

Р. Р. Губайдуллин (к.х.н., н.с.), Э. Р. Шакурова (к.х.н., н.с.), Л. В. Парфенова (д.х.н., зав. лаб.)

СИНТЕЗ НОВЫХ [3,2-*b*]ФУРАН-КОНДЕНСИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ ТРИТЕРПЕНОИДОВ ЛУПАНОВОГО РЯДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ Au-КАТАЛИЗИРУЕМОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ 1,3-ДИИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра
Российской Академии наук, лаборатория органического синтеза
450075, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: rinatg83@mail.ru, shakurovaer@mail.ru, luda_parfenova@ipc-ras.ru

R. R. Gubaidullin, E. R. Shakurova, L. V. Parfenova

SYNTHESIS OF NOVEL [3,2-*b*]FURANE-FUSED ANALOGS OF LUPANE TRITERPENOIDS FROM USING OF Au-CATALYZED HETEROCYCLIZATION OF 1,3-DIYNE DERIVATIVES

Institute of Petrochemistry and Catalysis of Ufa Federal Research Center RAS
141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075 Ufa, Russian Federation; e-mail: rinatg83@mail.ru,
shakurovaer@mail.ru, luda_parfenova@ipc-ras.ru

Получены новые [3,2-*b*]фуран-конденсированные пентациклические тритерпеноиды на основе Au-катализируемой 5-экзо-диг гетероциклизации 1,3-дииновых производных тритерпеновых кислот. Исследовано влияние природы растворителя и структуры катализатора на выход продукта реакции. Показано, что из числа испытанных катализаторов наиболее высокую каталитическую активность в гетероциклизации тритерпеноидов проявляет система на основе комплекса хлорида золота и трифлата серебра, а наилучшим растворителем является толуол. Выход продуктов гетероциклизации составил 57–60 %.

Ключевые слова: α -алкилирование; алкины; гетероциклы; 1,3-диины; металлокомплексный катализ; пентациклические тритерпеноиды; фураны; 5-экзо-диг циклизация.

New [3,2-*b*]furan-fused pentacyclic triterpenoids have been obtained via Au-catalyzed 5-exo-dig heterocyclization of 1,3-diyne derivatives of triterpene acids. The effect of the solvent nature and catalyst structure on the product yield was studied. Among the tested catalysts a system based on gold chloride and silver triflate in toluene showed the highest activity in the triterpenoid heterocyclization. The heterocyclization products were obtained in 57–60 % yields.

Key words: α -alkylation; alkynes; heterocycles; 1,3-diynes; metal complex catalysis; pentacyclic triterpenoids; furans; 5-exo-dig cyclization.

Работа выполнена в соответствии с федеральной программой FMRS-2022-0081. Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

*The part of the research was carried out in accordance with federal program FMRS-2022-0081. The structural studies of compounds [3,2-*b*] pyrrole-fused pentacyclic triterpenoids were performed with the use of Collective Usage Centre «Agidel» of Ufa Research Center of Russian Academy of Sciences at the Institute of Petrochemistry and Catalysis.*

Дата поступления 24.08.22

Полизамещенные фураны представляют собой важный класс кислородсодержащих гетероциклов, входящих в состав биологически активных соединений ^{1,2}. Эти пятичленные гетероциклы обладают высоким фармакологическим потенциалом и активно используются в качестве синтонов в медицинской химии для разработки новых лекарств ^{3,4}.

Большинство классических методов синтеза фуранов основано на реакциях Пааля-Кнорра, Фейста-Бенари и др. Эти методы синтеза не всегда подходят для соединений, которые содержат в своей структуре чувствительные функциональные группы из-за необходимости использования жестких условий реакции. Поэтому развитие более новых и эффективных методов синтеза полизамещенных фуранов в мягких условиях остаются предметом постоянного интереса. В настоящее время синтез гетероциклических соединений осуществляется в основном в условиях металлокомплексного катализа, поскольку с его помощью можно синтезировать замещенные молекулы фуранов из доступных субстратов в достаточно мягких условиях ^{5–11}.

В развитие исследований по изучению химических превращений несимметричных 1,3-дииновых тритерпенов **4–6**, полученных из C(2)-пропаргильных производных тритерпеноидов **1–3** в найденных ранее условиях ¹² (схема 1), а также разработки каталитического метода синтеза замещенных терпеновых фуранов нами на примере модельной реакции изучена гетероциклизация 1,3-диинового производного бетулиновой кислоты **4** под действием катализаторов AuCl(PPh₃), AgOTf в среде толуола.

