

УДК 547.91+547.371+547.314.2

Синтез виниловых эфиров бетулина прямым винилированием ацетиленом в суперосновной среде КОН/ДМСО

А. В. ОРЛОВ², Н. Г. КОМИССАРОВА¹, О. В. ШИТИКОВА¹¹Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, проспект Октября, 71, Уфа 450054 (Россия)

E-mail: ngkom@anrb.ru

²Уфимская государственная академия экономики и сервиса, ул. Чернышевского, 145, Уфа 450078 (Россия)

(Поступила 02.09.10; после доработки 30.09.10)

Аннотация

Винилированием бетулина ацетиленом в суперосновной среде КОН/ДМСО получены моно- и дивиниловые эфиры бетулина – ценные мономеры и интермедиаты в синтезе полимеров и биологически активных соединений.

Ключевые слова: бетулин, ацетилен, виниловые эфиры, суперосновная среда

ВВЕДЕНИЕ

Простые виниловые эфиры находят широкое применение в качестве мономеров в полимерной химии и интермедиатов в синтезе биологически активных соединений [1–10]. Среди существующих способов получения О-виниловых эфиров [11, 12] наиболее доступным считается метод прямого винилирования спиртов ацетиленом в суперосновных средах MOR/ДМСО (M = K, Na; R = H, *t*-Bu) [13, 14]. В последние годы в литературе появились сообщения об успешном приложении указанного метода к синтезу виниловых эфиров гидроксилсодержащих природных соединений – сахаров [15, 16], стероидов [17, 18] и алкалоидов [19].

Высшие пентациклические тритерпеноиды, представляющие собой, как правило, высокоокисигенированные соединения, могут выступать в качестве перспективных субстратов данной реакции. Трансформация гидроксильной функции в оксивинильную позволит существенно расширить синтетические возможности этого класса соединений. Одним из перспективных направлений использова-

ния тритерпеновых винилоксипроизводных может стать синтез на их основе биологически активных гомо- и сополимеров.

Цель данного исследования – разработка метода прямого винилирования ацетиленом в суперосновной среде бетулина **1** – наиболее доступного представителя пентациклических тритерпеноидов ряда лупана.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первоначально взаимодействие бетулина **1** с ацетиленом в суперосновной среде КОН/ДМСО проводили в автоклаве при давлении 16–19 атм при 80 °С в течение 1 ч. Реакция протекала с преимущественным образованием продукта исчерпывающего винилирования – дивинилового эфира **2**, незначительного количества моновинилового эфира **3** и побочных неидентифицируемых продуктов полимеризации. Эфиры **2** и **3** выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂, импрегнированном Et₃N, с выходами 58 и 4 % соответственно. Увеличение времени реакции или

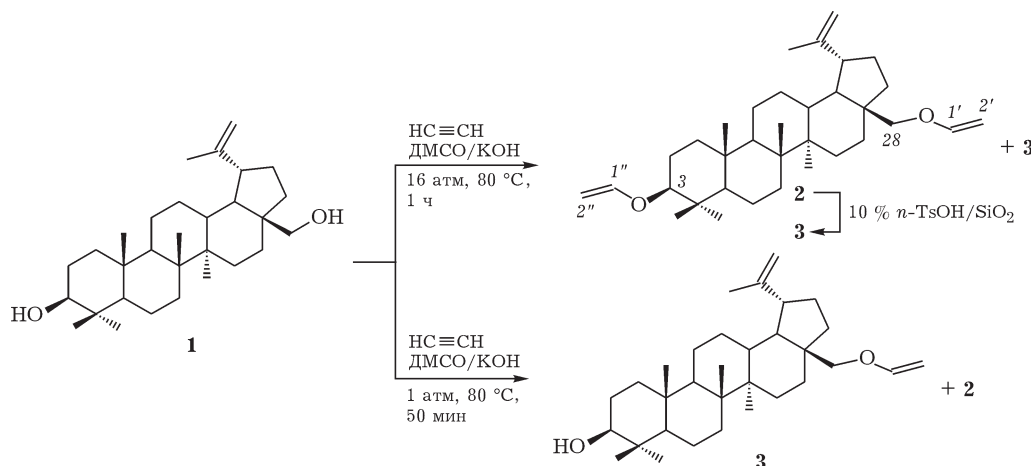


Схема 1.

повышение температуры до 100 °С приводило к увеличению доли продуктов полимеризации, а сокращение продолжительности процесса – к повышению содержания в смеси моновинилового эфира **3** (схема 1).

