

На правах рукописи



ШЕРНЮКОВ АНДРЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

Синтез производных 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-
дикарбоновой кислоты

(02.00.03 – органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Новосибирск

2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: зав. Отделом медицинской химии
ФГБУН НИОХ СО РАН
доктор химических наук
Салахутдинов Нариман Фаридович

Официальные оппоненты: в.н.с. ФГБУН ИОХ УНЦ РАН
доктор химических наук, профессор
Казакова Оксана Борисовна

н.с. ФГБУН НИОХ СО РАН
кандидат химических наук
Андреев Родион Викторович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова Казанского научного центра Российской академии наук

Защита состоится « 28 » июня 2013 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « 28 » мая 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук,



Петрова Тамара Давыдовна

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Пентациклические тритерпеноиды являются обширным классом природных соединений, интерес исследователей к которым всё увеличивается, в виду часто проявляемой ими ценной биологической активностью на фоне относительной доступности. В этом классе особо выделяется бетулин (3 β ,28-дигидрокси-20(29)-лупен) – пентациклический тритерпеноид, широко распространенный в растительных объектах и доступный практически в любом количестве, природные и синтетические производные которого проявляют высокую фармакологическую активность. Соединения с олеанановым типом остова не менее интересны, а недавние исследования указывают на перспективность модификации цикла “А” тритерпеноидов лупанового и олеананового ряда, при которой фармакологическая активность может изменяться на несколько порядков, в том числе за счет более глубокой модификации этого цикла с получением соответствующих секо-производных.

Целью диссертационной работы является разработка методов получения 2,3-секо-производных пентациклических тритерпеноидов 18 α -олеанового остова на основе аллобетулина.

Научная новизна. Установлено, что при взаимодействии аллобетулина с концентрированной азотной кислотой в зависимости от температуры реакции могут быть получены 2-нитро- или 2,2-динитро-производные аллобетулона, раскрытие цикла “А” которых приводит к соответствующим секо-производным. Установлено, что в реакции с дымящей азотной кислотой окисление цикла “А” протекает одновременно с окислением в 28-положение остова аллобетулина.

Разработаны удобные способы получения циклического ангидрида 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоты в реакции с хлористым оксалилом и высокореакционноспособного дихлорангидрида “in-situ” взаимодействием с PCl_5 .

На основе 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоты и её циклического ангидрида получены различные восстановленные производные, в том числе содержащие ранее не известные в тритерпеноидах семичленные лактонный и оксепановый циклы “А”. В растворе 2,3-секо-2,28-диоксо-2,3:19 β ,28-диэпокси-18 α -олеана методами ЯМР впервые зафиксировано наличие двух основных конформеров для семичленного лактонного цикла. С применением метода динамического ЯМР из температурной зависимости спектров для уравнения Аррениуса были получены экспериментальные значения $\Delta E_a = 13.05 \pm 0.16$ ккал/моль и десятичного логарифма предэкспонентциального фактора $\lg A = 11.78 \pm 0.13$ для процесса конформационного равновесия. Интерпретация экспериментальных данных была проведена с привлечением квантово-химических расчетов.

Установлено, что раскрытие несимметричного семичленного циклического ангидрида 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоты циклическими вторичными

аминами протекает региоселективно с образованием соответствующих 2-амидов, в то время как взаимодействие с первичными аминами приводит к образованию смеси обоих возможных изомеров. На примере ангидрида 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоты, продемонстрировано, что на региоселективность раскрытия несимметричного семичленного циклического ангидрида существенное влияние оказывает используемый растворитель.

Предложен метод синтеза ранее не описанных семичленных циклических имидов в кольце "А" пентациклических тритерпеноидов, заключающийся во взаимодействии соответствующих 3-амидов 2,3-секо-тритерпеноидных дикарбоновых кислот с хлористым оксалилом.

Обнаружено превращение вторичных 2-амидов 2,3-секо-тритерпеноидных дикарбоновых кислот в реакции с хлористым оксалилом, в результате которого образуются спиропирролидинтрионы, являющиеся первыми представителями такого класса соединений. С использованием методов ЯМР установлена структура некоторых интермедиатов, образующихся в процессе превращения, и продемонстрированы отличия в поведении субстратов, содержащих ароматические и алифатические заместители, в условиях реакции.

Полученные результаты вносят вклад в развитие синтетической и теоретической органической химии, а также имеют существенное значение для создания новых биологически активных соединений, в том числе на основе других тритерпеноидных молекул.

Практическая ценность заключается в разработке методов синтеза новых платформ для дальнейших превращений на основе доступного тритерпеноида – бетулина.

Апробация. Результаты выполненной работы обсуждались на семинарах Отдела химии природных и биологически активных соединений, молодежных конкурсах научных работ НИОХ СО РАН. Отдельные части работы были доложены на конференциях "Актуальные проблемы химии природных соединений" (18 - 19 марта, 2009, Ташкент), VII всероссийской конференции с молодежной научной школой "Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009" (1 - 5 июля, 2009, Уфа), на 2-й российско-корейской конференции «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (March 15-18, 2010, Novosibirsk), конференции «Current topics in organic chemistry» (June 6-10, 2011, Novosibirsk).

Публикации. По материалам диссертации в рецензируемых журналах опубликовано 4 работы.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, 3 глав и 1-го приложения. Список использованной литературы содержит 145 наименований. Текст диссертации содержит 106 страниц машинописного текста, включая 5 рисунков, 7 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В литературном обзоре приведены и проанализированы основные методы получения А-секопроизводных пентациклических тритерпеноидов. Данные структурированы по типам превращений и используемых реагентов.

Выделение бетулина и получение аллобетулина.

Бетулин **1** был выделен из коры березы *Betula pendula* со средним выходом 11.9%. Аллобетулин **2** синтезировали с помощью кислотно-катализируемой перегруппировки бетулина **1** протекающей под действием H_2SO_4 нанесенной на силикагель (Схема 1). Выход в крупномасштабном синтезе (40 г) составил 64% после кристаллизации из изопропанола.

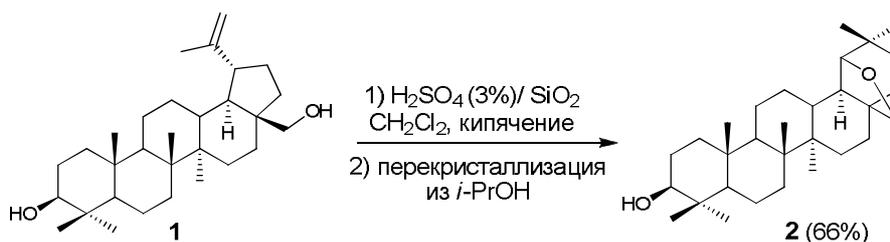


Схема 1.

Нитрование аллобетулина и получение 2,3-секопроизводных.

Было изучено взаимодействие аллобетулина **2** с азотной кислотой. При взаимодействии с концентрированной азотной кислотой ($d=1.35$) при комнатной температуре ($\sim 20^\circ C$) происходит окисление 3-гидрокси-группы до кето-группы и введение одной нитро-группы во второе положение субстрата с образованием α -нитрокетона **3** (Схема 2). В спектрах ЯМР соединения **3** присутствуют сигналы нескольких форм. Опираясь на литературные данные¹ для основной формы была предложена структура нитроенола **3a**, а оставшиеся две отнесены к диастереомерным нитрокетонным формам **3b**. Увеличение содержания нитрокетонных форм с увеличением полярности растворителя (5% в $CDCl_3$, 30% в пиридине- d_5) находится в согласии с литературными данными для α -нитроциклогексанона. Структура соединения **3** также подтверждается данными РСА его соли с триэтиламино (Рис. 1).

При увеличении температуры взаимодействия аллобетулина **2** с концентрированной азотной кислотой ($d=1.35$) образуется *гем*-динитропроизводное **4**, которое было получено с выходом 60% при выдерживании в течение 30-40 минут в смеси уксусной кислоты с 1,4-диоксаном (1:1) при температуре $70^\circ C$ (Схема 3). При этом по спектрам реакционных смесей было зафиксировано образование следовых количеств продукта окисления по 28-му положению – соединение **5**. Последнее удалось выделить и охарактеризовать в качестве одного из минорных

¹ Nitronic acids and esters / A.T. Nielsen. Nitrones, Nitronates and Nitroxides / Patai S., Rappoport Z.- John Wiley & Sons inc – 1989. – С. 58 – 69.

продуктов в крупномасштабном синтезе соединения **6** в известной реакции² аллобетулина **2** с дымящей азотной кислотой (Схема 4). Структура соединения **5** была подтверждена методом РСА (Рис 2).