Выдвинутая идея опиралась на ранее разработанный прямой атом-экономный метод синтеза новых [3,2-*b*]фуран-конденсированных тритерпеноидов с использованием золото-катализируемой 5-экзо-диг гетероциклизации доступных 2-алкинильных производных тритерпеноидов лупанового, урсанового и олеананового ряда ¹³. Ключевой стадией в данной реакции является формирование золотосодержащего цвиттерионного интермедиата ^{8,9}.

Мы исходили из предпосылки, что в выбранных нами условиях каталитический цикл инициируется координацией Au(I)-катализатора с ацетиленовой связью в алкинильном фрагменте терпеноида. Образующийся катионный комплекс золота **A** промотирует 5-экзо-диг атаку нуклеофильным атомом кислорода на активированную C≡C-связь с одновременным отрывом H–C(2) протона в кольце **A** тритерпеноида. В результате образуется золото-содержащий цвиттерионный интермедиат **B**. Протодеаурирование интермедиата **B** приводит к высвобождению катализатора и образованию нестабильного алкилиденфуранового производного тритерпеноида **B**, который в результате быстрой изомеризации трансформируется в продукт реакции (схема 2).

В результате проведенных исследований установили, что гетероциклизация 1,3-диинового производного бетулиновой кислоты **4** под действием катализаторов AuCl(PPh₃) (5% мол.) и AgOTf (5% мол.) в условиях (**4** : AuCl(PPh₃) : AgOTf = 1:0.05:0.05, толуол, 1 ч, ~20 °C) проходит с образованием [3,2-*b*]фуран конденсированного бетулина **7** с общим выходом 58% (схема 3).

Было установлено, что реакция 5-экзо-диг циклизации соединения **4** протекает в ароматических (толуол, бензол) растворителях (табл. 1). Из числа испытанных катализаторов наиболее высокую каталитическую активность в гетероциклизации тритерпеноида **4** в толуоле проявляет система катализаторов AuCl(PPh₃) и AgOTf (табл. 1).

Изменение соотношения катализаторов AuCl(PPh₃) и AgOTf в сторону увеличения концентрации AuCl(PPh₃) или AgOTf по отношению к исходному диину не привело к увеличению общего выхода целевого фурана.

В найденных условиях (тритерпен: AuCl(PPh₃) : AgOTf = 1 : 0.05 : 0.05, толуол, 1–1.5 ч, ~20 °C) осуществлены реакции гетероциклизации соединений **5** и **6** с получением соответствующих [3,2-*b*]фуран-конденсированных тритерпеноидов **8** и **9** с выходами 57–60 % (схема 4, табл. 1).

