~ ~ ~

УДК 547.589.+547.26 11+616-003.725

Синтез водорастворимого сложного полиэфира взаимодействием хлорангидрида бетулоновой кислоты с поливиниловым спиртом в условиях межфазного катализа

Т.И. Когай^{а*}, Н.М. Свирская⁶, Н.М. Иванченко⁶, Б.Н. Кузнецов^{а,6}

^aСибирский федеральный университет, Россия, 660041, Красноярск, пр. Свободный, 79 ^бИнститут химии и химической технологии СО РАН, Россия, 660036, Красноярск, Академгородок, 50, стр. 24

Received 15.10.2013, received in revised form 17.11.2013, accepted 16.12.2013

Разработан новый способ получения водорастворимой формы бетулоновой кислоты в виде её сложного эфира с поливиниловым спиртом в условиях межфазного катализа. Определены оптимальные условия ацилирования поливинилового спирта хлорангидридом бетулоновой кислоты и найдены катализаторы, позволяющие получить водорастворимый сложный полиэфир с выходом 47%.

Ключевые слова: водорастворимый сложный полиэфир, синтез, хлорангидрид бетулоновой кислоты, поливиниловый спирт, межфазный катализ.

Введение

Синтетические методы модификации биологически активных соединений, выделенных из природных объектов, являются в настоящее время основой развивающегося направления тонкого органического синтеза.

Особая роль в этом направлении отводится природным соединениям, чья биологическая активность достоверно установлена. Известно, что бетулоновая кислота обладает широким спектром биологической активности, в частности антибактериальной, противоопухолевой, антиВИЧ-активностью (рис. 1).

Противовирусная и антибактериальная активность бетулоновой кислоты сочетается с выраженным иммуностимулирующим действием. Исследования показали, что в ряде случаев бетулоновая кислота и её производные превосходят по эффективности действия известные ле-

[©] Siberian Federal University. All rights reserved

^{*} Corresponding author E-mail address: inm@icct.ru

Рис. 1. Формула бетулоновой кислоты

карственные препараты, применяемые для лечения вышеназванных заболеваний [1–3]. Однако низкая растворимость бетулоновой кислоты в воде ограничивает ее применение из-за сложности введения в организм, особенно инъекционным путем.

Широкое использование препаратов на основе бетулоновой кислоты и её производных в медицинской практике возможно лишь при условии создания гидрофильных форм этих соединений.

Для создания гидрофильных форм нерастворимых в воде соединений применяется ряд способов [4–6]:

- а) получение соединений включения с циклодекстринами и их производными;
- б) образование комплексов с амфифильными полимерами и включение исследуемых веществ в состав наночастиц липосом и жировых эмульсий;
- в) модификация гидрофильных полимеров путем «прививки» к основной цепи биологически активных веществ посредством гидролитически лабильной ковалентной связи. Более перспективным способом получения водорастворимых форм является, на наш взгляд, модификация гидрофильных полимеров. Этот способ лишен такого недостатка, характерного для двух первых методов, как низкая устойчивость гидрофильных форм.

Способ получения водорастворимой формы бетулоновой кислоты описан в патенте [5]. Его сущность состоит в том, что в синтезированном водорастворимом полимере, содержащем положительно заряженные четвертичные алкиламмониевые группы, стабилизированные галогенид-анионами, часть этих анионов замещается на бетулонат-анионы действием бетулоновой кислоты на метанольный раствор сополимера N-винилпирролидона с N,N-диметиламиноэтилметакрилатом и диметиллаурилметакрилоилоксиэтиламмоний йодидом. В результате, как доказывают авторы, был получен ряд образцов этого сополимера с разной степенью замещения галогенид-анионов на анионы бетулоновой кислоты (рис. 2).

К недостаткам данного способа получения водорастворимой формы следует отнести невозможность введения определённого воспроизводимого количества бетулоновой кислоты, так как $\bf n$ изменяется в очень широком интервале ($\bf n=0,1-33,9$ мол. %), а также высокая вероятность замены бетулонат-аниона на другие анионы при практическом использовании полимера в ионных средах.

