

УДК 547.824:542.91:548.737

Синтез хлорвиниловых производных на основе бетулина

О. Б. КАЗАКОВА, Н. И. МЕДВЕДЕВА, Э. Ю. ЯМАНСАРОВ, Л. В. СПИРИХИН, Э. Ф. ХУСНУТДИНОВА,
О. С. КУКОВИНЕЦ, Г. А. ТОЛСТИКОВ

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,
проспект Октября, 71, Уфа 450054 (Россия)

E-mail: obf@anrb.ru

(Поступила 21.12.10; после доработки 13.05.11)

Аннотация

В результате взаимодействия диацетокси-29-нор-20-оксобетулина и 2-циано-3,4-секо-23-нор-4,28-диоксо-19 β ,28-эпоксидолеана с пентахлоридом фосфора при кипячении в хлороформе синтезированы тритерпеноиды с хлорвиниловым фрагментом.

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулин, метилкетоны, хлорвиниловые производные, синтез, озонлиз

ВВЕДЕНИЕ

Основное направление использования легкодоступного тритерпеноида бетулина заключается в получении биологически активных добавок и в разработке перспективных препаратов с противовирусным и противоопухолевым действием [1–3]. Другим важным направлением может стать получение олигомерных производных с практически ценными свойствами. Так, путем конденсации бетулина с адипиновой кислотой получен полиэфир с молекулярной массой 18 000–20 000 [4, 5]. Имеются примеры синтеза диглицидиловых эфиров бетулина и производных фталевого ангидрида для дальнейшего получения эпоксиполимеров [6].

Поливинилхлорид – один из широко используемых и производимых во всем мире полимеров благодаря своей дешевизне, способности к химической и физической модификации и целому набору других ценных свойств. Модифицированные аналоги поливинилхлорида могут обладать другим комплексом характеристик.

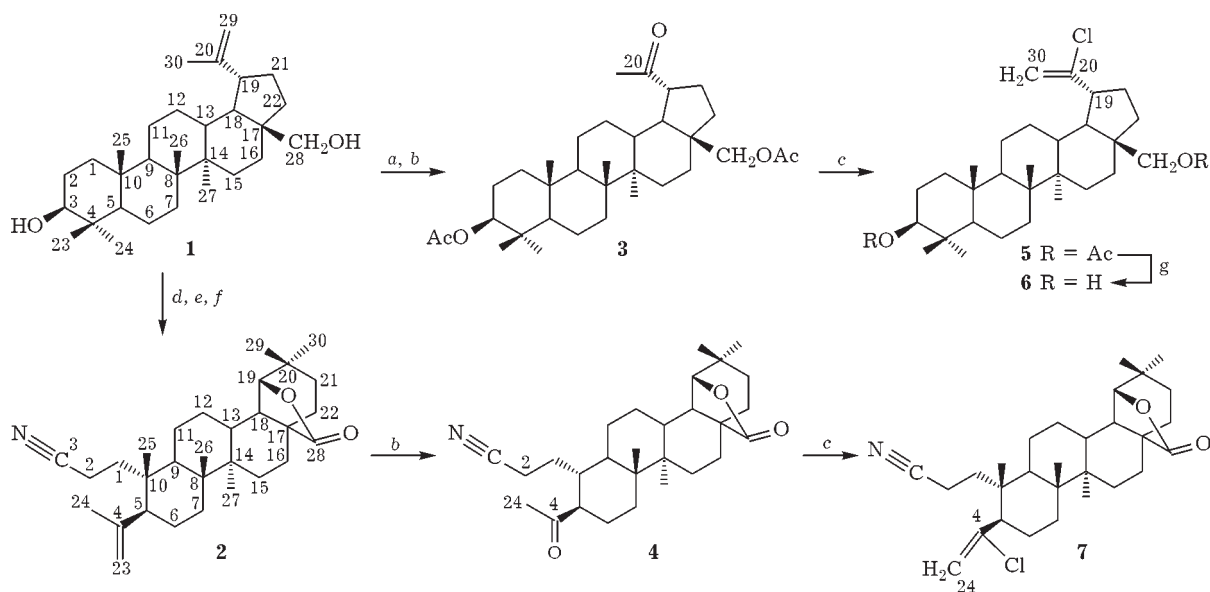
В настоящей работе описан синтез возможных мономеров для синтеза сополимеров – производных бетулина с хлорвиниловым фрагментом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общий подход к получению хлорвиниловых тритерпеноидов заключался во взаимодействии метилкетонов **3** и **4** с пентахлоридом фосфора при кипячении в хлороформе (схема 1). В свою очередь, метилкетоны **3**, **4** представляют собой доступные продукты озонлиза бетулина **1** и его производного 2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-28-оксоаллобетулина **2**. Вероятно, образование хлорвиниловых тритерпеноидов **5**, **7** протекает через стадию *гем*-дихлорпроизводных с последующим дегидрохлорированием, при этом дегидрогалогенирование *гем*-дихлорида протекает с термическим отщеплением только одной молекулы HCl и останавливается на стадии образования винилхлорида. Возможно, это связано с пониженной реакционной способностью промежуточного производного бетулина с хлорвиниловым фрагментом, так как дальнейшее отщепление второй молекулы HCl затруднено и требует присутствия основного элиминирующего агента. Из соединения **5** после деблокирования ацетильной защиты получен винилхлорид **6**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker AM-300 (300.13 и 75.47



