

УДК 547.944.7

## СИНТЕЗ ПЕРВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2009 г. С. Ф. Василевский, А. И. Говди, Э. Э. Шульц, М. М. Шакиров,  
И. В. Алабугин, академик Г. А. Толстиков

Поступило 04.09.2008 г.

Модификация природных соединений с целью поиска эффективных лекарственных агентов стала одной из ведущих тенденций актуального научного направления, возникшего на стыке тонкого органического синтеза и медицинской химии.

В последние годы возрастает внимание к растительным тритерпеноидам, на основе которых получены высокоэффективные противоопухолевые агенты [1]. При этом особый интерес вызывают тритерпеноиды лупанового ряда, в частности, бетулиновая кислота и ее производные [1, 2]. Известны амиды и пептиды бетулоновой кислоты, обладающие противоопухолевой активностью [3, 4].

Исследования последних двух десятилетий показали, что ацетиленовые соединения являются достаточно представительной группой природных метаболитов, продуцируемых, прежде всего, высшими растениями, а также грибами и микро-

организмами. Несмотря на высокую антираковую активность многих природных ацетиленовых метаболитов [5, 6], производные бетулоновой кислоты с тройными связями остаются неизвестными, поэтому синтез таких соединений является самостоятельной синтетической задачей. Кроме того, алкиновый остаток является одним из наиболее удобных фрагментов в дизайне новых медицинских агентов благодаря высокой реакционной способности и легкости функционализации тройной связи.

С учетом того, что практически важные результаты в поиске противоопухолевых и противовирусных агентов [2] были достигнуты при трансформации углерода в положении 28 бетулоновой кислоты, авторами предпринята попытка ввести ацетиленовые фрагменты именно в положение 28 молекулы бетулоновой кислоты.

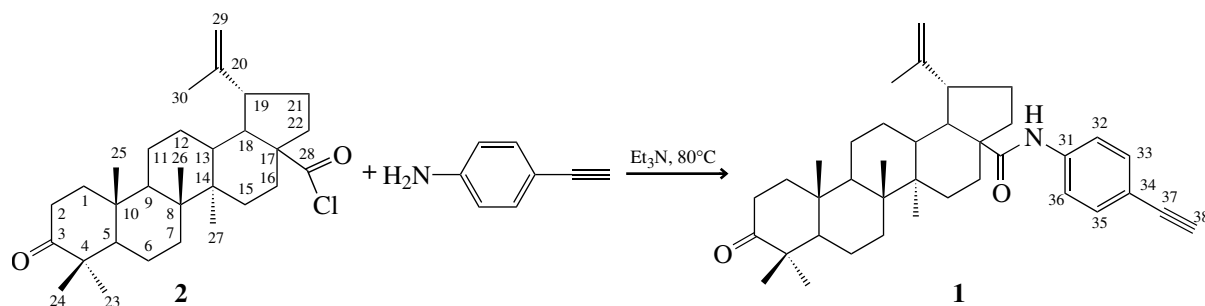


Схема 1.

Следует подчеркнуть, что применение наиболее распространенного в настоящее время метода получения алкинов путем кросс-сочетания Соно-

гаширы терминальных ацетиленов с галоидопродуктами в системе  $\text{CuI-PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  нетривиально. Действительно, в исходной галоидбетулоновой кислоте имеется концевая винильная группа, и в условиях медно-палладиевого катализа может проходить и реакция Хека – образование дизамещенного олефина [7].

В этой связи для введения ацетиленовых остатков в молекулу бетулоновой кислоты была использована хлорангидридная функция молекулы **2** (схема 1). Выбор в качестве аминной компо-

