

УДК 547.914.2:547.556.7:547.512

СИНТЕЗ ЦИКЛОПРОПИЛМЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ МАЛЕОПИМАРОВОЙ И ДИКЕТОКАРКАСНОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТ ЧЕРЕЗ КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИХ АЛЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ С ДИАЗОМЕТАНОМ

© 2020 г. Г. Ф. Вафина*, М. Д. Ханова

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

*e-mail: vafina@anrb.ru

Поступила в редакцию 18 июля 2019 г.

После доработки 16 ноября 2019 г.

Принята к публикации 27 ноября 2019 г.

С целью получения циклопропилметильных производных пимарового ряда – потенциально фармако-активных соединений – впервые изучена реакция аллиловых эфиров малеопимаровой и дикетокаркасного производного хинопимаровой кислоты с диазометаном, в условиях катализа $\text{Pd}(\text{acac})_2$. Взаимодействие реагентов протекает в мягких условиях и приводит к их циклопропилметилпроизводным с выходами 84–98%.

Ключевые слова: малеопимаровая кислота, каркасное производное хинопимаровой кислоты, диазометан, циклопропаны, катализ, циклопропанирование.

DOI: 10.31857/S0514749220020238

Соединения, содержащие циклопропановый фрагмент, встречаются в природе [1] и находят применение в синтезе разнообразных физиологически активных соединений [2, 3]. Так, среди циклопропансодержащих лекарственных препаратов можно отметить данопревил [4] и фалдапревил [5] проявляющие антивирусную активность против вируса гепатита С. Кроме того, для циклопропансодержащих соединений отмечена инсектицидная, фунгицидная и разнообразная фармакологическая активность, в том числе нейротропные и противовоспалительные свойства [6].

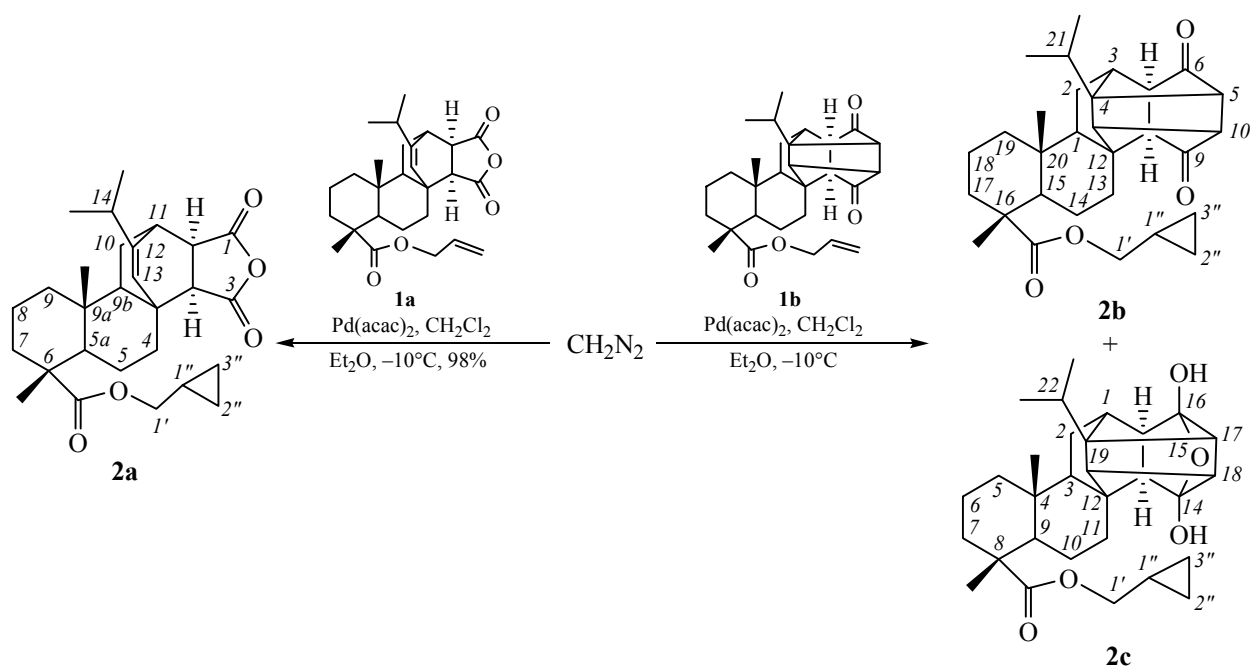
Производные левопимаровой кислоты – малеопимаровая (МПК), хинопимаровая (ХПК) и ее каркасные производные являются удобными хиральными матрицами для синтеза разнообразных биологически активных соединений [7, 8]. Легкость получения аллиловых эфиров этих производных левопимаровой кислоты стимулировала нас к введению в их структуры циклопропанового

