

УДК 547.598.458.22

ГИДРОБОРИРОВАНИЕ-ОКИСЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ

© *В.А. Выдрина, М.П. Яковлева*, А.А. Кравченко, Р.Р. Саяхов, Г.Ю. Ишмуратов*

*Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального бюджетного научного учреждения Уфимского федерального
исследовательского центра РАН, пр. Октября, 71, Уфа, 450054 (Россия),
e-mail: insect@anrb.ru*

Реакция гидроборирования-окисления широко используется в химии терпеноидов как для доказательства структуры выделенных из природного сырья новых соединений, так и в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов. Причем большая часть известных примеров затрагивает моно- и сесквитерпены, гораздо меньшее количество – для ди- и тритерпеноидов: большинство представлено гидроборированием-окислением локализованных двойных связей, примеры для сопряженных диенов ограничены лишь гидроборированием-окислением *cis*-эудесма-6,11-диена, абетиновой кислоты и ее метилового эфира.

Нами установлено, что восстановление пентациклического тритерпеноида – метилового эфира глицирретовой кислоты – диизобутилалюминийгидридом в хлористом метиле при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и последующем гидролизе в присутствии хлорида аммония протекает с образованием $3\beta,30$ -дигидрокси- $18\beta\text{H}$ -олеан-9(11),12(13)-диена с выходом 90%. Показано, что гидроборирование 1,3-диеновой системы в нем 3.3 мольным избытком диборана в тетрагидрофуране сопровождается восстановлением карбоксильной функции, и после окисления системой перекись водорода–ацетат натрия образующихся органоборанов приводит к смеси (2 : 1 : 1) трех спиртов: $3\beta,11,30$ -тригидрокси- $18\beta\text{H}$ -олеан-12(13)-ена, $3\beta,12,30$ -тригидрокси- $18\beta\text{H}$ -олеан-9(11)-ена и $3\beta,9,30$ -тригидрокси- $18\beta\text{H}$ -олеан-12(13)-ена, соответственно. Аналогичная смесь триолов получена также при гидроборировании-окислении 3β -гидрокси- $18\beta\text{H}$ -олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты. Реакции гидроборирования-окисления $3\beta,30$ -дигидрокси- $18\beta\text{H}$ -олеан-9(11),12(13)-диена либо соответствующей 30-овой кислоты протекают как монопроцессы преимущественно по 9(11) двойной связи.

Ключевые слова: глицирретовая кислота, диизобутилалюминийгидрид, 3β -гидрокси- $18\beta\text{H}$ -олеан-9(11),12(13)-диен-30-овая кислота, $3\beta,30$ -дигидрокси- $18\beta\text{H}$ -олеан-9(11),12(13)-диен, гидроборирование окисление.

Исследование выполнено по теме № АААА-А17-117011910023-2 госзадания.

Введение

Гидроборирование алкенов, открытое Г. Брауном в 1959 г., в настоящее время приобрело большое значение в органической химии, особенно в многостадийных синтезах биологически активных природных

Выдрина Валентина Афанасиевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, e-mail: insect@anrb.ru

Яковлева Марина Петровна – доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, e-mail: insect@anrb.ru

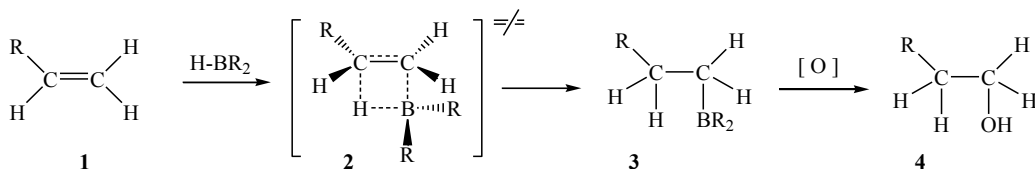
Кравченко Алексей Александрович – младший научный сотрудник, e-mail: insect@anrb.ru

Саяхов Расуль Рустэмович – аспирант, e-mail: insect@anrb.ru

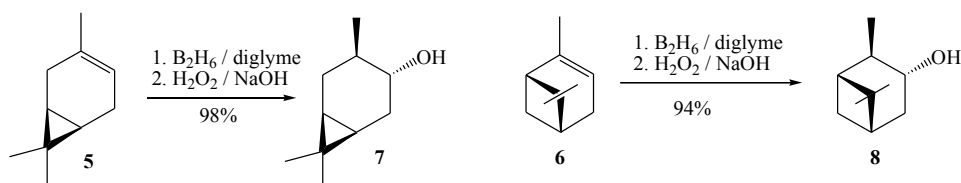
Ишмуратов Гумер Юсупович – доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией, e-mail: insect@anrb.ru

соединений. Последовательность двух реакций – гидроборирования, представляющего собой присоединение гидридов бора по двойной связи олефина (1) через четырехцентровое промежуточное переходное состояние (2), и окисления полученного борорганического интермедиата (3) до спирта (4) – представляет собой метод гидратации алкенов (1), формально протекающий против правила Марковникова.

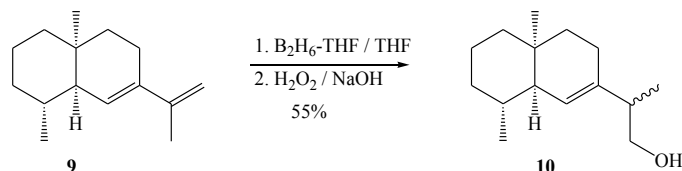
* Автор, с которым следует вести переписку.



