

УДК 547, 597

Влияние ортофосфорной кислоты на химические превращения бетулинола в бутаноле, изобутаноле и уксусной кислоте

Владимир А. Левданский^{а,б}, Александр В. Левданский^а,
Борис Н. Кузнецов^{а,б*}

^а Институт химии и химической технологии СО РАН,
ул. К. Маркса, 42, Красноярск, 660049 Россия,

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

Received 24.11.2008, received in revised form 15.12.2008, accepted 22.12.2008

Изучено влияние ортофосфорной кислоты на химические превращения бетулинола в уксусной кислоте, бутаноле и изобутаноле. Установлено, что в присутствии ортофосфорной кислоты превращение бетулинола в среде уксусной кислоты происходит с образованием диацетата бетулинола, а в среде бутанола и изобутанола протекает реакция изомеризации бетулинола в аллобетулин.

Ключевые слова: бетулинол, ортофосфорная кислота, ацилирование, изомеризация, аллобетулин, диацетат бетулинола.

Введение

Выделяемый из коры березы бетулинол, а также его многочисленные производные обладают разнообразной биологической активностью [1,2].

Наличие в бетулиноле гидроксильных групп и двойной связи в изопропенильной группе позволяет осуществлять его разнообразную химическую модификацию, в частности, бетулинол способен изомеризоваться в аллобетулин (19 β ,28-эпоксиолеан-3-ол) – соединение со скелетом олеанона. Впервые изомеризация бетулинола в аллобетулин осуществлена в 1922 г. путем обработки бетулинола кипящей 88 %-ной

муравьиной кислотой с последующим омылением образующегося формиата аллобетулина гидроксидом калия. По такой же двухстадийной схеме, через ацильное производное, идет образование аллобетулина при обработке бетулинола уксусной кислотой в присутствии сернокислотного катализатора [3].

Изомеризация бетулинола в аллобетулин может быть осуществлена в среде соляной или бромистоводородной кислоты [4]. Однако в этих условиях с выходом до 20 % образуется побочный продукт изомеризации – 20,28-эпокси-19 β H-лупан-3 β -ол, что значительно снижает выход аллобетулина.

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

¹ © Siberian Federal University. All rights reserved

Имеются сведения о получении аллобетулина в условиях гетерогенного катализа при кипячении бетулинола в дихлорметане с азотнокислым железом или хлорным железом, адсорбированным на силикагеле или оксиде алюминия [5], а также при нагревании бетулинола в течение 4-8 часов в бутаноле, изобутаноле, диоксане, ксилоле или октане в присутствии ортофосфорной кислоты [6].

Реакции ацилирования бетулинола проводят в пиридине ангидридами или хлорангидридами органических кислот [7-9]. Диацетат бетулинола с выходом более 90 % может быть получен переэтирефикацией, путем обработки бетулинола ацетатами спиртов в уксусной кислоте в присутствии катализатора – *n*-толуолсульфокислоты [10].

В данной работе с целью совершенствования методов синтеза аллобетулина и диацетата бетулинола изучено влияние ортофосфорной кислоты на превращения бетулинола в среде бутанола, изобутанола и уксусной кислоты.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на Фурье ИК-спектрометре Vector-22 фирмы Bruker в таблетках KBr, спектры ¹HЯМР сняты на спектрометре Bruker AM-400 (200 МГц) в дейтерохлороформе. В качестве внутреннего стандарта использован остаточный сигнал протонов хлороформа ($\delta_{\text{H}}=7,30$ м.д).

Контроль за ходом реакции и чистотой соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с использованием системы растворителей хлороформ-метанол-муравьиная кислота (100:2:0,5), проявление пластинок осуществляли в парах йода. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Flash E ATM-1112 (Thermo Quest Italia).

Бетулинол выделен из бересты берёзы известным методом [11]. В качестве свидетелей для сравнения использовали аллобетулин и диацетат бетулинола, полученные известным способом [6,12].

Для получения аллобетулина в колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником, загружали 4,42 г (0,01 моль) бетулинола, заливали 70 мл бутанола и добавляли 15-40 г ортофосфорной кислоты. Смесь кипятили на воздушной бане в течение 15-20 ч. По истечении нагревания из реакционной массы под вакуумом на ротационном испарителе отгоняли бутанол, остаток разбавляли 100 мл воды. Выпавший продукт отфильтровывали и промывали на фильтре дистиллированной водой до нейтральных промывных вод. Осадок высушивали и перекристаллизовывали из этанола. Чистоту полученного аллобетулина оценивали методом ТСХ на пластинках Silufol. Состав полученного продукта определяли методом элементного анализа.

