

УДК 54.05

Сульфатирование 3-ацетата бетулина хлорсульфоновой кислотой в диоксане и диметилформамиде

В.А. Левданский^{а,б},

А.В. Левданский^а, Б.Н. Кузнецов^{а,б*}

^а Институт химии и химической технологии СО РАН,
Россия 660036 Красноярск, Академгородок, 50-24

^б Сибирский федеральный университет,
Россия 660041 Красноярск, Свободный, 79 ¹

Received 10.09.2012, received in revised form 17.09.2012, accepted 24.09.2012

Установлено, что реакция сульфатирования 3-ацетата бетулина хлорсульфоновой кислотой в диоксане или диметилформамиде протекает в гомогенной среде при температуре 30-40 °С. Показано, что для полной этерификации 3-ацетата бетулина до 3-ацетат-28-сульфата бетулина необходимо 1,5-2,5 часа. 3-Ацетат-28-сульфат бетулина выделяют в виде натриевой соли. Строение 3-ацетат-28-сульфата бетулина подтверждено методами ИК- и ЯМР ¹³С-спектроскопии.

Ключевые слова: бетулин, 3,28-диацетат бетулина, 3-ацетат бетулина, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, сульфатирование, хлорсульфоночная кислота, комплекс SO₃-диоксан, комплекс SO₃-диметилформамид, 3-ацетат-28-сульфат бетулина.

Введение

Соединениями, сочетающими доступность с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов [1]. Наиболее доступным и изученным представителем этого класса соединений является бетулин. На основе бетулина синтезирована большая группа биологически активных веществ. Однако очень низкая растворимость бетулина и его производных в воде затрудняет их практическое использование и изучение биологической активности. Простой способ придания водорастворимости бетулину и его производным – это их сульфатирование с получением соответствующих сульфатов. Известно, что сернокислотные эфиры тритерпеноидов – бетулина, бетулиновой и олеановой кислот – проявляют высокую биологическую активность, служат ингибиторами комплемента. В работе [2] показано, что они

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

¹ © Siberian Federal University. All rights reserved

проявляют более высокую биологическую активность как ингибиторы комплемента по сравнению с применяющимися в настоящее время медицинскими препаратами. Предложенные ранее методы сульфатирования тритерпеноидов основаны на использовании серной кислоты и комплексов, полученных при взаимодействии серного ангидрида с пиридином или диметилсульфоксидом [2, 3]. Синтез 3,28-дисульфата бетулина и 3-сульфата бетулиновой кислоты проводят сульфатированием соответственно бетулина и бетулиновой кислоты серной кислотой в пиридине в присутствии уксусного ангидрида [4]. В работе [3] предложено сульфатировать тритерпеноиды – олеаноловую, эхиноцистовую и бетулиновую кислоты – комплексом серный ангидрид – диметилсульфоксид. Комплекс SO_3 с диметилсульфоксидом получают путем прибавления жидкого серного ангидрида (отгоняемого из высокопроцентного олеума) при охлаждении к сухому диметилсульфоксиду до концентрации около 5 %. Сульфатированные тритерпеновые кислоты выделяют экстракцией хлороформом или бутанолом из реакционной массы, разбавленной холодной водой. Полученные продукты очищают методом колоночной хроматографии.

Известны природные водорастворимые 3-сульфаты тритерпеноидов. Так, из листьев *Scheffera Octophylla* выделены и идентифицированы стереоизомеры сульфатов бетулиновой кислоты и сульфаты метилового эфира бетулиновой кислоты [5].

В настоящей работе для расширения ассортимента сульфатированных тритерпеновых производных впервые синтезирован сульфат 3-ацетата бетулина сульфатированием комплексами SO_3 -диоксан и SO_3 -диметилформамид, предварительно полученными при взаимодействии хлорсульфоновой кислоты соответственно с 1,4-диоксаном и N,N-диметилформамидом.

