

УДК 547.92:547-304.7

РЕАКЦИЯ КНЁВЕНАГЕЛЯ БЕТУЛОНОВОГО АЛЬДЕГИДА

© 2021 г. А. В. Петрова*, А. Н. Лобов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: pnasya08@mail.ru

Поступила в редакцию: 13.03.2021 г.
После доработки 24.03.2021 г.
Принята к публикации 26.03.2021 г.

В результате конденсации бетулонового альдегида с дицианометаном в условиях реакции Кнёвенагеля осуществлен синтез 3-оксо-28-[(метилен)малонитрил]-луп-20(29)-ена и продукта частичного гидролиза динитрильной группы 3-оксо-17-[2'-цианоакриламид]луп-20(29)-ена, структура которых установлена методом ЯМР спектроскопии с использованием двумерных корреляционных экспериментов.

Ключевые слова: тритерпеноиды, бетулоновый альдегид, реакция Кнёвенагеля

DOI: 10.31857/S0514749221070168

Альдегидная группа тритерпеноидов в сравнении с гидроксильными и карбоксильными заместителями достаточно редко используется для синтетических модификаций. Тритерпеновые альдегиды применяли в синтезе иминопроизводных для введения тройной связи в нуклеофильном присоединении к карбонильной группе ацетиленсодержащих реагентов [1, 2]. Альдольной конденсацией C²⁰-, C²⁸- и C³⁰-тритерпеновых альдегидов синтезированы α,β-ненасыщенные кетоны ряда лупана [3, 4] и урсана [5]. Гетероциклизацией с ацетогидразидом ненасыщенного метилкетона ряда урсана получено C²⁰-пиразолинопроизводное [5].

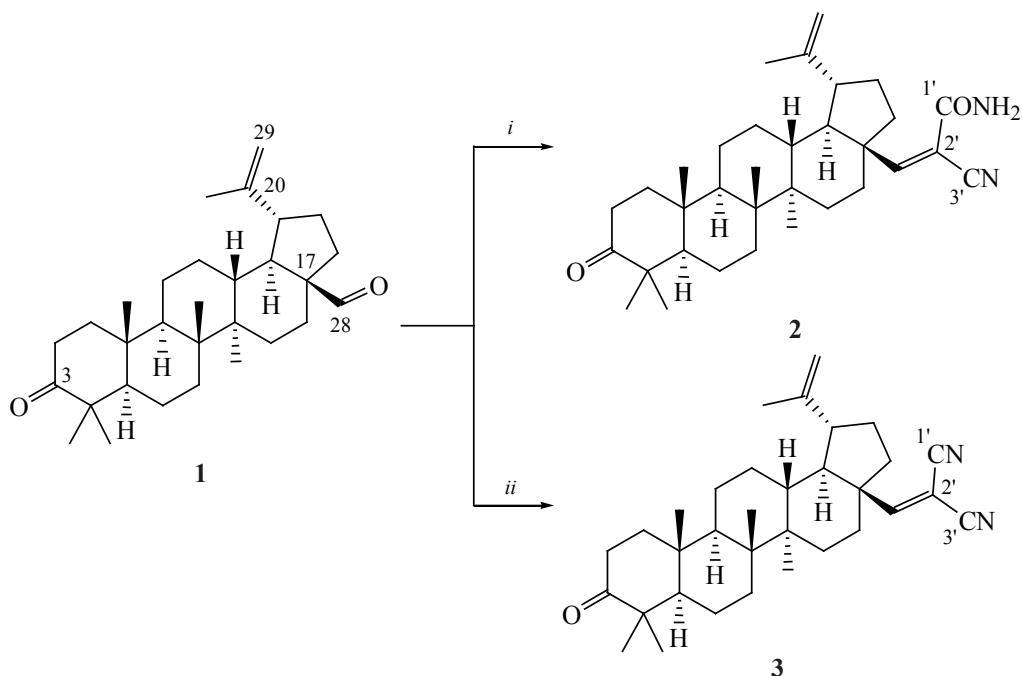
Большие возможности для модификации альдегидной группы дает реакция Кнёвенагеля, широко применяющаяся в органическом синтезе, химико-фармацевтической и парфюмерной промышленности. С ее использованием при взаимодействии карбонильной группы с малонитрилом возможно введение бис-нитрильной группы в тритерпеновый остов, что позволит получать но-

вые биологически активные тетразолы, амидоксимы, аминопроизводные и др. Литература в данной области ограничена исследованиями по введению нитрильных групп по реакции Кнёвенагеля только в монотерпеновые субстраты [6].

