

УДК 547.824:542.91:548.737

**МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
АНГИДРИДА 3-ОКСО-УРС-12-ЕН-28-ОВОЙ КИСЛОТЫ****Н.И. Медведева¹, К.Ю. Супоницкий², Т.В. Лопатина¹, А.Н. Лобов¹,
А.И. Попцов¹, О.Б. Казакова¹**¹Институт органической химии УНЦ РАН, Уфа, Россия

E-mail: obf@anrb.ru

²Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва, Россия

Статья поступила 13 мая 2014 г.

С доработки — 5 августа 2014 г.

Определена молекулярная структура ангидрида 3-оксо-урс-12-ен-28-овой кислоты. Кристаллы соединения $C_{60}H_{90}O_5$ (III) моноклинные, пространственная группа $C2$, при 100 К $a = 15,1308(13)$, $b = 23,5150(19)$, $c = 15,1275(12)$ Å, $\beta = 108,276(2)^\circ$. Молекулы в кристалле в частном положении на оси 2.

DOI: 10.15372/JSC20150519

Ключевые слова: ангидрид 3-оксо-урс-12-ен-28-овой кислоты, синтез, рентгено-структурный анализ.

Синтез бистерпеноидов, связанных различными спейсерами, представляет интерес как с точки зрения их фармакологической активности [1–4], так и структурных особенностей [5, 6]. Если изучению строения таких соединений, как бисизостевиольные производные, посвящен целый ряд работ [7, 8], то бистритерпеноиды в литературе практически отсутствуют, поэтому представляется актуальным их синтез и изучение строения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ангидрид 3-оксо-урс-12-ен-28-овой кислоты (III). К раствору 0,43 г (1 ммоль) урсеновой кислоты I в 25 мл ТГФ прибавляли 0,47 г (1 ммоль) свежеприготовленного хлорангидрида урсеновой кислоты II и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную массу выливали в 100 мл воды, осадок фильтровали, промывали, сушили на воздухе, продукт кристаллизовали из смеси хлороформ–метанол при комнатной температуре с последующим высушиванием в вакууме. Выход соединения III составил 0,39 г (91 %). Найдено, %: С 80,77, Н 10,11, О 9,12. $C_{60}H_{90}O_5$ (M_r 891,35). Вычислено, %: С 80,85, Н 10,18, О 8,97. R_f 0,82. $T_{пл}$ 180 °С (с разложением). $[\alpha]_{20}^D +9,6^\circ$ (c 1,00, $CHCl_3$). Масс-спектр (ESI, 70 э/в, m/z) 876 $[M-CH_3]^+$, 409 $[C_{29}H_{45}O]^+$, 453 $[C_{30}H_{45}O_3]^+$. Спектр ^{13}C ЯМР ($CDCl_3$, δ м.д.): 15,20 (C25); 17,02 (C29); 17,31 (C26); 19,57 (C6); 21,08 (C30); 21,51 (C23); 23,41 (C27); 23,44 (C11); 24,20 (C16); 26,55 (C24); 27,83 (C15); 30,52 (C21); 32,56 (C7); 34,16 (C2); 35,53 (C22); 36,65 (C10); 38,94 (C20); 39,08 (C19); 39,33 (C1); 39,59 (C8); 42,28 (C14); 46,76 (C9); 47,41 (C4); 49,79 (C17); 52,69 (C18); 55,28 (C15); 125,97 (C12); 137,87 (C13); 172,60 (C28); 217,76 (C3). Спектр 1H ЯМР ($CDCl_3$, δ м.д., J Гц): 0,88 (с, 3H, H₃-26); 0,88 (д, 3H, $^3J_{29-19} = 5,2$, H₃-29); 0,96 (д, 3H, $^3J_{30-20} = 5,5$, H₃-30); 0,99 (м, 1H, H-20); 1,05 (с, 3H, H₃-23); 1,05 (с, 3H, H₃-25); 1,09 (с, 3H, H₃-24); 1,10 (с, 3H, H₃-27); 1,13 (ддд, 1H, $^2J = 13,8$, $^3J_{15eq-16ax} = 4,1$, $^3J_{15eq-16eq} = 2,1$, Heq-15); 1,31 (дд, 1H, $^3J_{5-6ax} = 8,4$, $^3J_{5-6eq} =$