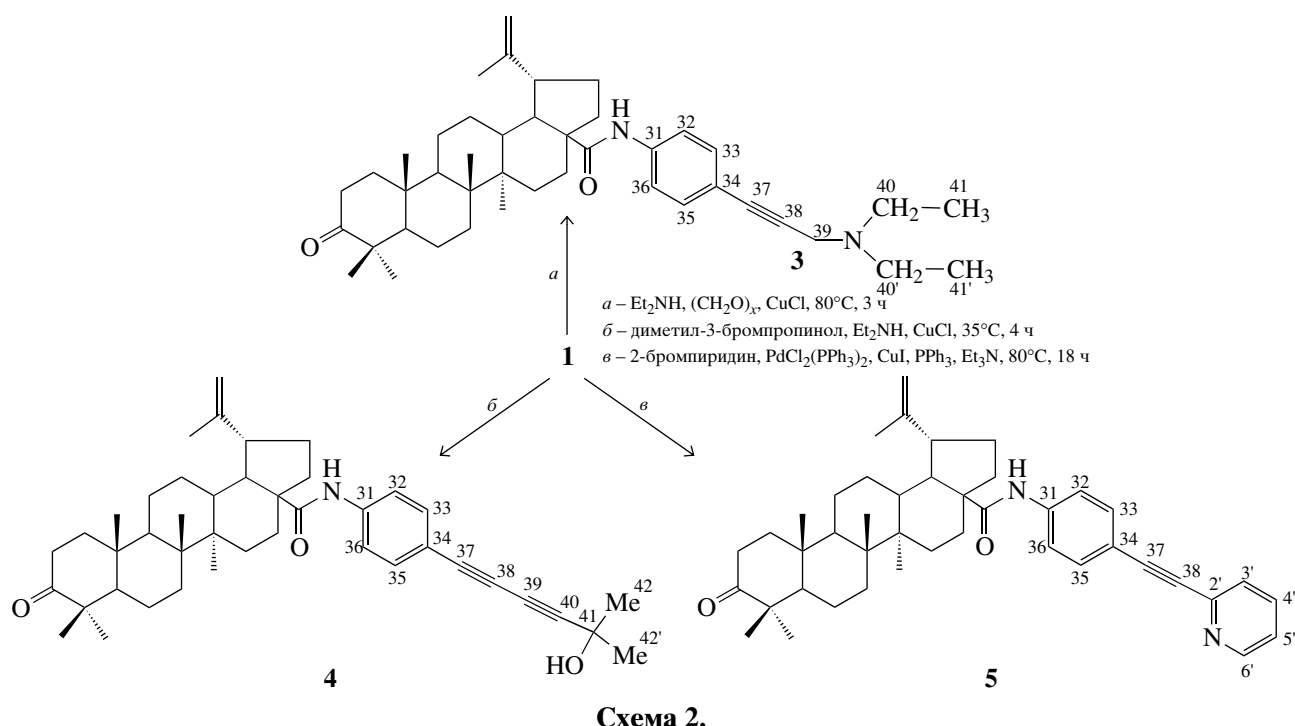
Институт химической кинетики и горения  
Сибирского отделения Российской Академии наук,  
Новосибирск

Новосибирский институт органической химии  
им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской Академии наук  
Department of Chemistry and Biochemistry,  
Florida State University, Tallahassee, Florida, USA

ненты *n*-аминофенилацетилена позволил получить в одну стадию высокореакционноспособный синтон – бетулоновую кислоту с терминальной ацетиленовой группой **1**. Синтетическая ценность соединений с этинильной группой определяется высокой кислотностью фрагмента  $\text{HC}\equiv\text{C}$ , позволяющей легко осуществлять как функционализацию молекулы, так и формирование новых связей  $\text{C}-\text{C}$ .

Использование высокой реакционной способности этинилпроизводных для модификации бетулоновой кислоты продемонстрировано на примерах типичных реакций для алкинов-1.

При поиске биологически активных соединений в ряду ацетиленов особое место занимают аминопропаргильные производные. Так, среди замещенных 3-арилпропин-2-инилдиалкиламинов общей формулы  $\text{Ar}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{Alk})_2$  обнаружены ингибиторы ферментов – сквален-эпоксидазы млекопитающих [8]. Аминоалкилирование ацетилена было осуществлено в типичных условиях реакции Манниха. Взаимодействие амидоацетилена **1** с диэтиламином и параформом в присутствии полухлористой меди при нагревании в диоксане ( $80^\circ\text{C}$ ) приводило к образованию целевого пропаргиламина **3** с выходом 68% (схема 2).



Традиционно важным методом синтеза диацетиленовых производных является кросс-сочетание по Кадью–Ходкевичу, поскольку именно среди природных диацетиленовых производных обнаружена высокая антираковая активность [5]. Этим методом синтезированы многие природные сопряженные бутандиинилкарбинолы [9]. Авторами осуществлен синтез и  $\alpha$ -диацетиленового третичного спирта **4**. Реакция алкина **1** с бромкарбинолом в метаноле в присутствии  $\text{CuCl}$ ,  $\text{Et}_2\text{NH}$ ,  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  гладко протекала при температуре  $30\text{--}35^\circ\text{C}$ . Выход бутан-1,3-диинилкарбинола **4** составил 73%.