фрагмента. Одним из методов построения циклопропанового кольца является катализируемое соединениями Pd взаимодействие алкенов с диазометаном [9]. Аллиловые эфиры МПК и ХПК, ранее не исследованные в таких реакциях, могут быть использованы в качестве алкенильного субстрата.

В этом сообщении представлены результаты исследований взаимодействия диазометана с моноаллильными эфирами МПК **1a** и дикетокаркасного производного ХПК **1b** в CH_2Cl_2 при температуре –10°C в присутствии каталитических количеств $\text{Pd}(\text{acac})_2$ в соотношении субстрат–диазометан–катализатор 1:3:0.02 в течение 3–5 ч (контроль методом ТСХ) (схема 1).

В результате реакции аллилового эфира МПК **1a** образуется единственный продукт **2a** с выходом 98%. Реакция с аллиловым эфиром дикетокаркаса **1b** чувствительна к наличию влаги в растворителе.

Схема 1.



В безводной среде образуется исключительно дикетокаркас **2b** в виде масла с выходом 84%. В необезвоженном растворителе образуется смесь дикетокаркаса **2b** и *окса*-«птичьей клетки» **2c** в соотношении 1:3 соответственно, что связано с пентациклододекановой структурой исходного аллилового эфира [10]. Попытки разделить смесь дикетокаркаса **2b** и *окса*-«птичьей клетки» **2c** колоночной хроматографией, дробной кристаллизацией или перевести дикетокаркас **2b** в *окса*-«птичью клетку» **2c** [10] к успеху не привели.

Подтверждением строения образующихся продуктов **2a–c** является наличие дублетных сигналов протонов CH₂-групп циклопропанового кольца в области 0.24–0.28 и 0.53–0.57 м.д. в спектрах ПМР и триплетных сигналов этих групп в области 3.1 и 3.2 м.д. в спектрах ЯМР ¹³C.

Таким образом, реакция аллиловых эфиров МПК и дикетокаркасного производного хинопимаровой кислоты с диазометаном в условиях катализа Pd(acac)₂ протекает в мягких условиях и с высокими выходами приводит к циклопропилметильным производным. [1+2]-Циклоприсоединение аллилового эфира дикетокаркаса чувствительно к наличию влаги в реакционной среде.

Исходный аллиловый эфир малеопимаровой кислоты **1a** синтезирован по [11]. Аллиловый эфир дикетокаркаса **1b** синтезирован из дикетокаркас-

ного производного хинопимаровой кислоты [12] аналогично эфиру **1a**. Все физические и спектральные характеристики соединения **1a** совпадают с литературными данными.

