

УДК 547.597:547.598:548.736

**КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
3,5-ДИМЕТИЛ-1*H*-ПИРАЗОЛИДА 3-О-АЦЕТИЛУРСОЛОВОЙ КИСЛОТЫ**© 2011 С.А. Попов^{1*}, Л.А. Глинская², Т.Е. Кокина², **Р.Ф. Клевцова²**, А.В. Шпатов¹¹Учреждение Российской академии наук Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН²Учреждение Российской академии наук Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН, Новосибирск

Статья поступила 20 июня 2010 г.

При взаимодействии хлорангидрида 3-О-ацетилурсоловой кислоты (**I**) и 3,5-диметил-1*H*-пиразола получен 3,5-диметил-1*H*-пиразолид 3-О-ацетилурсоловой кислоты (**II**). По данным РСА (150 К, автодифрактометр Bruker X8 Apex CCD, MoK α -излучение) определена кристаллическая структура соединения **II**. Кристаллы ромбические, размеры элементарной ячейки: $a = 10,6034(2)$, $b = 12,4096(2)$, $c = 24,5972(5)$ Å, пр. гр. $P2_12_1$. Структура построена из дискретных ацентричных молекул. При кипячении пиразолида **II** в спиртовом растворе щелочи происходит деацилирование вторичного гидроксила с образованием 3,5-диметил-1*H*-пиразолида урсоловой кислоты **IV**. Соединения **II** и **IV** изучены методом ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: пиразолиды, урсоловая кислота, кристаллическая структура.

Синтез и исследование структуры производных сложных эфиров и амидов, содержащих фармакофорный фрагмент урсоловой кислоты, актуальны в связи с поиском новых биологически активных соединений [1, 2]. Из-за аксиального расположения карбоксильной группы сложные эфиры пентациклических тритерпеновых кислот (урсоловой, олеаноловой, бетулиновой) являются стабильными к воздействию различных нуклеофильных агентов (гидролизу, аминолизу). Так, для снятия алкильной защиты используются специальные условия [3].

Азолиды, в частности, пиразолиды алифатических и ароматических карбоновых кислот являются более активными в сравнении со сложными эфирами и рассматриваются как аренологи реакционноспособных ацилхлоридов [4]. Обычно пиразолиды относительно легко подвергаются гидролизу и аминолизу [5, 6]. Азолиды пентациклических тритерпеновых кислот, включая производные доступной урсоловой кислоты, не известны и могут представлять интерес для изучения реакционной способности, использования в качестве синтетических интермедиатов и изучения биологической активности.

Целью данной работы является изучение кристаллической структуры пиразолида 3-О-ацетилурсоловой кислоты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для синтеза использовали хлорангидрид 3-О-ацетилурсоловой кислоты (**I**), полученный по методике [7], 3,5-диметил-1*H*-пиразол (99 %, Sigma-Aldrich), реактивы и растворители: пиридин, H₂SO₄, KOH, CH₂Cl₂ имели квалификацию ЧДА.

* E-mail: spopov@nioch.nsc.ru

28-(3,5-Диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-28-оксоурс-12-ен-3β-ил ацетат (II) синтезировали взаимодействием хлорангирида **I** с 3,5-диметилпиразолом в присутствии триэтиламина аналогично работе [8]. Выход 0,95 г (94 %). $\alpha_{589}^{26} = +29,2$ ($c = 1$, CHCl_3). ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 2970, 2953, 2927, 2673, 1732, 1714, 1582, 1458, 1415, 1371, 1325, 1246, 1143, 1098, 1028, 989, 966, 933, 825, 662, 419. УФ спектр (ϵ (λ , нм)): $1,31 \times 10^4$ (244). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в табл. 1.

28-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-3β-гидроксиурс-12-ен-28-он (IV) получен гидролизом ацетильной группы соединения **II** в условиях, описанных в работе [9]. Выход (0,43 г, 93 %). $\alpha_{589}^{26} = +22,0$ ($c = 0,2$, CHCl_3). ИК спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3433, 2429, 2081, 1922, 1712, 1400, 1373. УФ спектр (ϵ (λ , нм)): $5,37 \times 10^4$ (244). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в табл. 1.

Монокристаллы **II** вырастили при медленном испарении раствора этого соединения в EtOH.