Нами осуществлено взаимодействие бетулонового альдегида **1** с малонитрилом в пиридине (схема 1). При подкислении соляной кислотой был выделен продукт реакции, спектр ЯМР ¹³C которого содержал сигналы в области δ 161.4 м.д., а так же лишь один сигнал цианогруппы при δ 115.7 м.д. Использование двумерных корреляционных экспериментов выявило продукт частичного гидролиза динитрильной группы 17-[2'-цианоакриламид] (**2**). При повторных опытах C²⁸-непредельный динитрил **3** получили взаимодействием альдегида **1** с малонитрилом в пиридине без подкисления реакционной массы при выделении.

Структура соединений **2** и **3** была установлена с использованием данных двумерных корреляционных методик {¹H, ¹H} COSY, {¹H, ¹H}

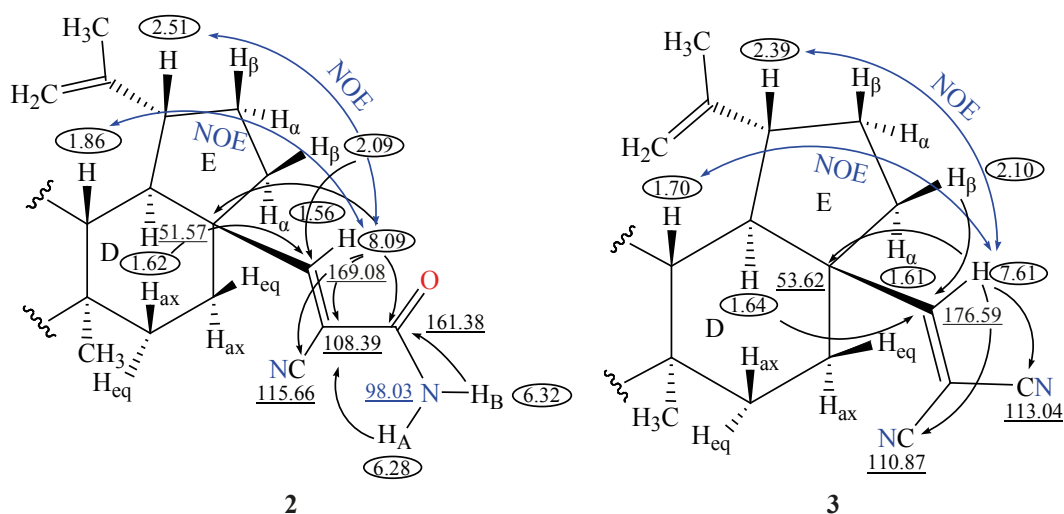
Схема 1



Реагенты и условия: *i*, $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, Py, 25°C, выделение с использованием 5% HCl; *ii*, $\text{CH}_2(\text{CN})_2$, Py, 25°C.

NOESY, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC и $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC (см. рисунок). В соединении **3** наличие метилмалононитрильного заместителя в положении C^{17} подтверждается сигналами двойной связи (δ_{C} 176.59 и δ_{H} 7.61 м.д.), для которой наблюдаются HMBC корреляций с углеродными сигналами C^{16} (δ_{C} 32.28 м.д.), C^{22} (δ_{C} 38.07 м.д.) и C^{18} (δ_{C} 49.61 м.д.) кольца D и E, а также HMBC кросс-пики с сигналами нитрильных групп (δ_{C} 113.04 и 110.87 м.д.). В спектре NOESY присутствуют

кросс-пики $\text{H}^{28}/\text{H}^{19}$ и $\text{H}^{28}/\text{H}^{13}$, которые указывают на β -ориентацию заместителя. Для соединения **2** в результате гидролиза одной из нитрильных групп наблюдалось образование карбамидной группы с характерным положением сигналов δ_{C} 161.38 м.д., δ_{N} 98.03 м.д. и уширенными сигналами амидных протонов при δ_{H} 6.28 и 6.32 м.д. В спектре $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC наблюдаются корреляции протона двойной связи (δ_{H} 8.09 м.д.) в (2-циано)акриламидном заместителе при C^{17} с нитрильной группой при



Ключевые HMBC, COSY и NOESY корреляции соединений **2** и **3**

δ_C 115.66 м.д. и карбамидным сигналом при δ_C 161.38 м.д. Сигнал в области δ 217–218 м.д., соответствующий C^3 -кетону, позволяет сделать вывод о хемоселективности протекания реакции, с затрагиваем только C^{28} -альдегидной группы.