Следует отметить, что вторичная винилокси-группа эфира **2** чрезвычайно легко подвергалась гидролизу в процессе хроматографирования на силикагеле, не обработанном Et_3N , а это затрудняло выделение дивинилового эфира **2**. При продолжительном времени контакта соединений **2** и **3** с сорбентом гидролиз претерпевали обе винилокси-группы. Селективный гидролиз вторичной винилокси-группы диэфира **2** удавалось осуществить под действием $n\text{-TsOH/SiO}_2$ в растворе бензола в течение трех недель.

Известно, что винилирование первичной гидроксильной группы в некоторых сахарах [17, 18] и алкалоиде лупинине [19] ацетиленом протекает при атмосферном давлении в суперосновной среде KOH/DMCO или $t\text{-BuOK/DMCO}$. В случае бетулина **1** селективное винилирование первичной 28-ОН-группы происходило при атмосферном давлении в суперосновной среде KOH/DMCO при 80 °С.

Спектр ЯМР ^1H дивинилового эфира **2** содержал весь набор сигналов, характерных для протонов винилокси-группы: два однопротонных дублета при 6.35 и 6.55 м. д. (J 14.4 и 6.8 Гц), находящихся в α -положениях к атому кислорода, и четыре однопротонных дублета при 3.94 м. д. ($\text{H}_A\text{-2}'$, J = 6.8 и 1.8 Гц), 4.17 м. д. ($\text{H}_B\text{-2}'$, J = 14.4 и 1.8 Гц), 3.97 м. д. ($\text{H}_A\text{-2}''$,

J = 6.8 и 1.3 Гц), 4.27 м. д. ($\text{H}_B\text{-2}''$, J = 14.4 и 1.3 Гц), относящихся к β -протонам. В спектре моновинилового эфира **3** присутствовал один набор аналогичных сигналов: два дублета при 6.55 м. д. (J = 14.4 и 6.8 Гц) и два дублета при 3.95 м. д. (J = 6.8 и 1.8 Гц) и 4.17 м. д. (J = 14.4 и 1.8 Гц). Спектры ЯМР ^{13}C эфиров **2** и **3** полностью соответствовали предлагаемым структурам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы при комнатной температуре на спектрометре Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 и 75 МГц; растворитель – CDCl_3 без стандарта. Химические сдвиги приведены относительно сигнала растворителя: $\delta_{\text{H}} = 7.27$ м. д. и $\delta_{\text{C}} = 77.1$ м. д. Мультиплетность сигналов ^{13}C установлена из углеродных спектров с модуляцией взаимодействий C–H. Отнесение сигналов спектров ЯМР ^{13}C выполнено с использованием режима JMOD и гетероядерной корреляции. Углы вращения измерены на приборе Perkin Elmer 141. Колоночную хроматографию проводили на SiO_2 (марка L, 100/160 меш., Россия). Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки Sorbfil (“Сорбполимер”, Краснодар). Температуру плавления определяли на столике Кофлера. Бетулин выделяли из коры березы по методу, описанному в работе [20]. ДМСО выдерживали над KOH и перегоняли над CaH_2 в вакууме в атмосфере Ar [21].

Винилирование бетулина 1

Метод А. Смесь 2.0 г (4.52 ммоль) бетулина **1**, 0.88 г (13.55 ммоль) $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ и 50 мл ДМСО помещали в стальной вращающийся автоклав вместимостью 300 мл, насыщали ацетиленом (начальное давление 16 атм) и перемешивали в течение 1 ч при 80 °С. После охлаждения реакционную массу разбавляли МТБЭ, добавляли ледяной воды; органический слой отделяли, водный слой экстрагировали МТБЭ (3×50 мл), объединенные органические экстракты промывали водой, высушивали K_2CO_3 , растворитель упаривали. К остатку добавляли гексан. Нерастворимую в гексане часть отфильтровывали, фильтрат упаривали и хроматографировали на SiO_2 , импрегнированном Et_3N (бензол). Получили 1.2 г (54 %) дивинилового эфира **2** и 0.08 г (4 %) моновинилового эфира **3**.