Для РСА отобрали бесцветный прозрачный монокристалл изометричной формы. Параметры элементарной ячейки и интенсивности рефлексов измеряли при низкой температуре (150 К) на автодифрактометре Bruker X8 Apex CCD, оснащённом двухкоординатным детектором, по стандартной методике (MoK $_{\alpha}$ -излучение, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, графитовый монохроматор). Кристаллографические характеристики, детали рентгеновского дифракционного эксперимента и уточнения структуры соединения **II** приведены в табл. 2. Пространственная группа кристалла выбрана на основе анализа погасаний в массиве интенсивностей, подтвержденного проведенными расчетами. Структура решена прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном для неводородных атомов приближении по комплексу программ SHELXL-97 [10]. Положения всех атомов Н в структуре выявлены экспериментально из разностных синтезов электронной плотности и включены в уточнение в изотропном приближении совместно с неводородными атомами.

Окончательные значения основных межатомных расстояний и валентных углов приведены в табл. 3. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджской базе структурных данных (CCDC № 779204) и могут быть получены у авторов.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны при комнатной температуре на приборе Bruker AV-300 (300,13 МГц для ядер ^1H ; 75,48 МГц для ядер ^{13}C) в растворе пиридина- d_5 . В качестве внутренних стандартов использовались сигналы растворителя (для спектров ЯМР ^1H — остаточный сигнал пиридина (δ_{H} 7,15 м.д.); для спектров ЯМР ^{13}C — сигнал пиридина- d_5 (δ_{C} 123,50 м.д.)).

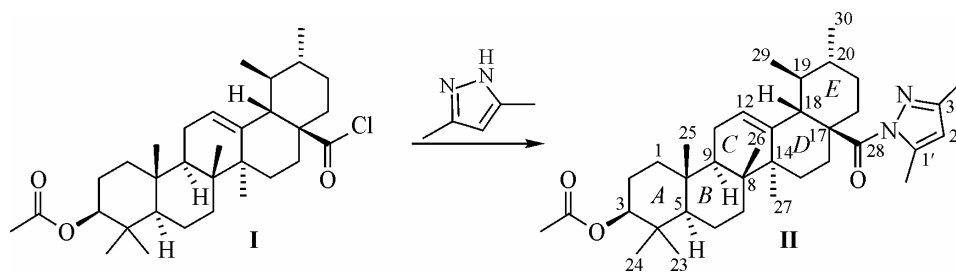
ИК спектры сняты на ИК спектрометре Vector 22.

УФ спектры записаны УФ спектрометре HP 8453.

Величины углов оптического вращения измерены на поляриметре PolAaг 3005.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При взаимодействии хлорангирида 3-О-ацетилурсоловой кислоты **I** и 3,5-диметилпиразола в CH_2Cl_2 нами получен пиразолид 3-О-ацетилурсоловой кислоты **II**.



По данным РСА кристаллическая структура соединения **II** построена из дискретных ацентричных молекул (рис. 1).

Т а б л и ц а 1

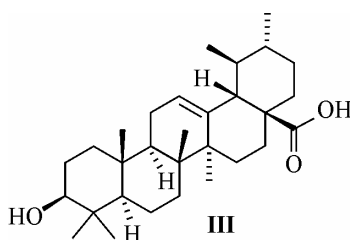
Химические сдвиги δ (м.д.), мультиплетность сигналов и константы спин-спинового взаимодействия J (Гц) в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **II** и **IV** (в пиридине- d_5)