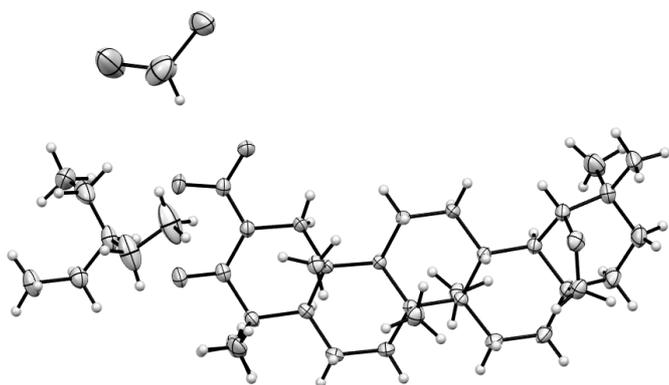


Рис. 1

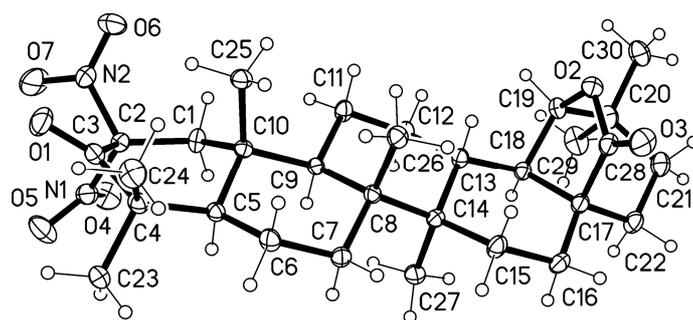


Рис. 2

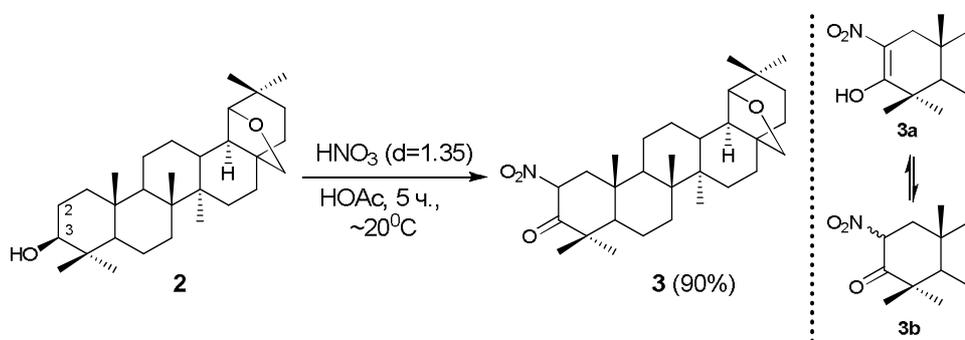


Схема 2.

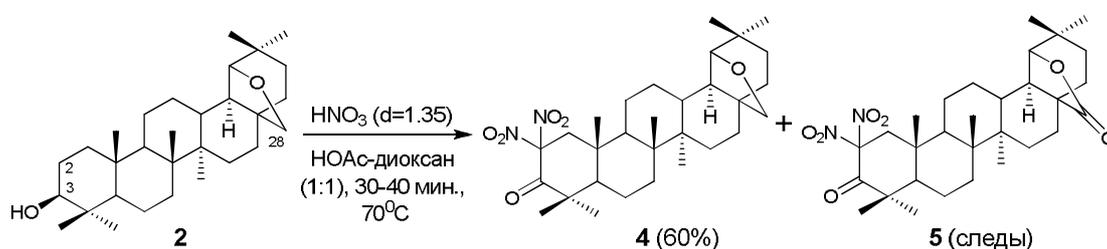


Схема 3.

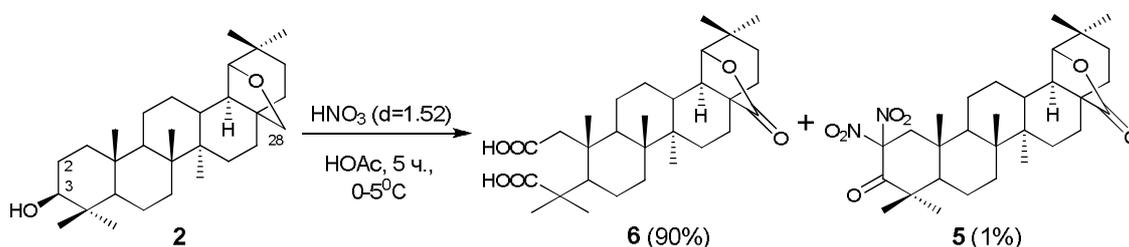


Схема 4.

Окислением с помощью H_2O_2 (30%) в метаноле в присутствии поташа соединения **3** было получено секо-производное **7** с выходом 75% (Схема 5), которое является аналогом дикислоты **6**,

² Dischendorfer O., Juvan H. Untersuchungen auf dem Gebiete der Phytochemie. // Monatshefte für Chemie. - 1930. - № 56.- С. 272 - 281.

но без 28-оксо-группы. По литературным данным взаимодействие циклических α -нитрокетонов с комплексными гидридами металлов может проходить с раскрытием кольца субстрата³. Однако, в реакции соединения **3** с LiAlH_4 был получен аминол **8**, который был выделен с выходом (45%) после хроматографической очистки (Схема 5). Конфигурация амино- и гидроксигрупп в соединении **8** предложена на основании анализа данных ЯМР-спектроскопии.

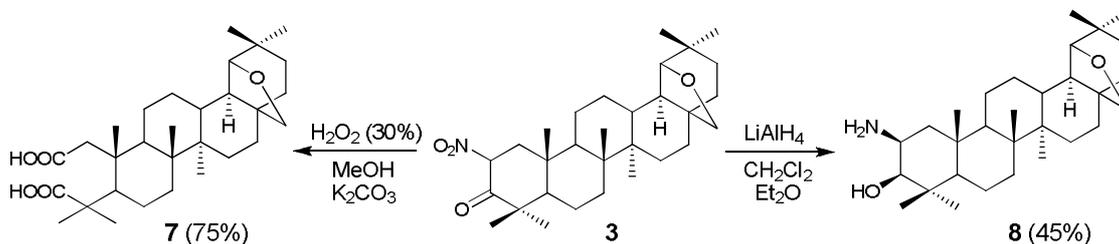


Схема 5.

Взаимодействием соединения **4** с поташом в системе ТГФ-вода было получено секо-производное **9** с выходом 75% (Схема 6).

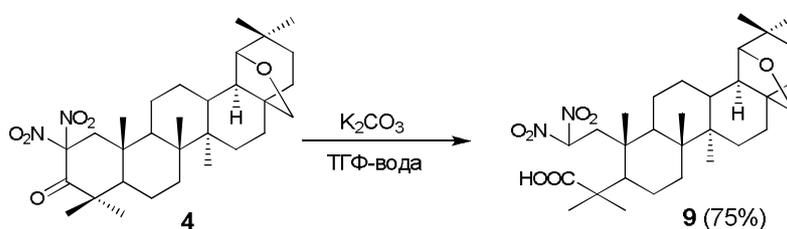


Схема 6.

Активация карбоксильных групп для реакций нуклеофильного замещения.

Полученные секо-производные аллобетулина **6** и **7** содержат две пространственно сближенные карбоксильные группы, поэтому с целью получения по этим функциональным положениям азотсодержащих производных (амидов и имидов), были отработаны методы их активации для реакций нуклеофильного замещения. В реакции соединения **6** с хлористым оксалилом (различное соотношение, катализаторы) образуется смесь семичленного циклического ангидрида **10** и дихлорангидрида **11** (Схема 7). В том случае, если берется небольшой избыток оксалил хлорида (~2 экв), по данным ЯМР ^1H , в смеси преобладает циклический ангидрид **10**, а дихлорангидрид **11** находится в следовых количествах. При ужесточении условий реакции (избыток до 30 кратного, добавления катализатора – ДМФА, времени до 96 часов), удается поднять содержание дихлорангидрида только до 25-56%. Тем не менее, соединение **11** может быть получено “*in-situ*” в реакции с 4-х кратным избытком PCl_5 при кипячении в CH_2Cl_2 в течение 30 минут. Однако, в отличие от семичленного циклического ангидрида **10**, дихлорангидрид **11** является намного менее стабильным и выделить его из реакционной смеси в чистом виде не

³ Ballini R. Recent Progress on the Ring Cleavage of Cyclic 2-Nitro Ketones by External Nucleophiles // Synlett. - 1999. - №7. - С. 1009-1018.

удаётся. Таким образом, подобрав условия взаимодействия **6** с оксалил хлоридом, была разработана удобный способ получения семичленного циклического ангидрида **10**.

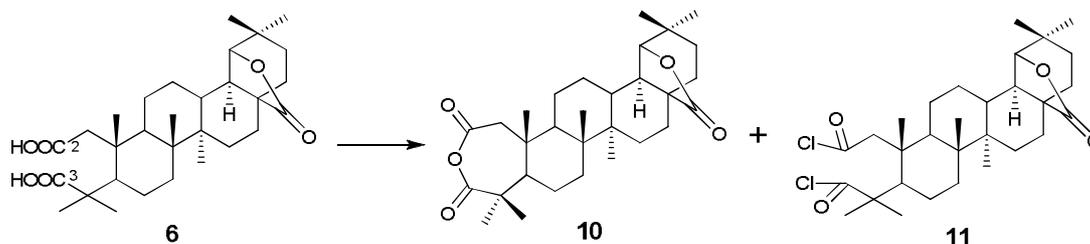


Схема 7

Получение восстановленных производных.

Кислоту **6** и её циклический ангидрид **10**, мы вводили в реакции с различными реагентами с целью получения соответствующих восстановленных производных, перспективных для дальнейшей модификации. Взаимодействием соединения **10** с LiAlH_4 был получен продукт полного восстановления - тетраол **12** (Схема 8). Реакция ангидрида **10** с боргидридом натрия протекала региоселективно с образованием дилактона **13** (Схема 8). Восстановление более стерически затрудненной карбонильной группы в положении 3 остова, вицинальной по отношению к *gem*-диметильной группировке, хорошо согласуется с литературными данными для несимметричных циклических ангидридов⁴. Структура дилактона **13** подтверждена РСА.

