



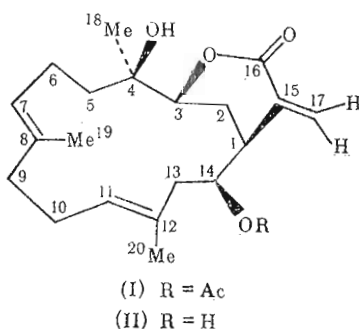
УДК 547.597.04

ХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ КУБИНСКИХ ГОРГОНИЙ

XVII. КИСЛОТНЫЙ ГИДРОЛИЗ КРАССИН-АЦЕТАТА.
СПЕКТРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛУЧЕННОГО ПРОДУКТА*Седеньо Аргилагос С., Велес Кастро Э.,
Росадо А., Мерас Сеперо М., Венито Пруна Л.,
Эрикес Р. Д.**Институт экспериментальной химии и биологии Академии наук Кубы*

Изучены спектральные характеристики (ИК-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопические, масс-спектрометрические) крассин-ацетата и продукта его кислотного гидролиза — крассин-алкоголя, что позволило независимо подтвердить структуры обоих этих соединений.

Крассин-ацетат (I), впервые выделенный Сиреско и др. из горгониевого коралла *Pseudoplexaura porosa* [1] и позднее обнаруженный в других горгониях [2], принадлежит к группе дитерпенов, называемых цембранолидами. Он обладает 14-членным лактонным кольцом и эмпирической формулой $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$ [3]. Структура этого соединения была установлена рентгеноструктурным анализом *p*-иодбензойного производного [4]. Маршалл и др. недавно описали некоторые спектральные характеристики крассин-алкоголя (II) (ИК и ^1H -ЯМР при 270 МГц) [5], однако в литературе отсутствуют данные об исследовании соединений (I) и (II) методом ^{13}C -ЯМР, широко используемым при структурном анализе природных соединений.



Цель данной работы — более детальная спектральная характеристика (главным образом с помощью ^{13}C -ЯМР) соединений (I) и (II), особая важность которых состоит в том, что они являются прототипами группы цембранолидов и обладают ценными фармакологическими свойствами [6].

Крассин-ацетат был нами выделен из пористых горгоний, собранных на северном побережье Кубы, с выходом 2%, считая на сухой вес животных. Его температура плавления ($139\text{--}141^\circ\text{C}$) совпадает с литературными данными [7]. При кислотном гидролизе этого вещества образовалось соединение с т.пл. $147\text{--}148^\circ\text{C}$ (выход 59%), которое в соответствии со спектральными данными, приведенными ниже, представляет собой крассин-алкоголь (II). Однако для крассин-алкоголя, полученного Маршаллом и др. путем щелочного гидролиза крассин-ацетата и охарактеризованном ИК-спектром и частичным анализом протонного ЯМР, была сообщена т.пл. $177\text{--}178^\circ\text{C}$ [5]. Такое различие в температурах плавления заставило нас повторить щелочной гидролиз крассин-ацетата, но и при этом мы получи-

Основные полосы поглощения (ν , см^{-1}) в ИК-спектрах краснин-ацетата (I) и краснин-алкоголя (II)

(I)	(II)	(I)	(II)
810	830	1410	1400
860	860	1430	1420
900	905	1470	1460
1030	1040	1645	1640
1100	1105	1710	1710
1130	1140	1745	—
1180	—	2890	2900
1230	1240	2925	2925
1300	1310	2980	2950
1380	1370	3500	3400

Таблица 2

Данные высокоразрешающей масс-спектрометрии краснин-ацетата (I)

Ионы, m/z	Состав	Относительная интенсивность, %	Фрагментация
376,2250	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_5$	18	M^+
361,2033	$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_5$	2	$[M-\text{CH}_3]^+$
358,2123	$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_4$	4	$[M-\text{H}_2\text{O}]^+$
334,2132	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$	17	$[M-\text{CH}_2\text{CO}]^+$
333,2067	$\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4$	15	$[M-\text{CH}_3\text{CO}]^+$
316,2064	$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_3$	100	$[M-\text{AcOH}]^+$
298,1982	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2$	40	$[M-\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}]^+$
283,1701	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2$	22	$[M-\text{AcOH}-\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3]^+$

ли краснин-алкоголь с т. пл. $147-148^\circ\text{C}$, полностью совпадающий с продуктом кислотного гидролиза. Анализ реакционной смеси с помощью ТСХ выявил, кроме того, наличие двух минорных компонентов, которые в данной работе далее не исследовались.

Основные полосы поглощения краснин-ацетата (I) и краснин-алкоголя (II) приведены в табл. 1. Важно отметить отсутствие полос сложноэфирной группировки при 1180 и 1745 см^{-1} в спектре краснин-алкоголя (II) и наличие характеристических полос поглощения лактонного кольца в обоих спектрах.

