН), 2948–2867 (CH_3 , CH_2), 1680 (C=O), 1639 (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.72 с, 1.03 с, 1.05 с, 1.07 с, 1.67 с, (18H, 6 CH_3), 2.34 д (1H, H^{1a} , J 17.2 Гц), 2.92 д (1H, H^{1e} , J 17.2 Гц), 3.09–3.22 м (1H, H^{1g}), 4.61 д (2H, C^{29}H_2 , J 46.7 Гц), 4.98 с (1H, OH^{28}), 5.07 с (1H, H^{28}); 7.03-7.62 м (10H, C_6H_4 + C_6H_5 + $\text{H}_{\text{виніл}}$). Знайдено, %: С 80.86; Н 8.79; Cl 5.50. $\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_3$. Розраховано, %: С 80.78; Н 8.67; Cl 5.54. Монокристал для проведення РСД одержано з етилацетату.

(E)-2-((1-феніл-3-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метиліден)-28-фенілобетулон (35g). Вихід 0.55 г (93%). Білий аморфний порошок, т. пл. 230-232°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2971–2860 (CH_3 , CH_2), 1670 (C=O), 1024 (C–O–C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.88 с, 0.89 с, 1.06 с, 1.08 с, 1.10 с, 1.12 с, 1.18 с (21H, 7 CH_3), 2.14 д (1H, H^{1a} , J 16.9 Гц), 2.41 с (3H, 4'- CH_3), 2.99 д (1H, H^{1e} , J 16.1 Гц), 3.72 с (1H, H^{1g}), 5.25 с (1H, H^{28}), 7.20–7.65 м (13H, 2H, 2 $\text{H}^{3,5}$ +2 C_6H_5 + $\text{H}_{\text{виніл}}$), 7.78 д (2H, 2 $\text{H}^{2,6}$, J 7.8 Гц), 8.05 с (1H, $\text{H}_{\text{піраз}}$). Знайдено, %: С 83.75; Н 8.45; N 3.65. $\text{C}_{53}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 83.64; Н 8.48; N 3.68. Кристали одержано з суміші хлористий метилен-етанол (1:3).

(E)-2-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)-28-фенілобетулон (35h). Вихід 0.52 г (88 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 270-272°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2946–2832 (CH_3 , CH_2), 1671 (C=O), 1610 (C=C),

1248 (O—CH₃), 1035 (C—O—C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.88 с, 0.89 с, 1.06 с, 1.08 с, 1.10 с, 1.12 с, 1.18 с (21H, 7CH₃), 2.14 д (1H, H^{1a}, J 16.0 Гц), 2.99 д (1H, H^{1e}, J 16.1 Гц), 3.72 с (1H, H¹⁹), 3.86 с (3H, 4'-OCH₃), 5.25 с (1H, H²⁸), 7.01 д (2H, 2H^{3',5'}, J 8.6 Гц), 7.16–7.70 м (11H, 2C₆H₅+H_{винил}), 7.78 д (2H, 2H^{2',6'}, J 8.0 Гц), 8.04 с (1H, H_{піраз}). Знайдено, %: C 81.81; H 8.24; N 3.51. C₅₃H₆₄N₂O₃. Розраховано, %: C 81.92; H 8.30; N 3.60.

(E)-2-((3-(4-метилфеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)-28-феніл-луп-20(29)-ен-3,28-діол (36g). Сполуки **36g, h, 37g, h** синтезували за методикою **28n**. Вихід 0.18 г (90 %). Кремений аморфний порошок, т. пл. 133–135 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3458 ш (OH), 2932–2865 (CH₃, CH₂), 1668 (C=C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.72 с, 0.73 с, 1.02 с, 1.05 с, 1.65 с, (18H, 6CH₃), 2.83–3.03 м (2H, H^{1e}+H¹⁹), 2.43 с (3H, 4'-CH₃), 3.81 с (1H, H³), 4.62 д (2H, C²⁹H₂, J 28.2 Гц), 5.16 с (1H, H²⁸), 6.41 с (1H, H_{винил}), 6.93 д (2H, 2H^{3',5'}, J 8.7 Гц), 7.03–7.86 м (12H, 2H^{2',6'}+2C₆H₅), 7.81 с (1H, H_{піраз}). Знайдено, %: C 83.31; H 8.62; N 3.56. C₅₃H₆₆N₂O₂. Розраховано, %: C 83.42; H 8.72; N 3.67.

(E)-2-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)-28-феніл-луп-20(29)-ен-3,28-діол (36h). Вихід 0.19 г (95 %). Кремений аморфний порошок, т. пл. 152–154 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3461 ш (OH), 2938–2867 (CH₃, CH₂), 1670 (C=C), 1248 (O—CH₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.70 с, 0.74 с, 1.00 с, 1.07 с, 1.64 с, (18H, 6CH₃), 2.85–3.11 м (2H, H^{1e}+H¹⁹), 3.77 с (4H, 4'-OCH₃+H³), 4.59 д (2H, C²⁹H₂, J 28.4 Гц), 5.18 с (1H, H²⁸), 6.45 с (1H, H_{винил}), 6.88 д (2H, 2H^{3',5'}, J 8.7 Гц), 7.11–7.74 м (12H, 2H^{2',6'}+2C₆H₅), 7.77 с (1H, H_{піраз}). Знайдено, %: C 81.88; H 8.46; N 3.54. C₅₃H₆₆N₂O₃. Розраховано, %: C 81.71; H 8.54; N 3.60.

(E)-2-((1-феніл-3-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл)метиліден)-28-фенілалобетулін (37g). Вихід 0.18 г (90 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 168–170 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3445 ш (OH), 2925–2864 (CH₃, CH₂), 1670 (C=C), 1027 (C—O—C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 0.77 с, 0.83 с, 1.02 с, 1.08 с, 1.15 с (21H, 7CH₃), 2.39 с (3H, 4'-CH₃), 3.09 д (1H, H^{1e}, J 12.8 Гц), 3.67 с (1H, H¹⁹), 3.88 с (1H, H³), 5.22 с (1H, H²⁸), 6.55 с (1H, H_{винил}), 7.15–7.80 м (14H,

$C_6H_4+2C_6H_5$), 7.87 с (1H, $H_{\text{піраз.}}$). Знайдено, %: С 83.56; Н 8.87; N 3.72. $C_{53}H_{66}N_2O_2$. Розраховано, %: С 83.42; Н 8.72; N 3.67.

(E)-2-((3-(4-метоксифеніл)-1-феніл-1H-піразол-4-іл)метиліден)-28-фенілалобетулін (37h). Вихід 0.18 г (90 %). Білий аморфний порошок, т. пл. 166-168 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3480 ш (ОН), 2943–2864 (CH_3 , CH_2), 1247 (O– CH_3), 1027 (C–O–C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 0.76 с, 0.82 с, 0.83 с, 1.01 с, 1.08 с, 1.14 с (21H, 7 CH_3), 3.08 д (1H, H^{1e} , J 12.8 Гц), 3.67 с (1H, H^{1g}), 3.85 с (3H, 4'-O CH_3), 3.88 с (1H, H^3), 5.22 с (1H, H^{2g}), 6.54 с (1H, $H_{\text{вініл}}$), 6.96 д (2H, 2 $H^{3',5'}$, J 8.2 Гц), 7.19–7.80 м (12H, 2 $H^{2',6'}$ +2 C_6H_5), 7.86 с (1H, $H_{\text{піраз.}}$). Знайдено, %: С 81.63; Н 8.47; N 3.49. $C_{53}H_{66}N_2O_3$. Розраховано, %: С 81.71; Н 8.54; N 3.60.

(1S,2S)-4'-[(3'-(4''-метилфеніл)-1'-феніл-1'H-піразол]-2,2'-спіроциклопропіл-28-фенілалобетулон; (1R,2R)-4'-[(3'-(4''-метилфеніл)-1'-феніл-1'H-піразол]-2,2'-спіроциклопропіл-28-фенілалобетулон. (38g, 39g). Сполуки **38g, 39g** синтезували за методикою **29g, 30g**. Вихід 0.09 г (93%). Білий аморфний порошок, т. пл. 173-175 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2925–2863 (CH_3 , CH_2), 1674 (C=O), 1027(C–O–C). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 0.43 с, 0.76 д, 0.88 с, 0.92 д, 1.00 с, 1.02 с, 1.09 с, 1.13 с, 1.23 д (14 CH_3), 2.37 д (4.42 H, 1.5 4'- CH_3), 2.77–2.88 т (1.23H, $H^{2'}$), 3.04–3.14 т (1.26H, $H^{2'}$), 3.59 д (1.58 H, H^{1g}), 5.16 д (1.59 H, H^{2g}), 7.09–7.86 м (~22H, $C_6H_4+2C_6H_5+H_{\text{піраз.}}$).

Рентгеноструктурне дослідження сполук 32, 33, 34n, 35g. Рентгеноструктурне дослідження проводили на дифрактометрі «Xcalibur-3» (Mo K_{α} випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування). Структури розшифровані прямим методом за комплексом програм SHELXTL [130]. Кристали усіх речовин відносяться до нецентросиметричної просторової групи, що вказує на існування в них тільки одного енантіомеру. У досліджуваних сполуках відсутні важкі атоми (за виключенням сполуки **17c**), що не дозволяє встановити конфігурацію хіральних центрів за параметром Флека, тому для структур **15, 16** і **18a** встановлено відносну конфігурацію. Для сполуки **17c** конфігурація хіральних центрів встановлена за параметром Флека (0.0(2)). Положення атомів гідрогену виявлені з різницевого синтезу

електронної густини і уточнені за моделлю “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = nU_{\text{екв}}$ негідрогенового атома, пов’язаного з даним гідрогеновим ($n=1.5$ для метильних і гідроксильних груп и $n=1.2$ для інших атомів гідрогену). Кристалографічні дані і параметри експерименту наведені у (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Кристалографічні дані і параметри експерименту для сполук 32-35.

| Параметр | 32 | 33 | 34n | 35g |
|--------------------------------------|---|---|-----------|---|
| Елементарна комірка a, Å | 12.0066(4) | 11.4738(4) | 11.020(1) | 6.9308(4) |
| b, Å | 15.4935(5) | 15.7914(7) | 13.395(1) | 12.6941(9) |
| c, Å | 16.2139(6) | 16.9884(8) | 15.912(1) | 49.230(3) |
| α , deg | 90.0 | 90.0 | 69.971(8) | 90.0 |
| β , deg | 90.0 | 90.0 | 89.860(7) | 90.0 |
| γ , deg | 90.0 | 90.0 | 83.946(8) | 90.0 |
| V, Å ³ | 3016.2(2) | 3078.1(2) | 2193.1(3) | 4331.3(5) |
| F(000) | 1136 | 1136 | 692 | 1648 |
| Сингонія | Ромбічна | Ромбічна | Триклінна | Ромбічна |
| Просторова група | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P1 | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ |
| Z | 4 | 4 | 2 | 4 |
| T, K | 293 | 293 | 293 | 293 |
| μ , мм ⁻¹ | 0.068 | 0.066 | 0.116 | 0.070 |
| D _{ввч} , г/см ³ | 1.138 | 1.115 | 0.968 | 1.167 |
| 2 Θ_{max} , град | 60 | 60 | 50 | 60 |
| Виміряно відбитків | 30371 | 18728 | 15140 | 48388 |
| Незалежних відбитків | 8753 | 8921 | 10260 | 12583 |
| R _{int} | 0.060 | 0.031 | 0.055 | 0.156 |
| Відбитків з F>4 σ (F) | 4588 | 5253 | 5312 | 4272 |
| Параметри | 356 | 350 | 840 | 522 |

Продовження таблиці 3.3

| | | | | |
|-----------------|---------|---------|---------|---------|
| R ₁ | 0.070 | 0.062 | 0.107 | 0.073 |
| wR ₂ | 0.177 | 0.145 | 0.296 | 0.129 |
| S | 0.932 | 0.975 | 0.955 | 0.847 |
| CCDC номер | 1432950 | 1432951 | 1432952 | 1432953 |

Координати атомів, а також повні таблиці длин зв'язків і валентних кутів депоновані у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk) відповідні номери CCDC наведені у табл. 3.3.

Рентгеноструктурне дослідження сполук (271), (281). Рентгеноструктурне дослідження проводили на дифрактометрі Xcalibur-3 (MoK_α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω-сканування, 2θ_{макс} = 60°). Структури розшифровані прямим методом за комплексом програм SHELXTL [129]. Положення атомів гідрогену виявлені з різницевого синтезу електронної густини і уточнені за моделлю “наїзника” с $U_{iso} = nU_{екв}$ негідрогенового атома, пов'язаного з даним гідрогеновим ($n = 1.5$ для метильних груп и $n = 1.2$ для інших атомів гідрогену). Поглинання для молекул (XIIIa) і (XVIa) враховано полумпіричним методом за результатами мультисканувань. Кристалографічні дані і параметри експерименту наведені у табл. 3.4 Координати атомів, а також повні таблиці довжини зв'язків і валентних кутів депоновані у Кембриджському банку структурних даних (e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk), відповідні номери CCDC наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Кристалографічні дані і параметри експерименту для сполук (271), (281)

| Параметр | 271 | 281 | Параметр | 271 | 281 |
|--------------------------------|------------|------------|--------------------------------|-------|-------|
| Елементарна комірка a , Å | 7.7634(3) | 11.0944(5) | μ , мм ⁻¹ | 1.087 | 0.985 |
| b , Å | 22.4137(9) | 12.2101(5) | $D_{роз.}$, г/см ³ | 1.266 | 1.183 |
| c , Å | 22.550(1) | 16.0364(6) | $2\theta_{max}$, град | 60 | 60 |
| α , deg | 90.0 | 90.0 | Виміряно відбитків | 22267 | 22745 |

| | | | | | |
|----------------------|---|-----------------|------------------------------|---------|---------|
| β , deg | 90.0 | 91.00(3) | Незалежних відбитків | 11144 | 11940 |
| γ , deg | 90.0 | 90.0 | R_{int} | 0.047 | 0.044 |
| V , Å ³ | 3923.8(3) | 2171.9(1) | Відбитків з $F > 4\sigma(F)$ | 5556 | 6764 |
| $F(000)$ | 1584 | 824 | Параметри | 470 | 499 |
| Сингонія | Ромбічна | Моноклинна | R_1 | 0.080 | 0.066 |
| Просторова група | P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ | P2 ₁ | wR_2 | 0.111 | 0.145 |
| Z | 4 | 2 | S | 1.005 | 0.938 |
| T , К | 293 | 293 | CCDC номер | 1044962 | 1044964 |

Висновки до розділу 3

1. Вперше за участю ароматичних амінів проведено відновлювальне амінування бетулонового альдегіду у різних умовах і встановлено, що під дією H₂–Pd/C відновлюється зв'язок C=N та ізопропенільний фрагмент, але карбонільна група у кільці **A** зберігається. І навпаки, у середовищі NaBH₄-MeOH відбувається перетворення азометинів на аміноспирти із збереженням ізопропенільної групи.
2. Вперше з бетулонового альдегіду за реакцією Віттіга синтезовано новий ряд α,β -ненасичених кетонів.
3. 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-фенілалобетулон.
4. 2-Іліденові похідні бетулонового альдегіду та (S)-28-феніл-28-гідроксилуп-20(29)-ен-3-ону за здатністю до індукції гелікоїдальної надмолекулярної структури у нематичному розчиннику 5CB суттєво поступаються α,β -ненасиченим кетонам на основі алобетулону з такими самими замісниками у складі молекул. А 2-іліденові похідні 28-фенілалобетулону демонструють зрівняні значення здатності до закручування $|\beta|$. Натомість 2-іліденові похідні бетуліну демонструють значно вищі значення $|\beta|$ ніж алілові спирти – похідні алобетуліну.

Отже, для ефективної індукції холестеричної мезофази у нематичному розчиннику суттєве значення має не тільки тип замісника у C^2 положенні, а й будова хіральної молекулярної платформи.

Основні положення цього розділу висвітлено у наступних публікаціях:
[104, 133-137].

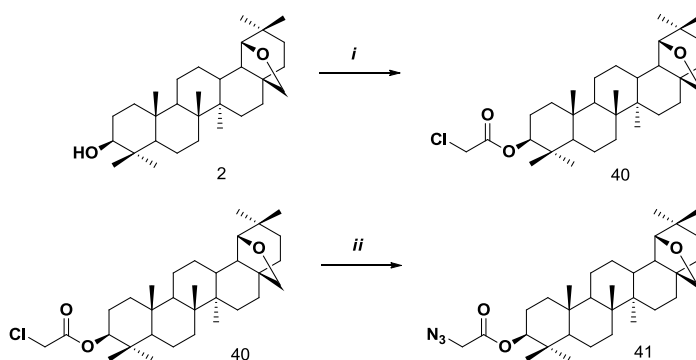
РОЗДІЛ 4

ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ АЛОБЕТУЛІНУ ТА БЕТУЛОНОВОЇ
КИСЛОТИ

4.1 Синтез 1,2,3-триазолів на основі алобетуліну

Вище були розглянуті похідні лупаноїдів, модифіковані за C^2 положенням тритерпеноїдного остова, які становлять інтерес як хіральні компоненти рідкокристалічних композицій. Втім наявність у кільці **A** алобетуліну гідроксильної групи дозволяє одержувати нові сполуки з не менш важливими практично значущими властивостями. Прототипи таких речовин – кон'югати холестеролу з 1,2,3-триазолом та двохатомними фенолами – у суміші $CHCl_3$ -MeOH (2:1) утворюють гелі. Останні здатні перетворюватися на золі у присутності певних катіонів важких металів, що можна використовувати в аналітичних цілях [139-141]. Асоціацію таких молекул у спиртах забезпечує 1,2,3-триазольний цикл – аналог амідної групи, а тритерпеноїдний фрагмент є носієм ліпофільних властивостей. З метою одержання компонентів таких смарт гелів на основі лупанової молекулярної платформи ми синтезували триазольні похідні алобетуліну, здійснивши наступний ланцюг перетворень (схеми 4.1-4.3). Ацетилювання алобетуліну **2** проведено хлороацетилхлоридом у інертній атмосфері у присутності піридину (схема 4.1). Перетворення хлороацетату алобетуліну **40** на азидацетаталобетулін **41** здійснено за допомогою азиду натрію.

