

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ СИСТЕМ НА БЕТУЛИН**

А.Е. Болде, М.В. Ляпунова, Л.А. Лычковский

Научный руководитель: доцент, к.х.н. В.С. Мальков

Национальный исследовательский Томский государственный университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 36, 634050

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: [alinaplanet@mail.ru](mailto:alinaplanet@mail.ru)

**RESEARCH OF THE DIFFERENT OXIDATIVE SYSTEMS' EFFECTS ON BETULIN**

A.E. Bolde, M.V. Lyapunova, L.A. Lychkovskiy

Scientific Supervisor: associate professor, Ph.D. V.S. Malkov

Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin str., 36, 634050

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

E-mail: [alinaplanet@mail.ru](mailto:alinaplanet@mail.ru)

**Abstract.** *In the present work, oxidative transformation of betulin by Cr(VI) compounds - Jones reagent and potassium dichromate - were carried out, and the oxidizing ability of the DMSO-I<sub>2</sub> system was also investigated. The oxidation of betulin using Jones reagent led to mixture of betulonic acid, betulonic and betulonic aldehydes. The oxidation on alumina support gives an analogical result. The feasibility of using the DMSO-I<sub>2</sub> system as an oxidizing agent for the synthesis of betulonic aldehyde was confirmed.*

**Введение.** Поиск новых биологически активных соединений природного происхождения долгое время остается активной частью фармацевтических исследований. Особый интерес для исследователей представляют тритерпеноиды лупанового ряда, к которым относятся бетулин и его производные. Доступная сырьевая база и широкий спектр биологической активности делают актуальной разработку лекарственных препаратов на их основе [1]. Среди множества методов химической трансформации бетулина одним из перспективных является окислительное превращение, в ходе которого, как правило, образуются бетулиновый и бетулоновый альдегиды, бетулиновая и бетулоновая кислоты – ценные синтоны для создания новых биологически активных соединений [2]. Сложность окисления бетулина обусловлена наличием в молекуле трех реакционных центров: первичной гидроксильной группы при С-28, вторичной спиртовой группы при С-3 и кратной связи в положении С-20–С-29, трудностью регулирования глубины протекания окисления и лабильностью структуры бетулина [3].

В настоящей работе представлены химические модификации бетулина с использованием в качестве окислителей классических соединений Cr(VI) – реактива Джонса и бихромата калия, а также впервые исследовано окислительное действие на бетулин системы ДМСО-I<sub>2</sub>.

**Экспериментальная часть.** *Методика окисления бетулина реактивом Джонса [4].* К раствору 1 г (2,26 ммоль) бетулина в 11,3 мл 1,4-диоксана при 5 °С прибавляли порциями свежеприготовленный реагент Джонса (2,26 г (22,6 ммоль) хромового ангидрида, 1,56 мл (28,9 ммоль) концентрированной серной кислоты и 13,5 мл воды). Перемешивали при этой температуре в течение 4 ч, затем добавляли 10

мл насыщенного раствора соли. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом (3x50 мл). Остаток хроматографировали на колонке (элюент - этилацетат). Полученный продукт представляет собой смесь бетулонового альдегида, бетулоновой кислоты и продукта дегидратации бетулиновой кислоты. **ИК** ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3418,23 ( $\nu_{\text{-OH}}$ ), 2935,27 ( $\nu_{\text{-CH}_2}$ ), 2867,93 ( $\nu_{\text{-CH}}$ ), 1703,71 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1374,47 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1028,41 ( $\nu_{\text{-C-O}}$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 9.67 (1H, COH), 5.84 (2H,  $\text{-CH=CH-}$ ), 4.68 и 4.58 (2H, H-29), 3.79 и 3.32 (2H, H-28), 2.38 (1H, H-19).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 216.52, 206.55 и 177.26 (C=O), 150.49 (C-20), 129.58 (C-3), 125.78 (C-2), 109.75 (C-29), 60.52 (C-28).

*Методика окисления бетулина бихроматом калия, нанесенным на оксид алюминия [5].* Гранулы  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (11,1 г) обрабатывали раствором, содержащим 3,6 г бихромата калия (12 ммоль), 24 мл воды и 6 мл концентрированной серной кислоты. В колбу загружали 1,5 г (3,4 ммоль) бетулина и диспергировали в 138 мл ацетона ультразвуком в течение 15 минут. К полученной суспензии добавляли окислитель с «влажным» оксидом алюминия и перемешивали при температуре  $-10^\circ\text{C}$  в течение 7 минут. Затем неорганическую фазу отфильтровывали, а в жидкую добавляли 500 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе с образованием смеси аналогичной смеси продуктов.

*Методика окисления бетулина каталитической системой ДМСО- $\text{I}_2$ .* В круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, загружали 0,5 г бетулина (1,1 ммоль), 1 г йода (3,9 ммоль) и 20 мл ДМСО. Реакционную массу нагревали при температуре  $165^\circ\text{C}$  в течение 2 часов. Затем реакционную массу выливали в воду, обрабатывали 10%-ным раствором сульфита натрия и оставляли в холодильнике на сутки до выпадения осадка. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали на воздухе. Полученный бетулоновый альдегид представляет собой белые кристаллы с температурой плавления  $147^\circ\text{C}$ . Выход продукта составляет 0,25 г (47 %). **ИК** ( $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3418,15 ( $\nu_{\text{-OH}}$ ), 2935,27 ( $\nu_{\text{-CH}_2}$ ), 2867,93 ( $\nu_{\text{-CH}}$ ), 1707,13 ( $\nu_{\text{C=O}}$ ), 1374,47 ( $\nu_{\text{C-C}}$ ), 1028,41 ( $\nu_{\text{-C-O}}$ ).  **$^1\text{H}$  ЯМР** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 9.51 (1H, COH), 4.68 и 4.58 (2H, H-29), 3.79 и 3.32 (2H, H-28), 2.38 (1H, H-19).  **$^{13}\text{C}$  ЯМР** ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 194.19 (C=O), 150.41 (C-20), 109.75 (C-29), 60.52 (C-28).