Структура полученных соединений была подтверждена 1D (¹H, ¹³C) и 2D (HSQC, HMBC,

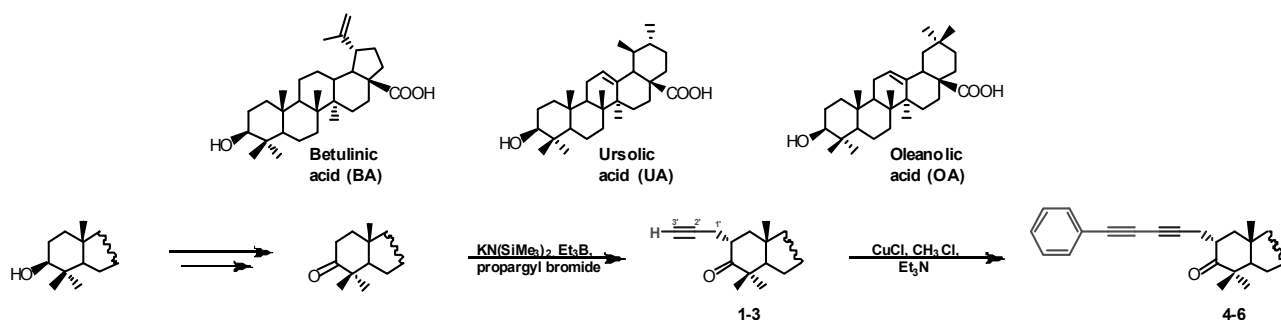


Схема 1

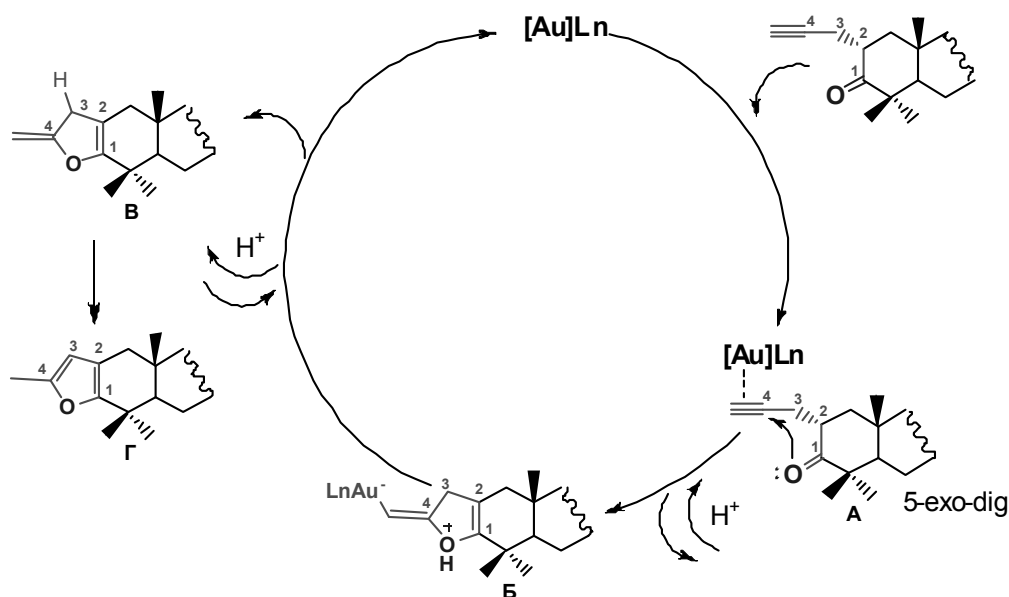


Схема 2

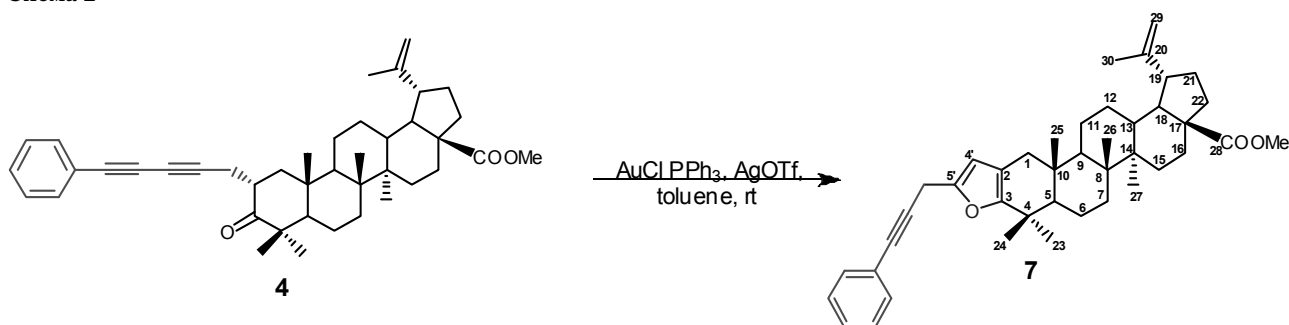


Схема 3

Таблица 1

Оптимизация условий реакции гетероциклизации

№	Субстрат	Растворитель	Катализатор	Выход %
1	4	толуол	AuCl(PPh ₃)/AgOTf	58
2	4	бензол	AuCl(PPh ₃)/AgOTf	30
3	4	диметоксиэтан	AuCl(PPh ₃)/AgOTf	следы
4	4	ацетонитрил	AuCl(PPh ₃)/AgOTf	-
5	4	толуол	AuCl(PPh ₃)	-
6	4	толуол	AgOTf	следы
7	4	толуол	Pd[P(C ₆ H ₅) ₃] ₂ Cl ₂	-
8	5	толуол	AuCl(PPh ₃)/AgOTf	57
9	6	толуол	AuCl(PPh ₃)/AgOTf	60

COSY) ЯМР экспериментами. Так, в спектре ЯМР ¹³C соединения **7** наблюдалось смещение сигналов углеродных атомов ацетиленовой связи C-7' и C-8' в слабое поле (в область 85.2, 81.0 м.д. соответственно). В спектре отсутствовали сигналы второй ацетиленовой связи и карбонильного атома углерода, что свидетельствует об участии этих групп исходного метилбетулоната **4** во внутримолекулярной циклизации.