С учетом наличия винильной группы в молекуле бетулоновой кислоты (а значит, возможности реакции Хека) принципиальное значение имела проверка реализации селективного кросс-сочетания терминального ацетилена **1** с галоидареном в условиях медно-палладиевого катализа. В случае

успеха это открывало путь к синтезу самых разнообразных производных бетулоновой кислоты с этиниларильными и этинилгетарильными заместителями. В качестве галогенового компонента авторами был выбран  $\alpha$ -бромпиридин. В стандартных условиях реакции Соногаширы ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ) взаимодействие этинилпроизводного **1** с 2-бромпиридином ( $55^\circ\text{C}$ , 18 ч) приводило к дизамещенному ацетилену **5** с выходом 62%. Образование продуктов сочетания по Хеку не наблюдалось.

Таким образом, получены первые представители бетулоновой кислоты с ацетиленовыми остатками. Показана возможность селективного осуществления реакции Соногаширы для получения ацетиленовых производных бетулоновой кислоты (**1**), несмотря на наличие винильной группы в исходном соединении.

Высокорекреационноспособные производные бетулоновой кислоты, содержащие этинильные фрагменты ( $C\equiv CH$ ), в приложении к тритерпеновым производным открывают широкие возможности получения новой группы соединений, перспективных при поиске биологически активных соединений медицинского назначения.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные  $PdCl_2(PPh_3)_2$ , 2-метил-3-бутин-2-ол фирмы "Aldrich". Температуру плавления определяли на аппарате "Kofler". ИК-спектры записывали на спектрометре "Vector 22" в таблетках с KBr. Масс-спектры высокого разрешения получали на приборе "Finnigan MAT", модель 8200 (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполняли на CHN-анализаторе (модель 1106, фирма "Carlo Erba", Италия). Спектры ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  записывали на приборах "Bruker AV-300" (300.13 ( $^1H$ ) и 75.47 МГц ( $^{13}C$ )), "Bruker AM-400" (400.13 ( $^1H$ ) и 100.61 МГц ( $^{13}C$ )). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  использовали различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектроскопии (COSY, COLOC) (спектры получены на приборе Bruker DRX-500 [рабочие частоты 500.13 ( $^1H$ ) и 125.76 МГц ( $^{13}C$ )] (для соединений **4**, **5**); при отнесении сигналов полициклического остова соединений **1–5** учитывали данные химических сдвигов атомов углеродов бетулоновой кислоты как ключевого соединения [10]. Химические сдвиги измеряли относительно остаточных сигналов растворителя:  $CHCl_3$  ( $\delta_H$  7.24 м.д. и  $\delta_C$  76.90 м.д.). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}C$  определяли в режиме  $J$ -модуляции (JMOD). Вследствие сложности отнесения всех сигналов в спектрах ЯМР  $^1H$  для указанных соединений приведены данные характерных сигналов. Основная часть протонов тритерпеноидного скелета резонирует в интервале 2.7–0.8 м.д. Отнесение химических сдвигов тройных связей соответствующих атомов углерода для производных **1–5** сделано путем сопоставления с соответствующими сдвигами ацетиленовых соединений в спектрах ЯМР  $^{13}C$ , описанных в работах [11, 12].

**N-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-этиниланилин, соединение 1.** Смесь 1.6 г (3.4 ммоль) хлорангидрида **2**, 0.39 г (3.4 ммоль) *n*-аминофенилацетилена, 3 мл триэтиламина в 15 мл сухого бензола нагревали в токе аргона при 70–75°C в течение 18 ч. После охлаждения отфильтровали осадок  $Et_3N \cdot HCl$ , промыли бензолом (3 × 10 мл), растворитель удалили в вакууме. К остатку прилили 20 мл бензола и промыли разбавленной соляной кислотой (1 : 4), сушили безводным  $Na_2SO_4$ , органический слой отфильтровали через  $Al_2O_3$  (1 × 2.5 см), растворитель сконцентрировали до 5 мл и нанесли на колонку с оксидом алюминия (2 × 2.5 см),

