

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 548.3:547.122

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И АБСОЛЮТНАЯ КОНФИГУРАЦИЯ 28-О-АЦЕТИЛБЕТУЛИНА

Е. М. Сулеймен¹, К. Van Hecke²

¹Институт прикладной химии, Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Республика Казахстан

E-mail: suleimen_em@enu.kz

²XStruct, Department of Inorganic and Physical Chemistry, Ghent University, Krijgslaan 281-S3, B-9000 Ghent, Belgium

E-mail: Kristof.VanHecke@UGent.be

Статья поступила 19 декабря 2014 г.

С доработки — 19 мая 2015 г.

Впервые рентгеноструктурным анализом установлена кристаллическая структура и абсолютная конфигурация 28-О-ацетилбетулина.

DOI: 10.15372/JSC20160127

Ключевые слова: тритерпеноид, бетулин, 28-О-ацетилбетулин, ЯМР спектроскопия, рентгеноструктурный анализ.

Перспективность исследований в области синтеза новых синтетических производных тритерпеноида бетулина обусловлена их ценными фармакологическими свойствами. Например, ряд производных бетулина обладают противовирусной, противовоспалительной, ранозаживляющей, антисептической и противоопухолевой активностью [1—5].

В настоящей статье приводятся кристаллографические данные ацетоксипроизводного тритерпеноида бетулина. Синтез 28-ацетоксибетулина проведен в соотношении 1 моль бетулина 1 на 5 молей уксусного ангидрида по методике, которая описана в [6]. Ранее нами было проведено рентгеноструктурное исследование молекулы ацетата бетулиновой кислоты [7].

Структура соединения 2 была определена рентгеноструктурным исследованием монокри-

сталла. В этой работе представлена молекулярная и кристаллическая структура и установлена абсолютная конфигурация 28-ацетата бетулина 2.

Соединение 2 кристаллизуется в хиральной пространственной группе $P2_12_12_1$ (№ 19) с одной полной молекулой 28-О-ацетилбетулина в асимметричной единице (рис. 1). Аналогично с ранее представленной структурой 3-ацетилбетулиновой кислоты [7], цик-

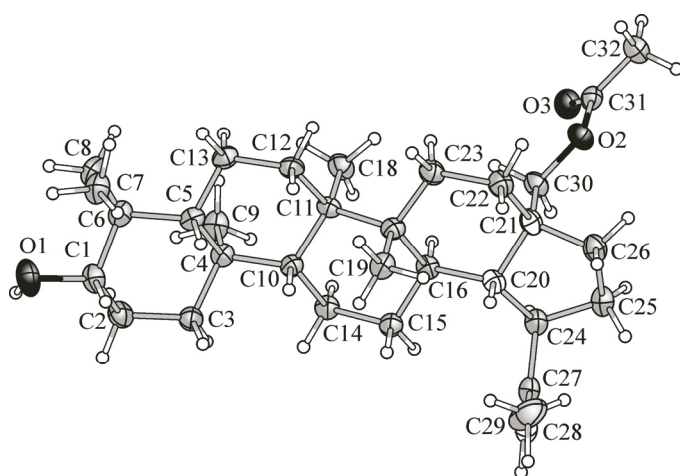


Рис. 1. Геометрия молекулы 2 в кристалле. Эллипсоиды тепловых колебаний представлены с вероятностью 50 %

