

УДК 547.598.458.22

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 3,11-ДИОКСО-3,4-ЭПОКСИ-30-КАРБМЕТОКСИ-3,4-СЕКО-18В-ОЛЕАН-12-ЕН В УСЛОВИЯХ НОВОЙ РЕАКЦИИ АЛЮМИНИЙОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2020 г. В. А. Выдрин^а, А. А. Кравченко^а, Д. А. Сатараев^б, Р. Р. Саяхов^а, М. П. Яковлева^а, А. Г. Толстикова^а, Г. Ю. Ишмуратов^а *

^а ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН», 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71

*e-mail: insect@anrb.ru

^б ФГБОУ ВО «Казанский Национальный Исследовательский Технологический Университет», Институт нефти, химии и нанотехнологии, 420015, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карла Маркса 68, к. А

Поступила в редакцию 16 августа 2019 г.

После доработки 17 декабря 2019 г.

Принята к публикации 20 декабря 2019 г.

Предложен эффективный реагент (муравьиная кислота) для окисления по Байеру-Виллигеру метилового эфира глицирретовой кислоты до соответствующего 2-оксепанона. Исследована реакция его низкотемпературного (-70°C) восстановления избытком (5 экв) диизобутилалюминийгидрида в CH_2Cl_2 . В качестве основного продукта был выделен 3,30-дигидрокси-3,4-секо-18 β -олеан-4(23),9(11),12-триен, а ожидаемый 3R-изобутоксид-3,4-эпоксид-30-гидрокси-3,4-секо-18 β -олеан-11,12-диен получен в качестве минорного продукта.

Ключевые слова: глицирретовая и муравьиная кислоты, 3,11-диоксо-3,4-эпоксид-30-карбметокси-3,4-секо-18 β -олеан-12-ен, диизобутилалюминийгидрид, 3R-изобутоксид-3,4-эпоксид-30-гидрокси-3,4-секо-18 β -олеан-11,12-диен.

DOI: 10.31857/S0514749220020111

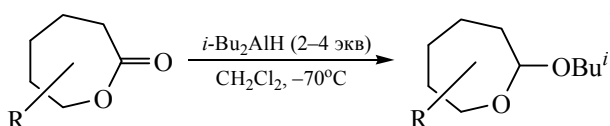
Пентациклический тритерпеноид – глицирретовая кислота (**1**) – нашел широкое применение в качестве платформы в синтезе соединений, обладающих фармакологической активностью: противовоспалительной, противовирусной, противоопухолевой, антиоксидантной и др. Поэтому химическая модификация глицирретовой кислоты **1** является перспективным направлением для конструирования новых биологически активных соединений с улучшенными известными и иными фармакологическими характеристиками [1].

Глицирретовая кислота **1** использована в качестве субстрата для синтеза тритерпенового оксепан-2-она **2**. Для этого кетозфир **3**, полученный известным методом через стадии метилирования и окисления по Кори [2], окислен по Байеру-Виллигеру надмуравьиной кислотой в хлористом

метилена. Эта реакция протекала без затрагивания сопряженной еноновой системы с образованием целевого семичленного лактона **2** с выходом 88%. Ранее использованный в литературе более дорогой и менее доступный реагент – *мета*-хлорнадбензойная кислота – дает меньший выход (78%) оксепан-2-она **2** [3].

Ранее мы сообщали о новой реакции в химии алюминийорганических соединений – образовании *O*-изобутильных производных семичленных лактонов при низкотемпературной (-70°C) обработке двукратным и более мольным количеством диизобутилалюминийгидрида (–)-ментолактона [4], карвоментолактона и α -камфолида [5], β -камфолида, адамантанолактона, каранолактона, аллобетулонолактона и нораллобетулонолактона [6, 7] в хлористом метилена (схема 1).

Схема 1.



¹ Значение радикала сильно различается для названных соединений (они все оксепан-2-оны, разные заместители находятся в разных положениях), поэтому не приводится.

Поэтому в данной работе мы исследовали свойства тритерпенового семичленного лактона **2** в условиях вышеназванной реакции.

