

Синтез и превращения 2,3-секотритерпеноидов

Галайко Н.В., Толмачева И.А., Гришко В.В.*

Институт технической химии УрО РАН, ул. Ак. Королева, 3, г. Пермь. Факс: 342 237 8262;
тел: 342 237 8266; E-mail: grishko@aport.ru

На основе бетулина и глицирретовой кислоты синтезированы новые тритерпеновые производные лупанового и олеананового типа, представляющие интерес в качестве противоопухолевых и противовирусных агентов.

Введение

Актуальное направление современной медицинской химии – поиск новых сырьевых источников и оригинальных путей трансформации известных низкомолекулярных природных веществ для получения эффективных лекарственных препаратов. Наиболее значимые результаты в этой области достигнуты при использовании терпеноидных соединений. Так, разнообразные полусинтетические производные с широким спектром биологической активности (включая противовирусную, противоопухолевую, противовоспалительную, иммуномодулирующую, антибактериальную) синтезированы в результате химических и биокаталитических превращений доступных тритерпеноидов бетулина и бетулиновой кислоты^{1,2}.

Цель настоящего исследования – поиск возможных путей синтеза и превращений А-секотритерпеноидов и их предшественников.

Результаты и обсуждение

В литературе описаны многочисленные примеры химической модификации бетулина, затрагивающей преимущественно С-3, С-28 и С-30 углеродные центры. Значительно реже проводятся исследования, связанные с изменением углеродного скелета бетулина, расщеплением колец А или D, в частности. Лупановые А-секопроизводные обнаружены в составе экстрактов лекарственных растений^{3,4} и среди цитотоксичных продуктов микробной трансформации бетулина и бетулиновой кислоты⁵. Недавно нами предложен метод синтеза аналогов природных биологически активных 2,3-секопроизводных^{6,7} лупанового, 18 α H- и 18 β H-олеананового типов, включающий стадию фрагментации по Бекману тритерпеновых α -гидроксиоксимов бетулоновой кислоты **1** и её метилового эфира **2**, аллобетулона **3** и метилового эфира глицирретовой кислоты **4** (схема 1)^{8,9}.

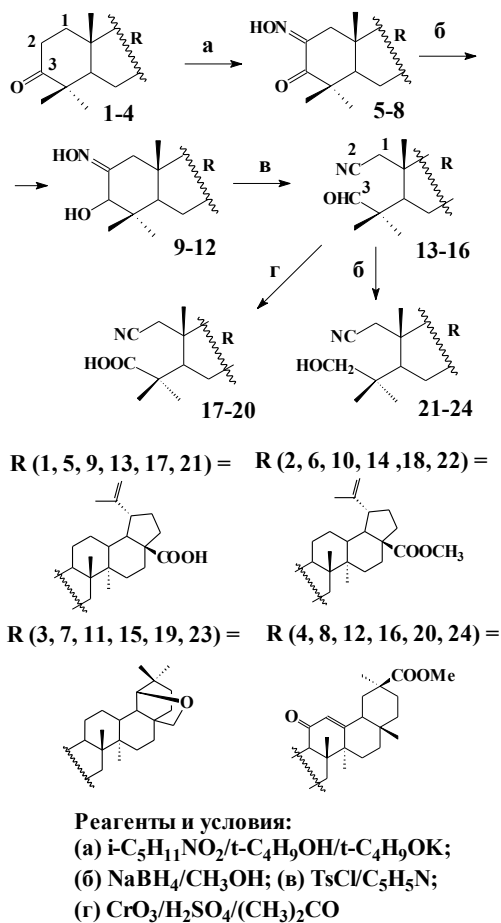
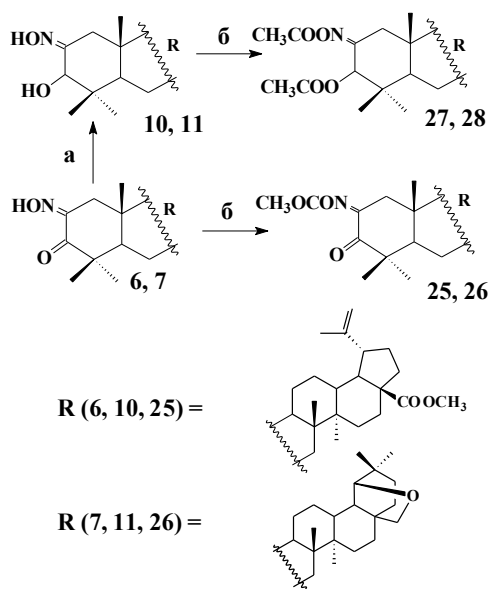


