

УДК 547.92–304.2:547.31:547.861.3

СИНТЕЗ И АМИНОАЛКИЛИРОВАНИЕ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ПРОПАРГИЛАЛЬДИМИНОВ

© 2020 г. А. В. Петрова*, Э. Ф. Хуснутдинова, А. Г. Мустафин, О. Б. Казакова

ФГБУН «Уфимский Институт химии УФИЦ РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: pnastyo08@mail.ru

Поступила в редакцию 05 июня 2019 г.
После доработки 19 ноября 2019 г.
Принята к публикации 22 ноября 2019 г.

На основе тритерпеновых пропаргилальдиминов, синтезированных из бетулонового и олеанонового альдегидов, с использованием реакции Манниха получены новые аминоалкильные производные с фрагментом *N*-метилпиперазина.

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулин, эритродиола, алкилирование, имины, реакция Манниха.

DOI: 10.31857/S0514749220010188

Введение в структуру тритерпеноидов терминальной тройной связи и ее модификация является интенсивно развиваемым направлением трансформаций растительных метаболитов [1, 2]. Основные примеры включают *O*- и *N*-пропаргилрование гидроксид- и карбоксигрупп тритерпеноидов с последующим *Cu*-катализируемым 1,3-диполярным циклоприсоединением азидов с образованием 1,2,3-триазолов. Имеются публикации об использовании тритерпеновых алкинов в реакции Манниха с получением биологически активных агентов [3–5]. О вовлечении C^{28} -карбонильной группы бетулонового альдегида в синтезе терминальных алкинов упоминалось в работах [3, 6].

Учитывая литературные данные, в настоящей работе мы провели взаимодействие бетулонового **1** и олеанонового **2** альдегидов, полученных из бетулина и эритродиола по методу [7], с пропаргиламином при кипячении в метаноле в присутствии NaOAc с образованием альдиминов **3** и **4** с выходами 81 и 86% (схема 1). Взаимодействие алкинильных производных **3** и **4** с *N*-метилпиперазином в условиях классического варианта реакции Манниха привело к продуктам аминоалкилирования **5** и **6** с выходами 77 и 73%. Строение соединений **3–6** подтверждено методами ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Так, в протонных

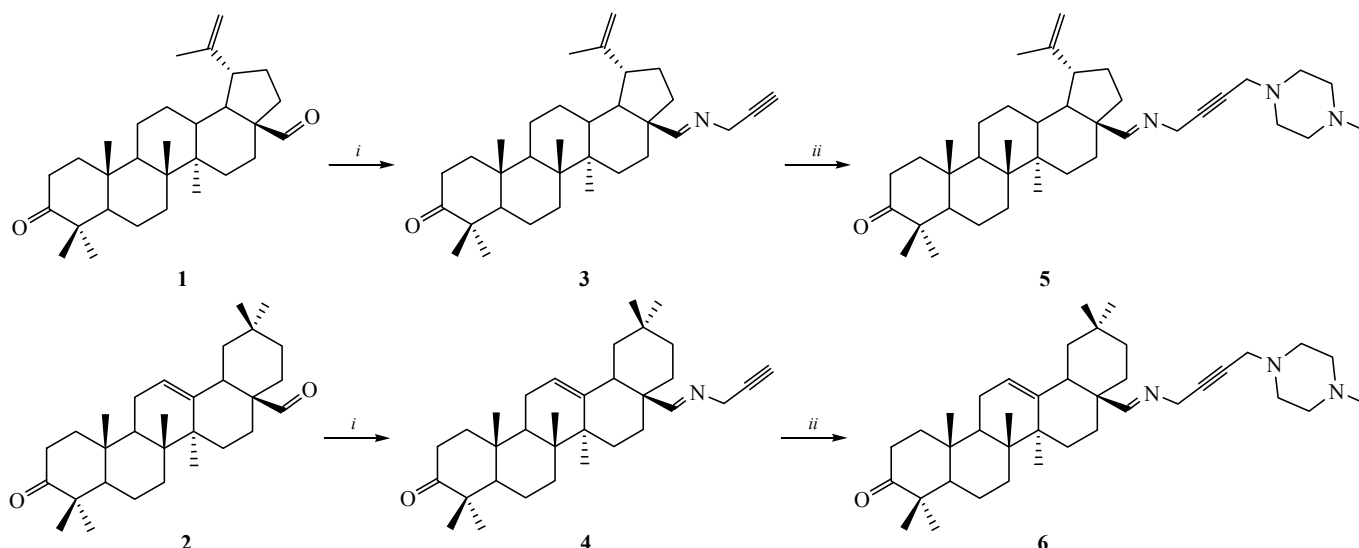
спектрах альдиминов **3** и **4** присутствуют характерный синглет ацетиленового фрагмента в области δ 2.32 и 2.38 м.д. и сигналы метиленовых групп при δ 4.00 и 4.22 м.д., а также синглет H^{28} иминофрагмента в области δ 7.28–7.72 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C наблюдалось исчезновение сигнала альдегидной группы при δ ~203–205 м.д. В спектрах ЯМР 1H оснований Манниха **5** и **6** присутствовали сигналы остатка *N*-метилпиперазина: CH_3 -группы в виде синглета в области δ 2.10 и 2.25 м.д. и метиленовых групп в виде мультиплета в области δ ~2.40–2.70 м.д.

