ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 11, с. 1773–1780

УДК 547.236 + 547.316 + 547.597

СИНТЕЗ 30-БРОМ- И 30-АЗИДО-20-ОКСО-29-НОР-3β,28-ДИАЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА

© 2019 г. В. А. Глушков*, Д. А. Шемякина, Н. К. Жукова

Институт технической химии – филиал ФГБУН «Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН», 614013, Россия, г. Пермь, ул. Академика Королева 3
**e-mail: glusha55@gmail.com*

Поступила в редакцию 08 мая 2019 г.
После доработки 19 сентября 2019 г.
Принята к публикации 20 сентября 2019 г.

Озонолиз 3β,28-диацилоксилуп-20,29-енов приводит к 20-оксо-29-нор-3β,28-диацилокси-луп-20,29-енам, бромирование которых элементарным бромом в уксусной кислоте давало смесь 30-бром- и 30-дибромпроизводных. Озонолизом 30-бром-3β,28-диацильных производных бетулина были получены 29-нор-30-бромкетоны, реакция которых с азидом натрия привела к 29-нор-30-азидокетонам лупанового ряда.

Ключевые слова: бетулин, озонолиз, альфа-азидокетоны.

DOI: 10.1134/S0514749219110168

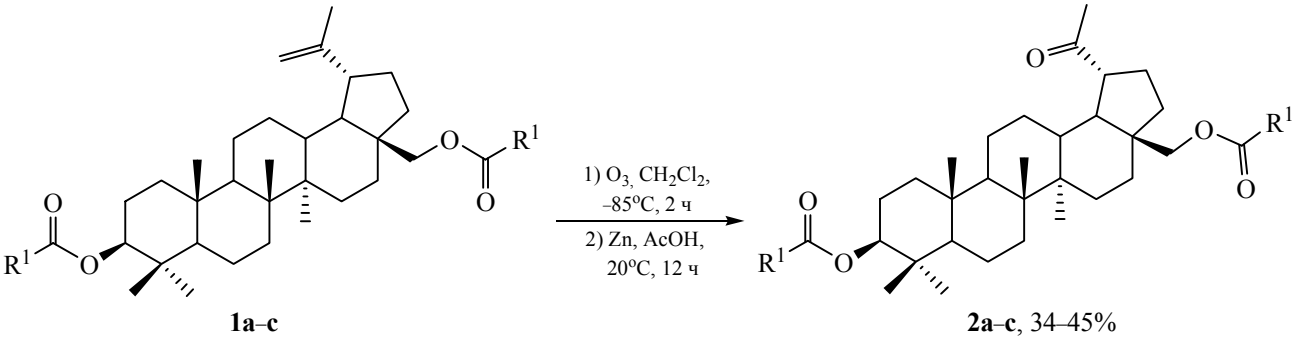
В последние годы в связи с открытием противораковой и цитотоксической активности пентациклических тритерпеноидов лупанового ряда [1–3] актуализировались работы по химической модификации бетулина и синтезу его новых производных [4–12]. Ранее нами осуществлен синтез конъюгатов тритерпеноидов ряда лупана и олеанана с ферроценом методами альдольной конденсации и клик-химии [13–15]. Целью данной работы был синтез 30-бром- и 30-азидо-20-оксо-29-нор-3β,28-диацильных производных бетулина.

Озонолиз часто используется для окислительной функционализации пентациклических тритерпеноидов [16–18]. Озонолизом 3β,28-диацетилбетулина **1a** [19–21], а также дипропионильного **1b** [22, 23] и дибензоильного **1c** [24, 25] производных бетулина были получены 20-оксо-29-норпроизводные **2a-c** (схема 1).

Образование соединений **2a–c** подтверждается появлением в спектрах ЯМР ^{1}H дополнительного сигнала ацетильной группы при δ 2.14–2.16 м.д., а также появлением в спектрах ЯМР ^{13}C третьего сигнала карбонильной группы в слабом поле (210.8–211.5 м.д.).

Бромирование кетонов **2a–c** молекулярным бромом в уксусной кислоте при температуре 10–

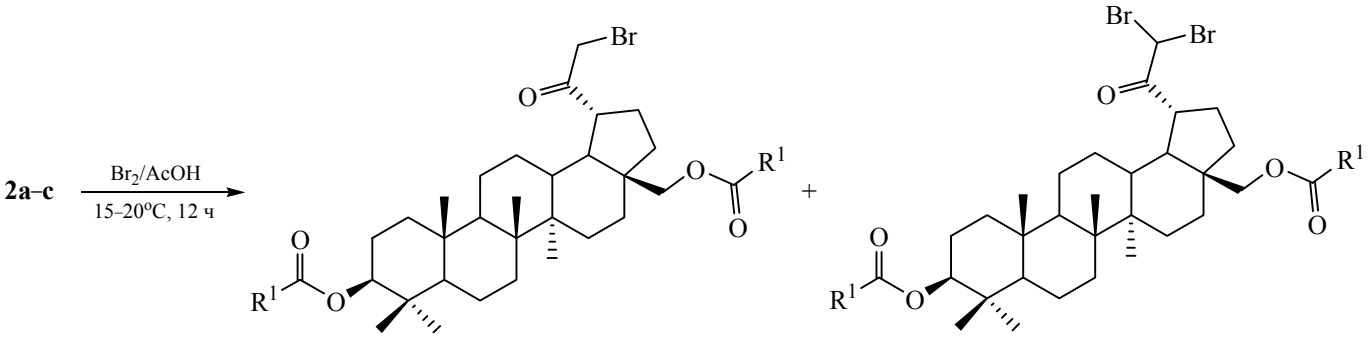
Схема 1.