Аллил (1R,3R,7S,8S,12S,15R,16R,20R)-16,20-диметил-4-изопропил-6,9-диоксогептацикло-[10.8.0.0^{3,7}.0^{4,11}.0^{5,10}.0^{8,12}.0^{15,20}]икозан-16-карбоксилат (1b). Выход 91%, т.пл. 94–95°C, [α]_D²⁰ +66±1° (с 2.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3252, 1724, 1668, 1458, 1377, 1304, 1240, 1138, 1107, 1076, 1011, 721. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.73 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 0.83–0.91 м (1H, H^{19eq}), 0.92 с (3H, CH₃), 0.93–1.03 м (2H, H^{2eq,13eq}), 1.09 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.15 с (3H, CH₃), 1.30–1.43 м (2H, H^{2ax,13ax}), 1.48–1.63 м (5H, H^{11,14eq,18eq,18ax,19ax}), 1.67–1.82 м (3H, H^{14ax,17ax,15}), 1.97 д (1H, H⁸, J 9.3 Гц), 2.04–2.10 м (2H, H^{10,21}), 2.54–2.63 м (2H, H^{1,7}), 2.63–2.70 м (1H, H³), 2.98 д (2H, H⁵, J 6.0 Гц), 4.47–4.59 м (2H, H¹), 5.23 д.д. (2H, H^{3'}, J 17.2, 10.3 Гц), 5.80–5.90 м (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.3 (CH₃), 16.4 (CH₃), 16.5 (CH₃), 17.0 (C¹⁸H₂), 17.5 (C¹⁴H₂), 18.2 (CH₃), 20.9 (C²H₂), 26.9 (C²¹H), 32.6 (C¹³H₂), 36.3 (C¹⁰H), 36.5 (C¹⁷H₂), 37.4 (C²⁰), 37.7 (C¹⁹H₂), 38.4 (C¹²), 41.2 (C⁵H), 44.5 (C¹¹H), 44.6 (C⁷H₂), 44.7 (C³H), 46.9 (C¹⁶), 48.7 (C⁴), 49.4 (C¹⁵H), 50.4 (C¹H), 57.6 (C⁸H₂), 65.0 (C¹H₂), 117.8 (C³H₂), 132.1 д (C²), 177.8 (COO), 210.1 (C⁶), 212.7 (C⁹). Найдено, %: C 77.45; H 8.76. C₂₉H₃₈O₄. Вычислено, %: C 77.23; H 8.43.

Общая методика получения циклопропан-содержащих производных 2a и 2b. К перемешиваемому раствору смеси 1.36 ммоль алкена **1a** или **1b** и 0.0083 г (0.0272 ммоль) Pd(асас)₂ в 10 мл CH₂Cl₂ при -8÷-10°C медленно прибавляли по каплям в течение 3–5 ч раствор 4.1 ммоль диазо-метана (синтезированного из 1.4 г нитрозометил-мочевины) в 14 мл диэтилового эфира. Оставляли на ночь при комнатной температуре. Реакционную массу пропускали через воронку Шотта с небольшим количеством (слоем в 1 см) силикагеля, промывали силикагель 2×20 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические слои упаривали при уменьшенном давлении. При необходимости очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (элюент градуировано хлороформ–метанол, 100:0, 100:1, 50:1).