Таким образом, показана возможность введения пропаргильного фрагмента в структуру тритерпеноидов через иминную группу, модификация которого позволила получить новые основания Манниха с *N*-метилпиперазинильным заместителем в положении C^{28} .

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методика синтеза соединений **3 и **4**.** Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения **1** или **2**, 0.05 мл (1 ммоль) пропаргиламина и 0.01 г (0.1 ммоль) NaOAc в 15 мл сухого метанола кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную массу выливали в H_2O/H^+ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, про-

Схема 1.



Реагенты и условия: *i*, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaOAc , MeOH , Δ , 8 ч; *ii*, *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc , CuI , 60°C , 10 ч.

мывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток кристаллизовали из смеси гексан-хлороформ (2:1).

3-Оксо-28-[(проп-2-ин-1-ил)имино]-луп-20(29)-ен (3). Выход 0.39 г (81%). R_f 0.54, т.пл. $134\text{--}135^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} +17.9^\circ$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.94, 0.98, 1.02, 1.07, 1.38, 1.75 с (18H, 6 CH_3), 1.10–2.99 м (25H, CH, CH_2), 2.32 с (1H, $\text{C}\equiv\text{N}$), 4.00 с (2H, H^{31}), 4.70 и 4.85 оба д (2H, H^{29} , J 2.0 Гц), 7.28 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.6, 14.4, 15.7, 16.2, 19.7, 20.9, 21.0, 21.6, 22.1, 25.9, 26.6, 26.8, 28.1, 29.2, 30.3, 33.5, 34.1, 35.2, 36.2, 39.8, 40.7, 41.6, 46.4, 47.3, 49.9, 50.6, 54.9, 80.9 (C^{33}), 85.4 (C^{32}), 109.9 (C^{29}), 150.1 (C^{20}), 173.2 (C^{28}), 218.1 (C^3). Найдено, %: C 83.32; H 10.37; N 2.93. Масс-спектр, m/z 476 M^+ . $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}$. Вычислено, %: C 83.31; H 10.38; N 2.94. M 475.76.

3-Оксо-28-[(проп-2-ин-1-ил)имино]-олеан-12(13)-ен (4). Выход 0.41 г (86%). R_f 0.61, т.пл. $160\text{--}161^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} +8.4^\circ$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.78, 0.89, 0.90, 1.03, 1.05, 1.12, 1.45 с (21H, 7 CH_3), 1.15–2.55 м (23H, CH, CH_2), 2.38 с (1H, $\text{C}\equiv\text{N}$), 4.22 с (2H, H^{31}), 5.28 с (1H, H^{12}), 7.72 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.1, 16.9, 19.6, 21.5, 23.5, 23.6, 24.0, 25.9, 26.4, 26.5, 30.7, 31.7, 32.1, 33.2, 33.8, 34.2, 36.7, 39.1, 39.8, 41.7, 41.9, 43.5, 45.9, 46.9, 47.2, 47.4, 55.3, 75.1 (C^{33}), 79.3 (C^{32}), 122.3 (C^{12}), 144.2 (C^{13}), 174.5 (C^{28}), 217.7 (C^3). Найдено, %: C 83.30; H 10.39; N 2.94.

Масс-спектр, m/z 476 M^+ . $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{NO}$. Вычислено, %: C 83.31; H 10.38; N 2.94. M 475.76.

Методика синтеза соединений 5 и 6. К раствору 0.29 г (0.6 ммоль) соединения 3 или 4 в 12 мл сухого диоксана добавляли 0.18 г (6 ммоль) параформа, 0.08 мл (0.72 ммоль) *N*-метилпиперазина, 0.25 г (3 ммоль) NaOAc и 6 мг (0.03 ммоль) CuI . Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 10 ч. Далее органический слой разбавляли H_2O (10 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали H_2O (3×50 мл) и сушили над CaCl_2 , растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, продукт реакции хроматографировали на колонке с SiO_2 (элюент – $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$, 100:0→90:10).

