



УДК 547.996 : 548.737

© 1991 г.

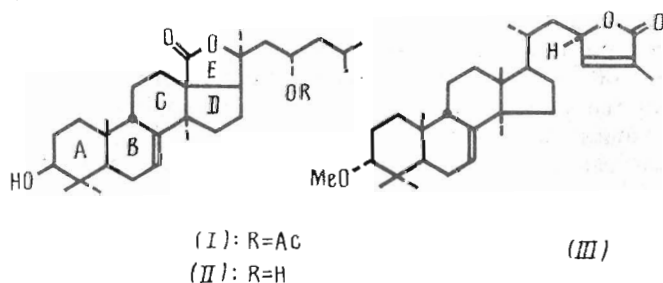
С. Г. Ильин, В. Ф. Шарытов, В. А. Стоник,
М. Ю. Антипин, Ю. Т. Стручков, Г. Б. Еляков

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
(23S)-АЦЕТОКСИ-9 β -ГОЛОСТ-7-ЕН-3 β -ОЛА И
СТЕРЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИГРАЦИИ ДВОЙНОЙ
СВЯЗИ ИЗ ПОЛОЖЕНИЯ 7(8) в 8(9) И 9(11)
В ТРИТЕРПЕНОИДАХ ГОЛОСТАНОВОГО РЯДА

Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО АН СССР, Владивосток

Проведено рентгеноструктурное исследование (23S)-ацетокси-9 β -голост-7-ен-3 β -ола $C_{32}H_{50}O_3$ — нативного агликона гликозидов голотурий семейства Stichopodidae (дифрактометр, λ Mo, -120° C, 2751 отражение, прямой метод, анизотропное уточнение, R 0,053). Моноклинные кристаллы: пр. гр. $P2_1$, $Z2$; a 14,036, b 6,748, c 16,630 Å, β 112,59°. Определена конформация молекулы и дана стереохимическая интерпретация изомеризации нативных генинов голотурий, имеющих лабильный фрагмент 9 β -голост-7-ена, в присутствии протонных кислот.

Тритерпеновые гликозиды, широко распространенные в растительном мире, среди животных обнаружены только в некоторых морских беспозвоночных, в частности у голотурий (*Echinodermata holothirioidea*). Гликозиды многих голотурий в качестве агликонов содержат специфические производные ланостанового ряда с 18 $\rightarrow$ 20-членным лактонным циклом (голостанолы [1]). Общность строения скелета голостанолов подтверждена несколькими работами по их корреляции [2—4] и рентгеноструктурным анализом четырех артефактных агликонов [5—8]. Настоящая работа посвящена результатам рентгеноструктурного исследования нативного агликона (I) гликозидов голотурий семейства Stichopodidae. Предварительные сообщения о строении соединения (I) и его дезацетилированного производного (II) были опубликованы нами и японскими исследователями [7—10]. Однако многие стереохимические особенности структуры агликона (I) остались неосвещенными.



Строение соединения (I)—(20S, 23S)-23-ацетокси-9 β -голост-7-ен-3 β -ола установлено рентгеноструктурным анализом. На рис. 1 представлена пространственная структура молекулы, полученная на основе координат атомов, определенных в кристалле (таблица).

Для характеристики конформаций циклов агликона (I) приведены значения эндоциклических торсионных углов (рис. 2), из которых следует конформация циклов: А — кресло, В — 5 α -софа, С — скрученная ванна. Такое редкое для тритерпеноидов сочетание конформаций циклов наблю-