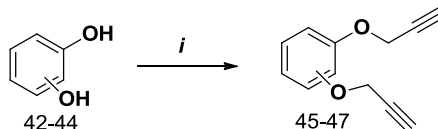
Схема 4.1



(i) CH_2Cl_2 , хлороацетилхлорид, Py, Ar, 15-20 °C, 8 год.; (ii) CH_3CN , DXN, NaN_3 , Δ , 4 год.

Виходячи з двохатомних фенолів (пірокатехіну **42**, резорцину **43**, гідрохінону **44**) та пропаргілброміду у присутності поташу як основи (схема 4.2), сформовано спейсери **45-47**.

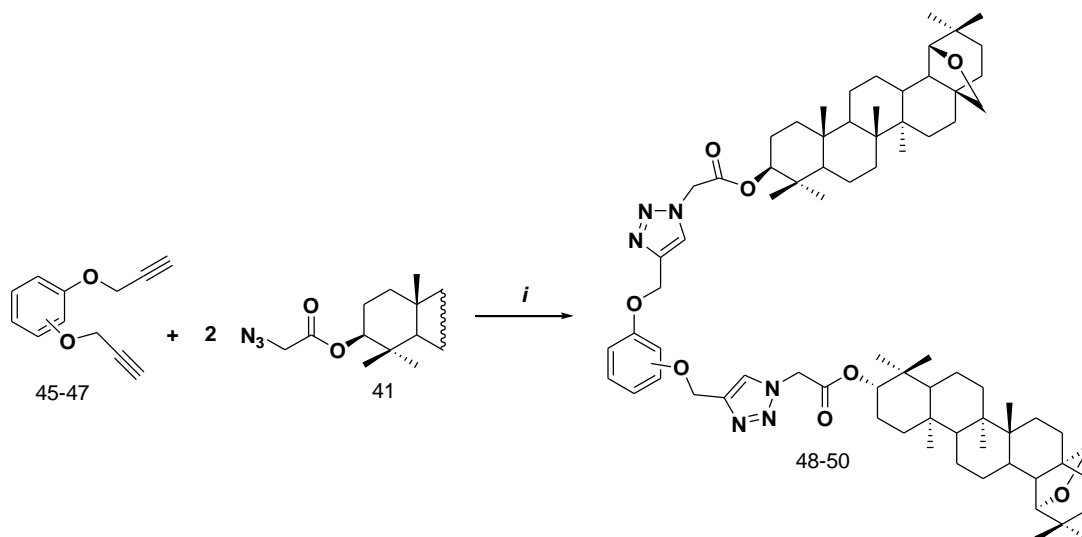
Схема 4.2



(i) CH_3CN , K_2CO_3 , пропаргілбромід, Δ , 4 год.

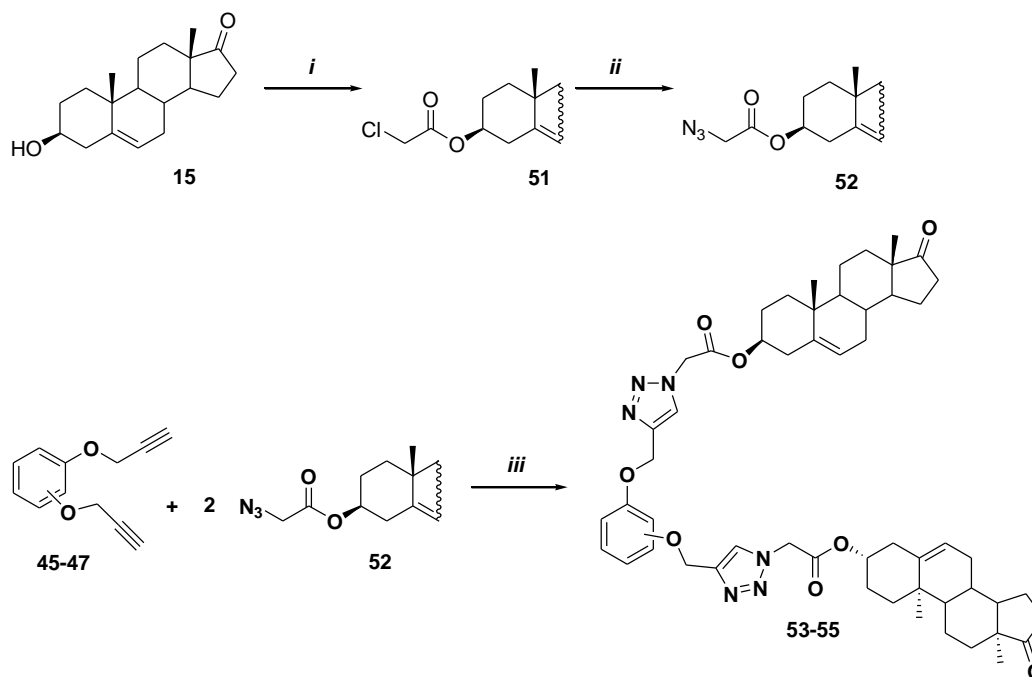
Кон'югати **48-50** синтезовано з азиду **41** та пропаргілових етерів **45-47** методом *click*-реакцій (схема 4.3).

Схема 4.3



(i) $CHCl_3$, H_2O , $CuSO_4 \cdot 5H_2O$, $NaAsK$, RT, 6 год.

Аналогічний ланцюг перетворень здійснено і для одержання 1,2,3-триазольних похідних на основі дегідроепіандростерону (схема 4.4). Будову та склад сполук **40**, **41**, **48-55** доведено даними ЯМР 1H , мас-спектрів та елементним аналізом. Про утворення кон'югатів **48-50** та **53-55**, окрім наявності відповідних піків молекулярних іонів у мас-спектрах (FAB), свідчить присутність у спектрах ЯМР 1H сигналів усіх протонівмісних фрагментів: лупанових остовів, арильного кільця з δ 6.91-7.02, лінкерних груп $2OCH_2$ та $2COCH_2$ при 5.17 і метинових протонів триазольних циклів з δ 7.75 м.ч.[142].



(i) CH_2Cl_2 , хлороацетилхлорид, Py, Ar, 15-20 °C, 8 год.; (ii) CH_3CN , NaN_3 , Δ , 4 год. (iii) $t\text{-BuOH}$, H_2O , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsk , RT, 6 год.

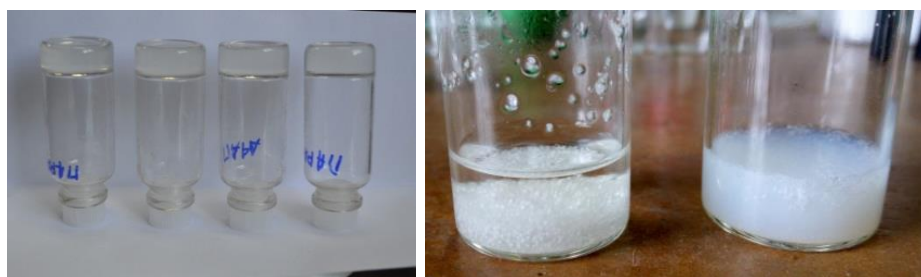
Дослідження здатності речовин **48-50** та **53-55** до утворення гелів проведено у протонних та апротонних розчинниках (табл. 4.1)

За результатами досліджень 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 метанолі, етанолі, а також у суміші дихлорометан-метанол ці кон'югати дають нестабільні гелі, які з часом зазнають розшарування з поступовим формуванням осаду відповідної сполуки. У ксилені та толуені відбувається набухання сполук **53-55**, але гель не займає весь об'єм розчинника. Серед похідних алобетулону утворення гелю встановлено лише у толуені для сполуки **48**, яка містить залишок пірокатехіну у якості спейсера.

Результати вивчення здатності сполук 48-50 та 53-55 до утворення гелів у різних розчинниках

| | 48 | 49 | 50 | 53 | 54 | 55 |
|--|----------|----------|----------|-------------|----------|-------------|
| <i>MeOH</i> | <i>I</i> | <i>I</i> | <i>I</i> | <i>G</i> | <i>I</i> | <i>I</i> |
| <i>MeOH/CH₂Cl₂</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>G</i> | <i>C</i> | <i>C</i> |
| <i>Toluene</i> | <i>G</i> | <i>I</i> | <i>P</i> | <i>1/2G</i> | <i>I</i> | <i>I</i> |
| <i>CH₃CN</i> | <i>I</i> | <i>I</i> | <i>I</i> | <i>C</i> | <i>I</i> | <i>I</i> |
| <i>EtOAc</i> | <i>S</i> | <i>I</i> | <i>P</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>I</i> |
| <i>Xylene</i> | <i>P</i> | <i>I</i> | <i>P</i> | <i>C</i> | <i>P</i> | <i>1/2G</i> |
| <i>DXN</i> | <i>P</i> | <i>I</i> | <i>P</i> | <i>S</i> | <i>P</i> | <i>C</i> |
| <i>Cyclohexanol</i> | <i>P</i> | <i>P</i> | <i>P</i> | <i>P</i> | <i>G</i> | <i>G</i> |
| <i>EtOH</i> | <i>I</i> | <i>I</i> | <i>I</i> | <i>G</i> | <i>I</i> | <i>I</i> |
| <i>CH₂Cl₂</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> |
| <i>CHCl₃</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> | <i>S</i> |
| <i>DMSO</i> | <i>P</i> | <i>P</i> | <i>P</i> | <i>S</i> | <i>P</i> | <i>I</i> |

Примітка. *C* – кристалізація; *G* – гель; *1/2 G* – набування; *I* – нерозчинний; *P* – осадження; *S* – розчин.



а)

б)

Рисунок 4.1. а) Сполука **55** у циклогексанолі;

б) розшарування сполуки **53** у суміші дихлорметан-метанол.

Дослідження здатності гелів на основі синтезованих сполук до сорбції барвників з водних розчинів проведено на прикладі фотолюмінесцентного барвника родаміну С (рис. 4.2). Встановлено, що через 1 год витримання 0,6 г гелю сполуки **55** у циклогексанолі люмінесценція водного розчину барвника значно зменшується у порівнянні з вихідним розчином та є зіставною з люмінесценцією водного розчину після екстракції циклогексанолом (рис. 4.3). Втім вилучення гелю з досліджуваного розчину, на відміну від відокремлення органічного розчинника, має певні технологічні переваги.

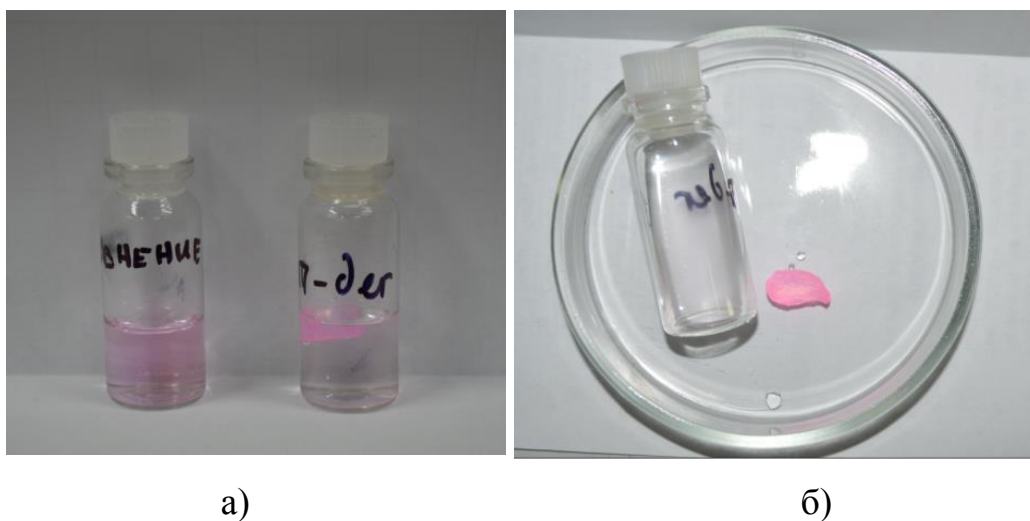


Рисунок 4.2. Вилучення родаміну С з водного розчину:

а) екстракцією циклогексанолом; б) за допомогою гелю сполуки **55** у циклогексанолі.

У літературі описано про зміну стану гель-золь аналогічних матеріалів у присутності спиртових розчинів солей Меркурію, Купруму, Аргентуму [139]. Одержані нами матеріали були також перевірені на здатність зміни стану гель-золь, але у водних розчинах. В результаті есперименту було показано, що отримані гелі не сорбують йони Купруму з водного розчину та не переходять у золь.

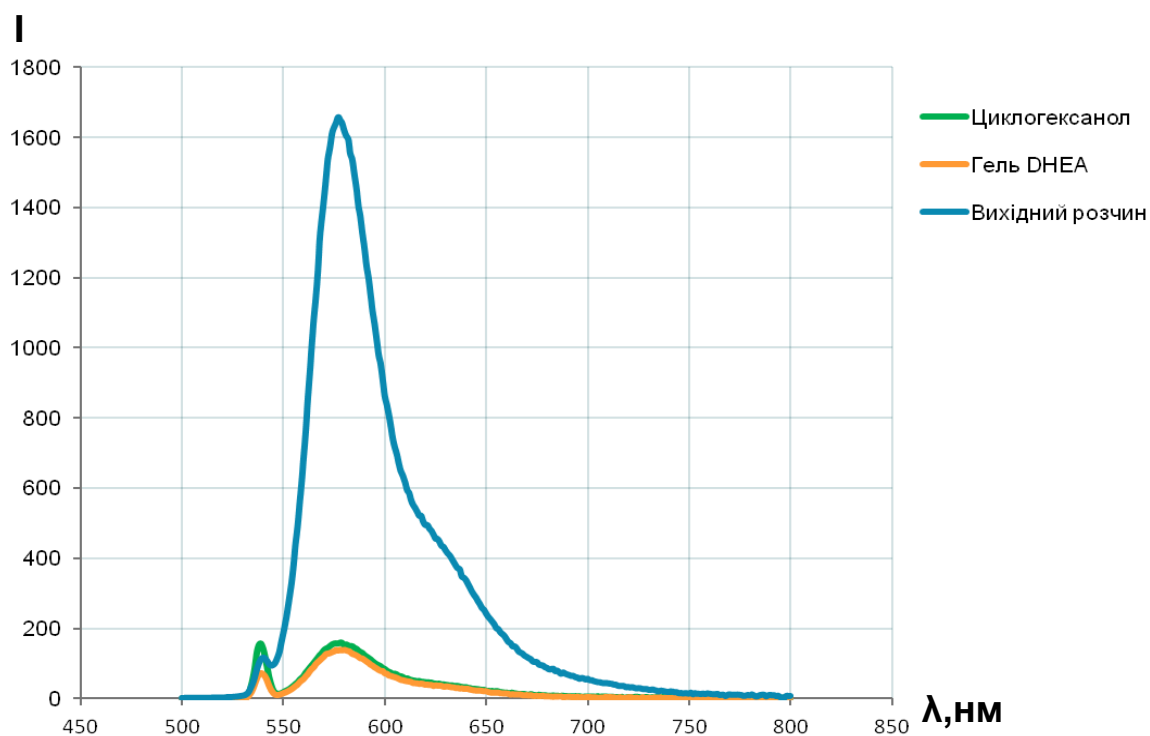


Рисунок 4.3. Спектри люмінесценції водного розчину родаміну С:
 а) на початку експерименту; б) через 1 год у присутності гелю сполуки **55**;
 в) після екстракції циклогексанолом.

4.2 Синтез бетулонової кислоти та її похідних з потенційною протипухлинною активністю

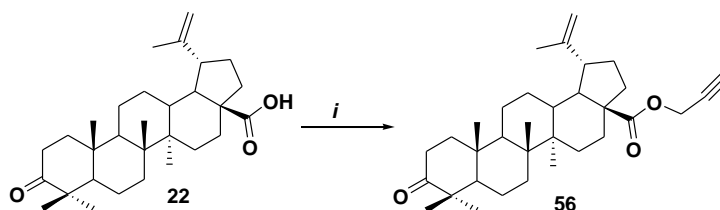
Одними з найбільш вивчених тритерпеноїдів лупанового ряду, які містяться у природних джерелах, є бетулінова **21** і бетулонова **22** кислоти. Більшість їх похідних привертають увагу широким спектром біологічної активності. У літературі існують відомості щодо антинеопластичних, протівірусних, протизапальних, антипаразитарних властивостей гетероциклічних кон'югатів бетулонової кислоти [14,71,81,87-89,91-93]. Втім цим не вичерпується її синтетичний потенціал і практичне значення. Наявність у складі зазначеної кислоти карбоксильної і кетогрупи, СН-кислотного та ізопропенільного фрагментів відкриває широкі можливості для хімічної модифікації. У даному розділі наведено результати перетворень цієї кислоти з метою

одержання сполук з потенційною протипухлинною активністю, та синтез молекул-гібридів з відомим препаратом метотрексатом для ймовірного подолання множинної резистентності до хіміотерапії.

На сьогодні відомо багато методів одержання бетулонової кислоти з досить високим виходом [50,52]. Нами синтезована кислота шляхом окиснення бетуліну хромовим ангідридом у середовищі ацетатної кислоти за методикою наведеною у роботі Ле Банг Шона, фізико-хімічні характеристики одержаної речовини співпадають з раніше описаними [52].

Для формування кон'югатів бетулонової кислоти з похідними 1,2,3-триазолу застосовано метод *click-chemistry*. Вихідний пропаргіловий естер **56** (схема 4.5) одержано взаємодією пропаргілброміду з калієвою сіллю бетулонової кислоти у середовищі $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ у співвідношенні (1:1) з використанням міжфазного каталізатору ТЕБАХ [143], фізико-хімічні характеристики синтезованої сполуки співпадають з описаними у роботі [92].