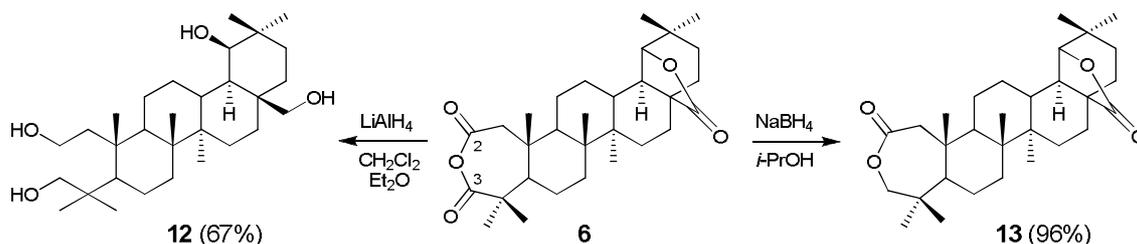


Схема 8

В спектрах ЯМР соединения **13**, зарегистрированных при температуре (+28⁰С) присутствовали очень широкие сигналы на фоне “нормальных”, т.о. наблюдалась ситуация характерная для промежуточного в шкале ЯМР химического обмена. Анализ спектров ЯМР, полученных при пониженной температуре (-39.9⁰С), в совокупности с данными квантово-

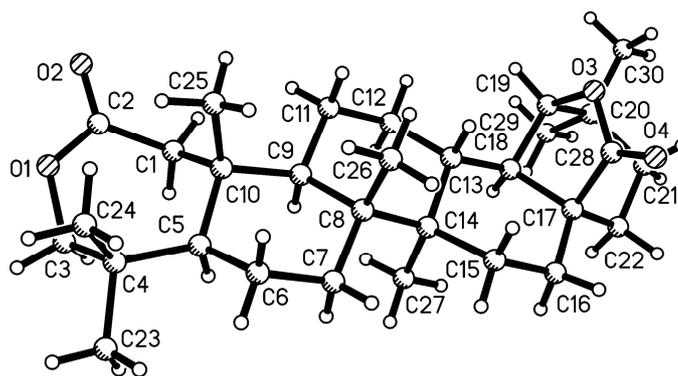


Рис. 3

⁴ J. Seyden-Penne. Reductions The Alumino- and Borohydrides In Organic Synthesis, New York: Wiley-VCH, 1997, 92 с.

химического конформационного анализа⁵ позволил определить две обменивающиеся формы как конформеры семичленного лактонного цикла “А” (Рис. 4).

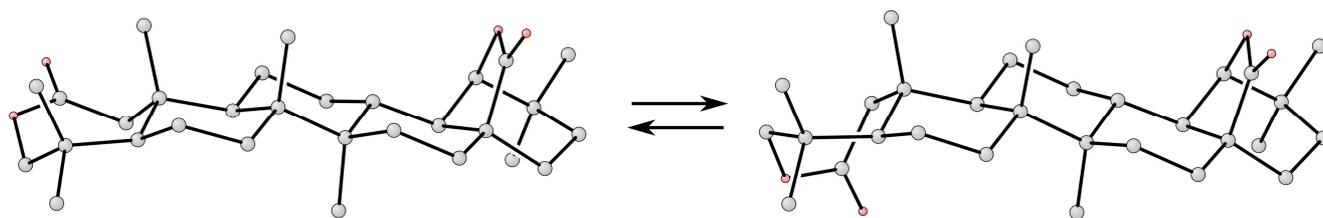


Рис. 4

Основной конформер (78% при -39.9°C) имеет структуру цикла “А” в виде кресла (как и в РСА), а у минорного (22% при -39.9°C) это кольцо находится в конформации ванны. По данным расчета они могут переходить друг в друга тремя способами (Рис. 5). Два пути включают промежуточный интермедиат (с высотой барьеров 12.8 и 15.1 ккал/моль соответственно), а оставшийся – проходит без промежуточных соединений (барьер: 16.5 ккал/моль). Наиболее близкими к экспериментальному значению (13.7 ккал/моль при -39.9°C) являются процессы, включающие образование интермедиата. Обсчет данных полученных с помощью метода динамического ЯМР из температурной зависимости спектров по уравнению Аррениуса дал значение $\Delta E_a = 13.05 \pm 0.16$ ккал/моль, а для десятичного логарифма предэкспоненциального фактора $\lg A = 11.78 \pm 0.13$.

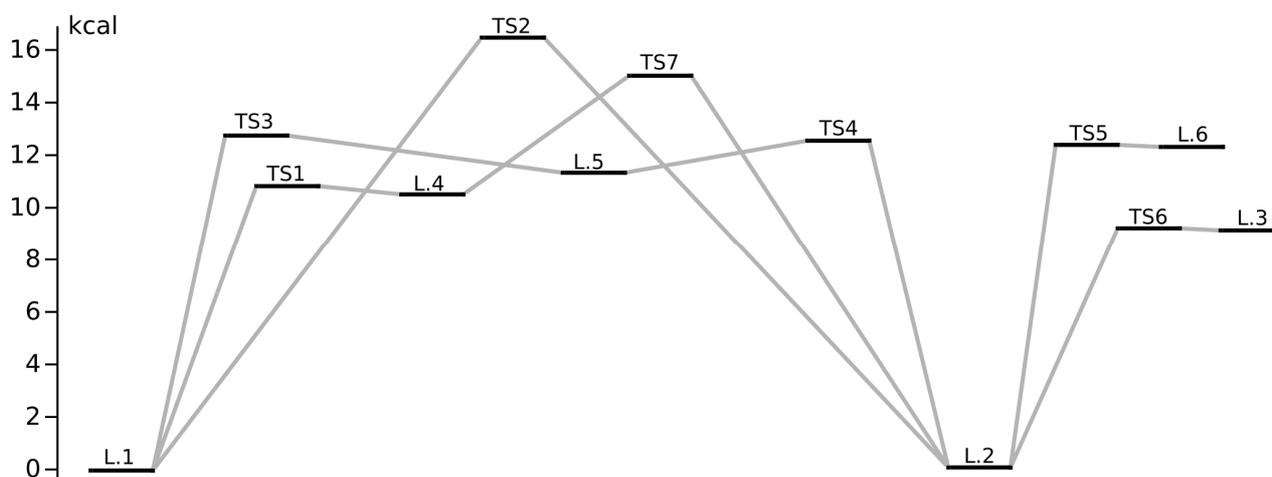


Рис. 5

Семичленный лактонный цикл в соединении **13** был раскрыт при действии основания до соли **14a** (Схема 9). Однако, получение самой кислоты **14** из данного соединения оказалось весьма проблематичным, т.к. она достаточно быстро самопроизвольно переходит в дилактон **13**, что следует из данных ЯМР.

⁵ Визуализация результатов квантово-химических расчетов (структуры, энергии, анимация IRC) доступны по адресу: <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/conformers/shern/lactone/>



Схема 9.

Селективного восстановления обеих карбоксильных функций в присутствии лактонной в соединении **6** удалось добиться, используя систему $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$, генерирующую комплекс $\text{BH}_3\text{-THF}$ “*in-situ*”. Для этой реакции оптимальными оказались трехкратный избыток I_2 и выдерживание при 40°C в течение 6 часов, при этом наблюдается практически полная конверсия исходного соединения, и диол **15** был выделен с выходом 73% (Схема 10). При проведении реакции при комнатной температуре наблюдается низкая конверсия исходного соединения, вероятно, связанная с образованием нерастворимых промежуточных соединений⁶, при увеличении же времени реакции в реакционной смеси начинает появляться продукт дальнейшего восстановления - тетраол **12**. Интересно отметить, что в системе $\text{NaBH}_4\text{-Br}_2\text{-THF}$, карбоксильные группы соединения **6** совершенно инертны к восстановлению, хотя по литературным данным⁷, замена I_2 на Br_2 приводила к ускорению реакции восстановления в случае производных малоновой кислоты, которая также имеет в своей структуре две карбоксильные группы.

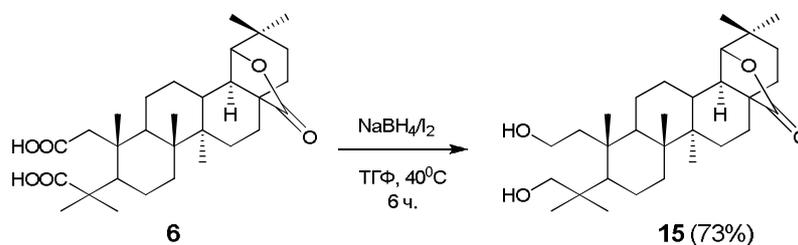


Схема 10.

Для получения не описанных ранее в литературе оксепановых циклов “А” в тритерпеноидах, синтезированные 2,3-секодиолы вводились в реакцию внутримолекулярной циклизации. Для этой цели была протестирована система $\text{AlCl}_3\text{-SiO}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ на примере диола **15**. Реакция протекала в достаточно мягких условиях при перемешивании и комнатной температуре в течение 15 часов и искомым продукт **16** был выделен с выходом 73% (Схема 11).

⁶ Kanth J.V.B., Periasamy M. Selective reduction of carboxylic acids into alcohols using sodium borohydride and iodine // The Journal of Organic Chemistry. - 1991. - № 20. - 5964-5965.

⁷ Tudge M., Mashima H., Savarin C., Humphrey G., Davies I. Facile reduction of malonate derivatives using $\text{NaBH}_4/\text{Br}_2$: an efficient route to 1,3-diols // Tetrahedron Letters. – 2008. - № 6. - С. 1041-1044.

