

НОВЫЕ СПОСОБЫ СИНТЕЗА БЕНЗОАТА, ФТАЛАТА И СУКЦИНАТА АЛЛОБЕТУЛИНА

А.В. Левданский¹, А.А. Кондрасенко¹, В.А. Левданский^{1,2}, Б.Н. Кузнецов^{1,2}*

¹*Институт химии и химической технологии СО РАН, ФИЦ КНЦ СО РАН, 660036, Красноярск, Академгородок, 50-24, факс: +7 (391) 249 48 94, e-mail: inn@icct.ru*

²*Сибирский федеральный университет, 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79*

Впервые осуществлен синтез 3-бензоата аллобетулина, 3-фталата аллобетулина и 3-сукцината аллобетулина путем взаимодействия аллобетулина с расплавами бензойной, фталевой и янтарной кислот при температуре 180–230 °С в течение 5 мин.

Ключевые слова: аллобетулин, бензойная кислота, фталевая кислота, янтарная кислота, расплав, этерификация, 3-бензоат аллобетулина, 3-фталат аллобетулина, 3-сукцинат аллобетулина.

Аллобетулин **1** – пентациклический тритерпеноид олеананового ряда легко образуется из бетулина в результате изомеризации под действием кислот [1, 2], а так же при нагревании в присутствии тиомочевины [3]. Целесообразность синтеза сложных эфиров на основе аллобетулина обусловлена его полезной биологической активностью [4, 5]. Аллобетулин обладает ингибирующей активностью в отношении вируса гриппа В [6]. В работе [7] показано, что 28-оксоаллобетулин является эффективным ингибитором размножения вируса гриппа A/Rostock/34 (H7N1). Нор-производное **1** является высокоактивным антифидантом в отношении личинок *Heliothis zea* [4]. Известны примеры использования производных **1** в качестве биомаркеров [8].

Известный способ получения 3-сукцината и 3-фталата аллобетулина заключается в этерификации **1**, соответственно, янтарным или фталевым ангидридом в среде пиридина в течение 15 часов [9]. В патенте [10] предложено ацилировать **1** янтарным или фталевым ангидридом в присутствии имидазола в среде CH_2Cl_2 .

Ранее нами было описано получение дибензоата и дифталата бетулина сплавлением бетулина с VzOH и фталевой кислотой [11]. В продолжение работы по синтезу сложных эфиров тритерпеноидов мы впервые провели этерификацию сплавлением **1** с VzOH , фталевой кислотой и янтарной кислотой при 180–230 °С с

получением 3-бензоата аллобетулина **2а**, 3-фталата аллобетулина **2б** и 3-сукцината аллобетулина **2в** (схема 1).

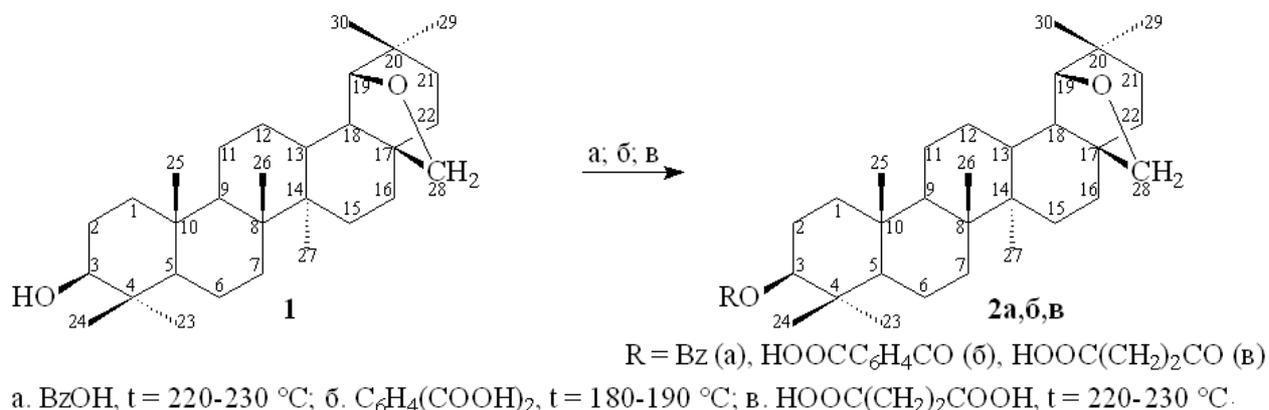


Схема 1. Этерификация аллобетулина.

