

УДК 547.314+547.73

Получение и структура трихлорпроизводного сесквитерпенового лактона ахиллина

О. В. АЛЕБАСТРОВ¹, В. А. РАЛДУГИН¹, И. Ю. БАГРЯНСКАЯ¹, Ю. В. ГАТИЛОВ¹, М. М. ШАКИРОВ¹,
А. Т. КУЛЬЯСОВ², С. М. АДЕКЕНОВ², Г. А. ТОЛСТИКОВ¹

¹Новосибирский институт органической химии имени Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН,
проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: raldugin@nioch.nsc.ru

²Институт фитохимии Министерства образования и науки Республики Казахстан,
ул. Газалиева, 4, Караганда 470032 (Республика Казахстан)

(Поступила 30.07.2001)

Аннотация

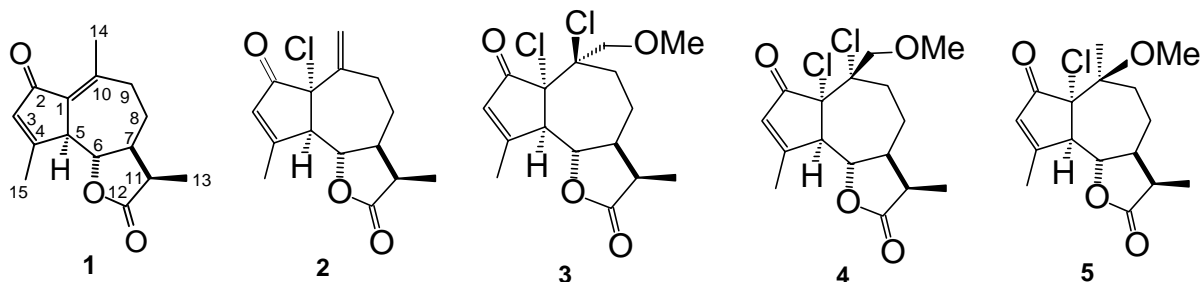
Исследовано хлорирование сесквитерпенового лактона ахиллина в растворе метанола при пониженной температуре. Установлено, что помимо известных образуется один новый продукт, который был выделен хроматографией. Строение молекулы выделенного продукта как 1а,10а,14-трихлорпроизводного ахиллина установлено методом рентгеноструктурного анализа.

ВВЕДЕНИЕ

Ахиллин **1** был впервые выделен в 1963 г. из растения *Achillea lanulosa* [1]. Известны его природные 8α-гидроксипроизводное (гроссмизин) [1], С(11)-эпимер (дезацетоксиматрикарин, леукомизин) [2], 11-эпи-8α-ацетоксипроизводное (матрикарин) [3], содержащие в своих молекулах одинаковую сопряженную диеноновую систему и гваяновый углеродный скелет.

В связи с довольно широким распространением природных хлорсодержащих сесквитерпеновых лактонов [4], которые обычно

обладают высокой биологической активностью, мы провели исследование продуктов взаимодействия доступного лактона ахиллина **1** с хлором в растворе метанола. Было найдено [5], что при комнатной температуре хлорирование протекает довольно селективно и быстро с участием молекул растворителя и образованием четырех продуктов (**2–5**), хорошо разделяемых хроматографией на силикагеле. Строение молекулы монохлорида **2**, являющегося промежуточным соединением при образовании двух эпимерных метоксидихлоридов **3** и **4**, установлено методом рентгеноструктурного анализа (РСА).



В настоящей работе исследована реакция хлорирования ахиллина при пониженной температуре.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Продолжая исследование продуктов, образующихся при взаимодействии хлора с ахиллином в метаноле, мы провели реакцию в ранее описанных условиях [2], но при пониженной температуре (около $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$). При этом методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) было зафиксировано вещество, которое не образуется в заметном количестве при комнатной температуре. Оно выделено в результате хроматографии на силикагеле суммы продуктов реакции, а строение его молекулы **6** (рис. 1) установлено методом рентгеноструктурного анализа. Конформация циклов в молекуле лактона **6** обычная – искаженное кресло (торсионный угол $\text{C}(10)\text{--C}(1)\text{--C}(5)\text{--C}(6)$ $25.4(4)^{\circ}$) в семичленном цикле, конwert в пятичленных (соответствующие отклонения $0.310(5)$ для $\text{C}(1)$ и $0.476(5)$ Å для $\text{C}(7)$). Практически такая же конформация циклов обнаружена в 1,10-дигидро-1аН,10аН-ахиллине (**7**) [6], а несколько отличающаяся – в молекуле хлорлактона **2** [2]. Длины связей в молекуле **6** близки к ожидаемым значениям [7].

