

УДК 547.902.659.4

## Синтез сложных эфиров бетулина

Тамара И. Когай\*

Сибирский федеральный университет,  
пр. Свободный, 79, Красноярск, 660041 Россия<sup>1</sup>

Received 2.06.2008, received in revised form 25.08.2008, accepted 27.08.2008

*Синтезированы новые сложные эфиры бетулина: 28-О-1-адамантат бетулина, 28-О-гидроциннамат бетулина и 3,28-дикаприлат бетулина реакцией взаимодействия между бетулином и хлорангидридом соответствующей кислоты. Строение полученных соединений установлено на основании ИК-, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии и результатов элементного анализа.*

*Ключевые слова: сложные эфиры бетулина – 28-О-(1-адамантат) бетулина, 28-О-гидроциннамат бетулина, 3, 28-дикаприлат, синтез, бетулин, хлорангидриды карбоновых кислот, строение, ИК-, <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопия.*

### Введение

Лекарственные препараты на основе растительного сырья по сравнению с синтетическими аналогами имеют ряд преимуществ. Будучи сложными по составу, они содержат много ингредиентов, которые придают им ценные свойства и обеспечивают многостороннее действие на организм, более сильное, чем действие каждого из них в отдельности. Кроме того, препараты растительного происхождения, обладающие стойким терапевтическим эффектом, как правило, мало токсичны и редко оказывают побочное действие. Соединениями, сочетающими доступность с ценной биологической активностью, богат класс три-терпеноидов. Последние два десятилетия дали основания возлагать надежды на введение в терапию ряда болезней препаратов на основе три-терпеноидов лупанового ряда. К три-терпеноидам лупанового ряда относится бетулин и

его производные. Бетулин широко распространен и легко получается практически в любом количестве из бересты березы, в которой его может быть до 35 %.

Ацильные производные бетулина проявляют выраженную анти-ВИЧ-гепатопротекторную, противовоспалительную, ранозаживляющую и иммуномоделирующую активности. Так, 3,28-О-диникотинат бетулина проявляет гепатопротекторную и анти-ВИЧ-активность. Установлено, что 3,28-О-диметилсукцинат бетулина проявляет высокую анти-ВИЧ-активность, причём диметилсукцинильные производные бетулина оказались более активными, чем С3 или С28 моноэфиры [1]. Ацильные производные бетулина обладают гепатопротекторными свойствами. Показано, что ряд ацилатов бетулина превосходит гепатопротекторное действие бетулина и силибора, проявляющееся

\* Corresponding author E-mail address: kogay@lan.krasu.ru

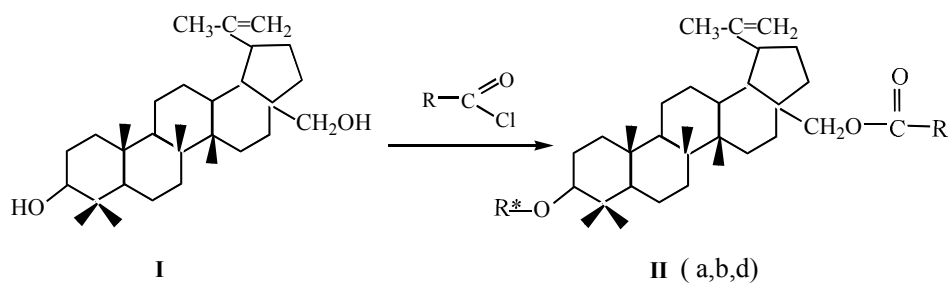
<sup>1</sup> © Siberian Federal University. All rights reserved

при лечении заболеваний печени подопытных животных, вызванных  $\text{CCl}_4$ , тетрациклином и этанолом. Наиболее высокую активность имеет бисгемифталат бетулина в дозе 20 мг/кг, превосходящий по активности известный гепатопротектор «Карсил». Введение бисгемифталата бетулина подопытным животным привело к уменьшению проявлений интоксикации и ускорению восстановления функции гепатоцитов [2]. Противоязвенный эффект бисгемифталата и диникотината бетулина аналогичен активности препаратов «Вентер» и «Омез» в дозах 12 и 20 мг/кг. Эфиры бетулина с пальмитиновой и линолевой кислотами проявляют антиартритное действие [3].

