

УДК 547.92:547.891.2:547.314:547.861.3

## СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ А-АЗЕПАНОПРОИЗВОДНЫХ УВАОЛА И БЕТУЛИНА

© 2023 г. А. В. Петрова\*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71  
\*e-mail: pnastya08@mail.ru

Поступила в редакцию 10.04.2022 г.  
После доработки 20.04.2022 г.  
Принята к публикации 22.04.2022 г.

Поэтапным конъюгированием биологически активных А-азепанобетулина или А-азепановаола с янтарным ангидридом и пропаргиламином и последующей Cu-катализируемой реакцией Манниха синтезированы новые гибридные производные с фрагментом *N*-метилпиперазина со средним выходом 73%. Структура соединений установлена с использованием ЯМР-спектроскопии.

**Ключевые слова:** тритерпеноиды, азепанобетулин, азепановаол, алкилирование, реакция Манниха

**DOI:** 10.31857/S0514749223010123, **EDN:** PGVBAZ

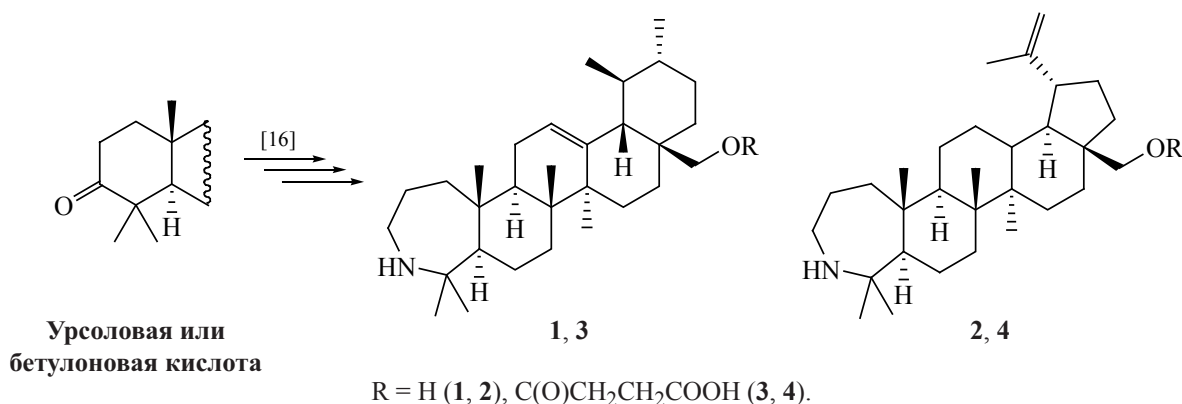
Универсальная многокомпонентная реакция Манниха занимает видное место в органической химии. Основания Манниха применяются для производства материалов, полимеров, красителей, косметики и в разработках новых лекарственных средств с высокой активностью. [1]. Также аминометилированные соединения могут служить сложными пролекарствами (например, доксалиформ – пролекарство доксорубицина), которые активируются дезаминированием или деаминаметилированием для высвобождения активного лекарственного вещества [2].

Природные тритерпеноиды, широко представленные в растительном мире, активно используются с целью создания новых фармакологических препаратов. Интерес к ним усиливается наличием базовой активности, низкой токсичности, доступности из растительного сырья, а также вариативностью функциональных групп, что позволяет расширять типы модификаций. Активно развивается направление химии алкинилпроизводных,

модификацией которых получают биологически активные 1,2,3-триазолы [3, 4]. Производные тритерпеноидов с концевой тройной связью, являясь СН-кислотами, могут служить ключевыми продуктами в синтезе оснований Манниха с потенциальной биологической активностью [5]. Так, пропаргиламиноалкильное производное бетулиновой кислоты с фрагментом *N*-метилпиперазина оказалось цитотоксичным в отношении клеточной линии 518A2 со значением  $IC_{50}$  2.5  $\mu$ M [6]. Аминометилирование пропаргиламида 2,3-индололеанооловой кислоты привело к появлению противоопухолевой активности в отношении клеточных линий лейкемии и немелкоклеточного рака легких [7]. Получило развитие введение экстраполярных функциональных групп через спейсер, например, основание Манниха на основе олеанооловой кислоты с фрагментом глицина снижало рост раковых клеток лейкемии на 92% [8].