Действительно, низкотемпературное гидридное восстановление протекает с образованием изобутилового ацетала **4** и диола **5** с выходами 20 и 45%, соответственно (схема 2). Отмечаем, что в обоих соединениях наблюдается ранее обнаруженное нами для глицирретовой кислоты **1** [7] превращение 1,3-еноновой системы в 1,3-диеновую в кольце С.

Согласно данным эксперимента ЯМР ¹³C, полученным нами ранее для низкотемпературного восстановления диизобутилалюминийгидридом (-)-ментолактона [4], вероятный путь формирования *O*-изобутильного производного оксепан-2-ола **4** предполагает в качестве алкилирующего агента промежуточно выделяющийся изобутилен, активированный алюминиевыми производными как кислотами Льюиса (схема 2). Триендиол **5**, продукт исчерпывающего гидридного восстановления по лактонному кольцу А и последующей дегидра-

тации, предположительно образуется по направлению **2**→**6**→**7** (схема 3).

Ацеталь **4**, как и изобутиловый ацеталь олеанановой структуры из аллобетулина [6], существует в виде единственного *R*-энантиомера по *C*³-асимметрическому центру: величина вицинальной константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) протона при атоме *C*³ с *H*^{2a} (9.0 Гц) указывает на аксиальную ориентацию ацетального протона и, следовательно, на экваториальную – *Bu*ⁱ*O*-группы.

Таким образом, предложен эффективный реагент (надмуравьиная кислота) для окисления по Байеру-Виллигеру метилового эфира глицирретовой кислоты **1** в соответствующий 2-оксепанон. Изучена реакция его низкотемпературного (-70°C) восстановления избытком (5 экв) диизобутилалюминийгидрида в *CH*₂*Cl*₂. В качестве основного продукта идентифицирован 3,30-дигидрокси-3,4-секо-18β-олеан-4(23),9(11),12-триен, в качестве минорного продукта – ожидаемый 3*R*-изобутоксид-3,4-эпокси-30-гидрокси-3,4-секо-18β-олеан-11,12-диен.

Схема 2.