Анализ литературных данных показал, что многие ацильные производные бетулина обладают биологической активностью широ-

кого спектра действия, но, вместе с тем, возможности этого класса производных бетулина далеко не исчерпаны. Необходимо расширить круг ацильных производных бетулина для выявления наиболее эффективных в плане биологической активности представителей этого класса тритерпеноидов.

В качестве ацилирующих реагентов были использованы хлорангидриды 1-адамантанкарбоновой, 3-фенилпропановой (гидрокоричной), октановой (каприловой) кислот, синтезированные по методике [4] из кислот и пятихлористого фосфора. Эти кислоты были выбраны потому, что они сами или их производные обладают биологической активностью [5,6]. Сложные эфиры бетулина синтезировали из бетулина и соответствующих хлорангидридов:



- a -  $\text{R}^* = \text{H}$ ,  $\text{R} = 1$ - адамантил  
 b -  $\text{R}^* = \text{H}$ ,  $\text{R} = \text{Ph}-\alpha\text{CH}_2-\beta\text{CH}_2$   
 d -  $\text{R}^* = \text{R} = \text{C}_7\text{H}_{15}$

### Экспериментальная часть

Контроль хода реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках «Silyfol» с использованием растворителей хлороформ – метанол - муравьиная кислота в соотношении 100:2:0,5. ИК-спектры записывали на приборе «Vektor»-22 в  $\text{KBr}$ , спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР – на приборе «Avance 200» (BRUKER) с рабочей частотой 200 МГц в  $\text{CDCl}_3$ . Растворители очищали и сушили по стандартным методикам.

**Ацилирование бетулина хлорангидридом 1-адамантанкарбоновой кислоты.** В трёхгорлую колбу, снабженную мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, загружали 2 г бетулина и 10 мл сухого пиридина. Хлорангидрид адамантан-1 карбоновой кислоты в количестве 1,2 г растворяли в 10 мл сухого бензола и прикапывали в течение 20 мин при 0 °С, после чего температуру постепенно повышали до комнатной и оставляли на 8 часов при 20 °С, прибавляли 2 мл воды,

перемешивали в течение 30 мин. Растворитель отгоняли под вакуумом водоструйного насоса. Остаток экстрагировали этилацетатом, промывали 1 н. соляной кислотой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и водой до нейтральной среды, сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняли. Остаток разделяли на индивидуальные соединения при помощи препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле. В качестве элюента использовали смесь хлороформ – этилацетат 15:1. Десорбированный продукт реакции очищали перекристаллизацией. Строение полученного соединения устанавливали методами ИК- и ПМР-спектроскопии, подтверждали данными элементного анализа.

#### **28-О-(1-адамантат) бетулина (IIa)**

Выход 45, 2%; ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3629,0; 3419,8; 2913,5; 2851,9; 1716,6; 1454,0; 1232,1; 1078,5; спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР, ( $\delta$ , м.д.): 0,87; 0,90; 0,95; 1,04 (15H, 5с., 5 $\text{CH}_3$ ); 1,10 – 2,00 (41H, м.,  $\text{CH}_2$ , CH); 1,94 (3H, м., 3CH, адам.); 2,43 – 2,56 (3H, м., H13, H16); 3,06 – 3,18 (1H, м., H19); 3,21 (1H, м., H3); 3,77 (1H, с., H: OH при C3); 4,32; 4,26; 3,86; 3,81 (2H, кв., J=12, H28); 4,62 (1H, с., H29 $^a$ ); 4,71 (1H, с., H29 $^a$ ). Найдено %: C 81,23; H 10,29.  $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_3$ . Вычислено %: C 81,46; H 10,60.