Рис. 2. Формула водорастворимого тройного сополимера согласно [5]

В связи с вышеизложенным получение водорастворимых форм бетулоновой кислоты и ее производных путем связывания ее ковалентной гидролитически лабильной связью с водорастворимым полимером остается актуальной задачей.

В настоящее время известен ряд водорастворимых нетоксичных полимеров, которые находят применение в медицине для создания водорастворимых форм лекарственных препаратов, транспортируемых в пораженный орган [6]. Препараты на основе этих полимеров могут быть использованы для введения в организм инъекционным путем [7]. В качестве такого полимера нами был выбран поливиниловый спирт. Поливиниловый спирт является материалом медицинского назначения, находящим применение в качестве носителя лекарственных препаратов и компонентов кровезаменителей, он безвреден для организма, растворим в воде, не имеет вкуса и запаха.

В данной статье описан разработанный авторами новый способ синтеза водорастворимой формы производного бетулоновой кислоты путем ацилирования поливинилового спирта ее хлорангидридом в условиях межфазного катализа.

Экспериментальная часть

Бетулоновая кислота была синтезирована по измененной нами методике [8]. В предлагаемом авторами методе окисления бетулина в качестве окислителя используют реактив Джонса
(раствор хромового ангидрида в разбавленной серной кислоте). Окисление проводят в ацетоне
в течение 7 ч при 0 °С. Полученную бетулоновую кислоту выливают в смесь льда и разбавленной соляной кислоты. Образовавшийся осадок фильтруют. Бетулоновую кислоту очищают от соединений хрома экстракцией её эфирного раствора, разбавленной соляной кислотой.
Для очистки от органических примесей бетулоновую кислоту превращают в натриевую соль.
Натриевую соль затем промывают диэтиловым эфиром. Затем натриевую соль превращают в
бетулоновую кислоту действием уксусной кислоты в растворе метанола. Бетулоновую кислоту
осаждают из раствора водой. Выход бетулоновой кислоты составляет 47 %.

К недостаткам этой методики можно отнести длительность проведения реакции окисления (7 ч) и многостадийность процесса выделения и очистки.

Вышеназванные недостатки удалось устранить изменением соотношения бетулоновой кислоты и хромового ангидрида и упрощением схемы её выделения и очистки. В изменённой методике использовали 6–7 молей хромового ангидрида на моль бетулоновой кислоты. В результате этого время окисления удалось сократить до 20–30 мин. Выход бетулоновой кислоты составил 55 %.

После выделения и очистки получен аналитически чистый образец бетулоновой кислоты с температурой плавления 250–252 °C.

Хлорангидрид бетулоновой кислоты синтезировали из бетулоновой кислоты и оксалилхлорида в хлористом метилене по методике [9].

Для отработки условий ацилирования поливинилового спирта (ПВС) хлорангидридом бетулоновой кислоты вначале проводили модельные опыты по этерификации ПВС более доступным хлорангидридом бензойной кислоты по методу Шоттена—Баумана и по методу Эйнгорна [10].

Ацилирование ПВС бензоилхлоридом по методу Шоттена-Баумана осуществляли в водно-ацетоново-бензольном растворе при 0 °C. В результате реакции получили полимер, который приобрел свойство растворимости в спирте. В его ИК-спектре присутствуют полосы поглощения при 1714 и 1176 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям связей С=О и С-О сложных эфиров. Кроме того, присутствуют полосы поглощения 1603 и 1489 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям С-С-связей бензольного кольца, а также очень характерная для ароматических систем сильная полоса при 710 см⁻¹, соответствующая внеплоскостным деформационным колебаниям С-Н-связей цикла [11]. В ИК-спектре этого соединения имеются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям сложноэфирной группы и бензольного кольца.