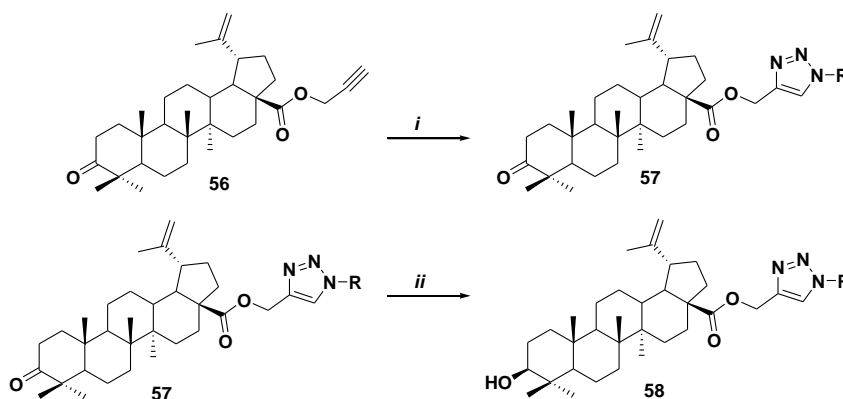
Схема 4.5



(i) пропаргілбромід, K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , H_2O , ТЕБАХ, RT , 12 год.

Наступна взаємодія естеру **56** з ароматичними та аліфатичними азидами привела до сполук **57a-d** (схема 4.6).

Схема 4.6



R: **a** метилацетат; **b** $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$; **c** $4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$; **d** $\text{C}_6\text{H}_5\text{-4-NO}_2$

(i) RN_3 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsk , $t\text{-BuOH}$, RT , 12 год. (ii) NaBH_4 , CH_2Cl_2 , MeOH , RT , 4 год.

Відновлення борогідридом натрію карбонільної групи у циклі **A** дозволяє одержати похідні бетулінової кислоти **58**, описані у роботі [144] як сполуки з антинеопластичною активністю, втім синтезовані в інший спосіб.

Будову вперше синтезованих триазолів **57a-d**, **58a,b** підтверджено даними ЯМР ^1H спектрів. У них присутні: мультиплет протонів ароматичних кілець 7.15-8.43 м.ч. і сигнал, який відповідає резонансу триазольного протона з хімічним зсувом 7.73-8.20 м.ч. Мультиплети, притаманні резонансу метинових і метиленових протонів лупанового остова, розташовані в інтервалі 1.01-1.92 м.ч., а синглети п'яти метильних груп – при 0.68-1.05 м.ч. Ізопропіліденовий фрагмент представлений синглетом групи CH_3 1.64-1.67 м.ч. і дублетом вінільних протонів групи CH_2 4.62-4.67 м.ч. Спектр ЯМР ^1H спиртів **58a,b** відрізняється від спектрів описаних вище триазолів **57a,b** лише наявністю сигналу протона, розташованого у положенні C^3 лупанового остова у вигляді мультиплета δ 3.15-3.16 м.ч.

4.3 Синтез сполук-гібридів бетулонової кислоти з метотрексатом

Кон'югати або гібридні системи є ковалентним поєднанням в одній структурі молекул природного і синтетичного походження, які модулюють або доповнюють фармакологічні властивості один одного внаслідок чого виявляють нові якості. При цьому вихідні сполуки повинні впливати, що найменше на дві різні, але патогенетично зв'язані між собою ланки захворювання, а кон'югат має бути сконструйованим таким чином, щоб реалізувати в організмі свої специфічні ефекти за обома напрямками. Цей підхід набув особливої актуальності в останнє десятиріччя у раціональному дизайні ліків, спрямованих на подолання онкологічних, нейродегенеративних захворювань, у створенні антибактеріальних і антималярійних засобів [145,146]. Найбільш поширеними на сьогодні є гібриди на основі тритерпеноїдів лупанової, олеонанової, урсанової молекулярних платформ і стероїдів, що зумовлено їх доступністю, наявністю в структурі фрагментів, придатних для

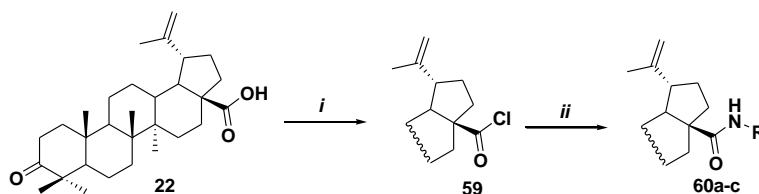
модифікації, та певними фармакологічними властивостями. Зокрема, стосовно кислот лупанової серії відомо, що їм притаманна анти-VІІ-1 та антинеопластична активність відносно різних видів пухлин (нейробластоми, гліом, лейкемії, пухлин легень, кішківника та ін.) [75,147-149]. До того ж ці сполуки є нейтральними щодо впливу на АТФ-залежні транспортні системи - білки Р-gp/MRP1, MRP2, BCRP, які працюють як «зворотні насоси» і сприяють зменшенню концентрації лікарських речовин у ракових клітинах нижче цитотоксичного рівня [150]. Тому кон'югати цих кислот із сполуками з антинеопластичною активністю матимуть шанс завчасно не виводитися з клітин-мішеней і в той же час не впливати на транспортні системи у не охоплених пухлинним процесом тканинах [151,152]. Такий шлях у конструюванні антибластомних засобів може виявитися ефективним у вирішенні проблеми множинної лікарської резистентності до хіміотерапії.

Переважає більшість описаних в літературі кон'югатів лупаноїдів з гетероциклічними сполуками є естерами або амідами, в яких тритерпеноїд і гетероцикл сполучені між собою за допомогою лінкера для більшої конформаційної гнучкості. Для створення гібриду бетулонової кислоти з відомим протипухлинним засобом метотрексатом ми обрали 1-(*трет*-бутоксикарбоніл-аміно)-3,6-діокса-8-октанаміновий лінкер (Woc-DOOA), але перед тим, як використовувати його у якості амінного компонента, умови проведення реакції відпрацьовано із застосуванням β -фенілетиламіну.

Відомі приклади одержання амідів бетулонової кислоти з використанням DCC чи CDI, проте найчастіше синтез проводять, виходячи з хлорангідриду цієї кислоти у середовищі дихлорометану, толуену або бензену з використанням триетиламіну чи поташу у якості основи [7,16,68-70]. Нами апробовано декілька способів синтезу амідів. При взаємодії бетулонової кислоти з CDI з наступною обробкою первинним аміном в усіх випадках з невеликим виходом вдалося виділити лише імідазолід бетулонової кислоти, описаний в літературі, та вихідну кислоту. У випадку застосування DCC реакція не проходила, верталися вихідні речовини. Для одержання цільових

сполук обрано методику синтезу амідів з використанням хлорангідриду [7]. Варто зазначити, що хлорангідрид бетулонової кислоти утворюється лише під дією оксалілхлориду у інертній атмосфері (схема 4.7), обробка хлористим тіонілом чи хлорокислом фосфору не ефективна.

Схема 4.7



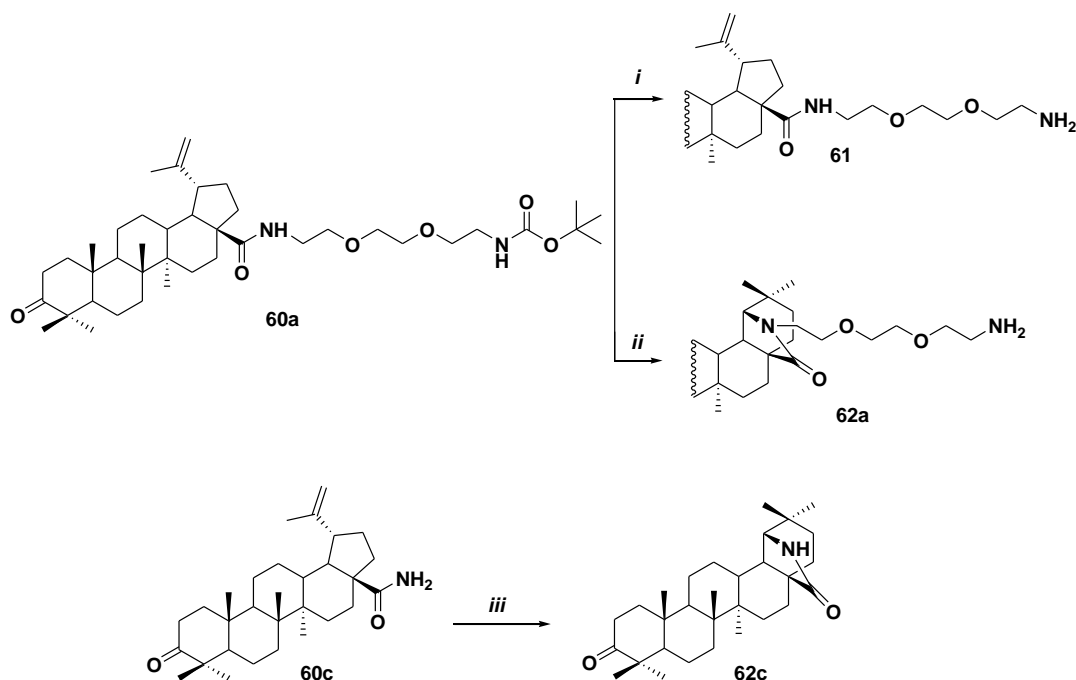
R= **a** Boc-DOOA, **b** C₆H₅(CH₂)₂, **c** H₂

(i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, RT, 2 год. (ii) RNH₂, Tol, K₂CO₃, Δ, 4 год.

Спектр ЯМР ¹H амідів **60a-c** відрізняється від спектру бетулонової кислоти наявністю сигналу амідних протонів δ 4.95–6.03 м.ч., мультиплету метиленових протонів лінкеру δ 3.17–3.73 м.ч., у випадку сполуки **60a**, та сигналами ароматичних протонів (δ 7.09–7.39 м.ч.), у випадку сполуки **60b**. Трет-бутоксигрупа у сполуці **60a** представлена синглетом з хімічним зсувом 1.40 м.ч.

Зняття захисної групи проведено обробкою хлоридною кислотою у спиртовому середовищі протягом 30 хв (схема 4.8). При довготривалому перебуванні амідів **60a** у кислотному середовищі відбувається його перегрупування у лактам **62a**, аналогічно тому, як за таких же самих умов, але за наявності ОН групи замість вторинної аміногрупи, бетулін **1** перетворюється на алобетулін **2**. Подібну трансформацію спостережено і при обробці сполуки **60c** трифлуороацетатною кислотою у CH₂Cl₂.

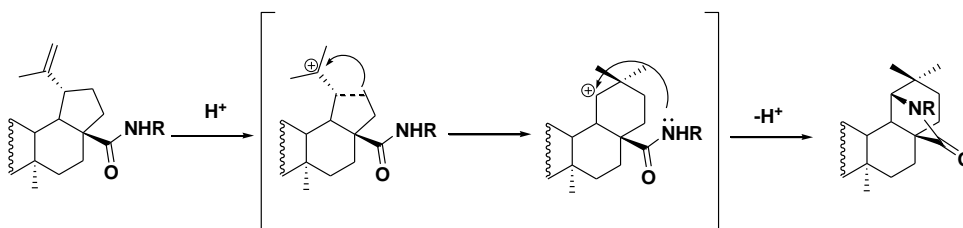
Про утворення лактаму **62a** свідчить відсутність у спектрі ЯМР ¹H сигналу амідного протона, зсув синглета метильної групи ізопропенільного фрагмента у більш сильне поле, та наявність характерного сигналу протону при C¹⁹ що представлений синглетом (δ 3.77 м.ч). У спектрі ЯМР ¹H лактаму **62c** так само спостерігається сигнал протону при C¹⁹ δ 3.77 м.ч та сигнал амідного протону δ 5.61 м.ч.



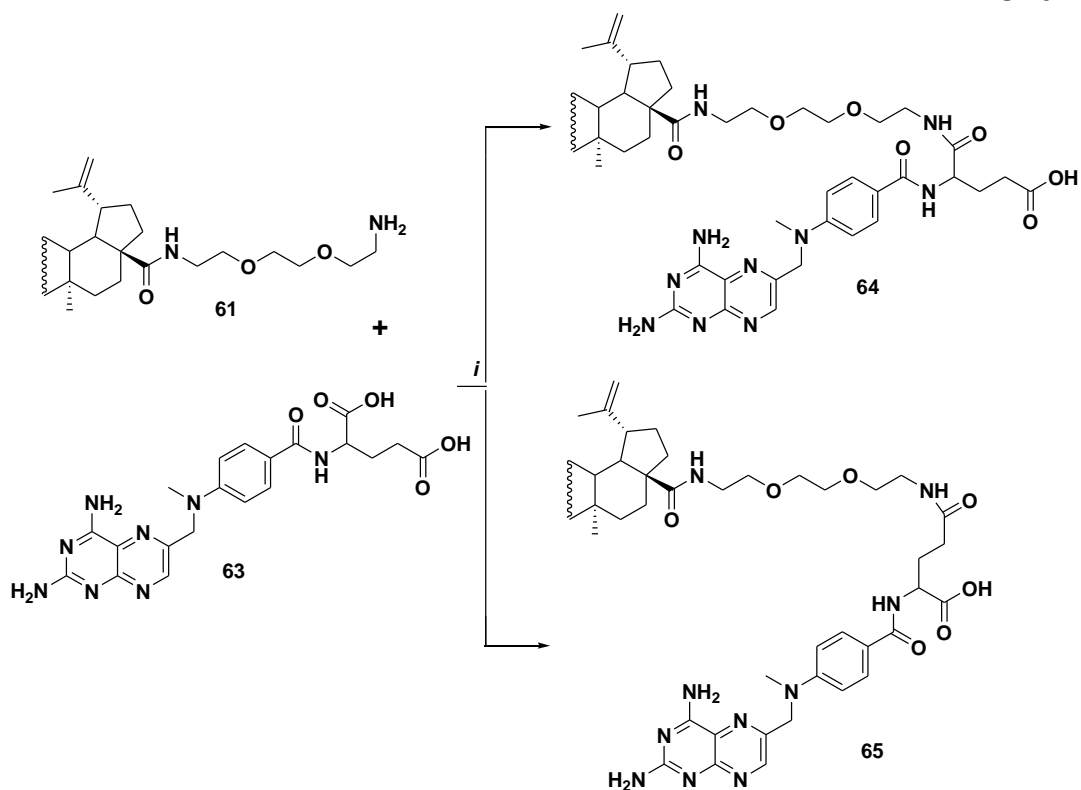
(i) *MeOH, HCl, 50°C, 0.5 год.*; (ii) *HCl, RT, 72 год.*; (iii) *CH₂Cl₂, TFA, 0°C, 5 год.*

Механізм перетворення амідів бетулонової кислоти **60a,c** на лактами **62a,c** (схема 4.9) подібний до реакції Вагнера-Мейервейна і полягає у формуванні карбокатиону в ізопропенільному фрагменті у кислотному середовищі, розкритті циклопентанового кільця з подальшим замиканням циклогексанового та нуклеофільній атаці атомом нітрогену аміногрупи карбокатионного центра у цьому кільці.

Схема 4.9



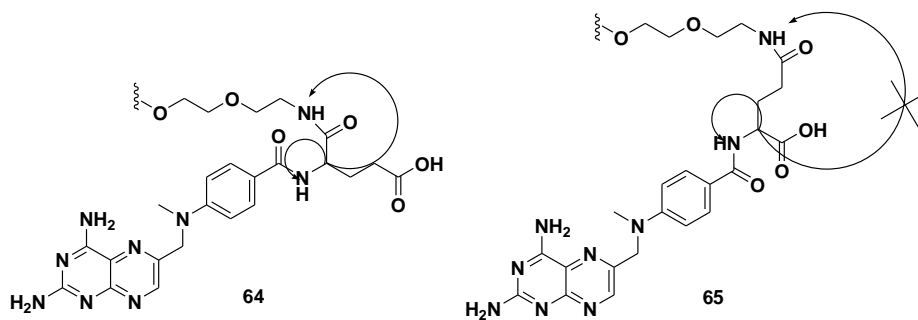
Взаємодія сполуки **61** з метотрексатом **63** за участі DCC та DMAP у середовищі ДМФА приводить до суміші ізомерних кон'югатів **64** і **65**, які розділені колонковою хроматографією. Синтез та хроматографування проведено із запобіганням руйнування гетероциклічної частини молекули, чутливої до опромінення світлом у розчинах.



(i) DCC, DMAP, DMFA, 70°C, 8 год.

Будову та склад амідів **64**, **65** доведено за допомогою ЯМР ^1H (з використанням NOE), ^{13}C спектрів, мас-спектрометрії FAB, LC-MS та елементного аналізу. У мас-спектрах амідів **64**, **65** присутній пік молекулярного іону з масою 1021.

В спектрі ЯМР ^1H характерними сигналами, окрім сигналів протонів остову лупанової платформи, є сигнал птеридинового протона δ 8.52-8.54 м.ч., наявність сигналів амідних протонів δ 7.43–7.86 м.ч, сигналів аміногруп 6.67-7.40 м.ч., сигналів протонів *para*-заміщеного ароматичного кільця δ 6.80-7.20 м.ч. та сигнал N-метильної групи δ 3.17 м.ч. За допомогою NOE експерименту (схема 4.11) встановлено структури обох ізомерів. У випадку сполуки **64** у спектрі NOE спостерігається відгук двох амідних протонів, а у разі сполуки **65** – лише одного.



Індивідуальність кон'югатів **64**, **65** (99.3 %, 97.5 % основної речовини відповідно) встановлена методом LC-MS.