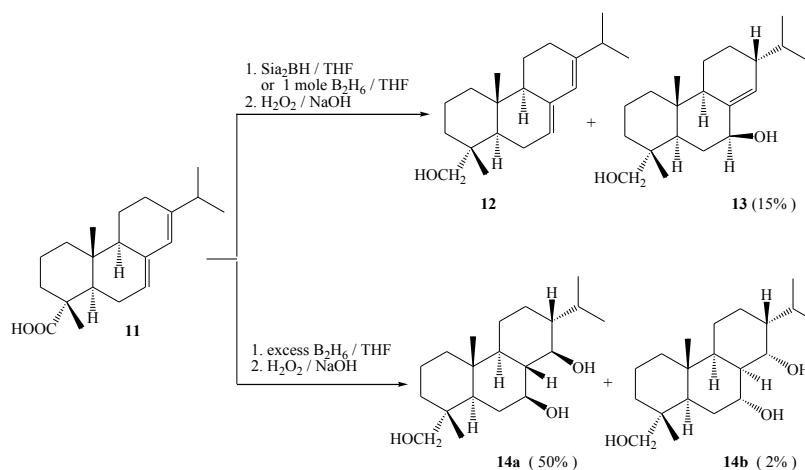
Наиболее часто в качестве гидроборирующих агентов используются получаемый *in situ* диборан, комплекс борана с ТГФ, а также *bis*(1,2-диметилпропил)боран (дисиамилборан) – (Sia)₂BH, 1,1,2-триметилпропилборан (тексилборан) – ТехВН₂ и 9-борабицикло[3,3,1]нонан (9-BBN). Методы получения гидроборирующих агентов и основные закономерности процесса гидроборирования-окисления подробно описаны в монографии [1] и обзорных статьях [2, 3]. Реакция гидроборирования-окисления широко используется в химии терпеноидов как для доказательства структуры, выделенных из природного сырья новых соединений, так и в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов. Причем большая часть примеров затрагивает моно- и сесквитерпены, гораздо меньшее количество – для ди- и тритерпеноидов. Большинство из них представлено гидроборированием-окислением локализованных двойных связей. Например, гидроборирование дибораном в диглиме монотерпеновых олефинов (+)-3-карена (**5**) и α-пинена (**6**), доступных из смолы и скипидаров хвойных деревьев рода *Pinus* [4], протекает регио- и стереоселективно как анти-Марковниковское *cis*-присоединение с менее затрудненной стороны двойной связи и приводит после окисления щелочной перекисью водорода к единственным продуктам – (-)-*cis*-каран-*транс*-4-олу [(-)-4-изокаранолу] (**7**) [5–8] и изопинокамфеолу (**8**) [9] – с выходами 98 и 94% соответственно.



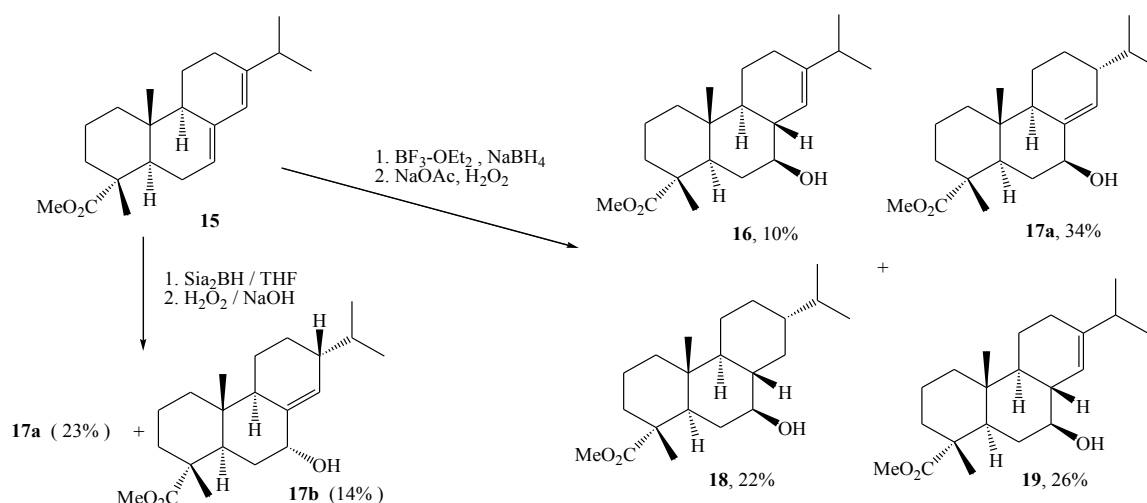
Гидроборирование с помощью комплекса ВН₃•ТГФ сопряженной двойной связи в сесквитерпене *cis*-эудесма-6,11-диене (**9**), выделенном из эфирного масла ветивера *Vetiveriu zizunioides*, было региоселективным (проходило по двойной связи изопропилиденового фрагмента), но не стереоселективным (после окисления получена эквимоллярная смесь первичных эпитерпеноидов (**10**)) [10].



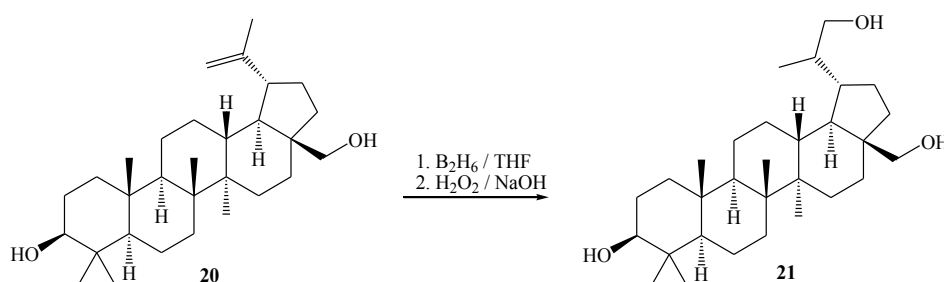
Данные по гидроборированию сопряженной диеновой системы в трициклическом дитерпеноиде абиетиновой кислоте (**11**), основном компоненте канифоли и янтаря, достаточно противоречивые. Поскольку Δ⁷⁽⁸⁾-связь в ней является более реакционноспособной, гидроборирование дисиамилбораном (либо одним молекул диборана) с последующим окислением сопровождается восстановлением карбоксильной группы до спиртовой и приводит к смеси соединений, из которой хроматографически выделены абиетинол (**12**) (30%) и 7β-диол (**13**) (15%), а избыток диборана ведет к образованию смеси диолов, из которой перекристаллизацией получены 7β,14β-триол (**14a**) (50%) и 7α,14α-триол (**14b**) (2%) [11].