Показано, что азепанотритерпеноиды, модифицированные по  $C^{28}$  и  $C^{19}$  положениям [9], про-

Схема 1



явили себя как эффективные противораковые [10], противомикробные [11–13], противовирусные [14] соединения и ингибиторы холинэстеразы [15], поэтому поиск новых направлений их модификации представляется актуальным.

В данной работе представлен синтез оснований Манниха азепанотритерпеноидов ряда лупана и урсана, в которых фрагмент алкина и вторичного амина конъюгирован через карбоксильную группу янтарной кислоты.

Стартовые азепанотритерпеноиды **1–4** получали из урсоловой или бетулоновой кислот в несколько стадий согласно методике [16]. Последовательными реакциями оксимирования, перегруппировкой Бекмана I рода, восстановлением LiAlH<sub>4</sub> были получены спирты **1** и **2**. Их взаимодействием с янтарным ангидридом в присутствии NaOAc в пиридине были получены соединения **3** и **4** (схема 1).

Синтез амидов **5** и **6** проводили пропаргиллированием кислот **3** и **4** гидрохлоридом пропаргиламина хлорангидридным методом с выходом 65 и 68%, соответственно (схема 2). Взаимодействие алкинилпроизводных **5** и **6** с *N*-метилпиперазином и параформальдегидом в присутствии NaOAc и CuI (реакция Манниха) приводило к продуктам аминометилирования **7** и **8** с выходами 70 и 75%, соответственно.

Строение соединений **5–8** было подтверждено методами ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C для соединений **5** и **6** наблюдались характерные сигналы амидной при 172.9 м.д. (для соединения **5**), 173.3 м.д. (для соединения **6**) и

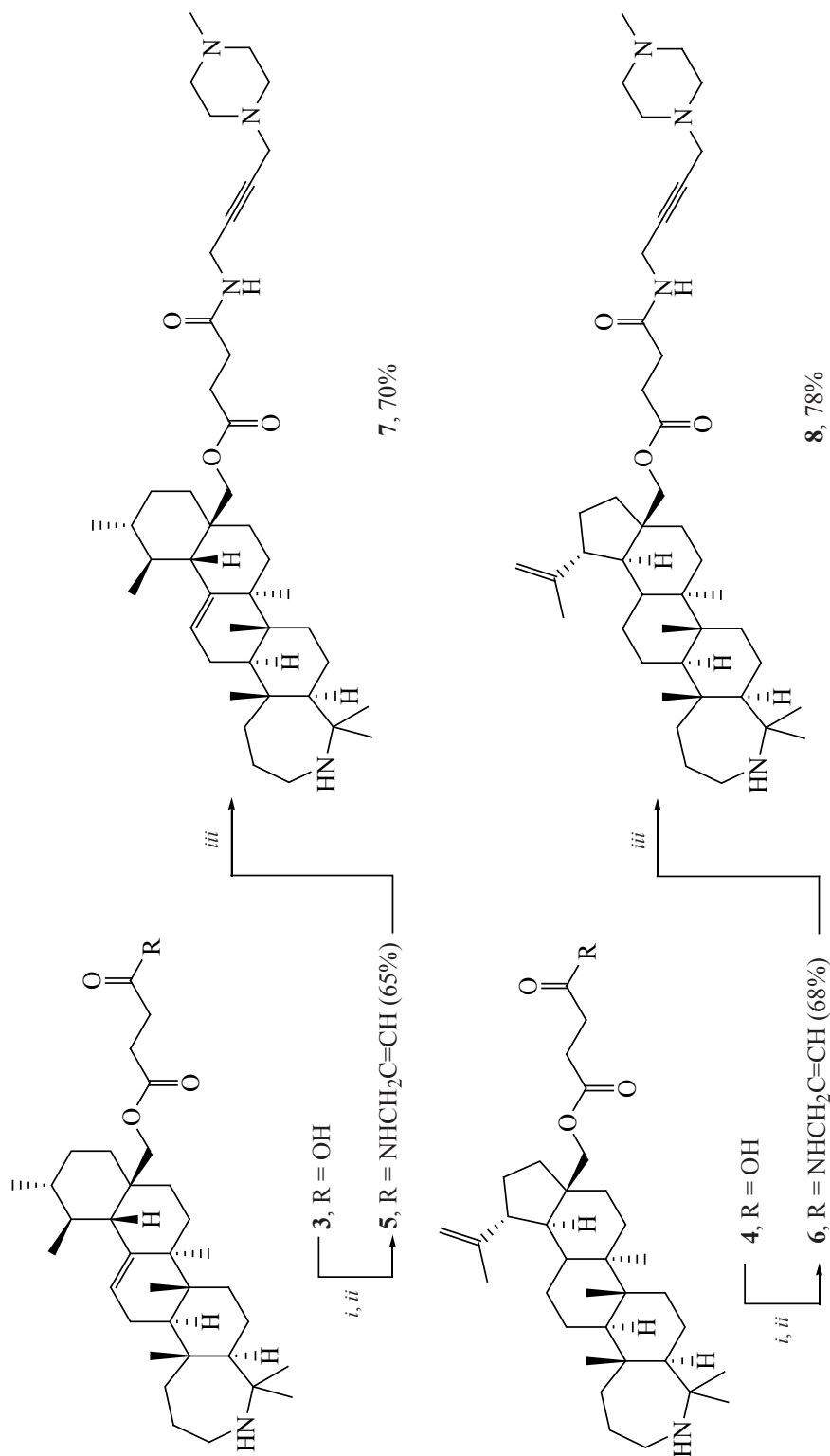
карбонильной связей при 171 м.д. Сигналы концевой тройной связи обнаруживались в области δ ~ 79 (C) и ~ 72 (CH) м.д. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H содержал характерный синглет метинового протона при δ ~ 2.20 м.д.