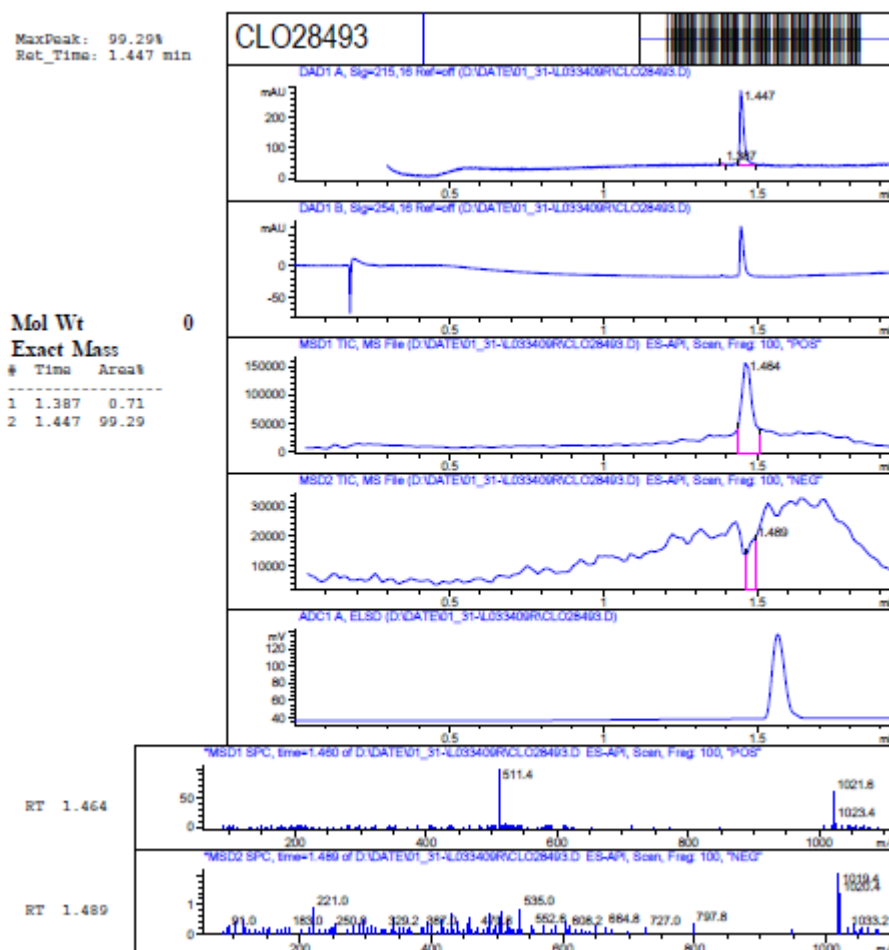


Рисунок 4.4. Результати LC-MS сполуки **64**.

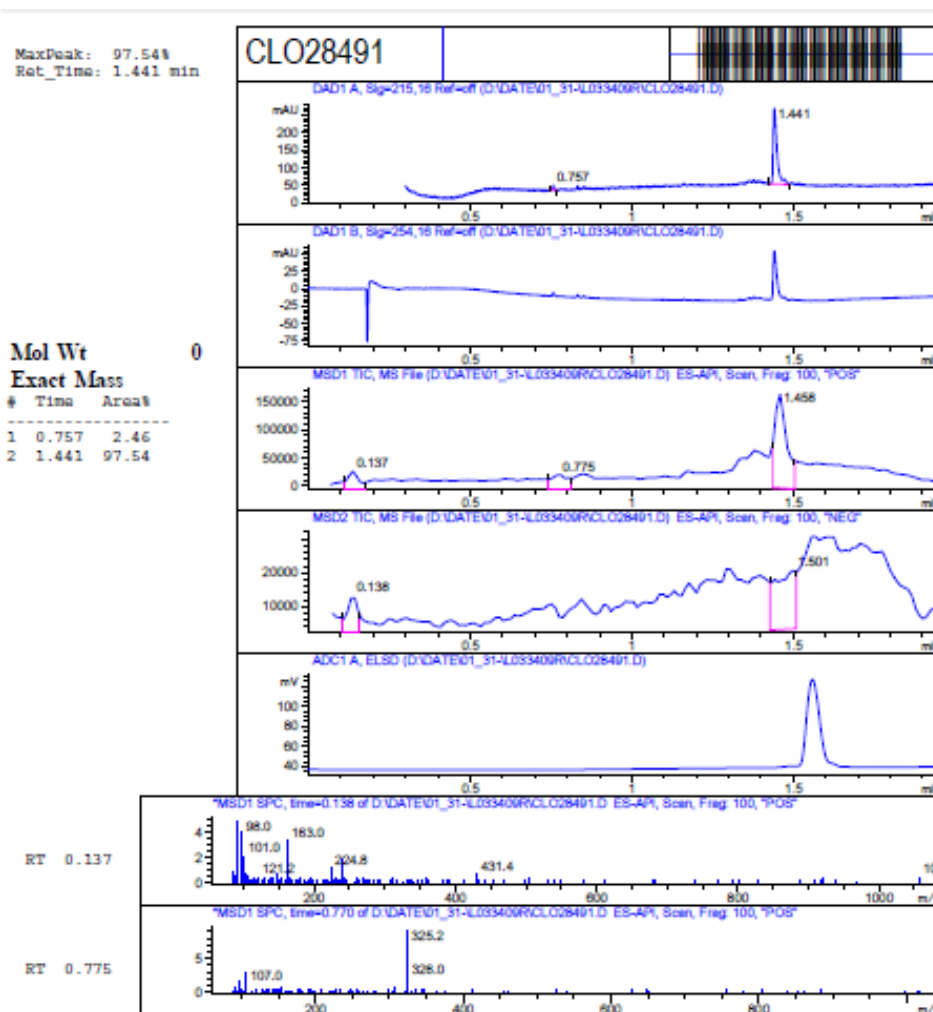


Рисунок 4.5. Результати LC-MS сполуки **65**.

Здатність сполук **64**, **65** до проникнення крізь подвійний ліпідний шар була оцінена на культурі колоректальної аденокарциноми людини (Caco-2 клітини) у біоаналітичній лабораторії «ENAMINE Ltd», м. Київ. Результати експерименту з визначення здатності сполук-гібридів **64**, **65** та референтних препаратів до проникнення крізь мембрану Caco-2 клітин подано у табл. 4.2.

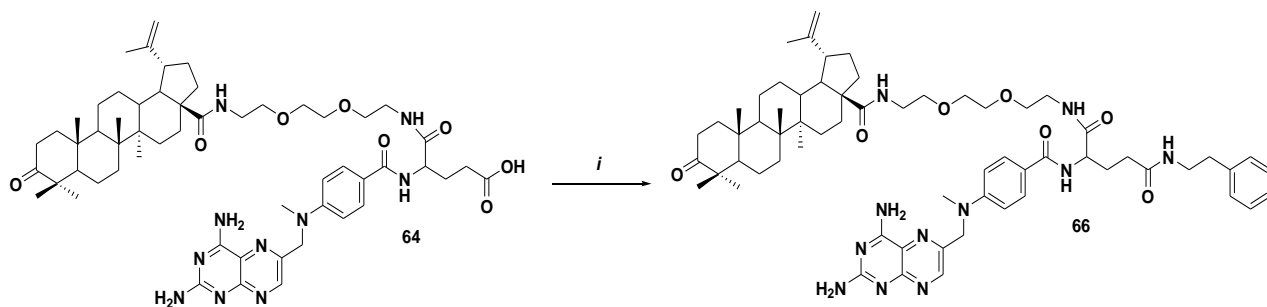
З даних табл. 4.2 витікає, що проникаюча здатність зазначених кон'югатів в порівнянні з метотрексатом **63** знижується і знаходиться в межах величини цього показника відомого препарату – атенолол.

Здатність кон'югатів метотрексату **64, **65** та референтних сполук до проникнення крізь мембрани Сасо-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 |
| 64 | 10 | 0.21 | 0.32 | 0.38 | 0.30 | 0.08 |
| 65 | 10 | 0.05 | 0.25 | 0.18 | 0.16 | 0.1 |

З метою підвищення здатності до абсорбції Сасо-2 клітинами було вирішено продовжити модифікацію найбільш перспективного кон'югата **64** у напрямку збільшення його ліпофільності. У зв'язку з цим синтезовано нову похідну **66** з використанням β-фенілетиламіну (схема 4.12). Одержану сполуку було очищено колонковою хроматографією, будову, склад та індивідуальність (95.3 %) доведено методом ЯМР ^1H спектроскопії, FAB та LC-MS [153,154].

Схема 4.12



(i) NH_2EtPh , DCC, DMAP, DMF, 70 °C, 24 год.

Дослідження проникаючої здатності кон'югату **66** на Сасо-2 клітинах (табл. 4.3) показало, що швидкість його преносу є значно нижчою у порівнянні зі сполукою **64** та вихідним метотрексатом.

Здатність сполуки-гібриду 66 та референтних препаратів до проникнення крізь мембрани Caco-2 клітин

| Сполука | Концентрація (μM) | Проникнення (10^{-6} см/сек) | | | | |
|-------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------|-------|---------|------|
| | | 1 | 2 | 3 | середнє | sd |
| атенолол | 10 | 0.27 | 0.41 | 0.14 | 0.27 | 0.14 |
| пропранолол | 10 | 27.80 | 25.10 | 25.70 | 26.20 | 1.42 |
| хінідин | 10 | 21.70 | 22.40 | 22.20 | 22.10 | 0.36 |
| 66 | 10 | 0.13 | 0.10 | 0.03 | 0.09 | 0.05 |

Ймовірно, така різниця у здатності до абсорбції Caco-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 Caco-2 клітини за рахунок активного транспорту [155]. А перенос речовин **64-66** відбувається шляхом пасивної дифузії. Значна у порівнянні з метотрексатом ліпофільність сполук **64-66** може певною мірою сприяти їх затримці у мембрані.

Поряд з експериментами на Caco-2 клітинах, взаємодія кон'югатів з модельними мембранами була досліджена методом диференційно скануючої калориметрії (ДСК) з використанням мікрокалориметра «Mettler DSC 1». Для цього використано мультибішарову ліпідну мембрану на основі гідратованого 1,2-дипальмітоїлфосфатидилхоліну (ДПФХ);

Кон'югати вводили в мембрану шляхом розчинення в хлорформі спільно з ліпідом з подальшим видаленням розчинника та гідратації дистильованою водою (загальний вміст води 60 мас.%). Концентрації кон'югатів в мембрані ДПФХ (с) складають 2 моль% (~ 3 мас.%).

В послідовних циклах охолодження-нагрівання зі швидкістю 2 К/хв в діапазоні 20 ÷ 70 °С отримані відтворювані ДСК-термограми, так званого, ос-

новного фазового переходу ліпідних мембран (з фази «гель» у фазу «рідкий кристал»). З вихідних ДСК-термограм були отримані наступні параметри:

- температура і ентальпія основного фазового переходу мембрани (T_m і ΔH_m) (див. рис 4.6);
- температура і ентальпія передпереходу (T_p і ΔH_p) (див. рис 4.7);
- півширина піку основного фазового переходу ($\Delta T_{m1/2}$) – характеризує кооперативність фазового переходу, відображає ступінь латеральної неоднорідності упаковки ліпідів (див. рис 4.8);
- зсув T_m у розрахунку на одиничну концентрацію кон'югату ($a = \Delta T_m/c$) – одна з характеристик мембранотропної дії, що використовується при порівнянні різних речовин.

При введенні у мембрану ДПФХ кон'югати виявили різний вплив на її термодинамічний параметр: основний фазовий перехід, пов'язаний з плавленням залишків пальмітинової кислоти, та передперехід, який визначається зміною гідратації та упаковки фосфатидилхолінового фрагмента. Достовірні відмінності у мембранотропній дії досліджуваних сполук спостерігалися, як для передпереходу за температурою (рис. 4.6), так і за ентальпією (рис. 4.7). Усі кон'югати викликали зниження T_p і ΔH_p , втім найбільш виразні зміни спостерігалися для сполуки **66**. Збільшення півширини передпереходу було в усіх випадках однаковим, при цьому півширина основного переходу залишалася незмінною (рис. 4.8), що свідчить про участь у взаємодії поверхні мембрани. Вплив на основний перехід виявлено лише для сполуки **66** (вірогідне зниження T_m на 0.5 C), у той час як для інших кон'югатів зміни параметрів основного переходу були у межах експериментальної похибки.

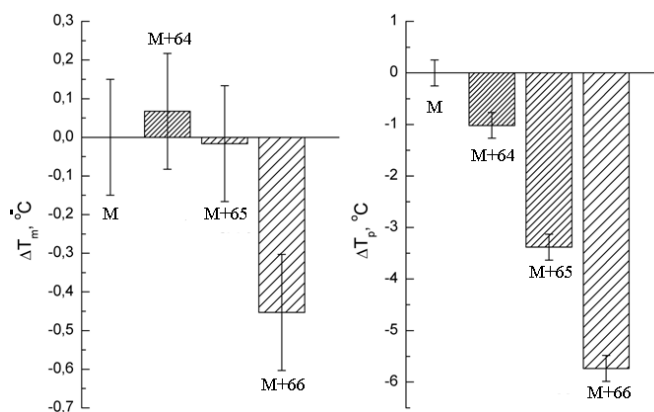


Рисунок 4.6. Зсув температури основного ΔT_m та передпереходу ΔT_p в мембранах ДПФХ (М), що містять по 2 моль% кон'югатів **64-66**.

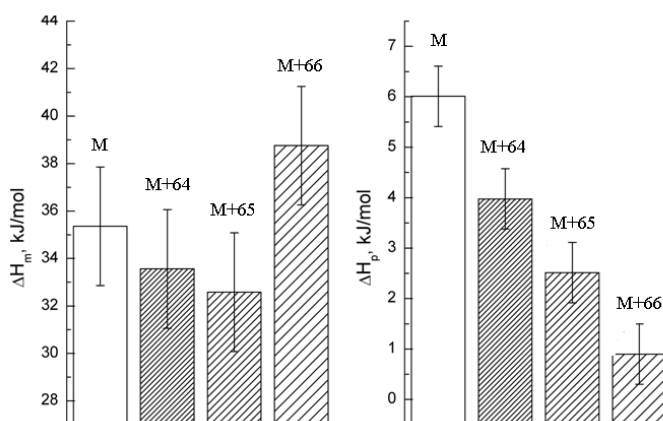


Рисунок 4.7. Ентальпія основного ΔH_m та передпереходу ΔH_p в мембранах ДПФХ (М), що містять по 2 моль % кон'югатів **64-66**.

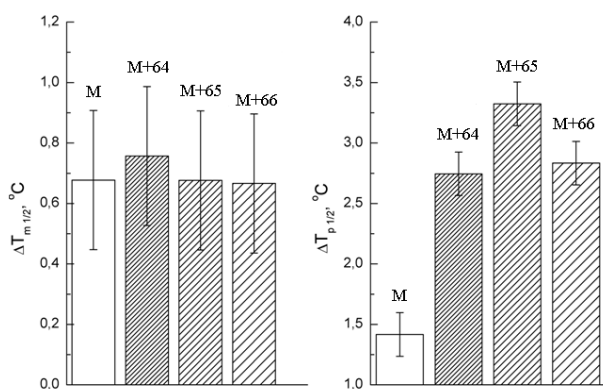


Рисунок 4.8. Напівширина основного $\Delta T_{m1/2}$ та передпереходу $\Delta T_{p1/2}$ у мембранах ДПФХ (М), що містять по 2 моль% кон'югатів **64-66**.

Параметр «а» визначено для сполук **64-66**, а також для метотрексату на підставі значень T_m і зіставлений з розрахунковим значенням $\log P$ у порівнянні з рядом інших фармацевтичних субстанцій [156] (див. рис 4.9). На відміну від кон'югатів **64-66**, метотрексат не впливає на термодинамічні параметри мембрани, що вказує на відсутність його взаємодії з її компонентами (ймовірно, через низьку розчинність в воді). Для сполук **64** ($\log P = 5.3$) і **65** ($\log P = 5.4$) параметр «а» близький до нуля, втім, на відміну від метотрексату, їх зв'язування з мембраною підтверджується суттєвими змінами у передпереході. Найбільш виразна мембранотропна дія притаманна сполучі **66** ($\log P = 6.3$) і виявляється близько до дії холестерину ($\log P = 7.5$).

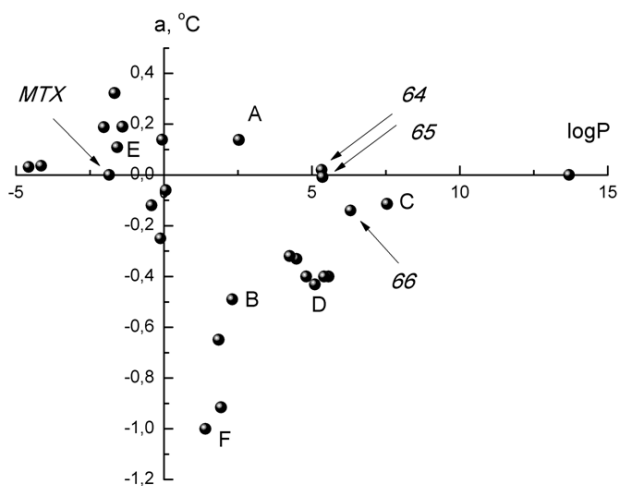


Рисунок 4.9. Кореляція ліпофільності деяких лікарських засобів та зсуву температур плавлення мембрани ДПФХ А) сукцинілхолін, В) азитроміцин, С) холестерин, D) мірамістин, Е) гліцерин, F) ацетилсаліцилова кислота.

Таким чином, за здатністю до проникнення у Сасо-2 клітини кон'югати **64-66** поступаються метотрексату. Ймовірно, змінюється механізм їх переносу через мембрани з активного транспорту на пасивну дифузію, до того із збільшенням ліпофільності підвищується їх спорідненість до ліпідного бішару, що підтверджується даними експериментів зі штучною ДПФХ мембраною.