3-Оксо-17-[2'-цианоакриламид]луп-20(29)-ен (2). Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения **1** [7] и 0.13 г (2 ммоль) $CH_2(CN)_2$ в 10 мл пиридина перемешивали при комнатной температуре 8 ч. Реакционную массу выливали в 5% H_2O/H^+ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюируя смесью петролейный эфир–хлороформ (2:1→0:1). Выход 0.32 г (69%), R_f 0.25, т.пл. 167–169°C, $[\alpha]_D^{20} +9.9^\circ$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.93 с (3H, CH_3 , H^{25}), 0.94 с (3H, CH_3 , H^{26}), 1.00 с (3H, CH_3 , H^{27}), 1.02 с (3H, CH_3 , H^{24}), 1.07 с (3H, CH_3 , H^{23}), 1.12 к.д (1H, H^{12ax} , 2J 13.1, $^3J_{12ax-11ax}$ 13.1, $^3J_{12ax-13}$ 13.1, $^3J_{12ax-11eq}$ 4.2 Гц), 1.16 д.д.д (1H, H^{15eq} , 2J 13.7, $^3J_{15eq-16ax}$ 4.3, $^3J_{15eq-16eq}$ 2.5 Гц), 1.31 к.д (1H, H^{11ax} , 2J 13.1, $^3J_{11ax-12ax}$ 13.1, $^3J_{12ax-9}$ 13.1, $^3J_{12ax-11eq}$ 4.2 Гц), 1.32 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5-6ax}$ 11.3, $^3J_{5-6eq}$ 2.5 Гц), 1.32–1.36 м (1H, H^{15ax}), 1.37–1.41 м (1H, H^{1ax}), 1.39 д.д (1H, H^9 , $^3J_{9-12ax}$ 13.1, $^3J_{9-12eq}$ 3.1 Гц), 1.38–1.42 м (1H, H^{7eq}), 1.40–1.44 м (1H, H^{7ax}), 1.41–1.45 м (1H, H^{21A}), 1.43–1.47 м (1H, H^{6eq}), 1.44–1.48 м (1H, H^{11eq}), 1.45–1.49 м (1H, H^{6ax}), 1.54–1.58 м (1H, H^{22A}), 1.60 д.д.д (1H, H^{16ax} , 2J 13.6, $^3J_{16ax-15ax}$ 13.6, $^3J_{16ax-15eq}$ 3.5 Гц), 1.62 т (1H, H^{18} , $^3J_{18-12ax}$ 11.4, $^3J_{18-13}$ 11.4 Гц), 1.69 с (3H, CH_3 , H^{30}), 1.73–1.77 м (1H, H^{21B}), 1.77–1.81 м (1H, H^{12eq}), 1.86 д.д.д (1H, H^{13} , $^3J_{13-12ax}$ 13.1, $^4J_{13-18}$ 11.4, $^3J_{13-12eq}$ 3.3 Гц), 1.90 д.д (1H, H^{1eq} , 2J 13.1, $^3J_{1eq-2ax}$ 7.4, $^3J_{1eq-2eq}$ 4.3 Гц), 2.09 д.д.д (1H, H^{22B} , 2J 12.3, $^3J_{22B-21A}$ 8.0, $^3J_{22B-21A}$ 1.2 Гц), 2.40 д.д.д (1H, H^{2eq} , 2J 15.7, $^3J_{2eq-1ax}$ 7.5, $^3J_{2eq-1eq}$ 4.3 Гц), 2.50 д.д.д (1H, H^{2ax} , 2J 15.7, $^3J_{2ax-1ax}$ 10.1, $^3J_{2ax-1eq}$ 7.4 Гц), 2.51 т.д (1H, H^{19} , $^3J_{19-18}$ 11.4, $^3J_{19-21A}$ 11.4, $^3J_{19-21B}$ 5.5 Гц), 2.54 д.д.д (1H, H^{16eq} , 2J 13.6, $^3J_{16eq-15ax}$ 4.2, $^3J_{16eq-15eq}$ 2.5 Гц), 4.64 с (1H, H^{29A}), 4.76 с (1H, H^{29B}), 6.30 д (2H, NH_2), 8.09 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.40 (C^{27}), 15.78 (C^{26}), 15.93 (C^{25}), 19.19 (C^{30}), 19.55 (C^6), 21.04 (C^{24}), 21.27 (C^{11}), 25.22 (C^{12}), 26.56 (C^{23}), 29.08 (C^{15}), 29.93 (C^{21}), 32.63 (C^{16}), 33.56 (C^7), 34.11 (C^2), 36.86 (C^{10}), 38.21 (C^{22}), 39.31 (C^3), 39.58 (C^1), 40.64 (C^8), 42.13 (C^{14}), 47.32