Спектры оснований Манниха **7** и **8** содержали набор сигналов, характерный для полученных соединений: метильных групп *N*-метилпиперазина в виде синглета в области 2.21–2.27 м.д. и метиленовых групп в виде мультиплета в области 2.32–2.75 м.д. Введение фрагмента параформальдегида и вторичного амина сдвигал сигнал метиновой группы в область 79–80 м.д.

Соединения **1–4** получали согласно методике, описанной ранее [16].

**Соединения 5 и 6 (общая методика).** К раствору 0.54 г (1 ммоль) соединения **3** или 0.54 г (1 ммоль) соединения **4** в 15 мл сухого хлористого метилена прибавляли по каплям 0.2 мл (2 ммоль) СОСl<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 2 ч (раствор становился насыщенно-желтым). Далее растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, остаток растворяли в 15 мл сухого хлористого метилена, прибавляли 0.06 мл (1 ммоль) пропаргиламина, 0.14 мл (1 ммоль) триэтиламина, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический слой разбавляли холодной водой (20 мл) и отделяли. Водный слой экстрагировали хлороформом (2×15 мл), объединенные экстракты промывали 5%-ной HCl (3×15 мл), водой (2×15 мл), сушили над СаCl<sub>2</sub>, растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса. Очистку экстрактов проводили с использо-

Схема 2



Реагенты и условия: *i*,  $SOCl_2$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $24^\circ C$ ; *ii*,  $CH\equiv CCH_2NH_2$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $40^\circ C$ ; *iii*, *N*-метилпиперазин,  $CH_2O$ ,  $NaOAc$ ,  $CuI$ , 1,4-диоксан,  $60^\circ C$ .

ванием колоночной хроматографии на  $Al_2O_3$ , элюируя хлороформом.

