

## СИНТЕЗ 24-НОР-ПРОИЗВОДНЫХ ОЛЕАНОЛОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. Л. М. Закирова, Е. В. Третьякова, И. П. Байкова, О. Б. Казакова\*

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

Поступила в редакцию 25.03.2021 г.  
После доработки 30.03.2021 г.  
Принята к публикации 02.04.2021 г.

В результате эпоксицирования 2-циано-3,4-секо-4(23)-енпроизводных олеаноловой кислоты *m*-хлорпербензойной кислотой с последующей обработкой эпоксидов эфиром трифторида бора осуществлен синтез новых 24-нор-олеанов, структура которых установлена с использованием двумерных корреляционных методик  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  COSY,  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  NOESY,  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HSQC и  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HMBC. В зависимости от условий реакция метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-енолеаноата с *m*-хлорпербензойной кислотой может проходить региоселективно с образованием 4(23)-эпокси- или 12-оксопроизводного, а также продукта аллильного окисления в изопропенильной группе.

**Ключевые слова:** тритерпеноиды, олеаноловая кислота, 24-нор-тритерпеноиды

**DOI:** 10.31857/S0514749221090032

### ВВЕДЕНИЕ

Олеаноловая кислота (ОА) относится к пентациклическим тритерпеноидам олеананового ряда, обнаружена в растениях многих видов [1] и обладает широким спектром фармакологического действия, в том числе гепатопротекторными, антиоксидантными, гиполипидемическими, противоопухолевыми, противовоспалительными и противовирусными свойствами [2–6]. ОА характеризуется невысокой биодоступностью, что затрудняет ее применение в клинической практике [7]. В то же время известны примеры успешной модификации ОА в производные с еноновым фрагментом и нитрильной группой в цикле А (2-циано-3,12-диоксоолеано-1,9(11)-диен-28-овая кислота (CDDO), CDDO-Me или бардоксолон), обладающие высокой противоопухолевой и противовоспалительной активностью и подтвердившие свою эффективность на стадии клинических исследований [8, 9]. Недавно показано, что удаление  $\text{C}^{24}$  метильной группы в структуре CDDO привело к 24-нор-

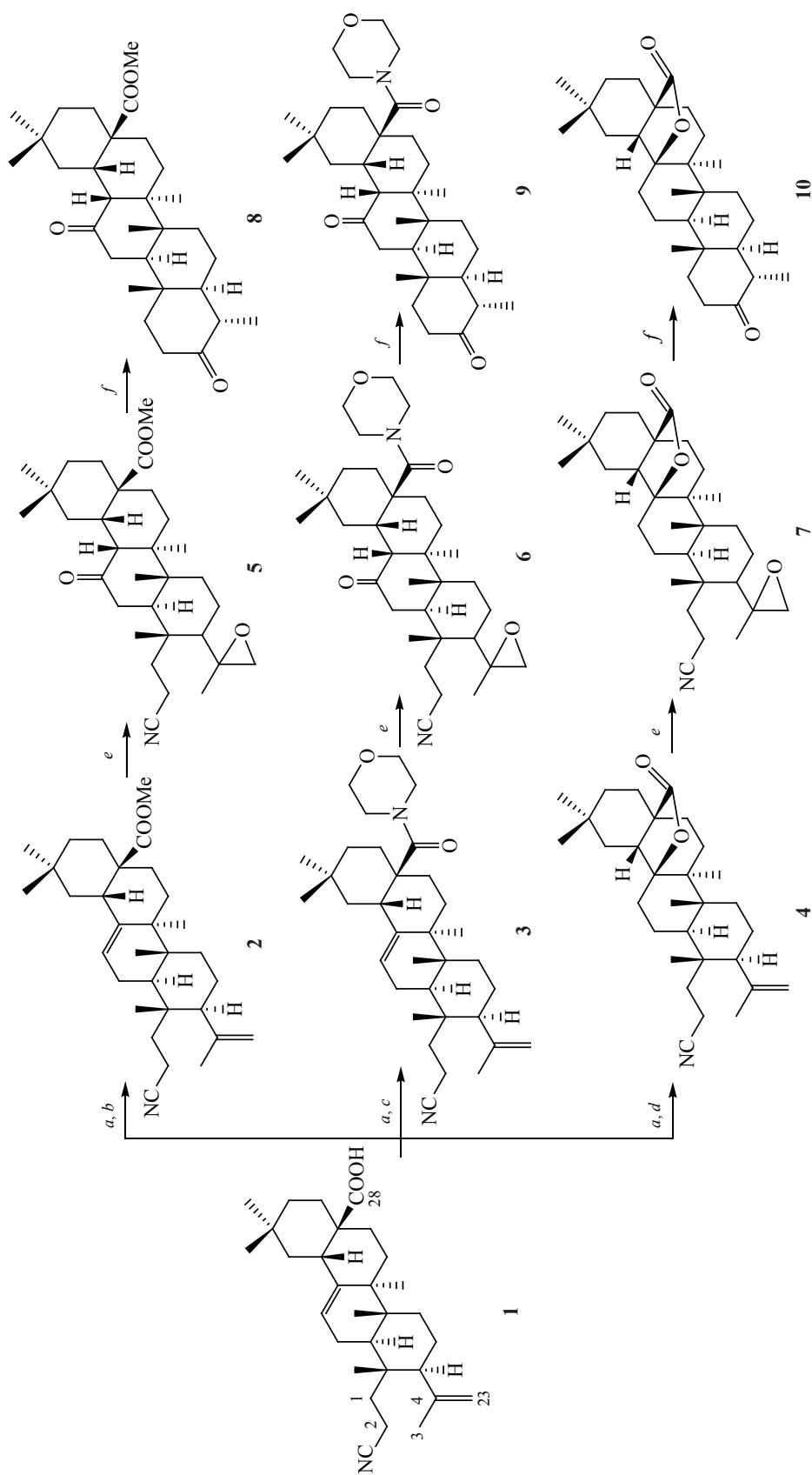
аналогам с улучшенными фармакокинетическими характеристиками, высокой противоопухолевой активностью и способностью ингибировать продукцию оксида азота в активированных макрофагах [10].

