

СТРОЕНИЕ ТЕУКРИНА Н₂-ДИТЕРПЕНОВОГО ЛАКТОНА

Г. Б. ОГАНЕСЯН и В. А. МНАЦАКАНЯН

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

Поступило 17 I 1978

Анализом спектральных данных теукрина Н₂(I) и продуктов его превращений выяснено строение I—4R,5R,9R,10S,6R-окси-15,16-эпоксиклерода-13(16),14-диен-19,18 : 20, 12-диолактона.

Табл. 1, библиографические ссылки 7.

Ранее [1] сообщалось о выделении из *Teucrium hircanicum* L. (дубровника гирканского) нового оксифуродилактона состава C₂₀H₂₄O₆, названного теукрином Н₂. На основании спектральных данных теукрина Н₂ (I) и его ацетата было показано, что I содержит два γ-лактонных цикла, один из которых, как и в теукрине Н₁, находится в аллильном сопряжении с β-фурановым циклом. Предполагалось, что I близок по строению к теукрину E [2].

Дальнейшее изучение I и продуктов его восстановления и окисления позволило установить строение I и стереохимию некоторых его центров асимметрии.

Восстановление I алюмогидридом лития привело к пентолу II, не содержащему, по данным ИК спектров, карбонильной группы, что подтвердило наличие в нем двух лактонных циклов. Сравнение ПМР спектров I, II и пентаацетильного производного III, полученного из II, показало, что переход от I к II приводит к появлению трех гидроксиметильных групп, две из которых находятся при тетразамещенных углеродных атомах и одна—при трехзамещенном. В исходном I уже содержится метиленоксигруппа, входящая в один из γ-лактонных циклов и находящаяся при тетразамещенном углеродном атоме (два 1H дублета при 4,50 м. д. и 4,38 м. д.—AB-система с J_{AB} = 11 гц) (табл.). Таким образом, два других—CH₂ОН фрагмента в II образовались в результате восстановления двух лактонных карбониллов, один из которых находится при трехзамещенном углеродном атоме, второй—при тетразамещенном.

Принимая во внимание эти данные и учитывая наличие в I вторичной метильной группы (3H дублет при 1,08 м. д.) и несомненное биогенетическое родство I с лактонами дубровников [1—5], следует отнести I к производным перегруппированного лабдана—клеродана. Это определяет нахождение карбонильных групп при C-4 и C-9, и лактонных кислородов при C-18 и C-12 клероданового скелета.

Хим. сдвиги (δ) некоторых протонов в ПМР спектрах Н₂ (I), его ацетата (I-Ас), пентаола II, его пентаацетата (III), кетона IV, продукта гидрогенолиза V, его ацетата VI*

Протоны I	I-Ас	II***	III	IV	V	VI**
C-6—H 3,77 т ($J_1 + J_2 = 5$)	4,88 т ($J_1 + J_2 = 5$)	4,30 т ($J_1 + J_2 = 5$)	5,13 т ($J_1 + J_2 = 5$)		3,66 т ($J_1 + J_2 = 5$)	4,88 т ($J_1 + J_2 = 5$)
C-11 2H 2,43 д ($J=9$)	2,43 д ($J=9$)	а	а	2,43 д ($J=9$)	а	а
C-12—H 5,36 т ($J_1 + J_2 = 18$)	5,36 т ($J_1 + J_2 = 18$)	4,88 т ($J_1 + J_2 = 12$)	5,93 т ($J_1 + J_2 = 12$)	5,42 т ($J_1 + J_2 = 18$)	а	а
C-14—H 6,42 м	6,37 м	6,42 м	6,33 м	6,38 м	6,20 м	6,17 м
C-15—H C-16—H 7,47 м	7,43 м	7,42 м	7,33 м	7,45 м	7,27 м	7,22 м
C-17—3H 1,00 д ($J=6$)	0,98 д ($J=6$)	0,88 д ($J=6$)	0,78 д ($J=6$)	1,10 д ($J=6$)	0,93 д ($J=6$)	0,88 д ($J=6$)
C-18—2H 4,50 д и 4,38 д ($J=11$)	4,52 д и 4,32 д ($J=11$)	3,81 с или 3,60 с	4,33 с	4,75 д и 4,45 д ($J=11$)	4,70 д и 3,96 д ($J=13$)	4,67 д и 4,07 д ($J=13$)
Другие протоны а	C-6—Ас 3H 2,10 с	C-20—2H 3,81 с или 3,60 с	C-19—2H 4,11 м C-20 2H 3,93 с 5Ac-2, 1—1,98		C-19—OCH ₃ 3H 3,64 с	C-19—OCH ₃ 3H 3,53 с C-6—Ас 3H 2,06 с

* В скобках даны КССВ в гц, сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, м — мультиплет.