№ атома	δ_{H} (J)	δ_{C}	№ атома	δ_{H} (J)	δ_{C}
	II			IV	
1		38,62 т	1		39,16 т
2		23,89 [§] т	2		27,73 т
3	4,38 дд (7,9; 7,9)	81,20 д	3	3,19 дд (9,5; 6,4)	78,58 д
4	—	37,99 с	4	—	39,27 с
5		55,64 д	5		55,74 д
6		18,47 т	6		18,68 т
7		33,11 т	7		33,26 т
8		39,85 с	8		39,88 с
9		47,89 д	9		48,00 д
10	—	37,17 с	10	—	37,32 с
11	1,81 дд (8,9; 3,5) (2H)	23,61 [§] т	11	1,85 дд (8,8; 3,6) (2H)	23,64 т
12	5,15 дд (3,5; 3,5)	125,54 д	12	5,22 дд (3,6; 3,6)	125,77 д
13	—	138,81 с	13	—	138,77 с
14	—	42,60 с	14	—	42,62 с
15		28,72 т	15		28,76 т
16		24,08 т	16		24,14 т
17	—	52,17 с	17	—	52,12 с
18	2,73 д (12,5)	54,20 д	18	2,81 д (12,5)	54,23 д
19		39,67 [#] д	19		39,68 [§] д
20		39,03 [#] д	20		39,06 [§] д
21		31,18 т	21		31,18 т
22		35,20 т	22		35,23 т
23	0,74 [§] с (3H)	28,38 к	23	0,85 [§] с (3H)	28,68 к
24	0,73 [§] с (3H)	17,18 [‡] к	24	0,77 [§] с (3H)	17,23 [#] к
25	0,82 с (3H)	15,52 [‡] к	25	0,97 с (3H)	15,50 [#] к
26	0,61 с (3H)	17,05 [‡] к	26	0,68 с (3H)	16,29 [#] к
27	0,98 с (3H)	23,86 к	27	1,05 с (3H)	23,93 к
28	—	177,83 с	28	—	177,76 с
29	0,80 [#] д (6,5) (3H)	17,70 [‡] к	29	0,86 [#] д (6,5) (3H)	17,70 [#] к
30	0,85 [#] д (АВ ₃ , J _{ВА} = 6,3 (3H))	21,60 к	30	0,89 [#] д (АВ ₃ , J _{ВА} = 5,9 (3H))	21,59 к
1'	—	145,08 [¶] с	1'	—	145,04 с
2'	5,73 уш.с	109,87 д	2'	5,78 д (0,8; 0,8)	109,92 д
3'	—	150,03 [¶] с	3'	—	†
-C(1')CH ₃	2,09 уш.с (3H)	14,25 [‡] к	-C(1')CH ₃	2,13 уш.с (3H)	14,23 [#] к
-C(3')CH ₃	2,32 д (1,0) (3H)	15,88 [‡] к	-C(3')CH ₃	2,39 уш.с (3H)	15,87 [#] к
-OC(O)CH ₃	—	171,21 с			
-OC(O)CH ₃	1,92 с (3H)	21,60 к			

¹ Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **II** и **IV** проведено на основании сравнения с таковыми 3-О-ацетилурсоловой кислоты [13] и урсоловой кислоты **III** [14, 15].

² Отмеченные одинаковыми символами §, #, ‡, ¶ величины химических сдвигов можно поменять местами в пределах одного столбца.

³ † Сигнал, по-видимому, перекрыт сигналом растворителя (δ_{C} 150,03).



Изучение геометрии молекулы показало, что составляющие ее пять шестичленных карбоциклов заметно деформированы. Циклы *A*, *B*, *D* и *E* имеют конформацию *кресла*, а карбоцикл *C*

Т а б л и ц а 2

Кристаллографические характеристики, детали дифракционного эксперимента и уточнения структуры II

Соединение	II
Эмпирическая формула	C ₃₇ H ₅₆ N ₂ O ₃
Молекулярная масса	576,84
Сингония	Ромбическая
Пространственная группа	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å	10,6034(2), 12,4096(2), 24,5972(5)
<i>V</i> , Å ³	3236,60(10)
<i>Z</i> ; ρ _{выч} , г/см ³	4; 1,184
μ, мм ⁻¹	0,074
Размеры кристалла, мм	0,24×0,18×0,12
Область сканирования, θ, град.	2,09—26,00
Число измер. / независ. отражений	23378 / 6353
<i>R</i> (int)	0,0245
Число отражений с <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>)	5760
Число уточняемых параметров	603
GOOF по <i>F</i> ²	1,033
<i>R</i> -фактор, <i>I</i> > 2σ(<i>I</i>), <i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂	0,0309, 0,0766
<i>R</i> -фактор (по всем <i>I</i> _{<i>hkl</i>}), <i>R</i> ₁ , <i>wR</i> ₂	0,0366, 0,0792
Остаточная электронная плотность (max / min), е·Å ⁻³	0,244 / -0,134