Циклопропилметил (3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR, 11R,11aR)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенантро-[1,2-c]фуран-6-карбоксилат (2a). Выход 98%, т.пл. 124–126°C, $[\alpha]_D^{20}$ -29.5±0.1° (с 1.036, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1837, 1771, 1707, 1464, 1378, 1246, 1151, 1140, 1089, 1055, 978, 946, 921. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.28 д.д (2H, C^{2a'',3a''}H₂, J 9.7, 4.8 Гц), 0.57 д.д (2H, C^{2b'',3b''}H₂, J 12.7, 4.8 Гц), 0.61 с (3H, CH₃), 0.96 д (1H, H^{9eq}, J 12.8 Гц), 0.98 д (3H, CH₃, J 6.8 Гц) и 1.00 д (3H, CH₃, J 6.8 Гц), 1.10–1.15 м (1H, C^{1'}H), 1.16 с (3H, CH₃), 1.23–1.33 м (2H, C^{5,10}H_{eq}), 1.38–1.45 м (2H, H^{9b,9ax}), 1.46–1.60 м (4H, C^{5,8}H_{акс}, C^{7,8}H_{eq}), 1.60–1.77 м (3H, C^{7,10}H_{акс}, C⁴H_{eq}), 1.79 д (1H, H^{5a}, J 11.9 Гц), 2.26 септ (1H, H¹⁴, J 6.7 Гц), 2.52 д (1H, H^{4ax}, J 13.7 Гц), 2.74 д (1H, H^{3a}, J 8.6 Гц), 3.07–3.14 м (2H, H^{11,11a}), 3.89 д.д (1H, J 11.2, 7.3 Гц) и 3.95 д.д (1H, C^{1'}H₂, J 11.2, 7.3 Гц), 5.54 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 3.1 (C^{2''}H₂), 3.2 (C^{3''}H₂), 9.9 (C^{1''}H), 15.6 (CH₃), 16.7 (CH₃), 17.0 (C⁸H₂), 19.9 (CH₃), 20.6 (CH₃), 21.5 (C⁵H₂), 27.2 (C¹⁰H₂), 32.7 (C¹⁴H), 34.8 (C⁴H₂), 35.6 (C¹¹H), 36.6 (C⁷H₂), 37.7 (C^{9a}), 38.0 (C⁹H₂), 40.4 (C^{3b}), 45.6 (C^{11a}H), 47.0 (C⁶), 49.4 (C^{5a}H), 53.0 (C^{3a}H), 53.2 (C^{9b}H), 69.2 (C¹H₂), 125.2 (C¹³H), 148.0 (C¹²), 171.1 (C¹), 172.8 (C³), 178.6 (COO). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 465 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: С 74.06; Н 8.47. С₂₈H₃₈O₅. Вычислено, %: С 73.98; Н 8.43.

Циклопропилметил (1R,3R,7S,8S,12S,15R,16R, 20R)-16,20-диметил-6,9-диоксо-4-изопропил-гептацикло[10.8.0.0^{3,7}.0^{4,11}.0^{5,10}.0^{8,12}.0^{15,20}]икозан-16-карбоксилат (2b). Выход: 84%, R_f 0.8, масло, $[\alpha]_D^{20}$ +56.8±0.1° (с 0.832, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1755, 1722, 1464, 1377, 1242, 1140, 970, 732. Спектр

ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.24 д.д (2H, C^{2a'',3a''}H₂, J 10.2, 4.7 Гц), 0.53 д.д.д (2H, C^{2b'',3b''}H₂, J 12.5, 10.2, 4.7 Гц), 0.77 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 0.96 с (3H, CH₃), 0.98–1.04 м (1H, C¹⁹H_{eq}), 1.06–1.16 м (2H, C^{2,13}H_{eq}), 1.13 д (3H, CH₃, J 6.7 Гц), 1.18 с (3H, CH₃), 1.34–1.48 м (2H, C^{2,13}H_{акс}), 1.51–1.69 м (5H, C¹¹H, C^{14,18}H_{eq}, C^{18,19}H_{акс}), 1.72–1.86 м (3H, C^{14,17}H_{акс}, H¹⁵), 2.01 д (1H, H⁸, J 9.4 Гц), 2.08–2.15 м (2H, H^{10,21}), 2.58–2.66 м (2H, H^{1,7}), 2.68–2.75 м (1H, H³), 3.01 д (2H, H⁵, J 5.5 Гц), 3.84 д.д (1H, J 11.4, 7.3 Гц) и 3.94 д.д (1H, C¹H₂, J 11.4, 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 3.1, 3.2 (C^{2'',3''}H₂), 9.9 (C^{1''}H), 15.6 (CH₃), 16.7 (CH₃), 16.8 (CH₃), 17.3 (C⁸H₂), 17.7 (C¹⁴H₂), 18.4 (CH₃), 21.1 (C²H₂), 27.1 (C²¹H), 32.9 (C¹³H₂), 34.9 (C¹⁰H), 36.6 (C¹⁷H₂), 37.6 (C²⁰), 38.0 (C¹⁹H₂), 38.7 (C¹²), 41.4 (C⁵H), 44.7, 44.8, 44.9 (C^{11,7,3}H), 47.1 (C¹⁶), 48.9 (C⁴), 49.7 (C¹⁵H), 50.7 (C¹H), 57.8 (C⁸H), 69.3 (C¹H₂), 178.6 (COO), 210.5 (C⁶), 213.1 (C⁹). Масс-спектр (ХИ, 200 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 455 (100) [M + H]⁺. Найдено, %: С 77.61; Н 8.79. С₃₀H₄₀O₄. Вычислено, %: С 77.55; Н 8.68.