Для идентификации продуктов методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) использовали пластины марки «Sorbfil» на алюминиевой подложке ПТСХ-АФ-А. Элюирующая система - бензол : хлористый метилен : метанол в соотношении 5:5:1. Проявитель – фосфорномолибденовая кислота.

Спектры ЯМР синтезированных соединений регистрировали на ЯМР-спектрометре Bruker Avance 400 III HD в растворе  $\text{CDCl}_3$  при температуре  $25^\circ\text{C}$ , рабочая частота на ядрах водорода – 400 МГц, на ядрах углерода – 100 МГц.

Идентификацию и исследование строения образцов проводили методом ИК-спектроскопии с Фурье преобразованием на ИК-спектрометре Nicolet 6700, Thermo Fisher Scientific. Исследования образцов проводились методом НПВО в области спектра от 400 до  $4000\text{ см}^{-1}$  с разрешением  $4\text{ см}^{-1}$ .

Температуру плавления определяли в открытом капилляре на приборе BUCHI Melting Point M-560.

**Результаты.** В ходе проведенных исследований было установлено существенное различие в действии изученных окислительных систем на бетулин. Так, использование соединений Cr(VI) – реактива Джонса и бихромата калия – в качестве окислителей приводит к сходным продуктам реакции, а именно, к смеси бетулонового альдегида, бетулоновой кислоты и продукта дегидратации бетулиновой кислоты (рис. 1), состав и структура которых подтверждена методами ЯМР-, ИК-спектроскопии.

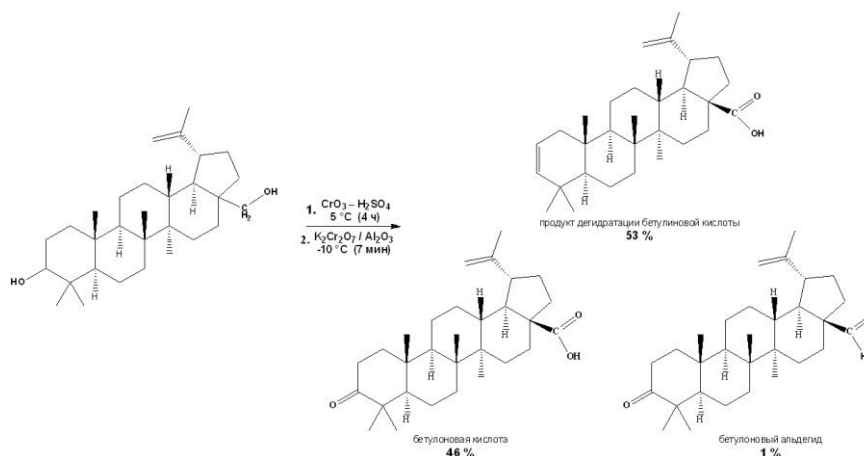


Рис 1. Окисление бетулина соединениями Cr(VI)

В отличие от вышеупомянутых окислительных систем, использование системы ДМСО- $\text{I}_2$  показало, что в данном случае процесс окисления носит более селективный характер. Вывод об избирательности окислительной системы ДМСО- $\text{I}_2$  следует из того, что основным продуктом реакции оказался бетулоновый альдегид (рис. 2), в пользу строения которого свидетельствуют данные ЯМР-, ИК-спектроскопии.

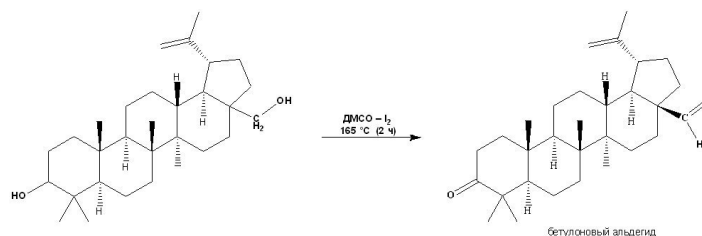


Рис 2. Окисление бетулина системой ДМСО- $\text{I}_2$

**Заключение.** Установлено, что под действием хромсодержащих окислительных реагентов происходит образование смеси карбонильных производных бетулина, в то время как использование окислительной системы ДМСО- $\text{I}_2$  приводит к высокоселективному окислению бетулина до бетулонового альдегида.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А. Бетулин и его производные [Текст] / Г.А. Толстиков, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 1–30.
2. Кузнецов Б. Н. Синтез биологически активных тритерпеновых соединений на основе бетулина // Б. Н. Кузнецов, В. А. Левданский, С. А. Кузнецова // Журнал Сибирского федерального университета. Химия. – 2011. – № 4. – С. 408–423.
3. Бурлова И. В. Препаративный синтез бетулоновой кислоты и бетулонового альдегида [Текст] : Автореф. дис. ... канд. хим. наук. – Нижний Новгород, 2013. – 24 с.
4. Melnikova N. A. Practical Synthesis of Betulonic Acid Using Selective Oxidation of Betulin on Aluminium Solid Support // N. Melnikova, I. Burlova, T. Kiseleva // Molecules. – 2012. – № 17. – P. 11849–11863.
5. Лаев С. С. Препаративная химия терпеноидов / С. С. Лаев, Н. Ф. Салахутдинов. – Новосибирск : Академизат, 2016. – 365 с.