

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.597:539.26

## АБСОЛЮТНАЯ КОНФИГУРАЦИЯ 3-АЦЕТИЛБЕТУЛИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Е.М. Сулеймен<sup>1</sup>, К. Ван Хеке<sup>2</sup>, Л. Ван Меервельт<sup>2</sup>,  
В.М. Дебурграфф<sup>2</sup>, В. Дехаен<sup>2</sup><sup>1</sup>Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан

E-mail: syerlan75@yandex.ru

<sup>2</sup>Католический университет г. Леувена, Бельгия

E-mail: Kristof.VanHecke@chem.kuleuven.be

Статья поступила 16 апреля 2012 г.

Методом рентгеноструктурного анализа определена абсолютная конфигурация 3-ацетоксибетулиновой кислоты.

**Ключевые слова:** бетулиновая кислота, 3-ацетоксибетулиновая кислота, рентгеноструктурный анализ.

Бетулиновая кислота **1**, производное бетулина, имеет широкий спектр фармакологических свойств: противовоспалительных, ранозаживляющих, гепатопротекторных, антивирусных и противоопухолевых [1–3]; некоторые производные бетулина эффективны в отношении вируса иммунодефицита человека [4].

В данной работе мы представляем абсолютную конфигурацию 3-ацетоксибетулиновой кислоты **2**, которая получена взаимодействием уксусного ангидрида в пиридине [5]. Спектральные данные **2** оказались идентичными описанным в литературе [6].

Соединение **2** охарактеризовано в хиральной пространственной группе  $P2_12_12_1$  (№ 19) с одной молекулой в асимметрическом центре и одной молекулой растворителя хлороформа (рис. 1).

Циклопентановое кольцо расположено в твист-конверт-конформации при C22—C23, в то время как циклогексановые кольца расположены в конформации кресла.

Ацетокси-группа находится в экваториальном положении к атому C3. Торсионный угол C2—O2—C3—C4 равен 118,9(3)°. Изопропильная группа также расположена экваториально на атоме C27 циклопентанового кольца. Торсионный угол C32—C30—C27—C28 равен 78,1(5)°. Другие подобные структуры производных бету-

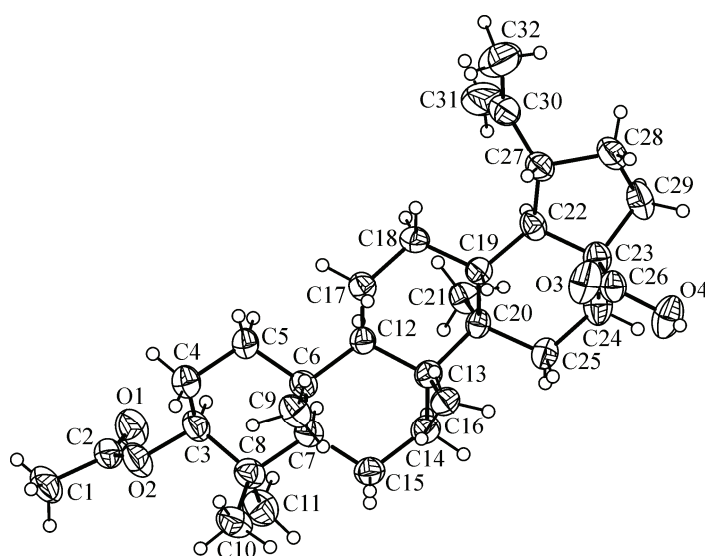


Рис. 1. Молекулярная и кристаллическая структура **2** на основании РСА. Расположение эллипсоидов указано с 40%-ой вероятностью. Молекула хлороформа не показана

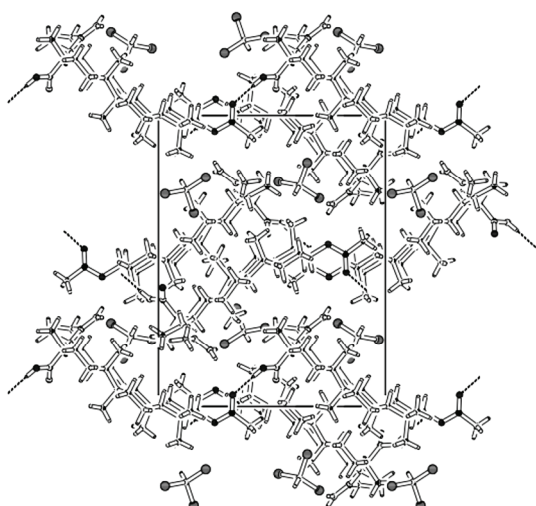


Рис. 2. Структурная упаковка кристаллов соединения **2** в плоскости (100). Молекулы соединены вдоль направления [010] посредством водородных связей

линовой кислоты, содержащих ацетокси-группу в том же положении, описаны в [ 7, 8 ].

Наблюдаются внутримолекулярные водородные связи между группой O—H карбоксила и C=O ацетокси-группы симметрично молекул (O(H)...O с расстоянием 2,682(4) Å), соединяющих молекулы вместе в направлении [010] (рис. 2).

Определена абсолютная конфигурация структуры и следующие атомы определены как C3(*S*), C6(*R*), C7(*R*), C12(*S*), C13(*R*), C19(*R*), C20(*R*), C23(*S*), C27(*R*).

**Экспериментальная часть. 3-Ацетоксибетулиновая кислота.** 500 мг (1,1 ммоль) бетулиновой кислоты растворяли в 0,350 мл пиридина (4,38 ммоль) и прибавляли 4,76 мл (50,4 ммоль) уксусного ангидрида. Смесь выдерживали 24 ч при комнатной температуре и затем смешивали с 20 мл ледяной воды. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С. Продукт отфильтровали и остаток разделяли на силикагеле, используя смесь растворителей гептан и дихлорметан (2/8). После перекристаллизации получили белые кристаллы (437 мг, 80 %).