Циклопропилметил (1R,3R,4R,8R,9R,12S,13R, 21R)-14,16-дигидрокси-4,8-диметил-20-изопропил-15-оксаоктацикло[11.7.1.0^{3,12}.0^{4,9}.0^{12,19}.0^{14,18}.0^{16,21}.0^{17,20}]хеникозан-8-карбоксилат (2c). В индивидуальном виде не выделен, получен в смеси с дикетокаркасом **2b** в соотношении **2b**:**2c**, 1:3. Характеристичные сигналы в спектре ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 3.1 (C^{2''}H₂), 3.3 (C^{3''}H₂), 17.2 (C⁶H₂), 18.1 (C²H₂), 21.0 (C¹⁰H₂), 26.4 (C²²H), 34.0 (C¹⁹H), 36.5 (C¹¹H₂), 38.5 (C⁴), 37.9 (C⁵H₂), 40.4 (C¹²), 41.8 (C⁹H), 47.2 (C⁸), 50.8 (C²⁰), 57.4 (C¹⁷H), 69.0 (C¹H₂), 109.2 (C¹⁶), 110.0 (C¹⁴), 178.5 (COO).

ИК спектры записаны на приборе Shimadzu в суспензии в нуйоле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 500 (500 и 125 МГц соответственно) в 10–20% растворах CDCl₃, внутренний стандарт – сигнал ТМС. Двумерные корреляционные спектры (¹H–¹H COSY, ¹H–¹H NOESY, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBSC, DEPT90, DEPT135) зарегистрированы с использованием стандартной библиотеки импульсных последовательностей прибора. Масс-спектры с химической ионизацией при атмосферном давлении записаны на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (прямой шприцевой ввод образца, раствор образца в метаноле, подвижная фаза метанол–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при напряжении ионизирующего игольчатого электрода коронного разряда 4.5 и –3.5 кВ соответственно. Элементный анализ выполнен на анализаторе Euro

EA 3000. Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer 341 (λ 589 нм) при 20°C. Температуры плавления определены на аппарате Voetius. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинках Сорбфил ПТСХ-АФ-А, проявление опрыскиванием пластин 5% раствором H₂SO₄ с последующим нагреванием до 100–120°C. Колоночная хроматография выполнена на стандартном силикагеле 60 (Macherey–Nagel, 0.063–0.2 мм, 70–230 меш).

