

## СИНТЕЗ ДИБЕНЗОАТА И ДИФТАЛАТА БЕТУЛИНА

*В.А. Левданский<sup>1,2</sup>, А.В. Левданский<sup>1</sup>, Б.Н. Кузнецов<sup>1,2\*</sup>*

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

<sup>2</sup>*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.

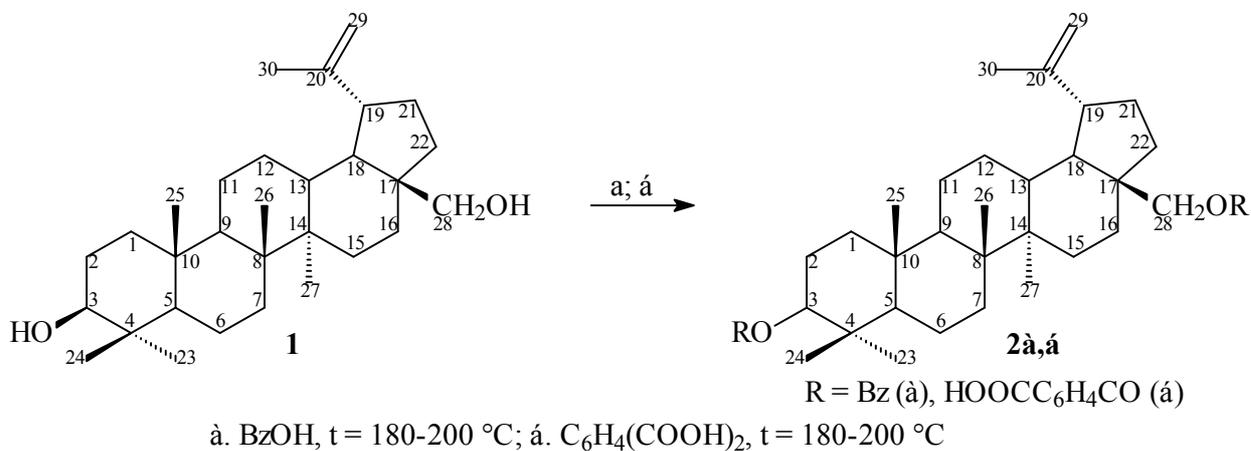
Высокая биологическая активность эфиров **1** стимулирует разработку простых и эффективных способов их получения. Замена ангидридов и хлорангидридов органических кислот на соответствующие доступные кислоты позволит упростить и удешевить процесс получения сложных эфиров **1**.

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-добензоата 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<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям гидроксильной группы, и появляется новая полоса поглощения карбонильной группы сложных эфиров при 1719 см<sup>-1</sup>. В ЯМР <sup>13</sup>С спектре **2a** присутствуют сигналы всех 44 атомов углерода, что соответствует брутто-формуле C<sub>44</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>. 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 400–4000 см<sup>-1</sup> в таблетках KBr (3 мг образца / 300 мг KBr). Спектры

<sup>13</sup>C ЯМР сняты на спектрометре Bruker Avance III 600 МГц в CDCl<sub>3</sub>, 0 – ТМС. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Flash EA<sup>TM</sup> –1112 (Thermo Quest Italia), одновременно определяющем количество (%) С, Н, О. Измерение Тпл. проводили на приборе Electrothermal А9100. 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<sub>2</sub>. Используемый для этерификации **1**, получили по методике [7].

### **3β,28-дибензоксид-луп-20(29)-ен (2a)**

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) V<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 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 **2a** 89%. Т.пл. 139–140 °С. С<sub>44</sub>H<sub>58</sub>O<sub>4</sub>. ИК-спектр: (КВг, ν, см<sup>-1</sup>) 3069, 2939, 2868, 1719, 1642, 1603, 1452, 1316, 1272, 1176, 1111, 1070, 1027, 711. ЯМР <sup>13</sup>C спектр (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 38.9 (C-1), 24.2 (C-2), 81.7 (C-3), 38.4 (C-4), 55.5 (C-5), 18.3 (C-6), 34.3 (C-7), 41.1 (C-8), 50.4 (C-9), 36.6 (C-10), 20.8 (C-11), 25.4 (C-12), 37.8 (C-13), 42.8 (C-14), 27.2 (C-15), 30.0 (C-16), 46.9 (C-17), 49.0 (C-18), 47.8 (C-19), 150.3 (C-20), 29.9 (C-21), 34.9 (C-22), 28.0 (C-23), 16.7 (C-24), 16.1 (C-25), 15.5 (C-26), 14.8 (C-27), 63.4 (C-28), 110.1 (C-29), 19.2 (C-30) 167.1, 166.4 (O=C=O), 130.6, 131.1, 129.8, 130.3, 128.5, 128.6, 133.0, 133.8 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Данные элементного анализа соответствовали вычисленным.

### **3β,28-дифталокси-луп-20(29)-ен (2b)**

Синтез **2b** осуществляли аналогично **2a**. Выход **2b** 87 %. Т.пл. 168–170 °С. Лит.: Т.пл. 173–175 °С [6]. С<sub>46</sub>H<sub>58</sub>O<sub>8</sub>. 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).