** Спектр снят в CCl₄.

*** Спектр снят в дейтероацетоне. а — Отнесение сделать не удалось.

ние приводит к сдвигу сигнала протона при С-6 от 3,66 м. д. к 4,68 м. д.). В спектре V отсутствует однопротонный сигнал АВХ-системы, имеющийся в спектрах I и его ацетата от С-12 протона, гемминального к кислороду верхнего лактонного кольца. Эти данные показывают, что при гидрировании I произошли гидрогенолиз верхнего лактонного цикла, раскрытие нижнего лактонного кольца и образование δ -лактона за счет карбоксильной группы при С-9 и спиртовой при С-18. Отсюда следует, что углеродные атомы С-20 и С-18 должны находиться по одну сторону от плоскости цикла В, т. е. они *цис*-диаксиальны.

Кривая КД кетона IV в области 292 нм проявляет отрицательный эффект Коттона, соответствующий по величине А/В транс-6-кетостероидам [6], что говорит о 5α — 10β конфигурации декалиновой системы в I. Таким образом, учитывая аксиальную ориентацию С-18, С-20 и гидроксильную при С-6, а также экваториальную ориентацию С-19 (для возможности образования нижнего γ -лактонного цикла), строение теукрина Н2 можно представить формулой 1, соответствующей 4R,5R,9R,10S,6R-окси-15,16-эпоксиклерода-13(16),14-диен-19,18 : 20,12-диолактону. Предложенная структура I подтверждена также данными ^{13}C -ЯМР и КД теукрина Н2 [7].

Экспериментальная часть

ИК спектры снимали на спектрометре UR-20, ПМР спектры—на «Varian 60A» в CDCl_3 , внутренний эталон—ТМС; масс-спектры—на МХ 1303; кривые КД получены на дихрографе John-Ivon-Roussel-Joan, модель III в метаноле. Т. пл. определяли на приборе Боетиус.

ТСХ проводили на силуфоле; пятна веществ выявляли парами йода и реактивом Эрлиха. Для ТСХ применяли системы: 1. CHCl_3 — CH_3OH (19 : 1), 2. CHCl_3 —эфир (17 : 3), 3. CHCl_3 — CH_3OH (9 : 1), 4. CHCl_3 — CH_3OH (4 : 1). Для хроматографии на колонке использовали силикагель КСК (80—100 меш.).

Данные элементного анализа соответствовали вычисленным.

Восстановление теукрина Н2 (1) до пентаола II. К кипящему раствору 300 мг алюмогидрида лития в 100 мл сухого тетрагидрофурана добавляли при перемешивании по каплям раствор 150 мг I в 20 мл ТГФ и кипятили 20 час. Смесь обработали 2% серной кислотой до рН 3, отфильтровали осадок, растворитель отогнали и остаток экстрагировали *n*-бутанолом. Экстракт промыли водой до нейтральной реакции, растворитель отогнали и остаток (140 мг желтоватой смолообразной массы) хроматографировали на колонке, элюируя смесью хлороформ-метанол (8%). Получили 100 мг II состава $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$, $[\alpha]_D^{20}$ — $34^\circ \pm 0,7$ (с 0,75, этанол), R_f 0,14 (система 3), R_f 0,33 (система 4).

ИК спектр (вазелиновое масло): 3350 (широкая полоса), 1600, 1510, 1170, 1040, 980, 880 cm^{-1} . Масс-спектр (главные пики): 368 (M^+), 350, 332, 314, 302, 301, 283, 271, 259, 247, 238, 220, 159, 145, 105, 95, 81.

Ацелирование пентаола II. 50 мг II ацелировали как I [1]. После разложения смеси водой продукт экстрагировали эфиром, экстракт промыли разбавленной кислотой, раствором бикарбоната натрия, водой и сушили над сульфатом натрия. После отгонки растворителя остаток хроматографировали на 8 г силикагеля. Смесью хлороформ-метанол (1%) вымыли 52,3 мг маслообразного бесцветного пентаацетата (III) состава $C_{30}H_{42}O_{11}$. R_f 0,33 (система 2). ИК спектр ($CHCl_3$): 1740, 1605, 1510, 1250, 1040, 880 cm^{-1} .

Окисление I до кетона IV. Раствор 62 мг I в 0,5 мл пиридина смешали с 150 мг хромового ангидрида в 0,6 мл пиридина и оставили на сутки при комнатной температуре. К смеси добавили 10 мл воды и экстрагировали хлороформом. Экстракт промыли разбавленной соляной кислотой, раствором бикарбоната натрия, водой до нейтральной реакции и высушили над сульфатом натрия. Хлороформ отогнали, остаток (60 мг) хроматографировали на 4 г силикагеля. Смесью хлороформ-метанол (0,5%) вымыли 50 мг белых кристаллов IV состава $C_{20}H_{22}O_6$, с т. пл. 201—202° (этанол), $[\alpha]_D^{25} + 35,2^\circ \pm 1,3$ (с 0,39; $CHCl_3$), R_f 0,58 (система 1), R_f 0,24 (система 2). ИК спектр ($CHCl_3$): 3165, 1780, 1770, 1718, 1605, 1510, 980 cm^{-1} . Масс-спектр (главные пики): 358 (M^+), 330, 314, 313, 312, 301, 264, 256, 247, 220, 178, 149, 95, 94, 81. КД (с 0,096, метанол): $[\theta]_{325} 0$; $[\theta]_{310} - 2040$; $[\theta]_{302} - 3330$; $[\theta]_{292} - 3580$; $[\theta]_{235} - 430$; $[\theta]_{224} - 3730$; $[\theta]_{214} 0$.