Экспериментальная часть

ИК-спектры 3-ацетата бетулина и 3-ацетата-28-сульфата бетулина сняты на Фурье ИК-спектрометре Vector – 22 фирмы Bruker в области длин волн $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ в таблетках KBr (3 мг образца / 300 мг KBr). Спектры ЯМР ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance III 600 МГц в дейтерометаноле с привязкой к дейтериевому резонансу растворителя. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Flash EA™ –1112 (Thermo Quest Italia), одновременно определяющем количество (в %) углерода, водорода и серы, а также кислорода.

Ацетилирование бетулина до 3,28-диацетата бетулина проводили уксусным ангидридом, а селективное деацетилирование ацетильной группы при С-28 осуществляли гидроксидом калия по методике, приведенной в работе [6].

Растворители 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид перед использованием были очищены и высушены известным методом [7].

Синтез 3-ацетата бетулина

с использованием комплекса SO_3 -диоксан в 1,4-диоксане

В трехгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 50 мл 1,4-диоксана и при интенсивном перемешивании и охлаждении при температуре $10\text{--}15\text{ }^\circ\text{C}$ прибавляют по каплям 1 мл хлорсульфоновой кислоты. После того как вся хлорсульфоновая кислота прибавлена, образуется комплекс SO_3 -диоксан, растворенный в диоксане. Затем при перемешивании в полученный комплекс SO_3 -диоксан медленно порциями

загружают 4,84 г (0,01 моль) 3-ацетата бетулина, колбу нагревают на водяной бане до 30 °С и поддерживают эту температуру в течение 2,5 часа. Далее реакционную массу охлаждают до температуры 10-15 °С и при перемешивании нейтрализуют до pH 7-8, прибавляя 50-55 мл 75 %-ного водно-этанольного раствора, содержащего 4 % гидроксида натрия. Выпавшую в осадок неорганическую соль отделяют фильтрованием, фильтрат концентрируют под вакуумом до полного удаления растворителя и получают 3-ацетат-28-сульфат бетулина в виде натриевой соли. Выход продукта составил 5,6 г (96 %). Состав натриевой соли 3-ацетата-28-сульфата бетулина ($C_{32}H_{51}O_6SNa$) подтвержден данными элементного анализа. Найдено (%): S 5,25; 5,40. Вычислено (%): S 5,46.

Синтез 3-ацетата бетулина

с использованием комплекса SO_3 -диметилформамид в N,N -диметилформамиде

В трехгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную мешалкой, термометром и капельной воронкой, загружают 50 мл N,N -диметилформамида и при интенсивном перемешивании и охлаждении при температуре минус 5-0 °С прибавляют по каплям 1 мл хлорсульфоновой кислоты, в результате образуется комплекс SO_3 -диметилформамид. В полученный комплекс SO_3 -диметилформамид в диметилформамиде при перемешивании медленно порциями загружают 4,84 г (0,01 моль) 3-ацетата бетулина, колбу нагревают на водяной бане до 40 °С и поддерживают эту температуру в течение 1,5 часа. Затем реакционную массу охлаждают до температуры 10-15 °С и при перемешивании нейтрализуют до pH 7-8, прибавляя 75 %-ный водно-этанольный раствор, содержащий 4 %-ный гидроксида натрия. Выпавшую в осадок неорганическую соль отделяют фильтрованием, фильтрат концентрируют под вакуумом до полного удаления растворителя и получают 3-ацетат-28-сульфат бетулина в виде натриевой соли. Выход продукта составил 5,4 г (93 %). Состав натриевой соли 3-ацетата-28-сульфата бетулина ($C_{32}H_{51}O_6SNa$) подтвержден данными элементного анализа. Найдено (%): S 5,18; 5,39. Вычислено (%): S 5,46.

Результаты и обсуждение

Известно, что при взаимодействии хлорсульфоновой кислоты с 1,4-диоксаном или N,N -диметилформамидом образуется соответственно комплекс SO_3 -диоксан или SO_3 -ДМФА и выделяется HCl [8]. Синтез 3-ацетата бетулина осуществлен ацелированием бетулина уксусным ангидридом с последующим селективным гидролизом ацетильной группы при С-28. Сульфатирование 3-ацетата бетулина проведено хлорсульфоновой кислотой в 1,4-диоксане и N,N -диметилформамиде. Выделен 3-ацетат-28-сульфат бетулина в виде натриевой соли (рис. 1).

