

СТРОЕНИЕ ТЕУКРИНА НИ-ДИТЕРПЕНОВОГО ЛАКТОНА

Г. Б. ОГАНЕСЯН и В. А. МНАЦАКАНЯН

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Миджояна
АН Армянской ССР, Ереван

Поступило 20 I 1978

На основании химических превращений, данных УФ, ИК, ПМР и масс-спектрометрики определено строение теукрина NI-3S-окси-10S-15,16-эпокси-18-норклерода-4,13 (16),14-триен-19,6R : 20,12-диолактона.

Рис. 1, табл. 1, библиографические ссылки 10.

Продолжая работу по установлению строения теукрина NI-дистерпенового фуrolактона, выделенного [1] из *Teucrium hircanicum* L. (дубровника гирканского), произрастающего на территории Армянской ССР, мы исследовали продукты его гидрирования и взаимодействия со спиртовой щелочью. Ранее [1] было показано, что теукрин NI (1) изомерен теукрину А (II) [2] и отличается от него положением вторично-спиртового гидроксильной группы, для которого исключалась возможность нахождения при С—1 и С—7. Таким образом, для выяснения строения I следовало уточнить расположение гидроксильной группы и конфигурацию центров асимметрии.

Гидрирование I в этаноле над палладием привело к гидрогенолизу насыщенного γ -лактонного кольца и образованию дигидропроизводного, содержащего карбоксильную группу, что возможно лишь в случае нахождения кислорода лактона в аллильном положении к фурановому циклу. В метиловом эфире дигидропроизводного III сохранены фурановое кольцо, вторичноспиртовый гидроксил и α,β -ненасыщенное γ -лактонное кольцо. Судя по суммарной величине констант спин-спиновой взаимодействия ($J_{\text{АХ}} + J_{\text{ВХ}} = 18$ гц) сигнала водорода при С—6 в ПМР спектре III, а также I и его ацетата (таб. с вицинальными протонами), связь С—6—O ориентирована экваториально к кольцу В.

Нагревание I со спиртовой щелочью привело к раскрытию обоих лактонных циклов (отсутствие полос поглощения лактонного карбонила в ИК спектре реакционной смеси), а при последующем подкислении смеси образовался продукт IV, содержащий лишь одно насыщенное γ -лактонное кольцо (ν 1765 см^{-1}), кетонную (ν 1720 см^{-1}) и α,β -ненасыщенную кислотную (ν 1660; 1697 см^{-1}) группы. Реакция сопровождалась отщеплением от I молекулы воды и переходом двутретичной двойной связи во вторичнотретичную.

Спектры ПМР теуcriна Н1 (I), его ацетата (I-Ас), метилового эфира дигидропроизводного (III), кетокислоты IV, метилового эфира кетокислоты (V)*