Условия: *a* – Ac_2O , пиридин; *b* – O_3 , CH_2Cl_2 ; *c* – $\text{PCl}_5/\text{CHCl}_3$; *d* – реактив Джонса/ацетон; *e* – HCOOH ; *f* – $\text{NH}_2\text{OH HCl/EtOH}$, *n*-TsCl/пиридин; *g* – 5% KOH/EtOH.

Схема 1.

МГц соответственно) в дейтерохлороформе, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температуры плавления определяли на микростолике Voetius. Оптическую плотность измеряли с помощью поляриметра Perkin-Elmer 241 MC в трубке длиной 1 дм. Анализ ТСХ проводили на пластинках “Сорбфил” (фирма “Сорбполимер”, Россия), используя систему растворителей хлороформ – этилацетат в соотношении 40 : 1. Элементный анализ проводили с использованием СНNS-анализатора EuroEA-3000, основной стандарт – ацетанилид. Вещества обнаруживали с применением 10% раствора H_2SO_4 и последующего нагревания при 100–120 °С в течение 2–3 мин. Дицетокси-29-нор-20-оксобетулин **3** получали по методике, описанной в работе [7], оксим 28-оксоаллобетулона синтезировали по методике, приведенной авторами [8].

2-Циано-3,4-секо-4(23)-ен-19 β ,28-эпокси-28-оксоолеан 2. К раствору 0.45 г (1.00 ммоль) оксима 28-оксоаллобетулона в 15 мл сухого пиридина добавляли 0.88 г (4.62 ммоль) *n*-толуолсульфохлорида и кипятили в течение 6 ч с обратным холодильником. Реакционную массу выливали в 100 мл охлажденного 5% раствора HCl, осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Продукт хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюенты – петролей-

ный эфир, бензол. Выход 0.39 г (86%). Т. пл. 221–222 °С. $[\alpha]_D^{20} +60^\circ$ (с 0.50, CHCl_3). Найдено, %: С 79.75, Н 10.06, N 3.08. $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_2$ (*M* 451.681). Вычислено, %: С 79.77, Н 10.04, N 3.10. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д.): 0.75 с (3H, H^{25}), 0.81 с (3H, H^{26}), 0.86 с (3H, H^{29}), 0.86 с (3H, H^{27}), 0.93 с (1H, H^{30}), 0.93–2.25 м (26H, CH, CH_2), 1.61 с (3H, H^{24}), 3.84 с (1H, H^{19}), 4.53 и 4.78, оба уш. с (2H, H^{23}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м. д.): 11.1 (C^2), 13.3 (C^{27}), 15.3 (C^{26}), 19.5 (C^{22}), 21.4 (C^{11}), 22.5 (C^{25}), 23.7 (C^{24}), 23.8 (C^{29}), 25.2 (C^{12}), 25.6 (C^6), 27.5 (C^{30}), 28.5 (C^{15}), 31.6 (C^{16}), 31.8 (C^1), 32.1 (C^{21}), 33.3 (C^7), 34.1 (C^{13}), 35.8 (C^5), 39.8 (C^8), 39.8 (C^{14}), 40.5 (C^{10}), 40.7 (C^{20}), 46.3 (C^{17}), 47.3 (C^{18}), 47.5 (C^9), 85.6 (C^{19}), 113.9 (C^{23}), 119.9 (C^3), 146.6 (C^4), 179.4 (C^{28}).