Ацилирование ПВС бензоилхлоридом по методу Эйнгорна проводили в сухом бензоле. В качестве органического основания использовали пиридин. Суспензию ПВС в бензоле ацилировали раствором бензоилхлорида в бензоле при 0 °С, с постепенным повышением температуры до комнатной. В ИК-спектре этого соединения отсутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям сложноэфирной группы и бензольного кольца.

На основании этих экспериментальных данных был сделан вывод о том, что ацилирование ПВС хлорангидридом бетулоновой кислоты целесообразно проводить по методу Шоттена—Баумана. В этом случае ПВС находится в растворе.

Хотя получение сложных эфиров ацилированием спиртов хлорангидридами карбоновых кислот хорошо разработанный синтетический метод, трудность применения его в данном случае заключается в диаметрально противоположной растворимости реагентов: поливиниловый спирт нерастворим в органических растворителях, а хлорангидрид – в воде.

При контакте водного раствора поливинилового спирта с растворами хлорангидрида бетулоновой кислоты в таких растворителях, как диэтиловый эфир, этилацетат, диметоксиэтан, полимер выпадает в осадок, что объясняется уменьшением растворяющей способности воды вследствие незначительной растворимости в ней вышеназванных растворителей.

где AcCl - хлорангидрид бетулоновой кислоты,

ТЭБАХ - тетраэтилбензиламмоний хлорид

Ш)

Рис. 3. Схема ацилирования поливинилового спирта хлорангидридом бетулоновой кислоты

Нами был предложен метод ацилирования поливинилового спирта в условиях межфазного катализа, который позволяет решить проблему избирательной растворимости реагента и субстрата (рис. 3).

Кроме того, этот метод позволяет использовать практически нерастворимые в воде органические растворители, что исключает выпадение поливинилового спирта в осадок из водной фазы.

В качестве катализаторов межфазного переноса были выбраны широко используемые в практике межфазного катализа [12] триэтилбензиламмонийхлорид (ТЭБАХ) и тетрабутиламмонийбромид (ТБАБ). В качестве органической фазы, содержащей хлорангидрид бетулоновой кислоты, использовали хлористый метилен, бензол и толуол.

Поливиниловый спирт (ГОСТ 10779–78) для уменьшения содержания в нем ацетата натрия до 0.5% промывали 3 раза пятикратным количеством этанола в течение 1 ч при 40 °C.

В круглодонную трехгорлую колбу вместимостью 50 мл, снабженную мешалкой, при температуре 0 °C в атмосфере аргона помещали водный раствор поливинилового спирта, затем водный раствор гидроксида натрия и катализатор межфазного переноса на основе четвертичной алкиламмониевой соли.

К этому раствору при интенсивном перемешивании добавляли одной порцией раствор хлорангидрида бетулоновой кислоты в органическом растворителе. Перемешивание продолжали 2 ч. Органическую фазу отделяли, водную фазу 2 раза экстрагировали диэтиловым эфиром, нейтрализовывали разбавленной соляной кислотой 1:10 до рН = 7 и дважды переосаждали в этанол. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом, сушили на воздухе.

ИК-спектры полимеров получены с использованием спектрофотометра Vektor-22 (Bruker) в области длин волн 400–4000 см⁻¹. Образцы для исследования (2 мг) запрессовывали в матрицу КВг. Обработку спектральной информации провели, применяя пакет программ OPUS, версия 5.0.

Результаты и обсуждение

Для определения наиболее благоприятных условий ацилирования меняли тип катализатора и растворителя, варьировали соотношение реагентов. Мольное соотношение хлорангидрид бетулоновой кислоты: поливиниловый спирт изменяли от 1:5 до 1:10 (из расчета на одно элементарное звено поливинилового спирта). Концентрацию поливинилового спирта в воде варьировали от 4 до 6 %. Мольное соотношение гидроксид натрия: ПВС во всех опытах было

постоянным и равным 1,5. Мольное соотношение катализатор межфазного переноса : хлорангидрид бетулоновой кислоты во всех опытах оставалось постоянным и равным 0,70.

