

СИНТЕЗ ДИБЕНЗОАТА И ДИФТАЛАТА БЕТУЛИНА

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

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

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

Впервые осуществлен синтез 3,28-дибензоата бетулина и 3,28-дифталата бетулина путем взаимодействия бетулина с расплавами бензойной и фталевой кислот при температуре 190–200 °С в течение 5 мин.

Ключевые слова: бетулин, бензойная кислота, фталевая кислота, расплав, этерификация, 3,28-дибензоат бетулина, 3,28-дифталат бетулина.

Эфиры бетулина **1** и других тритерпеноидов лупановой группы, содержащие остатки алифатических и ароматических кислот, обладают разнообразной биологической активностью [1–3]. Известные способы получения сложных эфиров бетулина в основном заключаются в ацилировании **1** ангидридами или хлорангидридами соответствующих кислот в среде пиридина или 1-метил-2-пирролидинона [1–4]. В патенте [4] показано, что ацилирование **1** фталевым ангидридом протекает при 70 °С за 48 ч в присутствии имидазола в среде 1-метил-2-пирролидинона.

Высокая биологическая активность эфиров **1** стимулирует разработку простых и эффективных способов их получения. Замена ангидридов и хлорангидридов органических кислот на соответствующие доступные кислоты позволит упростить и удешевить процесс получения сложных эфиров **1**.

Цель исследования – изучение этерификации **1** расплавами бензойной и фталевой кислот.

Известно [5], что этерификация **1** пропионовой кислотой в присутствии H_3PO_4 в среде толуола с удалением H_2O , выделяющейся в процессе реакции, приводит к образованию 3,28-дипропионата бетулина.

При изучении реакции **1** с $VzOH$ и фталевой кислотой в толуоле в присутствии H_3PO_4 получить соответствующие эфиры бетулина не удалось. Было установлено, что при проведении реакции в течение 6–8 ч начинается изомеризация **1** в аллобетулин.

В результате исследований по поиску условий этерификации **1** ароматическими кислотами было установлено, что сплавление **1** с BzOH или фталевой кислотой при температуре 190–200 °С приводит к образованию 3,28-дibenзоата бетулина **2a** или 3,28-дифталата бетулина **2б** (схема 1).

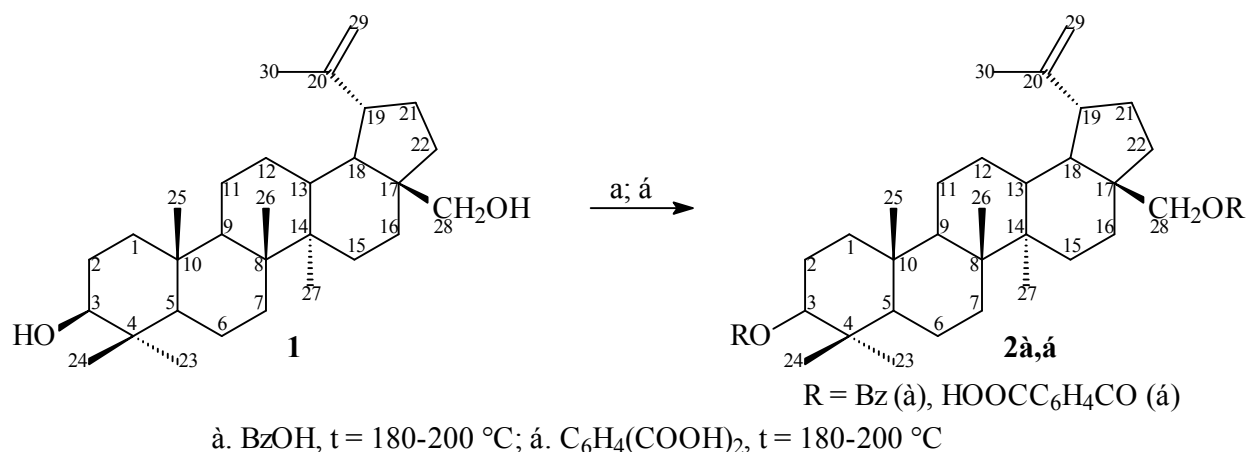


Схема 1. Этерификация бетулина.

