

УДК 547.92-542.022.1

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА ГИДРОКСИ- И ОКСИМИНО-ПРОИЗВОДНЫХ ХОЛЛОНГДИОНА

© 2021 г. И. Е. Смирнова^{а, *}, Ю. В. Гатилов^б, И. Ю. Багрянская^б

^а Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

^б ФГБНУ «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9

*e-mail: si8081@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.12.2020 г.

После доработки 18.01.2021 г.

Принята к публикации 20.01.2021 г.

Проведена модификация даммаранового тритерпеноида холлонгдиона по положениям C³ и C²⁰ с образованием 3β,20α-дигидрокси- и 3(E),20(Z,E)-диоксимино-производных, структура которых подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: даммарановые тритерпеноиды, холлонгдион, синтез, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0514749221040169

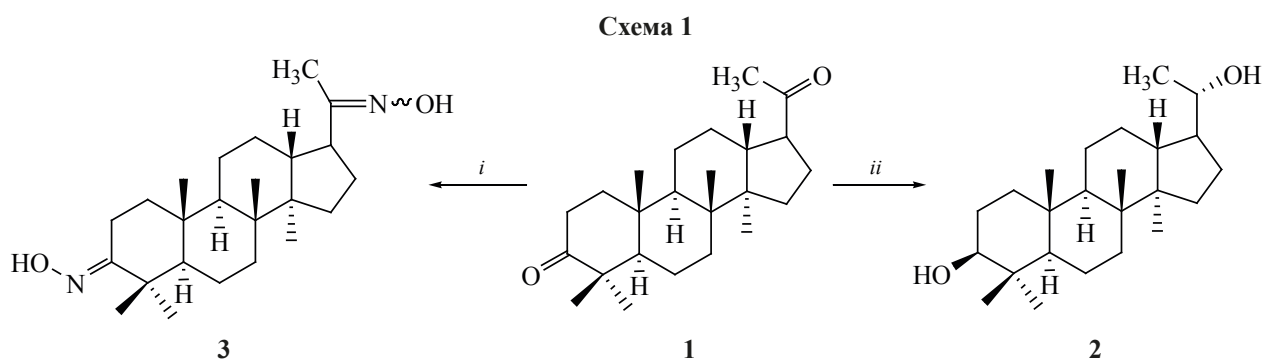
Dipterocarpus alatus – растение семейства Dipterocarpaceae, широко распространенное в тропических лесах Южной и Юго-Восточной Азии. Одним из основных метаболитов смолы данного дерева служит даммарановый тритерпеноид диптерокарпол с ациклической боковой цепью [1] и обладающий широким спектром биологической активности [2–9]. В результате химической деградации боковой цепи можно получить выход к разнообразным по структуре аналогам стероидов. Таким соединением выступает 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3,20-дион (холлонгдион), впервые выделенный из *Dipterocarpus pilosus* с выходом 3% [10] и позднее полученный с количественным выходом озонлизом диптерокарпола [11]. Холлонгдион можно рассматривать как гибридную тритерпеноид-стероидную молекулу, поскольку цикл D аналогичен структуре стероидов прегнанового типа.

В данной работе осуществлена модификация холлонгдиона **1**, полученного из диптерокарпола

по методу [11], с образованием C³,C²⁰-дигидрокси- и диоксимино-производных **2** и **3** (схема 1).

Взаимодействием diketона **1** с NaBH₄ при кипячении в метаноле синтезировали 21,22-, 23,24,25,26,27-гексанордаммар-3β,20α-диол **2** с выходом 78% после кристаллизации из смеси метанол–хлороформ 2:1. 3,20-Диоксим **3** получили реакцией холлонгдиона с NH₂OH·HCl при кипячении в пиридине с выходом 89%. В этом случае выделили смесь C²⁰-диастереоизомеров Z/E-оксимов в соотношении 1:1. В положении C³ наблюдалось образование E-изомера, что соответствует данным работы [12]. Попытки разделить смесь оксимов с помощью колоночной хроматографии или фракционной кристаллизации не привели к результату.