элюировали бензолом. Растворитель удалили в вакууме. Получили 1 г (55%) соединения **1**, т. пл. 159–160°C. Масс-спектр высокого разрешения, найдено:  $m/z$  553.3918  $[M]^+$ . Для  $C_{38}H_{51}NO_2$  вычислено:  $M = 553.3919$ . ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 300.13 МГц,  $\delta$ , м. д.  $J$ , Гц) 0.90 (3H, с,  $CH_3$ -25), 0.95 (3H, с,  $CH_3$ -24), 0.98 (6H, с,  $CH_3$ -26, 27), 1.03 (3H, с,  $CH_3$ -23), 1.67 (3H, с,  $CH_3$ -30), 3.14 (1H, дт, 19,  $J_1 = 4$  Гц,  $J_2 = 11$  Гц), 4.59 (1H, с, 29), 4.73 (1H, с, 29), 3.01 (1H, с, 38), 7.39 (4H, м, 32, 36, 33, 35); ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1696 (C=O), 2108 (C≡C), 3387 (C≡C–H). Найдено, %: C 82.32, H 8.72, N 2.38. Для  $C_{38}H_{51}NO_2$  вычислено, %: C 82.41, H 9.28, N 2.53.

**N-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-(N,N-диэтиламинопропаргил-1-ин)анилин, соединение 3.** Смесь, состоящую из 60 мг (2.0 ммоль) параформа и 146 мг (2.00 ммоль) диэтиламина в 5 мл диоксана, выдерживали в токе аргона в течение 30 мин при 45°C. Затем прибавили 14 мг (0.14 ммоль) хлорида меди(I) и перемешивали до появления голубой окраски (10 мин), после ввели 550 мг (0.99 ммоль) соединения **1** и нагревали до 80°C в течение 3 ч. После окончания синтеза реакционную массу промыли водным аммиаком. Органический слой сушили  $Na_2SO_4$ , отфильтровали через слой  $Al_2O_3$  (1 × 1.5 см). Растворитель удалили в вакууме, а остаток растирали с гексаном. Отфильтровали осадок, получили 410 мг (68%) основания Манниха, т. пл. 131–133°C (бензол). Масс-спектр высокого разрешения, найдено:  $m/z$  638.4717  $[M]^+$ . Для  $C_{43}H_{62}N_2O_2$  вычислено:  $M = 638.4811$ . ЯМР  $^1H$  (300.13 МГц,  $\delta$ , м. д.  $J$ , Гц): 0.94 (3H, с,  $CH_3$ -25), 0.99 (3H, с,  $CH_3$ -24), 1.02 (6H, с,  $CH_3$ -26, 27), 1.07 (3H, с,  $CH_3$ -23), 1.67 (3H, с,  $CH_3$ -30), 2.61 (4H, м,  $N(CH_2)_2$ ), 3.13 (1H, дт, 19,  $J_1 = 4$  Гц,  $J_2 = 11$  Гц), 3.61 (2H, с,  $CH_2$ -39), 4.60 (1H, с, 29), 4.73 (1H, с, 29), 7.40 (4H, м, 32, 36, 33, 35); ИК-спектр (KBr,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ ): 1704 (C=O); 2212 (C≡C).

**N-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-(2-гидрокси-5-метилгексадинил-1,3-ил)анилин, соединение 4.** Смесь, содержащую 188 мг (0.339 ммоль) соединения **1**, 0.2 мл диэтиламина, 3.4 мг (0.05 ммоль) гидроксилана солянокислого, 1 мг (0.01 ммоль) хлорида меди(I) в 2 мл метанола, перемешивали в токе аргона. После образования ярко-желтого осадка – ацетиленида меди – прибавили 62 мг (0.38 ммоль) 1-бром-3-метилбутин-1-ол-3. Реакционную массу нагревали при 30–35°C в течение 4 ч. После окончания реакции прилили 20 мл толуола и промыли водным аммиаком, сушили  $Na_2SO_4$ . Органический слой отфильтровали от осушителя, растворитель удалили в вакууме. К остатку добавили гексан и отфильтровали осадок, получили 156 мг (73%) соединения **4**, т. пл. 183–184°C (бензол). Масс-спектр высокого разрешения, найдено:  $m/z$  635.4318  $[M]^+$ . Для  $C_{43}H_{57}NO_3$  вычислено:  $M = 635.4333$ . ЯМР  $^1H$  (300.13 МГц,  $\delta$ , м. д.  $J$ , Гц): 0.89 (3H, с,  $CH_3$ -25), 0.94 (6H, с,  $CH_3$ -26, 27), 0.98 (3H, с,  $CH_3$ -24), 1.03 (3H, с,  $CH_3$ -23),

1.66 (3H, с, CH<sub>3</sub>-30), 1.54 (6H, с, 42, 42'), 3.12 (1H, дт, 19,  $J_1 = 4$  Гц,  $J_2 = 11$  Гц), 4.58 (1H, с, 29), 4.72 (1H, с, 29), 7.42 (4H, м, 32, 33, 35, 36); ИК-спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1692 (C=O), 2145 и 2232 (C≡C). Найдено, %: C 81.17, H 10.10, N 2.01. Для C<sub>43</sub>H<sub>57</sub>NO<sub>3</sub> вычислено, %: C 81.21, H 9.03, N 2.20.