В развитие наших исследований по скелетным трансформациям тритерпеноидов [11–14] в настоящей работе осуществлен синтез серии 24-нор-олеанов, исходя из 2-циано-3,4-секо-4(23)-енолеаноловой кислоты (**1**) [15] – доступного продукта перегруппировки Бекмана второго рода 3-оксима ОА.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза 24-нор-производных ОА использовали тритерпеноиды **2–4**, получаемые из соединения **1** хлорангидридным методом по описанному в литературе методикам (схема 1) [15–18]. Эпоксицирование двойной связи  $\text{C}^4(\text{C}^{23})$  проводили 2.2 экв (для соединений **5**, **6**) или 1.1 экв (для соединения **7**) *m*-хлорпербензойной кислотой

Схема 1



Реагенты и условия: *a*, (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 23°C, 2 ч; *b*, MeOH, кипячение, 2 ч; *c*, морфин, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 22°C, 4 ч; *d*, TsOH, CHCl<sub>3</sub>, 22°C, 6 ч; *e*, *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 12 ч; *f*, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, толуол, 110°C, 12 ч.

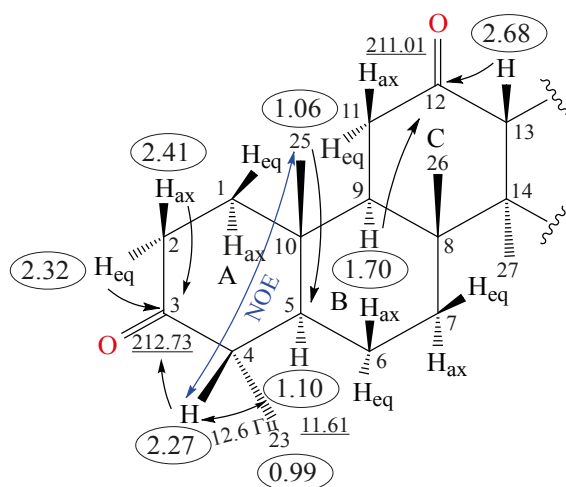


Рис 1. Основные корреляции в циклах А, В и С в спектрах  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  НМВС и  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  NOESY соединения **8**

(*m*-СРВА) в среде  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при  $0^\circ\text{C}$  в течение 12 ч с образованием эпоксидов **5–7** с выходами 71–79%. О нахождении в реакционной массе эпоксидов в виде смеси  $\alpha$ - и  $\beta$ -изомеров в соотношении 9:1 судили по расщеплению характеристических сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , в которых наблюдались удвоенные сигналы углеродных атомов  $\text{C}^4$  и  $\text{C}^{23}$ , а также в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  мультиплетные сигналы протонов метиленовой группы  $\text{C}^{24}$  наблюдались в области  $\delta$  2.56–2.62 м.д. для  $\alpha$ -изомера и в области  $\delta$  2.75–2.80 м.д. для  $\beta$ -изомера.

Обработка изомерной смеси эпоксидов **5–7** эфиром трифторида бора при кипячении в толуоле, согласно методу [10], приводила к соединениям **8–10** с выходами 80–85% после хроматографической очистки. По-видимому, реакция эпоксинитрилов **5–7** с эфиром трифторида бора приводит к промежуточному альдегиду, вступающему в катализируемую кислотой внутримолекулярную реакцию Кляйзена с образованием альдегидамина в соответствии с механизмом, описанным ранее [19]. Последующая обработка интермедиата водным раствором кислоты протекает с замыканием цикла и образованием соответствующих 3-оксо-24-нор-производных **8–10**.

На рис. 1 представлены ключевые НМВС и NOESY корреляции для соединения **8**. Значение вицинальной константы спин-спиновой взаимодействия (КССВ)  $J$  12.6 Гц между протонами  $\text{H}^{24}$

и  $\text{H}^5$ , соответствующее их трансoidalному расположению, свидетельствует о  $\beta$ -ориентации  $\text{H}^{24}$  при атоме  $\text{C}^4$ . Наличие NOE между протоном  $\text{H}^{24}$  и протонами группы  $\text{C}^{25}\text{H}_3$  подтверждает  $\beta$ -ориентацию  $\text{H}^{24}$ . Анализ НМВС кросс-пиков позволил отнести кетогруппу при  $\delta_{\text{C}}$  212.73 м.д. в положение  $\text{C}^3$ , а сигнал при  $\delta_{\text{C}}$  211.01 м.д. – в положение  $\text{C}^{12}$ . Аналогичные взаимодействия в цикле А наблюдались в спектрах ЯМР соединений **9** и **10**.