Краснин-ацетат (I) был охарактеризован также масс-спектрометрией высокого разрешения: в табл. 2 приведены основные пики, наблюдаемые в области высоких масс, и пути фрагментации.

Спектр протонного магнитного резонанса краснин-ацетата приведен на рис. 1, а химические сдвиги и константы спин-спинового взаимодействия некоторых протонов в спектрах ^1H -ЯМР соединений (I) и (II) — в табл. 3. Интегрирование спектра ацетата (I) свидетельствует о наличии в молекуле вещества 32 протонов. Два слабополяных сигнала в форме дублетов (при $6,46$ м.д., J $2,41$ Гц и $5,71$ м.д., J $2,19$ Гц) были отнесены к гемпшальным протонам экзоциклической двойной связи лактонного кольца, находящимся соответственно в *Z*- и *E*-конфигурации по отношению к карбонильной группе. При этом посредством экспериментов с двойным резонансом было доказано, что обе наблюдаемые константы спин-спинового взаимодействия (KCCB) вызваны аллильным взаимодействием с $\text{H}-1$ и что взаимодействие $17-\text{H}_Z$ и $17-\text{H}_E$ отсутствует. Полученные данные противоречат значениям KCCB, описанным в работе [5], по хорошо согласуются с литературными данными по авецианолиду и итаконовому ангидриду [8]. Найденные значения KCCB указывают также на хорошее перекрывание σ - и π -орбиталей, что возможно только в том случае, если $\text{H}-1$ лактонного кольца находится в аксиальном положении. У ацетата (I) в области $4,95-$

Данные спектров ¹H-ЯМР соединений (I) и (II)

Протон	(I)		(II)
	δ, м. д.	J, Гц	δ, м. д.
17Z	6,46	2,41	6,50
17E	5,71	2,1	5,70
14	5,39	11,1; 5,49; 2,63	4,20
3	3,95	11,2; 1,54	3,92
22	1,96	—	—
19	1,72	—	1,67
20	1,61	—	1,59
18	1,43	—	1,37

Таблица 4

Данные спектров ¹³C-ЯМР соединений (I) и (II)

C-атом	(I)	(II)	δ _(I) - δ _(II)	Мультиплетность *
	δ, м. д.			
21	170,27	—	—	с
16	167,45	168,50	-1,05	с
15	136,95	138,29	-1,34	с
8	135,22	135,26	-0,04	с
12	130,02	130,88	-0,86	д
11	128,39	127,72	0,67	д
17	127,42	127,46	-0,04	дд
7	125,52	125,42	0,1	д
3	82,29	82,74	-0,45	д
4	74,00	74,02	-0,02	с
14	73,13	71,68	1,45	д
13	41,66	44,77	-3,11	т
5	39,93	40,05	-0,12	т
9	38,95	39,05	-0,1	т
1	37,59	39,22	-1,63	д
18	24,76	24,53	0,23	кв
6	24,05	24,05	0,0	т
10	22,21	22,14	0,07	т
2	21,02	19,28	1,74	т
22	20,80	—	—	кв
19	14,79	14,87	0,08	кв
20	14,57	14,52	0,05	кв

* В режиме частичной развязки от протонов; сокращения: с — синглет, д — дублет, т — триплет, кв — квинтет.

5,5 м.д. наблюдаются сигналы трех протонов. Один из них, имеющий центр при 5,39 м.д. (ддд, J 11,1, 5,49 и 2,63±0,2 Гц) и лишь частично перекрывающийся с сигналами другого протона, был отнесен к H-14. В спектре спирта (II) этот сигнал смещается к 4,21 м.д., сохраняя ту же мультиплетность.

Такой сдвиг при ацилировании (1,1 м.д.) свидетельствует о нахождении гидроксильной группы в боковой цепи, а значение одной из КССВ (11,1 Гц) указывает на преимущественно аксиальную конформацию H-14. Поскольку изменение температуры от 21 до 60°С практически не влияет на величину КССВ этого протона, то очевидно, что конформация молекулы крастин-ацетата весьма стабильна.