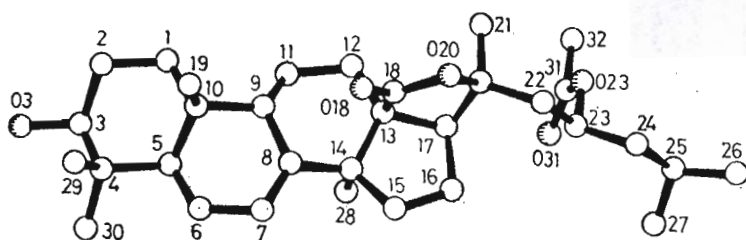


Рис. 1. Пространственная структура молекулы соединения (I) и нумерация атомов

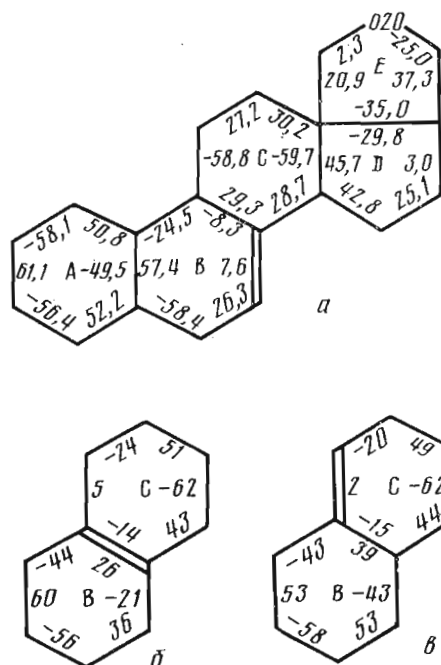


Рис. 2. Эндоциклические торсионные углы в молекуле соединения (I) (а) и в циклах В и С соединений (IV) (б) и (V) (в) в градусах

далось лишь в исследованном ранее абиеслактоне (III) [11] и, по-видимому, характерно для молекул ланостанового и голостанового рядов, обладающих 7(8)-двойной связью и 9 β -конфигурацией. Конформация цикла D — 14 α -конверт. Лактонный цикл E имеет конформацию уплощенного 17 β -конверта за счет взаимодействия заместителей при C13 и C20 (расстояние C(12)...C(21) — 3,243(6) Å). Наличие 9 β -H и 7(8)-еновых фрагментов, обуславливающих высокоэнергетичные конформации циклов молекул, приводит к особому свойству этих соединений: миграции в кислотных условиях двойной связи из положения 7(8) в 8(9) и 9(11).

Впервые такая миграция наблюдалась при обработке абиеслактона (III) газообразным хлористым водородом в хлороформе [12]. На основании результатов рентгеноструктурного анализа абиеслактона был сделан вывод, что ее причиной являются напряжения, вызываемые необычной для тритерпеноидов ланостанового ряда 9 β -конфигурацией. Позднее эта трансформация была также обнаружена в агликоне (I) ряда тритерпеновых гликозидов голотурий при их гидролизе [9].

Имеющиеся в настоящее время данные рентгеноструктурного анализа для соединений (I)—(III) указывают на конформационную близость циклов В и С. Рентгеноструктурным исследованием соединения (II) установлен основной источник напряжений в соединениях голостанового ряда — конформация искаженной ванны цикла С [7]. Такой же вывод справедлив и в отношении соединений (I) и (III). Таким образом, как в тритер-

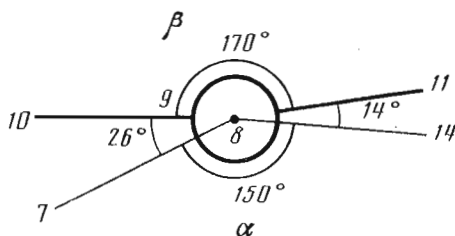
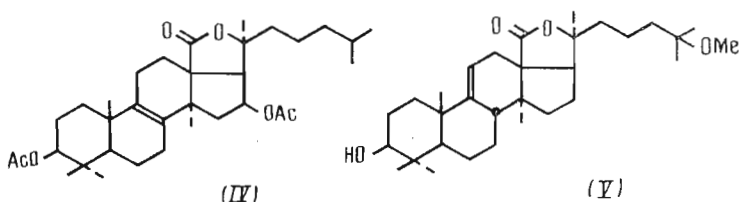


Рис. 3. Проекция Ньюмена вдоль связи C8=C9 в соединении (IV)

пеноидах ланостанового ряда, так и в их производных голостанового ряда миграция 7(8)-двойной связи наблюдается только в соединениях с фрагментом 9β-Н-7(8)-ена.

Полное представление о конформационных изменениях в сочлененных циклах В и С в результате смещения двойной связи в положение 8(9) получено рентгеноструктурным исследованием соединения (IV) [8]. Конформация цикла В изменяется от 5α-софы в агликоне (I) до формы, промежуточной между 5α-софой и креслом, в соединении (IV). Конформация цикла С изменяется от скрученной ванны до 13β,14α-полукресла, искаженного в сторону 13β-софы. Геометрия двойной связи при сочленении циклов В и С существенно разуплощена (рис. 3), причем наиболее значительно искажена тригональная конфигурация связей атома C8. Геометрия двойной связи указывает на то, что наиболее удобной для атаки протона становится β-область молекулы.