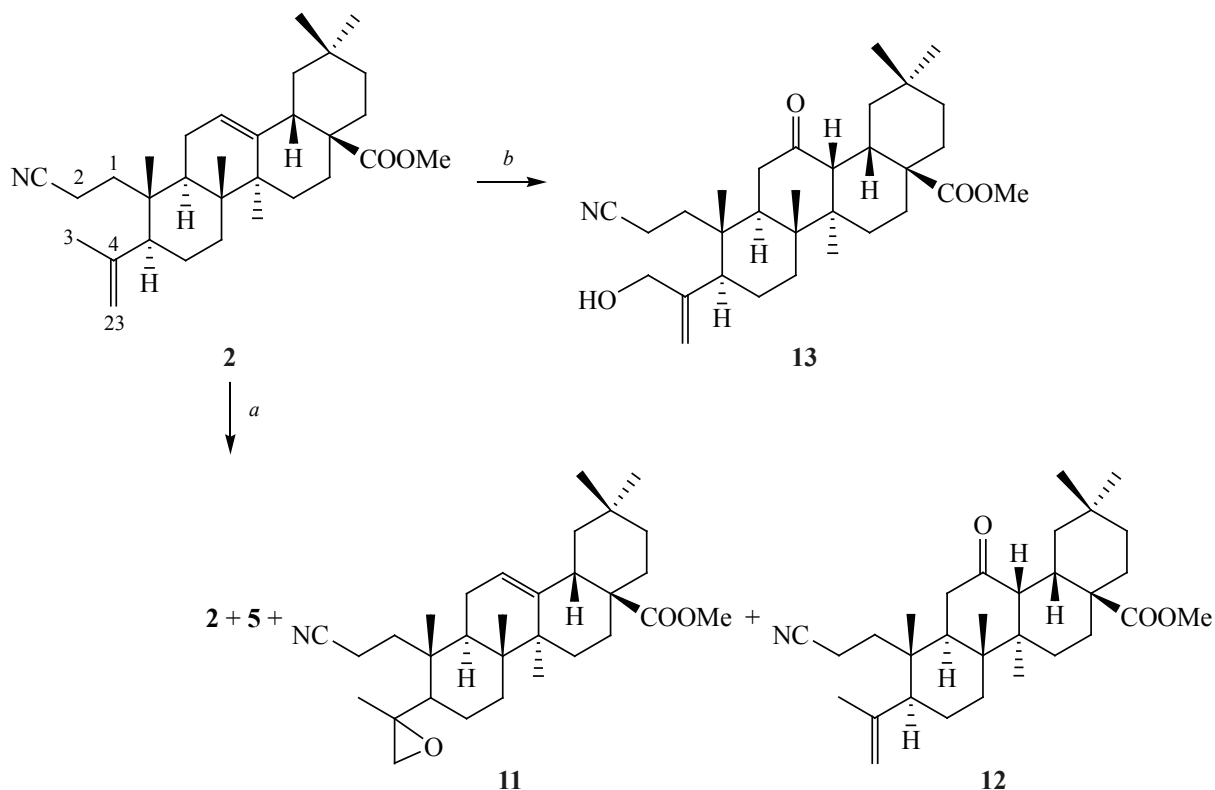
При проведении опытов мы заметили зависимость реакции окисления от условий. Так, взаимодействие соединения **2** с 1.1 экв *m*-СРВА при  $0^\circ\text{C}$  в течение 2 ч проходило региоселективно с образованием приблизительно равных количеств 4(23)-эпоксида **11** (38%) и 12-оксопроизводного **12** (43%), следовых количеств продукта полного окисления связей  $\text{C}^{12(13)}$  и  $\text{C}^{4(23)}$  **5** и неполной конверсией (возврат соединения **2** – 15%) (схема 2). О региоселективном окислении соединения **2** озонном сообщалось ранее [20]. Взаимодействие соединения **2** с 2 экв *m*-СРВА при комнатной температуре в течение 12 ч приводило к количественному образованию 12-оксо-24-гидрокси-4(23)-енпроизводного **13**. Аналогичное аллильное окисление в изопропенильной группе лупановых тритерпеноидов наблюдалось ранее [21, 22].

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **11** отсутствуют сигналы углеродных атомов двойной связи  $\text{C}^4\text{--C}^{23}$ , сигналы атомов углеродов оксирановой связи  $\text{C}^4\text{--C}^{23}$  проявляются при  $\delta$  55.5 и 51.9 м.д. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **12** содержит сигнал атома углерода кетогруппы  $\text{C}^{12}$  при  $\delta$  211.8 м.д. Для соединения **13** присутствие функциональных групп в положении  $\text{C}^4$ ,  $\text{C}^{10}$  и  $\text{C}^{12}$  подтверждено на основании двумерных корреляционных спектров (рис. 2). Цианоэтильная группа в положении  $\text{C}^{10}$  подтверждается НМВС кросс-пиком метильной группы  $\text{H}^{25}$  с атомом  $\text{C}^1$  ( $\delta_{\text{C}}$  34.24 м.д.) и НМВС взаимодействием протонов при  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^2$  с цианогруппой при  $\delta_{\text{C}}$  119.76 м.д. Для положения  $\text{C}^4$  наблюдаются НМВС кросс-пики с протонами двойной связи и протонами метиленовой группы  $\text{C}^{24}$ , сигналы метиленовой группы  $\text{C}^{24}$  проявляются при  $\delta$  4.0 и 4.1 м.д. в виде 2 дублетов.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления определяли на микростоліке «Voetius». Оптическое поглощение  
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 9 2021

Схема 2



Реагенты и условия: *a*, 1.1 экв *m*-CPBA, 0°C, 2 ч; выходы: соединение 2 (15%), соединение 5 (3%), соединение 11 (38%), соединение 12 (43%); *b*, 2 экв *m*-CPBA, 23°C, 12 ч.

измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) 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 EuroEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO<sub>2</sub> (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XR. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (<sup>1</sup>H) и 125.47 (<sup>13</sup>C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABVO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Синтез соединений 1–4 описан ранее [15–18].

**Соединения 5–7 (общая методика).** К охлажденному до 0°C раствору 1 ммоль соединения 2, 3 или 4 в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при перемешивании добавляли 2.2 экв (соединения 2, 3) или 1.1 экв (соединение 4) *m*-CPBA. После окончания реакции реак-

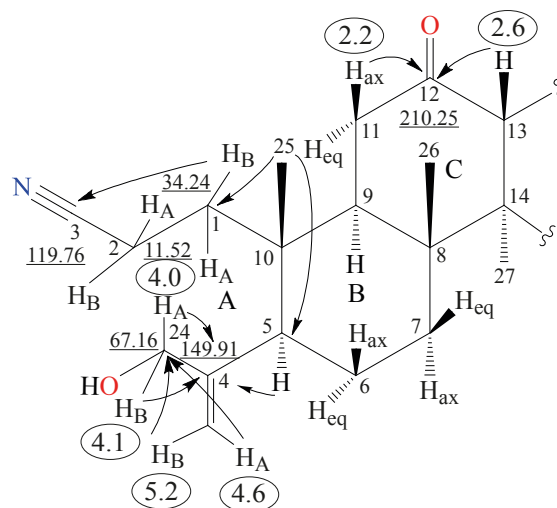


Рис 2. Основные корреляции в циклах А, В и С в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС соединения 13

ционную смесь обрабатывали 20 мл 10%  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , водой, органический слой сушили над  $\text{CaCl}_2$ , растворитель упаривали в вакууме, продукт реакции хроматографировали на колонке, элюируя последовательно петролейным эфиром, смесью петролейный эфир–этилацетат, 7:1, 5:1, 3:1.

**Метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-эпокси-12-оксоолеаноат (5).** Получен из 0.46 г (1 ммоль) соединения **2** при добавлении 1 г (2.2 экв) *m*-СРВА. Выход 0.39 г (79%).  $R_f$  0.49, т.пл. 91–93°C.  $[\alpha]_D^{20}$  –107.0° (*c* 0.025,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.87 с (3H,  $\text{H}^{25}$ ), 0.89 с (3H,  $\text{H}^{27}$ ), 0.92 с (3H,  $\text{H}^{29}$ ), 0.94 с (3H,  $\text{H}^{30}$ ), 0.97 с (3H,  $\text{H}^{26}$ ), 1.26 с (3H,  $\text{H}^{24}$ ), 1.00–2.40 м (22H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.61–2.63 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{23}$ ,  $\alpha$ -изомер), 2.79–2.81 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{23}$ ,  $\beta$ -изомер), 2.64–2.66 м (1H,  $\text{H}^{13}$ ), 2.69–2.71 м (1H,  $\text{H}^{18}$ ), 3.56 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.6, 15.8, 18.9, 20.3, 20.9, 21.3, 22.7, 23.1, 27.6, 30.0, 30.6, 31.9, 32.8, 33.4, 34.0, 34.4, 36.2, 38.3, 38.5, 40.9, 41.5, 42.4, 47.2, 49.0 ( $\text{C}^{13}$ ), 51.2 ( $\text{C}^{11}$ ), 51.6 ( $\text{C}^{23}$ ,  $\alpha$ -изомер), 51.8 ( $\text{C}^{23}$ ,  $\beta$ -изомер), 55.1 ( $\text{C}^3$ ), 57.6 ( $\text{C}^4$ ,  $\alpha$ -изомер), 57.9 ( $\text{C}^4$ ,  $\beta$ -изомер), 119.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 178.2 ( $\text{C}^{28}$ ), 209.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: C 74.79; H 9.50; N 2.80.  $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 74.81; H 9.52; N 2.81. *M* 497.71.

**Морфолинамид 2-циано-3,4-секо-4(23)-эпокси-12-оксоолеаноловой кислоты (6).** Получен из 0.52 г (1 ммоль) соединения **3** при добавлении 1 г (2.2 экв) *m*-СРВА. Выход 0.42 г (76%).  $R_f$  0.44, т.пл. 104–106°C.  $[\alpha]_D^{20}$  –62.9° (*c* 0.025,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.78 с, 0.89 с, 0.90 с, 1.03 с, 1.05 с, 1.45 с (18H, 6 $\text{CH}_3$ ), 1.15–2.30 м (20H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.35–2.40 м (4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 2.59–2.61 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{23}$ ,  $\alpha$ -изомер), 2.78–2.81 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{23}$ ,  $\beta$ -изомер), 3.00–3.15 м (4H, 2 $\text{CH}_2$ ), 3.40–3.65 м (4H, 2 $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , 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, 53.2 ( $\text{C}^{23}$ ,  $\alpha$ -изомер), 53.4 ( $\text{C}^{23}$ ,  $\beta$ -изомер), 54.5 ( $\text{C}^4$ ,  $\alpha$ -изомер), 54.7 ( $\text{C}^4$ ,  $\beta$ -изомер), 61.5, 66.7, 66.9, 119.8 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 176.6 ( $\text{C}^{28}$ ), 210.6 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: C 73.77; H 9.50; N 5.00.  $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 73.87; H 9.48; N 5.07. *M* 552.79.

**2-Циано-3,4-секо-4(23)-эпоксиолеан-13в(28)-олид (7).** Получен из 0.45 г (1 ммоль) соединения **4** при добавлении 0.49 г (1.1 экв) *m*-СРВА. Выход

0.33 г (71%).  $R_f$  0.50, т.пл. 96–99°C.  $[\alpha]_D^{20}$  –17.9° (*c* 0.025,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.80 с, 0.85 с, 0.93 с, 1.00 с, 1.05 с, 1.42 с (18H, 6 $\text{CH}_3$ ), 1.11–2.30 м (21H, CH,  $\text{CH}_2$ ), 2.35–2.55 м (4H, 2 $\text{CH}_2$ ) 2.56 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{23}$ ,  $\alpha$ -изомер), 2.74–2.76 м (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{H}^{23}$ ,  $\beta$ -изомер). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.6, 17.2, 20.1, 21.5, 23.8, 24.2, 24.9, 26.3, 26.9, 30.7, 31.9, 32.6, 33.2, 33.8, 34.8, 36.9, 40.3, 40.8, 41.7, 41.9, 43.5, 45.9, 46.9, 47.4, 53.2 ( $\text{C}^{23}$ ,  $\alpha$ -изомер), 53.7 ( $\text{C}^{23}$ ,  $\beta$ -изомер), 54.5 ( $\text{C}^4$ ,  $\alpha$ -изомер), 54.9 ( $\text{C}^4$ ,  $\beta$ -изомер), 61.8, 89.9, 119.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 180.3 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: C 77.08; H 9.81; N 2.93.  $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{NO}_3$ . Вычислено, %: C 77.04; H 9.70; N 2.99. *M* 467.68.