Получение диацетата бетулинола осуществляли следующим образом. В колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником загружали 4,42 г (0,01 моль) бетулинола, заливали 50 мл ледяной уксусной кислоты и добавляли 5-40 г ортофосфорной кислоты. Смесь кипятили на воздушной бане в течение 60-150 мин. По истечении нагревания реакционную массу выливали в стакан объемом 1 л, в котором находится 200-250 мл холодной воды. Выпавший продукт отфильтровывали и промывали на фильтре дистиллированной водой до нейтральных промывных вод. Далее осадок высушивали и перекристаллизовывали из этанола. Чистоту полученного диацетата бетулинола оценивали методом ТСХ на пластинках Silufol. Состав полученного продукта определяли методом элементного анализа.

Результаты и обсуждение

Установлено, что в присутствии ортофосфорной кислоты высокий выход аллобетулина достигается при проведении реакции изомеризации бетулинола в среде бутанола или изобутанола (табл. 1). Варьировалось количество ортофосфорной кислоты и продолжительность процесса изомеризации. Определены оптимальные условия изомеризации бетулинола (табл. 1).

Как следует из приведенных в табл. 1 данных, максимальный выход аллобетулина (до 94 %) достигается при кипячении бетулинола в бутиловом или изобутиловом спирте, содержащем 42-46 % ортофосфорной кислоты в течение 15-16 ч.

Состав аллобетулина ($C_{30}H_{50}O_2$), полученного изомеризацией бетулинола в присутствии H_3PO_4 , подтвержден элементным анализом (найденно: С (%) 81,40 – 81,67, Н (%) 11,21 – 11,48; вычислено: С (%) 81,45, Н (%) 11,31). Температура его плавления 275-277 °С.

Строение полученного аллобетулина подтверждено методом 1H ЯМР-спектроскопии. 1H ЯМР-спектр бетулинола имеет сигналы двух протонов концевой двойной связи (4,71

и 4,59 м.д.), характерной для всех производных бетулинола, имеющих изопропенильную группу. В 1H ЯМР-спектре аллобетулина (рис. 1) сигналы перечисленных выше протонов отсутствуют, что свидетельствует о полном превращении бетулинола в аллобетулин.

Как показано в работе [3], при кипячении бетулинола в уксусной кислоте в присутствии серной кислоты происходит изомеризация бетулинола в аллобетулин и одновременно с этим идет ацелирование по вторичной гидроксильной группе с образованием ацетата аллобетулина. Можно было ожидать, что в присутствии ортофосфорной кислоты превращение бетулинола в среде уксусной кислоты будет происходить по тому же пути, что и в присутствии серной кислоты с образованием ацетата аллобетулина. Однако, нами было установлено, что при кипячении бетулинола в уксусной кислоте в присутствии ортофосфорной кислоты образуется диацетат бетулинола (рис. 2), т.е. скорость ацелирования превышает скорость изомеризации бетулинола в данных условиях.

Были изучены превращения бетулинола в среде уксусной кислоты в присутствии

Таблица 1. Данные по изомеризации бетулинола в аллобетулин в присутствии ортофосфорной кислоты

№ опыта	Растворитель	Количество H_3PO_4 , г (% вес)	Продолжительность реакции, ч	Выход аллобетулина (% вес)
1	Бутанол	15 (23,8)	18	85
2		20 (29,4)	18	88
3		25 (34,3)	18	90
4		30 (38,5)	17	92
5		35 (42,2)	16	94
6		40 (45,5)	15	93
7	Изобутанол	15 (23,8)	20	87
8		20 (29,4)	20	88
9		25 (34,3)	20	89
10		30 (38,5)	18	91
11		35 (42,2)	15	94
12		40 (45,5)	15	94