**N-(3-оксо-20(29)-лупен-28-оил)-4-(2-этинилпиридил)анилин, соединение 5.** Смесь, содержащую 78 мг (0.49 ммоль) α-бромпиридина, 7 мг (0.04 ммоль) CuI, 7 мг (0.01 ммоль) PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 4 мг (0.02 ммоль) PPh<sub>3</sub>, 300 мг (0.542 ммоль) ацетилена **1**, 3 мл триэтиламина в 10 мл толуола, перемешивали в атмосфере аргона при 55°C в течение 18 ч. После охлаждения реакционной массы отфильтровали осадок Et<sub>3</sub>N · HBr, промыли толуолом (3 × 10 мл), растворитель удалили в вакууме. Остаток затирали с гексаном, отфильтровали полученный осадок. Получили 193 мг (62%) соединения **5**, т. пл. 181–182°C. ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, δ, м. д. J, Гц): 0.89 (3H, с, CH<sub>3</sub>-25), 0.94 (3H, с, CH<sub>3</sub>-24), 0.97 (6H, с, CH<sub>3</sub>-26, 27), 1.06 (3H, с, CH<sub>3</sub>-23), 1.66 (3H, с, CH<sub>3</sub>-30), 3.13 (1H, дт, 19,  $J_1 = 4$  Гц,  $J_2 = 11$  Гц), 4.62 (1H, с, 29), 4.76 (1H, с, 29), 7.50 (4H, м, 32, 33, 35, 36), 7.46 (1H, д, 3',  $J = 3$  Гц), 7.64 (1H, т, 4',  $J_1 = 1.7$  Гц,  $J_2 = 7.7$  Гц), 7.20 (1H, м, 5'), 8.58 (1H, д, 6',  $J = 4.9$  Гц); ИК-спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1703 (C=O), 2219 (C≡C). Найдено, %: C 81.80, H 8.43, N 4.38. Для C<sub>43</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> вычислено, %: C 81.80, H 8.62, N 4.44.

Работа поддержана Сибирским отделением РАН (Интеграционный грант № 54), Российским

фондом фундаментальных исследований (проект № 07-03-00048а), CRDF RUXO 008-NO-06 и Химическим сервисным центром Сибирского отделения РАН.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Dzubak P., Hajduch M., Vydra D. et al.* // Nat. Prod. Rep. 2006. V. 23. P. 394–411.
2. *Kim D.S.H.L., Pezzuto J.M., Pisha E.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998. V. 8. P. 1707–1712.
3. *Saxena B.V., Zhu L., Hao M. et al.* // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006. V. 14. P. 6349.
4. *Шинтяпина А.Б., Шульц Э.Э., Петренко Н.И. и др.* // Биооргани. химия. 2007. Т. 33. С. 624–628.
5. *Dembitsky V.M., Levitsky D.O.* // Nat. Prod. Commun. 2006. V. 1. № 5. P. 405–430.
6. *Galm U., Hager M.H., Van Lanen S.G. et al.* // Chem. Revs. 2005. V. 105. P. 739–758.
7. *Heck R.F.* // J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 63–69.
8. *Musso D.L., Clarke M.J., Kelley J.L. et al.* // Org. Biomol. Chem. 2003. V. 1. P. 498–506.
9. *Siemsen P., Livingston R.C., Diederich F.* // Angew. Chem. Int. Ed. 2000. Bd. 39. S. 2632–2657.
10. *Kuroyanagi M., Shiotsu M., Ebihara T. et al.* // Chem. Pharm. Bull. 1986. V. 34. P. 4012–4017.
11. *Сотниченко Т.В., Кругликова Р.И., Мартон Варга и др.* // ЖОрХ. 1979. Т. 15. С. 254–258.
12. *Пройдаков А.Г., Калабин Г.А., Василевский С.Ф.* // Успехи химии. 1990. Т. 59. С. 23–38.