= 4,9, H-5); 1,32 (м, 1H, Нах-21); 1,36 (м, 1H, H-19); 1,38 (м, 1H, Heq-7); 1,45 (ддд, 1H, $^2J = 13,3$, $^3J_{1ax-2ax} = 10,9$, $^3J_{1ax-2eq} = 6,7$, Нах-1); 1,48 (м, 1H, Heq-6); 1,49 (м, 1H, Нах-6); 1,53 (м, 1H, Нах-7); 1,55 (м, 1H, Heq-21); 1,60 (дд, 1H, $^3J_{9-11ax} = 9,8$, $^3J_{9-11eq} = 7,4$, H-9); 1,68 (ддд, 1H, $^2J = 13,5$, $^3J_{16eq-15ax} = 4,5$, $^3J_{16eq-15eq} = 2,1$, Heq-16); 1,69 (м, 1H, Нах-22); 1,69 (м, 1H, Heq-22); 1,88 (тд, 1H, $^2J = 13,8$, $^3J_{15ax-16ax} = 13,8$, $^3J_{15ax-16eq} = 4,5$, Нах-15); 1,91 (ддд, 1H, $^2J = 13,3$, $^3J_{1eq-2ax} = 7,4$, $^3J_{1eq-2eq} = 3,6$, Heq-1); 1,97 (м, 1H, Heq-11); 1,98 (м, 1H, Нах-11); 2,04 (тд, 1H, $^2J = 13,5$, $^3J_{16ax-15ax} = 13,8$, $^3J_{16ax-15eq} = 4,1$, Нах-16); 2,22 (д, 1H, $^3J_{18-19} = 11,6$, H-18); 2,38 (ддд, 1H, $^2J = 15,9$, $^3J_{2eq-1ax} = 6,7$, $^3J_{1eq-2eq} = 3,6$, Heq-2); 2,55 (ддд, 1H, $^2J = 15,9$, $^3J_{2ax-1ax} = 10,9$, $^3J_{2ax-1eq} = 7,4$, Нах-2); 5,34 (т, 1H, $^3J_{12-11ax} = 3,6$, $^3J_{12-11eq} = 3,6$, H-12).

Масс-спектр положительных и отрицательных ионов ESI получен на приборе DFS Thermo Electron Corporation (ацетонитрил—вода 50/50, 0,05 мл/мин).

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C соединения III зарегистрированы на импульсном спектрометре Bruker Avance III с рабочей частотой 500,13 МГц (1H) и 125,47 МГц (^{13}C) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABVO в растворе $CDCl_3$ при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{13}C и 1H приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Задержку между импульсными последовательностями устанавливали для достижения полной релаксации. С целью увеличения цифрового разрешения применяли дополнение нулями и умножение Фурье-образа спектра на экспоненциальную функцию ($lb = 0,1$ Гц для 1H и 1 Гц для ^{13}C). Спектры ЯМР ^{13}C с подавлением по протонам (WALTZ-16) были зарегистрированы при следующих условиях: спектральное окно 29,8 кГц, количество точек 64К, длительность возбуждающего импульса (30°) 3,2 мкс, релаксационная задержка 2 с, количество прохождений 3072. Редактирование спектров ЯМР ^{13}C проводили на основании экспериментов DEPT-90 и DEPT-135 [9]. Длительность импульса, регенерирующего поперечную намагниченность, выбиралась 6 мкс (DEPT-90) и 9 мкс (DEPT-135), рефокусирующая задержка $1/2J = 3,5$ мс, 64К точки накоплены в течение 1024 прохождений, спектральное окно 29,8 кГц, экспоненциальное уширение линий 1 Гц.