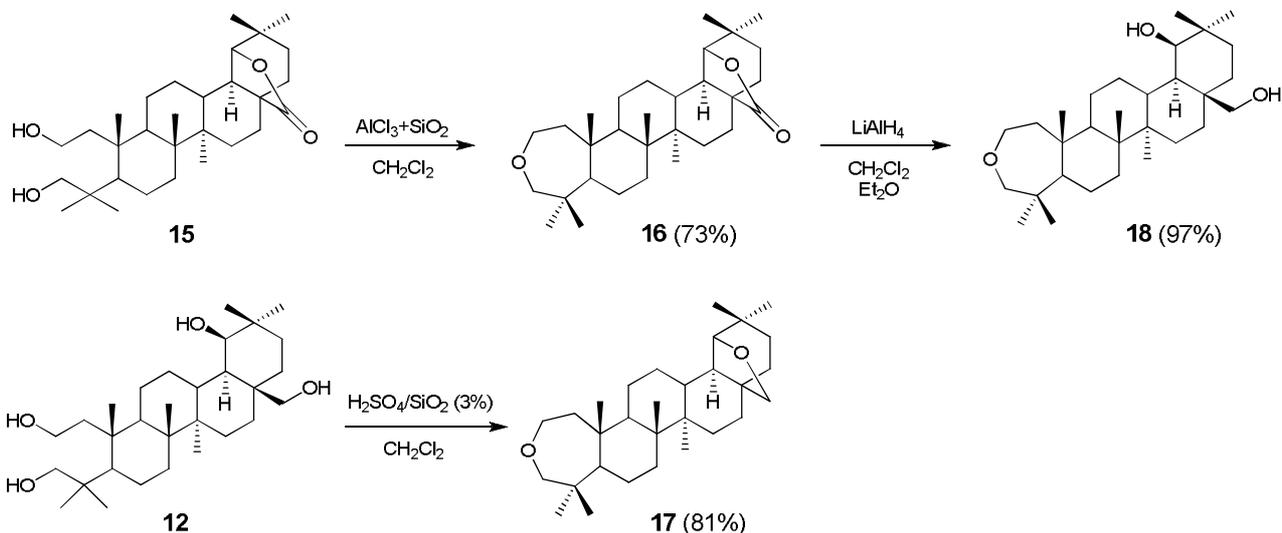


Схема 11.

Для этой реакции более синтетически удобным является другой реагент - H_2SO_4 , адсорбированная на поверхности силикагеля. Так при использовании этого реагента тетраол **12** при кипячении в CH_2Cl_2 в течение 15 часов дает соответствующее производное **17**, которое было получено с выходом 81% (Схема 11). Соединение **16** было восстановлено LiAlH_4 до соответствующего диола **18** с выходом 97%. Таким образом, были получены различные восстановленные производные секо-кислоты **6** и её ангидрида **10**.

Получение азотсодержащих производных.

Не смотря на то, что 2,3-секо-дикарбоновые тритерпеноидные кислоты и их циклические ангидриды в литературе известны, данные о получении на их основе соответствующих амидов и циклических имидов отсутствуют. Для получения азотсодержащих производных синтезированный ранее семичленный циклический ангидрид **10** вводили в реакцию с аминами. Ацилирование соединением **10** аминов протекало гладко в различных растворителях и не требовало добавления дополнительных катализаторов и проводилось при комнатной температуре ($\sim 20^\circ\text{C}$), за исключением анилина и *para*-анизидина. В случае последних соединений для ускорения реакции использовали кипячение в диоксане. При реакции с вторичными циклическими аминами – пиперидином, *N*-метил и *N*-этилпиперазинами, а также морфолином были получены 2-амидокислоты **19-22** с выходами 75%-90% (Схема 12).

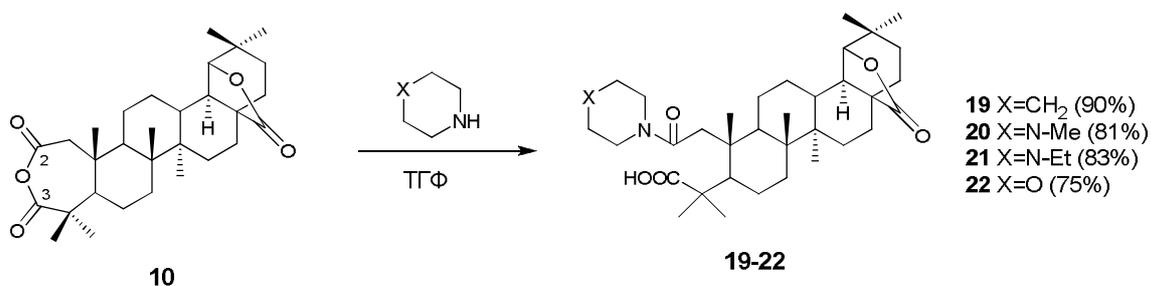


Схема 12.

Отметим, что по спектрам ЯМР ^1H реакционных смесей не было зафиксировано образование изомерных 3-амидокислот и в этом случае ацилирование протекало региоселективно по стерически менее затрудненному положению.

При взаимодействии соединения **10** с первичными аминами было зафиксировано образование смесей изомерных 2- и 3- амидокислот. Поскольку амидокислоты являются основными предшественниками для синтеза соответствующих циклических имидов, перспективным представлялась отработка способов получения этих производных непосредственно из получаемых смесей амидокислот, без выделения индивидуальных изомеров. Однако, протестированные известные литературные методы получения циклических имидов из амидокислот не привели к желаемому результату. Так, при кипячении смесей изомерных амидокислот, полученных из реакций с бензил и *para*-бензиламином, в толуоле с использованием насадки Дина-Старка или взаимодействием с $\text{AcCl}/\text{Ac}_2\text{O}$ в кипящей уксусной кислоте наблюдали отсутствие превращений. С целью проверки возможности образования требуемых продуктов при увеличении температуры системы, смесь изомерных амидов, полученную при взаимодействии с бензиламином, выдерживали в атмосфере аргона при постепенном нагревании до 220°C . В результате, по данным ТСХ полной конверсии не наблюдалось, а после стандартной обработки был выделен нор-кетон **23** (Схема 13). При кипячении аналогичной смеси в уксусной кислоте в присутствии P_2O_5 после хроматографической обработки была выделена фракция, содержащая, по данным ЯМР ^1H , целевой имид **24** и первоначальный циклический ангидрид **10** (Схема 13). Образование исходного ангидрида **10** вероятно связано с нестабильностью амидной группы в этих условиях.

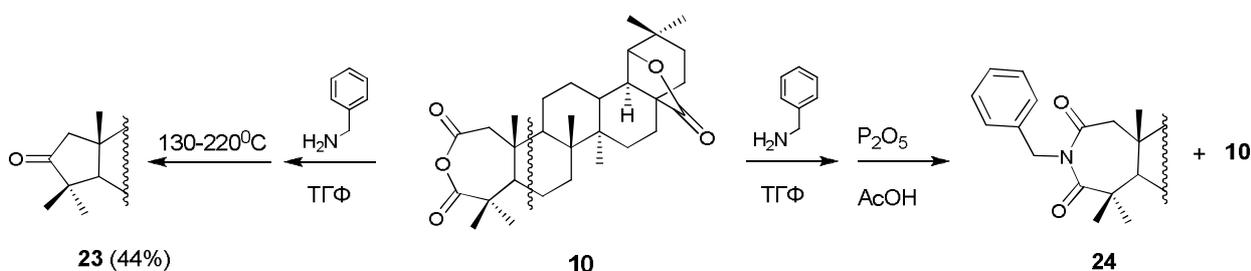


Схема 13.

При взаимодействии смеси амидокислот, полученной в реакции с бензил- или *para*-метоксибензиламином в среде ТГФ, с хлористым оксалилом (условия “*one-pot*”) были выделены необычные продукты **25** и **26**, имеющие строение цикла “А” как у нор-кетонов, спиро-сочлененных с пирролидинтрионным циклом (Схема 14). Строение соединения **25** подтверждено данными РСА (Рис. 6). Отметим, что спиропирролидинтрионный фрагмент **S** (Схема 14) нами в литературе не найден, и поэтому производные **25** и **26**, вероятно, являются первыми представителями такого класса соединений. Отметим, что во всех реакциях получения таких

продуктов наблюдалось образование единственного диастереомера, поэтому конфигурация нового стереогенного центра C(1) в их структуре была приписана на основании PCA соединения **25**.

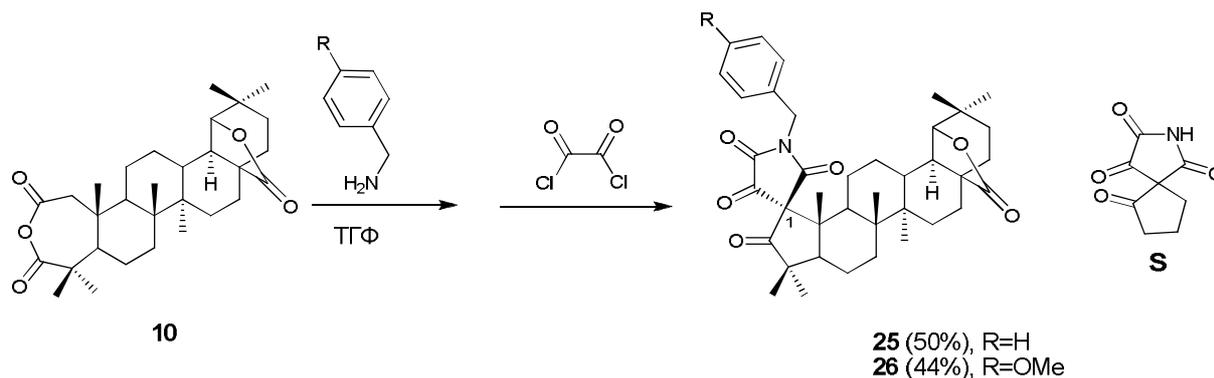


Схема 14.