2-Циано-3,4-секо-23-нор-4,28-диоксо-19 β ,28-эпоксиолеан 4. Через раствор 0.45 г (1.01 ммоль) соединения **2** в 50 мл CH_2Cl_2 пропускали озон при –60 °С до исчезновения исходного вещества (ТСХ-контроль), выдерживали в течение 24 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, продукт хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюент – бензол. Выход 0.35 г (78%). Т. пл. 181–182 °С. $[\alpha]_D^{20} +74^\circ$ (с 0.50, CHCl_3). Найдено, %: С 76.77, Н 9.56,

N 3.11. $C_{29}H_{43}NO_3$ (M 453.663). Вычислено, %: C 76.78, H 9.55, N 3.09. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д.): 0.83 с (3H, H^{25}), 0.89 с (3H, H^{26}), 0.91 с (3H, H^{29}), 0.95 с (3H, H^{27}), 0.97 с (3H, H^{30}), 1.01–2.47 м (23H, CH, CH_2), 2.06 с (3H, H^{24}), 2.31 т (1H, H^5 , J 7.8 Гц), 3.88 с (1H, H^{19}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 11.4 (C^{27}), 13.4 (C^{27}), 15.5 (C^{26}), 19.8 (C^{22}), 21.1 (C^{11}), 21.5 (C^{25}), 23.9 (C^{24}), 25.4 (C^{29}), 25.6 (C^{12}), 27.7 (C^6), 28.6 (C^{30}), 30.3 (C^{15}), 31.2 (C^{16}), 31.8 (C^1), 32.2 (C^{21}), 33.5 (C^7), 34.3 (C^{13}), 35.9 (C^{10}), 39.1 (C^{20}), 40.1 (C^8), 40.3 (C^{14}), 41.1 (C^{17}), 45.9 (C^{18}), 46.5 (C^9), 56.3 (C^5), 85.8 (C^{19}), 121.1 (C^3), 179.5 (C^{28}), 211.5 (C^4).

3 β ,28-Ди-О-ацетил-20-хлор-29-норлуп-20(30)-ен 5. К раствору 0.51 г (1.00 ммоль) соединения **3** в 50 мл $CHCl_3$ добавляли 0.51 г (2.43 ммоль) PCl_5 и кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную массу промывали водой, сушили над $CaCl_2$ и упаривали в вакууме водоструйного насоса. Продукт хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюент – бензол. Выход 0.45 г (83 %). Т. пл. 200–201 °С. $[\alpha]_D^{20} +9^\circ$ (с 2.60, $CHCl_3$). Найдено, %: C 72.45, H 9.37, Cl 6.46. $C_{33}H_{51}ClO_4$ (M 547.216). Вычислено, %: C 72.43, H 9.39, Cl 6.48. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д.): 0.82 с (3H, H^{24}), 0.83 с (3H, H^{23}), 0.97 с (3H, H^{25}), 1.01 с (3H, H^{26}), 1.02 с (3H, H^{27}), 1.14–1.98 м (24H, CH, CH_2), 2.03 и 2.06, оба с (6H, 2OAc), 2.67–2.75 м (1H, H^{19}), 3.81 и 4.21, оба д (2H, H^{28} , J 11.2 Гц), 4.44–4.49 м (1H, H^3), 5.03 и 5.14, оба д (2H, H^{30} , J 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 14.5 (C^{27}), 15.9 (C^{25}), 16.1 (C^{26}), 16.4 (C^{24}), 17.9 (C^6), 20.5 (C^{34}), 20.9 (C^{33}), 23.6 (C^2), 24.8 (C^{12}), 26.8 (C^{21}), 27.8 (C^{15}), 27.8 (C^{23}), 29.6 (C^{16}), 33.2 (C^{22}), 34.0 (C^7), 36.9 (C^{13}), 37.1 (C^{10}), 37.7 (C^4), 38.3 (C^1), 40.7 (C^8), 42.7 (C^{14}), 46.1 (C^{17}), 48.2 (C^{18}), 49.8 (C^9), 50.4 (C^{11}), 53.1 (C^{19}), 55.2 (C^5), 62.8 (C^{28}), 80.7 (C^3), 111.5 (C^{30}), 148.7 (C^{20}), 170.8 (C^{31}), 171.3 (C^{32}).

3 β ,28-Дигидрокси-20-хлор-29-норлуп-20(30)-ен 6. К раствору 0.58 г (1.00 ммоль) соединения **5** в 50 мл метанола добавляли 0.17 г (3.00 ммоль) KOH и перемешивали в течение 3 ч (ТСХ-контроль). Реакционную массу выливали в 100 мл охлажденной воды, осадок фильтровали, промывали водой, сушили. Продукт кристаллизовали из смеси хлороформ – метанол. Выход 0.41 г (89 %). Т. пл. 211–212 °С. $[\alpha]_D^{20} -2^\circ$ (с 2.60, $CHCl_3$). Найдено, %: C 75.21, H 10.23, Cl 7.65. $C_{29}H_{47}ClO_2$ (M 463.143). Вы-