1a–c **2a–c**, 34–45%

1, **2**, R = Me (**a**), R = Et (**b**), R = Ph (**c**).

Схема 2.



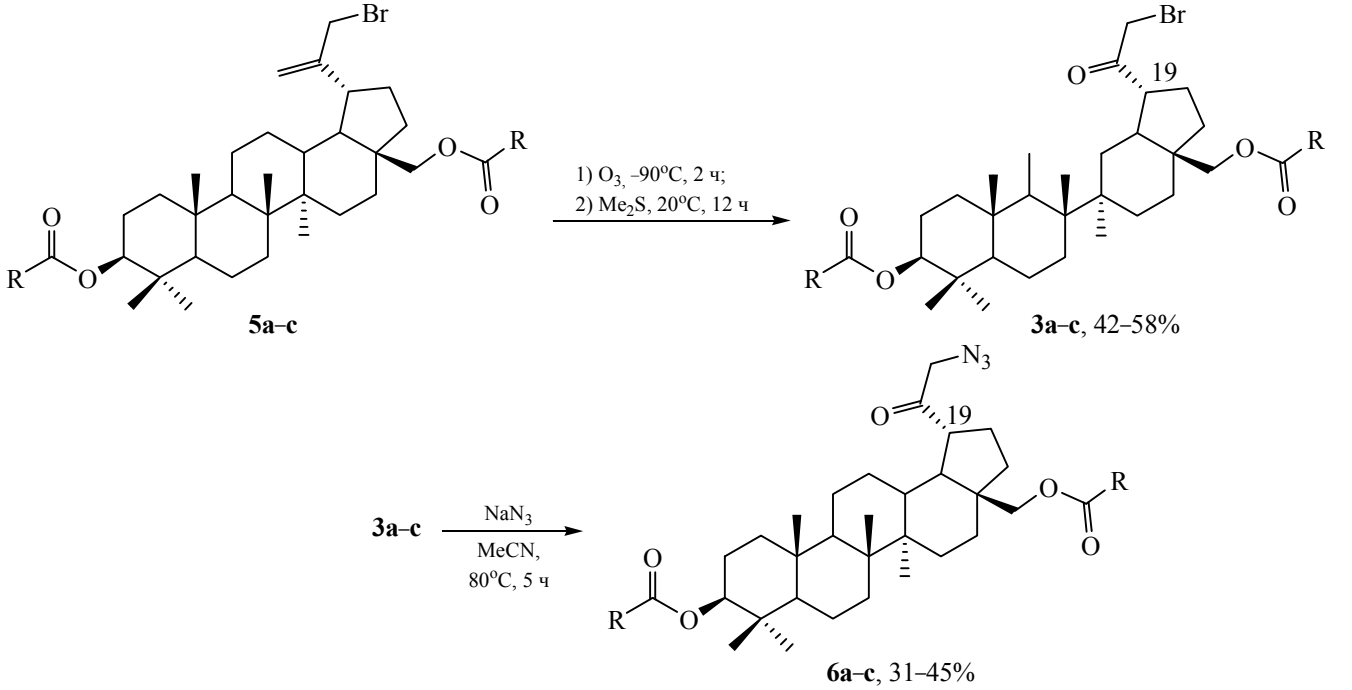
3a, **b**, 53–60% **4a–c**, 10–63%

15°C (метод А, схема 2) давало смесь 30-бром- (**3a**, **b**) и 30-дибромпроизводных (**4a–c**), разделенных колоночной хроматографией. Использование пербромида пиридиния в AcOH приводило к аналогичному результату. Интересно отметить, что дибензоильное производное **2c** давало в этих условиях исключительно дибромид **4c** с выходом 63%.

Образование бромидов **3a**, **b** сопровождается исчезновением синглета ацетильной группы при δ 2.14–2.16 м.д. и появлением в спектрах ЯМР ^{1}H двух дублетов диастереотопных протонов $C^{30}H_2$ при δ 3.80–3.81 м.д. и 3.89–3.94 м.д. с вицинальной константой спин-спинового взаимодействия (КССВ) 12.0–12.8 Гц. В спектрах ЯМР ^{1}H дибромкетонов **4a–c** присутствует характерный синглет группы $C^{30}\underline{H}Br_2$ при δ 5.93–5.95 м.д.

Величины R_f дибромидов **4a–c** чуть выше, чем бромидов **3a–c**, но очень близки, поэтому их разделение на хроматографической колонке представляет собой сложную задачу. С целью получения бромкетонов **3a–c** в чистом виде был разработан подход к бромкетонам через озонолиз аллильных бромидов **5a–c** (метод Б, схема 3) [26]. Взаимодействие бромкетонов **3a–c** с азидом натрия при кипячении в MeCN приводило к азидам **6a–c** с выходами 31–45%. Азидокетоны **6a–c** имеют величину R_f несколько большую, чем бромиды **3a–c**. В ИК спектрах соединений **6a–c** присутствует полоса

Схема 3.



3a–c, 42–58%

6a–c, 31–45%

1, **2**, R = Me (**a**), R = Et (**b**), R = Ph (**c**).