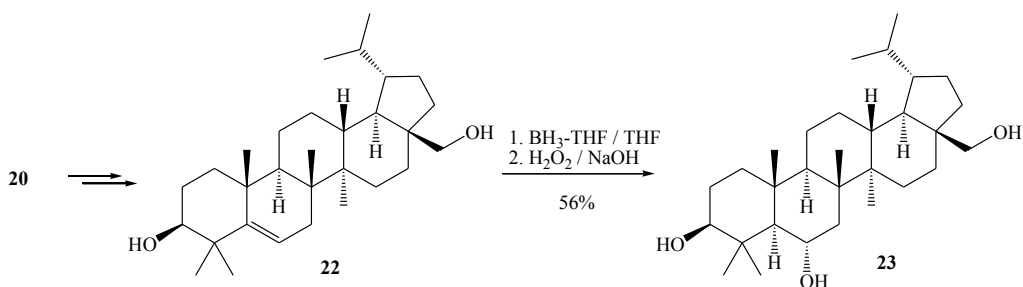
Гидроксилирование метилового эфира абиетиновой кислоты (**15**) комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$ в основном протекает как реакция моногидроборирования (соотношение суммы моноспиртов (**16**, **17a**, **18**) и диола (**19**), 3 : 1), при этом образуются продукты с β -конфигурацией гидроксильных групп, а сложноэфирная группа не затрагивается [12]. При гидроборировании того же субстрата (**15**) дисамилбораном карбоксильная группа также не восстанавливалась: образовалась смесь, из которой хроматографически были выделены гидроксифиры (**17a**) (23%) и (**17b**) (14%). Таким образом, гидроборирование-окисление сопряженной двойной связи в абиетиновой кислоте протекает преимущественно с незагруженной β -стороны кратных связей [11].



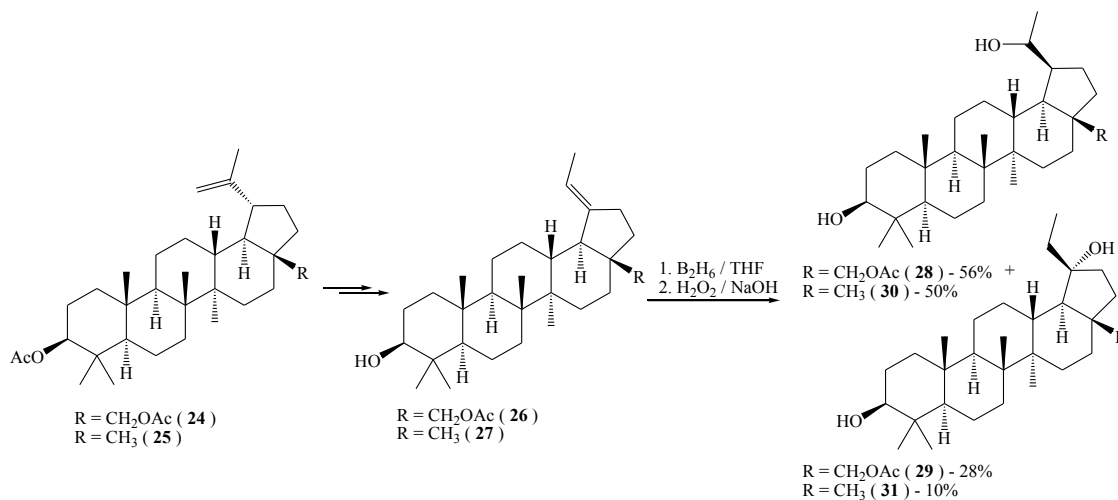
Данные по гидроборированию-окислению тритерпеноидов сводятся лишь к нескольким примерам. Гидроборирование дибораном тритерпеноида бетулина (**20**), выделенного из коры деревьев семейства березовых *Betula*, проходит региоспецифично, и после окисления щелочной перекисью водорода получен триоксилупан (**21**) [13, 14].



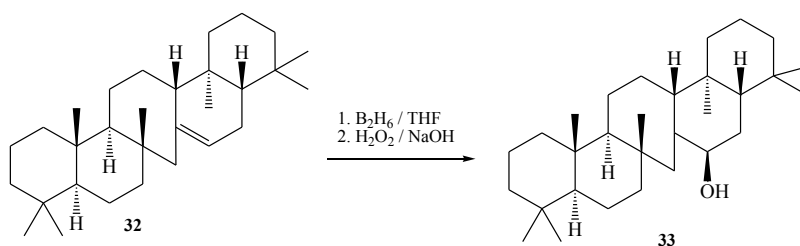
Гидроборирование комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$ полученного из бетулина (**20**) луп-5-ен-3 β ,28-диола (**22**), проведенное в ампуле при 80 °С, протекало регио- и стереоспецифично и после окисления системой H_2O_2 - NaOH дало лупан-3 β ,6 α ,28-триол (**23**) как единственный продукт [15].



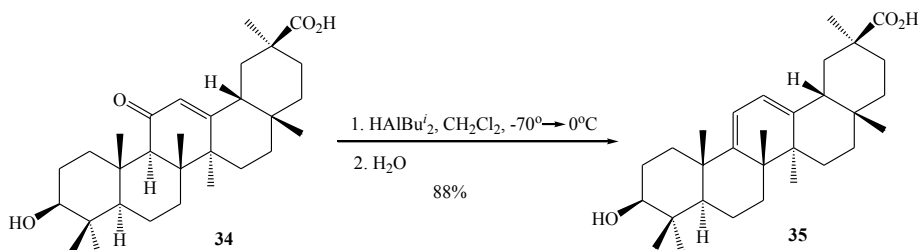
Гидроборирование-окисление 30-*нор*-19-лупановых производных (**26**) и (**27**), доступных из диацетата бетулина (**24**) и ацетата лупеола (**25**), в обоих случаях приводило к смеси двух гидрокси-производных: основными продуктами в обоих процессах были вторичные ((**28**) и (**29**)), а минорными – более полярные третичные ((**30**) и (**31**)) спирты. α -Конфигурация C¹⁹-ОН приписана на основании известного положения: дибран атакуют со стерически менее затрудненной стороны [16].



Гидроборирование-окисление содержащегося во многих хвойных деревьях пентациклического три-терпена серратена (**32**) с необычным семиугольным кольцом протекает региоспецифично и приводит к образованию спирта (**33**) [17].