Двумерные спектры зарегистрированы в стандартных режимах многоимпульсных последовательностей программного обеспечения прибора. Спектр gsCOSY [10, 11] зарегистрирован со следующими параметрами: размер матрицы 4К на 512 эксп. при спектральном окне 5,0 кГц, при обработке использовали синусоидально-колоколообразную взвешивающую функцию для F1 и F2 проекций ($ssb = 2$). gsHSQC спектр ($hsqcetgr$ [12], размер матрицы 4К на 512 эксп., 5,0 кГц для F2-проекции и 27,7 кГц для F1) зарегистрирован с задержкой d4 оптимизированной под наблюдение $J_{CH} = 145$ Гц. gsHMBC спектр ($hmbcgpndqf$ [13, 14], размер матрицы 4К на 2К эксп., 5,0 кГц для F2-проекции и 27,7 кГц для F1) зарегистрирован с задержкой d6 = 71,4 мс ($cnst13 = 7$ Гц). При регистрации спектра NOESY образец для удаления растворенного кислорода был продут сухим аргоном в течение 10 мин перед проведением эксперимента. Для записи спектра NOESY [15, 16] использовали матрицу 4К на 512 эксп. со спектральным окном 5,0 кГц, время смешения d8 = 0,6 с. Для соединения III в спектрах ЯМР 1H и ^{13}C наблюдаются одиночные наборы сигналов мономерных звеньев, поэтому описание спектров ЯМР 1H и ^{13}C представлено для мономерного звена.

Температуру плавления определяли на нагревательном столике Voetius. Оптическое поглощение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 241 MC в трубке длиной 1 дм. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA-3000, основной стандарт ацетанилид. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ—этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10%-ым раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100—120 °С в течение 2—3 мин.

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ СОЕДИНЕНИЯ III

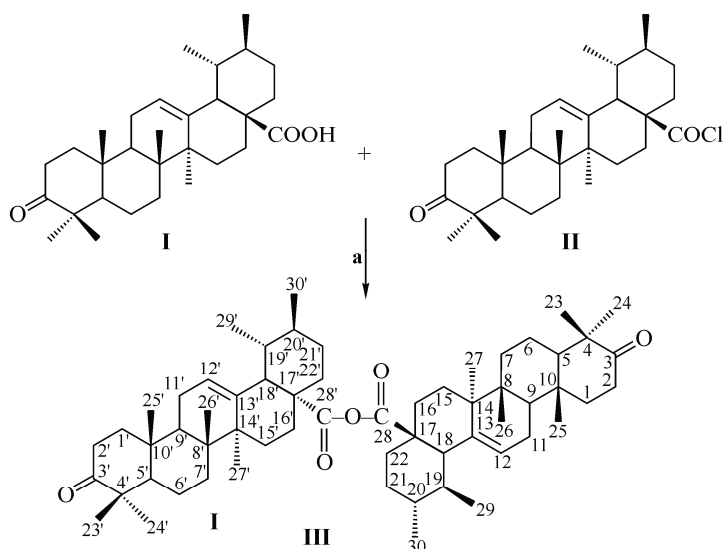
Бесцветные пластинчатые кристаллы $C_{60}H_{90}O_5$ ($M = 891,32$), моноклинные, при 100 К $a = 15,1308(13)$, $b = 23,5150(19)$, $c = 15,1275(12)$ Å, $\beta = 108,276(2)^\circ$, $V = 5110,9(7)$ Å³, пространственная группа $C2$, $Z = 4$ (две независимые молекулы, находящиеся в частном положении на оси 2), $d_{\text{выч}} = 1,158$ г/см³. Экспериментальный набор 24825 отражений получен на дифрактометре Bruker

SMART APEX2 CCD (λMoK_α -излучение, $\theta_{\text{max}} = 29^\circ$) с монокристалла размером $0,19 \times 0,14 \times 0,04$ мм. Обработку исходного массива измеренных интенсивностей проводили по программам SAINT и SADABS, включенных в программный пакет APEX2 [17]. 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 6934 независимых отражения ($R_{\text{int}} = 0,0811$). Сходимость уточнения по всем независимым отражениям $wR_2 = 0,1645$ ($R_1 = 0,0756$ по 4780 отражениям с $I > 2\sigma(I)$, GOOF = 1,088). Абсолютная конфигурация определена на основании известной конфигурации исходного продукта. Все расчеты проводились на IBM PC с использованием программного комплекса SHELXTL [18]. Координаты атомов и температурные факторы депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC) № 974813.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами осуществлен синтез ангидрида урсеновой (3-оксо-урс-12-ен-28-овой) кислоты **III** путем взаимодействия урсеновой кислоты **I** с ее хлорангидридом **II** в среде тетрагидрофурана при комнатной температуре (рис. 1). Выход образовавшегося ангидрида составил 91 % после кристаллизации. В масс-спектре электронного удара соединения **III** содержится пик иона m/z 409, отвечающий распаду связи C17—C28. Разрыв ангидридного спейсера приводит к образованию иона m/z 453.