С целью исследования этого превращения, были проведены реакции с индивидуальными изомерными амидокислотами, выделенными методом колоночной хроматографии. В результате при взаимодействии с избытком хлористого оксалила в ТГФ 3-амидокислоты **27-30** образовывали

семичленные циклические имиды **31-34** с выходами 64-84% после хроматографической обработки, в то время как, 2-амидокислоты **35** и **36** давали соответствующие спиропирролидинтрионы **39** и **26** также с хорошими выходами (Схема 15). Однако в случае анилидов **37** и **38** наблюдали образование смеси соединений, из которой были выделены лишь небольшие количества продуктов **40** и **41** (Схема 15). Таким образом, было показано, что такие спиро-производные из соответствующих 2-амидо-3-

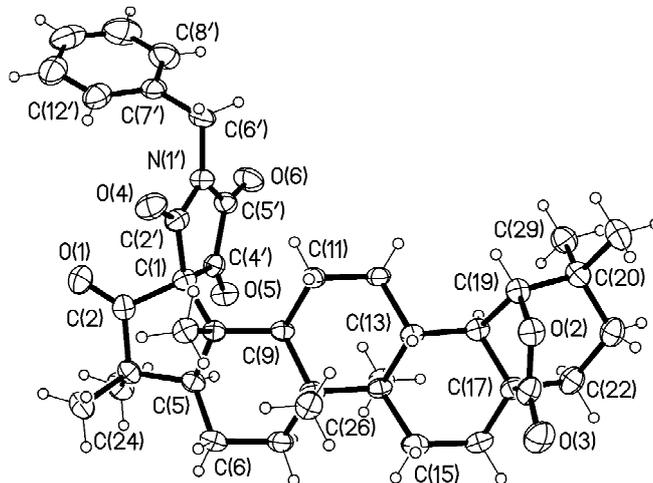


Рис. 6

карбоксы производных, а циклический имид и 3-амидо-2-карбоксы производное, очевидно, не вступают в эту реакцию. Для более детального исследования описываемого превращения были осуществлены реакции 2-амида с ароматическим заместителем **38** и 2-амида с алифатическим заместителем **36** с избытком хлористого оксалила в среде $CDCl_3$ непосредственно в ампуле ЯМР с регистрацией спектров с течением времени. В случае анилида **38**, уже через 2-3 часа после добавления оксалил хлорида, наблюдали образование смеси соединений, содержание которых практически не менялось при выдерживании ампулы при комнатной температуре по крайней мере в течение недели. При этом присутствовал один основной компонент со структурой **42** и содержанием 80% и не было зафиксировано образования спиропирролидинтриона **41** (Схема 16). С целью смоделировать препаративные условия (в которых выделялся продукт **41**) реакционную смесь переместили в открытую колбу и дали растворителю испариться. Затем вновь растворили в $CDCl_3$ и записали спектры ЯМР. При этом наблюдали образование небольшого количества

спиропирролидинтриона **41** и других соединений, предположительно содержащих нор-кетонный цикл “А” в своей структуре (обладающие характерными сдвигами карбонильного атома углерода в области 200-230 м.д.).

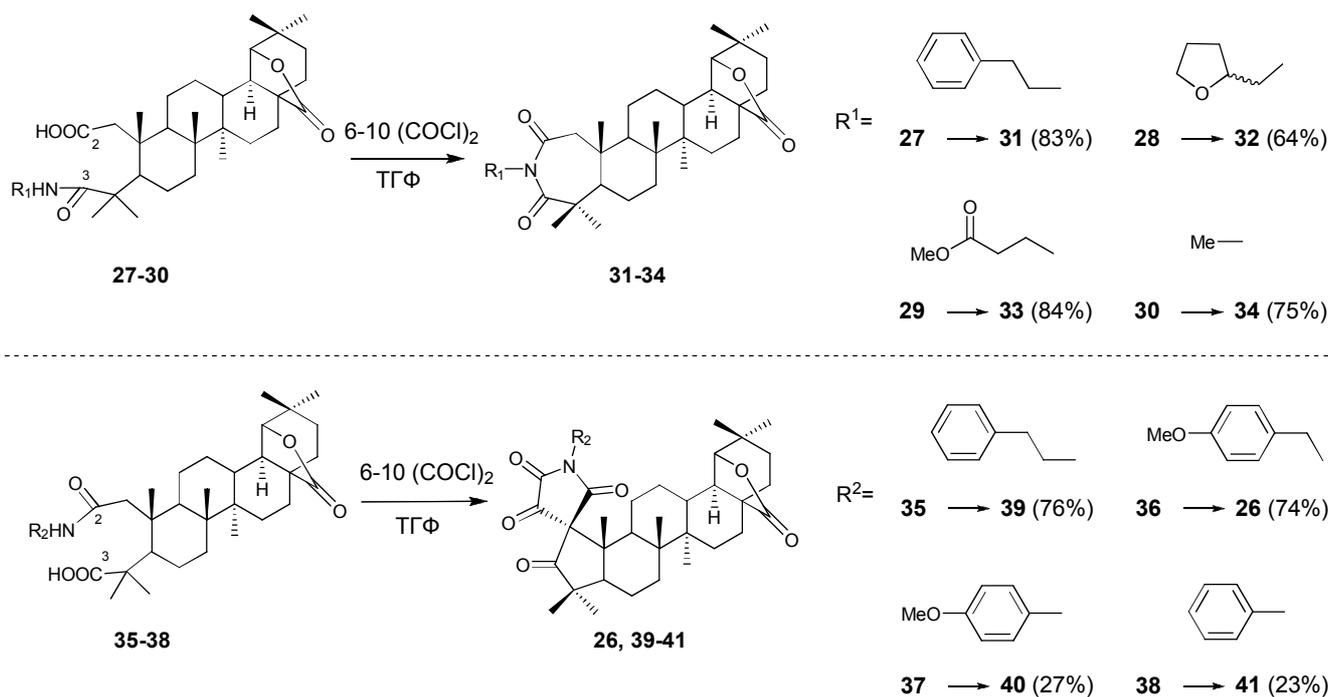


Схема 15.

В спектрах ЯМР соединения **42** наблюдалось наличие затрудненного вращения фенильного заместителя вокруг связи N(2')-C(3'), что подтверждается с помощью метода динамического ЯМР, а также спектром NOESY/EXSY, записанным при температуре -26.5°C в области медленного обмена, в котором присутствуют обменные кросс-пики между неэквивалентными *орто*-протонами H(4') и H(8'), а так же между неэквивалентными *мета*-протонами H(5') и H(7'). Конфигурация стереоцентра C(1) была предложена на основании наличия NOE-кросс-пиков между β-метильными группами Me(25) и Me(24) и протоном H(1) в спектре NOESY, а также сравнением экспериментальных химических сдвигов с расчетными для обоих возможных диастереомеров⁸. Оценка ΔG^{\ddagger} для этого процесса дает значение ~ 14 ккал/моль при температуре $+29.4^{\circ}\text{C}$.

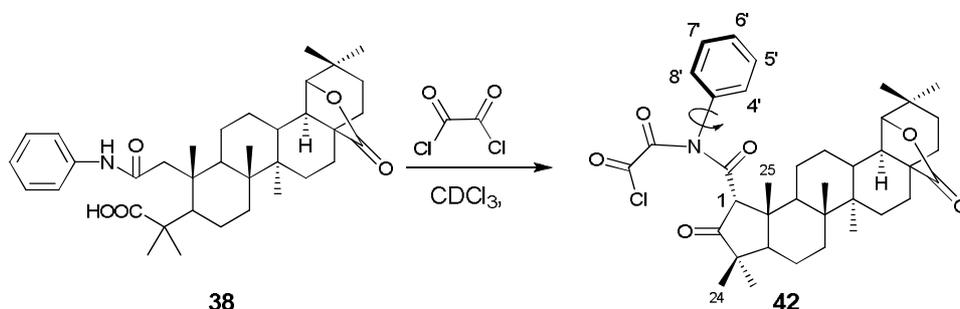


Схема 16.

⁸ Данные ЯМР экспериментов и визуализация результатов квантово-химических расчетов (структуры и энергии) доступны по адресу: <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/conformers/shern/spiro/>

При проведении реакции с 2-амидом **36**, имеющим *para*-метоксибензильный заместитель в своей структуре, наблюдали образование трех соединений и продукта **26** (Схема 17). При этом их содержание зависело от времени (см. Таблицу 1). На основании анализа одно- и двухмерных спектров ЯМР (COSY ^1H - ^1H , HMBC, HSQC) и сравнением их с аналогичными спектрами соединения **42** была предложена структура соединений **I-1** и **I-2**. Согласно этому, **I-1** представляет собой хлорангидрид первоначальной кислоты **36**, при этом амидная группа почти полностью протонирована (широкий синглет на 14.85 м.д.) выделяющимся в процессе реакции хлороводородом. А соединение **I-2** имеет структуру аналогичную **42**.