Сигнал с центром при 3,95 м.д. относится к H-3, а значения КССВ (11,21 и 1,54 Гц) указывают на его аксиальную конформацию в лактонном кольце. Синглетные сигналы при 1,96 и 1,43 м.д. отвечают метильным

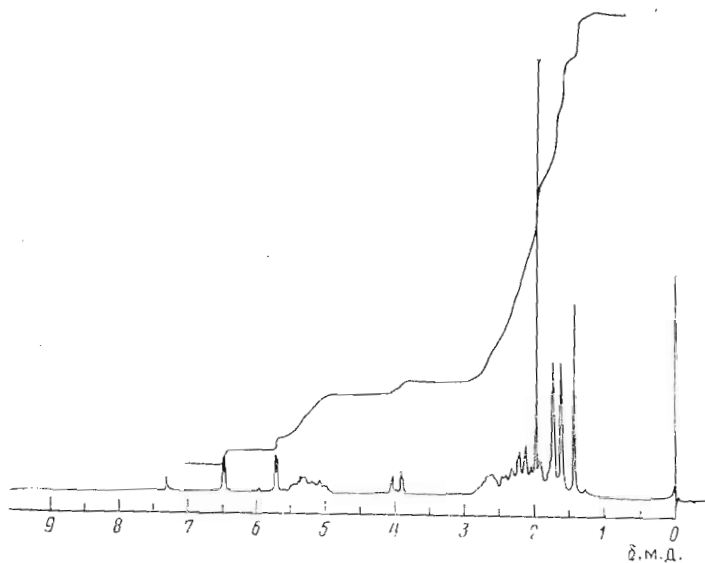


Рис. 1. Спектр ^1H -ЯМР крассин-ацетата (I) при 90 МГц

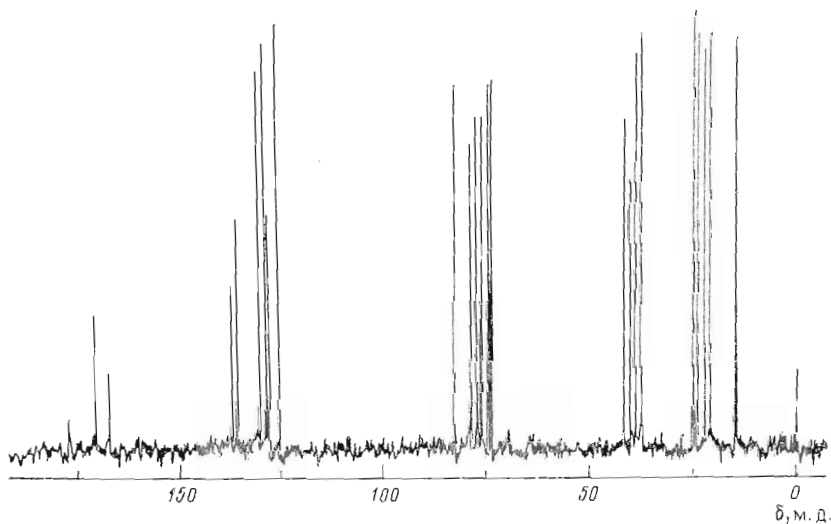


Рис. 2. Спектр ^{13}C -ЯМР крассин-ацетата (I)

протонам ацетильной и 18-метильной групп, а сигналы при 1,72 и 1,61 м.д.— метильным протонам при двойных связях.

В спектрах ^{13}C -ЯМР (см. рис. 2 и табл. 4) с полной развязкой от протонов мы обнаружили присутствие 22 отдельных сигналов для крассин-ацетата (I) и 20 сигналов для крассин-алкоголя (II). Результаты изучения мультиплетности каждого сигнала в режимах с частичной развязкой от протонов, регистрировавшихся при трех различных частотах, также приведены в табл. 4. Следует отметить, что сигналы с химическими сдвигами 127,42 м.д. у соединения (I) и 127,46 м.д. у соединения (II) в режимах частотной развязки от протонов всегда проявляются в виде дублета дублетов. Это, очевидно, связано с заметной разницей химических сдвигов протонов, присоединенных к экзоциклической двойной связи при C-17, что и позволяет провести такое отнесение.

Отнесение других сигналов в спектрах соединений (I) и (II) было проведено с учетом влияния ацилирования на сигналы прилегающих α -, β - и γ -углеродных атомов [9], а также спектральных данных для других цембранолидов [10]. Так, в спектре крассин-ацетата (I) видны сигналы двух карбонильных групп при 170,27 и 167,45 м.д. В спирте (II) имеется только

один сигнал при 168,5 м.д., отнесенный к С-16; сдвиг этого сигнала в спектре ацетата (I) в сильное поле может быть объяснен пространственным взаимодействием ацетильной и лактонной карбоксильной групп.

В области sp_2 -углеродных атомов у обоих соединений наблюдаются сигналы шести олефиновых углеродов. Приписание отдельных сигналов было проведено на основании их мультиплетности в спектрах частичной развязки и сравнения со спектрами двух других цембранолидов: флексибилида и лоболида [10].

Область углеродов, связанных с кислородными атомами, представлена тремя сигналами: двумя дублетами и одним синглетом. Переход от спирта к ацетату дезэкранирует сигнал одного из дублетов от 71,68 до 73,13 м.д., тогда как два других сигнала практически не меняются. Этот факт показывает, что ацилирована гидроксильная группа у С-14. Мультиплетности двух оставшихся сигналов позволяют однозначно отнести их к С-3 и С-4.