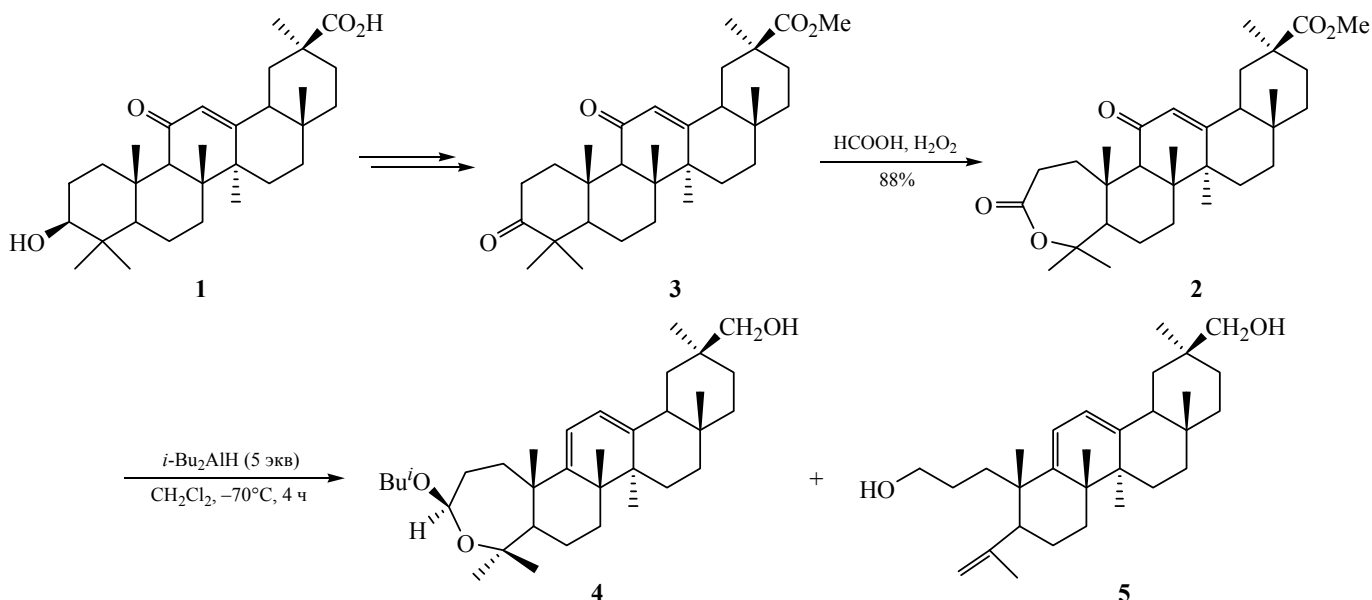
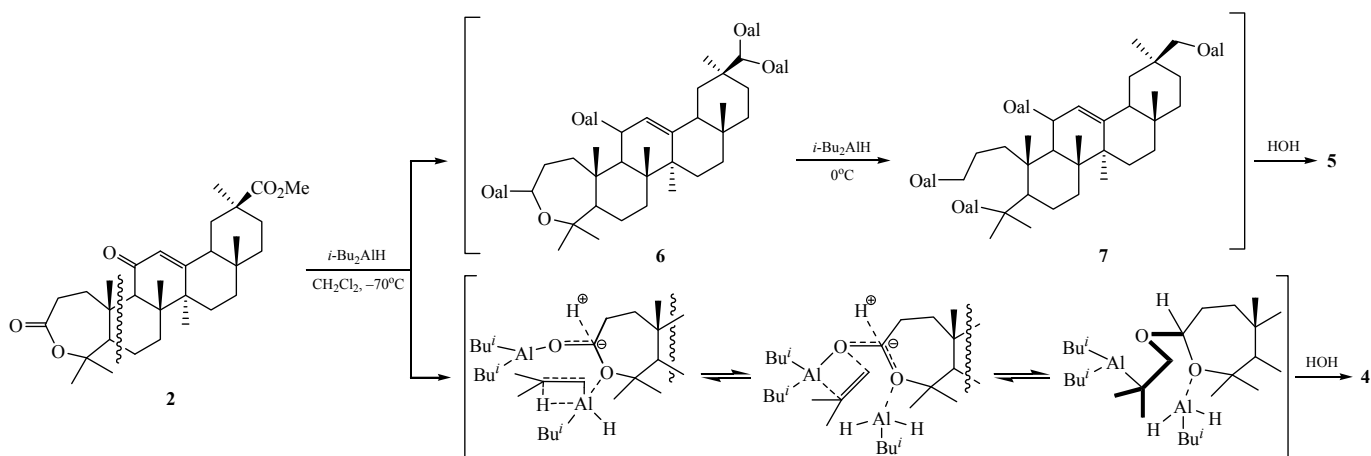


Схема 3.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР получены на спектрометре «Bruker Avance III 500» (США) [рабочие частоты 500.13 (^1H), 125.47 (^{13}C) МГц] в CDCl_3 . За внутренний стандарт принимали значения сигналов хлороформа: в спектре ЯМР ^1H – примесь протонов в деутерированном растворителе (δ 7.27 м.д.), в спектре ЯМР ^{13}C – средний сигнал CDCl_3 (δ 77.00 м.д.). Контроль ТСХ осуществляли на пластинках марки «Sorbfil UV-254» (Россия). Оптическое вращение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer-241-МС». Глицирретовая кислота **1** получена по известной методике из глицерама (Sigma Aldrich, CAS № 53956-04-0) (моноаммонийной соли глицирретовой кислоты) [8]. Для синтеза, выделения и очистки продуктов использовали тетрагидрофуран (ТГФ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 109-99-9), петролейный эфир (ПЭ) (40–70°C, х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 8032-32-4), *трет*-бутилметилловый эфир (МТБЭ) (х.ч., АО «Экос-1», Россия, CAS № 1634-04-4), хлористый метилен (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия) и хлороформ (х.ч., ООО «АО Реахим», Россия), очищенные и высушенные, согласно [9].