**Ацилирование бетулина хлорангидридом гидрокоричной кислоты.** В трёхгорлую колбу, снабжённую мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой, помещали 3,36 г бетулина, 10 мл абсолютного пиридина, охлаждали до 0 °С. Затем по частям в течение 10 мин приливали раствор 2,35 г хлорангидрида гидрокоричной кислоты в 10 мл абсолютного бензола, перемешивали в течение 30 мин, после чего температуру постепенно повышали до комнатной и оставляли на 8 часов при 20 °С. Затем к реакционной смеси прибавляли 2 мл воды и перемешивали в течение 30 мин. Дальнейшую обработку синтеза

и анализ полученного соединения проводили, как в предыдущем примере.

#### **28-О-гидроциннамат бетулина (IIb)**

Выход 56,4 %; ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3629,0; 3028,2; 2918,9; 2849,7; 1728,4; 1605,0; 1500,0; 1460,0; 1454,1; 1180,0; 745,2; 698,8; спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР, ( $\delta$ , м.д.): 0,87; 0,90; 0,95; 1,04 (15H, 5с., 5 $\text{CH}_3$ ); 1,10 – 2,00 (29H, м.,  $\text{CH}_2$ , CH); 2,43 – 2,56 (3H, м., H13, H16); 2,66 (2H, тр., J=7,6;  $\text{CH}_2$ :  $\beta$ -фенил); 2,95 (2H, тр., J=3,6;  $\alpha$ -фенил) 3,06 – 3,18 (1H, м., H19); 3,21 (1H, м., H3); 3,77 (1H, с., H: OH при C3); 4,32; 4,26; 3,86; 3,81 (2H кв., J=12, H28); 4,62 (1H, с., H29 $^a$ ); 4,71 (1H, с., H29 $^a$ ); 7,23 – 7,42 (5H, м., ароматич.).

Найдено %: C 80,94; H 10,35.  $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{O}_3$ . Вычислено %: C 81,53; H 10,10.

#### **Ацилирование бетулина хлорангидридом каприловой кислоты**

В трёхгорлую колбу, снабжённую мешалкой, холодильником и капельной воронкой, загружали 3,4 г бетулина в 10 мл абсолютно-го пиридина, перемешивали. Хлорангидрид каприловой кислоты в количестве 2,47 г, растворенный в 10 мл абсолютного бензола, прикапывали в течение 20 мин при 0-5 °С, перемешивали 30 мин, после чего температуру постепенно повышали до комнатной и оставляли на 8 часов при 20 °С. Затем добавляли 2 мл воды и перемешивали в течение 30 мин. Дальнейшую обработку синтеза и анализ полученного соединения проводили, как в первом примере.

#### **3, 28-О-дикаприлат бетулина (IId)**

Выход 79,6 %; ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2956,0; 2858,1; 1745,2; 1642,3; 1439,4; 1371,5; 1247,8; 1047,6; 844; спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР, ( $\delta$ , м.д.): 0,87; 0,90; 0,95; 1,04 (15H, 5с., 5 $\text{CH}_3$ ); 1,10 – 2,00 (48H, м.,  $\text{CH}_2$ , CH); 2,43 – 2,56 (3H, м., H13, H16); 3,06 – 3,18 (1H, м., H19); 4,32; 4,26; 3,86; 3,81 (2H, кв., J=12, H28); 4,50 (1H, м., H3); 4,62 (1H, с., H29 $^a$ ); 4,71 (1H, с., H29 $^a$ ); Найдено %:

C 79,09; H 11,55. C<sub>46</sub>H<sub>80</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено %: C 79,54; H 11,23.

### Результаты и обсуждение

Существуют различные способы получения ацилированных производных бетулина. В качестве ацилирующих реагентов, как правило, применяют ангидриды или хлорангидриды карбоновых кислот в присутствии пиридина или третичных аминов. В качестве ацилирующих реагентов нами были использованы хлорангидриды 1-адамantanкарбоновой, гидрокоричной и каприловой кислот. Ацилирование бетулина проводили в сухом бензоле. Соотношение бетулина и ацилирующего реагента составляло 1: 2 во всех опытах.