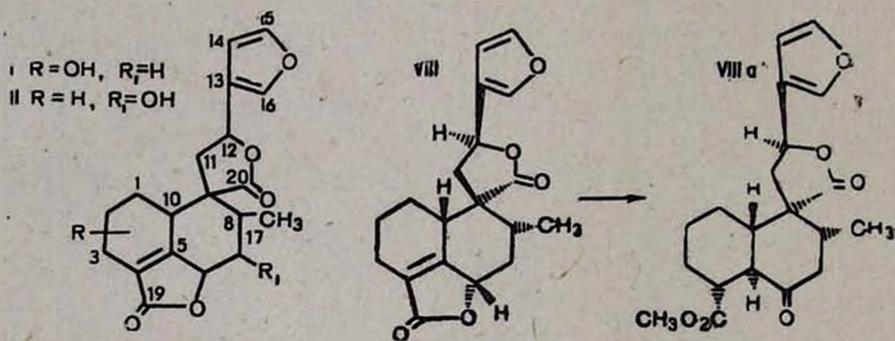
Протоны	I*	I-Ас	III	IV	V
C-3—H	4,60 у. с.	5,67 у. с.	4,53 м	7,16 τ ($J_1 + J_2 = 7$)	7,10 τ ($J_1 + J_2 = 7$)
C-5—H	—	—	—	4,21 у. л. ($J = 10$)	4,26 у. л. ($J = 10$)
C-6—H	5,02 д. д. ($J_{AX} + J_{BX} = 18$)	5,07 д. д. ($J_{AX} + J_{BX} = 18$)	4,93 д. д. ($J_{AX} + J_{BX} = 18$)	—	—
C-7—2H	2,36 м 1,6 м	а	а	а	а
C-10—H	3,26 τ ($J_1 + J_2 = 14$)	3,33 τ ($J_1 + J_2 = 14$)	3,28 м	а	а
C-11—2H	2,8 кв ($J_{AX} = 9; J_{AB} = 14$) 2,2 кв ($J_{BX} = 8$)	1H 2,72 кв ($J_{AX} = 8; J_{AB} = 14$)	а	а	а
C-12—H	5,40 τ ($J_{AX} + J_{BX} = 16$)	5,43 τ ($J_{AX} + J_{BX} = 16$)	а	5,43 д. д. ($J_{AX} + J_{BX} = 16$)	5,43 д. д. ($J_{AX} + J_{BX} = 16$)
C-14—H	6,35 м	6,40 м	6,23 м	6,43 м	6,40 м
C-15—H и C-16—H	7,43 м	7,47 м	7,16 м	7,43 м	7,47 м
C-17—3H	1,35 д ($J = 7$)	1,35 д ($J = 7$)	1,18 д ($J = 7$)	1,08 д ($J = 6$)	1,08 д ($J = 6$)
Некоторые другие протоны	C-1—2H 1,95—1,7 м C-8—H 2,26 м	C-3—OCOCH ₃ 3H, 2,10 с	C-20=OCH ₃ 3H 3,73 с	—	C-19—OCH ₃ 3H 3,66 с

* Даны химические сдвиги в м. д. (δ); в скобках приведены константы спин-спинового взаимодействия, гц. Сокращения: с — синглет, д — дублет, τ — триплет, д. д. — дублет дублетов, м — мультиплет, у. с. — уширенный синглет, кв. — квартет, а — сделать отнесение не удалось.

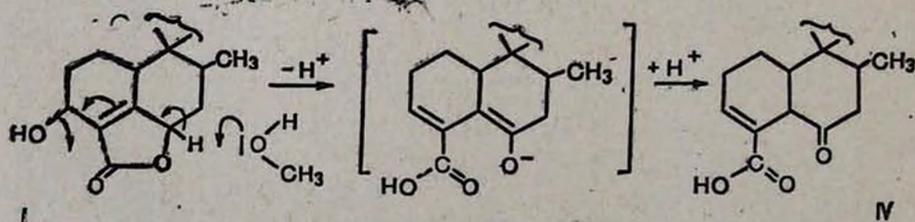
При метилировании кетокислоты IV образовался метиловый эфир V, в ИК спектре которого отсутствовало поглощение гидроксильной группы, а полоса сложноэфирного карбонила накладывалась на кетонную. Эфир V дает присущие кетонам производные—оксим VI и 2,4-динитрофенилгидразон VII с характерным для несопряженных кетонов максимумом в УФ спектре (λ_{max} 365 нм; $\lg \epsilon = 4,31$) [3].

В ПМР спектре эфира V имеется однопротонный триплет при 7,10 м. д. ($J_1 + J_2 = 7$ гц), соответствующий β -винильному протону, сопряженному с карбоксилем [4], и обнаруживается отсутствующий в спектре I однопротонный уширенный дублет при 4,26 м. д. ($J_{\text{AB}} = 10$ гц), отвечающий протону при С—5. Нахождение этого сигнала в довольно слабом поле и отсутствие в ПМР спектре V сигнала протона при С-6 показывает, что при переходе от I к IV связь С—6—О превращается в кетонную. Таким образом, единственно возможным положением для двойной связи в IV и V является положение при С—3.

В условиях мягкого щелочного алкоголиза (нагревание с карбонатом натрия в метаноле) I образует ту же кетокислоту IV, а не ее метиловый эфир, как это имело место в случае теуквина (VIII) [5] и теуквидина [6].