Особенности стереохимии сочлененных циклов В и С в соединении (IV) объясняют дальнейшую миграцию двойной связи в положение 9(11).

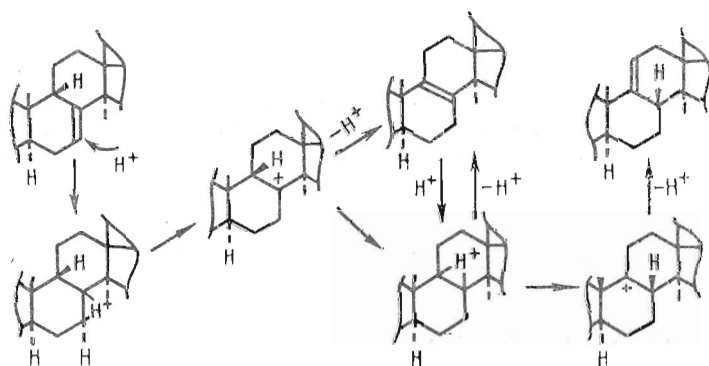
Координаты неводородных атомов молекулы соединения (I) $\times 10^4$
В скобках стандартные отклонения

Атом	x/a	y/b	z/c	Атом	x/a	y/b	z/c
C1	5689(3)	4434(8)	11 732(2)	C19	7561(3)	5408(8)	12 457(3)
C2	5379(3)	4499(8)	12 520(2)	C20	8067(3)	3807(7)	8 459(2)
C3	5516(3)	2475(8)	12 943(3)	C21	7173(3)	5136(8)	7 918(2)
C4	6644(3)	1765(7)	13 276(2)	C22	8806(3)	3417(8)	7 986(2)
C5	6988(3)	1793(7)	12 486(2)	C23	8450(3)	1821(7)	7 258(2)
C6	8095(3)	1044(7)	12 705(3)	C24	9217(3)	1529(8)	6 849(2)
C7	8273(3)	730(7)	11 883(2)	C25	8921(3)	—47(8)	6 143(2)
C8	7750(2)	1729(7)	11 146(2)	C26	9628(3)	83(9)	5 634(3)
C9	7027(3)	3432(8)	11 102(2)	C27	8947(4)	—2106(9)	6 508(3)
C10	6813(3)	3751(8)	11 959(2)	C28	6989(3)	—613(7)	9 923(2)
C11	6105(3)	3471(8)	10 232(2)	C29	7312(3)	2986(8)	14 068(2)
C12	6437(3)	3669(8)	9 445(2)	C30	6655(3)	—400(8)	13 578(3)
C13	7522(3)	2823(7)	9 622(2)	C31	6643(3)	1257(8)	6 416(2)
C14	7777(3)	1077(7)	10 282(2)	C32	5703(3)	2210(9)	5 751(2)
C15	8811(3)	371(7)	10 265(2)	O3	5178(2)	2450(6)	13 652(2)
C16	8616(3)	422(7)	9 274(2)	O18	8730(2)	5284(6)	10 603(2)
C17	7741(3)	1977(7)	8 837(2)	O20	8666(2)	4925(6)	9 252(2)
C18	8353(3)	4426(7)	9 920(2)	O23	7468(2)	2450	6 609(2)
				O31	6670(2)	—323(6)	6 749(2)

Из эндоциклических торсионных углов в циклах В и С (рис. 26) наименьшим является угол при связи С9—С11, и его значение на 9° меньше минимального угла при двойной связи. Цикл С в соединении (IV) фактически принял конформацию, соответствующую положению 9(11) двойной связи. Конформация цикла В в соединении (IV) уже близка к конформации кресла, характерной для соединений голостанового и ланостанового рядов с более стабильным фрагментом 8 β -Н-9(11)-ена. На более выгодное присоединение протона в положение 8 β указывает и характер искаженной тригональной конфигурации атома С8 в соединении (IV).

В результате миграции двойной связи в положение 9(11) циклы В и С принимают энергетически наиболее выгодные конформации для циклогексанового и циклогексенового колец: цикл В — кресла, цикл С — 13 β , 14 α -полукресла. На это указывают данные рентгеноструктурного анализа соединения (V), полученные группой Джерасси [5]. Значения торсионных углов в циклах В и С в соединении (IV), рассчитанные из координат атомов, приведены на рис. 2с.