Строение соединений **2**, **3** подтверждено методами ЯМР спектроскопии и PCA. В спектре ЯМР ¹H и ¹³C соединения **2** сигнал протона α-H³ наблюдался при δ 3.19 м.д. в виде дублета триплетов, а



Реагенты и условия: *i*, NaBH₄, MeOH, Δ, 2 ч; *ii*, NH₂OH HCl, Py, Δ, 8 ч.

соответствующий ему сигнал углеродного атома C³ при δ 78.94 м.д. [13]. Сигнал протона H²⁰ в боковой цепи резонировал при δ 3.78 м.д. в виде дублета дублетов, а сигнал C²⁰ – при δ 73.03 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C соединения **3** наблюдались характерные сигналы двух оксимино-групп при δ 167.52 (C³) и 161.03 (C²⁰) м.д. В спектре так же присутствовали удвоенные сигналы атома C¹⁷ при δ 55.87 и 55.77 м.д. равной интенсивности, что подтверждает образование диастеризомеров.

Молекулярные и кристаллические структуры соединений **2**, **3** по данным РСА представлены на рис. 1–4. Конформация 6-членных циклов молекул соединения **2** близка к обычному креслу, 5-членный цикл находится в конформации конверта с выходом атома C¹⁴ на 0.640 и 0.658 Å из плоскости остальных атомов цикла. Такие же конформации циклов найдены для близкого даммаранового производного – 3,12,17-тригидрокси-4,4,8,14-тетраметил-18-норпрегнан-20-она [14]. Ориентация «этанольного» заместителя в двух независимых молекулах одинаковая, торсионные углы C¹³C¹⁷C²⁰C²¹ равны –177.7 и –171.8°. В кристалле с помощью водородных связей образуются слои, параллельные плоскости *ac*. В этих слоях выделяются коль-

ца из 4 атомов кислорода O¹H…O²H…O¹H…O²H с расстояниями H…O 1.93–1.97 Å.

Введение оксимной группы в 3-положение в соединении **3** расширяет конформационные возможности этого цикла. Так, в первой независимой молекуле конформация близка к креслу, тогда как во второй молекуле это твист-ванна. Твист-ванна этого цикла установлена для близкого соединения 6α-гидрокси-22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3,12,20-триона [15]. Остальные 6-членные циклы имеют конформацию кресла. Различные конформации наблюдаются и в 5-членном цикле: в первой молекуле это твист с выходом из плоскости атомов C¹³ и C¹⁴ на 0.364 и –0.314 Å, а во второй молекуле это конверт с выходом атома C¹⁴ на 0.646 Å. Ориентация 20-оксимного заместителя в двух независимых молекулах одинаковая, торсионные углы C¹³C¹⁷C²⁰C²¹ равны 67.7 и 74.6°. В упаковке молекул наблюдается образование цепочек вдоль направления *a*+*c*, включающих обе независимые молекулы, за счёт водородных связей OH…N с расстояниями H…N 2.01–2.19 Å.

22,23,24,25,26,27-Гексанордаммар-3β,20α-диол (2). К раствору 0.40 г (1 ммоль) соединения

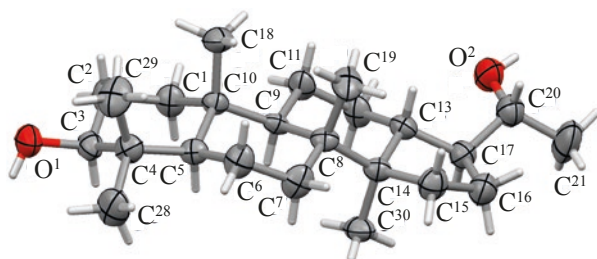


Рис. 1. Молекулярная структура 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3β,20α-диола **2** (показана одна из двух независимых молекул)