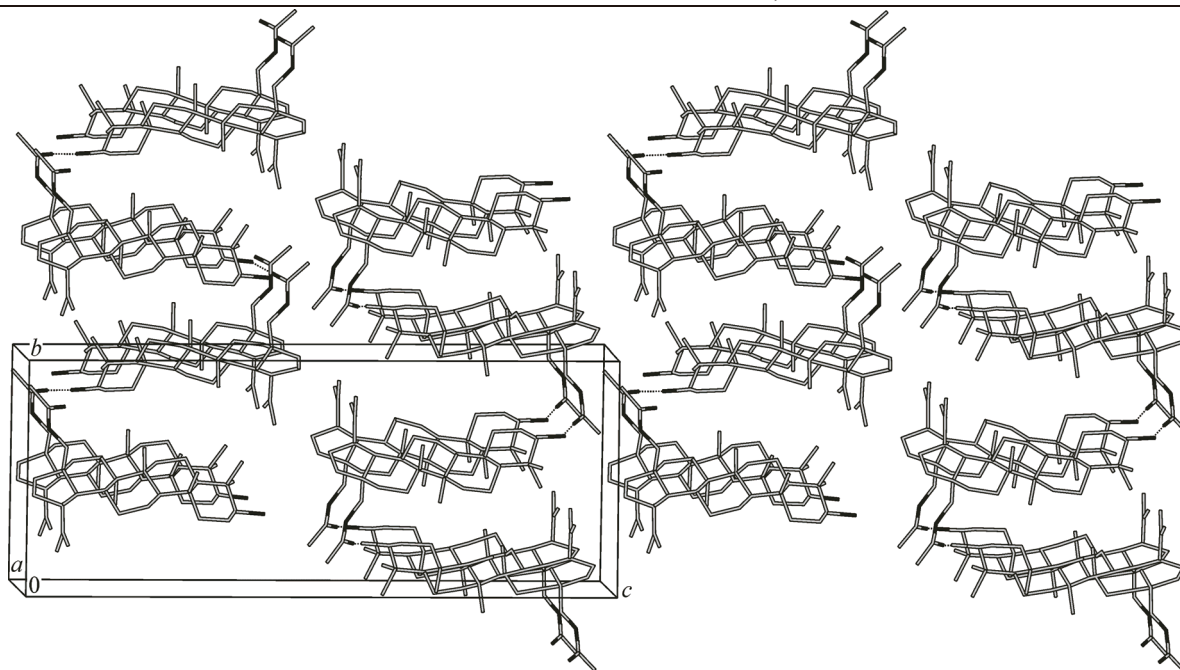


Рис. 2. Упаковка кристалла соединения **2**. Проекция вдоль оси *a*

лопентановое кольцо имеет конформацию *конверта* C21, в то время как все циклогексановые кольца имеют конформацию *кресла*. Пентациклический остов молекулы **2** практически совпадает с таковым в молекуле 3-ацетилбетулиновой кислоты.

Гидроксильная группа при атоме C1 находится в экваториальном положении относительно 6-членного цикла.

Ацилоксиметильный заместитель при атоме C21 находится в аксиальном положении и имеет плоскую конформацию с торсионным углом O2—C30—C21—C20 $-169,5(2)^\circ$. Имеются данные только о трех других структурах производных бетулиновой кислоты, содержащих ацетоксигруппу в том же положении [8—10].

Изопропилиденовая группа на атоме C24 циклопентанового кольца повернута примерно на 180° по сравнению со структурой 3-ацетилбетулиновой кислоты [7]. Торсионный угол C28—C27—C24—C25 равен $107,5(3)^\circ$.

Кристаллическая структура соединения **2** стабилизируется межмолекулярными водородными связями O1—H...O3' ($-x, -1/2+y, 1/2-z$), параметры H-связи: O(1)—H(1) 0,84, O1...O3' 2,958(2), H...O3' 2,12 Å, угол O1—H...O3' 175° (рис. 2).

Определена абсолютная конфигурация хиральных центров молекулы как C1 (*S*), C4 (*R*), C5 (*R*), C10 (*R*), C11 (*R*), C16 (*R*), C17 (*R*), C20 (*R*), C21 (*S*) и C24 (*R*).

На рис. 1 и 2 представлена геометрия молекулы и фрагмент упаковки кристалла **2**.

Экспериментальная часть. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker DRX-500 (рабочая частота — 500,13 МГц для ^1H , 125,76 МГц для ^{13}C , δ -шкала) с использованием стандартных программ для регистрации двумерных спектров COSY ^1H — ^1H , HMBC ^1H — ^{13}C , HSQC, Dept. Для ТСХ использовали пластинки Sorbfil в системе этилацетат—гексан. ТСХ проявляли насыщенным водным раствором KMnO_4 , смесью серной кислоты и ванилина. Для колоночной хроматографии использовали силикагель марки Армсорб (США). Ход реакции контролировали по ТСХ.

Соединение **2** получено по методике, описанной в работе [6].

28-*O*-ацетилбетулин **2** — бесцветные кристаллы с $T_{\text{пл}}$ 211—216 °С из EtOAc, лит. 210—212 °С [11], R_f 0,51 (гексан: EtOAc, 4:1). Выход составил 257 мг (61 %).

ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 3,16 (1H, дд, $J = 10$; 4, H-3), 0,65 (1H, д, $J = 9$, H-5), 2,42 (1H, м, H-19), 4,24 (1H, дд, $J = 11$; 2, H-28'), 3,84 (1H, д, $J = 11$, H-28''), 4,67 (1H, д, $J = 2$,

H-29'), 4,56 (1H, уш.с, H-29''), 1,02 (3H, с, H-23), 0,74 (3H, с, H-24), 0,80 (3H, с, H-25), 0,96 (3H, с, H-26), 0,95 (3H, с, H-27), 1,67 (3H, с, H-30), 2,05 (3H, с, H-32).