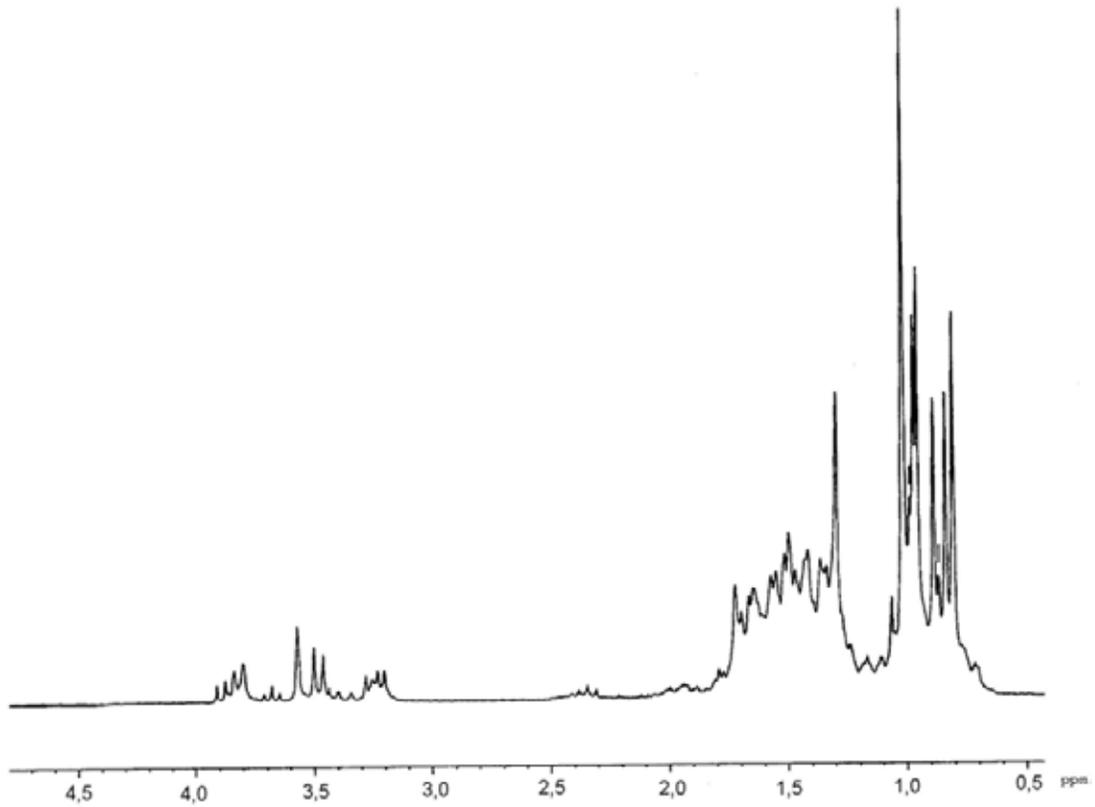


Рис. 1. ^1H ЯМР-спектр аллобетулина

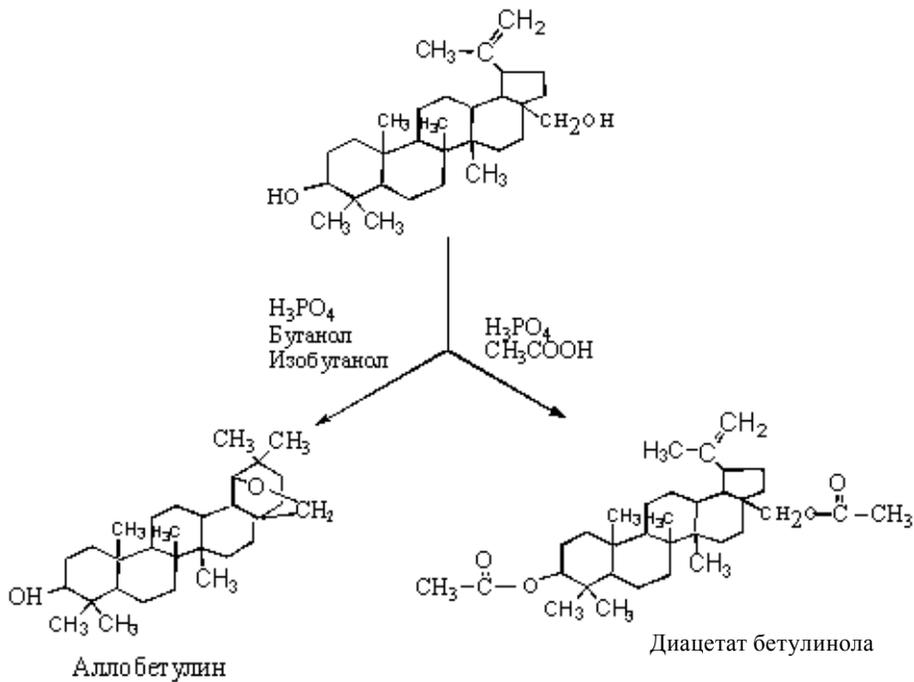
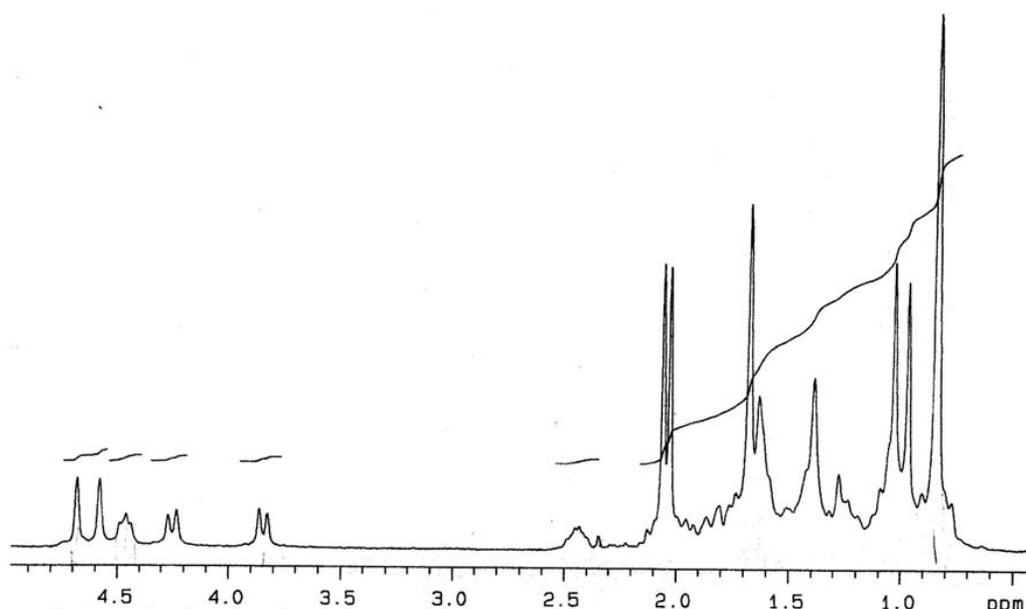


Рис. 2. Схема превращений бетулинола в присутствии ортофосфорной кислоты в различных средах

Таблица 2. Влияние концентрации H_3PO_4 и продолжительности реакции на выход диацетата бетулинола в среде уксусной кислоты

№ опыта	Количество H_3PO_4 , г (% вес.)	Продолжительность реакции, мин	Выход диацетата бетулинола, % вес.
1	5 (9,1)	150	81
2	10 (16,7)	150	83
3	15 (23,0)	120	87
4	20 (28,6)	100	89
5	25 (33,3)	90	95
6	30 (37,5)	60	95
7	40 (44,4)	60	94

Рис. 3. H^1 ЯМР-спектр диацетата бетулинола

ортофосфорной кислоты различной концентрации.

Как следует из приведенных в табл. 2 данных, высокий выход диацетата бетулинола (более 80 % вес.) достигается уже при концентрации ортофосфорной кислоты равной 9 % вес. и продолжительности реакции 150 мин. Максимальный выход диацетата бетулинола (95 % вес.) получен в среде уксусной кислоты при концентрациях ортофосфорной кислоты 30-35 % вес. и продолжительности реакции 60-90 мин.

Состав диацетата бетулинола ($C_{34}H_{54}O_4$), полученного ацелированием бетулинола уксусной кислотой в присутствии ортофосфорной кислоты, подтвержден элементным анализом (найдено: С (%) 77,63 – 77,68, Н (%) 10,01 – 10,43; вычислено: С (%) 77,57, Н (%) 10,27). Температура его плавления 222 °С). Строение полученного продукта подтверждено методами ИК- и H^1 ЯМР-спектроскопии. Так, его H^1 ЯМР-спектр (рис. 3) полностью идентичен спектру диацетата бетулинола, полученного известным методом [12].