Следует отметить обусловленное введением атомов хлора удлинение связей $\text{C}(1)\text{--C}(2)$ и $\text{C}(1)\text{--C}(10)$ ($1.574(4)$, $1.579(4)$ Å) по сравнению с соответствующими значениями 1.519 ,

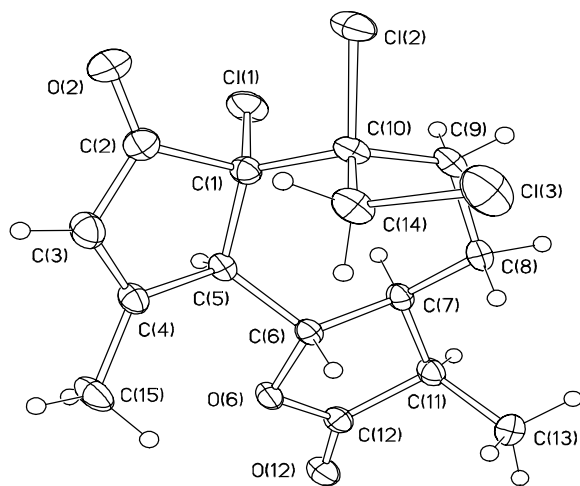
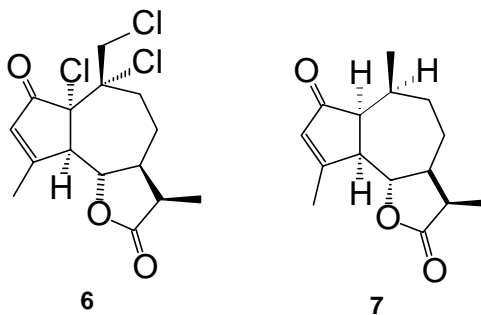


Рис. 1. Строение молекулы 1а,10а,14-трихлорпроизводного ахиллина.



1.550 Å в молекуле **7** и $1.550(7)$, $1.502(6)$ Å в молекуле **2**. В упаковке молекул в кристалле имеются немного сокращенные [8] межмолекулярные контакты: $\text{O}(12) \dots \text{Cl}(1) - 3.127(3)$, $\text{Cl}(1) \dots \text{H}(3) - 2.87(5)$, $\text{H}(13\text{C}) \dots \text{O}(12) - 2.42(7)$ Å.

Авторы благодарят РФФИ (проект 99-07-90133) за финансовую помощь в оплате лицензии на пользование Кембриджской базой структурных данных [9].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления определяли на приборе Boetius. ИК-спектр получали на приборе Vector 22. Спектры ЯМР записаны в CDCl_3 на спектрометре Bruker DRX-500 (рабочая частота – 500.13 МГц для ^1H , 125.76 МГц для ^{13}C) с использованием для регистрации двумерных спектров COSY $^1\text{H}\text{--}^1\text{H}$ и $^{13}\text{C}\text{--}^1\text{H}$ стандартных программ фирмы Bruker.

Оптическое вращение измеряли (при 580 нм) на поляриметре Polamat A. Колоночную флеш-хроматографию проводили на SiO_2 марки Chemapol 40/100 с использованием в качестве элюента смесей петролейного эфира с этилацетатом с возрастающим (от 0 до 60 %) содержанием последнего. Для ТСХ использовали пластинки Silufol, которые проявляли опрыскиванием 1%-м раствором ванилина в H_2SO_4 .

Исходный ахиллин **1** с т. пл. $145.5 - 146.5$ °C выделили по описанной ранее методике из надземной части *Achillea micrantha* [10].

Хлорирование лактона 1. Через раствор 0.250 г лактона **1** в 15 мл MeOH при -30 °C (баня со льдом и CaCl_2) пропускали ток сухого газообразного Cl_2 до полного превращения исходного соединения в продукты (около 30 мин). Растворитель удаляли под вакуумом водоструйного насоса, а хроматографией ос-

татка последовательно выделяли 0.10 г (28.5 %) **4**, 0.02 г (6 %) **6** и 0.21 г суммы остальных продуктов.

1,10-Дигидро-1а,10а,14-трихлорахиллин (6). Бесцветные кристаллы с т.пл. 170 – 172 °С (из этилацетата); $[\alpha]_{580}^{22} + 181^\circ$ (с 0.44; CHCl_3), УФ-спектр: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 237 нм ($\epsilon = 11000$). ИК-спектр (CHCl_3): 1783 (γ-лактон), 1723 (C=O), 1626 (C=C), 1187, 1010, 990, 929, 844 (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J , Гц): 1.21 (д, 3H, H_3C (13), $J_{11,13} = 8$), 1.51 (м, 1H, H(8A)), 2.76 (1H, квинтет, H(11), $J_{7,11} = J_{7,13} = 8$), 2.97 (м, 1H, H(7)), 3.61 – 3.69 (м, 3H, H(5), H(14)), 4.26 (1H, уш.т, H(6), $J_{6,7} = J_{5,6} = 10$), 6.15 (уш.с, 1H, H(3)). Спектр ЯМР ^{13}C : синглеты при 69.17 (C(1)), 73.28 (C(10)), 177.87 (C(4)), 178.55 (C(12)), 195.58 (C(2)); дублеты при 23.01 (C(8)), 38.42 (C(11)), 39.18 (C(7)), 63.23 (C(5)), 81.90 (C(6)); триплеты при 23.01 (C(8)), 29.57 (C(9)); квартеты при 10.57 (C(13)), 18.76 (C(15)).