**3-Дезоксо-3-гомо-3-азаурс-12(13)-ен-28-О-{сукцинилокси-4'-[(проп-2-ин-1-ил)амид]}** (5). Выход 0.38 г (65%), порошкообразное вещество белого цвета, т.пл. 112–114°C.  $[\alpha]_D^{20} +14.0^\circ$  (*c* 0.01,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.87, 0.90, 1.00, 1.06, 1.21, 1.48, 1.57 с (21H, 7 $CH_3$ ), 1.60–2.10 м (26H, CH,  $CH_2$ ), 2.20 с (1H,  $C\equiv CH$ ), 2.41–2.70 м (4H, 2 $CH_2$ ), 3.60 и 4.18 оба д (2H,  $H^{28}$ , *J* 10.8, 11.3 Гц), 4.00–4.05 м (2H,  $CH_2NH$ ), 5.15 с (1H,  $H^{12}$ ), 6.15 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16.8, 17.2, 17.3, 17.3, 21.2, 22.5, 22.8, 23.3, 24.4, 25.8, 29.4, 29.5, 30.4, 30.9, 32.5, 35.1, 35.6, 37.1, 39.2, 39.3, 39.4, 40.2, 41.1, 41.8, 42.6, 44.5, 54.2, 54.4, 54.9, 63.2, 71.5 ( $C^{28}$ ), 72.5 (CH), 79.4 ( $C_{четв}$ ), 126.2 ( $C^{12}$ ), 137.8 ( $C^{13}$ ), 171.1 (OC=O), 172.9 (CONH). Масс-спектр, *m/z*: 578 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 76.77; H 10.10; N 4.84.  $C_{37}H_{58}N_2O_3$ . Найдено, %: C 76.85; H 10.21; N 4.71.

**3-Дезоксо-3-гомо-3-азалуп-20(29)-ен-28-О-{сукцинилокси-4'-[(проп-2-ин-1-ил)амид]}** (6). Выход 0.40 г (68%), порошкообразное вещество белого цвета, т.пл. 121–122°C.  $[\alpha]_D^{20} +22.7^\circ$  (*c* 0.01,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.94, 1.03, 1.07, 1.12, 1.23, 1.67 с (18H, 6 $CH_3$ ), 1.30–2.00 м (27H, CH,  $CH_2$ ), 2.22 с (1H,  $C\equiv CH$ ), 2.47–2.73 м (4H, 2 $CH_2$ ), 3.89 и 4.26 оба д (2H,  $H^{28}$ , *J* 11.0, 11.0 Гц), 4.00–4.13 м (2H,  $CH_2NH$ ), 4.90 и 5.02 оба с (2H,  $H^{29}$ ), 5.93 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.4, 16.5, 16.7, 19.2, 23.0, 26.0, 26.9, 29.3, 29.4, 29.5, 29.6, 29.6, 29.7, 30.8, 33.4, 33.8, 34.5, 37.6, 38.1, 41.1, 41.4, 42.1, 42.9, 46.4, 47.5, 47.6, 48.6, 54.4, 54.9, 63.2, 71.6 ( $C^{28}$ ), 72.4 (CH), 79.4 ( $C_{четв}$ ), 109.8 ( $C^{29}$ ), 150.0 ( $C^{20}$ ), 171.0 (OC=O), 173.3 (CONH). Масс-спектр, *m/z*: 578 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 76.77; H 10.10; N 4.84.  $C_{37}H_{58}N_2O_3$ . Найдено, %: C 76.81; H 10.19; N 4.75.

**Соединения 7 и 8 (общая методика).** К раствору 0.58 г (1 ммоль) соединения 5 или 0.58 г (1 ммоль) соединения 6 в 12 мл сухого 1,4-диоксана прибавляли 0.3 г параформа, 0.168 мл (1.6 ммоль) *N*-метилпиперазина, 0.41 г (5 ммоль) NaOAc и 9.5 мг (0.05 ммоль) CuI. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере аргона в течение 10 ч. Далее органический слой разбавляли  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали  $CH_2Cl_2$

(3×15 мл). Объединенные органические слои промывали  $H_2O$  (3×50 мл) и сушили над  $CaCl_2$ , растворитель упаривали в вакууме водоструйного насоса, продукт реакции хроматографировали на колонке с  $SiO_2$  (элюент  $CHCl_3$ –MeOH, 100:0→90:10).