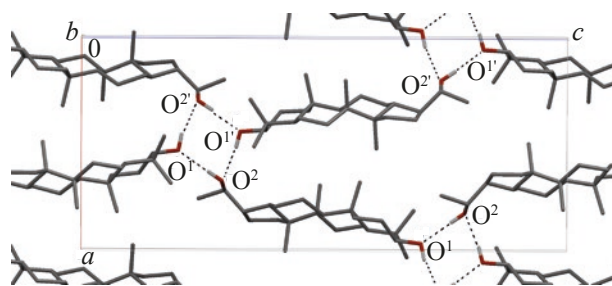


Рис. 2. Упаковка молекул 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3β,20α-диола **2** в кристалле

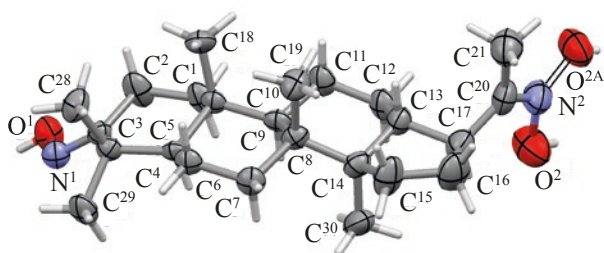


Рис. 3. Молекулярная структура 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3(*E*),20(*Z,E*)-диоксима **3** (показаны одна из двух независимых молекул и *Z,E*-изомеры)

1 в 20 мл метанола добавляли 0.19 г (5 ммоль) NaBH_4 и кипятили с обратным холодильником 2 ч. Реакционную массу выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток кристаллизовали из метанола. Выход 0.31 г (78%). R_f 0.45, т.пл. 128–129°C, $[\alpha]_D^{20} +39^\circ$ (c 0.02, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.76, 0.82, 0.86, 0.92, 0.93, 0.98 с (18H, 6 CH_3), 1.03–1.87 м (21H, CH, CH_2), 3.19 д.т (1H, H^3 , J 11.3, 4.8, 4.8 Гц), 3.67 д.д.д (1H, H^{17} , J 6.2, 12.6, 12.8, 6.2 Гц), 3.78 д.д (1H, H^{20} , J 4.7, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.51, 15.92, 16.23, 18.26, 21.37, 24.41, 21.89, 22.27, 22.61, 25.42, 27.00, 27.14, 28.01, 31.15, 35.38, 39.11, 42.62, 45.64, 48.06, 51.03, 55.88, 68.35 (C^{17}), 73.03 (C^{20}), 78.94 (C^3). Найдено, %: С 79.32; Н 11.45. $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 79.50; Н 11.68.

22,23,24,25,26,27-Гексанордаммар-3(*E*),-20(*Z,E*)-диоксима (3**). К раствору 0.40 г (1 ммоль) соединения **1** в 20 мл пиридина добавляли 2 г (5 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ кипятили с обратным холодильником 8 ч. Реакционную массу выливали в $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды, сушили на воздухе, остаток кристаллизовали из смеси метанол–хлороформ (2:1). Выход 0.36 г (89%). R_f 0.35, т.пл. 178–180°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.76, 0.80, 0.92, 0.96, 1.01, 1.69 с (18H, 6 CH_3), 1.09–1.76 м (12H, CH, CH_2), 1.85–2.01 м (5H, CH, CH_2), 2.34–2.69 м (3H, CH, CH_2), 3.82 уш.с (2H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.55, 15.78, 15.93, 17.14, 18.98, 21.47, 22.77, 24.73, 25.49, 26.05, 27.30 и 27.21, 31.64, 34.94, 37.12, 38.22, 38.93 и 38.94, 40.14, 40.42, 44.95, 46.22, 50.31, 55.87 и 55.77 (C^{17}), 161.03 (C^{20}), 167.52 (C^3). Найдено, %: С 74.05; Н 10.29; N 7.16.**