ЯМР ^{13}C (125,76 МГц, CDCl_3): 38,73 (т, С-1), 27,42 (т, С-2), 78,99 (д, С-3), 38,87 (с, С-4), 55,32 (д, С-5), 18,30 (т, С-6), 34,56 (т, С-7), 40,91 (с, С-8), 50,40 (д, С-9), 37,18 (с, С-10), 20,81 (т, С-11), 25,21 (т, С-12), 37,59 (д, С-13), 42,72 (с, С-14), 27,08 (т, С-15), 29,61 (т, С-16), 46,34 (с, С-17), 48,81 (д, С-18), 47,70 (д, С-19), 150,16 (с, С-20), 29,78 (т, С-21), 34,22 (т, С-22), 27,99 (к, С-23), 15,36 (к, С-24), 16,10 (к, С-25), 16,04 (к, С-26), 14,78 (к, С-27), 62,82 (т, С-28), 109,85 (т, С-29), 19,13 (к, С-30), 171,57 (с, С-31), 21,05 (к, С-32).

Рентгеноструктурный анализ. Данные рентгеноструктурного анализа получены на дифрактометре SuperNova, Dual, Cu at zero, Atlas. Параметры ячейки и интенсивности отражений измерены при температуре 100,0 К. Экспериментальные данные обработаны программой Olex 2 [12], структура расшифрована прямыми методами по программе ShelXL и уточнена с помощью ShelXS [13] методом наименьших квадратов.

Кристаллографические данные. Кристаллы соединения **2**, $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{O}_3$, $M = 484,74$, ромбические, пространственная группа $P2_12_12_1$ (№ 19), при 100 К $a = 6,99256(11)$, $b = 12,4455(2)$, $c = 31,9721(5)$ Å, $V = 2782,40(8)$ Å³, $Z = 4$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 0,550$ мм⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1,157$ г/см³, измерено 28909 отражений ($7,622 \leq 2\theta \leq 152,668$), 5761 независимых ($R_{\text{int}} = 0,0447$, $R_{\sigma} = 0,0267$), которые использовались во всех расчетах. Окончательные значения факторов расходимости $R_1 = 0,0373$ (по 5307 наблюдаемым отражениям с $I > 2\sigma(I)$) и $wR_2 = 0,0934$ (для всех данных). Абсолютная конфигурация структуры установлена по методу Флака [14], Flack параметр $-0,10(10)$.

Результаты рентгеноструктурного анализа кристалла соединения **2** депонированы в Кембриджском центре кристаллоструктурных данных (под номером CCDC 1011187), и могут быть свободно получены по запросу на интернет-сайте: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Работа выполнена по гранту Министерства образования и науки Республики Казахстан по бюджетной программе № 055 "Фундаментальные и прикладные исследования" по теме "Фитохимическое изучение растений Казахстана и Сибири. Создание модифицированных производных на основе моно- и сесквитерпеноидов, флаваноидов и их биоскрининг".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pavlova N.I., Savinova O.V., Nikolaeva S.N., Boreko E.I., Flekhter O.B. // Fitoterapia. – 2003. – **74**. – P. 489.
2. Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Shultz E.E., Baltina L.A., Tolstikov A.G. // Chemistry for Sustainable Development. – 2005. – **13**. – P. 1 – 29.
3. Alakurtti S., Mäkelä T., Koskimies S., Yli-Kauhaluoma J. // Eur. J. Pharm. Science. – 2006. – **29**. – P. 1.
4. Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Tolstikov G.A., Tolstikov A.G., Flekhter O.B. // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2006. – **32**. – P. 261.
5. Csuk R., Barthel A., Kluge R., Ströhl D., Kommera H., Paschke R. // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – **18**. – P. 1344.
6. Kim J.Y., Koo H.-M., Kim D.S.H.L. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2001. – **11**. – P. 2405.
7. Сулеймен Е.М., Van Hecke K., Van Meervelt L., Deborggraeve W., Dehaen W. // Журн. структур. химии. – 2013. – **54**, № 1. – С. 195.
8. Das P.K., Mukherjee M., Ray S. // Indian J. Phys. A. – 1983 – **57**. – P. 182.
9. Mohamed I.E., Choudhary M.I., Ali S., Anjum S., Rahman A.U. // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online. – 2006. – **62**. – P. o1352.
10. Kvasnica M., Rudovska I., Cisarova I., Sarek J. // Tetrahedron. – 2008. – **64**. – P. 3736.
11. Thibeault D., Gauthier C., Legault J., Bouchard J., Dufour P., Pichette A. // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – **15**. – P. 6144.
12. Sheldrick G.M. // Acta Cryst. – 2008. – **A64**. – P. 112.
13. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // J. Appl. Cryst. – 2009. – **42**. – P. 339.
14. Flack H.D. // Acta Cryst. – 1983. – **A39**. – P. 876.