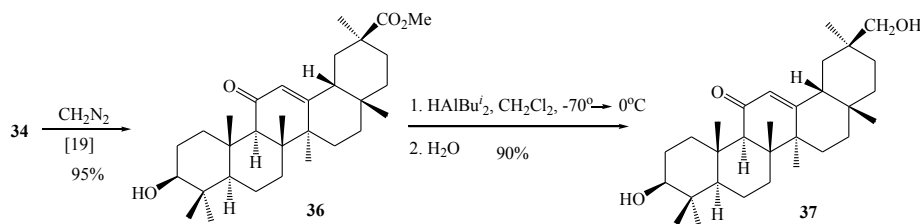


Ранее нами было установлено, что пентациклический тритерпеноид глицирретовая кислота (**34**), выделяемая из экстракта корня солодки *Glycyrrhiza uralensis*, действием избытка диизобутилалюминийгидрида в хлористом метиле и последующем гидролизе в присутствии NH₄Cl превращается в 3β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овую кислоту (**35**) с выходом 88% [18].

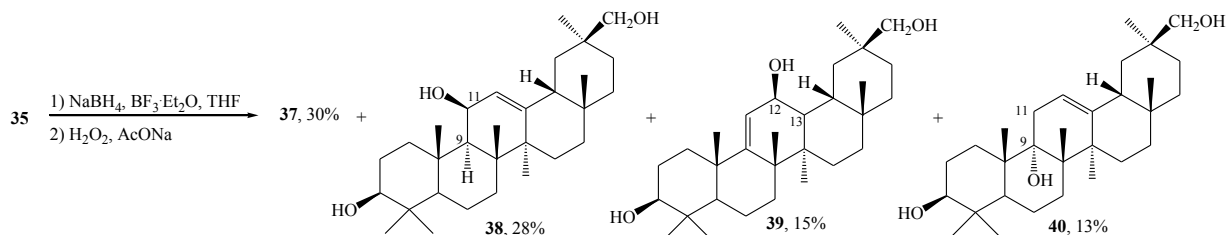


Результаты и их обсуждение

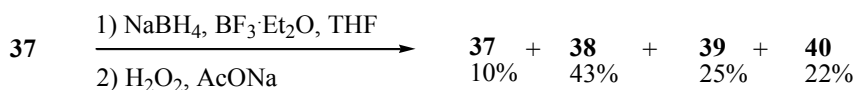
В данной статье нами сообщается, что при восстановлении полученного из кислоты **34** метилового эфира глицирретовой кислоты (**36**) [19], в аналогичных условиях образуется с выходом 90% 3 β ,30-дигидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен (**37**).



В продолжение изучения реакций гидросилирования сопряженных природных терпеноидных диенов нами изучен процесс гидроборирования-окисления 1,3-диеновой системы гидроксикислоты (**35**) и диола (**37**). Реакция гидроборирования диеновой кислоты (**35**) 3.3 мольным количеством $\text{BH}_3 \cdot \text{TГФ}$ сопровождается полным восстановлением карбоксильной функции и частичной конверсией 1,3-диеновой системы, приводя после окисления к диендиолу **37** (30%) и хроматографически неделимой смеси трех спиртов (2 : 1 : 1, по соотношению в спектрах ЯМР ^1H интенсивностей сигналов H_α -3 3.26, 3.31 и 3.21 м.д., соответственно): 3 β ,11,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ена (**38**), 3 β ,12,30-тригидрокси-18 β H-олеан-9(11)-ена (**39**) и 3 β ,9,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ена (**40**) соответственно.



Аналогичная смесь (2 : 1 : 1) триолов (**38–40**) получена также при гидроборировании-окислении диендиола (**37**).



Известно [20], что для производных глицирретовой кислоты с одной C12(13) кратной связью в кольце *C* устойчивой является конфигурация с *B/C*-сочленением колец с α -конфигурацией H-9: в спектре ЯМР ^{13}C сигнал C-9 резонирует в области 55.00–56.00 м.д., сигнал H-9 в спектре ЯМР ^1H – при 1.30–1.40 м.д. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C смеси спиртов (**38–40**) сигнала 55.82 м.д. (CH, C-9) и в спектре ЯМР ^1H сигнала 1.40 м.д. указывает на α -конфигурацию протона H-9. Поскольку гидроборирование протекает как согласованный процесс через четырехцентровое переходное состояние [1], то гидроксильная группа при C-11 имеет также α -ориентацию, что указывает на образование 3 β ,11 α ,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ена (**38**).

Также известно [21], что для производных глицирретовой кислоты с одной C9(11) кратной связью в кольце *C* устойчивой является конфигурация с *C/D*-сочленением колец с β -конфигурацией H-13: в спектре ЯМР ^{13}C сигнал C-13 резонирует в области 39.00–41.00 м.д., сигнал H-13 в спектре ЯМР ^1H при 1.00–2.00 м.д. Наличие в спектре ЯМР ^{13}C образующейся смеси спиртов (**38–40**) сигнала 39.75 м.д. (CH, C-13) и в спектре ЯМР ^1H сигнала 1.85 м.д. (1H, H-13) указывает на присутствие протона 13 β -конфигурации. Поскольку гидроборирование – согласованный процесс, то гидроксильная группа при C-12 также имеет β -ориентацию, что указывает на образование 3 β ,12 β ,30-тригидрокси-18 β H-олеан-9(11)-ена (**39**).

Наличие в спектре ЯМР ^{13}C сигналов 74.45 м.д. (CH, C(9)OH) и 33.72 м.д. (CH, C-11) свидетельствует о присутствии 3 β ,9 α ,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ена (**40**). Так как у атома C-9 нет протона, определить конфигурацию гидроксильной группы по спектру ЯМР ^1H не представляется возможным. Однако из-

за того, что для производных глицирретовой кислоты с одной (С-12-С-13) двойной связью в кольце С устойчивой является конфигурация с В/С-сочленением колец с α -конфигурацией Н-9 [20], то гидроксильная группа, наиболее вероятно, имеет ту же конфигурацию.

Таким образом, в данном сообщении нами показано, что восстановление метилового эфира глицирретовой кислоты диизобутилалюминийгидридом проходит с образованием диола с 1,3-диеновым фрагментом, процесс гидроборирования-окисления которого, как и соответствующей диен-30-овой кислоты комплексом $\text{VH}_3 \cdot \text{TGF}$ в ТГФ протекает как моногидроборирование преимущественно по 9(11) двойной связи.