Состав 3-ацетата-28-сульфата бетулина подтвержден элементным анализом, строение – ИК- и ЯМР ^{13}C -спектрами. В ИК-спектре 3-ацетата-28-сульфата бетулина присутствуют полосы поглощения в области 820 cm^{-1} (SO) и интенсивная полоса при 1246 cm^{-1} (SO_2), которые подтверждают введение сульфатной группы в молекулу 3-ацетата бетулина (рис. 2).

Известно, что химический сдвиг в спектре ЯМР ^{13}C 3-ацетата бетулина у первичного атома углерода С28, связанного с гидроксильной группой, наблюдается при 58-60 м.д. [9].

Сравнительный анализ ЯМР ^{13}C -спектров исходного 3-ацетата бетулина и 3-ацетата-28-сульфата бетулина (рис. 3, 4) показал, что у исходного 3-ацетата бетулина химический сдвиг

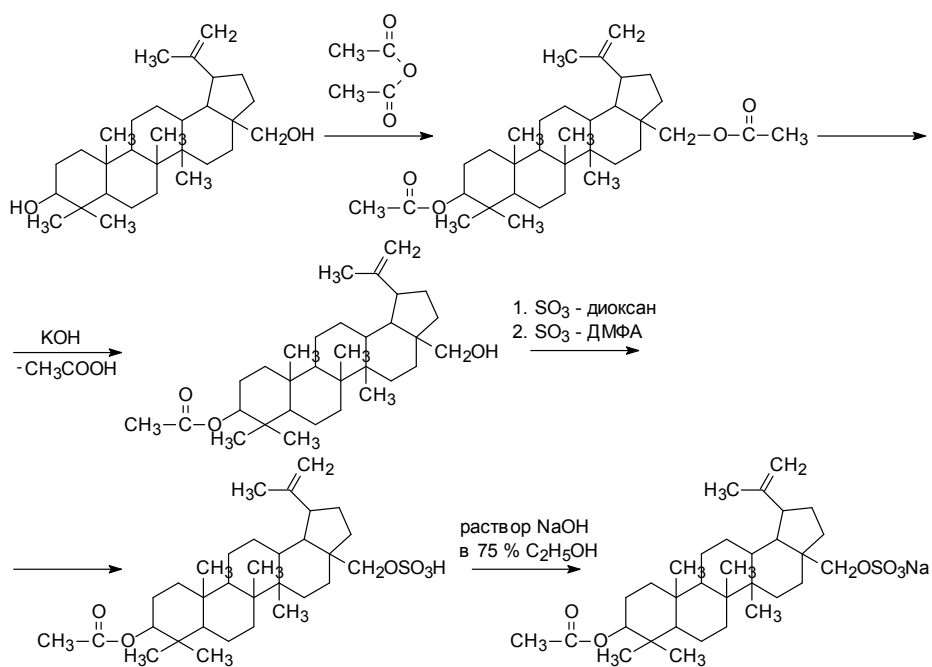


Рис. 1. Схема синтеза натриевой соли 3-ацетата-28-сульфата бетулина

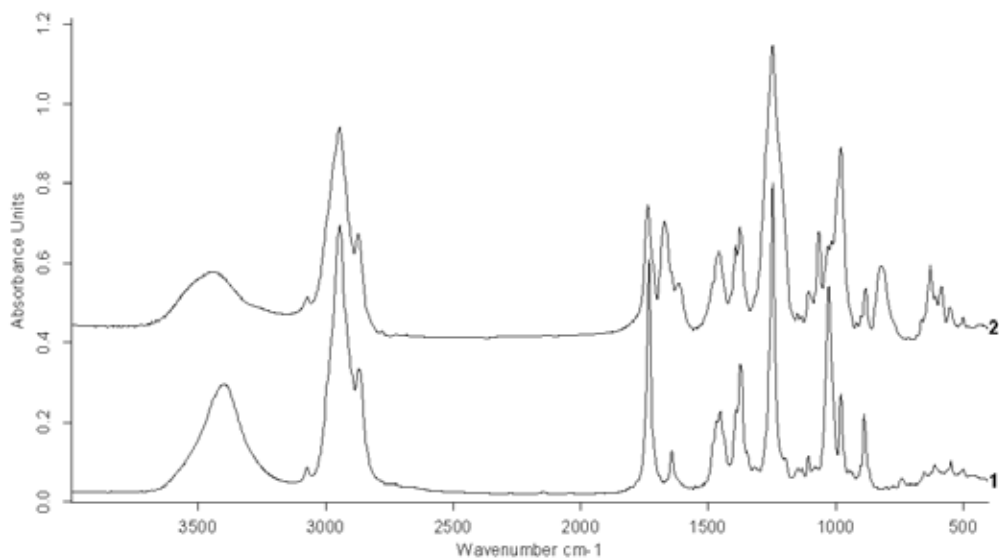


Рис. 2. ИК-спектры 3-ацетата бетулина (1) и 3-ацетата-28-сульфата бетулина (2)