Помимо характерного сигнала четвертичного атома углерода C-20 (150.6 м. д.), в спектре появились три новых сигнала четвертичных атомов углерода (DEPT, HSQC) при 113.9, 147.8 и 155.6

м. д., которые были отнесены к атомам C(2), C(5') и C(3), соответственно (схема 3, табл. 5). В спектре ЯМР ¹H присутствуют сигналы при 4.77 и 4.64 м.д., которые отнесены к протонам винилиденной связи и новый синглет винильного протона H 4' при 6.00 м.д.

Таким образом, нами получены новые производные тритерпеноидов, содержащие в своей структуре фурановое кольцо, под действием комплекса Au(I) и трифлата серебра. В настоящее время проводится систематическое исследование этой реакции с целью вовлечения широкого круга 2-алкильных производных тритерпеновых кислот.

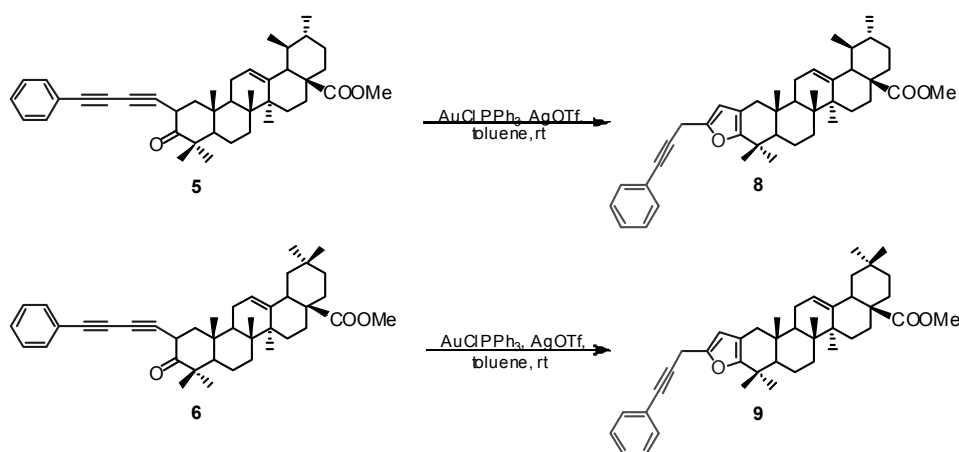


Схема 4

Экспериментальная часть

ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре «Bruker Vertex 70v» в тонком слое или в растворе CHCl_3 . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе «Bruker AVANCE-500» (рабочая частота для ^1H 500.13 МГц; для ^{13}C 125.78 МГц) или на «Bruker AVANCE-400» (рабочая частота для ^1H 400.13 МГц; для ^{13}C 100.62 МГц), внутренний стандарт Me_4Si , растворитель CDCl_3 . Элементный анализ выполнен на анализаторе «Karlo Erba 1106». Реактивы и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков (Aldrich, Sigma и т.д.) и использовались без дальнейшей очистки. Тритерпеноиды **1–3** получали, как описано ранее ¹⁴.

Общая методика синтеза [3,2-*b*]фуран конденсированных тритерпеноидов **7–9**.

К раствору 1,3-диина 0.17 ммоль в сухом толуоле присыпали $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)_3$ (хлорид трифенилфосфинзолота (I)) (5 ммоль) и AgOTf (трифлат серебра) (5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1–1.5 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Завершение реакции контролировалось с помощью ТСХ-анализа. Реакционную смесь концентрировали. Остаток упарили и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан- EtOAc 50 : 1 $\rightarrow$ 10 : 1), получили соединения **7–9**.