Экспериментальная часть

В работе использовалось оборудование ЦКП «Химия» и УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «BRUKER AM-300» (рабочая частота 300.13 МГц для ^1H и 75.47 МГц для ^{13}C) в растворах CDCl_3 . За внутренний стандарт принимали значение сигналов хлороформа: в ЯМР ^1H – примесь протонов в дейтерированном растворителе (δ 7.27 м.д.), в ЯМР ^{13}C – средний сигнал CDCl_3 (δ 77.00 м.д.). Контроль ТСХ осуществляли на SiO_2 марки Sorbfil (Россия). Глицирретовая кислота **34** получена по известной методике [22].

18 β H-Олеан-9(11),12(13)-диен-3 β ,30-диол (37). К раствору 2.03 г (4.2 ммоль) метилового эфира глицирретовой кислоты (**36**), полученного по методу [19], в 40 мл безводного CH_2Cl_2 (-70°C, Ar) по каплям прибавляли 3.5 мл (14.0 ммоль) 73%-ного раствора ДИБАГ в толуоле в 10 мл безводного CH_2Cl_2 , выдерживали при -70 °С 15 мин, после чего температуру реакционной массы повышали до 22 °С и перемешивали 1 ч. Затем реакционную массу охлаждали до 0 °С и прикапывали 10 мл H_2O , перемешивали 15 мин, разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , фильтровали через слой Al_2O_3 (5 см), сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получили 1.85 г диенового спирта **37** (90%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +280^\circ$ (с 0.10, CHCl_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 15.76, 20.05, 20.88, 25.21, 27.39, 28.50, 28.59 (CH_3 , С-23÷С-29), 18.20, 25.49, 26.41, 27.75, 29.44, 29.64, 32.04, 36.39, 38.67 (CH_2 , С-1, С-2, С-6, С-7, С-15, С-16, С-19, С-21, С-22), 32.00, 35.44, 36.39, 38.84, 40.54, 41.98 (С, С-4, С-8, С-10, С-14, С-17, С-20), 44.94, 51.06 (СН, С-5, С-18), 70.55 (CH_2OH , С-30), 78.58 (СНОН, С-3), 115.37 (СН, С-11), 121.03 (СН, С-12), 146.24 (С, С-13), 154.46 (С, С-9). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.78, 0.86, 0.87, 0.96, 0.98, 1.10, 1.16 (все с, Н-23÷29, 21Н), 1.23–2.17 (м, Н-1, Н-2, Н-5, Н-6, Н-7, Н-15, Н-16, Н-18, Н-19, Н-21, Н-22, 20Н), 3.21 (H_α -3, dd, $J_1=4.7$, $J_2=11.0$ Гц, 1Н), 4.31 и 4.34 (оба д, $J=7.1$ Гц, 2Н, Н-30), 5.54 и 5.49 (оба д, $J=5.7$ Гц, 2Н, Н-11, Н-12).

Гидроборирование-окисление диеновой кислоты (35). К суспензии 1.00 г (2.2 ммоль) диена (**35**) и 0.38 г (9.9 ммоль) NaBH_4 в 40 мл абс. ТГФ (Ar, 0 °С) прибавляли по каплям раствор 1.79 мл (1.90 г, 13.2 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в 10 мл абс. ТГФ. Перемешивали 3.5 ч, добавляли 8.8 мл H_2O , через 10 мин прибавляли раствор 6.00 г AsONa в 3.6 мл H_2O и 3.6 мл 30% H_2O_2 , перемешивали 16 ч, после чего разбавляли 200 МТБЭ, промывали насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток (0.82 г) флеш-хроматографировали [SiO_2 , ПЭ- AsOEt (10:1)] и получили 0.27 г (28%) диенового спирта (**37**), а также 0.55 г (55%) смеси триолов (**6**), (**7**) и (**8**), в соотношении 2 : 1 : 1.

Гидроборирование-окисление диенового диола (37). К суспензии 0.97 г (2.2 ммоль) диенового диола (**37**) и 0.38 г (9.9 ммоль) NaBH_4 в 40 мл абс. ТГФ (Ar, 0 °С) прибавляли по каплям раствор 1.79 мл (1.90 г, 13.2 ммоль) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ в 10 мл абс. ТГФ. Перемешивали 3.5 ч, добавляли 8.8 мл H_2O , через 10 мин прибавляли раствор 6.00 г AsONa в 3.6 мл H_2O и 3.6 мл 30% H_2O_2 , перемешивали 16 ч, после чего разбавляли 200 мл МТБЭ, промывали насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 и упаривали. Остаток (0.82 г) флеш хроматографировали [SiO_2 , ПЭ- AsOEt (10 : 1)] и получили 0.09 г (10%) диенового спирта (**37**), а также 0.71 г (70%) смеси триолов (**38**), (**39**) и (**40**), в соотношении 2 : 1 : 1.

3 β ,11 α ,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ен (38). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 15.72, 16.83, 18.07, 25.23, 28.27, 28.44, 28.88 (CH_3 , С-23÷С-29), 18.05, 25.30, 26.60, 26.76, 28.91, 29.70, 33.42, 35.10, 37.57 (CH_2 , С-1, С-2, С-6, С-7, С-15, С-16, С-19, С-21, С-22), 32.20, 33.29, 36.25, 39.10, 40.38, 42.10, (С, С-4, С-8, С-10, С-14, С-17, С-20), 46.07, 52.42 (СН, С-5, С-18), 55.82 (СН, С-9), 66.31 (CH_2OH , С-30), 68.89 (СН, С(11)ОН), 78.63 (СНОН, С-3), 125.85 (СН, С-12), 148.15 (С, С-13). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.80, 0.82, 0.86, 0.97, 0.98, 1.07, 1.16 (все с, Н-23÷Н-29, 21Н), 0.80–1.20 (м, Н-5, H_α -15, H_α -16, 3 Н), 1.23–2.17 (м, Н-1, Н-2, Н-6, Н-7, Н-9, H_β -15, H_β -16, Н-18, Н-19, Н-21, Н-22, 3 ОН, 20Н), 3.26 (H_α -3, дд, $J_1=10.8$, $J_2=5.3$ Гц, 1Н), 3.60 (д, $J=10.5$, 1Н, H_α -30), 3.71 (д, $J=10.5$ Гц, 2Н, H_β -30), 4.35 (дд, $J=5.4$, 2.9, 1Н, Н-11), 5.41 (д, $J=5.4$ Гц, 1Н, Н-12).