В ИК спектре эфира **2а**, в отличие от спектра **1**, отсутствует, отсутствует широкая полоса поглощения ОН-группы в области 3429 см⁻¹ и появляется новая полоса поглощения С=О группы сложных эфиров при 1703 см⁻¹. В ЯМР ¹Н спектре **2а** присутствуют сигналы пяти протонов ароматического кольца. В области 8.07–8.08 м.д. присутствуют сигналы двух протонов находящихся в о- положении по отношению к сложноэфирной группе, в области 7.56–7.59 м.д. сигналы протона в п- положении и в области 7.46–7.48 м.д. сигналы двух протонов находящихся в м- положении. В спектре ЯМР ¹³С спектре **2а** присутствуют сигналы всех 37 атомов углерода, что соответствует брутто-формуле C₃₇H₅₄O₃. В области 166.3 м.д. имеется сигнал атома углерода сложноэфирной группы, в области 132.7, 129.5, 128.3 м.д. присутствуют сигналы атомов углерода находящиеся соответственно в о-, м- и п- положениях по отношению к сложноэфирной группе. Остальные сигналы спектра **2а** близки к сигналам спектра **1**. Это указывает на то, что в ходе реакции остов **1** остался незатронутым. Спектры ИК и ЯМР **2б** и **2в** соответствовали литературным данным [10].

Таким образом, нами впервые получены **2а**, **2б** и **2в** при нагревании **1** с BzOH, фталевой кислотой и янтарной кислотой при температуре 190–230 °C. Структура и состав **2а**, **2б** и **2в** установлены методами ИК и ЯМР спектроскопии и элементным анализом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на Фурье ИК-спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в области длин волн 400–4000 см⁻¹ в таблетках KBr (3 мг образца / 300 мг KBr). Спектры ЯМР сняты на спектрометре Bruker Avance III 600 МГц в CDCl₃, 0 – ТМС. Элементный

анализ выполнен на элементном анализаторе Flash EATM –1112 (Thermo Quest Italia), одновременно определяющем количество (%) С, Н, О. Измерение т. пл. проводили на приборе Electrothermal A9100. ТСХ-анализ проводили на пластинках Silufol (Chemapol, Чехия), используя систему растворителей хлороформ–метанол, 20:1. Вещество обнаруживали 20% раствором фосфорновольфрамовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 100–200 °С в течение 2–3 мин, а также в парах I₂. Бетулин получили по методике [12], а **1** – кипячением бетулина в бутаноле в присутствии ортофосфорной кислоты по методике [13].

19β,28-эпокси-18α-олеанан-3β-ил бензоат (2а)

В трехгорлую грушевидную колбу объемом 50 мл, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником загружали 4.42 г (0.01 моль) **1**, 2.44 г (0.02 моль) ВzОН и выдерживали при перемешивании на масляной бане при 220–230 °С в течение 5 минут. Затем реакционную смесь охлаждали, добавляли 50 мл EtОН, активированный уголь, горячий раствор отфильтровывали, переносили в стакан для кристаллизации. Выпавшие кристаллы **2а** отделяли фильтрованием. Выход **2а** 86%. Т.пл. 280–282 °С. C₃₇H₅₄O₃. ИК-спектр: (KBr, ν, см⁻¹) 2949, 2868, 1703, 1452, 1383, 1227, 1175, 1036, 709. ЯМР ¹H спектр (CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.81 (3H, s, H-23), 0.88–0.90 (1H, m, H_{eq}-1), 0.90–0.92 (1H, m, H-5), 0.93 (3H, s, H-24), 0.94 (3H, s, H-25), 1.01 (3H, s, H-29), 1.01 (3H, s, H-30), 1.05–1.72 (12H), 1.72–1.84 (3H), 3.46 (1H, d, J=7.8, H-28), 3.55 (1H, s, H-19), 3.79 (1H, dd, J=7.9, J=1.3, H-28), 4.74 (1H, dd, J=11.1, J=4.8, H-3), 7.45 (2H, m, *m*-H-C₆H₅), 7.56 (1H, m, *p*-H-C₆H₅), 8.05 (2H, dd, J=8.4, J=1.3, *o*-H-C₆H₅). ЯМР ¹³C спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 13.5, 15.8, 16.6, 16.8, 18.2, 21.1, 23.8, 24.6, 26.3, 26.4, 26.5, 28.1, 28.8, 32.8, 33.9, 34.2, 36.3, 36.8, 37.3, 38.2, 38.6, 40.7, 40.8, 41.5, 46.9, 51.0, 55.7, 71.3 (C-28), 81.6 (C-3), 88.0 (C-19), 128.3, 129.5, 131.0, 132.7 (C₆H₅), 166.3 (O–C=O). Данные элементного анализа соответствовали расчетным.