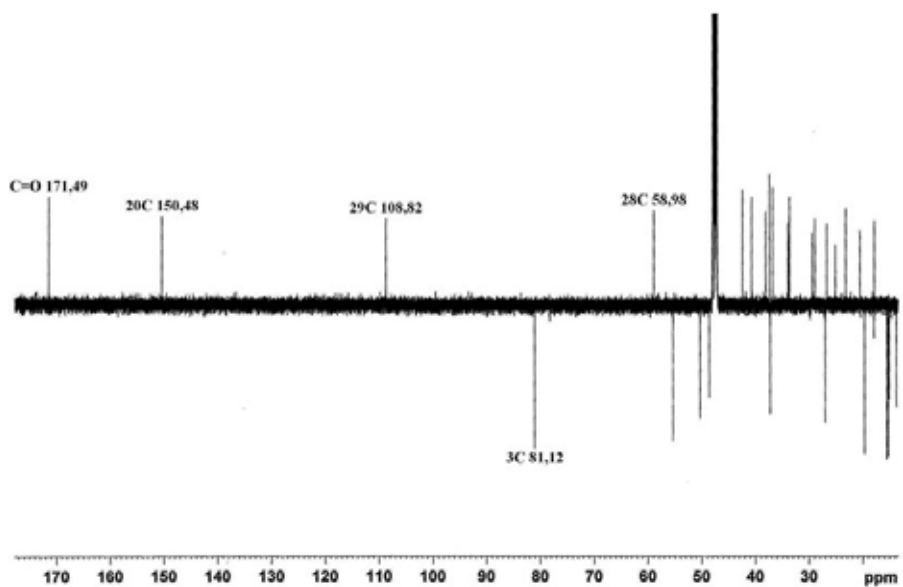


Рис. 3. ЯМР ^{13}C -спектр 3-ацетата бетулина

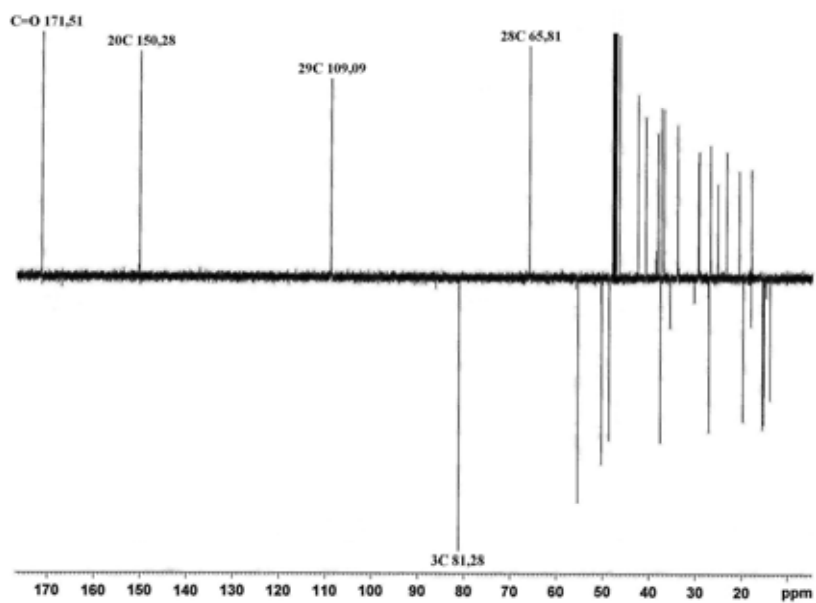


Рис. 4. ЯМР ^{13}C -спектр 3-ацетата-28-сульфата бетулина

атома углерода C28 наблюдается при 58,98 м.д., а после замещения гидроксильной группы на сульфатную группу химический сдвиг атома углерода C28 полностью сместился в слабое поле к 65,81 м.д. Это доказывает, что произошло полное замещение при C28 на сульфатную группу.

Список литературы

1. Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. № 13. С. 1-30.
2. Bureeva S., Andia-Pravdivy J., Symon A., Bichucher A., Moskaleva V., Popenko V., Shpak A., Shvets V., Kozlov L., Kaplun A. Selective inhibition of the interaction of C1q with immunoglobulins and the classical pathway of the complement activation by steroids and triterpenoids sulfates // J. Bioorganic and medicinal chemistry. 2007. Vol. 15, № 10. P. 3489-3498.
3. Гришковец В.И. Синтез сульфатов тритерпеноидов с использованием комплекса SO₃-диметилсульфоксид // Химия природных соединений. 1999. № 1. С. 91-93.
4. Патент 2243233 РФ. Производные бетулина как ингибиторы комплемента / А.П. Каплун, Ю.Э. Андия-Правдивый, С.В. Буреева, Л.В. Козлов, В.И. Швеца // Опубликовано. 27.12.2004.
5. Kitajima J., Shindo M., Tanaka Y. Two new triterpenoid sulfates from the leaves of schefflera octophylla // Chem. Pharm. Bull. 1990. Vol. 38, № 3. P. 714-716.
6. Ruzicka L., Lambertson A.H., Christle C.W. Zur kenntnis der triterpene oxidation des betulinoacetates mit chromtrioxyd zu sauren reduktion // Helv. Chim. Acta. – 1938. V. 21.- P.1706-1717.