Для соединения **III** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C наблюдаются одинарные наборы сигналов, соответствующие мономерному звену, что, вероятно, указывает на C_2 -симметрию продукта. Анализ спектров ЯМР ^{13}C и спектров DEPT ангидрида **III** показал наличие сигналов 7 метильных групп, 9 CH_2 -групп, 6 CH -групп и 8 четвертичных атомов углерода. В спектре ЯМР ^{13}C в области карбонильных связей наблюдались сигналы с химическими сдвигами δ_{C} 217,76 и 172,60 м.д., которые относятся к карбонильной C3 и карбоксильной C28 группам соответственно. В спектрах НМВС наблюдаются кросс-пики протона $\text{H}_{\text{eq}}-1$ (δ_{H} 2,38 м.д.) и протонов метильной группы C24 (δ_{H} 1,09 м.д.) с карбонильным сигналом C3 (δ_{C} 217,76 м.д.), а также прото-



Условия реакции: а) ТГФ, Et_3N , 20°C , 1 ч

Рис. 1. Схема синтеза соединения **III**

Рис. 2. Значимые HMBC и NOESY корреляции мономерного звена соединения **III**

нов H-18 (δ_{H} 2,22 м.д.) и H_{ax}-16 (δ_{H} 2,04 м.д.) с карбоксильным сигналом C28 (δ_{C} 172,60 м.д.) (рис. 2). В области двойных связей присутствуют сигналы метиновой группы δ_{C} 125,97 м.д. и четвертичной группы при δ_{C} 137,87 м.д. Положения двойной связи в C12—C13 подтверждено на основании HMBC взаимодействий протонов метильной группы C27 (δ_{H} 1,10 м.д.) и H-18 с атомом C13 (δ_{C} 137,87 м.д.), а также H-18 с атомом C12 (δ_{C} 125,97 м.д.). Предварительные отнесения в спектрах ЯМР ^{13}C и ^1H для метильных групп тритерпенового скелета, произведенные на основе анализа HMBC кросс-пиков, подтверждены в спектрах NOESY. Так, наблюдалась цепочка взаимодействий между протонами метильных групп C25 (δ_{H} 1,05 м.д.), C26 (δ_{H} 0,88 м.д.), а также протонов C29 (δ_{H} 0,88 м.д.) и C26 с H-18, что соответствует β -ориентации указанных протонов. NOESY взаимодействия H-24/H-5, а также H-9/H-27 указывают на α -ориентацию данных протонов.

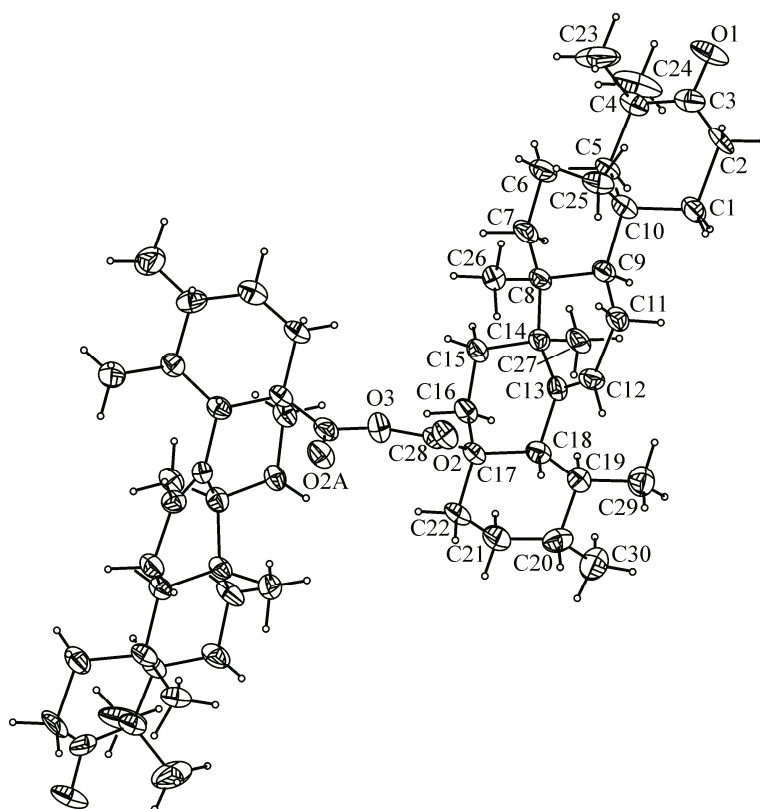
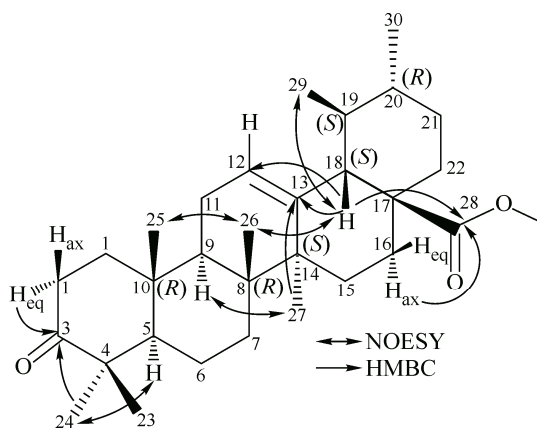