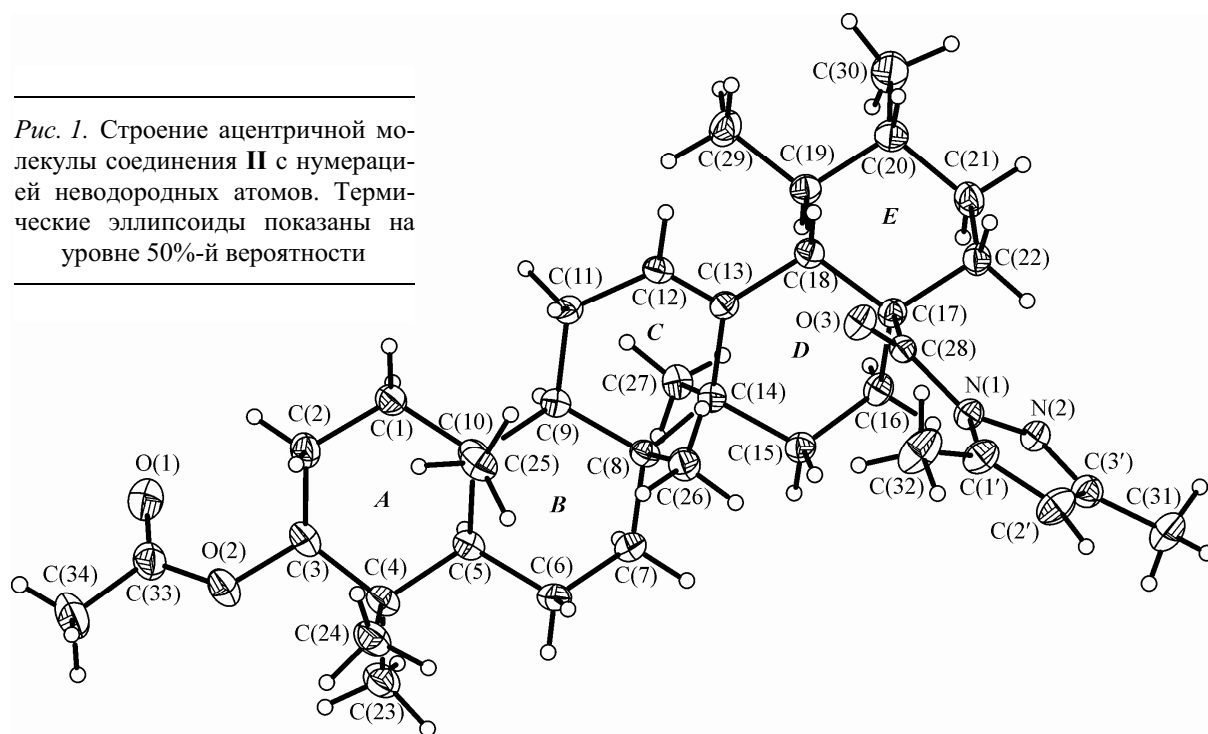
Т а б л и ц а 3

*Основные межатомные расстояния *d* (Å) и валентные углы ω (град.) в структуре II*

Связь	<i>d</i>	Угол	ω	Угол	ω
C(3)—O(2)	1,465(2)	O(2)—C(3)—C(2)	109,2(1)	N(1)—C(28)—C(17)	119,5(1)
C(28)—O(3)	1,204(2)	O(2)—C(3)—C(4)	107,4(1)	O(1)—C(33)—O(2)	124,3(1)
C(33)—O(1)	1,206(2)	O(3)—C(28)—N(1)	117,4(1)	O(2)—C(33)—C(34)	124,6(2)
C(33)—O(1)	1,339(2)	O(3)—C(28)—C(17)	123,1(1)	C(2')—C(1')—N(1)	106,2(1)
C(1')—N(1)	1,389(2)	N(2)—N(1)—C(1')	110,8(1)	N(1)—C(1')—C(32)	125,3(1)
C(3')—N(2)	1,321(2)	N(2)—N(1)—C(28)	123,3(1)	N(2)—C(3')—C(2')	111,5(1)
N(1)—N(2)	1,386(2)	C(1')—N(1)—C(28)	125,6(1)	C(33)—O(2)—C(3)	117,4(1)
C(28)—N(1)	1,428(2)	C(3')—N(2)—N(1)	105,0(1)		

Примечание: Длины связей С—С и углы С—С—С находятся в интервале от 1,519(2) до 1,591(2) Å и от 106,0(1) до 128,5(1)°.