7. Гордон, А., Форд, Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976. 545 с.
8. Джильберт, Э.Е. Сульфирование органических соединений. М.: Химия, 1969. 416 с.
9. Одинокова Л.Э., Ошиток Г.И., Денисенко В.А., Ануфриев В.Ф., Толкач А.М., Уварова Н.И. Гликозилирование бетулина и его ацетатов в присутствии карбоната кадмия // Химия природных соединений. 1984. № 2. С. 182-187.

Sulphating 3-acetate Betulin with Chlorosulfonic Acid in Dioxane and Dimethyl Formamide

**Vladimir A. Levdansky^{a,b},
Alexandr V. Levdansky^a and Boris N. Kuznetsov^{a,b}**
^a *Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS
50-24 Akademgorodok, Krasnoyarsk, 660036 Russia*
^b *Siberian Federal University,
79 Svobodny, Krasnoyarsk, 660041 Russia*

It was established, that the reaction of sulfation of betulin 3-acetate by an chlorosulfonic acid in dioxane or dimethylformamide proceeded in homogeneous medium at temperature 30-40 °C. It was shown that for full etherification of betilin 3-acetate to betulin 3-acetate-28-sulfate 1,5-2,5 hours were necessary. Betilin 3-acetate-28-sulfate have received in the form of natrium salt. The structure of betulin 3-acetate-28-sulfate was confirmed by methods of IR and NMR ¹³C spectroscopy.

Keywords: betulin, betilin 3,28-diacetate, betilin 3-acetate, 1,4-dioxane, N,N-dimethylformamide, sulfation, chlorosulfonic acid, SO₃-dioxane complex, SO₃-dimethylformamide complex, betilin 3-acetate-28-sulfate.