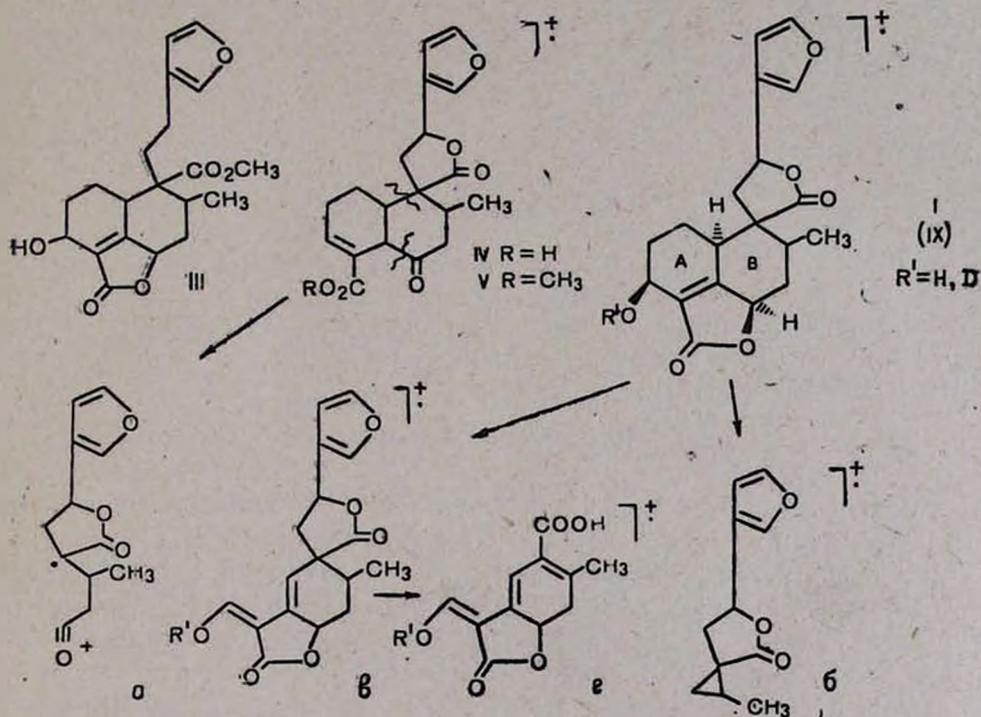


Отсюда следует, что гидроксильная группа в I находится при С-3, т. к. именно аллильное ее положение способствует образованию IV. Отщепление протона из положения С—6 в процессе реакции облегчает отрыв гидроксил-иона от С-3 положения, активированного через двойную связь. Переход от I к IV может быть представлен схемой



Очевидность предлагаемого расположения гидроксила при С-3, а также строения I, IV и V следует из анализа данных масс-спектрометрии

этих соединений. В спектрах кетокислоты (IV) и кетоэфира (V) одним из наиболее высокоинтенсивных фрагментов является фрагмент *a* с m/e 220, образование которого вполне ожидаемо при структурах, соответствующих IV и V, в результате разрыва связей C-5—C-6 и C-9—C-10. В спектрах высокого разрешения I и его дейтерированного по спиртовому гидроксилу аналога имеется интенсивный фрагмент состава $C_{11}H_{12}O_3$, отвечающий иону *б* (m/e 192, 0784), образование которого исключает расположение гидроксила при C-7. В то же время в спектрах обнаруживаются фрагменты состава $C_{17}H_{16}O_6$ (M-этилен), $C_{11}H_{10}O_5$ (M-этилен и фурилэтильный радикал) и соответственно $C_{17}H_{15}DO_6$ и $C_{11}H_9DO_5$. Образование ионов *в* (m/e 316, 0963; 317, 0951) и *г* (m/e 222, 0522; 223, 0528) из молекулярных можно представить с участием ретро-диенового распада. Эти данные подтверждают как C-4—C-5 расположение двойной связи, так и C-3 расположение гидроксила в I.



Измерение ширины сигналов протонов при C-3 ($W/2=6$ гц) и C-10 ($J_1+J_2=14$ гц) в ПМР спектре I указывает на их экваториальную и аксиальную ориентации, соответственно. Сравнение кривых КД V и A/B-цис, A/B-транс 6-кетостероидов не позволило однозначно определить конфигурацию при C-10 и C-5, тогда как сопоставление с кривой КД, близкого по строению к V метилового эфира кетокислоты теуквина (VIIIa) [5], выявило зеркально обратную схожесть хода кривых. Усиленный эффект Коттона в области 227 мк для кривой КД V, очевидно, объясняется наличием α,β -сопряженной системы [7] (рис.).