числено, %: C 75.25, H 10.22, Cl 6.94. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д.): 0.83 с (3H, H^{24}), 0.98 с (3H, H^{23}), 1.01 с (3H, H^{25}), 1.02 с (3H, H^{26}), 1.02 с (3H, H^{27}), 1.08–2.07 м (26H, CH, CH_2), 2.62–2.72 м (1H, H^{19}), 3.31 и 3.82 оба д (2H, H^{28} , J 10.8 Гц), 3.17–3.27 м (1H, H^3), 5.03 и 5.14, оба д (2H, H^{30} , J 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 14.7 (C^{27}), 15.4 (C^{24}), 15.9 (C^{25}), 16.1 (C^{26}), 18.3 (C^6), 20.7 (C^{11}), 25.0 (C^{12}), 26.5 (C^{21}), 27.3 (C^{15}), 27.3 (C^2), 28.0 (C^{23}), 29.1 (C^{16}), 33.1 (C^{22}), 34.5 (C^7), 36.1 (C^{13}), 37.1 (C^{10}), 38.7 (C^1), 38.9 (C^4), 40.9 (C^8), 42.8 (C^{14}), 48.4 (C^{17}), 49.3 (C^{18}), 50.2 (C^9), 53.3 (C^{19}), 55.3 (C^5), 60.9 (C^{28}), 78.9 (C^3), 111.3 (C^{30}), 149.2 (C^{20}).

2-Циано-3,4-секо-23-нор-4-хлор-4(24)-ен-28-оксо-19 β ,28-эпоксиолеан 7 получали из 0.47 г (1.00 ммоль) соединения **4** аналогично соединению **5**. Выход 0.42 г (88 %). Т. пл. 208 °С. $[\alpha]_D^{20} +154^\circ$ (с 0.10, $CHCl_3$). Найдено, %: C 73.77, H 8.97, Cl 7.49, N 2.95. $C_{29}H_{42}ClNO_2$ (M 472.108). Вычислено, %: C 73.78, H 8.97, Cl 7.51, N 2.97. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м. д.): 0.87 с (3H, H^{25}), 0.91 с (3H, H^{26}), 0.94 с (3H, H^{29}), 0.97 с (3H, H^{27}), 1.04 с (3H, H^{30}), 1.08–2.41 м (24H, CH, CH_2), 3.95 с (1H, H^{19}), 5.12 и 5.36, оба уш. с (2H, H^{24}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м. д.): 11.5 (C^2), 13.4 (C^{27}), 15.5 (C^{26}), 19.5 (C^{25}), 21.6 (C^{22}), 23.9 (C^{11}), 24.6 (C^6), 25.4 (C^{29}), 25.8 (C^{12}), 27.7 (C^{30}), 28.7 (C^{15}), 31.9 (C^{16}), 31.9 (C^{21}), 32.3 (C^7), 33.5 (C^1), 34.2 (C^{13}), 35.9 (C^{20}), 39.7 (C^8), 40.2 (C^{10}), 40.3 (C^{14}), 40.9 (C^{17}), 46.1 (C^9), 46.5 (C^{18}), 51.9 (C^5), 85.9 (C^{19}), 115.1 (C^{24}), 119.9 (C^3), 143.4 (C^4), 179.6 (C^{28}).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основе бетулина предложен синтез практически ценных тритерпеноидов с хлорвиниловым фрагментом, заключающийся во взаимодействии тритерпеновых метилкетонов с пентахлоридом фосфора при кипячении в хлороформе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Толстикова Г. А., Флехтер О. Б., Шульц Э. Э., Балтина Л. А., Толстикова А. Г. // Химия уст. разв. 2005. Т. 13, № 1. С. 1.
- 2 Толстикова Т. Г., Сорокина И. В., Толстикова Г. А., Толстикова А. Г., Флехтер О. Б. // Биоорганическая химия. 2006. Т. 32, № 1. С. 42.

- 3 Krasutsky P. A. // Nat. Prod. Rep. 2006. Vol. 23, No. 6. P. 919.
- 4 Немилов В. Е., Немилова Т. В., Начинкин О. И., Царев Г. И. // Журн. прикл. химии. 1999. Т. 72. С. 1534.
- 5 Немилов В. Е., Орлова Т. В., Чулкова Ю. С. // Журн. прикл. химии. 2005. Т. 78. С. 1183.
- 6 Пат. № 1671666 РФ, 2008.
- 7 Флехтер О. Б., Гиниятуллина Г. В., Галин Ф. З., Басченко Н. Ж., Макара Н. С., Зарудий Ф. С., Бореко Е. И., Савинова О. В., Павлова Н. И., Старикова З. А., Толстиков Г. А. // Химия природ. соедин. 2005. Т. 41, № 6. С. 582.
- 8 Флехтер О. Б., Бореко Е. И., Нигматуллина Л. Р., Павлова Н. И., Медведева Н. И., Николаева С. Н., Третьякова Е. В., Савинова О. В., Балтина Л. А., Карачурина Л. Т., Галин Ф. З., Зарудий Ф. С., Толстиков Г. А. // Хим.-фарм. журн. 2004. Т. 38, № 3. С. 31.