Найдено, что ацилирование поливинилового спирта имеет место при мольном соотношении элементарное звено поливинилового спирта : хлорангидрид бетулоновой кислоты 5:1. При меньшем количестве хлорангидрида реакция ацилирования не происходит.

Большое значение для осуществления межфазного каталитического процесса имеет тип органического растворителя [13]. Наиболее подходящими являются апротонные, не смешивающиеся с водой органические растворители. Лучшим из выбранных растворителей оказался бензол, при использовании которого был получен наибольший выход водорастворимого полимера. В системе вода — толуол реакцию ацилирования осуществить не удалось.

Установлена максимальная концентрация для поливинилового спирта в водной фазе, которая составляет 4 %. Если концентрация полимера в водной фазе превышает это значение, то при контакте с реагентами (раствор щёлочи, катализатор, органическая фаза) проведение реакции становится невозможным, так как полимер выпадает в осадок.

Нами установлено, что ацилирование поливинилового спирта имеет место в случае использования в качестве катализатора межфазного переноса ТЭБАХ, а в качестве органической фазы — дихлорметана или бензола. При использовании в качестве катализатора межфазного переноса ТБАБ поливиниловый спирт не удалось ацилировать ни в одном из использованных растворителей.

Наибольший выход водорастворимого полимера был получен при использования в качестве катализатора межфазного переноса ТЭБАХ, а в качестве органической фазы — бензола и составил 47,5%.

Для доказательства того, что ацилирование поливинилового спирта хлорангидридом бетулоновой кислоты имело место и получен водорастворимый полиэфир, использовали метод ИК-спектроскопии. В ИК-спектрах растворимых в воде ацилированных образцов присутствуют две полосы поглощения, характеризующие наличие сложноэфирной связи: полоса поглощения при 1799 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям связи С=О, и интенсивная полоса при 1143 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям условной связи С—О, состоящей из двух взаимодействующих асимметричных колебаний С—С = О (—О) и О—С—С сложноэфирной группы [11]. В ИК-спектре бетулоновой кислоты эти полосы поглощения отсутствуют. Полоса поглощения при 1705 см⁻¹, характерная для валентных колебаний кето-группы, и полоса поглощения при 1631 см⁻¹, характерная для валентных колебаний двойной углерод-углеродной связи бетулоновой кислоты, также присутствует и в ИК-спектре ацилированного полимера.

Для более полного доказательства наличия сложноэфирной связи в водорастворимом полимере проведён его щелочной гидролиз, который должен разрушить эту связь. Гидролиз полимера проводили в 10%-ном водном растворе гидроксида натрия при температуре 70 °C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали разбавленным раствором соляной кислоты при комнатной температуре и полимер очищали, дважды переосаждая его в этанол. Как и предполагалось, в ИК-спектрах гидролизованных полимеров не наблюдаются полосы поглощения при 1799,5, 1143 см⁻¹, характеризующие наличие сложноэфирной связи между поливиниловым спиртом и остатком бетулоновой кислоты. Полосы поглощения при 1705 и 1631 см⁻¹ также отсутствуют.

Таким образом, реакцией ацилирования поливинилового спирта в условиях межфазного катализа получена водорастворимая форма бетулоновой кислоты в виде её сложного эфира с поливиниловым спиртом. Найдены оптимальные условия проведения данной реакции: концентрация поливинилового спирта в водной фазе 4 %; соотношение поливиниловый спирт: хлорангидрид бетулоновой кислоты 5:1; катализатор межфазного переноса — триэтилбензиламмонийхлорид; органическая фаза — дихлорметан, бензол; температура реакции 0 °C.

В указанных условиях получен водорастворимый, частично ацилированный хлорангидридом бетулоновой кислоты поливиниловый спирт с выходом 45–47,5 %.

Выволы

Впервые для получения водорастворимого полиэфира бетулоновой кислоты с поливиниловым спиртом осуществлена реакция ацилирования поливинилового спирта ее хлорангидридом в условиях межфазного катализа.