Выводы

Показано определяющее влияние природы растворителя на состав образующихся производных бетулинола: в присутствии ортофосфорной кислоты в среде бутанола или изобутанола протекает изомеризация бетулинола в аллобетулин, а в среде уксусной

кислоты – его ацетилирование в диацетат бетулинола.

Осуществлен подбор условий проведения реакций ацетилирования и изомеризации бетулинола, обеспечивающих получение диацетата бетулинола с выходом 95 % вес. и аллобетулина с выходом 94 % вес.

Работа выполнена при финансовой поддержке Красноярского краевого фонда науки (грант 18G102).

Список литературы

1. Толстикова 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. 2003. №13. С. 1-30.
2. Флехтер О.Б., Медведева Н.И., Карачурина Л.Т., Балтина Л.А., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С., Толстиков Г.А. Синтез и фармакологическая активность эфиров бетулина, бетулиновой кислоты и аллобетулина // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т.39. №8. С. 9-12.
3. Barton D.H.R., Holness N.J. Triterpenoids. Part V. Some Relative Configuration in rings C.D. and E. of the β -Amyrin and the Lupeol Group of Triterpenoids // J. Chem. Soc. 1952. P. 78-92.
4. Errington S.G., Chisalberti E.L., Jefferies P.R. The Chemistry of the Euphorbiaceae. XXIV. Lup-20(29)-ene-3 β ,16 β ,28-triol from *Beyeria brevifolia* var. *brevifolia* // Austr. J. Chem. 1976. 29. N 8. P. 1809-1814.
5. Lavoie Serge, Pichette Andre, Garneau Francois-Xavier, Girard Michel, Gaudet Daniel. Synthesis of betulin derivatives with solid supported reagents // Synth. Commun. 2001. 31. № 10. С. 1565-1571.
6. Пат. 2174126 РФ. Способ получения аллобетулина. Кислицын А.Н., Трофимов А.Н. опубл. 27.09.2001.
7. Флехтер О.Б., Карачурина Л.Т., Поройков В.В., Нигматуллина Л.Р., Балтина Л.А., Зарудий Ф.С., Давыдова В.А., Спирихин Л.В., Байкова И.П., Галин Ф.З., Толстиков Г.А. Синтез эфиров тритерпеноидов группы лупана и их гепатопротекторная активность // Биоорганическая химия. 2000. Т.26. №3. С. 215-223.
8. Флехтер О.Б., Карачурина Л.Т., Нигматуллина Л.Р., Сапожникова Т.А., Балтина Л.А., Зарудий Ф.С., Галин Ф.З., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Плясунова О.А., Покровский А.Г. Синтез и фармакологическая активность диникотината бетулина // Биоорганическая химия. 2002. Т.28. №6. С. 543-550.
9. Флехтер О.Б., Медведева Н.И., Карачурина Л.Т., Балтина Л.А., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С., Толстиков Г.А. Синтез и фармакологическая активность эфиров бетулина, бетулиновой кислоты и аллобетулина // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т.39. №8. С. 9-12.
10. Пат. 2150473 РФ. Способ получения диацетата бетулинола. Кислицын А.Н., Трофимов А.Н., Патласов В.П., Чупрова В.А. опубл. 10.06.2000.
11. Пат. 2074867 РФ. Способ получения бетулина. Кузнецов Б.Н., Левданский В.А., Шилкина Т.А., Репях С.М. опубл. 10.03.1997.

12. Пат. 2150473 РФ. Способ получения диацетата бетулинола. Кислицин А.Н., Трофимов А.Н., Патласов В.П., Чупрова В.А. опубл. 10.06.2000.

Influence of Orthophosphoric Acid on Chemical Transformations of Betulinol in Butanol, Isobutanol, and an Acetic Acid

**Vladimir A. Levdansky^{a,b}, Alexander V. Levdansky^a
and Boris N. Kuznetsov^{a,b}**

^a*Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS,
42 K. Marx st., Krasnoyarsk, 660049 Russia*

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

Influence of orthophosphoric acid on chemical transformations of betulinol in an acetic acid, butanol, and isobutanol was investigated. It was established that in the presence of orthophosphoric acid the transformation of betulinol in acetic acid medium occurs with formation of betulinol diacetate; in butanol and isobutanol medium the reaction of isomerization of betulinol into allobetulin takes place.

Keywords: betulinol, orthophosphoric acid, acylation, isomerization, allobetulin, betulinol diacetate.