(C^4), 47.65 (C^{13}), 49.73 (C^9), 49.75 (C^{18}), 51.57 (C^{17}), 54.91 (C^5), 108.39 (C^2), 110.62 (C^{29}), 115.66 (C^{31}), 148.90 (C^{20}), 161.38 (C^1), 169.08 (C^{28}), 218.03 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 504 [M] $^+$. Найдено, %: C 78,61; H 9,46; N 5,63. $C_{33}H_{48}N_2O_2$. Вычислено, %: C 78,53; H 9,59; N 5,55. M 504,76.

3-Оксо-28-[(метилен)малононитрил]луп-20(29)-ен (3). Смесь 0.44 г (1 ммоль) соединения **1** [7] и 0.13 г (2 ммоль) $CH_2(CN)_2$ в 10 мл пиридина перемешивали при комнатной температуре 8 ч. Реакционную массу выливали в H_2O (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток хроматографировали на колонке с Al_2O_3 , элюируя смесью петролейный эфир–хлороформ (2:1→0:1). Выход 0.32 г (65%), R_f 0.25, т.пл. 145–147°C, $[\alpha]_D^{20} +58.9^\circ$ (c 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.94 с (3H, CH_3 , H^{25}), 0.97 с (3H, CH_3 , H^{26}), 1.00 с (3H, CH_3 , H^{27}), 1.03 с (3H, CH_3 , H^{24}), 1.07 с (3H, CH_3 , H^{23}), 1.13 к.д (1H, H^{12ax} , 2J 12.7, $^3J_{12ax-11ax}$ 12.7, $^3J_{12ax-13}$ 12.7, $^3J_{12ax-11eq}$ 4.2 Гц), 1.22 д.д.д (1H, H^{15eq} , 2J 13.7, $^3J_{15eq-16ax}$ 4.3, $^3J_{15eq-16eq}$ 2.5 Гц), 1.28–1.32 м (1H, H^{15ax}), 1.31 к.д (1H, H^{11ax} , 2J 12.7, $^3J_{11ax-12ax}$ 12.7, $^3J_{12ax-9}$ 12.7, $^3J_{12ax-11eq}$ 4.2 Гц), 1.32 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5-6ax}$ 11.3, $^3J_{5-6eq}$ 2.5 Гц), 1.37–1.41 м (1H, H^{1ax}), 1.39 д.д (1H, H^9 , $^3J_{9-12ax}$ 13.1, $^3J_{9-12eq}$ 3.1 Гц), 1.40–1.44 м (1H, H^{7eq}), 1.44–1.48 м (1H, H^{7ax}), 1.45–1.49 м (1H, H^{6eq}), 1.46–1.50 м (1H, H^{21A}), 1.47–1.51 м (1H, H^{6ax}), 1.47–1.51 м (1H, H^{11eq}), 1.59–1.63 м (1H, H^{22A}), 1.63 д.д.д (1H, H^{16ax} , 2J 13.6, $^3J_{16ax-15ax}$ 13.6, $^3J_{16ax-15eq}$ 3.5 Гц), 1.64 т (1H, H^{18} , $^3J_{18-12ax}$ 11.4, $^3J_{18-13}$ 11.4 Гц), 1.70 с (3H, H^{30}), 1.70 д.д.д (1H, H^{13} , $^3J_{13-12ax}$ 12.7, $^4J_{13-18}$ 11.4, $^3J_{13-12eq}$ 3.3 Гц), 1.77–1.81 м (1H, H^{21B}), 1.77–1.81 м (1H, H^{12eq}), 1.90 д.д (1H, H^{1eq} , 2J 13.1, $^3J_{1eq-2ax}$ 7.4, $^3J_{1eq-2eq}$ 4.3 Гц), 2.10 д.д.д (1H, H^{22B} , 2J 12.3, $^3J_{22B-21A}$ 8.0, $^3J_{22B-21A}$ 1.2 Гц), 2.39 т.д (1H, H^{19} , $^3J_{19-18}$ 11.4, $^3J_{19-21A}$ 11.4, $^3J_{19-21B}$ 5.5 Гц), 2.41 д.д.д (1H, H^{2eq} , 2J 15.7, $^3J_{2eq-1ax}$ 7.5, $^3J_{2eq-1eq}$ 4.3 Гц), 2.50 д.д.д (1H, H^{2ax} , 2J 15.7, $^3J_{2ax-1ax}$ 10.1, $^3J_{2ax-1eq}$ 7.4 Гц), 2.54 д.д.д (1H, H^{16eq} , 2J 13.6, $^3J_{16eq-15ax}$ 4.2, $^3J_{16eq-15eq}$ 2.5 Гц), 4.67 с (1H, H^{29A}), 4.77 с (1H, H^{29B}), 7.61 с (1H, H^{28}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.42 (C^{27}), 15.78 (C^{26}), 15.97 (C^{25}), 19.09 (C^{30}), 19.55 (C^6), 21.04 (C^{24}), 21.26 (C^{11}), 25.20 (C^{12}), 26.60 (C^{23}), 29.16 (C^{15}), 29.80 (C^{21}), 32.28 (C^{16}), 33.51 (C^7), 34.07 (C^2), 36.88 (C^{10}), 38.07 (C^{22}), 39.60 (C^1), 39.78 (C^{13}), 40.66 (C^8), 42.17 (C^{14}), 47.33