Определены соотношения и концентрации реагентов, при которых ацилирование поливинилового спирта хлорангидридом бетулоновой кислоты приводит к образованию полимера, способного растворяться в воде.

Найден эффективный для данной реакции катализатор межфазного переноса – триэтил-бензиламмонийхлорид.

Найдены органические фазы, способствующие протеканию межфазной реакции, – дихлорметан, бензол.

В оптимальных условиях синтеза получен водорастворимый поливиниловый спирт, частично ацилированный хлорангидридом бетулоновой кислоты с выходом 45–47,5 %.

Список литературы

- 1. Lee Kuo-Hsiung, Morris-Natschke Susan L. Recent advances in the discovery and development of plant-derived natural products and their analogs as anti-HIV agents. // Pure and Appl. Chem. 1999. V. 71. N. 6. C. 1045-1051.
- 2. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. № 13. С. 1-30.
- 3. Каледин В.И., Жукова Н.А., Грек О.Р., Толстикова Т.Г., Попова Н.А., Николин В.П., Сорокина И.В., Позднякова С.В. Бетулоновая кислота и её аланинамидное производное перспективные органопротекторы при химиотерапии опухолей // Журнал клинической и экспериментальной медицины. 2005. № 4. С. 53-59.
- 4. Ле Банг Шон, Каплун А.П., Шпилевский А.А., Андия-Правдивый Ю.Э. и др. Синтез бетулиновой кислоты из бетулина и исследование ее солюбилизации с помощью липосом // Биоорг. химия. 1998. Т. 24. № 10. С. 787-793.
- 5. Патент РФ 2253657. Полимерные водорастворимые производные тритерпеноидов и способ их получения / Назарова О. В., Зорина А.Д., Панарин Е.Ф., Киселева, Боков С.Н. Опубл. 10.06. 2005.
- 6. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. М.: Академкнига, 2006. С. 36.

- 7. Ушаков С.Н. Поливиниловый спирт и его производные. М.: Изд-во Академии наук СССР, 1960. Т. 1. 552 с.
- 8. Когай Т.И., Кузнецов Б.Н. Способ получения бетулоновой кислоты. Патент РФ № 2333916, 2008, БИ № 27.
- 9. Петренко Н.И., Еланцева Н.В., Петухова В.З., Шакиров М.М. Синтез производных бетулоновой кислоты, содержащих аминокислотные фрагменты $/\!/$ Химия природ. соед. 2002. № 4. С. 276-283.
- 10. Вейганд-Хильгетаг В.Г. Методы эксперимента в органической химии. М: Химия, 1969. 233 с.
- 11. Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т. Спектроскопическая идентификация органических соединений. М.: Мир, 1974. 164 с.
- 12. Межфазный катализ. Химия, катализаторы и применение / под ред. Ч.М. Старкса. М.: Химия, 1991. 159 с.
- 13. Яновская Л.А., Юфит С.С. Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия, 1982. 184 с.

Synthesis of Water-Soluble Polyester by Interaction of Betulonic Acid Chloride with Polyvinyl Alcohol in Conditions of Interphase Catalysis

Tamara I. Kogay^a, Nadezhda M. Svirskaya^b, Natalia M. Ivanchenko^b and Boris N. Kuznetsov^{a,b}

^aSiberian Federal University 79 Svobodny, Krasnoyrsk, 660041, Russia ^bInstitute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS, 50-24 Akademgorodok, Krasnoyrsk, 660036, Russia

New method of water soluble ester of betulonic acid and polyvinyl alcohol synthesis in conditions of interphase catalysis was developed. Betulonic acid chloride was used for polyvinyl alcohol acetylation. Optimal conditions of betulonic acid chloride interaction with polyvinyl alcohol and effective phase-transfer catalysts were found which make it possible to obtain the soluble ester with yield to 47 %.

Keywords: water soluble polyester, synthesis, betulonic acid chloride, polyvinyl alcohol, interphase catalysis.