Схема 1

Предложенная схема синтеза 2,3-секоальдегидонитрилов **13-16** в качестве основных интермедиатов предполагает образование ранее не описанных тритерпеновых оксо- и гидроксиоксимов, которые использованы нами в качестве базовых соединений в синтезе новых гетероатомных тритерпеновых производных. Так, на основе лупановых и 19 β ,28-эпокси-18 α H-олеанановых оксо- **6, 7** и гидроксиоксимов **10, 11** синтезированы их моно- **25, 26** и диацетильные **27, 28** производные (схема 2).



Реагенты и условия:
(а) $\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{OH}$; (б) $\text{CH}_3\text{COCl}/\text{Py}$

Схема 2

В синтезе азотсодержащих линейных и гетероциклических А-секопроизводных в качестве ключевых соединений использованы 2,3-секоальдегидонитрилы. Так, с учетом данных об анти-ангиогенной и противовирусной активности гидразонов и гидразидов бетулоновой кислоты^{10,11} взаимодействием замещенных гидразинов с альдегидонитрилами **14-16** в условиях кислотного катализа^{12,13} осуществлен синтез соответствующих гидразонов **27а-н**, **28а-и**, **29а**. (схема 3).

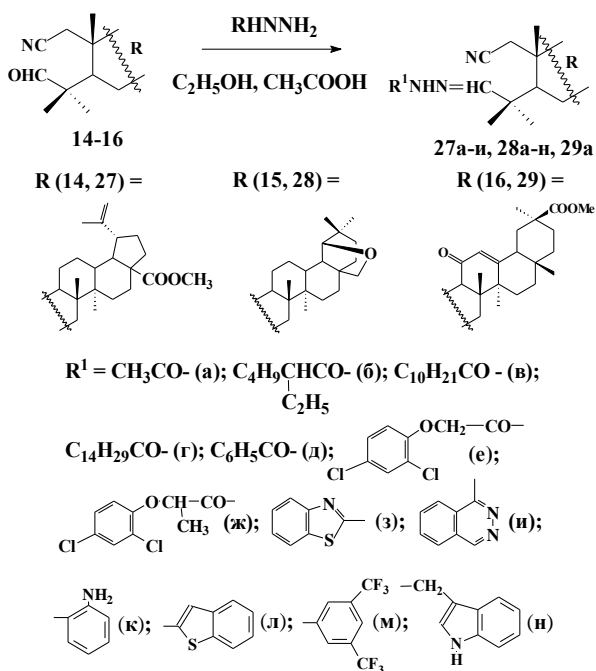
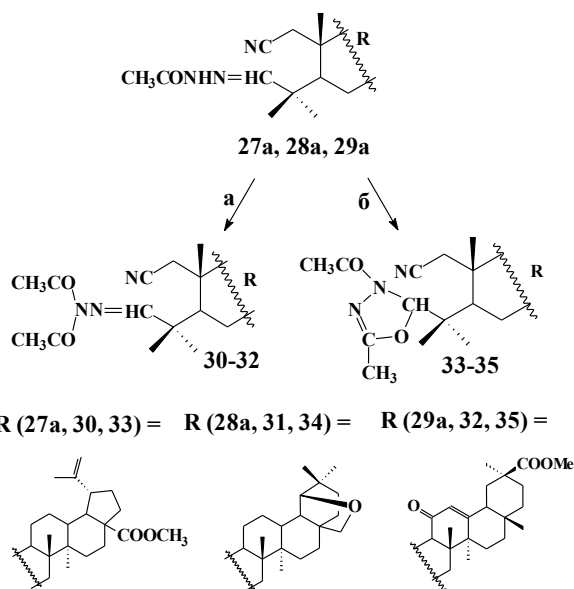