3β,28-Дивинилоксилуп-20(29)-ен 2. Т. пл. 176–178 °С (бесцветные иглы, пентан). $[\alpha] +1.1^\circ$ (с 0.69, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H : 0.7 д (1H, H-5, $J = 8.7$ Гц), 0.84 с (3H, CH_3 -24), 0.87 с (3H, CH_3 -26), 0.93 с (3H, CH_3 -23), 0.99 с (3H, CH_3 -27), 1.10 с (3H, CH_3 -25), 1.72 с (3H, CH_3 -30), 2.41 дд (1H, H-19, $J = 15.1, 9.5$ Гц), 3.27 дд (1H, H-3, $J = 12.6, 4.0$ Гц), 3.35 д (1H, H_A -28, $J = 9.5$ Гц), 3.78 д (1H, H_B -28, $J = 9.5$ Гц), 3.94 дд (1H, винил, H_A -2', $J = 6.8, 1.8$ Гц), 3.97 дд (1H, винил, H_A -2'', $J = 6.8, 1.3$ Гц), 4.17 дд (1H, винил, H_B -2', $J = 14.4, 1.8$ Гц), 4.27 дд (1H, винил, H_B -2'', $J = 14.4, 1.3$ Гц), 4.60 с (1H, H_A -29), 4.70 с (1H, H_B -29), 6.35 дд (1H, винил, H-1'', $J = 14.4, 6.8$ Гц), 6.55 дд (1H, винил, H-1', $J = 14.4, 6.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.82 (C-27), 16.01 (C-24), 16.15 (C-25), 16.38 (C-26), 18.17 (C-6), 19.15 (C-30), 20.88 (C-11), 23.61 (C-12), 25.22 (C-15), 27.14 (C-2), 27.99 (C-23), 29.82 (C-16), 29.82 (C-21), 34.20 (C-7), 34.61 (C-22), 37.18 (C-10), 37.62 (C-13), 38.50 (C-4), 38.69 (C-1), 40.96 (C-8), 42.72 (C-14), 46.74 (C-17), 47.95 (C-19), 48.82 (C-18), 50.40 (C-9), 55.74 (C-5), 66.12 (C-28), 85.57 (винил, C-1'), 87.38 (C-3), 87.18 (винил, C-1''), 109.79 (C-29), 152.31 (винил, C-2''), 152.83 (винил, C-2'), 150.40 (C-20). Найдено, %: C 82.61, H 11.67. $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 82.53, H 11.00.

28-Винилоксилуп-20(29)-ен-3β-ол 3. Т. пл. 106–107 °С. $[\alpha] + 3.1^\circ$ (с 0.33, CHCl_3), $[\alpha] + 6.4^\circ$ (с 2.16, толуол). Спектр ЯМР ^1H : 0.7 д (1H, H-5, $J = 8.7$ Гц), 0.75 с (3H, CH_3 -24), 0.82 с (3H, CH_3 -26), 0.96 с (3H, CH_3 -23), 0.97 с (3H,

CH_3 -27), 1.02 с (3H, CH_3 -25), 1.68 с (1H, H-30), 3.15 дд (1H, H-3, $J = 10.5, 5.0$ Гц), 2.40 дд (1H, H-19, $J = 10.5, 5.0$ Гц), 3.35 д (1H, H_A -28, $J = 9.7$ Гц), 3.80 д (1H, H_B -28, $J = 9.5$ Гц), 3.95 дд (1H, винил, H_A -2', $J = 6.8, 1.8$ Гц), 4.17 дд (1H, винил, H_B -2', $J = 14.4, 1.8$ Гц), 4.58 с (1H, H_A -29), 4.68 с (1H, H_B -29), 6.55 дд (1H, винил, H-1', $J = 14.4, 6.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C : 14.80 (C-27), 15.37 (C-24), 15.96 (C-25), 16.09 (C-26), 18.29 (C-6), 19.10 (C-30), 20.81 (C-11), 25.21 (C-21), 27.39 (C-2), 27.10 (C-15), 27.99 (C-23), 29.79 (C-21), 29.79 (C-16), 34.19 (C-7), 34.58 (C-22), 37.61 (C-13), 37.15 (C-10), 38.85 (C-1), 38.71 (C-4), 40.90 (C-8), 42.70 (C-14), 46.71 (C-17), 47.93 (C-19), 48.80 (C-18), 50.38 (C-9), 55.29 (C-5), 66.18 (C-28), 78.96 (C-3), 85.54 (винил, C-1'), 109.71 (C-29), 150.41 (C-20), 152.83 (винил, C-2'). Найдено, %: C 81.87, H 11.58. $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 81.99, H 11.18.

Метод Б. Через смесь 0.5 г (1.13 ммоль) бетулина и 0.38 г (1.387 ммоль) $\text{KOH} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ в 23 мл ДМСО пропускали при атмосферном давлении ток ацетилена при 80 °С в течение 50 мин (до полного расхода исходного бетулина). Реакционную массу охлаждали, разбавляли ледяной водой (50 мл), экстрагировали МТБЭ (5 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили K_2CO_3 , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 , импрегнированном Et_3N (гексан : этилацетат = 5 : 1). Получили 0.01 г (2 %) дивинилового эфира **2**, 0.4 г (75 %) моновинилового эфира **3** и 0.07 г соединения **1**.