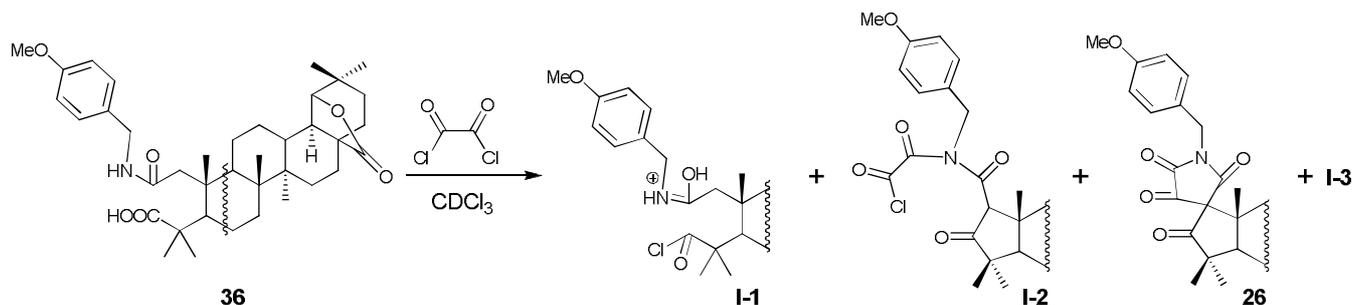
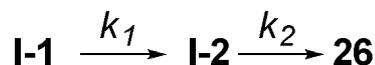


Схема 17.

В предположении, что соединение **I-3** является побочным продуктом образующимся с гораздо меньшей скоростью и пренебрегая его содержанием, а также с учетом большого мольного избытка хлористого оксалила (~20-кратный), данные из таблицы были обчислены по кинетической схеме последовательных необратимых реакций псевдопервого порядка:



Изменение концентрации соединения **I-1** со временем хорошо согласуется с реакцией псевдопервого порядка с константой скорости $k_1=3.9 \cdot 10^{-5} \text{ c}^{-1}$ ($t_{1/2} \sim 5 \text{ ч}$), а соединения **I-2** с $k_2=2.1 \cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$ ($t_{1/2} \sim 1 \text{ ч}$). Подстановка полученных констант в функцию содержания конечного продукта, соответствующую выбранной кинетической схеме, приводит к хорошему согласию с изменением содержания продукта **26** в реакционной смеси.

По литературным данным при взаимодействии хлористого оксалила с вторичными амидами первоначально образуются оксазолидиндионы, которые могут легко изомеризоваться в пирролидинтрионы при кипячении в этаноле в присутствии пиридина или даже в процессе

Таблица 1

Содержание соединений с течением времени

Время, после добавления оксалила мин	Мольная доля			
	I-1	I-2	26	I-3
71	0.66	0.14	0.19	0.02
115	0.58	0.13	0.28	0.02
203	0.42	0.11	0.44	0.03
1093	0.05	0.02	0.90	0.03
1635	0.02	0.01	0.94	0.03

перекристаллизации⁹. Однако, в реакциях соединений **36** и **38** с хлористым оксалилом эти соединения не удалось зафиксировать методом ЯМР, что, вероятно, связано с быстрым взаимодействием с образующейся хлорангидридной группой. Для проверки этого предположения были проведены реакции хлористого оксалила с модельными соединениями, полученными на основе адипиновой кислоты **43-44** и с 2-амидом **45**, содержащим карбоксиметильную группу вместо карбоксильной (Схема 18). В реакции адипамида **43** с хлористым оксалилом наблюдали образование сложной смеси продуктов, в то время как из метиладипамида **44** получался оксазолидиндион **46**, который был выделен с выходом 38% после колоночной хроматографии. Интересно, что при проведении этой же реакции, но в присутствии триэтиламина, наблюдали бурное взаимодействие и из реакционной смеси было выделено небольшое количество пирролидинтриона **47**, который по данным ЯМР находится в енольной форме. Аналогично, в реакции соединения **45** с хлористым оксалилом был получен оксазолидиндион **48** с выходом 87% после хроматографической очистки. Однако, в спектрах ЯМР этого соединения, записанных при температуре +28⁰С, в отличие от модельного оксазолидиндиона **46**, присутствовали сильно уширенные сигналы, что делало невозможным подтверждение структуры. При понижении температуры до -28⁰С в спектрах проявлялись сигналы трех соединений в соотношении 79.4 : 18.2 : 2.4, которые по данным NOESY/EXSY находятся в обмене друг с другом, при этом их строение соответствовало оксазолидиндиону **46**. На основании квантово-химического конформационного анализа¹⁰, было предположено, что наблюдаемая в спектрах картина связана с затрудненным вращением вокруг С(4)-С(5) связи. Таким образом, на основании превращений показанных выше и, опираясь на литературные данные, образование спиро-пирролидинтрионов **25-26** и **39-41** можно объяснить по следующему предполагаемому механизму (Схема 19). Первоначально, при взаимодействии оксалил хлорида с 2-амидокислотами образуется хлорангидрид амидокислоты, который в условиях реакции таутомеризуется под действием выделяющегося хлороводорода – структуры “**A**”. Дальнейшее взаимодействие, приводит к соответствующему оксазолидиндиону – структура “**B**”. Последующий путь, включает внутримолекулярное ацилирование по экзоциклической двойной связи оксазолидиндиона (последний фрагмент можно рассматривать с одной стороны как ацил енол, а с другой как ацил енамин), с образованием гипотетического интермедиата “**C**”. Раскрытие этого интермедиата приводит к образованию структуры “**D**”. Последующие внутримолекулярное ацилирование образовавшегося β-дикетонного фрагмента приводит к конечному продукту – спиро-пирролидинтриону “**S**”.

⁹ Skinner G.S., Ludwig R.E. Synthesis and Properties of Oxazolidinediones and Pyrrolidinetriones// Journal of the American Chemical Society. - 1956. - № 18. - С. 4656–4659.

¹⁰ Данные ЯМР экспериментов и визуализация результатов квантово-химических расчетов (структуры и энергии) доступны по адресу: <http://limor1.nioch.nsc.ru/quant/conformers/shern/spiro/>

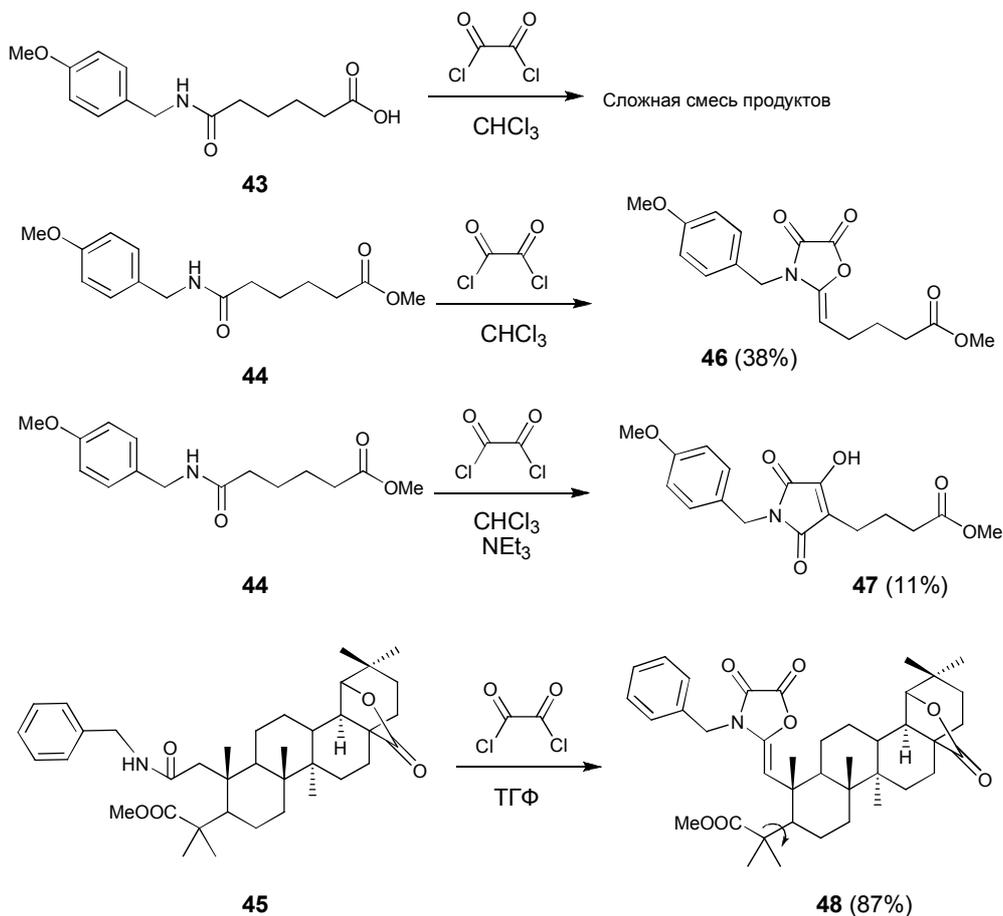


Схема 18.

