

УДК 547.824:542.91:548.737

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА**  
**1,2,6,6,10,16,17-ГЕПТАМЕТИЛ-20-(АЦЕТОКСИМЕТИЛ)-ПЕНТАЦИКЛО-**  
**[12.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>5,10</sup>.0<sup>15,20</sup>]ДОКОЗ-17-ЕН-7-ИЛ АЦЕТАТА**

**О.Б. Казакова<sup>1</sup>, Э.Ф. Хуснутдинова<sup>1</sup>, Н.И. Медведева<sup>1</sup>, А.Н. Лобов<sup>1</sup>, К.Ю. Супоницкий<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа, e-mail: obf@anrb.ru

<sup>2</sup>Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва

Статья поступила 29 июня 2011 г.

С доработки — 12 января 2012 г.

Определена молекулярная структура 3β,28-диацетокси-18αН,19βН-урсан-20-ена. Соединение C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub> **II** кристаллизуется в хиральной пространственной группе P2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>: *a* = 8,2721(6), *b* = 11,2728(8), *c* = 32,559(2) Å.

**Ключевые слова:** 3β,28-диацетокси-18αН,19βН-урсан-20-ен (1,2,6,6,10,16,17-гептаметил-20-(ацетоксиметил)пентацикло[12.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>5,10</sup>.0<sup>15,20</sup>]докоз-17-ен-7-ил ацетат), рентгеноструктурный анализ.

Тритерпеноиды с двойной связью в цикле *E* являются платформами для окислительных трансформаций и получения соединений разнообразной молекулярной структуры и биологической активности [1–6]. Одним из интересных, но практически не исследованных объектов, является гетеробетулин (18αН,19βН-урсан-20-ен-3β,28-диол [7] или Δ<sup>20</sup>таракстен-3β,28-диол [8]), образующийся из аллобетулина под действием C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>СОСl при 150 °С в пиридине [9]. Знание его молекулярной структуры необходимо как для подтверждения предложенного механизма образования такого типа соединений [10], так и для идентификации продуктов его синтетических превращений.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**1,2,6,6,10,16,17-Гептаметил-20-(ацетоксиметил)пентацикло[12.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>5,10</sup>.0<sup>15,20</sup>]докоз-17-ен-7-ил ацетат II.** Раствор 0,48 г (1 ммоль) ацетоксипаллобетулина **I** в 10 мл (100 ммоль) уксусного ангидрида и 0,008 мл (0,1 ммоль) НСlO<sub>4</sub> кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную массу упаривали, остаток промывали водой до исчезновения запаха, сушили на воздухе, хроматографировали на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, элюируя последовательно петролейным эфиром, бензолом. Выход соединения **II** составил 0,38 г (72 %). Кристаллы для рентгеноструктурного анализа получены кристаллизацией из бензола. Найдено, %: С 77,50; Н 10,29. C<sub>34</sub>H<sub>54</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 77,52, Н 10,33, *R<sub>f</sub>* 0,69. *T*<sub>пл</sub> 292—293 °С. [α]<sub>20</sub><sup>D</sup> + 10° (*c* 0,1, СНCl<sub>3</sub>). Лит. [9]: *T*<sub>пл</sub> 281—282 °С, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> + 22° (*c* 2,0, СНCl<sub>3</sub>).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>, δ м.д., *J* Гц): 0,80 м (1Н, Н-5), 0,84 с (3Н, Н<sub>3</sub>-24), 0,85 с (3Н, Н<sub>3</sub>-23), 0,87 с (3Н, Н<sub>3</sub>-25), 0,98 с (3Н, Н<sub>3</sub>-27), 1,01 д (3Н, Н<sub>3</sub>-29, <sup>3</sup>*J* 6,3 Гц), 1,02 м (1Н, Н<sub>ax</sub>-1), 1,04 м (1Н, Н<sub>eq</sub>-15), 1,04 с (3Н, Н<sub>3</sub>-26), 1,15 ддд (1Н, Н<sub>ax</sub>-16, <sup>2</sup>*J* 12,4 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>16ax–15ax</sub> 14,2 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>16ax–15eq</sub> 3,9 Гц), 1,24 м (1Н, Н<sub>ax</sub>-12), 1,25 дд (1Н, Н-18, <sup>3</sup>*J*<sub>18–13</sub> 11,1 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>18–19</sub> 8,0 Гц), 1,25 м (1Н, Н<sub>ax</sub>-11), 1,32 дд (1Н, Н-9, <sup>3</sup>*J*<sub>9–11ax</sub> 12,2 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>9–11eq</sub> 3,1 Гц), 1,38 м (1Н, Н<sub>eq</sub>-7), 1,40 дддд (1Н, Н<sub>ax</sub>-6, <sup>2</sup>*J* 12,4 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>6ax–7ax</sub> 14,1 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>6ax–5</sub> 13,1 Гц, <sup>3</sup>*J*<sub>6ax–7eq</sub> 3,4 Гц), 1,43 м (1Н, Н<sub>ax</sub>-7), 1,50 дддд (1Н, Н<sub>eq</sub>-6, <sup>2</sup>*J*