3 β ,12 β ,30-тригидрокси-18 β H-олеан-9(11)-ен (39). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 15.81, 18.02, 19.26, 23.55, 24.76, 27.50, 27.80 (CH_3 , C-23 \div C-29), 18.60, 26.33, 26.56, 26.72, 27.39, 27.94, 28.00, 32.04, 35.97, 37.00 (CH_2 , C-1, C-2, C-6, C-7, C-15, C-16, C-19, C-21, C-22), 33.17, 34.02, 39.50, 41.30, 41.62, 42.73 (C, C-4, C-8, C-10, C-14, C-17, C-20), 39.75, 45.59, 51.74 (CH , C-5, C-13, C-18), 67.44 (CH , C-12), 74.46 (CH_2OH , C-30), 78.95 (CHOH , C-3), 121.02 (CH , C-11), 148.60 (C, C-9). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.83, 0.85, 0.89, 0.96, 0.99, 1.13, 1.14 (все с, H-23 \div 29, 21H), 1.20–2.07 (м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-13, H-15, H-16, H-18, H-19, H-21, H-22, 3 OH, 24H), 3.31 (dd, $J_1=12.1$, $J_2=3.7$ Гц, 1H, H $_{\alpha-3}$), 3.47 (д, $J=10.7$, 1H, H $_{\alpha-30}$), 3.55 (д, $J=10.7$, 1H, H $_{\beta-30}$), 4.12 (дд, $J_1=3.4$, $J_2=11.9$ Гц, H-12), 5.19 (д, $J=3.4$ Гц, 1H, H-11).

3 β ,9 α ,30-тригидрокси-18 β H-олеан-12(13)-ен (40). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 16.03, 16.83, 20.27, 22.16, 25.29, 26.09, 28.40 (CH_3 , C-23 \div 29), 18.00, 24.91, 25.87, 26.50, 27.14, 28.60, 29.01, 29.68, 33.72, 35.92 (CH_2 , C-1, C-2, C-6, C-7, C-11, C-15, C-16, C-19, C-21, C-22), 32.95, 35.57, 38.14, 41.05, 41.68, 47.07 (C, C-4, C-8, C-10, C-14, C-17, C-20), 45.91, 51.00 (CH , C-5, C-18), 67.17 (CH_2OH , C-30), 74.45 (COH , C-9), 78.79 (CHOH , C-3), 119.10 (CH , C-12), 148.90 м.д. (C, C-13). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.83, 0.86, 0.87, 0.96, 0.98, 1.10, 1.16 (все с, H-23 \div 29, 21H), 1.00–1.20 (м, H $_{\alpha-15}$, H $_{\alpha-16}$, 2 H), 1.23–2.70 (м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-11, H $_{\beta-15}$, H $_{\beta-16}$, H-18, H-19, H-21, H-22, 20H), 3.21 (дд, $J_1=11.0$, $J_2=4.7$ Гц, 1H, H $_{\alpha-3}$), 3.60 (д, $J=10.5$, 1H, H $_{\alpha-30}$), 3.71 (д, $J=10.5$ Гц, 2H, H $_{\beta-30}$), 5.20 (дд, $J_1=5.6$, $J_2=3.4$ Гц, 1H, H-12).

Список литературы

1. Михайлов Б.М., Бубнов Ю.Н. Борорганические соединения в органическом синтезе. М., 1977. 516 с.
2. Brown H.C., Krishnamurthy S. Forty years of hydride reductions // *Tetrahedron*. 1979. Vol. 35. N5. Pp. 567–607. DOI: 10.1016/0040-4020(79)87003-9.
3. Brown H.C., Ramachandran P.V. Sixty years of hydride reductions // *Reduction in organic synthesis*. Washington, DC, 1996. Pp. 1–30.
4. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. Казань, 2001. 376 с.
5. Brown H.C., Brown H.C., Suzuki A. Hydroboration of terpenes. IV. Hydroboration of (+)-3-Carene (Δ^3 -Carene). Configuration assignments for the 4-caranols and 4-caranones. An unusual stability of 4-isocaranone with a *cis* relationship of the methyl and *gem*-dimethyl groups // *J. Am. Chem. Soc.* 1967. Vol. 89. N8. Pp. 1933–1941. DOI: 10.1021/ja00984a031.
6. Acharya S.P., Brown H.C. Hydroboration of terpenes. III. Isomerization of (+)-3-carene to (+)-2-carene. hydroboration of (+)-2-carene (Δ^4 -carene). Nuclear magnetic resonance spectra with absolute configurational and conformational assignments for the 2-caranols and 2-caranones // *J. Am. Chem. Soc.* 1967. Vol. 89. N8. Pp. 1925–1932. DOI: 10.1021/ja00984a030.
7. Cocker W., Shannon P.V.R., Staniland P.A. The chemistry of terpenes. Part III. Oxidative hydroboration of car-2-, -3-, and -4-enes // *J. Chem. Soc. C*. 1967. Pp. 485–489. DOI: 10.1039/J39670000485.
8. Macaez F.Z., Malkov A.V. Use of monoterpenes, 3-carene and 2-carene, as synthones in the stereoselective synthesis of 2,2-dimethyl-1,3-disubstituted cyclopropanes // *Tetrahedron*. 2006. Vol. 62. N1. Pp. 9–29. DOI: 10.1016/j.tet.2005.09.001.
9. Zweifel G., Zweifel G., Brown H.C. Hydroboration of terpenes. II. The Hydroboration of α - and β -Pinene - the absolute configuration of the dialkylborane from the hydroboration of α -pinene // *J. Am. Chem. Soc.* 1964. Vol. 86. N3. Pp. 393–397. DOI: 10.1021/ja01057a021.
10. Weyerstahl P., Marschall H., Splittgerber U., Wolf D. New *cis*-eudesm-6-ene derivatives from vetiver oil // *Liebigs Ann. Chem.* 1997. Vol. 1997. N8. Pp. 1783–1787. DOI: 10.1002/jlac.199719970823.
11. Cross B.E., Myers P.L. The hydroboration-oxidation of abietic acid // *J. Chem. Soc. (C)*. 1968. Pp. 471–480. DOI: 10.1039/J39680000471.
12. Выдрин В.А., Кравченко А.А., Яковлева М.П., Муслухов Р.Р., Толстикова А.Г., Ишмуратов Г.Ю. Гидроборирование дибораном метилового эфира абиетиновой кислоты // *Химия природ. соедин.* 2018. № 3. С. 405–407; [Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Yakovleva M.P., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Yu. Hydroboration by diborane of methyl abietate // *Chem. Nat. Compd.* 2018. Vol. 54. N3. Pp. 478–480. DOI: 10.1007/s10600-018-2383-2].
13. Магожина Л.Г. Способ получения триоксилупана // *Журн. общ. химии.* 1976. Т. 46. №12. С. 2759–2760.
14. Толстикова А.Г., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // *Химия в интересах устойчивого развития.* 2005. №13. С. 1–30.
15. Dračinský M., Hybelbauerová S., Sejbál J., Buděšinský M. Preparation and conformation study of B-ring substituted lupine derivatives // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 2006. Vol. 71. N8. Pp. 1131–1160. DOI: 10.1135/cccc20061131.
16. Klinotová E., Bosák S., Vystrčil A. The Preparation of 19 α H-lupeol acetate and its derivatives // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1978. Vol. 43. N8. Pp. 2204–2216. DOI: 10.1135/cccc19782204.
17. Inubushi Y., Sano T., Tsuda Y. Serratenediol: a new skeletal triterpenoid containing a seven membered ring // *Tetrahedron Lett.* 1964. N21. Pp. 1303–1310. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)90472-6.
18. Выдрин В.А., Кравченко А.А., Денисова К.С., Яковлева М.П., Ишмуратов Г.Ю. Эффективный синтез 3 β -гидрокси-18 β H-олеан-9(11),12(13)-диен-30-овой кислоты // *Химия природ. соедин.* 2016. №5. С. 821; [Vydrina V.A., Kravchenko