**Соединения 8–10 (общая методика).** К раствору 2 ммоль соединения **5**, **6** или **7** в 10 мл толуола при перемешивании медленно добавляли 2 мл (16.2 ммоль, 8.0 экв)  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ . Реакционную смесь перемешивали 12 ч при 120°C, после охлаждения упаривали на воздухе, продукт реакции промывали водой, сушили, хроматографировали на колонке, элюируя последовательно петролейным эфиром, смесью петролейный эфир–этилацетат, 7:1.

**Метил-3,12-диоксо-24-нор-олеаноат (8).** Получен из 0.99 г (2 ммоль) соединения **5**. Выход 0.40 г (85%).  $R_f$  0.35, т.пл. 73–90°C.  $[\alpha]_D^{20}$  –131° (*c* 0.05,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.89 с (3H,  $\text{H}^{29}$ ), 0.94 с (3H,  $\text{H}^{27}$ ), 0.97 с (3H,  $\text{H}^{30}$ ), 0.99 д (3H,  $\text{H}^{23}$ ,  $J$  6.6 Гц), 1.04 с (3H,  $\text{H}^{26}$ ), 1.06 с (3H,  $\text{H}^{25}$ ), 1.10 д.д.д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  12.6, 11.3, 2.4 Гц), 1.10 д.д.д (1H,  $\text{H}^{15e}$ ,  $J$  13.8, 3.9, 2.7 Гц), 1.19–1.21 м (1H,  $\text{H}^{21e}$ ), 1.20 т (1H,  $\text{H}^{19a}$ ,  $J$  13.5 Гц), 1.28–1.30 м (1H,  $\text{H}^{1a}$ ), 1.31–1.33 м (1H,  $\text{H}^{21a}$ ), 1.34–1.36 м (1H,  $\text{H}^{7e}$ ), 1.37–1.41 м (1H,  $\text{H}^{6a}$ ), 1.41–1.45 м (1H,  $\text{H}^{7a}$ ), 1.47 д.д.д (1H,  $\text{H}^{22e}$ ,  $J$  13.8, 2.8, 3.9 Гц), 1.66–1.68 м (1H,  $\text{H}^{16e}$ ), 1.66–1.70 м (1H,  $\text{H}^{15a}$ ), 1.67–1.69 м (1H,  $\text{H}^{6e}$ ), 1.70 д.д (1H,  $\text{H}^{9e}$ ,  $J$  12.8, 5.1 Гц), 1.79 д.т (1H,  $\text{H}^{22a}$ ,  $J$  13.8, 4.6 Гц), 1.87–1.89 м (1H,  $\text{H}^{1e}$ ), 1.87–1.91 м (1H,  $\text{H}^{16a}$ ), 1.93 д.д.д (1H,  $\text{H}^{19e}$ ,  $J$  13.5, 4.3, 2.3 Гц), 2.24 д.д (1H,  $\text{H}^{11a}$ ,  $J$  16.5, 13.3 Гц), 2.27 д.д.д.д (1H,  $\text{H}^4$ ,  $J$  12.6, 6.7, 6.6, 6.5 Гц), 2.32 д.д (1H,  $\text{H}^{2e}$ ,  $J$  15.1, 2.2 Гц), 2.33 д.д (1H,  $\text{H}^{11e}$ ,  $J$  16.5, 5.1 Гц), 2.42 д.д.д (1H,  $\text{H}^{2a}$ ,  $J$  15.1, 13.7, 6.8 Гц), 2.68 д (1H,  $\text{H}^{13}$ ,  $J$  4.3 Гц), 2.80 т.д (1H,  $\text{H}^{13}$ ,  $J$  13.5, 4.3, 4.3 Гц), 3.68 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 11.61 ( $\text{C}^{23}$ ), 12.85 ( $\text{C}^{25}$ ), 16.21 ( $\text{C}^{26}$ ),

20.53 (C<sup>27</sup>), 22.27 (C<sup>6</sup>), 22.76 (C<sup>16</sup>), 23.19 (C<sup>30</sup>), 27.55 (C<sup>15</sup>), 30.69 (C<sup>20</sup>), 30.76 (C<sup>7</sup>), 31.96 (C<sup>18</sup>), 33.01 (C<sup>22</sup>), 33.42 (C<sup>29</sup>), 34.55 (C<sup>21</sup>), 36.29 (C<sup>19</sup>), 36.64 (C<sup>10</sup>), 37.20 (C<sup>2</sup>), 38.91 (C<sup>11</sup>), 39.54 (C<sup>1</sup>), 41.09 (C<sup>8</sup>), 42.12 (C<sup>14</sup>), 44.67 (C<sup>4</sup>), 47.13 (C<sup>17</sup>), 47.62 (C<sup>9</sup>), 51.93 (C<sup>11</sup>), 51.97 (C<sup>13</sup>), 53.06 (C<sup>5</sup>), 177.85 (C<sup>28</sup>), 211.01 (C<sup>12</sup>), 212.73 (C<sup>3</sup>). Найдено, %: С 76.57; Н 9.89. С<sub>30</sub>Н<sub>46</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 76.55; Н 9.85. *M* 470.68.