В ИК-спектре продукта ацилирования бетулина хлорангидридом 1-адамantan карбоновой кислоты присутствует полоса поглощения при 1716,6 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы сложных эфиров. Данная полоса поглощения отсутствует в ИК-спектре бетулина. Полоса поглощения при 1232,1 см<sup>-1</sup>, соответствует валентным колебаниям связи C–O сложноэфирной группы. В продукте ацилирования отсутствует полоса поглощения при 1788 см<sup>-1</sup> соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы хлорангидрида 1-адамantanкарбоновой кислоты, отсутствует также полоса поглощения при 1693,5 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы 1-адамantanкарбоновой кислоты. Таким образом, на основании данных ИК-спектроскопии можно сделать вывод о наличии сложноэфирной связи в полученном продукте реакции. Этот вывод подтверждают данные <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии. В ЯМР-спектре анализируемого соединения наблюдается сдвиг сигналов метиленовых протонов при C28 в область более слабого поля (4,32 м.д.; 4,26 м.д.; 3,86 м.д.; 3,81 м.д.) по сравнению с сигналами этих

протонов в бетулине (3,78 м.д.; 3,83 м.д.; 3,31 м.д.; 3,37 м.д.). Сдвиг сигналов метиленовых протонов в более слабое поле свидетельствует о появлении рядом с ними более сильного дезэкранирующего заместителя, чем OH-группа, что может быть объяснено наличием —OC=O группы при C28 бетулина. Анализ ЯМР-спектра полученного продукта также показал, что он является моноэфиром бетулина и 1-адамantanкарбоновой кислоты. Доказательством этому служит отсутствие низкочастотного сдвига протона при C3 по сравнению с сигналом этого протона в бетулине (3,21 м.д.) и наличие в ИК-спектре этого соединения широкой полосы поглощения в области 3629 см<sup>-1</sup> (валентные колебания связи O–H), что характерно для экваториально расположенной вторичной гидроксильной группы. Данные ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии подтверждены данными элементного анализа. Таким образом, в результате ацилирования бетулина хлорангидридом 1-адамantanкарбоновой кислоты получен моноэфир – 28-O-(1-адамantan) бетулина.

Ацилирование бетулина хлорангидридом гидрокоричной кислоты привело к образованию моноэфира бетулина, что следует из анализа данных ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии и данных элементного анализа. В ИК-спектре полученного соединения обнаружена полоса при 1728,4 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям карбонильной группы сложного эфира, а также сильная полоса при 1180 см<sup>-1</sup>, соответствующая валентным колебаниям C–O сложноэфирной связи. Две полосы поглощения средней интенсивности при 745 см<sup>-1</sup> и 698,8 (деформационные колебания C–C связи и внеплоскостные деформационные колебания C–H связи бензольного кольца) характеризуют монозамещённые производные бензола. В ЯМР-спектре продукта взаимодействия бетулина и хлорангидрида гидрокоричной кислоты наблюдается сдвиг сигналов протонов

метиленовой группы при С28 в область слабого поля (4,32 м.д.; 4,26 м.д.; 3,86 м.д.; 3,81 м.д.) по сравнению с сигналом этих протонов в бетулине. Анализ ЯМР-спектра полученного продукта показал также, что он является моноэфиром бетулина и гидрокоричной кислоты: отсутствует сдвиг сигналов протонов при С3 по сравнению с сигналами этих протонов в бетулине. Отсутствие ацильной группы при С3 подтверждается данными ИК-спектроскопии: полоса поглощения в области 3629 см<sup>-1</sup> свидетельствует о наличии вторичной гидроксильной группы, связанной с циклогексановой системой. Образование моноэфира бетулина и гидрокоричной кислоты подтверждено данными элементного анализа.