азидной группы 2105–2106 см$^{-1}$ высокой интенсивности. Спектры ЯМР ^{1}H бромкетонов **3a–c** и азидокетонов **6a–c** весьма схожи; критерием различия может служить сильнопольный сдвиг протона HC^{19} с δ 2.95–3.05 м.д. у бромидов **3a–c** до δ 2.67–2.69 м.д. у азидов **6a–c**.

Далее была предпринята попытка вовлечения азидокетонов в реакцию клик-химии с этинилферроценом при катализе системой CuI/TMEDA, согласно поведенным нами ранее исследованиям [14, 15, 26]. Однако было выяснено, что в этих условиях азидокетоны **6a–c** не взаимодействуют с этинилферроценом. Попытка провести реакцию клик-химии в «классических» условиях – в водном *трет*-бутаноле при 40–50°C в присутствии каталитической системы $CuSO_4$/аскорбат натрия [27] – также была безуспешной. Реакции клик-химии для α-азидокетонов известны [28–30], хотя и немногочисленны. Вероятно, в нашем тритерпеноидном субстрате кетонная группа настолько дезактивирует азидную функцию, что реакция клик-химии с медным катализатором становится невозможной.

Таким образом, разработанный нами способ получения бромкетонов **3a–c** в чистом виде позволяет проводить дальнейшую функционализацию 29-нор-тритерпеноидов по атомам C^{20} и C^{30} (азидокетоны **6a–c**, аминокетоны и т.д.) с целью получения новых гетероциклических производных лупанового ряда.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Элементный анализ выполняли на приборе Vario EL cube (Германия). Температуры плавления определяли на приборе ПТП. ИК спектры записывали на спектрометре VERTEX 80v (Bruker, США) в тонкой пленке, полученной испарением раствора соединения в хлороформе. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны в $CDCl_3$ на приборе Bruker Avance III HD 400 (Германия) (400 и 100 МГц соответственно). При записи спектров ЯМР ^{1}H внутренний стандарт – ГМДС, при записи спектров ЯМР ^{13}C внутренним стандартом служили сигналы растворителя ($CDCl_3$, δ_C 77.0 м.д.). Удельное вращение определено на поляриметре Perkin-Elmer 341 (США) в хлороформе марки «хч», содержащем 0.5% этанола, и приведено в единицах 10^{-1}·град·г$^{-1}$·см^2. Для колоночной хроматографии применяли Silicagel 60 (Alfa Aesar, 0.060–0.2 мм, 70–230 mesh), элюент – петролейный эфир–этилацетат. Контроль за ходом реакций и величины R_f определяли методом ТСХ на пластинках Sorbfil, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 7:3; проявление 20%-ной серной кислотой с прогревом пластинок на плитке до появления пятен. Использовали диметилдисульфид фирмы «Merck», остальные реактивы – отечественного производства: петролейный эфир марки «ч», этилацетат, дихлорметан и ледяная уксусная кислота марки «хч».

20-Оксо-29-норлупан-3β,28-диилдиацетат (2a). Проводили озонолиз 4.0 г (7.5 ммоль) 3β,28-диацетата бетулина (**1a**) [19–21] в 150 мл сухого дихлорметана при ~ –90°C (смесь 50% этанола и жидкого азота) в течение 2 ч известным методом [31, 32]. К раствору прибавляли 4 мл AcOH, 2 мл конц. HCl и 2 г цинковой пыли, перемешивали, оставляли на 12 ч при комнатной температуре для разложения озонида. Затем декантировали раствор с остатков цинка, промывали водой, раствором $NaHCO_3$, сушили над $MgSO_4$, после отгонки дихлорметана хроматографировали на колонке. Выход 1.90 г (48%), бесцветные кристаллы, т.пл. 183–185°C (190–191°C [32]; 188–189°C [33]), R_f 0.38. Данные спектра ЯМР ^{1}H совпадают с приведенными в работе [33]. Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.57, 15.87, 16.02, 16.39, 18.03, 20.70, 20.90, 21.19, 23.55, 26.88, 27.12, 27.40, 27.83, 29.26, 29.56, 33.93, 34.33, 36.33, 36.95, 37.68, 38.22, 40.68, 42.44, 46.24, 49.26, 50.01, 51.56, 55.21, 62.39, 80.70, 170.79 (C=O$_{эфир}$), 171.35, (C=O$_{эфир}$), 211.49 (C=O$_{кетон}$).

20-Оксо-29-норлупан-3β,28-диилдипропионат (2b). Проводили озонолиз 2.2 г (3.9 ммоль) 3β,28-дипропионильного производного бетулина **1b** [22, 23] в 150 мл сухого дихлорметана, обрабатывали аналогично соединению **2a**. Выход 505 мг (23%), бесцветные кристаллы, т.пл. 125–127°C. $[\alpha]_D^{25}$ –11.5 (*c* 1, $CHCl_3$), R_f 0.50. ИК спектр, ν, см$^{-1}$ (тонкая пленка): 2945, 2874, 1733 (C=O), 1462, 1423, 1390, 1378, 1365, 1277, 1216, 1187, 1083, 1017, 970, 735. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.81 с (6H, 2Me), 0.83 с (3H, Me), 0.97 с (3H, Me), 1.00 с (3H, Me), 1.09–1.14 м (6H, 2Me), 2.12 с [3H, $CH_3C(O)$], 2.27–2.35 м (4H, OCH_2), 2.63 м (1H, H^{19}), 3.77 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.21 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.44 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 8.63, 8.80, 14.16, 15.45, 15.84, 17.62, 20.30, 23.15, 26.51, 26.68, 26.99, 27.11, 27.40, 27.49, 28.95, 33.55, 33.93, 35.96, 36.57, 37.34, 37.83, 40.31, 42.05, 45.96, 48.88, 49.64, 51.23, 54.84, 61.73, 79.94, 173.49 (C=O$_{эфир}$), 174.08 (C=O$_{эфир}$), 210.76 (C=O$_{кетон}$). Найдено, %: C 75.90; H 10.23. $C_{35}H_{56}O_5$. Вычислено, %: C 75.50; H 10.14.