**Морфолинамид 3,12-диоксо-24-нор-олеаноловой кислоты (9).** Получен из 1.01 г (2 ммоль) соединения **6**. Выход 0.42 г (80%). *R<sub>f</sub>* 0.20, т.пл. 110°C.  $[\alpha]_D^{20} -162^\circ$  (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.89 с (3H, H<sup>29</sup>), 0.94 с (3H, H<sup>27</sup>), 0.97 с (3H, H<sup>30</sup>), 0.99 д (3H, H<sup>23</sup>, *J* 6.6 Гц), 1.04 с (3H, H<sup>26</sup>), 1.06 с (3H, H<sup>25</sup>), 1.10 д.д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 12.6, 11.3, 2.4 Гц), 1.10 д.д.д (1H, H<sup>15e</sup>, *J* 13.8, 3.9, 2.7 Гц), 1.19–1.21 м (1H, H<sup>21e</sup>), 1.20 т (1H, H<sup>19a</sup>, *J* 13.5 Гц), 1.27–1.31 м (1H, H<sup>1a</sup>), 1.31–1.35 м (1H, H<sup>21a</sup>), 1.34–1.36 м (1H, H<sup>7e</sup>), 1.37–1.41 м (1H, H<sup>6a</sup>), 1.41–1.45 м (1H, H<sup>7a</sup>), 1.47 д.д.д (1H, H<sup>22e</sup>, *J* 13.8, 2.8, 3.9 Гц), 1.66–1.68 м (1H, H<sup>16e</sup>), 1.66–1.70 м (1H, H<sup>15a</sup>), 1.67–1.69 м (1H, H<sup>6e</sup>), 1.70 д.д (1H, H<sup>9e</sup>, *J* 12.8, 5.1 Гц), 1.79 д.т (1H, H<sup>22a</sup>, *J* 13.8, 4.6 Гц), 1.87–1.89 м (1H, H<sup>1e</sup>), 1.87–1.91 м (1H, H<sup>16a</sup>), 1.93 д.д.д (1H, H<sup>19e</sup>, *J* 13.5, 4.3, 2.3 Гц), 2.24 д.д (1H, H<sup>11a</sup>, *J* 16.5, 13.3 Гц), 2.27 д.д.д.д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 12.6, 6.7, 6.6, 6.5 Гц), 2.32 д.д (1H, H<sup>2e</sup>, *J* 15.1, 2.2 Гц), 2.33 д.д (1H, H<sup>11e</sup>, *J* 16.5, 5.1 Гц), 2.42 д.д.д (1H, H<sup>2a</sup>, *J* 15.1, 13.7, 6.8 Гц), 2.68 д (1H, H<sup>13</sup>, *J* 4.3 Гц), 2.80 т.д (1H, H<sup>18</sup>, *J* 13.5, 4.3, 4.3 Гц), 3.70–3.55 м (8H, CH<sub>2</sub>, H<sup>1</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 11.6 (C<sup>23</sup>), 12.80 (C<sup>25</sup>), 16.17 (C<sup>26</sup>), 20.51 (C<sup>27</sup>), 22.20 (C<sup>6</sup>), 22.68 (C<sup>16</sup>), 23.14 (C<sup>30</sup>), 27.48 (C<sup>15</sup>), 30.64 (C<sup>7</sup>), 30.76 (C<sup>20</sup>), 31.89 (C<sup>18</sup>), 32.96 (C<sup>22</sup>), 33.38 (C<sup>29</sup>), 34.48 (C<sup>21</sup>), 36.18 (C<sup>19</sup>), 36.59 (C<sup>10</sup>), 37.17 (C<sup>2</sup>), 38.86 (C<sup>11</sup>), 39.49 (C<sup>1</sup>), 41.02 (C<sup>8</sup>), 42.05 (C<sup>14</sup>), 44.61 (C<sup>4</sup>), 46.27 (C<sup>1</sup>, C<sup>3</sup>), 47.07 (C<sup>17</sup>), 47.55 (C<sup>9</sup>), 51.87 (C<sup>13</sup>), 53.00 (C<sup>5</sup>), 66.95 (C<sup>2</sup>, C<sup>4</sup>), 177.82 (C<sup>28</sup>), 211.05 (C<sup>12</sup>), 212.78 (C<sup>3</sup>). Найдено, %: С 75.01; Н 9.72; N 2.60. С<sub>33</sub>Н<sub>51</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 75.39; Н 9.78; N 2.66. *M* 525.76.

**3-Оксо-24-нор-олеан-13в(28)-олид (10).** Получен из 0.93 г (2 ммоль) соединения **7**. Выход 0.37 г (83%). *R<sub>f</sub>* 0.30, т.пл. 65–84°C.  $[\alpha]_D^{20} -135^\circ$  (*c* 0.05, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.83 с (3H, H<sup>25</sup>), 0.88 с (3H, H<sup>26</sup>), 0.98 д (3H, H<sup>23</sup>,

*J* 6.6 Гц), 1.08 с (3H, H<sup>27</sup>), 1.12 с (3H, H<sup>29</sup>), 1.22 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.20–2.11 м (23H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.26 д.д.д.д (1H, H<sup>4</sup>, *J* 12.6, 6.7, 6.6, 6.5 Гц), 2.30 д.д (1H, H<sup>2e</sup>, *J* 15.1, 2.2 Гц), 2.45 д.д.д (1H, H<sup>2a</sup>, *J* 15.1, 13.7, 6.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 11.5 (C<sup>23</sup>), 13.7 (C<sup>25</sup>), 17.8, 18.9, 19.3, 21.6, 23.1, 25.9, 26.5, 27.8, 29.9, 31.6, 33.0, 33.5, 35.2, 36.2, 36.5, 37.4, 40.6, 41.1, 43.9, 44.5, 44.9, 47.3, 47.6, 53.2 (C<sup>5</sup>), 89.5 (C<sup>13</sup>), 179.1 (C<sup>28</sup>), 213.3 (C<sup>3</sup>). Найдено, %: С 79.00; Н 10.10. С<sub>29</sub>Н<sub>44</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 79.04; Н 10.06. *M* 440.66.

**Соединения 11, 12 (общая методика).** К охлажденному до 0°C раствору 0.46 г (1 ммоль) соединения **2** в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при перемешивании добавляли 1.1 экв *m*-CPBA. После окончания реакции реакционную смесь обрабатывали 20 мл 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, водой, органический слой сушили над CaCl<sub>2</sub>, растворитель упаривали в вакууме, продукт реакции хроматографировали на колонке, элюируя последовательно петролевым эфиром, смесью петролевым эфир–этилацетат, 7:1, 5:1, 3:1.

**Метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-эпокси-12-(13)-енолеаноат (11).** Выход 0.18 г (38%). *R<sub>f</sub>* 0.64, т.пл. 78–80°C.  $[\alpha]_D^{20} +64.3^\circ$  (*c* 0.025, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.78 с, 0.89 с, 0.90 с, 1.03 с, 1.05 с, 1.45 с (18H, 6CH<sub>3</sub>), 1.15–2.55 м (23H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.85–2.99 м (2H, 2CH), 3.65 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.30 уш.с (1H, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.1, 16.9, 19.6, 21.5, 23.6, 24.0, 25.9, 26.5, 30.7, 31.7, 32.1, 33.2, 34.2, 35.6, 36.7, 39.1, 39.8, 41.7, 41.9, 43.5, 45.9, 46.9, 47.2, 47.4, 51.9 (C<sup>23</sup>), 55.5 (C<sup>4</sup>), 57.9, 119.8 (C≡N), 128.3 (C<sup>12</sup>), 144.2 (C<sup>13</sup>), 178.2 (C<sup>28</sup>). Найдено, %: С 77.32; Н 9.85; N 2.93. С<sub>31</sub>Н<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 77.29; Н 9.83; N 2.91. *M* 481.71.

**Метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-ен-12-оксо-олеаноат (12).** Выход 0.21 г (43%). *R<sub>f</sub>* 0.40, т.пл. 93–95°C.  $[\alpha]_D^{20} +11.9^\circ$  (*c* 0.025, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.78 с, 0.89 с, 0.90 с, 1.03 с, 1.05 с, 1.72 с (18H, 6CH<sub>3</sub>), 1.15–2.00 м (20H, CH, CH<sub>2</sub>), 2.15–2.38 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.65–2.68 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.58 с (3H, CH<sub>3</sub>), 4.65 с и 4.85 с (2H, CH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.1, 16.9, 19.6, 21.4, 22.4, 22.7, 22.9, 23.2, 23.6, 24.2, 25.7, 27.6, 30.5, 31.9, 33.4, 33.9, 34.4, 34.5, 36.2, 38.8, 40.5, 41.4, 45.7, 50.3, 51.8, 56.5, 114.6 (C<sup>23</sup>), 119.6 (C≡N), 146.1 (C<sup>4</sup>), 178.3 (C<sup>28</sup>), 211.8 (C<sup>12</sup>). Найдено, %: С 77.30;

H 9.87; N 2.99. C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 77.29; H 9.83; N 2.91. M 481.71.

**Метил-2-циано-3,4-секо-12(13),4(23)-диен-24-гидроксиолеаноат (13).** К раствору 0.46 г (1 ммоль) соединения **2** при 23°C в 15 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 2 экв *m*-CPBA, перемешивали 12 ч, обрабатывали 20 мл 10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, водой, органический слой сушили над CaCl<sub>2</sub>, растворитель упаривали в вакууме, продукт реакции хроматографировали на колонке, элюируя последовательно петролейным эфиром, смесью петролейный эфир–этилацетат, 7:1, 5:1, 3:1. Выход 0.46 г (92%). R<sub>f</sub> 0.45, т.пл. 89–91°C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> –98.0° (с 0.025, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.88 с (6H, H<sup>29</sup>, H<sup>26</sup>), 0.95 с (3H, H<sup>30</sup>), 1.00 с (6H, H<sup>25</sup>, H<sup>27</sup>), 1.04–2.15 м (20H, CH<sub>2</sub>), 2.00 д.д (1H, H<sup>9</sup>, J 12.8, 5.0 Гц), 2.38–2.40 м (2H, H<sup>2</sup>, OH), 2.60 д (1H, H<sup>13</sup>, J 4.2 Гц), 2.77 т.д (1H, H<sup>18</sup>, J 13.5, 4.2, 4.2 Гц), 3.70 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 д (1H, H<sup>24</sup>, <sup>2</sup>J 13.7 Гц), 4.01 д (1H, H<sup>24</sup>, <sup>2</sup>J 13.7 Гц), 4.90 с (1H, H<sup>23</sup>), 5.20 с (1H, H<sup>23</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 11.5 (C<sup>2</sup>), 16.0 (C<sup>25</sup>), 18.4 (C<sup>26</sup>), 20.5 (C<sup>27</sup>), 22.7 (C<sup>6</sup>), 23.2 (C<sup>30</sup>), 25.7 (C<sup>16</sup>), 27.6 (C<sup>15</sup>), 30.6 (C<sup>7</sup>), 30.7 (C<sup>20</sup>), 32.0 (C<sup>18</sup>), 32.9 (C<sup>22</sup>), 33.4 (C<sup>29</sup>), 34.2 (C<sup>1</sup>), 34.5 (C<sup>21</sup>), 36.3 (C<sup>19</sup>), 38.9 (C<sup>11</sup>), 39.2 (C<sup>8</sup>), 40.6 (C<sup>31</sup>), 41.1 (C<sup>14</sup>), 42.5 (C<sup>10</sup>), 45.6 (C<sup>9</sup>), 47.3 (C<sup>17</sup>), 51.8 (C<sup>5</sup>), 51.9 (C<sup>13</sup>), 67.2 (CH<sub>2</sub>OH), 113.91 (C<sup>23</sup>), 119.8 (C≡N), 149.9 (C<sup>4</sup>), 178.4 (C<sup>28</sup>), 210.2 (C<sup>12</sup>). Найдено, %: C 74.77; H 9.60; N 2.90. C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 74.81; H 9.52; N 2.81. M 497.71.