**Выход:** 80 %.

**ESI:**  $m/z$  499 (M),  $m/z$  500 (M+H).

**HRMS:** C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: 498,37091 Найдено: 498,37278.

**ИК:** 2948 (CH *sp*<sup>3</sup>), 1722 (C=O), 1687 (C=C), 1246 (C—O).

**<sup>1</sup>H ЯМР:** (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 4,75 (s, 1H, H<sup>29a</sup>), 4,61 (s, 1H, H<sup>29b</sup>), 4,54—4,53 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 3,08—2,94 (m, 1H, H<sup>19</sup>), 2,33—1,91 (m, 7H), 2,04 (s, 3H, H<sup>32</sup>), 1,80—1,14 (m, 21H), 0,99—0,76 (m, 18H), 0,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C ЯМР:** (100 МГц, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 181,49 (C28); 171,09 (C31); 150,39 (C20); 109,76 (C29); 80,95 (C3); 56,36 (C17); 55,40 (C5); 55,38 (C9); 49,24 (C18); 46,93 (C19); 42,41 (C14); 40,68 (C8); 38,39 (C1); 38,36 (CH<sub>2</sub>); 37,79 (CH<sub>2</sub>); 37,10 (CH<sub>2</sub>); 36,80 (CH<sub>2</sub>); 34,22 (C7); 30,54 (CH<sub>2</sub>); 29,67 (CH<sub>2</sub>); 28,79 (CH<sub>2</sub>); 27,94 (CH<sub>2</sub>); 25,43 (C2); 23,70 (CH<sub>2</sub>); 21,34 (C32); 20,83 (C11); 19,34 (CH<sub>2</sub>); 18,15 (C6); 16,47; 16,18; 16,03 (C23, C26, C25); 14,65 (C27).

**Рентгеноструктурный анализ.** Соединение **2** кристаллизовалось из смеси растворителей гептан/дихлорметан (2/8) при комнатной температуре.

Данные рентгеноструктурного анализа получены на дифрактометре SMART 6000, оборудованным детектором CCD, используя облучение CuK<sub>α</sub> (λ = 1,54178 Å) и φ и ω сканы. Данные были интерпретированы и интегрированы программой SAINT фирмы Bruker [ 9 ]. Структура была решена прямым методом и обчислена методом наименьших квадратов полной матрицы  $F^2$ , используя пакет программы SHELXTL [ 2 ]. Неводородные атомы были пересчитаны анизотропно и водородные атомы в подвижном режиме и изотропные температурные факторы, установленные в 1,2 раза  $U(eq)$  родительских атомов (1,5 раза для метильных и гидроксильных групп). CCDC 876596 содержит дополнительные кристаллографические данные для этой статьи и они могут быть свободно получены через [www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html](http://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrieving.html) (или в Cambridge Crystallographic Data Centre, 12, Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44-1223-336033; или [deposit@ccdc.cam.ac.uk](mailto:deposit@ccdc.cam.ac.uk)).

**Кристаллические данные соединения 2.** C<sub>33</sub>H<sub>51</sub>Cl<sub>3</sub>O<sub>4</sub>,  $M = 618,09$ , орторомбическая,  $P2_12_12_1$  (номер 19),  $a = 11,651(1)$ ,  $b = 14,835(2)$ ,  $c = 19,131(2)$  Å,  $V = 3306,5(6)$  Å<sup>3</sup>,  $T = 293(2)$  К,  $Z = 4$ ,  $\rho_{calc} = 1,242$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(CuK_{\alpha}) = 2,775$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 1328$ , размер кристалла 0,4×0,4×0,3 мм, 6249 независимых отражений ( $R_{int} = 0,0877$ ). Конечный  $R = 0,0569$  для 4863 отражений с  $I > 2\sigma(I)$  и  $wR2 = 0,1650$  для всех данных. Абсолютная конфигурация структуры была определена, указывая заключительный Flack параметр 0,01(3) [ 11 ].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pisha E., Chai H., Lee I.S., Chagwedera T.E., Farnsworth N.R., Cordell G.A., Beecher C.W., Fong H.H., Kinghorn A.D., Brown D.M. // *Nat. Med.* – 1995. – **1**. – P. 1046.
2. Sami A., Taru M., Salme K., Jari Y-K. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – **29**. – P. 1 – 13.
3. Mukherjee R., Kumar V., Srivastava S.K., Agarwal S.K., Burman A.C. // *Anticancer Agents Med. Chem.* – 2006. – **6**. – P. 271.
4. Jeong H.J., Chai H.B., Park S.Y., Kim D.S. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1999. – **9**. – P. 1201.
5. Kim J.Y., Koo H.-M., Kim D.S.H.L. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2001. – **11**. – P. 2405 – 2408.
6. Thibeault D., Gauthier C., Legault J., Bouchard J., Dufour P., Pichette A. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – **15**. – P. 6144 – 6157.
7. Mohamed I.E., Choudhary M.I., Ali S., Anjum S., Atta-ur-Rahman // *Acta Crystallogr.* – 2006. – **E62**. – P. o1352 – o1354.
8. Ding W.-M., Jing L.-J., Yu T., Wang Y., Yan X.-F. // *Acta Crystallogr.* – 2009. – **E65**. – P. o1982.
9. SAINT, Manual Version 5/6.0, Bruker Analytical X-ray Systems Inc.: Madison, Wisconsin, 1997.
10. SHELXTL-NT, Manual Version 5.1, Bruker Analytical X-ray Systems Inc.: Madison, Wisconsin, 1997.
11. Flack H.D. // *Acta Crystallogr.* – 1983. – **A39**. – P. 876 – 881.