Эти данные позволили приписать V обратную VIIIa конфигурацию при C-5 и C-10, а именно, 5 β и 10 α . Следовательно, исключая возможность обращения конфигурации при C-10 во время перехода от I к V и учитывая аксиальную ориентацию водородных атомов при C-10 и C-6 и экваториальную при C-3, этим центрам асимметрии в I следует приписать соответственно 3S, 6R и 10S конфигурации. Таким образом, строение теукрина H1 должно выражаться формулой IX, соответствующей, согласно номенклатуре IUPAC [8], 3S-окси-10S-15,16-эпокси-18-норклерода-4, 13 (16), 14-триен-19, 6R: 20,12-диолактону.

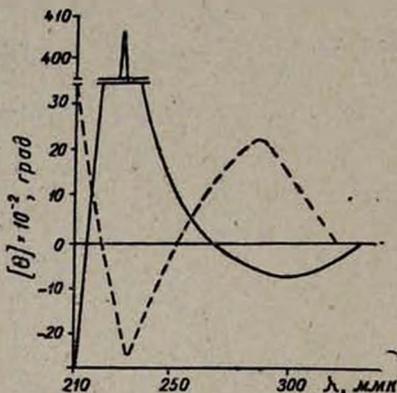


Рис. Кривые КД V (метанол) и VIIIa (диоксан).

Этот вывод о строении теукрина H1 подтвержден данными анализа ^{13}C ЯМР спектров и кривой КД лактона [9].

Экспериментальная часть

ИК спектры снимали на спектрометре UR-20 в хлороформе, УФ спектры—на СФ-16 и Specord UV-Vis в этаноле, ПМР спектры—на Varian-60A в дейтерийхлороформе, внутренний эталон—ТМС; масс-спектры—на МХ-1303, LKB-9000, Varian MAT CH-5 и MS-902 высокого разрешения с системой обработки DS-30. Температуру плавления определяли на приборе Боетиус, оптическую активность—на Polamat A, кривые КД—на дихрографе Jobin-Ivon-Roussel-Joan, модель III—в метаноле.

ТСХ проводили на закрепленном слое силикагеля марки КСК, выявление пятен производили парами йода или опрыскиванием реактивом Эрлиха.

При ТСХ применяли системы растворителей:

1. CHCl_3 — CH_3OH (19 : 1);
2. CHCl_3 —эфир (17 : 3);
3. CHCl_3 — CH_3OH (24 : 1);
4. C_6H_6 -диоксан— CH_3COOH (90 : 25 : 1);
5. C_6H_6 —эфир (9 : 1).

Для хроматографии на колонке использовали силикагель КСК (80—100 меш). ГЖХ проводили на хроматографе Chrom-41, на колонке (1200×4 мм), с 3% силикона Е-301 на силанизированном Chroma-

top-N-AW-GMDS при 212—300° (4 град/мин); газ-носитель—гелий (40 мл/мин).

Данные элементных анализов соответствовали вычисленным.

Гидрирование теукрина НI. Раствор 300 мг I в 20 мл этанола гидрировали в присутствии 70 мг 5% Pd/BaSO₄ 8 час., затем отфильтровали катализатор и отогнали растворитель. Остаток растворили в 15 мл хлороформа и обработали 5% раствором карбоната натрия для отделения кислой фракции. Водно-щелочной раствор подкислили разбавленной соляной кислотой (1:3) и экстрагировали хлороформом. Хлороформный экстракт промыли водой до нейтральной реакции, высушили над сульфатом натрия, растворитель отогнали. Остаток растворили в 2 мл метанола и добавили избыток эфирного раствора diazometana. После 6-часового стояния растворитель отогнали и желтоватый стеклообразный остаток хроматографировали на 10 г силикагеля. Смесь хлороформ-метанол (2%) вымыли 140 мг III состава C₂₀H₂₄O₆, т. пл. 172—173° (этанол), $[\alpha]_D^{22} - 106,2 \pm 0,8$ (с 0,62; хлороформ), R_f 0,63 (система 3). ИК спектр (KBr), см⁻¹: 3500, 3160, 1745, 1725, 1695, 1605, 1510, 1240, 880. УФ спектр: λ_{\max} 216 нм (lg ε 4,32). Масс-спектр (основные пики): 360, 342, 324, 310, 283, 282, 261, 248, 230, 229, 189, 188, 171, 161, 95, 81.