- A.A., Denisova K.S., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Yu. Effective synthesis of 3 β -hydroxy-18 β H-olean-9(11),12(13)-diene-30-oic acid // *Chem. Nat. Compd.* 2016. Vol. 52. N5. Pp. 959–960. DOI: 10.1007/s10600-016-1833-y].
19. Будаев А.С., Михайлова Л.Р., Спирихин Л.В., Балтина Л.А. Синтез и спектры ЯМР новых C-модифицированных производных глицирретовой кислоты // *Химия природ. соедин.* 2014. №2. С. 265–267. [Budaev A.S., Mikhailova L.R., Spirikhin L.V., Baltina L.A. Synthesis and NMR spectra of new C-modified glycyrrhetic acid derivatives // *Chem. Nat. Compd.* 2014. Vol. 50. N2. Pp. 302–304]. doi.org/10.1007/s10600-014-0937-5]
 20. Beseda I., Czollner L., Shah P.S., Khunt R., Gaware R., Kosma P., Stanetty C., del Ruiz-Ruiz M.C., Amer H., Mereiter K., Da Cunha T., Odermatt A., Claßen-Houben D., Jordis U. Synthesis of glycyrrhetic acid derivatives for the treatment of metabolic diseases // *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18. N1. Pp. 433–454. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.10.036.
 21. Logashenko E.B., Salomatina O.V., Markov A.V., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A. Synthesis and pro-apoptotic activity of novel glycyrrhetic acid derivatives // *ChemBioChem.* 2011. Vol. 12. N5. Pp. 784–794. DOI: 10.1002/cbic.201000618.
 22. Балтина Л.А., Флехтер О.Б., Путиева Ж.М., Кондратенко Р.М., Краснова Л.В., Толстиков Г.А. Гидролиз β -глицирризиновой кислоты // *Хим. фарм. ж.* 1996. Т. 30. №4. С. 47–49; [Baltina L.A., Flekhter O.B., Putieva Zh.M., Kondratenko R.M., Krasnova L.V., Tolstikov G.A. Hydrolysis of β -glycyrrhizic acid // *Pharm. Chem. J.* 1996. Vol. 30. N4. Pp. 263–266. DOI: 10.1007/BF02218774].

Поступила в редакцию 17 апреля 2019 г.

После переработки 19 декабря 2019 г.

Принята к публикации 23 декабря 2019 г.

Для цитирования: Выдрин В.А., Яковлева М.П., Кравченко А.А., Сяхов Р.Р., Ишмуратов Г.Ю. Гидроборирование-окисление производных глицирретовой кислоты // *Химия растительного сырья.* 2020. №2. С. 101–109. DOI: 10.14258/jcrpm.2020025468.

*Vydrina V.A., Yakovleva M.P.**, Kravchenko A.A., Sayakhov R.R., Ishmuratov G.Yu. HYDROBORATION-OXIDATION OF GLYCYRRHETIC ACID'S DERIVATIVES

Ufa Institute of Chemistry – Ufa Federal Research Center of the RAS, pr. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 (Russia), e-mail: insect@anrb.ru

The hydroboration-oxidation reaction is widely used in the chemistry of terpenoids both for proving the structure of new compounds isolated from natural raw materials and for the directed synthesis of low molecular weight bioregulators. Moreover, most of the known examples affect mono- and sesquiterpenes, a much smaller number - for di- and triterpenoids: most are represented by hydroboration-oxidation of localized double bonds, examples for conjugated dienes are limited only by hydroboration-oxidation of cis-eudesma-6,11-diene, abietic acid and its methyl ester.