4.3 Експериментальна частина

Повноту перебігу реакцій та індивідуальність синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на платівках Alugram® Xtra SIL G/UV₂₅₄ у системах дихлорметан-етилацетат (10:1), дихлорометан-метанол (20:1). ІЧ спектри реєстрували на спектрометрі «Perkin-Elmer Spectrum One FTIR» у таблетках KBr, спектри ЯМР ¹H – на спектрометрі «Varian Mercury VX 200» (200 МГц) та Varian MR-400 (400 МГц) у CDCl₃ та ДМСО-*d*₆, внутрішній стандарт – ТМС; спектри ЯМР ¹³C – на спектрометрі Varian MR-400 (100 МГц) у ДМСО-*d*₆. Елементний аналіз виконували на приладі EA 3000 “Eurovektor” (CHNS-аналіз). Температури плавлення визначали за допомогою блоку Кофлера. Мас-спектрометричні аналізи з швидким атомним бомбардуванням (FAB) проводились в рідкій матриці *m*-нітробензилового спирту за допомогою магнітного секторного мас-спектрометра VG 70-70EQ, оснащеного первинним джерелом іонного джерела FAB для генерації пучка бомбардування атомами аргону. Регіон молекулярного іону представлений іонним радикалом M + i протонізованим молекулярним іоном [M + H].

Хлороацетат алобетуліну (40). Розчиняли 10 г (0,023 моль) алобетуліну **2** у 250 мл дихлорометану, при перемішуванні додавали каталітичну кількість піридину та по краплях 2,83 г (0,025 моль) хлороацетил хлориду. Реакцію проводили у атмосфері аргону за кімнатної температури, контроль за допомогою ТШХ. По закінченню реакції розчинник видаляли при зниженому тиску, а осад, що утворився, кристалізували з метанолу. Вихід 10,4 г (87 %); білий аморфний порошок, т.пл. 221 – 223°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.77 с, 0.84 с, 0.85 с, 0.89 с, 0.90 с, 0.95 с (21H, 7CH₃), 3.41 д (1H, *J* = 7.8 Гц, C²⁸H²), 3.50 с (1H, C¹⁹H), 3.74 д (1H, *J* = 7.5 Гц, C²⁸H¹), 4.03 с (2H, COCH₂), 4.60-4.61 м (1H, C³H). Мас-спектр, (FAB): 519.2 (+FAB). Знайдено, %: С, 74.07; Н, 9.81; C₃₂H₅₁ClO₃. Розраховано, %: С, 74.03; Н, 9.90.

Хлороацетат дегідроеніандростерону (51). Вихід 5,83 г (92 %); білий аморфний порошок, т.пл. 145 – 147°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.86 с (3H, CH₃)

1.03 с (3H, CH₃), 4.01 с (2H, COCH₂), 4.59 – 4.76 м (1H C³H), 5.40 с (1H C¹⁰H). Мас-спектр, (FAB): 364.9 (+FAB). Знайдено, %: С, 69.17; Н, 8.00; C₂₁H₂₉ClO₃. Розраховано, %: С, 69.12; Н, 8.01.

Азидоацетат алобетуліну (41). До розчину 5 г (0,01 моль) хлороацетату **40** у 200 мл суміші ацетонітрилу та діоксану (1:1) додавали надлишок азиду натрію (1,3 г, 0,02 моль) і кип'ятили протягом 4 год до завершення реакції (контроль за ТШХ). По закінченню процесу до реакційної суміші додавали дихлорметан, неорганічний осад відфільтровували, а з розчину видаляли надлишок розчинника при зниженому тиску. Залишок кристалізували з метанолу. Вихід 3,60 г (71 %); білий аморфний порошок, т.пл. 208 – 210°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.77 с, 0.85 с, 0.89 с, 0.90 с, 0.95 с (21H, 7CH₃), 3.42 д (1H, J = 7.7 Гц, C²⁸H²), 3.50 с (1H, C¹⁹H), 3.74 д (1H, J = 7.4 Гц, C²⁸H¹), 3.83 с (2H, COCH₂), 4.54-4.62 м (1H, C³H). Мас-спектр, (FAB): 525.7 (+FAB). Знайдено, %: С, 73.01; Н, 9.71; N, 7.53. C₃₂H₅₁N₃O₃. Розраховано, %: С, 73.10; Н, 9.78; N, 7.99.

Азидоацетат дегідроепіандростерону (52). Вихід 2,71 г (89 %); білий аморфний порошок, т.пл. 125 – 127°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.84 с (3H, CH₃) 1.01 с (3H, CH₃), 3.80 с (2H, COCH₂), 4.59 – 4.77 м (1H C³H), 5.38 с (1H C¹⁰H). Мас-спектр, (FAB): 371.4 (+FAB). Знайдено, %: С, 67.79; Н, 7.71; N, 11.33. C₂₁H₂₉N₃O₃. Розраховано, %: С, 67.90; Н, 7.87; N, 11.31.

Алобетулін 1,2-біс-(2-(4-метилокси)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетат бензен (48). До розчину 1 г (2 ммоль) азиду (**41**) та 0,18 г (0,97 ммоль) пропаргілового етеру у хлороформі додавали при інтенсивному перемішуванні водний розчин CuSO₄ (90 мг) та аскорбату натрію (100 мг). По закінченню реакції розчинник та воду упарювали до сухого залишку, осад розчиняли у хлороформі і фільтрували від неорганічних домішок, розчинник частково видаляли під зниженим тиском, залишок хроматографували на силікагелі 60 мкм, елюент хлороформ-етилцетат (4:1). Вихід 0,97 г (81 %); білий аморфний порошок, т.пл. 256 – 258 °С. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.69 с, 0.76 с, 0.78 с, 0.81 с, 0.87 с, 0.89 с, 0.93 с (42H, 14CH₃), 3.41 д (2H, J = 7.7 Гц,

$C^{28}H^2$), 3.49 с (2H, $C^{19}H$), 3.73 д (2H, $J = 7.3$ Гц, $C^{28}H^1$), 4.51 с (2H, C^3H), 5.17 д (8H, $2OCH_2$, $2COCH_2$), 6.91 с (2H, Ar), 7.02 с (2H, Ar), 7.75 с (1H, $CH_{\text{триазол}}$). Мас-спектр, (FAB): 1237.7 (+FAB). Знайдено, %: С, 73.77; Н, 9.08; N, 6.63. $C_{76}H_{112}N_6O_8$. Розраховано, %: С, 73.75; Н, 9.12; N, 6.79.

Алобетулін 1,3-біс-(2-(4-метилокси)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетат бензен (49). Вихід 0,94 г (78 %); білий аморфний порошок, т.пл. 275 – 277 °С. Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.71 с, 0.78 с, 0.80 с, 0.83 с, 0.89 с, 0.91 с, 0.95 с, (42H, $14CH_3$), 3.42 д (2H, $J = 7.8$ Гц, $C^{28}H^2$), 3.50 с (2H, $C^{19}H$), 3.75 д (2H, $J = 7.9$ Гц, $C^{28}H^1$), 4.56 с (2H, C^3H), 5.18 д (8H, $2OCH_2$, $2COCH_2$), 6.52 – 6.71 м (3H, Ar), 7.17 т (1H, $J = 8.2$ Гц, Ar), 7.75 с (2H, $CH_{\text{триазол}}$). Мас-спектр, (FAB): 1237.7 (+FAB). Знайдено, %: С, 73.59; Н, 9.06; N, 6.70. $C_{76}H_{112}N_6O_8$. Розраховано, %: С, 73.75; Н, 9.12; N, 6.79.

Алобетулін 1,4-біс-(2-(4-метилокси)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетат бензен (50). Вихід 1,06 г (88 %); білий аморфний порошок, т.пл. 279 – 281 °С. Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.71 с, 0.76 с, 0.79 с, 0.82 с, 0.88 с, 0.90 с, 0.94 с (42H, $14CH_3$), 3.41 д (2H, $J = 7.8$ Гц, $C^{28}H^2$), 3.49 с (2H, $C^{19}H$), 3.74 д (2H, $J = 7.9$ Гц, $C^{28}H^1$), 4.47 – 4.63 м (2H, C^3H), 5.14 д (8H, $2OCH_2$, $2COCH_2$), 6.88 с (4H, Ar), 7.71 с (2H, $CH_{\text{триазол}}$). Мас-спектр, (FAB): 1237.7 (+FAB). Знайдено, %: С, 73.62; Н, 9.12; N, 6.68. $C_{76}H_{112}N_6O_8$. Розраховано, %: С, 73.75; Н, 9.12; N, 6.79.

Дегідроеніандростерон 1,2-біс-(2-(4-метилокси)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетат)бензен (53). Вихід 1,14 г (91 %); білий аморфний порошок, т.пл. 168 – 170 °С. Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.85 с, 1.01 с (12H, $4CH_3$), 4.66 дд (2H, $J = 11.1$, 5.7 Гц, C^3H), 5.16 д (8H, $2OCH_2$, $2COCH_2$), 5.38 с (2H $C^{10}H$), 6.90 дд (2H, $J = 5.9$, 3.6 Гц, Ar), 7.02 дд (2H, $J = 5.8$, 3.7 Гц, Ar), 7.75 с (2H, $CH_{\text{триазол}}$). Мас-спектр, (FAB): 929.2 (+FAB). Знайдено, %: С, 69.59; Н, 7.16; N, 9.03. $C_{54}H_{68}N_6O_8$. Розраховано, %: С, 69.80; Н, 7.38; N, 9.04.

Дегідроеніандростерон 1,3-біс-(2-(4-метилокси)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетат)бензен (54). Вихід 1,11 г (89 %); білий аморфний порошок, т.пл. 152 – 154 °С. Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.86 с, 1.02 с (12H, $4CH_3$), 4.68 с (2H, C^3H), 5.15 д (8H, $2OCH_2$, $2COCH_2$), 5.38 с (2H $C^{10}H$), 6.48 – 6.67 м (3H, Ar),

7.15 с (1H, Ar), 7.76 с (2H, CH_{триазол}). Мас-спектр, (FAB): 929.2 (+FAB). Знайдено, %: C, 69.67; H, 7.22; N, 8.75. C₅₄H₆₈N₆O₈. Розраховано, %: C, 69.80; H, 7.38; N, 9.04.

Дегідроепіандростерон 1,4-біс-(2-(4-метилокси)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)ацетат)бензен (55). Вихід 1,13 г (90 %); білий аморфний порошок, т.пл. 205 – 207°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.82 с, 0.99 с (12H, 4CH₃), 4.65 с (2H, C³H), 5.10 д (8H, 2OCH₂, 2COCH₂), 5.36 с (2H C¹⁰H), 6.85 с (4H, Ar), 7.70 с (2H, CH_{триазол}). Мас-спектр, (FAB): 929.2 (+FAB). Знайдено, %: C, 69.83; H, 7.36; N, 8.89. C₅₄H₆₈N₆O₈. Розраховано, %: C, 69.80; H, 7.38; N, 9.04.

Методика одержання гелів сполук **48-50** та **53-55**.

До наважки гелеутворювача 20-25 мг (0,03 ммоль) додають 2 мл органічного розчину. Суміш нагрівають до повного розчинення осаду. Після утворений розчин залишають повільно охолоджуватись до кімнатної температури впродовж 5-10 хвилин. Дані щодо здатності до гелеутворення сполук **48-50** та **53-55** у різних протонних та апротонних розчинниках зведено в таблицю 4.1.

Проп-2-ініл бетулонат (56). Сполуку синтезовано за відомою методикою [136]. Вихід 4.32 г (72%), т.пл. 128-130°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.90 с, 0.94 с, 0.95 с, 0.99 с, 1.04 с, 1.66 с (18H, 6CH₃), 2.94–3.05 м (1H, H¹⁹), 4.50–4.81 м (4H, 2H²⁹+ 2H OCH₂). Знайдено, %: C 80.06; H 9.88. C₃₃H₄₈O₃. Розраховано, %: C 80.44; H 9.82.

(1-((метоксикарбоніл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил бетулонат (57a). До розчину 0.1 г (0.2 ммоль) естеру **41** у трет-бутанолі додали 0.025 г (0.22 ммоль) метилового естеру азидоацетатної кислоти. Через 2 хв одночасно додали розчини CuSO₄ 0.02 г (0.12 ммоль) та аскорбату натрію 0.03 г (0.15 ммоль) у воді. Реакцію проводили 12 год. Продукт осаджували водою, фільтрували та хроматографували на силікагелі. Елюент дихлорометан-етилацетат 9:1. Вихід 0.1 г (83%), т.пл. 62-64°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.79 с, 0.89 с, 0.92 с, 0.98 с, 1.04 с, 1.65 с (18H, 6CH₃), 2.88–3.06 м (1H, H¹⁹), 3.78 с (3H, OCH₃), 4.64 д (2H, 2H²⁹), 5.13 д (2H, J = 10.5, CH₂CO), 5.18–5.26 м

(2H, OCH₂), 7.73 с (1H, CH_{триаз}). Знайдено, %: С 71.03; Н 8.59; N 6.90. С₃₆Н₅₃Н₃О₅. Розраховано, %: С 71.14; Н 8.79; N 6.91. Сполуки **52b-d** синтезували аналогічно.

(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил бетулонат (57b). Вихід 0.12 г (88%). Т.пл. 144-146°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.68 с, 0.87 с, 0.91 с, 1.00 с, 1.04 с, 1.64 с (18H, 6CH₃), 2.93 шс (1H, H¹⁹), 4.62 д (2H, 2H²⁹), 5.19 шс (2H, CH₂Ph), 5.39-5.59 м (2H, OCH₂), 7.15 –7.44 м (6H, Ph +CH_{триаз}). Знайдено, %: С 76.73; Н 8.89; N 6.65. С₄₀Н₅₅Н₃О₃. Розраховано, %: С 76.76; Н 8.86; N 6.71.

(1-(4-хлорбензил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил бетулонат (57c). Вихід 0.12 г (86%). Масляниста речовина. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.70 с, 0.89 с, 0.92 с, 1.02 с, 1.05 с, 1.66 с (18H, 6CH₃), 2.86–3.04 м (1H, H¹⁹), 4.64 д (2H, 2H²⁹), 5.20 дд (2H, J = 24.9, 12.6, CH₂Ar), 5.48 кв (2H, J = 15.1, OCH₂), 7.14 – 7.41 м (4H, Ar), 7.55 с (1H, CH_{триаз}). Знайдено, %: С 72.70; Н 8.18; N 6.35. С₄₀Н₅₄ClN₃О₃. Розраховано, %: С 72.76; Н 8.24; N 6.36.

(1-(4-нітрофеніл)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил бетулонат (57d). Вихід 0.13 г (91%). Т.пл. 162-164°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.69 с, 0.82 с, 0.94 с, 0.98 с, 1.04 с, 1.67 с (18H, 6CH₃), 3.01 с (1H, H¹⁹), 4.67 д (2H, 2H²⁹), 5.32 дд (2H, J = 23.5, 12.6, OCH₂), 7.99 д (2H, J = 8.9, H^{2,6} Ar), 8.20 с (1H, CH_{триаз}), 8.43 д (2H, J = 8.9, H^{3,5} Ar). Знайдено, %: С 71.60; Н 8.07; N 8.28. С₄₀Н₅₄Н₄О₅. Розраховано, %: С 71.61; Н 8.11; N 8.35.

(1-((метоксикарбоніл)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил бетулінат (58a). Синтез сполук **58a,b** проводили за методикою (**25b**) (розділ 3). Вихід 0.05 г (96%). Т.пл. 98-100°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.72 с, 0.77 с, 0.92 с, 1.64 с (18H, 6CH₃), 2.96 шс (1H, H¹⁹), 3.15 шс (1H, H³), 4.05 с (3H, OCH₃), 4.36 - 4.67 м (4H, 2H²⁹ + CH₂CO), 5.18 дд (2H, J = 26.3, 13.1, OCH₂), 7.72 с (1H, CH_{триаз}). Знайдено, %: С 70.73; Н 8.93; N 6.81. С₃₆Н₅₅Н₃О₅. Розраховано, %: С 70.90; Н 9.09; N 6.89.

(1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-іл)метил бетулінат (58b). Вихід 0.05 г (95%). Т.пл. 134-136°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.68 с, 0.75 с, 0.77 с, 0.93 с, 1.64 с (18H, 6CH₃), 2.91 шс (1H, H¹⁹), 3.16 шс (1H, H³), 4.62 д (2H, 2H²⁹), 5.18

шс (2H, CH₂Ph), 5.32 шс (2H, OCH₂), 7.07 –7.43 м (5H, Ph), 7.50 с (1H, CH_{триаз}). Знайдено, %: С 76.41; Н 9.09; N 6.66. C₄₀H₅₇N₃O₃. Розраховано, %: С 76.51; Н 9.15; N 6.69.

***N*-(2-(2-(2-Вос-аміноетокси)етокси)етил)-бетулонамід (60a)**. Аміди синтезовані за методикою [7]. Вихід 2.11г (79%), карамелеподібна сполука, т.пл 52-54°C. Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.88 с, 0.94 с, 0.97 с, 1.01 с, (15H, 5CH₃), 1.40 с (9H, 3*CH₃-Вос), 1.64 с (3H, C³⁰H₃), 3.00–3.14 м (1H, C¹⁹H), 3.17–3.62 м (12H, 6*CH₂), 4.55 с (1H, C²⁹H¹), 4.69 с (1H, C²⁹H²), 4.95 с (1H, NH-Вос), 6.03 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ¹³C, м. ч.: 217.98 (с), 176.20 (с), 155.89 (с), 150.82 (с), 109.30 (с), 70.22 (с), 70.16 (с), 70.07 (с), 55.59 (с), 54.98 (с), 50.04 (с), 49.96 (с), 47.26 (с), 46.70 (с), 42.48 (с), 40.66 (с), 39.58 (с), 38.25 (с), 37.75 (с), 36.88 (с), 34.08 (с), 33.70 (с), 30.83 (с), 29.36 (с), 28.37 (с), 26.57 (с), 25.60 (с), 21.44 (с), 20.97 (с), 19.62 (с), 19.43 (с), 15.94 (с), 15.88 (с), 14.51 (с). Мас-спектр, (FAB): 585.0 (+FAB) (на 100 менше –Бок), 707.0 (+FAB) (+Na⁺). Знайдено, %: С 71.77; Н 9.84; N 4.01. C₄₁H₆₈N₂O₆. Розраховано, %: С 71.89; Н 10.01; N 4.09.