Схема 3

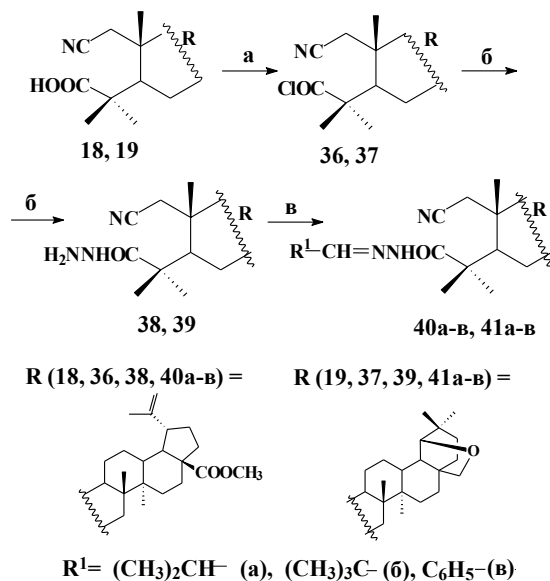
На основе полученных 2,3-секоацетилгидразонов **27а**, **28а**, **29а** подобраны условия направленного образования N',N' -диацетилпроизводных **30-32** (схема 4) и замещенных 1,3,4-оксадиазолинов **33-35**.



Реагенты и условия:
(а) Ac_2O , $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$; (б) Ac_2O

Схема 4

Кислотнокатализируемой конденсацией замещенных альдегидов с 2,3-секотритерпеновыми 1-циано-3-карбогидразидами **38**, **39**, полученными на основе хлорангидридов А-секотритерпеновых кислот **36**, **37** синтезированы соответствующие гидразонгидразиды **40а-в**, **41а-в**.



Реагенты и условия:
(а) $(\text{COCl})_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; (б) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \times \text{H}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$;
(в) $\text{R}^1\text{CHO}/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}/\text{CH}_3\text{COOH}$

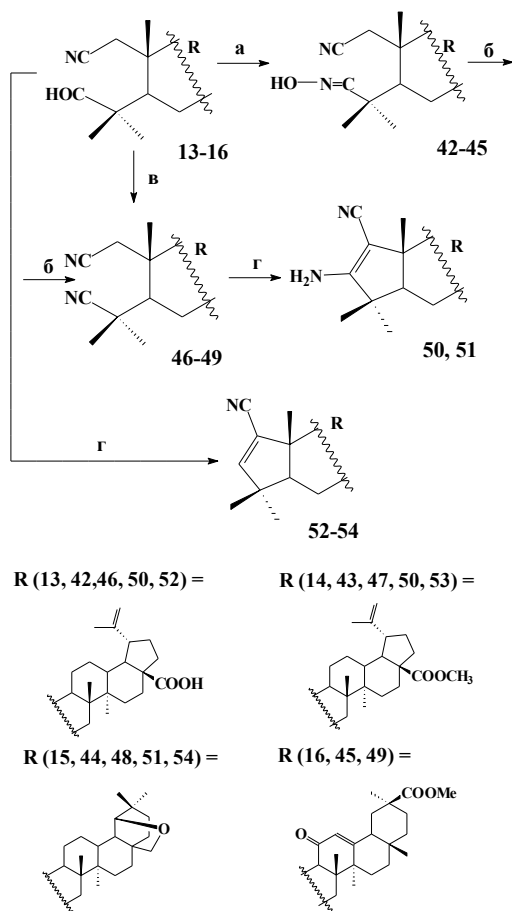
Схема 5

Известно, что 2-циано-1-еновый фрагмент играет важную роль в проявлении биологической активности полусинтетических тритерпеновых производных¹⁴. В результате внутримолекулярной циклизации по Торпу 2,3-секотритерпеновых динитрилов **47**, **48** синтезированы производные лупанового **50** и $18\alpha\text{H}$ -олеананового **51** типа с

фрагментом енамина и цианогруппой в пятичленном цикле А.