Рентгеноструктурное исследование вещества 6 провели на дифрактометре Bruker P4 (MoK_α -излучение с графитовым монохрома-

тором, $2\theta/\varphi$ -сканирование в области $2\theta < 50^\circ$). Для эксперимента был отобран кристалл вещества **6** размером 0.74 × 0.53 × 0.14 мм. Кристаллы моноклинные: $a = 7.921(1)$, $b = 8.306(1)$, $c = 11.841(2)$ Å, $\beta = 99.31(1)^\circ$, $V = 768.8(2)$ Å³, пространственная группа $P2_1$, $Z = 2$, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{O}_3$, $M = 351.64$, $d_{\text{выч}} = 1.519$ г/см³, $m = 0.602$ мм⁻¹. Измерили интенсивности 1449 независимых отражений. Ввели поправки на поглощение методом интегрирования с учетом огранки кристалла (трансмиссия 0.68–0.92). Структуру расшифровали прямым методом по программе SHELXS-86, положения атомов водорода нашли из разностного синтеза. Уточнение параметров структуры провели методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении по программе SHELXL-97. Окончательное уточнение структуры провели по всем F^2 до $wR_2 = 0.0778$, $S = 1.070$, уточняли 259 параметров ($R = 0.0275$ для 1411 $F > 4\sigma$). Координаты и эквивалентные тепловые факторы неводородных атомов приведены в табл. 1.

ТАБЛИЦА 1

Координаты ($\cdot 10^4$) и эквивалентные тепловые факторы (Å², $\cdot 10^3$) неводородных атомов молекулы 1,10-дигидро-1а,10а,14-трихлорахиллина **6**

Атом	x	y	z	U(экв)
Cl(1)	3673(1)	6747(1)	7771(1)	55(1)
Cl(2)	3137(1)	10571(1)	7394(1)	55(1)
Cl(3)	6546(2)	12561(1)	6945(1)	75(1)
C(1)	5340(3)	8147(4)	8272(2)	36(1)
C(2)	5093(4)	8706(5)	9505(3)	50(1)
C(3)	6739(5)	8593(5)	10233(3)	51(1)
C(4)	7849(4)	7789(4)	9721(2)	39(1)
C(5)	7077(3)	7223(3)	8534(2)	31(1)
C(6)	8306(3)	7222(3)	7669(2)	30(1)
C(7)	7495(3)	6944(4)	6414(2)	33(1)
C(8)	6870(4)	8505(4)	5823(2)	40(1)
C(9)	5207(4)	9149(4)	6157(2)	40(1)
C(10)	5206(3)	9614(4)	7413(2)	37(1)
C(11)	8904(4)	6029(4)	5943(2)	38(1)
C(12)	9855(3)	5185(4)	6994(2)	35(1)
C(13)	10171(5)	7075(6)	5423(3)	53(1)
C(14)	6550(4)	10875(4)	7876(3)	45(1)
C(15)	9622(5)	7320(6)	10252(3)	55(1)
O(2)	3734(4)	9068(5)	9770(2)	77(1)
O(6)	9450(2)	5862(2)	7955(1)	36(1)
O(12)	10879(3)	4122(3)	7042(2)	46(1)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Н. White and R. E. K. Winter, *Tetrahedron Lett.*, (1963) 137.
- 2 М. Holub and V. Herout, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 27 (1962) 2980.
- 3 К. Н. Lee, R. F. Simpson and T. A. Geissman, *Phytochemistry*, 8 (1969) 1515.
- 4 К. С. Engvild, *Ibid.*, 25 (1986) 781.
- 5 О. В. Алебастров, В. А. Ралдугин, М. М. Шакиров и др., *Изв. АН. Сер. хим.*, 9 (2000) 1635.
- 6 J. W. Krajewski, P. Gluzinski, W. M. Daniewski et al., *Pol. J. Chem.*, 68 (1994) 509.
- 7 F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 12 (1987) S1.
- 8 Ю. В. Зефиоров, П. М. Зорький, *Журн. структур. химии*, 17, 6 (1976) 994.
- 9 F. H. Allen, O. Kennard, *Chemical Design Automation News*, 8, 1 (1993) 3.
- 10 С. М. Адекенов, Н. М. Гафуров, Ф. Ж. Турмухамбетов, В. И. Ивлев, *Химия природ. соединений*, (1987) 305.