19β,28-эпокси-18α-олеанан-3β-ил фталат (2б)

Синтез **2б** осуществляли при температуре 180–190 °С аналогично **2а**. Выход **2б** 85 %. Т.пл. 251–253 °С. Лит.: Т.пл. 252.3–253.9 °С [10]. C₃₈H₅₄O₅. Данные элементного анализа соответствовали расчетным.

19β,28-эпокси-18α-олеанан-3β-ил сукцинат (2в)

Синтез **2в** осуществляли при температуре 220–230 °С аналогично **2а**. Очистку **2в** проводили следующим образом: полученную реакционную смесь растворяли в 100 мл CHCl₃, добавляли активированный уголь, кипятили 5–6 минут, пропускали через слой Al₂O₃ (4 см) и концентрировали в вакууме с выделением **2в**. Выход **2в** 83 %. Т.пл. 257.0–

259.0 °C. Лит.: Т.пл. 258.1–259.5 °C [10]. C₃₄H₅₄O₅. Данные элементного анализа соответствовали расчетным.

В работе использованы приборы Красноярского регионального центра коллективного пользования СО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. T.-S. Li, J.-X. Wang, X.-J. Zheng, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.*, **23**, 3957 (1998).
2. S. Lavoie, A. Pichette, F.-X. Garneau, M. Girard, D. Gaudet, *Synth. Commun.*, **31**, 10, 1565 (2001).
3. E. A. Mamaeva, S. S. Kalieva, A. K. Tashenov, A. A. Bakibaev, E. E. Nurpeiis, M. K. Zamanova, *Chem. Nat. Comp.*, **53**, 5, 904 (2017).
4. L. Heller, A. Obernauer, R Csuk, *Bioorganic. Med. Chem.*, **23**, 13, 3002 (2015).
5. L. Borkova, R. Adamek, P. Kalina, P. Drašar, P. Dzubak, S. Gurska, J. Rehulka, M. Hajduch, M. Urban, J. Sarek, *Chem. Med. Chem.*, **12**, 5, 390 (2017).
6. Н. И. Медведева, О. Б. Флехтер, Е. В. Третьякова, Ф. З. Галин, Л. А. Балтина, Л. В. Спирихин, Г. А. Толстикова, *Журн. орг. химии*, **40**, 8, 1140 (2004).
7. О. В. Flekhter, L. R. Nigmatullina, L. A. Baltina, L. T. Karachurina, F. Z. Galin, F. S. Zarudii, G. A. Tolstikov, E. I. Boreko, N. I. Pavlova, S. N. Nikolaeva, O. V. Savinova, *Pharm. Chem. J.*, **36**, 9, 484 (2005).
8. A. White, E. J. Horsington, N. Nedjar, T. M. Peakman, J. A. Curiale, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 19, 3031 (1998).
9. О. В. Flekhter, N. I. Medvedeva, L. T. Karachurina, L. A. Baltina, F. Z. Galin, F. S. Zarudii, G. A. Tolstikov, *Pharm. Chem. J.*, **39**, 8, 401 (2005).
10. P. A. Krasutsky, R. M. Carlson, R. Karim, Patent US № 6642217, 2003.
11. V. A. Levdanski, A. V. Levdanski, B. N. Kuznetsov, *Chem. Nat. Comp.*, **53**, 2, 310 (2017).
12. В. А. Левданский, А. В. Левданский, *Хим. растит. сырья*, 1, 131 (2014).
13. А. Н. Кислицын, А. Н. Трофимов, Патент РФ № 2174126, 2001.