20-Оксо-29-норлупан-3β,28-диилдибензоат (2c). Проводили озонолиз 3.03 г (4.65 ммоль) 3β,28-дибензоильного производного бетулина **1c** [24, 25] в 170 мл сухого дихлорметана, обрабатывали аналогично соединению **2a**. Выход 1.31 г (43 %), бесцветные кристаллы, т.пл. 143–147°C, R_f 0.60, $[\alpha]_D^{24}$ +21.3 (*c* 1, $CHCl_3$). ИК спектр см$^{-1}$: 2947, 2873, 1716, 1635, 1451, 1391, 1315, 1275, 1176, 1114, 1070, 1026, 972, 757, 712. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.89 с (3H, Me), 0.90 с (3H, Me), 0.99 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 1.07 с (3H, Me), 2.16 с [3H, $CH_3C(O)$], 2.73 м (1H, H^{19}), 4.03 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.48 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.71 м (1H, H^3), 7.40–7.44 м (4H$_{аром}$), 7.50–7.56 м (2H$_{аром}$), 8.02 м (4H$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.77, 16.05, 16.13, 16.77, 18.19, 20.88, 23.74, 27.11, 27.28, 27.57, 28.11, 29.59, 29.63, 34.09, 34.60, 36.61, 37.16, 38.22, 38.40, 40.89, 42.68, 46.78, 49.48, 50.20, 51.79, 55.45, 62.97, 80.79, 166.21 (O–C=O), 166.83 (O–C=O), 211.42 (C=O$_{кетона}$). Найдено, %: C 78.87; H 8.60. $C_{43}H_{56}O_5$. Вычислено, %: C 79.10; H 8.65.

30-Бром-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдиацетат (3a). *а*. Прибавляли к 350 мг (0.65 ммоль) соединения **2a** в 30 мл ледяной AcOH при температуре 10–15°C раствор 113 мг (0.71 ммоль) брома в 8 мл AcOH и перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали дихлорметаном, промывали органическую фазу раствором $NaHCO_3$, сушили над безводным сульфатом магния, хроматографировали на колонке. В первой фракции выходил дибромид **4a**, во второй – бромид **3a**.

б. Соединение **3a** получали озонолизом 5.509 г (9 ммоль) соединения **5a** [34] в 180 мл сухого дихлорметана при температуре ~90°C (смесь жидкого азота с 50%-ным водным этанолом) в течение 2 ч, скорость подачи воздуха через озонатор 1.3–1.4 л/мин. Процесс контролировали методом ТСХ. По окончании реакции к раствору прибавляли 0.88 мл (745 мг, 11.9 ммоль) диметилсульфида и оставляли на 12 ч при комнатной температуре, после чего отгоняли дихлорметан и остаток очищали на колонке с силикагелем, элюируя смесью петролейный эфир–этилацетат (20:1 по объему). Получали 2.46 г (45%) бромкетона **3a**, бесцветные кристаллы, т.пл. 163–167°C (из MeOH), R_f 0.54, $[\alpha]_D^{24}$ –13.7 (*c* 1, $CHCl_3$). ИК спектр, см$^{-1}$: 2947, 2873, 1732 (C=O), 1458, 1390, 1367, 1246, 1031, 980, 757. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.83 с (3H, Me), 0.84 с (6H, 2Me), 0.98 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 2.02 с [3H, $CH_3C(O)$], 2.06 с [3H, $CH_3C(O)$], 2.95 м (1H, H^{19}), 3.80 д (1H, H^{30}, ^2J 12.0 Гц), 3.94 д (1H, H^{30}, ^2J 12.0 Гц), 4.21 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.45 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.61, 15.98, 16.08, 16.46, 18.14, 20.83, 20.92, 21.22, 23.65, 26.96, 27.55, 27.92, 29.03, 29.45, 34.06, 34.64, 34.67, 36.39, 37.09, 37.79, 38.36, 40.82, 42.66, 46.35, 48.13, 49.98, 50.09, 55.33, 62.55, 80.79, 170.73 (O–C=O), 171.37 (O–C=O), 204.89 (C=O$_{кетона}$). Найдено, %: C 65.78; H 9.03. $C_{33}H_{51}BrO_5$. Вычислено, %: C 65.23; H 8.46.