В области алифатических углеродов в спектре ацетата (I) имеется 11, а в спектре спирта (II) — 10 отдельных сигналов. Сравнение обоих спектров позволяет выявить три сигнала, на которые особенно сильно влияет ацилирование, а именно сигналы при 44,77; 39,22 и 19,28 м.д. Первые два экранируются при ацилировании и, следовательно, находятся в β -положениях по отношению к 14-ОН, а их мультиплетности позволяют отнести эти сигналы соответственно к С-13 и С-1. Сигнал при 19,28 м.д. в спирте (II) дезэкранирован в спектре ацетата на 1,74 м.д. Этот эффект может быть обусловлен сильным 1,3-диаксиальным взаимодействием ацетильной карбоксильной группы ацетата (I) с атомом С-2, что и позволяет отнести этот сигнал к С-2, а также объяснить его положение в сильном поле и подтвердить конфигурацию заместителей в лактонном кольце.

Оставшиеся сигналы в спектре были приписаны путем сравнения со спектрами других цембранолидов и со спектром дигидролиналидола [11].

Экспериментальная часть

Температуры плавления определены на микронагревательном столике Бозтиуса (Иена, ГДР), ИК-спектры — на приборе Pye-Unicam SP-500. Масс-спектры высокого разрешения измерены на спектрометре JMS-DX-300 (Jeol, Япония) при ионизирующем потенциале 70 эВ и температуре источника 250°С. Спектры ЯМР зарегистрированы на приборе JEOL-FX-900 с применением тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. Спектры ^{13}C -ЯМР получены при ширине полосы 4500 Гц, пульсе 45° (6,5 с) и частоте сканирования 2,5 с.

Выделение краснин-ацетата (I) было проведено экстракцией сухих и измельченных горгоний горячим *n*-гексаном в течение 8 ч. После охлаждения экстракта до комнатной температуры краснин-ацетат был отфильтрован и очищен несколькими кристаллизациями из водного метанола до постоянной температуры плавления.

Кислотный гидролиз краснин-ацетата (I) был осуществлен выдерживанием его раствора в водно-метанольном растворе HCl (из 1 мл конц. HCl, доведенного MeOH до объема 10 мл) в течение 72 ч. Продукт реакции (II) был очищен колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте бензол — ацетон.

Щелочной гидролиз краснин-ацетата (I) был проведен как описано в работе [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Ciereszko L. S., Sifford D. H., Weinheimer A. J. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1960, v. 90, p. 920.
2. Weinheimer A. J., Middlebrook R. E., Bledsoe J. O., Marsico W. E., Karns T. K. J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1968, p. 384.
3. Fenical W. Marine natural products. Diterpenoids, 1978, Cap. 3, p. 187.
4. Houssain M. B., van der Helm D. Rec. trav. chim. Pays-Bas, 1969, B. 88, S. 1413.
5. Marshall J. A., Karas L. J., Coghlan M. J. J. org. Chem., 1982, v. 47, № 4, p. 699–701.
6. Weinheimer A. J., Chang C. W. J., Matson J. A. Fortschr. Chem. org. Naturstoffe, 1979, v. 36, p. 286.
7. Rice J. R., Papastephanou C., Anderson D. G. Biol. Bull., 1970, v. 138, p. 334.

8. *Jackman L. M., Steruhell S.* Applications of NMR spectroscopy in organic chemistry. Oxford: Pergamon Press, 1969, p. 279.
9. *Breitmaier E., Voelter W.* C-13 NMR spectroscopy. Weinheim: Verlag Chemie, 1978, p. 155.
10. *Sims J. J., Rose A. F., Izac R. R.* Marine natural products. Acad. Press, 1978, Cap. 5, p. 365.
11. *Behlmann F., Zeisberg R.* Org. Magn. Resonance, 1975, v. 7, p. 426.

Поступила в редакцию
9.X.1984

**CHEMICAL STUDIES OF THE CUBAN GORGONIANS. XVII. ACID HYDROLYSIS
OF THE CRASSINE ACETATE AND SPECTROSCOPIC CHARACTERIZATION OF THE
PRODUCT OBTAINED**

SEDENO ARGILAGOS C., VELEZ CASTRO H., ROSADO A., MERÁS CEPERO M.,
BENITO PRUNA L., HENRIQUES R. D.

Institute of Experimental Chemistry and Biology, Academy of Sciences, Havana

Spectral characteristics (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and mass-spectroscopy) of the crassine acetate and of its acid hydrolysis product (crassine alcohol) have been studied to corroborate unequivocally the structures of both compounds.