Рис. 1. Строение ацентричной молекулы соединения II с нумерацией неводородных атомов. Термические эллипсоиды показаны на уровне 50%-й вероятности



характеризуется конформацией *конверта* с отклонением атома C(8) от среднестатистической плоскости остальных пяти атомов на $0,756(2)$ Å. Пятичленный цикл пиразола — практически плоский со средним отклонением атомов от плоскости цикла на $0,001(1)$ Å. Сопоставление дан-

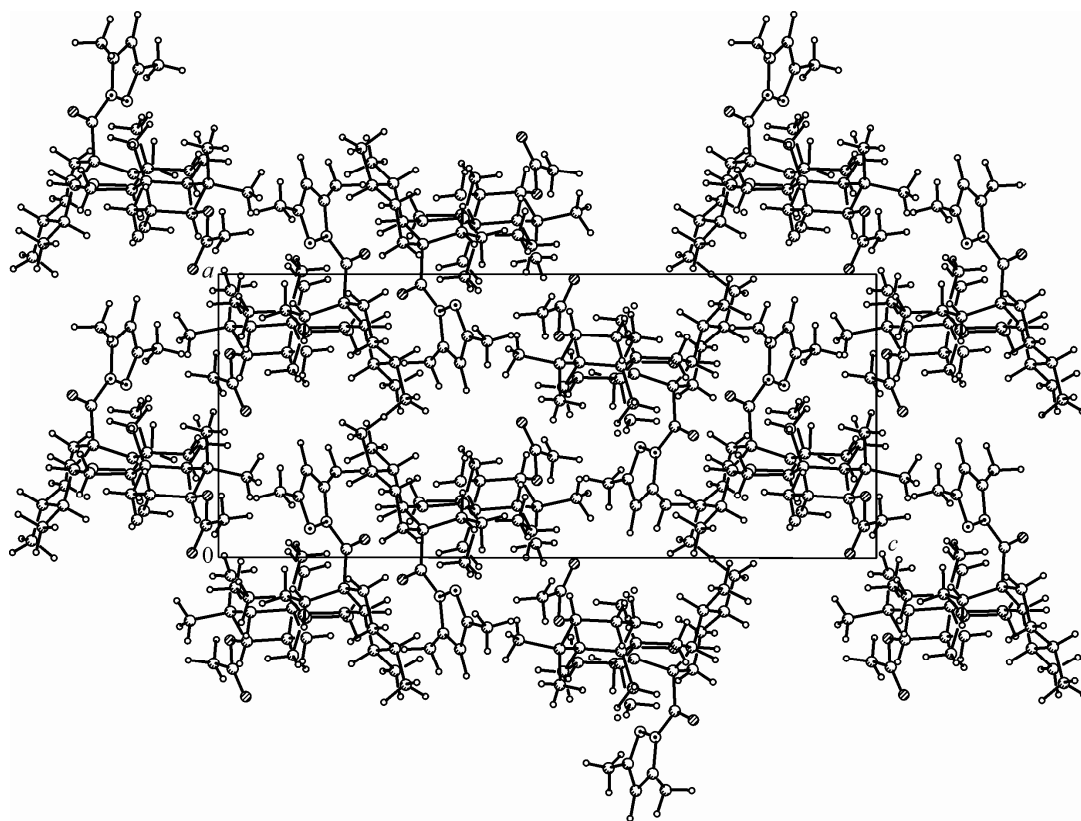


Рис. 2. Упаковка молекул в структуре II в проекции на плоскость (010)

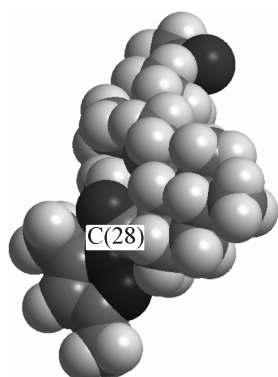
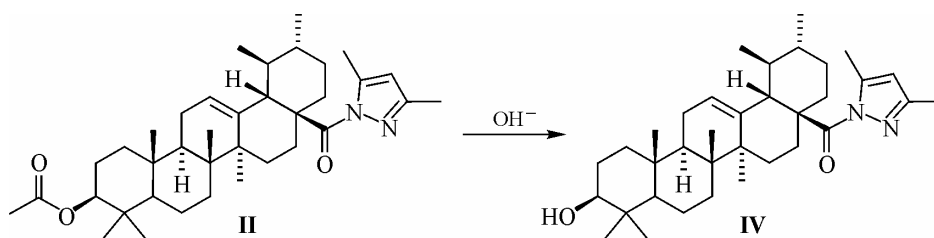