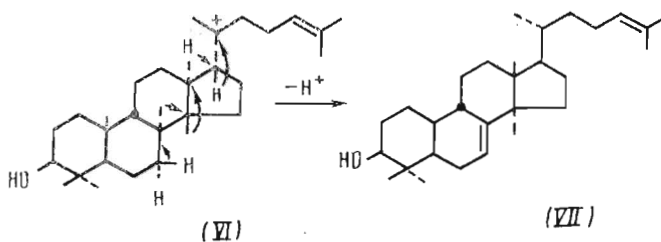
Механизм изомеризации соединений голостанового ряда с лабильным фрагментом 9 β -Н-7(8)-ена специально не исследован, однако, исходя из общих представлений, его можно изобразить так:



Данные рентгеноструктурного анализа указывают на предпочтительное протонирование β -области двойной связи 8(9). Уйео и др. [12] было показано, что при обработке абислактона дейтерированной серной кислотой в дейтерометаноле образуется монодейтерированное производное с двойной связью в положении 9(11). Эти эксперименты указывают на возможность миграции атома водорода из положения 9 β в 8 β .

В соединениях голостанового ряда изомеризация двойной связи может сопровождаться миграцией лактонного цикла, обусловленной сближенностью карбонильной группы с атомами С8 и С9 (в соединении (I) расстояния О18...С8 — 3,069 Å, О18...С9 — 3,081 Å): при наличии гидроксип- или ацетоксизаместителя в положении 16 β наблюдается катализируемая кислотой перегруппировка лактона из положения 18 $\rightarrow$ 20 в положение 18 $\rightarrow$ 8 [8].

В гликозидах голотурий уже обнаружено около 10 агликонов с 7(8)-двойной связью, и все они имеют 9 β -конфигурацию. В противоположность этому в растениях абислактон является, по-видимому, пока единственным из известных тритерпеноидов содержащим фрагмент 9 β -Н-7-ена. Между тем в процессе циклизации окиси сквалена в ланостерин и циклоартенол [13—15] образуется промежуточный карбокатион (VI) с 9 β -конфигурацией, последующие трансформации которого подтверждены достаточно надежно [16—17]. Несомненно, что при превращении карбокатиона (VI) в циклоартенол или ланостерин важную роль играет специфичность ферментной системы, осуществляющей циклизацию. Вероятно, голотурии содержат ферментные системы, способные стабилизировать карбокатион (VI) за счет отщепления одного из протонов при атоме С7, а не при С9, как в других животных. В результате синтезируется продукт (VII)



с 7(8)-двойной связью и 9 β -конфигурацией; дальнейшие трансформации соединения (VII) могли бы приводить к голостанамам, сохраняющим эти структурные особенности. Интересно, что у голотурий (и морских звезд) обнаружено также аномально высокое содержание Δ^7 -стеринов [18, 19], но 9 β -конфигурация у них не обнаружена. Следовательно, биосинтез этих стеринов исключает стадию деметилирования соединения (VII).

Экспериментальная часть

Необходимые для рентгеноструктурного анализа монокристаллы соединения (I) (C₃₂H₅₀O₃) получены путем перекристаллизации в метаноле в виде бесцветных прозрачных призм.

Параметры элементарной ячейки и пространственная группа симметрии определены на автоматическом четырехкружном дифрактометре «Синтекс Р2₁» при -120°C : пр. гр. $P2_1$, Z 2; a 14,036(4), b 6,748(2), c 16,630(2) Å, β 112,59(2)°, V 1454 Å³, $D_{\text{выч}}$ 1,18 г/см³.