Таким образом, на основании данных ИК- и ПМР-спектроскопии и данных элементного анализа удалось установить, что исследуемое соединение представляет 28-О-гидроциннамат бетулина.

Наиболее реакционноспособным, как и следовало ожидать, оказался хлорангидрид каприловой кислоты. ТСХ-анализ неочищенного продукта показал практически полное отсутствие исходного бетулина. В ИК-спектре очищенного методом препаративной тонкослойной хроматографии соединения наблюдаются полосы поглощения при 1745,5 см<sup>-1</sup> и при 1247 см<sup>-1</sup>, что соответствует валентным колебаниям связей групп С=О и С–О сложных эфиров. В ЯМР-спектре этого соединения наблюдается сдвиг сигналов протонов метило-

вой группы при С28 (4,32 м.д.; 4,26 м.д.; 3,86 м.д.; 3,81 м.д.) и протона при С3 (4,50 м.д.) в область слабого поля по сравнению с сигналами этого протона в бетулине (3,21 м.д.). Сдвиг сигнала протона при С3 говорит о наличии более дезэкранирующего заместителя, чем ОН-группа, что может быть объяснено введением ацильной группы в это положение. Этот вывод подтверждается отсутствием в ИК-спектре полосы поглощения в области валентных колебаний связи О–Н. Таким образом, на основании спектральной информации и данных элементного анализа можно сделать вывод о том, что полученное соединение представляет диэфир каприловой кислоты и бетулина – 3,28-О-дикаприлат бетулина.

### Заключение

Реакцией ацилирования бетулина хлорангидридами 1-адамantanкарбоновой, гидрокоричной и каприловой кислот в сухом бензоле в присутствии безводного пиридина при 0 °С получены новые сложные моно- и диэфиры бетулина. Строение полученных соединений установлено на основании данных ИК- и <sup>1</sup>H-ЯМР-спектроскопии и результатов элементного анализа.

Показано, что при мольном отношении бетулина и хлорангидрида кислоты, равном 1:2, образуются моноэфиры: 28-О-(1-адамтанат) бетулина и 28-О-гидроциннамат бетулина. Хлорангидрид каприловой кислоты образует диэфир – 3,28-О-дикаприлат бетулина.

### Список литературы

1. Толстикова, Г.А., Флехтер, О.Б., Балтина Л.А., Бетулин и его производные // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. Т.13. №6. С. 1-30.
2. Граник, В.Г. Основы медицинской химии. М.: Высшая школа, 2001. 248 с.
3. Флехтер, О.Б., Медведева Н.И., Карачурина Л.Т., Балтина Л.А., Толстикова Г.А. Синтез и фармакологическая активность эфиров бетулина, бетулиновой кислоты и аллобетулина// Химико-фарм. журн. 2005. Т.39. №8. С. 9-12.

4. Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии. М.: Химия, 1969. С. 232.
5. Тюкавкина, Н.А., Буков, Ю.Б. Биоорганическая химия. М.: Медицина, 1991. 358 с.
6. Ковтун, В.Ю. Использование адамантанкарбоновых кислот для модификации лекарственных средств и биологически активных соединений// Химико-фарм. журнал. 1987. Т.21. С. 931-940.

## Synthesis of Ester of Betulin

**Tamara I. Kogay**

*Siberian Federal University,  
79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041 Russia*

---

*Novel ester of betulin – betulin-28-O-(1-adamantat), betulin-28-O-hydrocinnamat, betulin-3, 28-O-dikaprilat were produced from betulin and appropriate chlorangidrids of carbon acid in absolute benzene at 0 °C. The IR-, <sup>1</sup>H-NMR- and elementary analysis evidence support this structure of these esters of betulin.*

*Keywords: esters of betulin – betulin-28-O-(1-adamantat), betulin-28-O-hydrocinnamat., betulin-3,28-O-dikaprilat, synthesis, betulin, chlorangidrids of carbon acids, structure, IR-, <sup>1</sup>H-NMR-spectroscopy.*

---