### ВЫВОДЫ

Реакцией 2-циано-3,4-секо-4(23)-енпроизводных олеаноловой кислоты с *m*-хлорпербензойной кислотой с последующей обработкой эпоксидов эфира бора осуществлен синтез новых 24-нор-производных с морфолинамидным, карбоксиметильным заместителем в положении C<sup>17</sup> или 13β,28-лактонным фрагментом. Установлено, что реакция метил-2-циано-3,4-секо-4(23)-енолеаноата с *m*-CPBA зависит от условий и протекает с образованием 4(23)-эпокси- или 12-оксопроизводного, а также продукта аллильного окисления в изопрופןильной группе.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по темам Госзадания № АААА-А20-120012090023-8 и № АААА-А20-120012090029-0.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Закирова Лиана Марсельевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5143-8836>

Третьякова Елена Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0693-220X>

Байкова Ирина Петровна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9572-0702>

Казакова Оксана Борисовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5606-1588>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen Y., Liu J., Yang X., Zhao X., Xu H. *J. Pharm. Pharmacol.* **2005**, *57*, 259–264. doi 10.1211/0022357055407
- Ayeleso T.B., Matumba M., Mukwevho E. *Molecules.* **2017**, *22*, 1915. doi 10.3390/molecules22111915
- Somova L.O., Nadar A., Rammanan P., Shode F.O. *Phytomedicine.* **2003**, *10*, 115–121. doi 10.1078/094471103321659807
- Chen S., Wen X., Zhang W., Wang C., Liu J., Liu C. *FASEB J.* **2017**, *31*, 1085–1096. doi 10.1096/fj.201601022R
- Wu H., Zhong Q., Zhong R., Huang H., Xia Z., Ke Z., Zhang Z., Song J., Jia X. *Int. J. Nanomed.* **2016**, *11*, 6337–6352. doi 10.2147/IJN.S119839
- Li-Ting T., Long M., Nian-Sheng D. *China J. Chin. Mat. Med.* **2002**, *12*, 9–11.
- Jeong D.W., Kim Y.H., Kim H.H., Ji H.Y., Yoo S.D., Choi W.R., Lee S.M., Han C.-K., Lee H.S. *Biopharm. Drug Dispos.* **2007**, *28*, 51–57. doi 10.1002/bdd.530
- Liby K., Royce D.B., Williams C.R., Risingsong R., Yore M.M., Honda T., Gribble G.W., Dmitrovsky E., Sporn T.A., Sporn M.B. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 2414–2419. doi 10.1158/0008-5472.CAN-06-4534
- To C., Ringelberg C.S., Royce D.B., Williams C.R., Risingsong R., Sporn M.B., Liby K.T. *Carcinogenesis.* **2015**, *36*, 769–781. doi 10.1093/carcin/bgv061
- Fu L.-F., Lin Q.-X., Onyango E.O., Liby K.T., Sporn M.B., Gribble G.W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6001–6005. doi 10.1039/C7OB01420A
- Kazakova O.B., Kazakov D.V., Yamansarov E.Yu., Medvedeva N.I., Tolstikov G.A., Suponitsky K.Yu., Arkhipov D.E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 976–979. doi 10.1016/j.tetlet.2010.12.047

12. Хуснутдинова Э.Ф., Лобов А.Н., Куковинец О.С., Катаев В.Е., Казакова О.Б. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 271–278. [Husnutdinova E.F., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Kazakova O.B., Kataev V.E., *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 261–268.] doi 10.1134/S1070428015020219
13. Khusnutdinova E.F., Medvedeva N.I., Kazakov D.V., Kukovinets O.S., Lobov A.N., Suponitsky K.Yu., Kazakova O.B. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 214–151. doi 10.1016/j.tetlet.2015.11.086
14. Khusnutdinova E.F., Kazakova O.B., Lobov A.N., Kukovinets O.S., Suponitsky K.Yu., Meyers C.B., Prichard M.N. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 585–597. doi 10.1039/C8OB02624F
15. Finlay H.J., Honda T., Gribble G.W., Danielpour D., Benoit N.E., Suh N., Williams C., Sporn M.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1769–1772. doi 10.1016/S0960-894X(97)00310-7
16. Bednarczyk-Cwynar B., Ruszkowski P., Bobkiewicz-Kozłowska T., Zaprutko L. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2016**, *16*, 579–592. doi 10.2174/1871520615666150907095756
17. Bednarczyk-Cwynar B., Partyka D., Zaprutko L. *PLOS ONE*, **2015**, *10*, 1–14. doi 10.1371/journal.pone.0122857
18. Rao L.K., Ramraj S.K., Sundararamaiah T. *J. Indian Chem. Soc.* **1980**, *57*, 833–834.
19. Cohen K.F., Kazlauskas R., Pinhey J.T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1973**, 2076–2082. doi 10.1039/p19730002076
20. Kazakova O.B., Khusnutdinova E.F., Lobov A.N., Medvedeva N.I., Spirikhin L.V. *Chem. Nat. Compd.* **2011**, *47*, 579–582.
21. Klinot J., Hovorkova N., Vystriil A. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1970**, *35*, 1105–1109.
22. Chrobak E., Bebenek E., Marciniak K., Kadela-Tomanek M., Siudak S., Latocha M., Boryczka S. *J. Mol. Struct.* **2021**, *1226*, 129394. doi 10.1016/j.molstruc.2020.129394

## Synthesis of Oleanolic Acid 24-Nor-Derivatives

L. M. Zakirova, E. V. Tretyakova, I. P. Baikova, and O. B. Kazakova\*

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

Received March 25, 2021; revised March 30, 2021; accepted April 2, 2021

As a result of epoxidation of 2-cyano-3,4-seco-4(23)-ene derivatives of oleanolic acid with *m*-chloroperbenzoic acid followed by treatment of epoxides with boron trifluoride etherate, new 24-nor-oleanes were synthesized, the structure of which was established using two-dimensional correlation techniques  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  COSY,  $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$  NOESY,  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HSQC and  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HMBC and  $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$  HMBC. Depending on the conditions, the reaction of methyl 2-cyano-3,4-seco-4(23)-enoleanoate with *m*-chloroperbenzoic acid can proceed regioselectively with the formation of a 4(23)-epoxy or 12-oxo derivative, as well as an allylic oxidation product in the isopropenyl group.

**Keywords:** triterpenoids, oleanolic acid, 24-nor-triterpenoids