Метил 5'-(фенилэтинил)фурано[3,2-*b*]луп-20(29)-ен-28-оат (7). светло-желтый порошок, (60 мг, 58%): $R_f=0.53$ (гексан/ EtOAc 10:1); $T_{\text{пл}}$ 72–74 °C; Найдено, %: C 82.97, H 8.99, $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 83.12, H 8.97. ИК-спектр (CHCl_3): $\nu=1727$ (C=O), 1619 (C=C) cm^{-1} . ЯМР ^1H (δ , м.д., 500 МГц, CDCl_3): 7.47–7.45 (м, 2H; аром.), 7.32–7.28 (м, 3H; аром.), 6 (с, 1H; H-4'), 4.77, 4.64 (с, 2H; H-29), 3.78 (с, 2H; H-6'), 3.7 (с, 3H; COOMe), 3.03 (м, 1H; H-19), 2.4 (д, 1H; $J=15$ Гц, $\text{H}^{\text{a}}-1$), 2.28–0.92 (м, 21H; CH, CH_2 и 1H. $\text{H}^{\text{b}}-1$), 1.72 (с, 3H; H-30),

1.23, 1.12, 1.01, 0.99, 0.87 (все с, 3H каждая; H-23–H-27). ЯМР ^{13}C (δ , м.д., 125 МГц, CDCl_3): 176.7 (C28), 155.6 (C3), 150.6 (C20), 147.8 (C5'), 131.6, 128.2, 127.8, 123.7 (аром.), 114 (C2), 109.6 (C29), 107.5 (C4'), 85.2 (C8'), 81.6 (C7'), 56.6 (C17), 53.6 (C5), 51.3 (COOMe), 49.4 (C18), 49.2 (C9), 47 (C19), 42.4 (C14), 40.7 (C8), 38.6 (C1), 38.6 (C10), 38.4 (C13), 37 (C22), 34.7 (C4), 33.5 (C7), 32.1 (C16), 30.6 (C21), 29.8 (C15), 29.1 (C23), 25.6 (C12), 21.4 (C11), 21.4 (C24), 19.7 (C6'), 19.4 (C6), 19.4 (C30), 16.3 (C25), 15.7 (C27), 14.7 (C26).

Метил 5'-(фенилэтинил)фурано[3,2-*b*]урс-12-ен-28-оат (8). светло-желтый порошок, (59 мг, 57%): $R_f=0.52$ (гексан/ EtOAc 10 : 1); $T_{\text{пл}}$ 79–81 °C; Найдено, %: C 82.92, H 8.99, $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 83.12, H 8.97. ИК-спектр (CHCl_3): $\nu=1725$ (C=O), 1605 (C=C) cm^{-1} . ЯМР ^1H (δ , м.д., 400 МГц, CDCl_3): 7.46–7.42 (м, 2H; аром.), 7.33–7.28 (м, 3H; аром.), 5.99 (с, 1H; H-4'), 5.35 (м, 1H; H-12), 3.78 (с, 2H; H-6'), 3.65 (с, 3H; COOMe), 2.4 (д, 1H; $J=15$ Гц, $\text{H}^{\text{a}}-1$), 2.30 (м, 1H; H-18), 2.12–1.07 (м, 19H; CH, CH_2 и 1H. $\text{H}^{\text{b}}-1$), 1.26, 1.16, 1.14, 0.98, 0.85 (все с, 3H каждая; H-23–H-27), 0.99 (д, 3H; H-30), 0.93 (д, 3H; H-29). ЯМР ^{13}C (δ , м.д., 100 МГц, CDCl_3): 178.1 (C28), 155.6 (C3), 147.9 (C5'), 138.1 (C13), 131.7, 128.2, 127.8, 123.7 (аром.), 124.6 (C12), 113.9 (C2), 107.4 (C4'), 85.2 (C8'), 81.5 (C7'), 53.6 (C5), 53.1 (C18), 51.5 (COOMe), 48.2 (C17), 46.1 (C9), 42.2 (C14), 39.6 (C8), 39.2 (C19), 38.9 (C20), 38.4 (C1), 38.4 (C10), 36.7 (C22), 34.8 (C4), 32.4 (C7), 30.7 (C21), 29.3 (C23), 28.1 (C15), 24.3 (C16), 23.5 (C27), 23.4 (C11), 21.5 (C24), 21.2 (C30), 19.6 (C6'), 19.4 (C6), 17.1 (C26), 16.8 (C25), 15.7 (C29).