***N*-фенетилбетулонамід (60b)**. Вихід 0.48 г (78%). Т.пл. 87-89 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3368 (NH), 3005–2845 (CH₃, CH₂), 1702 (C=O), 1637 (NHCO_{амід I}), 1514 (NHCO_{амід II}). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.90 с, 0.92 с, 0.99 с, 1.04 с, 1.64 с, (18H, 6CH₃), 2.69–2.89 м (2H, CH₂N), 3.03 т (1H, J = 9.5, C¹⁹H), 3.38–3.61 м (2H, CH₂Ph), 4.56 с (1H, C²⁹H¹), 4.70 с (1H, C²⁹H²), 5.55 с (1H, CONH), 7.09–7.39 м (5H, Ph). Знайдено, %: С 81.80; Н 9.95; N 2.53. C₃₈H₅₅NO₂. Розраховано, %: С 81.82; Н 9.94; N 2.51.

Бетулонамід (60с). Вихід 0.44 г (91%). Т.пл. 175-177 °С. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3520–3392 ш(NH₂), 3005–2856 (CH₃, CH₂), 1695 (C=O), 1660 (NHCO_{амід I}), 1596 (NHCO_{амід II}). Спектр ЯМР ¹H, м. ч.: 0.89 с, 0.94 с, 0.96 с, 0.98 с, 1.03 с, 1.65 с (18H, 6CH₃), 2.95–3.14 м (1H, C¹⁹H), 4.56 с (1H, C²⁹H¹), 4.71 с (1H, C²⁹H²), 5.53 шс (2H, CONH₂). Знайдено, %: С 79.31; Н 10.55; N 3.11. C₃₀H₄₇NO₂. Розраховано, %: С 79.42; Н 10.44; N 3.09.

***N*-(2-(2-(2-аміноетокси)етокси)етил бетулонамід (61)**. У метанолі розчиняли 3 г (4.38 ммоль) аміду **55a** та по краплям додавали 20 мл соляної

кислоти. Утворений розчин нагрівли на водяній бані до 50°C. Контроль реакції проводили по ТШХ. По закінченні розчин охолоджували та нейтралізували розчином бікарбонату натрію. Випавший осад фільтрували та багатократно промивали водою. Вихід 2.18 г (85%), світло-жовтий аморфний порошок, т.пл 110-112°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3396 ш ($\text{NH}+\text{NH}_2$), 2988–2852 (CH_3 , CH_2), 1705 ($\text{C}=\text{O}$), 1651 ($\text{NHCO}_{\text{амід I}}$), 1520 ($\text{NHCO}_{\text{амід II}}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.84 с, 0.90 с, 0.94 с, 0.99 с 1.64 с, (18H, 6 CH_3), 2.80 с (2H, CH_2N), 2.98–3.13 м (1H, C^{19}H), 3.25–3.73 м (10H, 5* CH_2), 4.51 с (1H, C^{29}H^1), 4.66 с, (1H, C^{29}H^2), 6.14 с (1H, CONH). Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: 217.97 (с), 176.22 (с), 150.83 (с), 109.28 (с), 72.77 (с), 70.19 (с), 70.12 (с), 70.06 (с), 55.57 (с), 54.94 (с), 50.01 (с), 49.93 (с), 47.24 (с), 46.67 (с), 42.46 (с), 41.42 (с), 40.64 (с), 39.56 (с), 38.86 (с), 38.25 (с), 37.71 (с), 36.86 (с), 34.06 (с), 33.67 (с), 33.50 (с), 30.81 (с), 29.34 (с), 26.56 (с), 25.58 (с), 21.42 (с), 20.95 (с), 19.60 (с), 19.41 (с), 15.92 (с), 15.87 (с), 14.49 (с). Мас-спектр, (FAB): 585.0 (+FAB). Знайдено, %: С 73.78; Н 10.31; N 4.77. $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 73.93; Н 10.34; N 4.79.

***N*-(2-(2-(2-аміноетокси)етокси)етил бетулолактам (62a)**. До амідну **60a** 2 г (2.92 ммоль) додали надлишок концентрованої соляної кислоти та залишили за кімнатної температури на 72 години. Після до утвореного темного розчину додали 50 мл води та відтитрували кислоту розчином карбонату натрію до нейтральної реакції. Цільовий продукт екстрагували хлороформом 3 рази по 20 мл, об'єднаний органічний шар сушили сульфатом натрію та упарювали в вакуумі. Вихід 1.49 г (87%). Т.пл. 72-74 °С. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3388 ш (NH_2), 3012–2837 (CH_3 , CH_2), 1704 ($\text{C}=\text{O}$), 1659 ($\text{NCO}_{\text{амід I}}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.87 с, 0.90 с, 0.95 с, 0.99 с 1.04 с, (21H, 7 CH_3), 2.85 с (2H, CH_2N), 3.37–3.68 м (10H, 5* CH_2), 3.77 с (1H, C^{19}H). Знайдено, %: С 73.91; Н 10.21; N 4.57. $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_2$. Розраховано, %: С 73.93; Н 10.34; N 4.79.

Бетулолактам (62c). До розчину амідну **60c** 0.5 г (1.1 ммоль) в 15 мл дихлорметану при охолодженні по краплям додали 1.5 мл трифторацетатної кислоти та перемішували на протязі 5 годин. Реакційна суміш набуває фіолетового забарвлення. Контроль реакції по ТШХ. Розчин переливали у

ділительну воронку та промивали 3 рази водою та 1 раз розчином карбонату натрію. Органічний шар змінює своє забарвлення з насиченого фіолетового на прозоро-жовте. Органічний шар сушили сульфатом натрію та упарювали в вакуумі. Вихід 0.48 г (94%). Т.пл. 163-165°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3505–3303 (NH), 3005–2855 (CH_3 , CH_2), 1701 (C=O), 1672 ($\text{NHCO}_{\text{амід I}}$), 1599 ($\text{NHCO}_{\text{амід II}}$). Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.87 с, 0.91 с, 0.94 с, 0.96 с, 0.99 с, 1.04 с, (21H, 7 CH_3), 3.77 с (1H, C^{19}H), 5.61 шс (1H, CONH). Знайдено, %: C 79.28; H 10.36; N 3.01. $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{NO}_2$. Розраховано, %: C 79.42; H 10.44; N 3.09.

Кон'югат 1 (64). До розчину 0.32 г (0.7 ммоль) метотрексату **58** та аміна **56** 0.4 г (0.68 ммоль) в сухому ДМФА додавали 0.14 г (0.68 ммоль) ДЦГК и каталітичну кількість ДМАПу. Реакцію проводили при 70°C впродовж 8 годин в темряві. Контроль реакції проводили за допомогою ТШХ. По закінченню розчин охолоджували, дициклогексил сечовину, що утворилася, фільтрували, а до маточного розчину додавали 15 мл ацетону. Осад залишку сечовини фільтрували, а продукт висаджували 50 мл води. Утворений осад суміші ізомерів фільтрували на складчатому фільтрі, промивали водою та розділяли колонковою хроматографією елюент: дихлорметан-метанол 10:3 та дихлорметан-метанол 10:5. Вихід 0.35 г (51%), жовто-помаранчевий аморфний порошок, т.пл 183-185°C. Спектр ЯМР ^1H , м. ч.: 0.79 с, 0.83 с, 0.87 с, 0.93 с, 1.58 с, (18H, 6 CH_3), 2.16 – 2.25 м (2H, CH_2COO), 2.95–3.00 м (1H, C^{19}H), 3.17 с (3H, NCH_3), 4.33 дд (1H, $J = 13.7, 8.4$, (NCO) $_2\text{CH}$), 4.49 с (1H, C^{29}H^I), 4.61 с (1H, C^{29}H^2), 4.75 с (2H, $\text{NCH}_{2\text{нтер}}$), 6.67 с (2H, $\text{NH}_{2\text{нтер}}$), 6.77 д (2H, $J = 8.8, 3.5$ CH Ar), 7.43 – 7.77 м (5H, $\text{NHCO} + 2,6$ CH Ar + $\text{NH}_{2\text{нтер}}$), 7.86 т (1H, $J = 5.5$, NHCO), 8.00 д (1H, $J = 7.8$, NHCOPh), 8.52 с (1H, $\text{CH}_{\text{нтер}}$). Спектр ЯМР ^1H (NOE), м. ч.: 7.77 с (1H, NHCO), 7.92 с (1H, NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: 219.17 (с), 178.32 (с), 176.61 (с), 174.33 (с), 168.81 (с), 165.32 (с), 164.93 (с), 157.06 (с), 153.60 (с), 153.50 (с), 151.75 (с), 149.03 (с), 131.54 (с), 124.06 (с), 123.90 (с), 113.69 (с), 111.71 (с), 72.14 (с), 72.11 (с), 71.71 (с), 71.54 (с), 57.54 (с), 57.48 (с), 56.61 (с), 55.31 (с), 52.27 (с), 51.86 (с), 49.12 (с), 48.80 (с), 44.61 (с), 41.19 (с), 40.97 (с), 40.18 (с), 39.49 (с), 39.00 (с), 36.23 (с), 35.81 (с), 34.96

(c), 33.09 (c), 32.99 (c), 31.48 (c), 29.70 (c), 29.04 (c), 27.92 (c), 23.75 (c), 23.29 (c), 21.78 (c), 21.69 (c), 18.21 (c), 18.15 (c), 16.84 (c). Мас-спектр, (FAB): 1021 (+FAB). LC-MS: Макс. пік. $t = 1.447$, 99.29%. Знайдено, %: C 65.48; H 7.56; N 13.51. $C_{56}H_{80}N_{10}O_8$. Розраховано, %: C 65.86; H 7.90; N 13.71.

Кон'югат 2 (65). Вихід 0.15 г (12%), жовто-помаранчевий аморфний порошок т.пл 175-177°C. Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.81 с, 0.85 с, 0.89 с, 0.94 с, 1.60 с, (18H, 6CH₃), 2.98 с (1H, C¹⁹H), 3.17 с (3H, NCH₃), 4.26 с (1H, (NCO)₂CH), 4.50 с (1H, C²⁹H¹), 4.62 с (1H, C²⁹H²), 4.75 с (2H, NCH_{2_{нмер}}), 6.51 с (2H, NH_{2_{нмер}}), 6.80 д (2H, $J = 7.6$, 3,5 CH Ar), 7.19 – 7.98 м (6H, NHCOPh+ NHCO+ 2,6 CH Ar+ NH_{2_{нмер}}), 8.12 с (1H, NHCO), 8.54 с (1H, CH_{нмер}). Спектр ЯМР 1H (NOE), м. ч.: 8.12 с (1H, NHCOPh). Спектр ЯМР ^{13}C , м. ч.: 219.03 (c), 178.30 (c), 176.48 (c), 174.48 (c), 168.77 (c), 165.33 (c), 165.28 (c), 153.58 (c), 153.49 (c), 151.78 (c), 148.77 (c), 131.44 (c), 124.02 (c), 113.71 (c), 111.72 (c), 72.15 (c), 71.72 (c), 57.54 (c), 56.64 (c), 55.11 (c), 52.30 (c), 51.89 (c), 49.11 (c), 48.81 (c), 44.60 (c), 40.19 (c), 39.49 (c), 39.00 (c), 36.22 (c), 35.84 (c), 34.97 (c), 34.68 (c), 33.00 (c), 31.49 (c), 29.50 (c), 29.03 (c), 27.93 (c), 23.76 (c), 23.30 (c), 21.79 (c), 21.71 (c), 18.21 (c), 18.16 (c), 16.84 (c). Мас-спектр, (FAB): 1021 (+FAB). LC-MS: Макс. пік. $t = 1.441$, 97.54%. Знайдено, %: C 65.51; H 7.81; N 13.48. $C_{56}H_{80}N_{10}O_8$. Розраховано, %: C 65.86; H 7.90; N 13.71.

Кон'югат 3 (66). До розчину 0.1 г (0.1 ммоль) кон'югата 1 (59) та 0.01 г (0.1 ммоль) β-фенілетиламіна в сухому ДМФА додавали 0.02 г (0.1 ммоль) ДЦГК та каталітичну кількість ДМАПу. Реакцію проводили при 70°C впродовж 24 годин у темряві. Контроль по ТШХ. До охолодженої реакційної суміші додавали 10 мл води. Утворений осад фільтрували на складчатому фільтрі, промивали водою та очищали колонковою хроматографією елюент: дихлорметан-метанол 20:1. Вихід 0.09 г (84%) жовтий аморфний порошок т.пл 118-120°C. Спектр ЯМР 1H , м. ч.: 0.80 с, 0.84 с, 0.88 с, 0.93 с, 1.59 с, (18H, 6CH₃), 2.98 с (1H, C¹⁹H), 3.18 с (3H, NCH₃), 4.29 с (1H, (NCO)₂CH), 4.49 с (1H, C²⁹H¹), 4.61 с (1H, C²⁹H²), 4.75 с (2H, NCH_{2_{нмер}}), 5.53 д (2H, $J = 6.5$, CH₂Ph) 6.56 с (2H, NH_{2_{нмер}}), 6.78 д (2H, $J = 7.9$, 3,5 CH Ar), 7.09– 7.73 м (10H,

NHCO+2,6 CH Ar+ NH_{2_{ntep}}+ Ph), 7.81 с (1H, NHCO), 7.96 с (1H, NHCOPh), 8.27 с (1H, NHCOPh), 8.52 с (1H, CH_{ntep}). LC-MS: Макс. пік. t= 1.425, 95.38%. Знайдено, %: C 68.17; H 7.87; N 13.55. C₆₄H₈₉N₁₁O₇. Розраховано, %: C 68.36; H 7.98; N 13.70.

Висновки до розділу 4

1. 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 барвників з водних розчинів.
2. Доведено можливість перетворення амідів бетулонової кислоти на лактами у кислотному середовищі і запропоновано ймовірний механізм цієї реакції.
3. Синтезовано кон'югати метотрексату з бетулоновою кислотою, які за здатністю до розподілу у штучній мембрані перевищують метотрексат. Однак в експерименті на Caco-2 клітинах показано, що проникаюча здатність цих кон'югатів в порівнянні з метотрексатом знижується та знаходиться на рівні препарату порівняння атенололу.

Основні положення цього розділу висвітлено у наступних публікаціях: [142, 153, 154].

ВИСНОВКИ

1) У результаті проведених досліджень досягнуто основну мету роботи – з'ясовано особливості перебігу реакцій за C^2H_2 , гідрокси-, оксо- та карбокси-групами у складі молекул тритерпеноїдів лупанового ряду, визначено ізомерний склад синтезованих сполук та показано можливість практичного застосування нових речовин як хіральних добавок для рідкокристалічних композицій або компонентів смарт-гелів.

2) Відновлення α,β -ненасичених кетонів на основі алобетулону та їх епоксидування, а також відновлення 2-іліденових похідних бетулонового альдегіду відбувається діастереоселективно з утворенням відповідних алілових спиртів та 2-спірооксиранів з екваторіально розташованою гідроксигрупою і α -орієнтацією оксиранового циклу.

3) В умовах реакції Корі-Чайковського 2-іліденові похідні алобетулону та холестанону, а також 16-гетерилідендегідроепіандростерони перетворюються на суміші α - і β -спіроциклопропанів. Співвідношення ізомерів у випадку спіропохідних алобетулону 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 α - і β -спіросполук, одержаних на їх основі, становить 5:1.

4) Вперше за участю ароматичних амінів проведено відновлювальне амінування бетулонового 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 А зберігається. І навпаки, у середовищі $NaBH_4-MeOH$ відбувається перетворення азометинів на аміноспирти із збереженням ізопропенільної групи.

5) Доведено, що бетулоновий альдегід з фенілмагнійбромідом 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-фенілолобетулон.

6) 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 аксіальнохіральних заміщених бінафтилу (BINOL), виявили речовини з ряду циклопропанів з 1'-феніл-3'-арил-1H-піразол-4-ільними замісниками у складі молекул.

7) З'ясування впливу особливостей просторової будови та розміру хіральної молекулярної платформи на величину здатності до закручування $|\beta|$ показало, що α,β -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 β -спіросполуки виявилися найбільш перспективними хіральними добавками, що, ймовірно, обумовлено наближеністю у цих ізомерах промезогенного фрагмента, жорстко зв'язаного з тритерпеноїдним остовом, до площини цього остова.

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

9) Синтезовано кон'югати метотрексату з бетулоновою кислотою, які за здатність до розподілу у штучній мембрані перевищують метотрексат. Однак на Caco-2 клітинах було показано, що проникаюча здатність кон'югату в порівнянні з метотрексатом знижується та знаходиться на рівні препарату порівняння атенололу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность / Г. А. Толстикова, О. Б. Флехтер, Э. Э. Шульц [и др.] // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 1-30.
2. Исследование процесса экстракции бересты березы этанолом и изопропанолом при повышенных температурах / Н. Г. Береговцова, В. И. Шарыпов, С. В. Барышников, Б. Н. Кузнецов // Химия растительного сырья. – 2012. – № 1. – С. 71-75.
3. Schulze H. Zur Kenntnis des Betulins / H. Schulze, K. Pieroh // Chem. Ber. – 1922. – Bd. 55. – S. 2332-2346.
4. Dischendorfer O. Untersuchungen auf dem Gebiete der Phytochemie über das Allobetulin / O. Dischendorfer, H. Juvan // Monatsh. Chem. – 1930. – Bd. 52. – S. 272-281.
5. Pat. 8969395 US. Triterpenoid derivatives useful as antiproliferative agents / J. A. R. Salvador, R. C. M. Dos Santos, M. Cascante Serratos // URL : <https://www.uspto.gov/patent>.
6. Synthesis and structure–activity relationship study of novel cytotoxic carbamate and *N*-acylheterocyclic bearing derivatives of betulin and betulinic acid / R. C. Santosa, J. A. R. Salvador, S. Marín [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18, N 12. – P 4385-4396.
7. Betulinic acid derived hydroxamates and betulin derived carbamates are interesting scaffolds for the synthesis of novel cytotoxic compounds / J. Wiemann, L. Heller, V. Perl [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 106. – P. 194-210.
8. Esterification of betulin with ω -bromoalkanoic acids / O. V. Tsepaeva, A. V. Nemtarev, L. R. Grigor'eva [et al.] // Russ. J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 51, N 9. P. 1318-1323.
9. Pat. 20070121352 WO. Therapeutic triterpenoids / P. A. Krasutsky, I. V. Kolomitsyn, J. M. Holy [et al.] // URL : <https://worldwide.espacenet.com>.