БЛАГОДАРНОСТИ

ИК спектры, спектры ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектры записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме гос. задания № АААА-А17-117011910025-6 «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Keglevich P., Keglevich A., Hazai L., Kalaus G., Szantay C. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 2037–2042. doi 10.2174/1385272819666140721190257
2. Kulinkovich O.G. *Cyclopropanes in Organic Synthesis*. Hoboken, NJ: Wiley, **2015**.
3. Томилов Ю.В., Меньшиков Л.Г., Новиков Р.А., Иванова О.А., Трушков И.В. *Усп. хим.* **2018**, *87*, 201–250. [Tomilov Yu.V., Menchikov L.G., Novikov R.A., Ivanova O.A., Trushkov I.V. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 201–250.] doi 10.1070/RCR4787
4. Jiang Y., Andrews S.W., Condroski K.R., Buckman B., Serebryany V., Wenglowksy S., Kennedy A.L., Madduru M.R., Wang B., Lyon M., Doherty G.A., Woodard B.T., Lemieux C., Geck Do M., Zhang H., Ballard J., Vigers G., Brandhuber B.J., Stengel P., Josey J.A., Beigelman L., Blatt L., Seiwert S.D. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1753–1769. doi 10.1021/jm400164c
5. Llinàs-Brunet M., Bailey D., Goudreau N., Bhardwaj P.K., Bordeleau J., Bös M., Bousquet Y., Cordingley M.G., Duan J., Forgione P., Garneau M., Ghiron E., Gorys V., Goulet S., Halmos T., Kawai S.H., Naud J., Poupard M.-A., White P.W. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6466–6476. doi 10.1021/jm100690x
6. Salaün J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1–67. doi 10.1007/3-540-48255-5_1
7. Вафина Г.Ф., Узбеков А.Р., Габдрахманова С.Ф., Макара Н.С., Зарудий Ф.С., Галин Ф.З. *XPC.* **2016**, *52*, 77–79. [Vafina G.F., Uzbekov A.R., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Zarudii F.S., Galin F.Z. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, *52*, 82–85.] doi 10.1007/s10600-016-1552-4
8. Вафина Г.Ф., Узбеков А.Р., Сапожникова Т.А., Хисамутдинова Р.Ю., Габдрахманова С.Ф., Макара Н.С., Зарудий Ф.С. *Хим.-фарм. ж.* **2017**, *51*, 22–24. [Vafina G.F., Uzbekov A.R., Sapozhnikova T.A., Khisamutdinova R.Y., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Zarudii F.S. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *51*, 348–350.] doi 10.1007/s11094-017-1612-5
9. Ханова М.Д., Султанова Р.М., Злотский С.С., Докичев В.А., Томилов Ю.В. *Изв. АН Сер. хим.* **2005**, *54*, 979–982. [Khanova M.D., Sultanova R.M., Zlotskii S.S., Dokichev V.A., Tomilov Yu.V. *Russ. Chem. Bull.* **2005**, *54*, 1003–1007.] doi 10.1007/s11172-005-0348-7
10. Martins F.J.C., Viljoen A.M., Coetzee M., Fourie L., Wessel Ph.L. *Tetrahedron.* **1991**, *47*, 9215–9224. doi 10.1016/S0040-4020(01)96209-X
11. Вафина Г.Ф., Мухамедьянова А.А., Ханова М.Д., Спирихин Л.В. *XPC.* **2018**, *54*, 796–803. [Vafina G.F., Mukhamed'yanova A.A., Khanova M.D., Spirikhin L.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 796–803.] doi 10.1007/s10593-018-2352-5
12. Вафина Г.Ф., Фазлыев Р.Р., Лобов А.Н., Спирихин Л.В., Галин Ф.З. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 1363–1367. [Vafina G.F., Fazlyev R.R., Lobov A.N., Spirikhin L.V., Galin F.Z. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1364–1368.] doi 10.1134/S1070428010090162

Synthesis of Cyclopropylmethyl Esters of Maleopimaric and Diketocage Derivatives of Quinopimaric Acids Through the Catalytic Interaction of Their Allyl Ethers with Diazomethane

G. F. Vafina* and M. D. Khanova

*Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,
450054, Russia, Ufa, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Otyabrya 71
e-mail: vafina@anrb.ru

Received July 26, 2019; revised November 16, 2019; accepted November 27, 2019

In order to obtain cyclopropylmethyl derivatives of the pimaric series – potentially pharmacoactive compounds – the reaction of the allyl esters of maleopimaric and diketocage quinopimaric acid derivative with diazomethane was studied for the first time under Pd(acac)₂ catalysis. It was shown that the interaction of reagents proceeds under mild conditions and leads to their cyclopropylmethyl derivatives with yields of 84–98%.

Keywords: maleopimaric acid, quinopimaric acid cage derivative, diazomethane, cyclopropane, catalysis, cyclopropanation