Метил 5'-(фенилэтинил)фурано[3,2-*b*]олеан-12-ен-28-оат (9). Светло-желтый порошок, (62 мг, 60%): $R_f=0.52$ (гексан/ EtOAc 10 : 1); $T_{\text{пл}}$ 78–80 °C; Найдено, %: C 82.87, H 8.95, $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 83.12, H 8.97. ИК-спектр (CHCl_3): $\nu=1725$ (C=O), 1601 (C=C) cm^{-1} . ЯМР ^1H (δ , м.д., 400 МГц, CDCl_3): 7.45–7.41 (м, 2H; аром.), 7.33–

7.29 (м, 3H; аром.), 6 (с, 1H; H-4'), 5.38 (м, 1H; H-12), 3.77 (с, 2H; H-6'), 3.67 (с, 3H; COOMe), 2.93 (м, 1H; H-18), 2.38 (д, 1H; $J = 15$ Гц, H^a-1), 2.02-1.22 (м, 19H; CH₂ и 1H. H^b-1), 1.25, 1.19, 1.16, 0.96, 0.83 (все с, 3H каждая; H-23-H-27), 0.98 (д, 3H; H-29), 0.94 (д, 3H; H-30). ЯМР ¹³C (δ, м.д., 100 МГц, CDCl₃): 178.3 (C28), 155.6 (C3), 147.9 (C5'), 143.7 (C13), 131.3, 128.2, 127.8, 123.7 (аром.), 122.5

(C12), 113.9 (C2), 107.5 (C4'), 85.2 (C8'), 81.6 (C7'), 53.5 (C5), 51.6 (COOMe), 46.8 (C17), 46.2 (C9), 45.9 (C19), 41.8 (C18), 41.5 (C14), 39.4 (C8), 38.4 (C10), 38.1 (C1), 34.7 (C4), 33.9 (C22), 33.2 (C30), 32.4 (C7), 32.1 (C21), 30.7 (C20), 29.3 (C24), 27.8 (C15), 25.8 (C27), 23.7 (C16), 23.7 (C29), 23.4 (C11), 21.5 (C23), 19.6 (C6'), 19.5 (C6), 16.6 (C26), 15.6 (C25).

Литература

1. Lukevits E., Demicheva L. Biological activity of furan derivatives (review) // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1993. – V.29, №3. – Pp.243-267.
2. Banerjee R., Hks K., Banerjee M. Medicinal significance of furan derivatives: A Review // *Int. J. Rev. Life Sci.* – 2012. – V.2, №1. – Pp.7-16.
3. Lee H.-K., Chan K.-F., Hui C.-W., Yim H.-K., Wu X.-W., Wong H.N.C. Use of furans in synthesis of bioactive compounds // *Pure Appl. Chem.* – 2005. – V.77, №1. – Pp.139-143.
4. Lipshutz B.H. Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis // *Chem. Rev.* – 1986. – V.86, №5. – Pp.795-819.
5. Kirsch S.F. Syntheses of polysubstituted furans: recent developments // *Org. Biomol. Chem.* – 2006. – V.4, №11. – Pp.2076.
6. Brown R.C.D. Developments in Furan Syntheses // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2005. – V.44, №6. – Pp.850-852.
7. Patil N.T., Yamamoto Y. Metal-mediated synthesis of furans and pyrroles // *Arkivoc.* – 2007. – V.2007, №10. – Pp.121-141.
8. Belting V., Krause N. Gold-catalyzed cycloisomerization of alk-4-yn-1-ones // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – V.7, №6. – Pp.1221-1225.
9. Mascarenas J.L., Lopez F. Synthesis of Oxygenated Heterocyclic Compounds via Gold-Catalyzed Functionalization of π -Systems // *Topics in Heterocyclic Chemistry*. – 2016. – V.10, №June. – Pp.1-52.
10. Rudolph M., Hashmi A.S.K. Gold catalysis in total synthesis-an update // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V.41, №6. – Pp.2448-2462.
11. Alcaide B., Almendros P., Alonso J.M. Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynol-Based Compounds: Synthesis of Natural Products and Derivatives // *Molecules*. – 2011. – V.16, №9. – Pp.7815-7843.
12. Gubaidullin R.R., Khalitova R.R., Nedopekina D.A., Spivak A.Y. Homo- and Cross Coupling of C-2 Propargyl Substituted Triterpenoic Acids: Synthesis of Novel Symmetrical and Unsymmetrical Triterpene 1,3-Diynes // *ChemistrySelect*. – 2018. – V.3, №47. – Pp.13526-13529.
13. Gubaidullin R.R., Khalitova R.R., Galimshina Z.R., Spivak A.Y. Synthesis of novel [3,2-*b*] furan-fused pentacyclic triterpenoids via gold-catalyzed intramolecular heterocyclization of 2-alkynyl-3-oxotriterpene acids // *Tetrahedron*. – 2018. – V.74, №15. – Pp.1888-1899.
14. Spivak A.Y., Gubaidullin R.R., Galimshina Z.R., Nedopekina D.A., Odinkov V.N. Effective synthesis of novel C(2)-propargyl derivatives of betulinic and ursolic acids and their conjugation with β -*d*-glucopyranoside azides via click chemistry // *Tetrahedron*. – 2016. – V.72, №9. – Pp.1249-1256.