**3-Дезоксо-3-гомо-3-азаурс-12(13)-ен-28-О-(сукцинилокси-4'-{4-(4-метилпиперазин-1-ил)-бут-2-ин-1-ил}амид)}** (7). Выход 0.48 г (70%), порошкообразное вещество желтого цвета, т.пл. 160–162°C.  $[\alpha]_D^{20} +9.3^\circ$  (*c* 0.01,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.92, 1.05, 1.06, 1.23, 1.51, 1.59 с (18H, 6 $CH_3$ ), 1.30–2.00 м (28H, CH,  $CH_2$ ), 2.21 с (3H, N– $CH_3$ ), 2.46–2.75 м (12H, 6 $CH_2$ ), 3.88 и 4.28 оба д (2H,  $H^{28}$ , *J* 11.0, 11.0 Гц), 3.65 с (2H,  $CH_2$ ), 3.92–4.00 м (2H,  $CH_2NH$ ), 5.15 с (1H,  $H^{12}$ ), 5.93 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 16.5, 17.1, 17.6, 17.7, 21.6, 22.4, 22.3, 23.2, 24.8, 25.9, 29.5, 29.4, 30.4, 30.5, 32.2, 35.5, 35.7, 37.3, 39.5, 39.6, 39.9, 40.3, 41.4, 41.9, 42.3, 44.4, 44.6, 46.5, 50.5, 51.3, 54.2, 54.4, 54.7, 54.9, 55.48, 63.2, 71.6 ( $C^{28}$ ), 78.3 ( $C_{четв}$ ), 79.4 ( $C_{четв}$ ), 126.5 ( $C^{12}$ ), 137.6 ( $C^{13}$ ), 171.5 (OC=O), 173.1 (CONH). Масс-спектр, *m/z*: 691 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 74.74; H 10.21; N 8.11.  $C_{43}H_{70}N_4O_3$ . Найдено, %: C 74.69; H 10.30; N 8.05.

**3-Дезоксо-3-гомо-3-азалуп-20(29)-ен-28-О-(сукцинилокси-4'-{4-(4-метилпиперазин-1-ил)-бут-2-ин-1-ил}амид)}** (8). Выход 0.52 г (75%), порошкообразное вещество желтого цвета, т.пл. 167–169°C.  $[\alpha]_D^{20} +15.8^\circ$  (*c* 0.01,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.96, 1.00, 1.05, 1.15, 1.27, 1.65 все с (18H, 6 $CH_3$ ), 1.21–2.48 м (27H, CH,  $CH_2$ ), 2.27 с (3H, N– $CH_3$ ), 2.32–2.61 м (12H, 6 $CH_2$ ), 3.42 с (2H,  $CH_2$ ), 3.81 и 4.16 оба д (2H,  $H^{28}$ , *J* 11.0, 11.0 Гц), 4.14–4.16 м (2H,  $CH_2NH$ ), 4.92 и 5.10 оба с (2H,  $H^{29}$ ), 5.95 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.4, 14.7, 15.9, 16.0, 16.3, 16.9, 18.4, 19.1, 20.5, 23.4, 25.2, 26.3, 27.0, 27.6, 28.2, 28.6, 29.2, 29.7, 31.7, 33.9, 35.4, 36.8, 37.3, 38.0, 38.8, 40.9, 41.3, 42.7, 42.9, 46.1, 46.4, 46.7, 47.5, 47.8, 54.5, 63.3, 71.8 ( $C^{28}$ ), 78.7 ( $C_{четв}$ ), 80.9 ( $C_{четв}$ ), 109.5 ( $C^{29}$ ), 150.2 ( $C^{20}$ ), 171.2 (OC=O), 173.1 (CONH). Масс-спектр, *m/z*: 691 [ $M$ ]<sup>+</sup>. Вычислено, %: C 74.74; H 10.21; N 8.11.  $C_{43}H_{70}N_4O_3$ . Найдено, %: C 74.82; H 10.31; N 8.04.