12,4 Гц,  $^3J_{6\text{eq}-7\text{ax}}$  3,6 Гц,  $^3J_{6\text{eq}-7\text{eq}}$  3,2 Гц,  $^3J_{6\text{eq}-5}$  2,8 Гц), 1,53 м (1Н,  $H_{\text{eq}-11}$ ), 1,53 м (1Н,  $H_{\text{ax}-22}$ ), 1,56 ддд (1Н,  $H_{\text{eq}-16}$ ,  $^2J$  12,4 Гц,  $^3J_{16\text{eq}-15\text{ax}}$  3,6 Гц,  $^3J_{16\text{eq}-15\text{eq}}$  2,8 Гц), 1,59 м (1Н,  $H_{\text{eq}-12}$ ), 1,62 м (1Н,  $H_{\text{ax}-2}$ ), 1,63 ддд (1Н, Н-13,  $^3J_{13-11\text{ax}}$  13,6 Гц,  $^3J_{13-11\text{eq}}$  11,6 Гц,  $^3J_{13-11\text{eq}}$  3,6 Гц), 1,64 с (3Н, Н<sub>3</sub>-30), 1,64 дкв (1Н, Н-19,  $^3J_{19-18}$  8,0 Гц,  $^3J_{19-29}$  6,3 Гц), 1,65 м (1Н,  $H_{\text{eq}-2}$ ), 1,71 ддд (1Н,  $H_{\text{eq}-1}$ ,  $^2J$  12,8 Гц,  $^3J_{1\text{eq}-2\text{ax}}$  3,5 Гц,  $^3J_{1\text{eq}-2\text{eq}}$  2,8 Гц), 1,75 ддд (1Н,  $H_{\text{ax}-15}$ ,  $^2J$  12,7 Гц,  $^3J_{15\text{ax}-16\text{ax}}$  14,2 Гц,  $^3J_{15\text{ax}-16\text{eq}}$  3,9), 2,00 дд (1Н,  $H_{\text{eq}-22}$ ,  $^2J$  15,8 Гц,  $^3J_{22\text{eq}-15\text{eq}}$  6,8 Гц), 2,03 (с, 3Н, Н<sub>3</sub>-34); 2,04 (с, 3Н, Н<sub>3</sub>-32), 3,82 (д, 1Н, Н<sub>a</sub>-28,  $^2J$  0,7 Гц), 4,30 (д, 1Н, Н<sub>b</sub>-28,  $^2J$  10,7 Гц), 4,48 дд (1Н, Н-3,  $^3J_{3-2\text{ax}}$  10,6 Гц,  $^3J_{3-2\text{eq}}$  5,6 Гц), 5,23 дт (1Н, Н-21,  $^3J_{21-22\text{ax}}$  6,8 Гц,  $^3J_{21-22\text{eq}}$  1,5,  $^4J_{21-19}$  1,5).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14,9 (С-27), 16,0 (С-26), 16,3 (С-24), 16,5 (С-25), 18,1 (С-6), 21,0 (С-32), 21,3 (С-34), 21,5 (С-11), 21,6 (С-29), 22,9 (С-30), 23,7 (С2), 26,7 (С-15), 27,5 (С-12), 27,9 (С-23), 30,4 (С-16), 34,0 (С-7), 35,2 (С-22), 36,0 (С-19), 36,9 (С-17), 37,2 (С-10), 37,8 (С-4), 38,4 (С-1), 38,5 (С-13), 41,1 (С-8), 42,1 (С-14), 48,5 (С-18), 50,3 (С-9), 55,3 (С-5), 61,9 (С-28), 80,8 (С-3), 117,6 (С-21), 140,0 (С-20), 170,9 (С-31), 171,3 (С-33).