3,11-Диоксо-3,4-эпокси-30-карбметокси-3,4-секо-18 β -олеан-12-ен (2). К перемешиваемой при 10°C смеси 2.5 мл (50 ммоль) свежеперегнанной муравьиной кислоты и 0.8 мл (43 ммоль) 30%-ного пероксида водорода прикапывали раствор 2.42 г (5.0 ммоль) полученного известным методом [2] кетона **3** в 20 мл CH_2Cl_2 . Перемешивали при комнатной температуре, спустя 3 ч к реакционной массе дополнительно прибавляли 0.8 мл (43 ммоль) 30%-ного пероксида водорода. Через 4 ч (контроль

ТСХ) реакционную массу выливали в 20 мл охлажденной воды, экстрагировали CHCl_3 (3×50 мл), последовательно промывали дистиллированной водой и насыщенными растворами (3×10 мл) NaHCO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и NaCl . Сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток (2.50 г) хроматографировали. Получили 2.20 г (88%) лактона **2**. Белое вещество, т.пл. 168–170°C, $[\alpha]_D^{20} +185^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 1675 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$), 1728 (COO). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.76 с (3H, H^{28}), 1.09 с (3H, H^{29}), 1.11 с (3H, H^{26}), 1.32 и 1.33 оба с (по 3H, H^{25} , H^{27}), 1.39 с (3H, H^{23}), 1.05–2.23 м (21H, H^1 , H^2 , H^5 , H^6 , H^7 , H^{15} , H^{16} , H^{18} , H^{19} , H^{21} , H^{22}), 1.43 с (3H, H^{24}), 3.64 с (3H, OCH_3), 5.65 с (1H, H^{12}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 17.50 к (C^{25}), 18.07 к (C^{26}), 22.05 т (C^6), 23.09 к (C^{27}), 25.95 к (C^{24}), 26.26 т (C^{15}), 26.31 т (C^{16}), 28.21 к (C^{29}), 28.49 к (C^{28}), 31.02 т (C^{21}), 31.79 (C^{17}), 31.87 т (C^7), 31.97 к (C^{23}), 32.19 т (C^2), 37.64 т (C^{22}), 38.78 т (C^1), 39.48 с (C^{10}), 41.02 т (C^{19}), 43.35 с (C^8), 43.94 с (C^{20}), 45.25 с (C^{14}), 48.23 д (C^{18}), 51.73 к (CO_2CH_3), 54.23 д (C^5), 61.30 д (C^9), 85.61 с (C^4), 128.48 д (C^{12}), 169.46 с (C^{13}), 175.58 с (C^3), 176.81 с (C^{30}), 198.77 с (C^{11}). Найдено, %: С 74.38; Н 9.61. $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 74.66; Н 9.30.

Восстановление 3,11-диоксо-3,4-эпокси-30-карбметокси-3,4-секо-18 β -олеан-12-ен (5). К раствору 5.0 мл (20.0 ммоль) 73%-ного раствора (*i*- Bu) $_2\text{AlH}$ в толуоле и 20 мл безводного CH_2Cl_2 по каплям прибавляли (–70°C, Ar) 2.00 г (4.0 ммоль) 2-оксепанона **2** в 20 мл безводного CH_2Cl_2 , выдерживали (–70°C, 3 ч), температуру постепенно поднимали до 0°C, затем добавляли 50 мл смеси (1:1) ТГФ и воды. Температуру реакционной массы повышали до комнатной, разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 ,

фильтровали через слой Al_2O_3 (5 см), сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток (2.00 г) хроматографировали (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 10:1) и получили 0.40 г (20%) диенового ацеталеспира **4** и 0.81 г (45%) триенового диола **5**.