Попытка ввести 1-циано-2,3-секотритерпеноиды в реакцию взаимодействия с замещенными ароматическими нитрилами в условиях межмолекулярного присоединения по Торпу не привела к желаемому результату. Установлено, что в присутствии основного катализатора 1-циано-2,3-секоальдегидонитрилы **13-15** подвергаются внутримолекулярной рециклизации с образованием пентациклического кольца А, включающего фрагмент ен-нитрилы (**52-54**) (схема 6).

В результате исследования биологической активности тритерпеновых интермедиатов и целевых продуктов синтеза выявлены соединения с высокой цитотоксической и вирусингибирующей активностью.



Реагенты и условия:

а) NH₂OH HCl/ C₂H₅OH/ C₆H₅N;

б) CH₃CO₂O/ CH₃COONa;

в) NH₂OH HCl, KF/Al₂O₃, DMF, 100°C;

г) t-C₄H₉OH/t-C₄H₉OK

Схема 6

Работа поддержана Программой Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов», Целевой программой междисциплинарных проектов, выполняемых в содружестве учеными УрО и СО РАН, грантами РФФИ № 10-03-96044-р_урал_a, РФФИ № 09-03-00642a.

Библиографический список

- 1 Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. // *Химия в интересах устойчивого развития*. **2005**. Т. 13. С.1.
- 2 Alakurti S., Mäkelä T., Koskimies S., Yli - Kauhaluoma J. // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2006**. V. 29. №1. P. 1.
- 3 Chen I.H., Du Y.C., Lu M.C., Lin A.S., Hsieh P.W., Wu C.C., Chen S.L., Yen H.F., Chang F.R., Wu Y.C. // *Journal of Natural Products*. **2008**. V. 71. P. 1352.
- 4 Wei Y., Ma C.M., Chen D.Y., Hattori M. // *Phytochemistry*. **2008**. V. 69. P. 1875.
- 5 Akihisa T., Takamine Y., Yoshizumi K., Tokuda H., Kimura Y., Ukiya M., Nakahara T., Yokochi T., Ichiishi E., Nishino H. // *Journal of Natural Products*. **2002**. V. 65. P. 278.
- 6 Toriumi Y., Kakuda R., Kikuchi M., Yaoita Y., Kikuchi M. // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **2003**. V.51. P. 89.
- 7 Nick A., Wright A.D., Sticher O., Rali T. // *Phytochemistry*. **1995**. V. 40. P. 1691
- 8 Толмачева И.А., Назаров А.В., Майорова О.А., Гришко В.В. // *Химия природных соединений*. **2008**. № 5. С. 491.
- 9 Толмачева И.А., Гришко В.В., Бореко Е.И., Савинова О.В., Павлова Н.И. // *Химия природных соединений*. **2009**. № 5. С. 566.
- 10 Флехтер О.Б., Бореко Е.Н., Нигматуллина Л.Р., Павлова Н.И., Николаева С.Н., Савинова О.В., Еремин В.Ф., Балтина Л.А., Галин Ф.З., Толстиков Г.А. // *Биоорганическая химия*. **2003**. Т. 29. №3. С. 326.
- 11 Mukherjee R., Jaggi M., Rajendran P., Siddiqui M.J.A., Srivastava S.K., Vardhan A., Burman A. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **2004**. № 14. P. 2184.
- 12 Толмачева И.А., Галайко Н.В., Гришко В.В. // *Химия природных соединений*. **2010**. № 1. С. 37.
- 13 Галайко Н.В., Толмачева И.А., Гришко В.В., Волкова Л.В., Перевозчикова Е.Н., Пестерева С.А. // *Биоорганическая химия*. **2010**. Т. 36. №4. С. 556.
- 14 Honda T., Rounds B.A.V., Gribble G.W., Suh N., Wang Y., Sporn M.B. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **1998**. № 8. P. 2711.