30-Бром-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдипропионат (3b). *а*. К 440 мг (0.79 ммоль) соединения **2b** [26], растворенного в 40 мл ледяной AcOH, при температуре 10–15°C прибавляли раствор 139 мг (0.87 ммоль) брома в 10 мл ледяной AcOH в течение 2 ч, затем оставляли на 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали дихлорметаном, промывали органическую фазу раствором $NaHCO_3$, сушили над безводным сульфатом магния, хроматографировали на колонке. В первой фракции выходил дибромид **4b** (R_f 0.62), затем – бромид **3b** (R_f 0.57). Выход 266 мг (53%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 70–73°C, $[\alpha]_D^{24}$ –13.3 (*c* 1, $CHCl_3$). ИК спектр, см$^{-1}$: 2944, 2874, 1732, 1462, 1390, 1357, 1276, 1216, 1188, 1083, 1017, 972, 756. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.83 с (6H, 2Me), 0.84 с (3H, Me), 0.99 с (3H, Me), 1.02 с (3H, Me), 1.13–1.15 м (6H, 2Me), 2.27–2.37 м [4H, $2C(O)CH_2$], 2.95 м (1H, H^{19}), 3.81 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 3.89 д (NCH, ^2J 12.8 Гц), 3.94 д (NCH, ^2J 12.8 Гц), 4.22 м (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.46 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.14, 9.27, 14.49, 15.95, 16.05, 16.48, 18.11, 20.80, 23.36, 23.65, 25.11, 26.99, 27.52, 27.63, 27.91, 28.01, 29.02, 29.46, 34.02, 34.66, 36.35, 37.07, 37.85, 38.32, 40.79, 42.61, 46.43, 48.14, 49.99, 50.06, 55.31, 62.27, 80.43, 174.08 (C=O$_{эфир}$), 174.58 (C=O$_{эфир}$), 204.68(C=O$_{кетон}$). Найдено, %: C 65.84; H 9.02. $C_{35}H_{55}BrO_5$. Вычислено, %: C 66.13; H 8.72.

б. Получали аналогично соединению **3a** озонолизом 2.13 г (3.84 ммоль) соединения **5b** в дихлорметане при –90°C с разложением озонида 1.1 мл (0.93 г, 14.9 ммоль) диметилсульфида. Выход 1.415 г (58%).

30-Бром-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдибензоат (3c). Получали по методу Б аналогично соединению **3a** озонолизом 1.028 г (1.4 ммоль) соединения **2c** [26] в дихлорметане при –90°C с разложением озонида 0.4 мл (5.5 ммоль) диметилсульфида. Остаток после отгонки растворителя

хроматографировали на силикагеле, элюент – петролейный эфир–этилацетат, с постепенным повышением доли этилацетата от 0 до 10%. Выход 0.90 г (42%), белый порошок, т.пл. 148–152°C (из MeOH), R_f 0.60, $[\alpha]_D^{24}$ –14.7 (*c* 1, $CHCl_3$). ИК спектр, см$^{-1}$: 2947, 2873, 1732, 1458, 1390, 1367, 1246, 1031, 980, 757. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.90 с (3H, Me), 0.92 с (3H, Me), 0.99 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 1.07 с (3H, Me), 3.05 м (1H, HC^{19}), 3.92 д (1H, $BrCCH_2$, ^2J 12.0 Гц), 3.97 д (1H, $BrCCH_2$, ^2J 12.0 Гц), 4.06 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.48 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.71 м (1H, H^3), 7.43 м (4H$_{аром}$), 7.55 м (2H$_{аром}$), 8.03 м (4H$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.68, 16.02, 16.10, 16.75, 18.16, 20.86, 23.70, 27.04, 27.57, 28.06, 29.10, 29.65, 34.06, 34.66, 34.79, 36.48, 37.14, 38.19, 38.37, 40.86, 42.74, 46.71, 48.20, 50.07, 50.11, 55.40, 63.01, 81.38, 128.25, 128.40, 129.49, 129.53, 130.23, 131.03, 132.61, 132.99, 166.21 (C=O), 166.81 (C=O), 204.70 (C=O). Найдено, %: C 70.32; H 7.60; Br 10.78. $C_{43}H_{55}BrO_5$. Вычислено, %: C 70.57; H 7.58; Br 10.92.

30-Дибром-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдиацетат (4a). Соединение **4a** образовывалось в качестве примеси (~10–15%) к бромиду **6a** в опытах по бромированию кетона **2a** бромом или пербромидом пиридиния в уксусной кислоте. Бесцветное масло, R_f 0.56 (у бромида **3a** R_f 0.54). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.82 с (3H, Me), 0.84 с (6H, 2Me), 0.98 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 2.02 с [3H, $CH_3C(O)$], 2.07 с [3H, $CH_3C(O)$], 3.10 м (1H, H^{19}), 3.81 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.21 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.45 м (1H, H^3), 5.93 с (1H, H^{30}). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.60, 15.98, 16.08, 16.46, 18.15, 20.81, 20.93, 21.22, 23.65, 26.92, 27.34, 27.93, 29.46, 31.47, 34.06, 34.90, 36.48, 37.09, 37.80, 38.39, 40.83, 42.77, 43.25, 45.93, 46.24, 50.08, 50.78, 55.33, 62.61, 80.79, 170.86 (O–C=O), 171.39 (O–C=O), 199.23 (C=O$_{кетона}$). $C_{33}H_{50}Br_2O_5$. Удовлетворительный элементный анализ для этого соединения получить не удалось.

30-Дибром-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдипропионат (4b). Соединение **4b** в чистом виде не выделено и не охарактеризовано; оно образовывалось в качестве трудноотделимой примеси (~20%) к бромиду **3b** при бромировании кетона **2b** бромом в уксусной кислоте.