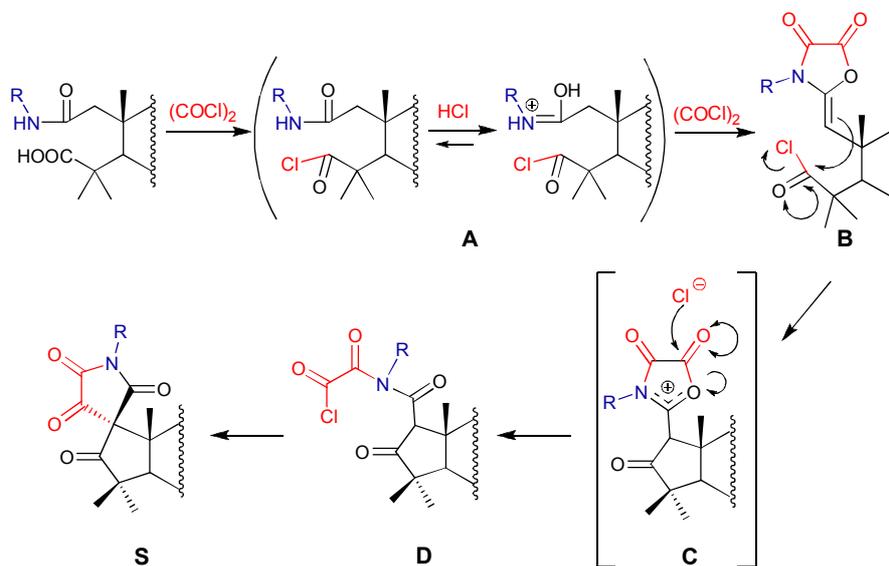


Схема 19.

При этом, в случае 2-амидов с алифатическими заместителями **35** и **36** превращение из соединения “**A**” в соединение “**D**” лишь немногим медленней превращения “**D**” в конечный продукт. Для 2-ариламидов **37** и **38** первое превращение (из “**A**” в “**D**”) протекает намного быстрее по сравнению с 2-амидами с алифатическими заместителями, а второе (из “**D**” в конечный продукт “**S**”) - намного медленней, и для увеличения выхода можно попробовать добавить подходящий

нуклеофильный катализатор ацилирования. Для проверки этого предположения из 2-амида **37** в ампуле ЯМР было сгенерировано соединение **49** (Схема 20).

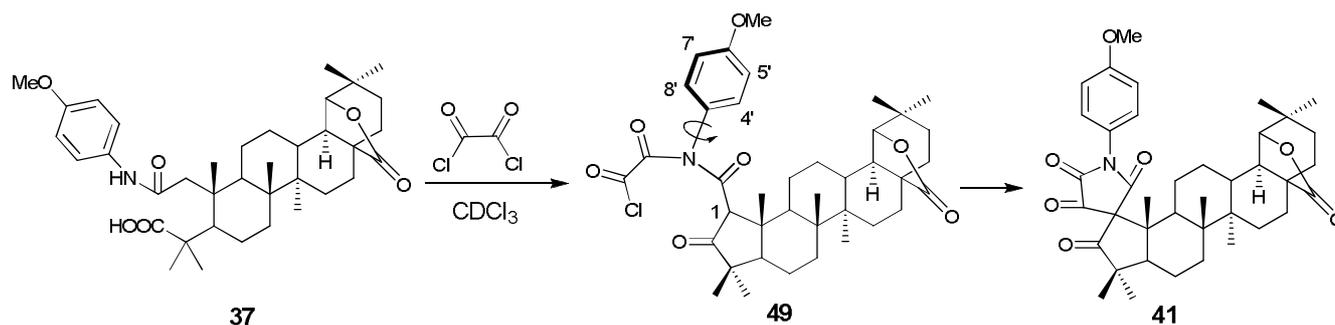


Схема 20.

Следует отметить, что как и в случае аналогичного производного **42** в спектрах ЯМР наблюдается заторможенное вращение ароматического заместителя и не фиксируются сигналы продукта – спиропирролидинтриона. Затем добавили небольшое количество диметиламинопиридина. Спектр, записанный через несколько часов, показал наличие следовых количеств продукта, однако превращение шло еще чрезвычайно медленно. В ампулу добавили небольшое количество DABCO, при этом из спектров снятых через промежуток времени в 2-ое суток, удалось оценить период полупревращения **49** в **41** при комнатной температуре равным приблизительно 20 суткам. Затем осторожно, при охлаждении ампулы снегом, добавили несколько капель триэтиламина. При этом наблюдали ускорение реакции и оценка периода полупревращения соединения **49** в **41** при комнатной температуре (~25⁰С) дала приблизительно 15 часов. После выдерживания ампулы в термостате при температуре 50-55⁰С в течение 8 часов, наблюдали практически полную конверсию соединения **49** в спиропирролидинтрион **41**. Таким образом, выход спирролидинтрионов из 2-ариламидов можно увеличить, что требует, в отличие от 2-амидов с алифатическими заместителями, добавки катализатора ацилирования после генерации интермедиатов типа “D”.

Отметим, что при взаимодействии вторичных 2-амидов с фосгеном, который как и оксалил хлорид способен приводить к образованию хлорангидридов кислот, в среде ТГФ или хлороформа наблюдали образование сложной смеси продуктов. При этом в случае ТГФ фиксировали образование соединений, предположительно включающих в свою структуру продукт раскрытия и присоединения растворителя в виде 4-хлорбутоксифрагмента. Для проверки этого предположения была проведена модельная реакция с третичным 2-амидом **19** (Схема 21). В результате действительно был выделен продукт **50**.

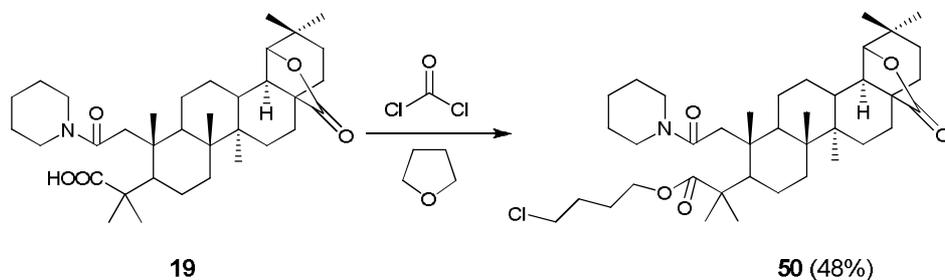
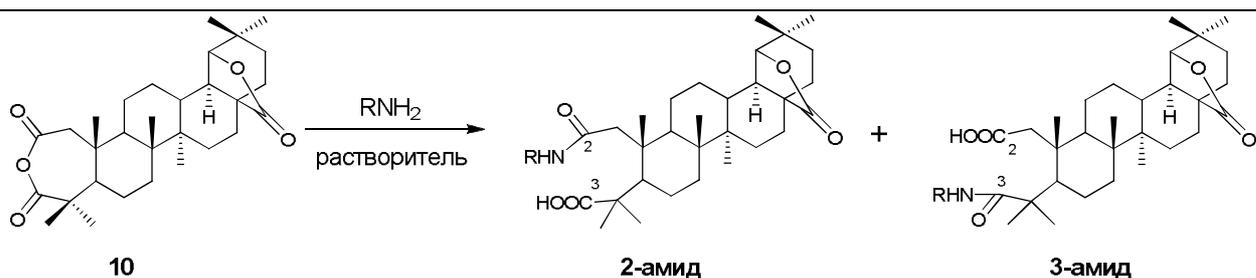


Схема 21.

Таким образом, было продемонстрировано, что при взаимодействии вторичных 2-амидов с оксалил хлоридом могут быть получены спиропирролидтрионы, а вторичных 3-амидов – циклические имиды. Однако, как уже отмечалось выше, исходные амиды, при взаимодействии первичных аминов с циклическим ангидридом получались в виде смеси обоих возможных продуктов (см. Таблицу 2). При этом выделение их в индивидуальном виде сопряжено с рядом трудностей и, практически всегда, требует многократного хроматографического разделения. Отметим, что по нашим наблюдениям, на соотношение изомерных продуктов реакции (т.е. региоселективность) существенно может влиять выбор растворителя, в котором осуществляется взаимодействие. Перспективной кажется возможность подбора условий, в которых один из возможных продуктов реакции значительно преобладает. Это позволило бы упростить процедуру выделения требуемого изомера и увеличило бы конечный выход соответственно спиропирролидинтриона или циклического имида в расчете на исходный ангидрид. Отметим, что систематического исследования раскрытия аминами несимметричных циклических ангидридов (по крайней мере тех, в которых элемент асимметрии находится непосредственно в цикле, а не в дальней части молекулы), нами в опубликованных литературных данных не обнаружено.

Для проверки возможности управлением региоселективности реакции раскрытия ангидрида **10** первичными аминами был осуществлен ряд экспериментов в серии различных часто используемых в синтетической практике растворителях. В качестве модельного амина был выбран *para*-метоксибензиламин. Соотношение продуктов определяли с помощью ВЭЖХ. Данные представлены в Таблице 3. Как видно из представленных данных в исследованных растворителях в большинстве случаев преобладает продукт, соответствующий атаке по менее стерически затрудненному центру 2, и при использовании ТГФ или 1,4-диоксана (опыты №4 и №5) соотношение составляет 85:15 в пользу 2-амида. В случае бензола или этанола соотношение уже близко к 1:1 (опыты №14 и №15), в то время как в метаноле (опыты №19) преобладает продукт, соответствующий атаке по более стерически затрудненному центру 3. Полученные две экстремальные точки – MeOH и ТГФ, были выбраны для исследования различных добавок, способных влиять на реакцию ацилирования. Так при добавлении триэтил или трибутиламина в обоих случаях увеличивалось содержание в реакционных смесях 2-амида (опыты №1,2,16,17).