Гидролиз 3β,28-дивинилоксилуп-20(29)-ена 2. Раствор 50 мг (0.101 ммоль) дивинилового эфира **2** в 4 мл бензола перемешивали с 5 мг 10 % *n*-TsOH/ SiO_2 в течение трех недель. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на $\text{SiO}_2/\text{Et}_3\text{N}$ (гексан : EtOAc = 5 : 1). Получили 37 мг (79 %) эфира **3**, 9 мг **2** и следовые количества бетулина **1**.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на примере бетулина впервые продемонстрирована возможность проведения прямого О-винилирования три-терпеновых спиртов лупанового ряда ацетиленом в суперосновной среде $\text{KOH}/\text{ДМСО}$.

Разработаны способы синтеза продуктов исчерпывающего и селективного винилирования гидроксифункций бетулина – ди- и моновиниловых эфиров – перспективных интермедиатов и мономеров в синтезе биологически активных соединений и полимеров.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (грант для Ведущих научных школ НШ-3756.2010.3) и Президиума Российской академии наук (Программа фундаментальных исследований № 18П и № 7).

Авторы выражают искреннюю признательность сотрудникам Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН проф. А. И. Михалева и д-ру хим. наук А. М. Васильцову за консультации, любезно оказанные при подготовке эксперимента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sridharan V., Avendano C., Menendez J. C. // *Tetrahedron*. 2009. Vol. 65, No. 10. P. 2087.
- Arvela R. K., Pasquini S., Larhed M. // *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72, No. 17. P. 6390.
- Глушков В. А., Толстикова А. Г. // *Усп. химии*. 2008. Т. 77, № 2. С. 137.
- Gallou I., Senanayake Ch. H. // *Chem. Rev.* 2006. Vol. 106, No. 7. P. 2843.
- Desroses M., Chéry F., Tatibouët A., Lucchi O. De, Rollin P. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2002. Vol. 13, No. 23. P. 2535.
- Terada M., Tanaka H., Sorimachi K. // *J. Am. Chem. Soc.* 2009. Vol. 131, No. 10. P. 3430.
- Yuan J., Lindner K., Frauenrath H. // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71, No. 15. P. 5457.
- Reyntjens W. G. S., Goethals E. J. // *Polym. Adv. Technol.* 2001. Vol. 12, No. 1–2. P. 107.
- Маркова М. В., Морозова Л. В., Монаков Ю. Б., Воробьева А. И., Муслухова Р. Р., Михалева А. И., Трофимов Б. А. // *Высокомолекулярное соединение*, Сер. Б. 2007. Т. 49, № 3. С. 553.
- Decker C., Bianchi C., Decker D., Morel F. // *Progr. Organ. Coat.* 2001. Vol. 42, No. 3–4. P. 253.
- Шостаковский М. Ф., Трофимов Б. А., Атавин А. С., Лавров В. И. // *Усп. химии*. 1968. Т. 37, № 11. С. 2070.
- Паршина Л. Н. Виниловые эфиры диолов, их серо- и азотсодержащих аналогов. Новые аспекты синтеза и реакционной способности: дис. д-ра хим. наук. Иркутск, 2005.
- Трофимов Б. А., Гусарова Н. К. // *Усп. химии*. 2007. Т. 76, № 6. С. 550.
- Трофимов Б. А. // *ЖОрХ*. 1995. Т. 31, № 9. С. 1368.
- Trofimov B. A., Oparina L. A., Krivdin L. V., Gusarova N. K., Chernyshev K. A., Sinogovskaya L. M., Klyba L. V., Parshina L. N., Tantsyrev A. P., Kazheva O. N., Alexandrov G. G., D'yachenko O. A. // *J. Mol. Str.* 2006. Vol. 791. P. 1.
- Trofimov B. A., Parshina L. N., Oparina L. A., Tantsyrev A. P., Khil'ko M. Ya., Vysotskaya O. V., Stepanov A. V., Gusarova N. K., Henkelmann J. // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63, No. 47. P. 11661.
- Trofimov B. A., Vasil'tsov A. M., Schmidt E. Yu., Zaitsev A. B., Mikhaleva A. I., Afonin A. V. // *Synthesis*. 2000. No. 11. P. 1521.
- Зайцев А. Б., Васильцов А. М., Шмидт Е. Ю., Михалева А. И., Афонин А. В., Ильичева Л. Н. // *ЖОрХ*. 2003. Т. 39, № 10. С. 1479.
- Опарина Л. А., Тлегунов Р. Т., Ермаков Т. Г., Кузнецова Н. П., Каницкая Л. В., Танцырев А. П., Трофимов Б. А. // *Изв. РАН. Сер. хим.* 2004. № 1. С. 232.
- Пат. 2270201 РФ, 2006.
- Burfield D. R., Smithers R. H. // *J. Org. Chem.* 1978. Vol. 43, No. 20. P. 3966.