30-Дибром-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдибензоат (4c). Бромировали 1.0 г (1.53 ммоль) соединения **2c** в 50 мл ледяной AcOH при температуре 10–15°C раствором 0.79 мл (1.53 ммоль) брома в 10 мл ледяной AcOH в течение 12 ч. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали дихлорметаном, промывали органическую фазу раствором $NaHCO_3$, сушили над безводным сульфатом магния, хроматографировали на колонке. Выход 0.71 г (73%), бесцветные кристаллы, т.пл. 220–222°C, R_f 0.52, $[\alpha]_D^{24}$ –1.4 (*c* 1, $CHCl_3$). ИК спектр, см$^{-1}$: 2947, 2873, 1715, 1602, 1584, 1451, 1390, 1316, 1275, 1176, 1115, 1070, 1026, 973, 757, 712. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.90 с (3H, Me), 0.92 с (3H, Me), 0.99 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 1.07 с (3H, Me), 3.19 м (1H, H^{19}), 4.08 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.49 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.71 м (1H, H^3), 5.95 с (1H, H^{30}), 7.40–7.45 м (4H$_{аром}$), 7.50–7.57 м (2H$_{аром}$), 8.01–8.05 м (4H$_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.68, 16.02, 16.10, 16.75, 18.16, 20.86, 23.70, 27.04, 27.39, 28.11, 29.76, 31.62, 34.08, 35.11, 36.60, 37.17, 38.22, 38.42, 40.90, 42.88, 43.30, 46.04, 46.62, 540.11, 50.90, 55.42, 63.20, 81.45, 128.28, 128.45, 129.51, 129.56, 130.21, 131.06, 132.64, 133.06, 166.22, 166.84, 199.25. Найдено, %: C 64.16; H 7.16. $C_{43}H_{54}Br_2O_5$. Вычислено, %: C 63.71; H 6.71; Br 19.71.

30-Азидо-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдиацетат (6a). Кипятили 725 мг (1.23 ммоль) бромкетона **3a** с 240 мг (3.69 ммоль, тройной избыток) азида натрия в 150 мл ацетонитрила 5 ч. Растворитель отгоняли под вакуумом, остаток хроматографировали на колонке, элюируя смесью петролейный эфир – этилацетат, с градиентом содержания этилацетата (по объему) от 0 до 10%. Выход 306 мг (45%), белая пена, т.пл. 120–123°C (с разл.), $[\alpha]_D^{22}$ –17.0 (*c* 0.5, $CHCl_3$), R_f 0.61. ИК спектр, см$^{-1}$: 2947, 2873, 2106 (N_3), 1732 (C=O), 1458, 1390, 1367, 1246, 1031, 979, 756. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.86 с (6H, 2Me), 0.87 с (3H, Me), 1.02 с (3H, Me), 1.05 с (3H, Me), 2.05 с [3H, C(O)Me], 2.09 с [3H, C(O)Me], 2.69 м (1H, H^{19}), 3.81 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 3.94 д (NCH, ^2J 16.0 Гц), 4.00 д (NCH, ^2J 16.0 Гц), 4.22 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.49 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 13.78, 15.19, 15.40, 15.96, 17.90, 20.40, 20.70, 23.16, 26.48, 27.44, 28.67, 33.53, 35.85, 36.61, 37.23, 37.66, 40.35, 42.13, 42.77, 45.91, 47.54, 48.93, 49.60, 50.28, 54.86, 56.86, 61.90, 80.22, 170.29 (C=O$_{эфир}$), 170.81 (C=O$_{эфир}$), 206.51 (C=O$_{кетон}$). Найдено, %: C 69.49; H 8.92; N 7.35. $C_{33}H_{51}N_3O_5$. Вычислено, %: C 69.56; H 9.02; N 7.37.

30-Азидо-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдипропионат (6b). Получали аналогично азиду **6a** из 1.00 г (1.57 ммоль) бромкетона **3b** и 0.307 г (4.7 ммоль) азида натрия в 250 мл ацетонитрила. Выход 310 мг (33%), бесцветные кристаллы, т.пл. 78–80°C. $[\alpha]_D^{25}$ –18.8 (*c* 0.25, $CHCl_3$), R_f 0.63. ИК

спектр, см$^{-1}$: 2945, 2874, 2105 (N_3), 1731 (C=O), 1462, 1390, 1357, 1277, 1188, 1083, 1017, 969, 757. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.83 с (6H, 2Me), 0.84 с (3H, Me), 0.99 с (3H, Me), 1.01 с (3H, Me), 1.13 т (3H, Me), 1.14 т (3H, Me), 2.27–2.37 м [4H, 2C(O) CH_2], 2.67 м (1H, H^{19}), 3.78 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 3.92 д (NCH, ^2J 16.0 Гц), 3.97 д (NCH, ^2J 16.0 Гц), 4.21 м (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.46 м (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 9.15, 9.28, 14.66, 16.01, 16.08, 16.51, 18.17, 20.88, 23.71, 27.04, 27.66, 27.76, 27.97, 28.02, 28.05, 29.50, 34.11, 34.59, 36.40, 37.16, 37.93, 38.42, 40.89, 42.70, 46.55, 48.18, 49.55, 50.14, 55.41, 57.37, 62.60, 80.50, 174.07 (C=$O_{эфир}$), 174.65 (C=$O_{эфир}$), 206.99 (C=$O_{кетон}$). Найдено, %: C 70.05; H 9.30; N 6.94. $C_{35}H_{55}N_3O_5$. Вычислено, %: C 70.32; H 9.27; N 7.03.