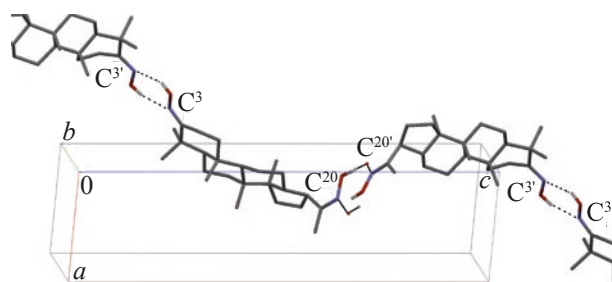


Рис. 4. Упаковка молекул 22,23,24,25,26,27-гексанордаммар-3(*E*),20(*Z,E*)-диоксима **3** в кристалле

$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 74.18; Н 10.38; N 7.24.

Рентгеноструктурный анализ соединений 2 и 3. Кристаллы соединения **2** ромбической сингонии, $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{O}_2$, M 362.57, пространственная группа $P2_12_12_1$, a 11.086(3), b 15.766(5), c 25.427(8) Å, V 4444(2) Å³, Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.084 г/см³, μ 0.066 мм⁻¹, область сканирования $2\theta < 50^\circ$, количество измеренных отражений 34021, независимых 7866 (R_{int} 0.0598), наблюдаемых 5448 [$I \geq 2\sigma(I)$], уточняемых параметров 497, R [$I \geq 2\sigma(I)$] 0.0513, wR_2 0.1445, S 0.966 по всем отражениям.

Кристаллы соединения **3** триклинной сингонии, $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$, M 388.58, пространственная группа $P1$, a 6.6841(3), b 7.1192(3), c 25.4229(11) Å, α 90.475(2), β 97.014(2), γ 113.606(2)°, V 1098.05(8) Å³, Z 2, $d_{\text{выч}}$ 1.175 г/см³, μ 0.074 мм⁻¹, область сканирования $2\theta < 55^\circ$, количество измеренных отражений 20351, независимых 8989 (R_{int} 0.0414), наблюдаемых 5947 [$I \geq 2\sigma(I)$], уточняемых параметров 536, R [$I \geq 2\sigma(I)$] 0.0486, wR_2 0.1145, S 1.011 по всем отражениям. В двух независимых молекулах оксимная группа в 20-положении имеет *Z,E*-конфигурацию в соотношении 0.506(5):0.494(5).

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

танилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C и зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). РСА проводили на дифрактометре Bruker Каппа АРЕХ II CCD, графитовый монохроматор, λ(МоK_α), φ,ω-сканирование, температура 296 К. Учёт поглощения проведен по программе SADABS. Структуры расшифрованы прямым методом. Позиции и температурные факторы неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении полноматричным МНК. Гидроксильные атомы водорода соединения **2** локализованы из разностных синтезов и уточнены в изотропном приближении, остальные атомы водорода соединений **2** и **3** уточнены в модели *наездника*. Все расчёты выполнены с использованием программ SHELXT-2018 и SHELXL-2018. Координаты атомов и их температурные параметры депонированы в Кембриджской базе структурных данных, CCDC 2051387 (**2**), 2051388 (**3**) и могут быть получены по адресу www.ccdc.cam.ac.uk.