Рис. 3. Общий вид молекулы ангидрида 3-оксо-урс-12-ен-28-овой кислоты **III** в представлении тепловыми эллипсоидами (с 50%-ой вероятностью) для независимой молекулы А, за исключением атома O2A, нумерация приведена только для симметрично независимой части молекулы. Вторая независимая молекула не показана, поскольку имеет одинаковую конформацию, и геометрические параметры независимых молекул в пределах экспериментальных погрешностей совпадают

Общий вид одной из независимых молекул (**IIIА**) представлен на рис. 3. Две независимые молекулы (А и А') находятся в частном положении на оси второго порядка и имеют одинаковую геометрию, т.е. симметрично независимую часть элементарной ячейки составляют две половины независимых молекул. Все циклогексановые циклы находятся в обычно наблюдаемой конформации *кресла*, как и в родственных соединениях, исследованных в работах [19–24], включая структуру урсоловой кислоты; циклогексен находится в конформации промежуточной между *софой* и *полукреслом*: атомы С8 и С9 отклонены по разные стороны относительно плоского фрагмента С11—С12=С13—С14 на 0,642(7) и 0,190(7) Å в молекуле А и на 0,599(7) и 0,221(7) Å в молекуле А' соответственно. В структуре урсоловой кислоты эти расстояния составляют 0,643 и 0,171 Å. Строение сложноэфирного мостика таково, что оба карбонильных атома кислорода О2 и О2А (О2' и О2'А) направлены в одну сторону (расстояния О2...О2А, О2'...О2'А в молекулах А и А' равны 2,813(6) и 2,774(6) Å соответственно). При этом обе группы С—С(=О)—О мостика имеют плоское строение, однако развернуты относительно друг друга на угол, равный 35,17(9) и 33,15(11)° для молекул А и А' соответственно. Например, в весьма схожей структуре димерного производного брионовой кислоты соответствующий угол разворота составил 59,5°, а расстояние О...О — 2,780 Å [25]. Аналогичная ситуация имела место при анализе строения имидного фрагмента R—N(C=O)₂ [26]. Если такой фрагмент плоский, то между неподеленными парами атомов кислорода возникает отталкивание, в то время как отклонение от планарности приводит к возникновению аттрактивного взаимодействия $n-\pi^*$ между атомами кислорода. Угол при атоме кислорода О3 (123,5(5) и 123,9(5)° для молекул А и А' соответственно) значительно больше тетраэдрического, что вызвано не только стерическими эффектами, но также и, как мы предполагаем, существованием аттрактивного взаимодействия между карбонильными атомами кислорода.