Рис. 3. Строение молекулы соединения **II** с учетом ван-дер-ваальсовых радиусов атомов

ных РСА, полученных для монокристалла пиразолида **II** и представленных в работе [11] для сольвата **III**·EtOH, свидетельствует о сохранении конформации тритерпенового остова молекул **III** при переходе к ее производному **II**.

Упаковка молекул пиразолида **II** на плоскость (010) представлена на рис. 2. Кратчайшие контакты между соседними молекулами соответствуют расстояниям C(2')...O(1) = 3,345(3), C(31)...O(1) = 3,424(2) Å, т.е. несколько превышающим сумму их ван-дер-ваальсовых радиусов (3,20 Å [12]). Таким образом, все межмолекулярные расстояния в кристалле находятся в пределах ван-дер-ваальсовых взаимодействий.

Соединение **II** является исключительно стабильным в типичных гидролитических условиях. Обычно пиразолиды легко гидролизуются уже при комнатной температуре при действии спиртового раствора неорганического основания. Кипячение пиразолида **II** в спиртовом растворе щелочи в течение 1 ч приводило лишь к деацилированию вторичного гидроксила в положении 3. Образование соединения (**IV**), сохранившего пиразолидный фрагмент, установлено по данным спектров ЯМР, ИК и УФ.



Устойчивость амидной связи в соединении **II** можно объяснить экранированием атома C(28) метильными и метиленовыми группами тритерпенового остова молекулы, а также метильной группой пиразольного фрагмента от атаки нуклеофила OH⁻. Этот вывод следует из рассмотрения изображения молекулы пиразолида **II** (рис. 3), построенного на основе данных РСА с учетом ван-дер-ваальсовых радиусов атомов.

Авторы выражают благодарность С.В. Ларионову за полезное обсуждение и внимание к работе, Д.Ю. Наумову за проведение рентгеноструктурного эксперимента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deng S.-L., Baglin I., Nour M. et al. // Phosphorous, Sulfur and Silicon and the Related Elements. – 2007. – **182**, N 5. – P. 951 – 967.
2. Gnoatto C.B., Susplugas S., Dalla Vecchia L. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – **16**, Is. 2. – P. 771 – 782.
3. Sengupta P., Sen M., Das S. // Indian J. Chem. – 1980. – **19B**. – P. 721 – 722.
4. Kauffman T. // Angew. Chem., Int. Ed. – 1971. – N 10. – P. 743.
5. Carlsohn H., Hipler U.-Ch., Breuer A. et al. // Pharmazie. – 1983. – **38**, N 12. – S. 823 – 826.
6. Luboch E., Biernat J.F. // Polish J. Chem. – 1981. – **55**. – P. 2183 – 2191.
7. Jain S.M., Atal C.K. // Indian J. Chem. – 1986. – **25B**. – P. 427 – 428.
8. Meng Y.-Q., Liu D., Cai L.L. et al. // Bioorg. Med. Chem. – 2009. – **17**, N 2. – P. 848 – 854.
9. Ruzieka L., Lambertson A.H., Christie E.W. // Helv. Chimica Acta. – 1938. – **21**. – P. 1706 – 1713.
10. Sheldrick G.M. SHELX-97, Release 97-2. Göttingen (Germany): Univ. of Göttingen, 1998.
11. Simon A., Dejade C., Saux M. et al. // Acta Crystallogr. – 1992. – **C48**, N 4. – P. 726 – 728.
12. Бацапов С.С. // Журн. неорган. химии. – 1991. – **36**, № 12. – С. 3915.
13. Tkachev A.V., Denisov A.Yu. // Tetrahedron. – 1994. – **50**, N 8. – P. 2591 – 2598.
14. Sang S., Lapsley K., Rosen R.T., Ho C.-T. // J. Agric Food Chem. – 2002. – **50**, N 3. – P. 607 – 609.
15. Xu H.-X., Sim K.-Ye., Zeng F.-Q., Wan M. // US Patent 5916919. – June 29, 1999.