ВЫВОДЫ

Осуществлен синтез 3β,20α-дигидрокси- и 3(*E*),20(*Z,E*)-диоксимино-производных холлонгидина и установлена их молекулярная и кристаллическая структура с помощью рентгеноструктурного анализа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № АААА-А20-120012090023-8.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Crabbé P., Ourisson G., Takahashi T. *Tetrahedron*. **1958**, 3, 303–309. doi 10.1016/0040-4020(58)80025-3
- Inada A., Somekawa M., Murata H., Nakanishi T., Tokuda H., Nishino H., Iwashima A., Darnaedi D., Murata J. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, 41, 617–619. doi 10.1248/cpb.41.617
- Poehchland B.I., Carte B.K., Francis T.A. *J. Nat. Prod.* **1987**, 50, 706–713. doi 10.1021/np50052a022.
- Зорина А.Д., Каледина А.С., Motsepuro I.A., Анохина В.В., Марченко С.А., Селиванов С.И., Зарубаев В.В., Трифонов Р.Е. *ЖОрХ*. **2017**, 53, 1673–1679. [Zorina A.D., Kaledina A.S., Motsepuro I.A., Anokhina V.V., Marchenko S.A., Selivanov S.I., Zarubaev V.V., Trifonov R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1710–1716.] doi 10.1134/S1070428017110185
- Scholz D., Baumann K., Grassberge, M., Wolff-Winiski B., Rihs G., Walter H., Meingassner J.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 2983–2986. doi 10.1016/j.bmcl.2004.02.104
- Каледина А.С., Зорина А.Д., Зарубаев В.В., Анохина В.В., Эрхитуева Е.Б., Трифонов Р.Е. *ЖОрХ*. **2015**, 51, 1656–1661. [Kaledina A.S., Zorina A.D., Zarubaev V.V., Anokhina V.V., Erkhitueva E.B., Trifonov R.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1627–1632.] doi 10.1134/S1070428015110184
- Смирнова И.Е., Петрова А.В., Федорова А.А., Зилеева З.Р., Иванова Т.В., Фуонг Т.Т.Т. *Изв. Уфим. Научн. центра РАН*. **2020**, 1, 36–40. doi 10.31040/2222-8349-2020-0-1-36-40
- Smirnova I.E., Petrova A.V., Kazakova O.B. *Chem. Nat. Comp.* **2019**, 55, 883–889. doi 10.1007/s10600-019-02838-w
- Казакова О.Б., Смирнова И.Е., Медведева Н.И., Лопатина Т.В., Чудов И.В., Шарипов А.Р., Зиганшин А.С., Phuong T.T.T. *Биоорг. хим.* **2019**, 45, 664–672. [Kazakova O.B., Smirnova I.E., Medvedeva N.I., Chudov I.V., Sharipov A.R., Ziganshin A.S., Phuong T.T.T. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, 45, 558–565.] doi 10.1134/S0132342319050038
- Gupta A.S., Dev S. *Tetrahedron*. **1971**, 27, 823–834. doi 10.1016/S0040-4020(01)92478-0
- Smirnova I.E., Kazakova O.B., Do T.T.H., Minnibaeva E.M., Lobov A.N., Suponitsky K.Yu. *Nat. Prod. Comm.* **2014**, 9, 1417–1420.
- Do T.T.H., Tran T.T.T., Tran T.H., Nguyen T.T., Nguyen Q.T., Smirnova I. E., Kazakova O.B., Minnibaeva E.M., Tolstikov G.A. *Chem. Nat. Comp.* **2013**, 49, 58–65. doi 10.1007/s10600-013-0505-4
- Smirnova I.E., Phuong T.T.T. *Vietnam J. Chem.* **2020**, 58, 410–416. doi 0.1002/vjch.202000038
- Shao L.D., Bao Y., Shen Y., Jia S., Leng Y., Zhao Q.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 135, 324–338. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.059
- Shang J.-H., Sun W.-J., Zhu H.-T., Wang D., Yang Ch.-R., Zhang Y.-J. *J. Ginseng Res.* **2019**, 44, 405–412. doi 10.1016/j.jgr.2019.01.008

Synthesis and Molecular Structure of Hydroxy and Oximino Derivatives of Hollongdione

I. E. Smirnova^{a, *}, Yu. V. Gatilov^b, and I. Yu. Bagryanskaya^b

^a Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Science,
prosp. Otyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

^b N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry Siberian Branch of the Russian Academy of Science,
prosp. Akademika Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: si8081@yandex.ru

Received December 22, 2020; revised January 18, 2021; accepted January 20, 2021

On the basis of dammarane triterpenoid hollongdione C³ and C²⁰ dihydroxy and dioximino derivatives were obtained and their structure was established by X-ray analysis at first time.

Keywords: dammarane triterpenoids, hollongdione, synthesis, X-Ray analysis