Таблица 2
Взаимодействие циклического ангидрида с первичными аминами



<i>Амин</i>	<i>Растворитель</i>	<i>Выходы 2-, 3-^a</i>
	ТГФ	51 (77%), 52 (11%) [85:15]
	MeOH	36 (36%), 53 (51%) [37:63]
	CHCl ₃	27 (57%), 35 (42%)
	CHCl ₃	54 (28%), 28 (42%)
	CH ₂ Cl ₂ , NEt ₃	55 (13%), 29 (49%)
Me-NH ₂ ^б	ДМФА	(-%), 30 (70%) [27:73]
	1,4-диоксан ^в	38 (76%), (-%) [80:20]
	1,4-диоксан ^в , NEt ₃	37 (80%), (-%) [90:10]
	ДМФА	56 (81%), (-%) [90:10]
	ТГФ, NEt ₃	57 (19%), 58 (26%)

^a В круглых скобках указаны препаративные выходы после колоночной хроматографии, в квадратных - соотношение продуктов по данным ЯМР ¹H реакционных смесей; ^б в виде концентрированного водного раствора; ^в кипячение 6 часов

Таблица 3

Соотношение между изомерными амидами по данным ВЭЖХ

N ^a	Растворитель	Соотношение 2-:3-	N ^a	Растворитель	Соотношение 2-:3-
1 ^b	ТГФ	93 : 7 (13.3 : 1.0)	12	CHCl ₃	66 : 34 (1.9 : 1.0)
2 ^c	ТГФ	88 : 12 (7.3 : 1.0)	13	CH ₂ Cl ₂	59 : 41 (1.4 : 1.0)
3 ^d	ТГФ	87 : 13 (6.7: 1.0)	14	бензол	53 : 47 (1.1 : 1.0)
4	ТГФ	85 : 15 (5.7 : 1.0)	15	EtOH	50 : 50 (1.0 : 1.0)
5	1,4-диоксан	85 : 15 (5.7 : 1.0)	16 ^c	MeOH	48 : 52 (1.0 : 1.1)
6 ^e	ТГФ	80 : 20 (3.8 : 1.0)	17 ^b	MeOH	47: 53 (1.0 : 1.1)
7	пиридин	80 : 20 (4.0 : 1.0)	18 ^d	MeOH	39 : 61 (1.0 : 1.6)
8	MeCN	72 : 28 (2.6 : 1.0)	19	MeOH	38 : 62 (1.0 : 1.6)
9	<i>i</i> -PrOH	71 : 29 (2.4 : 1.0)	20 ^g	MeOH+H ₂ O (3+2 мл)	38 : 62 (1.0 : 1.6)
10	DMFA	69 : 31 (2.2 : 1.0)	21 ^e	MeOH	34 : 66 (1.0 : 1.9)
11 ^f	CH ₃ COOH	68 : 32 (2.1 : 1.0)			

^a Условия реакций: 0.10 ммоль **10**, 0.15 ммоль *para*-метоксибензиламина, 3 мл растворителя, комнатная температура (~20⁰C); ^{b,c} в присутствии 0.2 мл триэтил и трибутиламинов соответственно; ^d добавлялось каталитическое количество DMAP; ^e использовали предварительно приготовленную соль амина с дегидроабиединовой кислотой; ^f T=60⁰C; ^g кипячение.

Добавка каталитического количества диметиламинопиридина не влияла значительно на региоселективность реакции в обоих случаях (опыты №3 и №17). В процессе реакции сами образующиеся амидокислоты могут влиять на селективность: во-первых, по литературным данным реакция раскрытия циклических ангидридов может сопровождаться автокатализом¹¹; во-вторых, как кислоты они будут взаимодействовать с непрореагировавшим амином давая соли. Чтобы смоделировать эти процессы вместо амина использовали заранее приготовленную его соль с дегидроабиединовой кислотой. Эта добавка привела к небольшому увеличению содержания 3-амида в реакционной смеси в обоих случаях (опыты №6 и №21).

Таким образом, было продемонстрировано, что на региоселективность раскрытия циклического ангидрида **10** оказывает сильное влияние используемый растворитель. Однако, в виду многофакторности, прямых корреляций со свойствами среды (кислотность/основность, полярность, протонность/апротонность и т.д.) выявить не удастся, за исключением ряда спиртов, в

¹¹ Садовников, А.И. Амидообразование: влияние строения реагентов, свойств среды и температуры : автореф. дис. ... д-ра хим. наук:02.00.03 / Садовников Александр Иванович. –Иваново, 2007. – 16 с.

котором с увеличением полярности растёт содержание в реакционной смеси 3-амида. Тем не менее, с препаративной точки зрения, для наработки соответствующих 2-амидов реакцию необходимо проводить в среде ТГФ или 1,4-диоксана в присутствии триэтиламина, а для получения 3-амидов лучше использовать метанол.

ВЫВОДЫ

1. Обнаружено новое превращение вторичных 2-амидов 2,3-секо-тритерпеноидных-2,3-дикарбоновых кислот олеанового ряда в реакции с хлористым оксалилом, в результате которого образуются спиропирролидинтрионы. Предложен наиболее вероятный механизм образования таких соединений.

2. На основе доступного тритерпеноида – бетулина, были разработаны методы синтеза новых платформ для осуществления дальнейших превращений.

3. Показано, что секо-производные аллобетулина могут быть получены путем синтеза α -нитро-производных аллобетулона и их раскрытия. Для активации карбоксильных групп в 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоте в реакциях ацилирования были разработаны удобные способы получения семичленного циклического ангидрида в реакции с хлористым оксалилом или высокореакционноспособного дихлорангидрида, который может быть получен “in-situ” взаимодействием с PCl_5 . На основе 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоты и её циклического ангидрида получены различные восстановленные производные.

4. Установлено, что раскрытие несимметричного семичленного циклического ангидрида 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоты циклическими вторичными аминами протекает региоселективно с образованием 2-амидов, в то время как взаимодействие с первичными аминами приводит к образованию смеси 2- и 3-изомеров. Показано, что региоселективность этой реакции, в последнем случае, зависит от используемого растворителя.

5. Разработан метод получения семичленных циклических иминов в кольце “А” тритерпеноидов олеанового ряда реакцией 3-амидов с хлористым оксалилом.

6. В растворе 2,3-секо-2,28-диоксо-2,3:19 β ,28-диэпокси-18 α -олеана методами ЯМР впервые зафиксировано наличие двух основных конформеров для семичленного лактонного цикла.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Шернюков А.В., Майнагашев И.Я., Корчагина Д.В., Гатилов Ю.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстикова Г.А. Спирицилизация 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-ангидрида с бензиламинами // Доклады Академии наук. - 2009. - Т. 429. - № 3. - С. 339 - 342.
2. Шернюков А.В., Майнагашев И.Я., Корчагина Д.В., Гатилов Ю.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстикова Г.А. Восстановление 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-

дикарбоновой кислоты и её циклического ангидрида // Химия природных соединений. - 2011. - № 2. - С. 218 - 223.

3. Шернюков А.В., Майнагашев И.Я., Корчагина Д.В., Гатиллов Ю.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Нитрование и получение секо-производных аллобетулина // Химия природных соединений. - 2012. - № 5. - С. 732 - 736.
4. Шернюков А.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Методы синтеза А-секопроизводных пентациклических тритерпеноидов // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2013. - № 4. - С. 880 - 896.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Шернюков А.В., Майнагашев И.Я., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Синтез амидов дигидробетулоновой кислоты из бетулина // Сборник тезисов конференции “Актуальные проблемы химии природных соединений”. Ташкент. - 2009. С. 170.
2. Шернюков А.В., Майнагашев И.Я., Корчагина Д.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Восстановление 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоты и её циклического ангидрида // Сборник тезисов конференции “Актуальные проблемы химии природных соединений”. Ташкент. - 2009. С. 241.
3. Шернюков А.В., Майнагашев И.Я., Корчагина Д.В., Гатиллов Ю.В., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков Г.А. Получение амидов 2,3-секо-28-оксо-19 β ,28-эпокси-18 α -олеан-2,3-дикарбоновой кислоты потенциально ценных биологически активных соединений // Сборник тезисов конференции “Химия и медицина, ОРХИМЕД-2009”. Уфа. - 2009. С. 88 - 89.
4. Shernyukov A.V., Mainagashev I.Ya., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A. Step-by-Step Preparation of spironorketone from 2,3-seco-19 β ,28-epoxy-28-oxo-18 α -olean-2,3-dicarboxylic anhydride // Book of abstracts of the 2nd Annual Russian-Korea Conference on “Current issues of natural products chemistry and biotechnology”. Новосибирск. - 2010. - С. 176.
5. Shernyukov A.V., Mainagashev I.Ya., Komarova N.I., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A. Regioselectivity in Ring Cleavage by Amines of unsymmetrical Seven-membered Cyclic Triterpenoid Anhydride // Book of abstracts of the Conference on “Current topics in organic chemistry”. Новосибирск. - 2011. - С. 188.
6. Shernyukov A.V., Mainagashev I.Ya., Genaev A.M., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A. Experimental Observation by Dynamic NMR of Axial Rotation Barrier About N(open-chain imide)-Phenyl bond // Book of abstracts of the Conference on “Current topics in organic chemistry”. Новосибирск. - 2011. - С. 189.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.

Заказ № Тираж 110 экз.

Отпечатано на ротапринтере Новосибирского института
органической химии СО РАН им. Н. Н. Ворожцова.
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9