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на импульсном спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой 500,13 МГц ( $^1\text{H}$ ) и 125,47 МГц ( $^{13}\text{C}$ ) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР приведены в мольных долях (м.д.) относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана. Рентгеноструктурное исследование провели на дифрактометре Bruker SMART APEX II. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Voetius. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ-этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10 % раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100—120 °С в течение 2—3 мин.

## РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ СОЕДИНЕНИЯ II

Бесцветные кристаллы  $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_4$  ( $M = 572,80$ ) при 100 К ромбические:  $a = 8,2721(6)$ ,  $b = 11,2728(8)$ ,  $c = 32,559(2)$  Å,  $V = 3036,1(4)$  Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_12_12_1$ ,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1,152$  г/см<sup>3</sup>. Экспериментальный набор 38510 отражений получен на дифрактометре Bruker SMART APEX2 CCD ( $\lambda\text{MoK}_\alpha$ -излучение,  $\theta_{\text{max}} = 30^\circ$ ) с монокристалла размером 0,29×0,23×0,16 мм. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей проводили по программам SAINT и SADABS, включенных в программный пакет APEX2 [11]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по  $F_{hkl}^2$ . Атомы водорода помещали в геометрически рассчитанные положения и уточняли с использованием модели наездника ( $U_{\text{iso}}(\text{H}) = nU_{\text{eq}}(\text{C}, \text{O})$ , где  $n = 1,5$  для атомов углерода метильных групп,  $n = 1,2$  для остальных атомов С). При уточнении использовали 4956 независимых отражений ( $R_{\text{int}} = 0,0690$ ). Сходимость уточнения по всем независимым отражениям  $wR_2 = 0,1292$  ( $R_1 = 0,0527$  по 4123 отражениям с  $I > 2\sigma(I)$ ). Все расчеты проводились на IBM PC с использованием программного комплекса SHELXTL [12]. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC) № 826890; <http://www.ccdc.cam.ac.uk/products/csd/request/>.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами предложен синтез 3β,28-диацетокси-18αН,19βН-урсан-20-ена II путем кипячения ацетоксиаллобетулина I в уксусном ангидриде в присутствии хлорной кислоты с последующей хроматографической очисткой (выход 72 %). Вероятнее всего, под действием ацетил-иона происходит раскрытие тетрагидрофуранового цикла ацетоксиаллобетулина I с образованием карбкатиона A с последующим [1,2]-сигматропным сдвигом (промежуточное соединение B) и депротонированием до соединения II (рис. 1).

Строение соединения II во многом сходно с ранее изученными нами пентациклическими тритерпеноидами [13—15]. Все циклы имеют *транс*-ориентацию относительно друг друга. Циклогексановые фрагменты (циклы A, B, C, D) характеризуются конформацией *кресло*, цик-