В спектре ИКС **2a**, в отличие от спектра **1**, отсутствует широкая полоса поглощения в области 3429 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям гидроксильной группы, и появляется новая полоса поглощения карбонильной группы сложных эфиров при 1719 см^{-1} . В ЯМР ^{13}C спектре **2a** присутствуют сигналы всех 44 атомов углерода, что соответствует брутто-формуле $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{O}_4$. В области 167.1 и 166.4 м.д. имеются 2 сигнала атомов углерода сложноэфирной группы, в области 129.8, 130.3; 128.5, 128.6; 133.0, 133.8 м.д. присутствуют сигналы атомов углерода находящиеся соответственно в о-, м- и п-положениях по отношению к сложноэфирной группе. Сигналы четвертичных атомов углерода, связанных со сложноэфирными группами, присутствуют в области 130.6, 131.1 м.д. Остальные сигналы спектра **2a** близки к сигналам спектра **1**. Это указывает на то, что остов **1** остался незатронутым в ходе реакции. Спектры ИКС и ЯМР **2б** соответствовали литературным данным [3, 6].

Впервые **2a** и **2б** получены при нагревании **1** с BzOH и фталевой кислотой при температуре 190–200 °С. Состав **2a**, **2б** установлен методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопией.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры сняты на Фурье ИК-спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в области длин волн $400\text{--}4000 \text{ см}^{-1}$ в таблетках KBr (3 мг образца / 300 мг KBr). Спектры

^{13}C ЯМР сняты на спектрометре Bruker Avance III 600 МГц в CDCl_3 , 0 – ТМС. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Flash EATM –1112 (Thermo Quest Italia), одновременно определяющем количество (%) С, Н, О. Измерение Тпл. 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 I_2 . Используемый для этерификации **1**, получили по методике [7].

3β,28-дибензоксид-луп-20(29)-ен (2а)

В трехгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную мешалкой, термометром и обратным холодильником загружали 4.42 г (0.01 моль) **1**, 3.66 г (0.03 моль) VzOH и выдерживали при перемешивании на масляной бане при 190–200 °С в течение 5 минут. Затем реакционную смесь охлаждали, добавляли 60 мл EtOH , горячий раствор отфильтровывали, переносили в стакан для кристаллизации. Выход **2а** 89%. Т.пл. 139–140 °С. $\text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{O}_4$. ИК-спектр: (КВг, ν , cm^{-1}) 3069, 2939, 2868, 1719, 1642, 1603, 1452, 1316, 1272, 1176, 1111, 1070, 1027, 711. ЯМР ^{13}C спектр (CDCl_3 , δ , м.д.): 38.9 (С-1), 24.2 (С-2), 81.7 (С-3), 38.4 (С-4), 55.5 (С-5), 18.3 (С-6), 34.3 (С-7), 41.1 (С-8), 50.4 (С-9), 36.6 (С-10), 20.8 (С-11), 25.4 (С-12), 37.8 (С-13), 42.8 (С-14), 27.2 (С-15), 30.0 (С-16), 46.9 (С-17), 49.0 (С-18), 47.8 (С-19), 150.3 (С-20), 29.9 (С-21), 34.9 (С-22), 28.0 (С-23), 16.7 (С-24), 16.1 (С-25), 15.5 (С-26), 14.8 (С-27), 63.4 (С-28), 110.1 (С-29), 19.2 (С-30) 167.1, 166.4 (О–С=О), 130.6, 131.1, 129.8, 130.3, 128.5, 128.6, 133.0, 133.8 (C_6H_5). Данные элементного анализа соответствовали вычисленным.

3β,28-дифталокси-луп-20(29)-ен (2б)

Синтез **2б** осуществляли аналогично **2а**. Выход **2б** 87 %. Т.пл. 168–170 °С. Лит.: Т.пл. 173–175 °С [6]. $\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{O}_8$. Данные элементного анализа соответствовали вычисленным.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Минобрнауки России (проект RFMEF160714X0031). В работе использованы приборы Красноярского регионального центра коллективного пользования СО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. К.-Т. Chue, М.-S. Chang, L. N. Ten, *Chem. Nat. Comp.*, **47**, 4, 583 (2011).
2. 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).

3. M. Kvasnica, J. Sarek, E. Klinotova, P. Dzubak, M. Hajduch, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 10, 3447 (2005).
4. P. A. Krasutsky, R. M. Carlson, R. Karim, Patent US № 6642217, 2003.
5. В. А. Левданский, А. В. Левданский, Б. Н. Кузнецов, Патент РФ № 2579519, 2016.
6. O. B. Flekhter, L. T. Karachurina, V. V. Poroikov, L. P. Nigmatullina, L. A. Baltina, F. S. Zarudii, V. A. Davydova, L. V. Spirikhin, I. P. Baikova, F. Z. Galin, G. A. Tolstikov, *Russ. J. Bioorg. Chem.*, **26**, 3, 192 (2000).
7. В. А. Левданский, А. В. Левданский, *Хим. растит. сырья*, 1, 131 (2014).