10. Synthesis of betulin derivatives and their protective effects against the cytotoxicity of cadmium / K. Hiroya, T. Takahashi, N. Miura [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – Vol. 10, N 10. – P. 3229-3236.
11. Isolation, structural modification, and HIV inhibition of pentacyclic lupane-type triterpenoids from *Cassia xylocarpa* and *Maytenus cuzcoina* / O. Callies, L. M. Bedoya, M. Beltrán [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2015. – Vol. 78, N 5. – P. 1045-1055.
12. Synthesis and biological evaluation of antitumor-active γ -butyrolactone substituted betulin derivatives / R. Csuk, A. Barthel, S. Schwarz [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, N 7. P. 2549-2558.
13. A concise semi-synthetic approach to betulinic acid from betulin / D. S. H. L. Kim, Z. Chen, T. Van Nguyen [et al.] // *Synth. Commun.* – 1997. – Vol. 27, N 9. – P. 1607-1612.
14. Heterocycle-fused lupane triterpenoids inhibit *Leishmania donovani* amastigotes / R. Haavikko, A. Nasereddin, N. Sacerdoti-Sierra [et al.] // *MedChemComm.* – 2014. – Vol. 5, N 4. – P. 445-451.
15. Anti-AIDS agents. 34. Synthesis and structure–activity relationships of betulin derivatives as anti-HIV agents / I.-C. Sun, H.-K. Wang, Y. Kashiwada [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, N 23. – P. 4648-4657.
16. Betulin-derived compounds as inhibitors of alphavirus replication / L. Pohjala, S. Alakurtti, T. Ahola [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2009. – Vol. 72, N 11. – P. 1917-1926.
17. Deng Y. Preparation of a 24-nor-1,4-dien-3-one triterpene derivative from betulin: A new route to 24-nortriterpene analogues / Y. Deng, J. K. Snyder // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67, N 9. – P. 2864-2873.
18. Linkowska E. Triterpenoids. Part XI. Isomerization of betulin and its derivatives / E. Linkowska // *Pol. J. Chem.* – 1994. – Vol. 68. – P. 875-876.
19. Li T. S. Simple synthesis of allobetulin, 28-oxyallobetulin and related biomarkers from betulin and betulinic acid catalysed by solid acids /

- T. S. Li, J. X. Wang, X. J. Zheng // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1998. – P. 3957-3965.
20. Transformation of 19 β ,28-epoxy-18 α -olean-2-ene by the Prins reaction / A. V. Rybina, I. S. Shepelevich, R. F. Talipov [et al.] // Chem. Nat. Comp. – 2006. – Vol. 42, N 6. – P. 740-741.
21. Pat. 20020128210 US. Triterpenes having human antifungal and antiyeast activity / P. A. Krasutsky, R. M. Carlson, R. Karim // URL : <http://www.freepatentsonline.com>.
22. Selective oxidation of triterpene alcohols by sodium hypochlorite / O. B. Flekhter, O. Y. Ashavina, I. E. Smirnova [et al.] // Chem. Nat. Comp. – 2004. – Vol. 40, N 2. – P. 141-143.
23. Pat. 6369101 US. Therapeutic method to treat herpes virus infection / R. M. Carlson // URL : <http://www.freepatentsonline.com>.
24. Synthesis of betulin derivatives with solid supported reagents / S. Lavoie, A. Pichette, F.-X. Garneau [et al.] // Synth. Commun. – 2001. – Vol. 31. – P. 1565-1571.
25. Синтез и противовоспалительная активность новых ацилированных производных бетулина / О. Б. Флехтер, Н. И. Медведева, Л. Т. Карачурина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2002. – Т. 36, № 9. – С. 29-32.
26. Pat. 2004089357 WO. Anti-fungal formulation of triterpene and essential oil / R. M. Carlson, D. J. Gibson // URL : <http://www.freepatentsonline.com>.
27. Коровин А. В. Синтез хиноксалинов, конденсированных с тритерпенами, производных урсоловой кислоты и бетулина | А. В. Коровин, А. В. Ткачев // Изв. Акад. наук, сер. хим. – 2001. – Т. 50, № 2. С. 292-297.
28. Preparation and conformational study of 19 β ,28-epoxy-18 α -olean-5-ene derivatives / M. Dračinský, V. Rihtr, V. Křeček [et al.] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 2006. – Vol. 71. – P. 387-410.

29. Huneck S. Triterpenes. XV. Preparation and Forster reaction of 19 β , 28-epoxy-3-oxo-2-antioximino-1 α -cyano-18 α H-oleanane and the bromination of 19 β ,28-epoxy-3-oxo-1 α -cyano-18 α H-oleanane / S. Huneck // Chem. Ber. – 1965. – Vol. 98. – P. 3204-3209.
30. Triterpenes. Part. LXXIII. Reactions of triterpenoid ketones with sulfur and morpholine under Willgerodt-Kindler reaction conditions / J. Sejbal, J. Klinot, J. Protiva [et al.] // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1986. – Vol. 51. – P.118-127.
31. Синтез и фармакологическая активность оксимов ацилированной бетулоновой кислоты и 28-оксо-аллобетулона / О. Б. Флехтер, Е. И. Бореко, Л. Р. Нигматуллина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 3. С. 31-34.
32. Nekrasov D. D. Obukhova A. S. Benzoylacetylation of allobetulin and allobetulone oxime by benzoylketene generated *in situ* during thermolysis of 5-phenyl-2,3-dihydrofuran-2,3-dione / D. D. Nekrasov A. S. Obukhova // Chem. Heterocycl. Comp. – 2005. – Т. 41. – С. 1426-1427.
33. Синтез и установление конфигурации спиро[(6-фенил-3,4-дигидро-2H-1,3-диоксин)-2R(S),3'-(19',28'-оксидоолеанан)]-4-онов методом рентгеноструктурного анализа / Т. В. Рыбалова, Ю. В. Галитов, Д. Д. Некрасов [и др.] // Журн. структ. хим. – 2005. – Т. 46, № 6. С. 1169-1173.
34. Effect of substituents in the cumulene and aryl fragments of aroylketenes on the stereoselectivity of Diels-Alder heteroreaction with mono-, bi, and polycyclic terpenoids containing a carbonyl group / D. D. Nekrasov, A. S. Obukhova, N. Y. Lisovenko [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 2010. – Vol. 46. – P. 413-418.
35. Triterpenes. Part LXXXI. Ethylene dithioketals in ring A of 19 β , 28-epoxy-18 α -oleanane; mass spectra and reduction with deuterated Raney nickel / J. Protiva, R. Ocadlik, E. Klinotova [et al.] // Coll. Czech Chem. Commun. – 1987. – Vol. 52. – P. 501-507.

36. Klinot J. Conformation of epimeric 2-bromoallobetulones / J. Klinot, A. Vystrčil // Chem. Ind. – 1960. – P. 1360-1361.
37. Klinot J. 7. Stereochemistry of 2-bromo derivatives of allobetulin and alloheterobetulin / J. Klinot, A. Vystrčil // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1966. – Vol. 31. – P. 1079-1091.
38. Efficient synthesis of morolic acid and related triterpenes starting from betulin / P. Zhang, J. Hao, J. Liu [et al.] // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65. – P. 4304-4309.
39. Толстикова Л. Ф. Тритерпеноиды. XXIII. Синтез и реакции ацетиленовых производных тритерпенов / Л. Ф. Толстикова, Г. А. Толстиков // Изв. Акад. наук Казах. ССР, сер. хим. – 1971. – Т. 21. С. 65-71.
40. Reaction of lupane and oleanane triterpenoids with Lawesson's reagent / M. Kvasnica, I. Rudovska, I. Cisarova [et al.] // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64. – P. 3736-3743.
41. Sejbal J. Triterpenes. Part LXXXIII. Reaction of 3-keto and 2-ketotriterpenoids with 3-chloroperoxybenzoic acid in aliphatic alcohols. A new method of preparation of α -hydroxy ketones / J. Sejbal, J. Klinot, A. Vystrčil // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1987. – Vol. 52. – P. 1052-1061.
42. Reaction of 3-acetoxy-(2,3),(19 β ,28)diepoxyoleanane with cyclic and linear amines/ L. N. Tolmacheva-Shelepen'kina, A. S. Shashkov, V. V. Grishko [et al.] // Chem. Nat. Comp. – 2007. – Т. 43. – С. 153-158.
43. Sejbal J. Triterpenes. LXXXV. Photolysis of 19 β , 28-epoxy-18 α -oleanan-2 β -ol nitrites: functionalization of 10 β - and 8 β -methyl groups / J. Sejbal, J. Klinot, A. Vystrčil // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1988. – Vol. 53. – P. 118-131.
44. Barton D. H. R. Long-range effects in alicyclic systems. II. Rates of condensation of some triterpenoid ketones with benzaldehyde / D. H. R. Barton, A. J. Head, P. J. May // J. Chem. Soc. – 1957. – P. 935-944.
45. Synthesis and spatial structure of new chiral dopants from allobetuline series for cholesteric liquid-crystal compositions / N. L. Babak, O. V. Shishkin,

- S. V. Shishkina, [et al.] // Struct. Chem. – 2016. – Vol. 27, N 1. – P. 295-303.
46. Pat. 8349415 US. Liquid-crystalline medium and liquid-crystal display having high twist / A. Kojima, F. Shimano // URL : www.freepatentsonline.com.
47. Пат. 106706 UA. (1S,2S)- та (1R,2R)-1-[4'-аміл-1,1'-біфеніл]-2,2'-спіроциклопропілалобетулоні та хірально-нематичні рідкокристалічні суміші / М. Л. Бабак, І. М. Гелла, Н. І. Школьнікова, Н. Б. Новікова, В. В. Ліпсон // URL : <http://uapatents.com>.
48. Синтез новых производных олеан-18(19)-ена из аллобетулина / О. Б. Казакова, Э. Ф. Хуснутдинова, Г. А. Толстиков [и др.] // Биоорг. химия. – 2010. – Т. 36, № 4. – С. 552-555.
49. Синтез и иммуотропная активность 2-алкиламинометилена-19 β ,28-эпоксиолеан-3-онов / И. А. Толмачева, Л. В. Аникина, Ю. Б. Вихарев [и др.] // Биоорг. химия. – 2008. – Т. 34, № 1. – С. 136-140.
50. A practical synthesis of betulonic acid using selective oxidation of betulin on aluminium solid support / N. Melnikova, I. Burlova, T. Kiseleva [et al.] // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – P. 11849-11863.
51. Синтез и противовирусные свойства производных лупановых тритерпеноидов / О. Б. Флехтер, Е. И. Бореко, Л. Р. Нигматуллина [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2004. – Т. 38, № 7, – С. 10-13.
52. Синтез бетулиновой кислоты из бетулина и исследование ее солубилизации с помощью липосом / Б. Ш. Ле, А. П. Каплун, А. А. Шпилевский [и др.] // Биоорг. химия. – 1998. – Т. 24, № 10. – С. 787-793.
53. Pat. 20070232577 US. Synthetic pentacyclic triterpenoids and derivatives of betulonic acid and betulin . / Ze-Qi Xu, Ali Koohang, Aye Aye Mar // URL : <https://www.uspto.gov/patent>.
54. Pat. 20130210787 US. C-3 cycloalkenyl triterpenoids with HIV maturation inhibitory activity / J. Swidorski, N. A. Meanwell, A. Regueiro-Ren [et al.] // URL : <https://www.uspto.gov/patent>.

55. Pat. 20140243298 US. C-3 alkyl and alkenyl modified betulinic acid derivatives / J. Swidorski, Y. Chen, S.-Y. Sit [et al.] // URL : <https://www.uspto.gov/patent>.
56. Barthel A. Oxidative transformations of betulinol / A. Barthel, S. Stark, R. Csuk // Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, N 39. – P. 9225-9229.
57. Pat. 20130296554 US. C-17 bicyclic amines of triterpenoids with HIV maturation inhibitory activity // N. Sin, Z. Liu, J. Swidorski [et al.] // URL : <https://www.uspto.gov/patent>.
58. Pat. 20070141389 WO. Method for preparation of betulinic acid / N. Wickholm, S. Alakurtti, J. Yli-Kauhaluoma, S. Koskimies // URL : <https://worldwide.espacenet.com>.
59. Synthesis of 3-O-acetylbetulinic and betulonic aldehydes according to Svern and the pharmacological activity of related oximes / O. B. Flekhter, O. Yu. Ashavina, E. I. Boreko [et al.] // Pharm. Chem. J. – 2002. – Vol. 36, N 6. – P. 303-306.
60. Transformation of betulone aldehyde by the Prins reaction / A. V. Rybina, I. S. Shepelevich, R. F. Talipov, F. Z. Galin // Chem. Nat. Comp. – 2006. – Vol. 42, N 5. – P. 620.
61. Alkylidene branched lupane derivatives: Synthesis and antitumor activity / R. Csuk, S. Stark, C. Nitsche [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 53. – P. 337-345.
62. Kurbatov E. S. Synthesis of betulonic aldehyde derivatives / E. S. Kurbatov, V. V. Kostrub, S. V. Kurbatov // Rus. J. Bioorg. Chem. – 2012. – Vol. 38, N 7. P. 740-742.
63. Cytotoxic betulin-derived hydroxypropargylamines trigger apoptosis / R. Csuk, R. Sczepek, B. Siewert, C. Nitsche // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21, N 2. – P. 425-435.
64. Pat. 2014071506 WO. Compounds for reducing glucocorticoids, and methods of treatment thereof / T. Durst, Z. Merali, C. Cayer [et al.] // URL : <https://worldwide.espacenet.com>.

65. New synthetic technology for the mild and selective one-carbon homologation of hindered aldehydes in the presence of ketones / K. C. Nicolaou, G. Vassilikogiannakis, R. Kranich [et al.] // *Org. Lett.* – 2000. – Vol. 2, N 13. – P. 1895-1898.
66. Wei Y. Synthesis and evaluation of *A-seco* type triterpenoids for anti-HIV-1-protease activity / Y. Wei, C.-M. Ma, M. Hattori // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, N 10. – P. 4112-4120.
67. Yemets S. V. Electrophilic monoiodination of terminal alkenes / S. V. Yemets, T. E. Shubina, P. A. Krasutsky // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11, N 17. – P. 2891-2897.
68. Lupane triterpenes and derivatives with antiviral activity / L. A. Baltina, O. B. Flekhter, L. R. Nigmatullina [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2003. – Vol. 13, N 20. – P. 3549-3552.
69. Synthesis of betulonic acid derivatives containing amino-acid fragments / N. I. Petrenko, N. V. Elantseva, V. Z. Petukhova [et al.] // *Chem. Nat. Comp.* – 2002. – Vol. 38, N 4. – P. 331-339.
70. Pat. 5468888 US. Lupane derivatives, their preparation and the pharmaceutical compositions which contain them / R. Bouboutou, N. Dereu, M. Evers, [et al.] // URL : <https://www.uspto.gov/patent>.
71. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic ring-fused betulonic acid derivatives as novel inhibitors of osteoclast differentiation and bone resorption / J. Xu, Zh. Li, J. Luo [et al.] // *J Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, N 7. – P. 3122-3134.
72. Synthesis of lupane triterpenoids with triphenylphosphonium substituents and studies of their antitumor activity / A. Yu. Spivak, D. A. Nedopekina, E. R. Shakurova [et al.] // *Rus. Chem. Bull.* – 2013. – Vol. 62, N 1. – P. 188-198.
73. Effective synthesis of 2,3-*seco*-2,3-dicarboxyplatonic acid / O. B. Kazakova, E. F. Khusnutdinova, O. S. Kukovinets [et al.] // *Chem. Nat. Comp.* – 2010. – Vol. 46, N 3. – P. 393-396.

74. Solid-state characterization and biological activity of betulonic acid derivatives / I. Ledeti, Ş. Avram, V. Bercean [et al.] // *Molecules*. – 2015. – Vol. 20, N 12. – P. 22691-22702.
75. Synthesis of heterocycle-modified betulonic acid derivatives as antitumor agents / Hai-Wei Cui, Yuan He, Jinhua Wang [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 95. – P. 240-248.
76. Pat. 6670345 US. Betulinic acid derivatives for inhabiting cancer growth and process for the manufacture of betulonic acid / Sunder Ramadoss, Manu Jaggi, Mohammad Jamshed Ahmad Siddiqui, Achla Behl Khanna // URL : <https://www.uspto.gov/patent>.
77. Synthesis, proapoptotic screening, and structure–activity relationships of novel aza-lupane triterpenoids / A. A. Mar, E. L. Szotek, A. Koohang [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, N 18. – P. 5389-5393.
78. Synthesis and anti-HIV activity of 3-alkylamido-3-deoxy-betulonic acid derivatives / Y. Kashiwada, J. Chiyo, Y. Ikeshiro [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – Vol. 48, N 9. – P. 1387-1390.
79. Preparation of betulonic acid derivatives by chemical and biotransformation methods and determination of cytotoxicity against selected cancer cell lines / L. C. Baratto, M. V. Porsani, I. C. Pimentel [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 68. – P. 121-131.
80. Synthesis of betulonic acid from betulin extract and study of the antiviral and antiulcer activity of some related terpenoids / O. B. Flekhter, L. R. Nigmatullina, L. A. Baltina [et al.] // *Pharm. Chem. J.* – 2002. – Vol. 36, N 9. – P. 484-487.
81. Synthesis of novel lupane triterpenoid-indazolone hybrids with oxime ester linkage / T. S. Khlebnicova, S. V. Shishkina, D. Zicāne [et al.] // *Steroids*. – 2017. – Vol. 117. – P. 77-89.
82. Cytotoxic heterocyclic triterpenoids derived from betulin and betulonic acid / M. Urban, M. Vlk, P. Dzubak [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, N 11. – P. 3666-3674.