30-Азидо-20-оксо-29-норлупан-3β,28-диилдибензоат (6c). Получали аналогично азиду **6a** из 400 мг (0.546 ммоль) бромкетона **3c** и 106 мг (1.64 ммоль) азида натрия в 150 мл ацетонитрила. Выход 118 мг (31%), бесцветная пена, т.пл. 140–143°C. $[\alpha]_D^{25}$ –1.6 (*c* 0.25, $CHCl_3$), R_f 0.64, ИК спектр, см$^{-1}$: 2948, 2873, 2105 (N_3), 1715, 1602, 1584, 1452, 1390, 1316, 1275, 1176, 1115, 1070, 1026, 972, 757, 712. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.90 с (3H, Me), 0.92 с (3H, Me), 0.99 с (3H, Me), 1.04 с (3H, Me), 1.07 с (3H, Me), 2.75 м (1H, H^{19}), 3.97 с (2H, CH_2N_3), 4.03 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.47 д (1H, H^{28}, ^2J 12.0 Гц), 4.73 м (1H, H^3), 7.40–7.45 м ($4H_{аром}$), 7.50–7.57 м ($2H_{аром}$), 8.01–8.05 м ($4H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.71, 16.05, 16.13, 16.78, 18.18, 20.89, 23.73, 27.07, 27.79, 28.04, 28.12, 29.42, 29.60, 30.83, 34.08, 34.71, 36.45, 37.18, 38.23, 40.89, 42.75, 46.80, 48.14, 49.56, 50.12, 55.43, 57.40, 62.84, 81.44, 128.28, 128.45, 129.52, 129.55, 130.24, 131.07, 132.64, 133.06, 166.22 (C=O), 166.84 (C=O), 207.04 (C=O). Найдено, %: C 74.26; H 8.16; N 5.89. $C_{43}H_{55}N_3O_5$. Вычислено, %: C 74.43; H 7.99; N 6.06.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность инженеру И.А. Борисовой за съемку ИК спектров; ведущему инженеру О.А. Майоровой – за запись ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектров; научному сотруднику А.В. Харитоновой – за выполнение элементного анализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по госзаданию № АААА-А18-118030790037-7.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. *Хим. Инт. уст. разв.* **2005**, *13*, 1
2. Csuk R., Barthel A., Sczepek R., Siewert B., Schwarz S. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci*. **2011**, *1*, 37. doi 10.1002/ardp.201000232
3. Baratto L.C., Porsani M.V., Pimentel I.C., Netto A.B.P., Paschke R., Oliveira B.H. *Eur. J. Med. Chem*. **2013**, *68*, 121. doi 10.1016/j.ejmech.2013.07.012
4. Genet C., Strehle A., Schmidt C., Boudjelal G., Lobstein A., Schoonjans K., Souchet M., Auwerx J., Saladin R., Wagner A. *J. Med. Chem*. **2010**, *53*, 178. doi 10.1021/jm900872z
5. Gubaidullin R.R., Khalitova R.R., Galimshina Z.R., Spivak A.Yu. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 1888. doi 10.1016/j.tet.2018.02.056
6. Pettit G.R., Melody N., Hempenstall F., Chapuis J.-C., Groy T.L., Williams L. *J. Nat. Prod*. **2014**, *77*, 863. doi 10.1021/np400947d
7. Eroshenko D.V., Krainova G.F., Konysheva A.V., Dmitriev M.V., Grishko V.V. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2018**, *28*, 3752. doi 10.1016/j.bmcl.2018.10.014
8. Tolmacheva I.A., Nazarov A.V., Eroshenko D.V., Grishko V.V. *Steroids*. **2018**, *140*, 131. doi 10.1016/j.steroids.2018.10.005
9. Tsapaeva O.V., Nemtarev A.V., Abdullin T.I., Grigor'eva L.R., Kuznetsova E.V., Akhmadishina R.A., Ziganshina L.E., Cong H.H., Mironov V.F. *J. Nat. Prod*. **2017**, *80*, 2232. doi 10.1021/acs.jnatprod.7b00105
10. Laavola M., Haavikko R., Hämäläinen M., Leppänen T., Nieminen R., Alakurtti S., Moreira V.M., Yli-Kauhaluoma J., Moilanen E. *J. Nat. Prod*. **2016**, *79*, 274. doi 10.1021/acs.jnatprod.5b00709
11. Ortiz A., Soumeillant M., Savage S.A., Strotman N.A., Haley M., Benkovics T., Nye J., Xu Z., Tan Y., Ayers S., Gao Q., Kiau S. *J. Org. Chem*. **2017**, *82*, 4958. doi 10.1021/acs.joc.7b00438
12. Kahnt M., Heller L., Grabandt P., Al-Harrasi A., Csuk R. *Eur. J. Med. Chem*. **2018**, *143*, 259. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.046
13. Глушков В.А., Аникина Л.В., Горбунова Л.В., Недугов А.Н., Слепухин П.А. *ЖОрХ*. **2013**, *49*, 1241. [Glushkov V.A., Anikina L.V., Gorbunova L.V., Nedugov A.N., Slepukhin P.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2013**, *49*, 1226.] doi 10.1134/S1070428013080023
14. Аникина Л.В., Шемякина Д.А., Павлоградская Л.В., Недугов А.Н., Глушков В.А. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1197.