Дейтерирование кетона IV. Раствор 20 мг IV в 0,5 мл сухого диоксана смешали с 0,2 мл окиси дейтерия и 15 мг безводного карбоната натрия и оставили стоять при комнатной температуре 36 час. Раствор отфильтровали, подкислили разбавленной соляной кислотой (1 : 3) и экстрагировали хлороформом. Экстракт промыли водой до нейтральной реакции, высушили над сульфатом натрия и хлороформ отогнали. Весь процесс со взятой навеской IV повторили трижды. Продукт перекристаллизовали из этанола и получили 17 мг кристаллического вещества состава $C_{20}H_{20}D_2O_6$ с т. пл. 198—201°, $M^+ 360$ (масс-спектр).

Каталитическое гидрирование теукрина H2. Гидрирование I над $Pd/BaSO_4$ проводили как в случае теукрина HI [1]. Из 300 мг I получили обратно 180 мг исходного I и 75 мг V в виде смолообразного вещества состава $C_{21}H_{28}O_6$, $[\alpha]_D^{24} - 48,5^\circ \pm 0,7$ (с 0,73; этанол), R_f 0,56 (система 1). ИК спектр ($CHCl_3$): 3610, 1730, 1720, 1605, 1510, 1155, 1030, 880 cm^{-1} . УФ спектр: λ_{max} 209 нм ($lg \epsilon$ 4,79). Масс-спектр (главные пики): 376 (M^+), 358, 345, 303, 299, 298, 295, 282, 250, 232, 222, 95, 81.

Ацетат VI. Из 27 мг V по методу ацелирования пентаола II получили 20 мг бесцветного маслообразного ацетата VI состава $C_{23}H_{30}O_7$. R_f 0,69 (система 1). ИК спектр ($CHCl_3$): 1740—1730 (широкая полоса), 1600, 1505, 1240, 880 cm^{-1} . M 418 (масс-спектр).

ԴԻՏԵՐՊԵՆԱՅԻՆ ԼԱԿՏՈՆ՝ ՏԵՈՒԿՐԻՆ H2-Ի ԿԱՌՈՒՑՎԱԾՔԸ

Գ. Բ. ՀՈՎՀԱՆՆԻՍՅԱՆ և Վ. Հ. ՄՆԱՑԱԿԱՆՅԱՆ

Ուսումնասիրված է (*Teucrium hyrcanicum* L.) բույսի լակտոնային գոամարից անջատված դիտերպենային ֆուրալակտոնի՝ տեուկրին H2-ի կառուցվածքը ($C_{20}H_{24}O_3$):

Հիմնվելով տեուկրին H2-ի, նրա $LiAlH_4$ միջոցով վերականգնման, կատալիտիկ հիդրման և օքսիդացման ռեակցիաներից ստացված պրոդուկտների ֆիզիկա-քիմիական ուսումնասիրությունների (ՊՄՌ, մասս-, ԻԿ, ՈՒՄ սպեկտրներ) տվյալների վրա, որոշված է տեուկրին H2-ի բացարձակ կոնֆիգուրացիան որպես 4S,5S,9S,10R-6S-օքսի-15,16-էպօքսիկլիերոդա-13(16),14-դիեն-19,18:20,12-դիօլակտոն:

THE STRUCTURE OF THE DITERPENIC LACTONE TEUCRINE H2 ISOLATED FROM TEUCRIUM HYRCANICUM L

G. B. HOVHANNESIAN and V. H. MNATSAKANIAN

The structure of the diterpenic furo lactone teucrine H2 ($C_{20}H_{24}O_3$) 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 teucrine H2 and the products obtained from its reduction with lithium aluminum hydride, catalytic hydrogenation and oxidation have rendered possible the determination of its absolute configuration as 4S, 5S, 9S, 10R-6S-oxy-15,16-epoxycyclohexa-13(16), 14-dien-19,18:20,12-diolactone.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Գ. Բ. Օգանեսյան, Վ. Ա. Մնացականյան, ХПС, 215 (1977); Арм. хим. ж., 31, 768 (1978).
2. А. М. Рейнбольд, Д. П. Попа, ХПС, 589, (1974); 67 (1972); 31 (1973); 321 (1974).
3. С. Н. Brieskorn, Т. Pfeiffer, Chem. Ber., 100, 1998 (1967).
4. E. Fujita, I. Uchida, T. Fujita, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 793 (1973); J. Chem. Soc. Perkin I 1547 (1974).
5. I. Uchida, T. Fujita, E. Fujita, Tetrahedron, 31, 841 (1975).
6. Л. Велюз, М. Лугран, М. Грожан, Оптический круговой дихроизм, Изд. «Мир», М., 1967, стр. 118, 279.
7. E. Cacs-Baltz, L. Radics, G. S. Oganessian, V. A. Mnatsakanian, Phytochemistry, 18 (1978).