(C⁴), 47.82 (C¹⁹), 49.61 (C¹⁸), 49.69 (C⁹), 53.62 (C¹⁷), 54.92 (C⁵), 89.65 (C²), 110.87 (C³), 111.11 (C²⁹), 113.04 (C¹), 148.17 (C²⁰), 176.59 (C²⁸), 217.77 (C³). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 486 [M]⁺. Найдено, %: С 81.52; Н 9.47; N 5.68. C₃₃H₄₆N₂O. Вычислено, %: С 81.43; Н 9.53; N 5.76. M 486.74.

Все реагенты были производства Sigma-Aldrich (США) чистотой $\geq 98\%$. Температуру 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%-ным 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. Масс-спектры соединений снимали на приборе LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта – тетраметилсилана (ТМС).

ВЫВОДЫ

Показана возможность применения конденсации Кнёвенагеля в ряду тритерпеновых альдегидов с получением непредельных бисциано- и цианоакриламидных производных в положении С²⁸.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК) записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель»

УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзаданий № АААА-А19-119020890014-7 и АААА-А17-117011910027-0.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Csuk R., Sczeppek R., Siewert B., Nitsche C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 425–435. doi 10.1016/j.bmc.2012.11.016
2. Петрова А.В., Хуснутдинова Э.Ф., Мустафин А.Г., Казакова О.Б. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 140–143. [Petrova A.V., Khusnutdinova E.F., Mustafin A.G., Kazakova O.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 174–176.] doi 10.1134/S1070428020010261
3. Gurrupu S., Walsh W.J., Brooks J.M., Jonnalagadda S.C., Mereddy V.R. *Nat. Prod. Ind. J.* **2012**, *8*, 115–120.
4. Nazarov M.A., Tolmacheva I.A., Grishko V.V. *AIP Conference Proceedings.* **2019**, *2280*, Article no. 0018052. doi 10.1063/5.0018052
5. Nazarov M.A., Tolmacheva I.A., Grishko V.V. *Arkivoc.* **2019**, *vi*, 267–276. doi 10.24820/ark.5550190.p011.035
6. Volcho K.P., Kurbakova S. Yu., Korchagina D.V., Suslov E.V., Salakhutdinov N.F., Toktarev A.V., Echevskii G.V., Barkhash V.A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *295*, 263–274. doi 10.1016/S1381-1169(02)00581-2
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., Толстиков 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

Knoevenagel Reaction of Betulonic Aldehyde

A. V. Petrova* and A. N. Lobov

*Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: pnastya08@mail.ru

Received March 13, 2021; revised March 24, 2021; accepted March 26, 2021

As a result of the Knoevenagel condensation of betulonic aldehyde with dicyanomethane 3-oxo-28-[(methylene)malononitrile]-lup-20(29)-ene and the product of partial hydrolysis of the dinitrile group 3-oxo-28-[2'-cyanoacrylamide]-lup-20(29)-ene were obtained. The structures were established by NMR spectroscopy using two-dimensional correlation experiments.

Keywords: triterpenoids, betulonic aldehyde, Knoevenagel reaction