ВЫВОДЫ

Впервые осуществлен синтез и методами ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа охарактеризована структура ангидрида 3-оксо-урс-12-ен-28-овой кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Honda T., Padegimas E.M., David E., Sundararajan C., Liby K.T., Williams C., Sporn M.B., Visnick M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – **20**, N 7. – P. 2275.
2. Казакова О.Б., Гиниятуллина Г.В., Толстиков Г.А., Катаев В.Е., Мусин Р.З. // Биоорганическая химия. – 2009. – **35**, № 5. – С. 714.
3. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.Б., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Катаев В.Е., Мусин Р.З. // Химия природных соединений. – 2010. – **46**, № 3. – С. 324.
4. Khaybullin R.N., Strobukina I.Yu., Dobrynin A.B., Gubaydullin A.T., Chestnova R.V., Babaev V.M., Kataev V.E. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – **22**, N 22. – P. 6909.
5. Liu X., Shi B., Yu B. // Tetrahedron. – 2004. – **60**, N 50. – P. 11647.
6. Nakai H. // Acta Crystallogr. – 1989. – **C45**. – P. 1465.
7. Kataev V.E., Militsina O.I., Strobukina I.Yu., Gubaidullin A.T., Zverev V.V., Kataeva O.N., Fedorova O.V., Valova M.S., Rusinov G.L. // J. Incl. Phenom. – 2008. – **60**, N 1-2. – P. 51.
8. Катаев В.Е., Тимошева А.П., Нугманов А.И., Стробыкина И.Ю., Шагидуллин Р.Р., Аввакумова Л.В., Миллицина О.И. // Журн. общ. химии. – 2007. – **77**, № 6. – С. 981.
9. Doddrell D.M., Pegg D.T., Bendall M.R. // J. Magn. Res. – 1982. – **48**, N 15. – P. 323.
10. Nagayama K., Kumar A., Wuthrich K., Ernst R.R. // J. Magn. Res. – 1980. – **40**, N 2. – P. 321.
11. Aue W.P., Bartholdi E., Ernst R.R. // J. Chem. Phys. – 1976. – **64**, N 5. – P. 2229.
12. Davis A.L., Keeler J., Laue E.D., Moskau D. // J. Magn. Res. – 1992. – **98**, N 1. – P. 207.
13. Hurd R.E., John B.K. // J. Magn. Res. – 1991. – **91**, N 3. – P. 648–653.
14. Willker W., Leibfritz D., Kerssebaum R., Bermel W. // Magn. Res. Chem. – 1993. – **31**, N 3. – P. 287.
15. Jeener J., Meier B.H., Bachmann P., Ernst R.R. // J. Chem. Phys. – 1979. – **71**, N 11. – P. 4546.
16. Wagner R., Berger S. // J. Magn. Res. A. – 1996. – **123**, N 1. – P. 119.

17. APEX2. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2009.
18. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. – 2008. – **A64**. – P. 112.
19. *Kazakova O.B., Tretyakova E.V., Kukovinets O.S., Abdrakhmanova A.R., Kabalnova N.N., Kazakov D.V., Tolstikov G.A., Gubaidullin A.T.* // Tetrahedron Lett. – 2010. – **51**, N 14. – P. 1832.
20. *Kazakova O.B., Kazakov D.V., Yamansarov E.Yu., Medvedeva N.I., Tolstikov G.A., Suponitsky K.Yu., Arkhipov D.E.* // Tetrahedron Lett. – 2011. – **52**, N 9. – P. 976.
21. *Казакова О.Б., Ямансаров Э.Ю., Куковинец О.С., Медведева Н.И., Казаков Д.В., Корнилов О.К., Супоницкий К.Ю.* // Химия природ. соедин. – 2011. – **47**, № 5. – С. 738.
22. *Казакова О.Б., Хуснутдинова Э.Ф., Медведева Н.И., Лобов А.Н., Супоницкий К.Ю.* // Журн. структур. химии. – 2012. – **53**, № 5. – С. 973.
23. *Казакова О.Б., Смирнова И.Е., До Тху Тху Хонг, Тханх Тра Нгуен, Апрышко Г.Н., Жукова О.С., Медведева Н.И., Назыров Т.И., Третьякова Е.В., Чудов И.В., Исмагилова А.Ф., Супоницкий К.Ю., Казаков Д.В., Сафаров Ф.Э., Толстиков Г.А.* // Биоорган. химия. – 2013. – **39**, № 2. – С. 230.
24. *Simon A., Delage C., Saux M., Chulia A.J., Nmid A., Rigaud M.* // Acta Crystallogr. – 1992. – **C48**. – P. 726.
25. *Nakai H.* // Acta Crystallogr. – 1989. – **C45**. – P. 1465.
26. *Ухин Л.Ю., Супоницкий К.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И.* // Изв. АН. Сер. хим. – 2009. – **58**, № 12. – С. 2399.