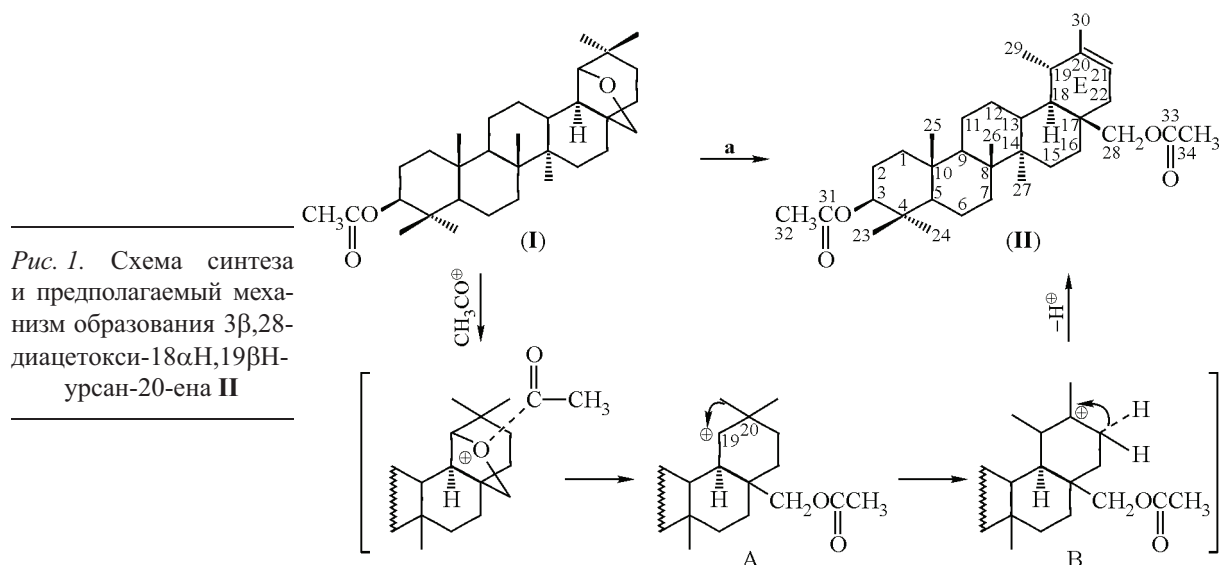


Рис. 1. Схема синтеза и предполагаемый механизм образования 3β,28-диацетокси-18αH,19βH-урсан-20-ена II

логексен (цикл *E*) имеет конформацию, промежуточную между *софа* и *полукресло*. Абсолютная конфигурация II определена на основании известной конфигурации аллобетулина I, откуда следует, что атом C19 имеет *S*-конфигурацию, что соответствует предложенному механизму реакции.

С использованием метода ЯМР спектроскопии проведено полное отнесение сигналов атомов в спектрах соединения II. Отнесения сигналов проведены с использованием двумерных корреляционных методик COSY, HSQC и HMBC. Так, в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения II наблюдаются 34 сигнала, для которых с помощью спектров DEPT [16] проведено отнесение к четвертичным, метиновым, метиленовым и метильным группам. Положение сигналов четвертичных углеродных атомов C4, C8, C10, C14, C20, C17, C31 и C33 в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  установлено на основании HMBC корреляций. Положение двойной связи установлено на основании вицинальных кросс-пиков