3R-Изобутоксн-3,4-эпокси-30-гидрокси-3,4-секо-18β-олеан-11,12-диен (4). Белое вещество, т.пл. 152°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +128$ (*c* 0.5, CHCl_3). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 3420 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.85 с (3H, H^{28}), 0.95 с (3H, H^{26}), 0.97 с (3H, H^{27}), 1.05 с (3H, H^{25}), 1.13 с (3H, H^{23}), 1.24 с (3H, H^{24}), 1.25 с (3H, H^{29}), 0.95–2.15 м (21H, H^1 , H^2 , H^3 , H^5 , H^6 , H^7 , H^{15} , H^{16} , H^{18} , H^{19} , H^{21} , H^{22} , H^{27}), 3.03 д.д (1H, H^{a-17} , *J* 8.8, 7.9 Гц), 3.70 д.д (1H, H^{b-17} , *J* 8.8, 7.9 Гц), 4.57 д (1H, $\text{H}^{\text{акс-3}}$, *J* 9.0 Гц), 4.31 и 4.32 оба д (по 1H, H^{30} , *J* 7.1 Гц), 5.58 и 5.51 оба д (по 1H, H^{11} , H^{12} , *J* 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 18.15 т (C^6), 19.10 к (C^{37} , CH_3), 20.28 к (C^{25}), 20.82 к (C^{26}), 25.05 к (C^{27}), 25.45 т (C^{15}), 25.89 к (C^{24}), 26.42 т (C^{16}), 27.35 к (C^{29}), 27.94 к (C^{23}), 28.60 к (C^{28}), 28.83 д (C^{21}), 29.05 т (C^{21}), 29.09 т (C^{19}), 31.05 т (C^7), 32.01 с (C^{17}), 32.50 т (C^1), 34.75 т (C^2), 35.40 с (C^{20}), 35.90 т (C^{22}), 41.03 с (C^8), 41.20 т (C^{10}), 43.07 с (C^{14}), 44.87 д (C^{18}), 51.76 д (C^5), 70.65 т (C^{30}), 74.19 т (C^{11}), 76.42 с (C^4), 98.87 с (C^3), 116.18 с (C^{11}), 119.78 д (C^{12}), 147.16 с (C^{13}), 153.53 д (C^9). Найдено, %: С 79.08; Н 11.70. $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 79.63; Н 11.55.

3,30-Дигидрокси-3,4-секо-18β-олеан-4(23)-9(11),12-триен (5). Белое вещество, т.пл. 218°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +215^\circ$ (*c* 0.5, CHCl_3). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1600 ($\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{C}$), 1750, 1800 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 3420 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 с (3H, C^{28}), 0.96 с (3H, H^{26}), 0.98 с (3H, H^{27}), 1.14 с (3H, H^{25}), 1.74 с (3H, H^{24}), 1.23 с (3H, H^{29}), 0.97–2.25 м (21H, H^1 , H^2 , H^3 , H^6 , H^7 , H^{15} , H^{16} , H^{18} , H^{19} , H^{21} , H^{22} , H^{27}), 3.59 т (2H, H^3 , *J* 8.7 Гц), 4.31 и 4.33 оба д (по 1H, H^{30} , *J* 7.0 Гц), 4.67 и 4.87 оба уш.с (по 1H, H^{23}), 5.49 и 5.55 оба д (по 1H, H^{11} , H^{12} , *J* 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 18.42 к (C^{29}), 19.26 к (C^{25}), 20.85 к (C^{26}), 23.43 к (C^{24}), 25.05 к (C^{27}), 25.47 т (C^{15}), 26.57 т (C^{16}), 28.45 т (C^6), 28.62 к (C^{28}), 28.77 т (C^2), 30.05 т (C^{21}), 32.05 с (C^{17}), 33.45 т (C^1), 34.46 т (C^7), 35.35 с (C^{20}), 37.02 т (C^{22}), 38.75 с (C^8), 38.82 д (C^5), 40.39 с (C^{10}), 42.05 т (C^{19}), 43.96 с (C^{14}), 45.04 д (C^{18}), 61.58 с (C^3), 70.55 т (C^{30}), 114.12 д (C^{23}), 115.03 д (C^{12}), 116.33 с (C^{11}), 145.45 с (C^{13}), 146.52 с (C^4), 151.59 д (C^9). Найдено, %: С 82.01; Н 10.62. $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 81.76; Н 10.98.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовали оборудование Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского Института химии УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии», тема № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ государственной регистрации АААА-А17-117011910023-2, 2017 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстикова Г.А., Балтина Л.А., Гранкина В.П. *Солодка: биоразнообразие, химия, применение в медицине*, Новосибирск: Гео, 2007.
2. Beseda I., Czollner L., Shah P.S., Khunt R., Gaware R., Kosma P., Stanetty Ch., Carmen del Ruiz-Ruiz M., Amer H., Mereiter K., Da Cunha T., Odermatt A., Classen-Houben D., Jordis U. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 433–454. doi 10.1016/j.bmc.2009.10.036
3. Maitraie D., Hung C.-F., Tu H.-Y., Liou Y.-T., Wei B.-L., Yang S.-C., Wang J.-P., Lin Ch.-N. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2785–2792. doi 10.1016/j.bmc.2009.02.025
4. Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Выдрина В.А., Хасанова Э.Ф., Муслухов Р.Р., Ишмуратова Н.М., Толстикова Г.А. *Химия растит. сырья*. **2007**, 23–32.
5. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Яковлева М.П., Валеева Э.Ф., Муслухов Р.Р., Толстикова Г.А. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 471–472. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Valeeva E.F., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 472–473.] doi 10.1134/S1070428011030304
6. Ишмуратов Г.Ю., Выдрина В.А., Галкина Ю.А., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Толстикова Г.А. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1714–1717. [Ishmuratov G.Yu., Vydrina V.A., Galkina Yu.A., Yakovleva M.P., Muslukhov R.R., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1704–1707.] doi 10.1134/S1070428014110311
7. Выдрина В.А., Кравченко А.А., Денисова К.С., Яковлева М.П., Ишмуратов Г.Ю. *ХПС*. **2016**, *52*, 821. [Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Denisova K.S., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, *52*, 959–960.] doi 10.1007/s10600-016-1833-y

8. Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Путиева Ж.М., Кондратенко Р.М., Краснова Л.В., Толстиков Г.А. *Хим.-фарм. ж.* **1996**, *30*, 47–49. [Baltina L.A., Flekhter O.B., Putieva Zh.M., Kondratenko R.M., Krasnova L.V., Tolstikov G.A., *Pharm. Chem. J.* **1996**, *30*, 263–266.] doi 10.1007/BF02333971
9. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М: Мир, **1976**. [Gordon A., Ford R. *Sputnik khimika*. Moscow: Mir, **1976**.]

Synthesis and Properties of 3,11-Dioxo-3,4-epoxy-30-carbomethoxy-3,4-seco-18 β -olean-12-ene under the Conditions of a Novel Reaction of Organoaluminium Compounds

V. A. Vydrina^a, A. A. Kravchenko^a, D. A. Satarayev^b, R. R. Sayakhov^a,
M. P. Yakovleva^a, A. G. Tolstikov^a, and G. Yu. Ishmuratov^a *

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Otyabrya 71

*e-mail: insect@anrb.ru

^b Institute of Petroleum, Chemistry and Nanotechnology, Kazan National Research Technological University,
420015, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. K. Marksa 68/A

Received August 16, 2019; revised December 17, 2019; accepted December 20, 2019

An effective reagent (formic acid) was proposed for Bayer-Williger oxidation of glycyrrhetic acid methyl ester to the corresponding 2-oxepanone. The reaction of its low-temperature (-70°C) reduction by excess (5 equiv) diisobutylaluminum hydride in CH_2Cl_2 was studied. 3,30-Dihydroxy-3,4-seco-18 β -olean-4(23),9(11),12-triene were identified as the main product, the expected 3*R*-isobutoxy-3,4-epoxy-30-hydroxy-3,4-seco-18 β -olean-11,12-diene as the minor product.

Keywords: glycyrrhetic and formic acids, 3,11-dioxo-3,4-epoxy-30-carbomethoxy-3,4-seco-18 β -olean-12-ene, diisobutylaluminum hydride, 3*R*-isobutoxy-3,4-epoxy-30-hydroxy-3,4-seco-18 β -olean-11,12-diene