[Anikina L.V., Shemyakina D.A., Pavlogradskaya L.V., Nedugov A.N., Glushkov V.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 1180.] doi 0.1134/S1070428014080181

15. Павлоградская Л.В., Шемякина Д.А., Ерошенко Д.В., Борисова И.А., Глушков В.А. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 126. [Pavlogradkaya L.V., Shemyakina D.A., Eroshenko D.V., Borisova I.A., Glushkov V.A. *Russ. J. Org. Chem*., **2018**, *54*, 126.] doi 10.1134/S1070428018010128
16. Медведева Н.И., Флехтер О.Б., Куковинец Ф.З., Галин Г.А., Толстиков Г.А., Баглин И., Кавэ К. *Изв. АН. Сер. Хим*. **2007**, *56*, 804. [Medvedeva N.I., Flekhter O.B., Kukovinets F.Z., Galin G.A., Tolstikov G.A., Baglin I., Cavé C. *Russ. Chem. Bull*. **2007**, *56*, 835.] doi 10.1007/s11172-007-0125-x
17. Kazakova O.B., Kazakov D.V., Yamansarov N.I., Medvedeva N.I., Tolstikov G.A., Suponitsky K.Y., Arkhipov D.E. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 976. doi 10.1016/j.tetlet.2010.12.047
18. Grishko V.V., Galaiko N.V., Igosheva E.V., Dmitriev M.V. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 4489. doi 10.1016/j.tet.2018.07.004
19. Толстиков Г.А., Горяев М.И., Ким Хя Ок, Хегай Р.А. *ЖПХ*. **1967**, *40*, 920.
20. Кузнецов Б.Н., Левданский В.А., Полежаева Н.И. *Хим. растит. сырья*. **1998**, 5. [Kuznetsov B.N., Levdanskii V.A., Poleszaeva N.I. *Khim. Rastit. Syr*. **1998**, 5.]
21. Okamoto I., Takeya T., Kagawa Y., Kotani E. *Chem. Pharm. Bull*. **2000**, *48*, 120. doi 10.1248/cpb.48.120
22. Кузнецова С.А., Скворцова Г.П., Маляр Ю.Н., Соколенко В.А., Кузнецов Б.Н. *Хим. растит. сырья*. **2011**, 77. [Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Malyar Yu.N., Sokolenko V.A., Kuznetsov B.N. *Khim. Rastit. Syr*. **2011**, 77.]
23. Drebushchak V.A., Mikhailenko M.A., Shakhtsneider T.P., Drebushchak T.N., Kuznetsova S.A., Malyar Ju.N. *J. Ther. Anal. Calorim*. **2014**, *115*, 2521. doi 10 1007/s10973-013-3578-1.
24. Levdanskii V.A., Levdanskii A.V., Kuznetsov B.N. *Chem. Nat. Prod*. **2017**, *53*, 310. doi 10.1007/s10600-017-1976-5
25. Yang S.-J., Liu M.-C., Xiang H.-M, Zhao Q., Xue W., Yang S. *Eur. J. Med. Chem*. **2015**, *102*, 249. doi 10.1016/j.ejmech.2015.08.004
26. Глушков В.А., Шемякина Д.А., Жукова Н.К., Павлоградская Л.В., Дмитриев М.В., Ерошенко Д.В., Галеев А.Р., Мокрушин И.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1722.
27. Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K.B. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2002**, *41*, 2596. doi 10.1002/1521-3773(20020715)41:14%3C2596::AID-ANIE2596%3E3.0.CO;2-4
28. Kumar A., Pandey P.S. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 165. doi 10.1021/ol702457w
29. Kumar A., Chharta R.K., Pandey P.S. *Org. Lett*. **2010**, *12*, 24. doi 10.1021/ol902351g
30. Ibrahim-Ouali M., Hamze K. *Steroids*. **2014**, *80*, 102. doi 10.1016/j.steroids.2013.12.002
31. Ruzicka L., Rey E. *Helv. Chim Acta*. **1943**, *26*, 2143. doi 10.1002/hlca.19430260710
32. Vystrčil A., Buděšínský M. *Collect. Czech. Chem. Commun*. **1970**, *35*, 295. doi 10.1135/cccc19700295
33. Huang F.-Y., Chung B.Y., Bentley M.D., Alford A.R. *J. Agric. Food Chem*. **1995**, *43*, 2513. doi 10.1021/jf00057a035
34. Sun I.-C., Wang H.-K., Kashiwada Y., Shen J.-K., Cosentino L.M., Chen C.-H., Yang L.-M., Lee K.-H. *J. Med. Chem*. **1998**, *41*, 4648. doi 10.1021/jm980391g

Synthesis of 30-Bromo- and 30-Azido-20-oxo-29-nor-3β,28-diacylbetulin Derivatives

V. A. Glushkov*, D. A. Schemyakina, and N. K. Zhukova

Institute of Technical Chemistry, Perm Federal Research Centre, Ural Branch of Russian Academy of Sciences, 614013, Russia, Perm, ul. Akademika Koroleva 3
**e-mail: glusha55@gmail.com*

Received May 8, 2019; revised September 19, 2019; accepted September 20, 2019

Ozonolysis of 3β,28-diacyloxy-lup-20,29-enes leads to 20-oxo-29-nor-3β,28-diacyloxy-lup-20,29-enes, which were brominated by molecular bromine in AcOH to a mixture of 30-bromo- and 30-dibromoderivatives. By ozonolysis of 30-bromo-3β,28-diacylbetulin 29-nor-30-bromoketones were obtained, whose reaction with sodium azide afforded 29-nor-30-azidoketones of lupane series.

Keywords: betulin, ozonolysis, alfa-azidoketones