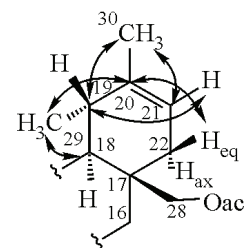


Рис. 2. Значимые HMBC корреляции в цикле *E* соединения II

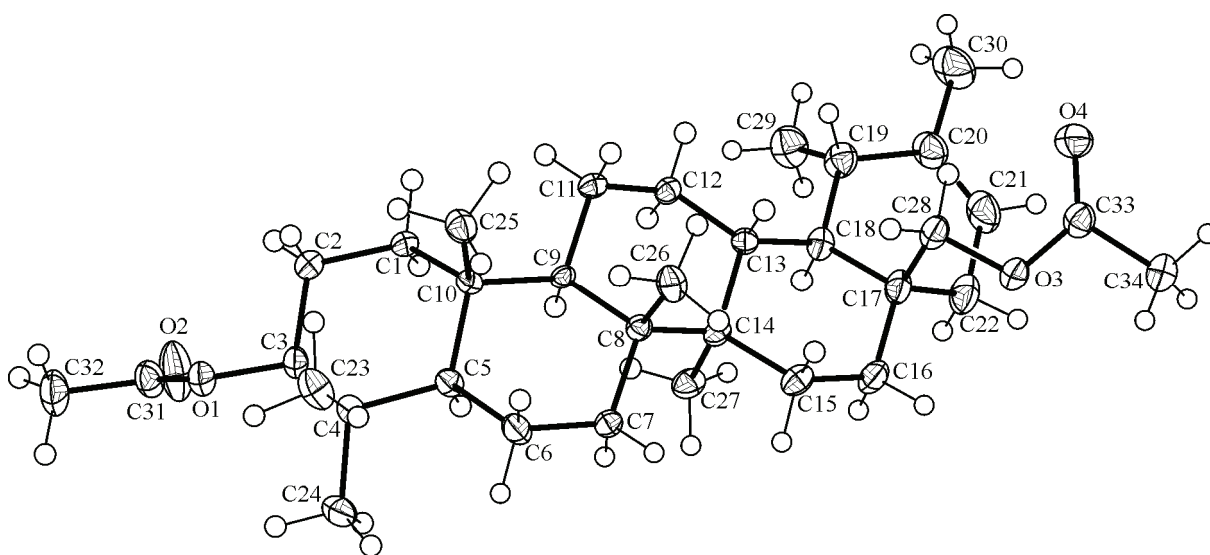


Рис. 3. Молекулярная структура 3β,28-диацетокси-18αH,19βH-урсан-20-ена II

протонов метильных групп H<sub>3</sub>-29 с C-18, H<sub>3</sub>-29 с C-20, H<sub>3</sub>-30 с C-19, H<sub>3</sub>-30 с C-21, а также H-21 с C-19 и H<sub>eq</sub>-22 с C-20 в спектрах НМВС (рис. 2, 3).

Протоны метиленовой группы в положении C-22 ( $\delta_C = 35,22$  м.д.) в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H образуют АМХ-систему с дублет-дублетным расщеплением на протоне двойной связи. На  $\alpha$ -конфигурацию протона H<sub>ax</sub>-22 указывает кросс-пик H<sub>ax</sub>-22/H-18 в спектре NOESY. Свидетельством в пользу предложенного положения заместителей в кольце E служит наблюдаемая дальняя константа <sup>4</sup>J<sub>21-19</sub> со значением 1,5 Гц. Стереохимия положения H-19 определена с помощью NOESY спектра. В спектре NOESY наблюдаются кросс-пики между протонами H<sub>b</sub>-28 и H<sub>ax</sub>-15, H-13, а также между H<sub>b</sub>-28 и H-19, что указывает  $\beta$ -ориентацию протона H-19.

### ВЫВОДЫ

Впервые методами рентгеноструктурного анализа и ЯМР спектроскопии охарактеризована структура 3 $\beta$ ,28-диацетокси-18 $\alpha$ H,19 $\beta$ H-урсан-20-ена II.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fuchino H., Nozawa O., Tanaka N. // Chem. Pharm. Bull. – 1994. – **42**, N 9. – P. 1745 – 1749.
2. Денисенко М.В., Одинокова Л.В., Уварова Н.И. // Химия природн. соед. – 1989. – **25**, № 5. – С. 655 – 664.
3. Urban M., Klinot J., Tislerova I., Biedermann D., Hajdich M., Cisarova I., Sarek J. // Synthesis. – 2006. – **23**. – P. 3979 – 3986.
4. Kvasnica M., Rudovska I., Cisarova I., Sarek J. // Tetrahedron. – 2008. – **64**, N 17. – P. 3736 – 3743.
5. Флехтер О.Б., Медведева Н.И., Куковинец О.С., Спирихин Л.В., Галкин Е.Г., Галин Ф.З., Голованов Д.Г., Павлова Н.И., Савинова О.В., Бореко Е.И., Толстиков Г.А. // Биоорган. химия. – 2007. – **33**, № 6. – С. 629 – 634.
6. Pu Zh., Jia H., Jun L., Luyong Zh., Hongbin S. // Tetrahedron. – 2009. – **65**, N 18. – P. 4304 – 4309.
7. Klinotova E., Bludska M., Klinot J. // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1989. – **54**, N 4. – P. 1036 – 1042.
8. Klinot J., Vystreil A. // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1959. – **24**, N 15. – P. 3273 – 3277.
9. Klinot J., Vystreil A. // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1964. – **29**, N 2. – P. 516 – 530.
10. Fruhstofer W. // Chemische Berichte. – 1954. – **87**, N 3. – P. 423 – 435.
11. APEX2 and SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2005.
12. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. – 2008. – **A64**. – P. 112 – 122.
13. Казакова О.Б., Толстиков Г.А., Супоницкий К.Ю. // Биоорган. химия. – 2010. – **36**, № 1. – С. 142 – 144.
14. Казакова О.Б., Хуснутдинова Э.Ф., Толстиков Г.А., Супоницкий К.Ю. // Биоорган. химия. – 2010. – **36**, № 4. – С. 552 – 555.
15. Казакова О.Б., Хуснутдинова Э.Ф., Лобов А.Н., Зверева Т.И., Супоницкий К.Ю. // Химия природн. соед. – 2010. – **46**, № 6. – С. 762 – 764.
16. Doddrell D.M., Pegg D.T., Bendall M.R. // J. Magn. Res. – 1982. – **48**, N 15. – P. 323 – 327.