We found that the reduction of the pentacyclic triterpenoid – glycyrrhetate methyl ester – diisobutylaluminium hydride in methylene chloride at -78°C and subsequent hydrolysis in the presence of ammonium chloride proceeds with the formation of 3 β ,30-dihydroxy-18 β H-olean-9(11),12(13)-diene with a yield of 90%. It was shown that the hydroboration of the 1,3-diene system in it with a 3.3 molar excess of diborane in tetrahydrofuran is accompanied by the restoration of the carboxyl function, and after oxidation with the hydrogen peroxide-sodium acetate system of the organoboranes formed, three alcohols are mixed (2 : 1 : 1): 3 β ,11,30-trihydroxy-18 β H-olean-12(13)-ene, 3 β ,12,30-trihydroxy-18 β H-olean-9(11)-ene and 3 β ,9,30-trihydroxy-18 β H-olean-12(13)-ene, respectively. A similar mixture of triols was also obtained by hydroboration-oxidation of 3 β -hydroxy-18 β H-olean-9(11),12(13)-diene-30-oic acid. The hydroboration-oxidation reactions of 3 β ,30-dihydroxy-18 β H-olean-9(11),12(13)-diene or the corresponding 30th acid proceed as monoprocesses predominantly at 9(11) double bonds.

Keywords: glycyrrhetic acid, diisobutylaluminium hydride, 3 β -hydroxy-18 β H-olean-9(11), 12(13)-diene-30-oic acid, 3 β , 30-dihydroxy-18 β H-olean-9(11), 12(13)-diene, hydroboration oxidation.

* Corresponding author.

References

1. Mikhaylov B.M., Bubnov Yu.N. *Bororganicheskiye soyedineniya v organicheskom sinteze*. [Organoboron compounds in organic synthesis]. Moscow, 1977, 516 p. (in Russ.).
2. Brown H.C., Krishnamurthy S. *Tetrahedron*, 1979, vol. 35, no. 5, pp. 567–607. DOI: 10.1016/0040-4020(79)87003-9.
3. Brown H.C., Ramachandran P.V. *Reduction in organic synthesis*. Washington, DC, 1996, pp 1–30.
4. Plemenkov V.V. *Vvedeniye v khimiyu prirodnikh soyedineniy*. [Introduction to the chemistry of natural compounds]. Kazan, 2001, 376 p. (in Russ.).
5. Brown H.C., Brown H.C., Suzuki A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, vol. 89, no. 8, pp. 1933–1941. DOI: 10.1021/ja00984a031.
6. Acharya S.P., Brown H.C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, vol. 89, no. 8, pp. 1925–1932. DOI: 10.1021/ja00984a030.
7. Cocker W., Shannon P.V.R., Staniland P.A. *J. Chem. Soc. C.*, 1967, pp. 485–489. DOI: 10.1039/J39670000485.
8. Macaev F.Z., Malkov A.V. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, no. 1, pp. 9–29. DOI: 10.1016/j.tet.2005.09.001.
9. Zweifel G., Zweifel G., Brown H.C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, vol. 86, no. 3, pp. 393–397. DOI: 10.1021/ja01057a021.
10. Weyerstahl P., Marschall H., Splittgerber U., Wolf D. *Liebigs Ann. Chem.*, 1997, vol. 1997, no. 8, pp. 1783–1787. DOI: 10.1002/jlac.199719970823.
11. Cross B.E., Myers P.L. *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, pp. 471–480, DOI: 10.1039/J39680000471.
12. Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Yakovleva M.P., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Yu. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2018, no. 3, pp. 405–407. (in Russ.); Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Yakovleva M.P., Muslukhov R.R., Tolstikov A.G., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Compd.*, 2018, vol. 54, no. 3, pp. 478–480. DOI: 10.1007/s10600-018-2383-2 (in Russ.).
13. Matyukhina L.G. *Zhurnal obshchey khimi*, 1976, vol. 46, no. 12, pp. 2759–2760. (in Russ.).
14. Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Shul'ts E.E., Baltina L.A., Tolstikov A.G. *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*, 2005, no. 13, pp. 1–30.
15. Dračinský M., Hybelbauerová S., Sejbal J., Buděšinský M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2006, vol. 71, no. 8, pp. 1131–1160. DOI: 10.1135/cccc20061131.
16. Klinotová E., Bosák S., Vystrčil A. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1978, vol. 43, no. 8, pp. 2204–2216. DOI: 10.1135/cccc19782204.
17. Inubushi Y., Sano T., Tsuda Y. *Tetrahedron Lett.*, 1964, no. 21, pp. 1303–1310. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)90472-6.
18. Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Denisova K.S., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Yu. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2016, no. 5, p. 821. (in Russ.); Vydrina V.A., Kravchenko A.A., Denisova K.S., Yakovleva M.P., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Compd.*, 2016, vol. 52, no. 5, pp. 959–960. DOI: 10.1007/s10600-016-1833-y
19. Budayev A.S., Mikhaylova L.R., Spirikhin L.V., Baltina L.A. *Khimiya prirodnikh soyedineniy*, 2014, no. 2, pp. 265–267. (in Russ.); Budaev A.S., Mikhailova L.R., Spirikhin L.V., Baltina L.A. *Chem. Nat. Compd.*, 2014, vol. 50, no. 2, pp. 302–304. DOI: 10.1007/s10600-014-0937-5.
20. Beseda I., Czollner L., Shah P.S., Khunt R., Gaware R., Kosma P., Stanetty C., del Ruiz-Ruiz M.C., Amer H., Mereiter K., Da Cunha T., Odermatt A., Claßen-Houben D., Jordis U. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, vol. 18, no. 1, pp. 433–454. DOI: 10.1016/j.bmc.2009.10.036.
21. Logashenko E.B., Salomatina O.V., Markov A.V., Korchagina D.V., Salakhutdinov N.F., Tolstikov G.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A. *ChemBioChem.*, 2011, vol. 12, no. 5, pp. 784–794, DOI: 10.1002/cbic.201000618.
22. Baltina L.A., Flekhter O.B., Putiyeva ZH.M., Kondratenko R.M., Krasnova L.V., Tolstikov G.A. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 1996, vol. 30, no. 4, pp. 47–49. (in Russ.); Baltina L.A., Flekhter O.B., Putieva Zh.M., Kondratenko R.M., Krasnova L.V., Tolstikov G.A. *Pharm. Chem. J.*, 1996, vol. 30, no. 4, pp. 263–266. DOI: 10.1007/BF02218774.

Received April 17, 2019

Revised December 19, 2019

Accepted December 23, 2019

For citing: Vydrina V.A., Yakovleva M.P., Kravchenko A.A., Sayakhov R.R., Ishmuratov G.Yu. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2020, no. 2, pp. 101–109. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2020025468.