Все реагенты были производства Sigma-Aldrich (США) с чистотой  $\geq 98\%$ . Температуру плавления

определяли на микростолике «Rapido PNMK05» (Nagema, Германия). Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (PerkinElmer, США) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе Euro EA-3000 (Eurovector, Италия), основной стандарт ацетанилид. Масс-спектры соединений снимали на приборе LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 500.13 ( $^1\text{H}$ ) и 125.47 ( $^{13}\text{C}$ ) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта – тетраметилсилана (ТМС).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана возможность вовлечения в реакцию аминометилирования азепанобетулина и азепаноуваола, спейсированных янтарной кислотой в положении  $\text{C}^{28}$ . Полученные основания Манниха с фрагментом *N*-метилпиперазина являются потенциальными противоопухолевыми соединениями.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

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

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № 1021062311390-1-1.4.1.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Петрова Анастасия Валерьевна ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2910-6805>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tramonini M. *Mannich Bases: Chemistry and Uses*. Boca Raton: CRC Press, 1994.
2. Bala S., Sharma N., Kajal A., Kamboj S., Saini V. *Int. J. Med. Chem.* **2014**, 191072. doi 10.1155/2014/191072
3. Csuk R., Deigner H.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 949–958. doi 10.1016/j.bmcl.2019.02.020
4. Pokorny J., Borkova L., Urban M. *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25, 636–658. doi 10.2174/092986732466617109122612
5. Csuk R., Sczepek R., Siewert B., Nitsche C. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 425–435. doi 10.1016/j.bmc.2012.11.016
6. Csuk R., Nitsche C., Sczepek R., Schwarz S., Siewert B. *Arch. Pharm. (Weinheim)*. **2013**, 346, 232–246. doi 10.1002/ardp.201200428
7. Khusnutdinova E.F., Petrova A.V., Kukovinets O.S., Kazakova, O.B. *Nat. Prod. Commun.* **2018**, 13, 665–668. doi 10.1177/1934578X1801300603
8. Khusnutdinova E.F., Apryshko G.N., Petrova A.V., Kukovinets O.S., Kazakova, O.B. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2018**, 44, 123–127. doi 10.1134/S1068162018010090
9. Petrova A.V., Lopatina T.V., Mustafin A.G., Kazakova O.B. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1582–1587.
10. Kazakova O., Smirnova I., Tret'yakova E., Csuk R., Hoenke S., Fischer L. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 1714. doi 10.3390/ijms22041714
11. Kazakova O., Racoviceanu R., Petrova A., Mioc M., Militaru A., Udrescu L., Udrescu M., Voicu A., Cummings J., Robertson G., Ordway D.J., Slayden R.A., Şoica C. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 12542. doi 10.3390/ijms222212542
12. Kazakova O., Rubanik L., Lobov A., Poleshchuk N., Baikova I., Kapustina Y., Petrova A., Korzun T., Lopatina T., Fedorova A., Rybalova T., Polovianenko D., Mioc M., Şoica C. *Steroids*. **2021**, 175, 108912. doi 10.1016/j.steroids.2021.108912
13. Kazakova O., Lopatina T., Giniyatullina G., Mioc M., Soica C. *Bioorg. Chem.* **2020**, 104, 104209. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104209
14. Kazakova O., Tret'yakova E., Baev D. *J. Antibiot. (Tokyo)*. **2021**, 74, 559–573. doi 10.1038/s41429-021-00448-9
15. Kazakova O., Smirnova I., Lopatina T., Giniyatullina G., Petrova A., Khusnutdinova E., Csuk R., Serbian I., Loesche A. *Bioorg. Chem.* **2020**, 101, 104001. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104001
16. Medvedeva N.I., Kazakova O.B., Lopatina T.V., Smirnova I.E., Giniyatullina G.V., Baikova I.P., Kataev V.E. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 143, 464–472. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.035

# Synthesis and Aminomethylation of A-Azepanederivatives of Uvaol and Betulin

A. V. Petrova\*

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

Received April 10, 2022; revised April 20, 2022; accepted April 22, 2022

By stepwise conjugation of biologically active A-azepanobetulin or A-azepanouvaol with succinic anhydride and propargylamine, followed by a Cu-catalyzed Mannich reaction, new hybrid derivatives with an *N*-methylpiperazine fragment were synthesized with an average yield of 73%. The structure of the obtained compounds was established using NMR spectroscopy.

**Keywords:** triterpenoids, azepanobetulin, azepanouvaol, alkylation, Mannich reaction