Щелочной алкоголиз теукрина. НI. а) Раствор 200 мг I в 5 мл 2% раствора едкого кали в метаноле кипятили 30 мин. с обратным холодильником. Затем растворитель отогнали, а остаток (ИК спектр в тонком слое: 3400—широкая полоса, 1690, 1655, 1565, 1600, 1505 см⁻¹) подкислили разбавленной соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный экстракт промыли водой до нейтральной реакции на лакмус, высушили над сульфатом натрия и растворитель отогнали. Белый аморфный остаток (190 мг) хроматографировали на 8 г силикагеля. Смесь хлороформ-метанол (2%) элюировали 120 мг бесцветного стеклообразного вещества IV состава C₁₉H₂₀O₆, т. пл. 130—133° (этанол-эфир), $[\alpha]_D^{20} + 104,3^\circ \pm 4,2$ (с 0,12 этанол), R_f 0,5 (система 4). ИК спектр, см⁻¹: 3520, 3160, 1765, 1720, 1697, 1660, 1605, 1510, 880. УФ спектр: λ_{\max} 208 нм (lg ε 4,42). M⁺ 344 (масс-спектр); 32 мг IV растворили в 2 мл метанола и добавили избыток эфирного раствора diazometana. После 6-часового стояния растворитель отогнали и остаток хроматографировали на 6 г силикагеля. Хлороформом вымыли 15 мг вещества V состава C₂₀H₂₂O₆, т. пл. 172—173° (этанол), $[\alpha]_D^{20} + 73,1^\circ \pm 1,2$ (с 0,4; хлороформ). R_f 0,9 (система 1); R_f 0,7 (система 2). ИК спектр, см⁻¹: 3160, 1770, 1720, 1665, 1605, 1510, 880. УФ спектр: λ_{\max} 210 нм (lg ε 4,03). Масс-спектр (основные пики): 358 (M⁺), 326 (M-32), 298, 232, 220, 95, 81. КД (с 0,212, метанол): $[\theta]_{330} 0$; $[\theta]_{304} - 710$; $[\theta]_{298} - 720$; $[\theta]_{288} 0$, $[\theta]_{227} + 40700$; $[\theta]_{216} 0$; $[\theta]_{201} - 48000$; $[\theta]_{190} 0$.

б) К раствору 10 мг I в 1 мл метанола добавили 10 мг карбоната натрия. Смесь кипятили с обратным холодильником 6 час. (окончание реакции определили по ТСХ), осадок отфильтровали, фильтрат подкис-

лили 1% соляной кислотой и сгустили при пониженном давлении. К остатку добавили хлороформ, промыли водой до нейтральной реакции, высушили над сульфатом натрия и растворитель отогнали. Остаток хроматографировали на 1 г силикагеля. Смесь хлороформ-метанол (2%) вымыли 4 мг вещества, идентичного IV (ТСХ, ИК спектр); 2 мг этого вещества метилировали обычным способом diazometаном. Получили 1,8 мг вещества, идентичного V (ТСХ, ГЖХ, ИК спектр).

2,4-Динитрофенилгидразон (VII). К раствору 6 мг IV в 2 мл метанола добавили 60 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина [10]. Через 3 часа растворитель отогнали и остаток хроматографировали на 10 г окиси алюминия (активность 3,5), элюируя бензолом. После повторного хроматографирования на 4 г силикагеля смесью бензол-эфир (19:1) вымыли 3 мг лимонно-желтого кристаллического вещества с т. пл. 153—156° (этанол), R_f 0,24 (система 5); R_f 0,83 (система 2). УФ спектр: λ_{\max} 365 нм ($\lg \epsilon$ 4,31). M^+ 538 (масс-спектр). Для VII состава $C_{26}H_{26}N_4O_9$ вычислен M 538.