3-Оксо-28-[[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил]имино]луп-20(29)-ен (5). Выход 0.27 г (77%). R_f 0.35, т.пл. $197\text{--}198^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} +45.3^\circ$ (c 0.025, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85, 0.95, 0.98, 1.03, 1.08, 1.62 с (18H, 6 CH_3), 1.20–2.40 м (27H, CH, CH_2), 2.25 с (3H, NCH_3), 2.42–2.56 м (8H, 4 CH_2), 3.30 с (2H, CH_2), 4.30 с (2H, H^{31}), 4.55 и 4.65 оба д (2H, H^{29} , J 2.0 Гц), 8.05 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.5, 15.7, 15.9, 19.1, 19.6, 21.1, 21.3, 25.4, 26.6, 28.0, 29.2, 29.9, 30.0, 31.9, 33.2, 33.6, 34.1, 36.9, 38.6, 39.5, 39.8, 40.8, 42.9, 45.5, 45.7, 46.1, 47.3, 47.9, 48.3, 49.7, 51.7, 54.9, 55.4, 76.8 (C^{33}), 81.9 (C^{32}), 109.9 (C^{29}), 150.1 (C^{20}), 170.5 (C^{28}), 218.0 (C^3). Найдено, %: C 79.65; H

10.47; N 7.15. Масс-спектр, m/z 588 M^+ . $C_{39}H_{61}N_3O$. Вычислено, %: C 79.67; H 10.46; N 7.15. M 587.94.

3-Оксо-28-[[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил]имино}олеан-12(13)-ен (6). Выход 0.26 г (73%). R_f 0.31, т.пл. 186–187°C. $[\alpha]_D^{20} +25.6^\circ$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.78, 0.89, 0.90, 1.03, 1.05, 1.12, 1.45 τ с (21H, 7CH₃), 1.15–2.55 м (23H, CH, CH₂), 2.10 с (3H, NCH₃), 2.40–2.70 м (8H, 4CH₂), 3.40 с (2H, CH₂), 4.08 с (2H, H^{3'}), 5.35 с (1H, H¹²), 8.08 с (1H, H²⁸). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.1, 19.6, 21.5, 22.1, 22.7, 22.9, 23.4, 24.5, 26.5, 26.7, 27.7, 29.4, 29.7, 30.6, 33.1, 34.2, 39.2, 40.5, 43.3, 46.9, 47.0, 47.4, 49.1, 54.1, 55.3, 76.8 (C^{33}), 83.7 (C^{32}), 123.0 (C^{12}), 143.1 (C^{13}), 164.1 (C^{28}), 215.5 (C^3). Найдено, %: C 79.66; H 10.46; N 7.13. Масс-спектр, m/z 588 M^+ . $C_{39}H_{61}N_3O$. Вычислено, %: C 79.67; H 10.46; N 7.15. M 587.94.

Все реагенты производства Sigma-Aldrich (США), чистотой $\geq 98\%$. Температуры плавления определяли на микростолике «Rapido РНМК05» (Nagema, Германия). Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 МС» (PerkinElmer, США) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на СНNS-анализаторе Euro EA-3000 (Eurovector, Италия), основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO_2 (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 500.13 (1H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР

1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № АААА-А19-119020890014-7.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Csuk R., Deigner H.-P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 949–958. doi 10.1016/j.bmcl.2019.02.020
2. Pokorny J., Borkova L., Urban M. *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25, 636–658. doi 10.2174/0929867324666171009122612
3. Csuk R., Sczepek R., Siewert B., Nitsche C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 425–435. doi 10.1016/j.bmc.2012.11.016
4. Csuk R., Nitsche C., Sczepek R., Schwarz S., Siewert B. *Arch. Pharm.* **2013**, 346, 232–246. doi 10.1002/ardp.201200428
5. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Kukovinets O.S., Kazakova O.B. *Nat. Prod. Comm.* **2018**, 13, 665–668. doi 10.1177/1934578X1801300603
6. Csuk R., Barthel A., Sczepek R., Siewert B., Schwarz S. *Arch. Pharm.* **2011**, 344, 37–49. doi 10.1002/ardp.201000232
7. Флехтер О.Б., Ашавина О.Ю., Бореко Е.И., Карачурина Л.Т., Павлова Н.И., Кабальнова Н.Н., Савинова О.В., Галин Ф.З., Николаева С.Н., Зарудий Ф.С., Балтина Л.А., Толстикова Г.А. *Хим.-фарм. ж.* **2002**, 36, 21–24. [Flekhter O.B., Ashavina O.Y., Boreko E.I., Karachurina L.T., Pavlova N.I., Kabal'nova N.N., Savinova O.V., Galin F.Z., Nikolaeva S.N., Zarudii F.S., Baltina L.A., Tolstikov G.A. *Pharm. Chem. J.* **2002**, 36, 303–306.] doi 10.1023/A:1020824506140

Synthesis and Aminoalkylation of Triterpene Propargylaldimines

A. V. Petrova*, E. F. Khusnutdinova, A. G. Mustafin, and O. B. Kazakova

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71*

**e-mail: pnastya08@mail.ru*

Received June 5, 2019; revised November 19, 2019; accepted November 22, 2019

On the basis of triterpene propargylamines, synthesized from betulonic and oleanonic aldehydes, new aminoalkyl derivatives with a fragment of N-methylpiperazine using Mannich reaction were obtained.

Keywords: triterpenoids, betulin, erythrodiol, alkylation, imine, Mannich reaction