References

1. Lukevits E., Demicheva L. [Biological activity of furan derivatives (review)]. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 1993, vol.29, no.3. pp.243-267.
2. Banerjee R., Hks K., Banerjee M. [Medicinal significance of furan derivatives: A Review]. *Int. J. Rev. Life Sci.*, 2012, vol.2, no.1, pp.7-16.
3. Lee H.-K., Chan K.-F., Hui C.-W., Yim H.-K., Wu X.-W., Wong H.N.C. [Use of furans in synthesis of bioactive compounds]. *Pure Appl. Chem.*, 2005, vol.77, no.1, pp.139-143.
4. Lipshutz B.H. [Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis]. *Chem. Rev.*, 1986, vol.86, no.5, pp.795-819.
5. Kirsch S.F. [Syntheses of polysubstituted furans: recent developments]. *Org. Biomol. Chem.*, 2006, vol.4, no.11, pp.2076.
6. Brown R.C.D. [Developments in Furan Syntheses]. *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2005, vol.44, no.6, pp.850-852.
7. Patil N.T., Yamamoto Y. [Metal-mediated synthesis of furans and pyrroles]. *Arkivoc.*, 2007, vol.2007, no.10. pp.121-141.
8. Belting V., Krause N. [Gold-catalyzed cycloisomerization of alk-4-yn-1-ones]. *Org. Biomol. Chem.*, 2009, vol.7, no.6, pp.1221.
9. Mascarenas J.L., Lopez F. [Synthesis of Oxygenated Heterocyclic Compounds via Gold-Catalyzed Functionalization of π -Systems]. *Topics in Heterocyclic Chemistry*, 2016, vol.10, no. June, pp.1-52.
10. Rudolph M., Hashmi A.S.K. [Gold catalysis in total synthesis-an update]. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, vol.41, no.6, pp.2448-2462.
11. Alcaide B., Almendros P., Alonso J.M. [Gold-Catalyzed Cyclizations of Alkynol-Based Compounds: Synthesis of Natural Products and Derivatives]. *Molecules*, 2011, vol.16, no.9, pp.7815-7843.
12. Gubaidullin R.R., Khalitova R.R., Nedopekina D.A., Spivak A.Y. [Homo- and Cross Coupling of C-2 Propargyl Substituted Triterpenoic Acids: Synthesis of Novel Symmetrical and Unsymmetrical Triterpene 1,3-Diynes]. *Chemistry Select.*, 2018, vol.3, no.47, pp.13526-13529.
13. Gubaidullin R.R., Khalitova R.R., Galimshina Z.R., Spivak A.Y. [Synthesis of novel [3,2-*b*] furan-fused pentacyclic triterpenoids via gold-catalyzed intramolecular heterocyclization of 2-alkynyl-3-oxotriterpene acids]. *Tetrahedron*, 2018, vol.74, no.15, pp.1888-1899.
14. Spivak A.Y., Gubaidullin R.R., Galimshina Z.R., Nedopekina D.A., Odinkov V.N. [Effective synthesis of novel C(2)-propargyl derivatives of betulinic and ursolic acids and their conjugation with β -*d*-glucopyranoside azides via click chemistry]. *Tetrahedron*, 2016, vol.72, no.9, pp.1249-1256.