Интегральные интенсивности 3065 независимых отражений измерены на том же дифрактометре (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, низкотемпературная приставка LT-1, температура -120°C). Структура определена прямым методом по программам MULTAN. Уточнение структуры выполнено методом наименьших квадратов с использованием 2751 отражения с $I \geq 1,96\sigma(I)$ до $R = 0,053$. Все расчеты выполнены по программам «Синтекс-EXTL» на ЭВМ «Эклипс S-200».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Habermehl G., Volkwein G. // *Toxicon*. 1971. V. 9. № 4. P. 319—326.
2. Roller P., Djerassi C., Cloetens R., Tursch B. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1969. V. 91. № 17. P. 4918—4920.
3. Roller P., Tursch B., Djerassi C. // *J. Org. Chem.* 1970. V. 35. № 8. P. 2585—2593.
4. Kelecom A., Daloze D., Tursch B. // *Tetrahedron*. 1976. V. 32. № 19. P. 2313—2319.
5. Tan W. L., Djerassi C., Fayos J., Clardy J. // *J. Org. Chem.* 1975. V. 40. № 4. P. 466—470.
6. Ильин С. Г., Гарнопольский Б. Л., Сафина З. Ш., Соболев А. Н., Дзизенко А. К., Еляков Г. Б. // Докл. АН СССР. 1976. Т. 230. № 4. С. 860—861.
7. Kitagawa I., Kobayashi M., Inamoto T., Yasuzawa T., Kyogoki Y., Kido M. // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. V. 29. № 4. P. 1189—1192.
8. Ильин С. Г., Решетняк М. В., Афиятуллоев Ш. Ш., Стоник В. А., Соболев А. Н., Бельский В. К., Еляков Г. Б. // Докл. АН СССР. 1985. Т. 284. № 2. С. 356—359.
9. Еляков Г. Б., Стоник В. А., Афиятуллоев Ш. Ш., Калиновский А. И., Шарыпов В. Ф., Коротких Л. Я. // Докл. АН СССР. 1981. Т. 259. № 6. С. 1367—1369.
10. Ильин С. Г., Шарыпов В. Ф., Стоник В. А., Малиновская Г. В., Уварова Н. И., Еляков Г. Б., Антипин М. Ю., Стручков Ю. Т. // III Всесоюзное совещание по органической кристаллохимии. Тез. докл. Черноголовка, 1981. С. 145.
11. Allen F. H., Isaacs N. W., Kennard O., Motherwell W. D. S. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. 1973. № 5. P. 498—503.
12. Irie H., Uyeo S., Kuriyama K. // *Tetrahedron Lett.* 1971. № 37. P. 3467—3470.
13. Eschenmoser A., Ruzicka L., Jeger O., Arigoni D. // *Helv. chim. acta*. 1935. B. 38. S. 1890—1904.
14. Corey E. J., Russey W. E. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1966. V. 88. № 20. P. 4750—4751.
15. Van Tamelen E. E., Willett J. D., Clayton R. B., Lord K. E. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1966. V. 88. № 20. P. 4752—4754.
16. Van Tamelen E. E., Freed J. H. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1970. V. 92. № 24. P. 7206—7207.
17. Van Tamelen E. E., Murphy J. W. // *J. Amer. Chem. Soc.* 1970. V. 92. № 24. P. 7204—7206.

18. Nomura T., Tsuchiya G., Andre D., Barbier M. // Bull. Jap. Soc. Sci. Fish. 1969. V. 35. P. 293—298.
19. Kalinovskaya N. I., Kuznetsova T. A., Elyakov G. B. // Com. Biochem. and Physiol. B. 1983. V. 74. № 3. P. 579—601.

Поступила в редакцию
9.VII.1990

S. G. ILYIN, V. F. SHARIPOV, V. A. STONIK, M. Yu. ANTIPIN,
Yu. T. STRUCHKOV, G. B. ELYAKOV

**THE CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF 23(S)-ACETOXY-9 β -
HOLOST-7-EN-3 β -OL AND STEREOCHEMICAL PECULIARITIES OF THE
DOUBLE BOND MIGRATION FROM POSITION 7(8) TO 8(9) AND 9(11)
IN TRITERPENOIDS OF THE HOLOSTANE ROW**

*Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, Far East Division, Academy of Sciences of the
USSR, Vladivostok*

X-Ray analysis of 23(S)-acetoxy-9 β -holost-7-en-3 β -ol, C₃₂H₅₀O₆, a native aglycone from the Stichopodidae holothurians glycosides, was carried out (diffractometer, λ Mo, t —120° C, 2751 reflections, direct method, anisotropic leastsquares refinement, R 0.053). Monoclinic crystals: space group $P2_1$, $Z=2$, a 14.036 Å, b 6.748 Å, c 16.630 Å, β 112.59°. The conformation of the molecule is established and the isomerisation of these genins having a labile fragment of 9 β -holost-7-ene is interpreted in stereochemical terms.