Оксим (VI). Раствор 4,4 мг IV в 0,5 мл этанола смешали с раствором 2,5 мг солянокислого гидроксиламина и 3 мг ацетата натрия в 1 мл воды и нагревали 30 мин. на водяной бане с обратным холодильником. Затем растворители отогнали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на 3 г силикагеля. Системой 2 вымыли 4 мг бесцветного аморфного вещества. $[\alpha]_D^{25} +55,4^\circ \pm 2,6$ (с 0,19; этанол); R_f 0,24 (система 2). ИК спектр, cm^{-1} : 3580, 1770, 1720, 1660, 1605, 880. M^+ 373 (масс-спектр). Для состава VI $C_{20}H_{22}NO_6$ вычислен M 373.

ԴԻՏԵՐՊԵՆԱՅԻՆ ԼԱԿՏՈՆ՝ ՏԵՈՒԿՐԻՆ ԻՒՒ ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ

Գ. Բ. ՀՈՎՀԱՆՆԵՍՅԱՆ և Վ. Ն. ՄՆԱՏԱԿԱՆՅԱՆ

Ուսումնասիրված է (Teucrium hyrcanicum L.) բույսի լակտոնային գումարից անջատված նորդիտերպենային ֆուրակտոնի՝ տեուկրին Ի-ի կառուցվածքը ($C_{19}H_{20}O_6$);

Հիմնվելով տեուկրին Ի-ի, նրա կատալիտիկ հիդրման և հիմնային ալկոհոլիզի ռեակցիաներից ստացված պրոդուկտների ֆիզիկա-քիմիական ուսումնասիրությունների (ՊՄՌ, ԻԿ, ՈՒՄ, մասս-սպեկտրներ) տվյալների վրա, որոշված է տեուկրին Ի-ի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որպես 3R-օքսի-10S-15,16-էպօքսի-18-նորկլերոդա-4,13(16),14-տրիեն-19,6S:20,12-դիօլակտոն:

THE STRUCTURE OF THE DITERPENIC LACTONE TEUCRINE HI ISOLATED FROM TEUCRIUM HYRCANICUM L

G. B. HOVHANNESIAN and V. N. MNATSAKANYAN

The structure of the norditerpenic furo lactone teucrinc HI ($C_{19}H_{20}O_6$) isolated from the lactone fraction of the germander plant (Teucrium hyrcanicum L.) has been studied.

The data obtained from the physico-chemical investigations (PMR-, mass-, IR-, UV-spectroscopy) of teucrinc H1 and its catalytic hydrogenation and alkaline alcoholysis products have provided grounds for the determination of its absolute configuration as 3R-oxy, 10S-15,16-epoxy-18-norcleroda-4,13(16), 14-trien-19, 6S:20, 12-diolactone.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Г. Б. Оганесян, В. А. Мнацаканян, ХПС, 215 1977.
2. Д. П. Попа, А. М. Рейнбольд, ХПС, 1972, 67, 1973, 31, 1974, 321.
3. А. Е. Гиллем, Е. С. Штерн, Электронные спектры поглощения органических соединений, М., 1957, стр. 85.
4. P. R. Jefferies, T. G. Payne, Tetrah. Lett., 1967, 4777.
5. E. Fujita, I. Uchida, T. Fujita, Chem. Commun., 1973, 793; J. Chem. Soc. Perkin, 1, 1547 (1974).
6. I. Uchida, T. Fujita, E. Fujita, Tetrah., 31, 841 (1975).
7. Дисперсия оптического вращения и круговой дихроизм в органической химии, Изд. «Мир», 1970, стр. 15, 39.
8. "Natural products chemistry", Kodanasha LTD, Tokyo, Acad. Press Inc., N. Y., v. 1, 1974, d. 186.
9. E. Gács-Baitz, L. Radics, G. B. Oganessian, V. A. Mnatsakanian, Phytochemistry, 18, (1978).
10. Н. Д. Черонис, Т. С. Ма, Микро- и полумикрометоды органического функционального анализа, Изд. «Химия», М., 1973, стр. 466.