83. Rational design and semisynthesis of betulinic acid analogues as potent topoisomerase inhibitors / F. M. A. Bar, M. A. Khanfar, A. Y. Elnagar, [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2009. – Vol. 72, N 9. – P. 1643-1650.
84. Structure-activity relationship study of betulinic acid, A novel and selective TGR5 agonist, and its synthetic derivatives: potential impact in diabetes / C. Genet, A. Strehle, C. Schmidt [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 53, N 1. – P. 178-190.
85. Triterpenoid pyrazines and benzopyrazines with cytotoxic activity / M. Urban, J. Sarek, M. Kvasnica [et al.] // *J. Nat. Prod.* – 2007. – Vol. 70, N 4. – P. 526-532.
86. Heterocycle-fused lupane triterpenoids inhibit *Leishmania donovani* amastigotes / R. Haavikko, A. Nasereddin, N. Sacerdoti-Sierra [et al.] // *Med. Chem. Comm.* – 2014. – Vol. 5, N 4. – P. 445-451.
87. A single-step acid catalyzed reaction for rapid assembly of *NH*-1,2,3-triazoles / J. Thomas, S. Jana, S. Liekens, W. Dehaen // *Chem. Comm.* – 2016. – Vol. 52, N 59. – P. 9236-9239.
88. Application of the triazolization reaction to afford dihydroartemisinin derivatives with anti-HIV activity / S. Jana, S. Iram, J. Thomas [et al.] // *Molecules.* – 2017. – Vol. 22, N 2. – Art.No: 303 (13 p.).
89. Synthesis of triterpenoid triazine derivatives from allobetulone and betulonic acid with biological activities / T. D. Ngoc, N. Moons, Y. Kim [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22, N 13. – P. 3292-3300.
90. Pat. 20080293682 US. Novel betulinic acid derivatives / Rama Mukherjee, Kumar Srivastava, Mohammad Jamshed Ahmed Siddioui, [et al.] // URL: <https://www.uspto.gov/patent>.
91. Synthesis and biological evaluation of betulonic acid derivatives as antitumor agents / Sheng-Jie Yang, Ming-Chuan Liu, Qi Zhao [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 96. – P. 58-65.

92. Betulonic acid-peptide conjugates: synthesis and evaluation of anti-inflammatory activity / A. I. Govdi, S. F. Vasilevsky, N. V. Sokolova [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2013. – Vol. 23, N 5. – P. 260-261.
93. Synthetic transformations of higher triterpenoids. XXX. Synthesis and cytotoxic activity of betulonic acid amides with fragments of nitroxyl radicals / A. N. Antimonova, N. I. Petrenko, E. E. Shults [et al.] // *Rus. J. Bioorg. Chem.* – 2013. – Vol. 39, N 2. P. 181-185.
94. Novel NO-releasing derivatives of betulonic acid with antitumor activity / Jin-Hong Liu, Zi-Fei Zhu, Jia Tang [et al.] // *Chin. Chem. Lett.* – 2015. – Vol. 26, N 6. – P. 759-762.
95. Novel semisynthetic derivatives of betulin and betulonic acid with cytotoxic activity / R. C. Santos, J. A. R. Salvador, S. Marin, M. Cascante // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 17, N 17. – P. 6241-6250.
96. Dinis synthesis and structure-activity relationship study of novel cytotoxic carbamate and *N*-acylheterocyclic bearing derivatives of betulin and betulonic acid // R. C. Santos, J. A. R. Salvador, S. Marín [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, N 12. – P. 4385-4396.
97. Synthesis of betulonic acid piperazide and its nitrohetaryl derivatives / E. S. Kurbatov, V. V. Kostrub, V. S. Kazei [et al.] // *Rus. J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 47, N 8. – P. 1267-1269.
98. Chue K.-T. Synthesis and antibacterial activity of betulonic acid amides with piperazine derivatives / K.-T. Chue, M.-S. Chang, L.N. Ten // *Chem. Nat Comp.* – 2011. – Vol. 47, N 5. – P. 759-763.
99. Pat. 20140243527 US. Purification methods for betulonic acid and boc-lysinated betulonic acid, and organic synthesis of betulonic acid amides with piperazine derivatives / K.-T. Chue, T.-H. Kim, L. Ten // URL: <https://www.uspto.gov/patent>.
100. Synthesis of new betulonic acid-peptide conjugates and *in vivo* and *in silico* studies of the influence of peptide moieties on the triterpenoid core

- activity / A. I. Govdi, N. V. Sokolova, I. V. Sorokina [et al.] // MedChemComm. – 2015. – Vol. 6, N 1. – P. 230-238.
101. Effective synthesis of novel C(2)-propargyl derivatives of betulinic and ursolic acids and their conjugation with β -d-glucopyranoside azides via click chemistry / A. Yu. Spivak, R. R. Gubaidullin, Z. R. Galimshina [et al.] // Tetrahedron. – 2016. – Vol. 72, N 9. – P. 1249-1256.
102. Пат. 105617 UA. 2*E*-(4'-аміл-1,1'-біфеніл)метиліденалобетулін і хірально-нематична рідкокристалічна суміш / М. Л. Бабак, І. М. Гелла Н. І. Школьнікова, Н. Б. Новікова, В. В. Ліпсон // URL : <http://uapatents.com>.
103. Пат. 106705 UA. (2*R*,3*R*)-3-[4'-аміл-1,1'-біфеніл)-2,2'-спірооксірано-алобетулін та хірально-нематична рідкокристалічна суміш / М. Л. Бабак, І. М. Гелла Н. І. Школьнікова, Н. Б. Новікова, В. В. Ліпсон // URL : <http://uapatents.com>.
104. Синтез пиррол-2-ил- и пиразол-4-илметилиденпроизводных бетулина и аллобетулина / Н. Л. Бабак, А. Н. Семененко, И. М. Гелла [и др.] // Журнал орг. химии. – 2015. – Т. 51, вып. 5. – С. 715-726.
105. Циклопропанирование и эпоксицирование 2-илиденовых производных лупанового ряда / А. Н. Семененко, Н. Л. Бабак, И. М. Гелла, [и др.] // Журнал орг. химии. – 2017. – Т. 53, вып. 2. – С. 282-289.
106. Pat. WO 2002026761. Triterpenes having fungicidal activity against yeast / P. A. Krasutsky, R. M. Carlson // URL : <http://www.freepatentsonline.com>.
107. α,β -Непредельные кетоны на основе аллобетулона / Н. Л. Бабак, И. М. Гелла, А. Н. Семененко [и др.] // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – С. 1063–1070.
108. Кутуля Л. А. Хиральные α,β -ненасыщенные карбонильные соединения в жидкокристаллических системах с индуцированной спиральной структурой : дис. докт. хим. наук : 02.00.03 / Кутуля Лидия Антоновна – Харьков, 1992. – 461 с.

109. Пат. 106657 UA. (16e)-16-Піразолілметилен-17-оксостероїди андростенового і естранового рядів та хіральні-нематичні рідкокристалічні суміші на їх основі / Ф. Г. Яременко, І. В. Тайдаков, Ж. О. Шешенко [та ін.] // URL : <http://uapatents.com>.
110. Zefirov N. S. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings / N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya // J. Phys. Org. Chem. – 1990. – Vol. 3. – P. 147–158.
111. Зефіров Ю. В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах / Ю. В. Зефіров // Кристаллография. – 1997. – Т. 42, № 5. – С. 936-958.
112. Oxidation of alcohols with oxoperoxobis(N-phenylbenzohydroxamato)-molybdenum(VI) / Н. Томиока, К. Такаї, К. Ошіма, [et al.] // Tetrahedron Lett. – 1980. – Vol. 21, (80). – P. 4843-4846.
113. Yufit, D. S. 1-Dispiro [2.0. 2.1] heptanecarboxylic acid: Crystal structure and electron-density distribution / D. S. Yufit, M. Y. Antipin, K. A. Lukin, Y. T. Struchkov, N. S. Zefirov // Crystallography reports, – 1993 –Vol 38 – P.330-333.
114. Cano R. An explanation of Grandjean discontinuous / R. Cano // Bull. Soc. Fr. Miner. Cristallogr. – 1968. – Vol. 91, N 1. – P. 20-27.
115. Ващенко В. В. Стереохимия реакций енолятов п-ментан-3-онов и их арилиденпроизводных с электрофильными реагентами : дис. канд. хим. наук : 02.00.03 / Ващенко Валерий Владимирович – Харьков, 1997. – 176 с.
116. Беляков В. А. Оптика холестерических жидких кристаллов / В. А. Беляков, А. С. Сонин ; ред. В. О. Черкезян. – М. : Наука, 1982. – 360 с.
117. Pat. 6830789 US. Chiral additives for cholesteric displays / J. W. Doane, A. A. Khan, A. J. Seed // URL : <https://worldwide.espacenet.com>.

118. Pat. 7236151 US. Liquid crystal . W. Doane, A. A. Khan, I. Shiyanovskaya, A. Green // URL : <https://worldwide.espacenet.com>.
119. Pat. 6217792 US. Chiral dopants / O. L. Parri, P. Nolan, L. D. Farrand, A. May // URL : <https://worldwide.espacenet.com>.
120. Pat. 7771800 US. Chiral Compounds / L. D. Farrand // URL : <https://worldwide.espacenet.com>.
121. Bader R. F. W. Atoms in molecules. In: international series of monographs on chemistry. Vol. 22. A quantum Theory / R. F. W. Bader. – Oxford : Clarendon Press, 1990. – 23 p.
122. Espinosa E. Hydrogen bond strengths revealed by topological analyses of experimentally observed electron densities / E. Espinosa, E. Molins, C. Lecomte // Chem. Phys. Lett. – 1998. – Vol. 285, N 3-4. – P. 170-173.
123. Патент України №114868 «Похідні (1S,2S)-2,2'-спіроциклопропілалобетулону 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.
124. 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.
125. Циклопропанування піразоліденових похідних дигідроепіандростерону / Ю. А. Рибалка, О. М. Семененко // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів ХКЧ-2015. Харків, 20-22 квітня 2015. с 235.
126. Пат. 6830789 US, МПК C07D317/12, C09K19/52. Chiral additives for cholesteric displays [Електронний ресурс] / J. W. Doane, A. A. Khan, A. J. Seed (US); заявник і патентовласник Kent displays inc (US). – № US/09/937210 ; заявл. 24.09.01 ; опубл. 14.12.04. – Режим доступу : www.ep.esp@cenet.com.

127. New high twisting power material for use as a single asymmetric dopant in cholesteric displays with a temperature independence of the helical twisting power / A. Seed, M. Walsh, J. W. Doane [et al] // *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* – 2004. – Vol. 410. – P. 201–208.
128. Goh M. Powerful helicity inducers: axially chiral binaphthyl derivatives / M. Goh, K. Akagi // *Liq. Cryst.* – 2008. – Vol. 35, № 8. – P. 953.
129. Пат. 6699532 US, МПК C07C69/76, C09K19/54, C09K19/58. Optically active compound and liquid crystal composition containing the compound [Электронный ресурс] / Y. Motoyama, M. Johno (JP); заявник і патентовласник Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc. (JP). – № 10461462; заявл. 16.06.2003; опубл. 02.03.2004. – Режим доступу: www.patents.com.
130. Gella, I. M., Drushlyak, T. G., Babak, N. L., Novikova, N. B., & Lipson, V. V. (2014). Structural Analysis of Chiral Dopants in Nematic Systems by Example of Ether-Ester-Substituted 1, 4: 3, 6-Dianhydrohexitols. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 591(1), 34-44.
131. Sheldrick G.M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // *Acta Crystallogr, Sect. A.* – 2008. – Vol. 64. – P. 112-122.
132. Dehaen W. Allobetulin and Its Derivatives: Synthesis and Biological Activity / W. Dehaen, A. A. Mashentseva, T. S. Seitembetov // *Molecules.* – 2011. – Vol. 16, N 3. – P. 2443-2466.
133. Pat. 2007232577 US. Synthetic pentacyclic triterpenoids and derivatives of betulinic acid and betulin / X. Ze-Qi, A. Koohang, A. A. Mar [et al.] // URL : <https://worldwide.espacenet.com>.
134. 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.

135. Химические свойства бетулонового альдегида / А. М. Еремина, А. Н. Семененко // VII Всеукраїнська наукова конференція студентів та аспірантів ХКЧ-2015. Харків, 20-22 квітня 2015. с 211.
136. 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". Kharkiv, 9-13 November 2015. O-18.
137. 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". Kharkiv, 9-13 November 2015. P-22.
138. Бабак М.Л. Синтез хіральних добавок для рідкокристалічних композицій на основі діангідрогекситолової та лупанової молекулярних платформ: дис. ... канд. хім. наук: : спец. 02.00.03 «органічна хімія» / М.Л. Бабак – Харків, 2016. – 161 с.
139. Ghosh, K., Panja, A., & Panja, S. (2016). Cholesterol appended bis-1, 2, 3-triazoles as simple supramolecular gelators for the naked eye detection of Ag⁺, Cu²⁺ and Hg²⁺ ions. *New Journal of Chemistry*, 40(4), 3476-3483.
140. Srivastava, B. K., & Manheri, M. K. (2016). Aryl-triazolyl peptides for efficient phase selective gelation and easy removal of dyes from water. *RSC Advances*, 6(35), 29197-29201.
141. Bag, B. G., Maity, G. C., & Dinda, S. K. (2006). Donor– Acceptor Interaction Promoted Gelation: Visual Observation of Color Change. *Organic letters*, 8(24), 5457-5460.
142. 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 100th anniversary of Fedir Babichev, Київ, 4-9 липня 2017 р. с. 98.
143. A library of 1,2,3-triazole-substituted oleanolic acid derivatives as anticancer agents: design, synthesis, and biological evaluation / G. Wei, W. Luan, S. Wang [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13 N 5. – P. 1507-1514.
 144. A novel triazole derivative of betulinic acid induces extrinsic and intrinsic apoptosis in human leukemia HL-60 cells / I. Khan, S. K. Guru, S. K. Rath [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 108, N 10. – P. 104-116.
 145. Rational approach to discover multipotent anti-Alzheimer drugs / M. Rosini, V. Andrisano, M. Bartolini [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 48, N 2. – P. 360-363.
 146. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases / A. Cavalli, M. L. Bolognesi, A. Minarini [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, N 3. – P. 347-372.
 147. Synthesis and cytotoxicity of 2-cyano-28-hydroxy-lup-1-en-3-ones / A. Koohang, N. D. Majewski, E. L. Szotek [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Letters.* – 2009. – Vol. 19, N 8. – P. 2168-2171.
 148. Yogeewari P. Betulinic acid and its derivatives: A review on their biological properties / P. Yogeewari, D. Sriram // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, N 6. – P. 657-666.
 149. New lupane derived compounds with pro-apoptotic activity in cancer cells: synthesis and structure-activity relationships / J. Šarek, J. Klinot, P. Džubák // *J. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 46, N 25. – P. 5402-5415.
 150. Drug resistance in cancer: an overview / G. Housman, S. Byler, S. Heerboth [et al.] // *Cancers.* – 2014. – Vol. 6, N 3. – P. 1769-1792.
 151. The Functions and Structure of ABC Transporters: Implications for the Design of New Inhibitors of Pgp and MRP1 to Control Multidrug Resistance

- (MDR) / E. Teodori, S. Dei, C. Martelli [et al.] // *Curr. Drug Targets.* – 2006. – Vol. 7, N7. – P. 893-909.
152. Delou J. M. Betulinic acid does not modulate the activity of P-gp/ABCB1 or MRP1/ABCC1 in a non-tumoral renal cell line: Possible utility in multidrug resistance cancer chemotherapy / J. M. Delou, M. A. M. Capella, C. R. Gattass // *Mol. Med. Reports.* – 2009. – Vol. 2. – P.271-275.
153. 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. Полтава, 19-23 вересня 2016 р. с 322.
154. 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, Полтава, 19-23 вересня 2016 р., с 285.
155. Design, synthesis of methotrexate-diosgenin conjugates and biological evaluation of their effect on methotrexate transport-resistant cells / B. Cai, A.Liao, K. K. Lee, J. S. Ban, H. S. Yang, Y. J. Im, C. Chun // *Steroids.* – 2016. – Vol. 116. – P. 45-51.
156. A.O. Sadchenko, O.V. Vashchenko, N.A. Kasian, L.V. Budjanskaya, L.N. Lisetski. Correlations between thermostability of multibilayer lipid structure and molecular parameters of guest molecules // *Func. Mater.* 2016 року; 23 (2): 230-235

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ
НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ:**

1. α,β -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. Морина, 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 эпоксирирование 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.*

(Видання входять до міжнародних наукометричних баз Web of Science і Scopus)

6. Пат. № 114868 «Похідні (1S,2S)-2,2'-спіроциклопропілалобетулоноу та хіральноматична 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 10.08.2017 р. *Здобувачем розроблено метод одержання заявлених сполук, вивчено їх здатність до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ:

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 дигідроепіандростерону / 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. Полтава, 19-23 вересня 2016 р.; с 15. *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. 322. *Здобувачем здійснено синтез кон'югатів метотрексату з бетулоновою 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 100th anniversary of Fedir Babichev, Київ, 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 α,β -ненасичених кетонів на основі карбонільних похідних лупанового ряду.*