

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ БЕТУЛИНА С ТЕТРАМЕТИЛОЛГЛИКОЛУРИЛОМ  
В РАЗЛИЧНЫХ СРЕДАХ**

S.S. Kaliyeva<sup>1</sup>, O.C. Lyubimova<sup>2</sup>, S. Arruos<sup>3</sup>, И. Будебу<sup>3</sup>

Научные руководители: профессор, д.х.н. А.А. Бакибаев<sup>3</sup>, к.х.н. Е.А. Мамаева<sup>2</sup>,  
профессор, д.х.н. А.К. Ташенов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева,  
Казахстан, г. Астана, ул. К. Мунайтпасова 5, 010000

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия,  
г. Томск, пр. Ленина 30, 634050

<sup>3</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет,  
Россия, г. Томск, пр. Ленина 36, 634050

E-mail: [miledi\\_2212@mail.ru](mailto:miledi_2212@mail.ru)

**INVESTIGATION OF THE BETULIN AND TETRAMETHYLOLGLYKOLURYL REACTION  
IN VARIOUS MEDIUM**

S.S. Kaliyeva<sup>1</sup>, O.S. Lyubimova<sup>2</sup>, S. Arruos, I. Budebu<sup>3</sup>

Scientific Supervisor: Prof., A.A. Bakibaev<sup>3</sup>, PhD E.A. Mamaeva<sup>2</sup>, prof., A.K. Tashenov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eurasian National University named after L.N. Gumilyov, Kazakhstan, Astana, st. K. Munaytpasov 5, 010000

<sup>2</sup>Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

<sup>3</sup>Tomsk State University, Russia, Tomsk, Lenin str., 36, 634050

E-mail: [miledi\\_2212@mail.ru](mailto:miledi_2212@mail.ru)

**Abstract.** Interaction of the betulin and tetramethylolglykoluryl in various medium is studied. The reaction leads to formation of bisbetulinic adduct including the tetramethylolglykoluryl fragment, which is earlier unknown. The structure of the bisbetulin is demonstrated by means of the IR and the NMR spectroscopy methods.

Внешний слой коры березы содержит значительное количество легкодоступных ценных соединений, среди которых преобладают пентациклические тритерпеноиды, основным из которых является бетулин, содержание последнего в бересте может достигать 35% [1]. Доказано, что бетулин и его производные обладают уникальными фармакологическими свойствами – противоопухолевыми, антиоксидантными, противовирусными и другими видами биологической активности [2–5].

Учитывая, что мочевины выступают превосходными реагентами для разнообразных функционализаций органических субстратов [6], целью настоящей работы было исследование реакций бетулина с представителем бициклических производных мочевины – тетраметилол-N-гликолурилом (тетраолом). Синтезированные на основе мочевины азотсодержащие производные бетулина представляют значительный интерес для создания на их основе новых биологически активных соединений.

Нами изучено взаимодействие бетулина 1 с тетраолом 2 в ряде растворителей (этаноле, диметилформамиде) и при сплавлении (рисунок 1):

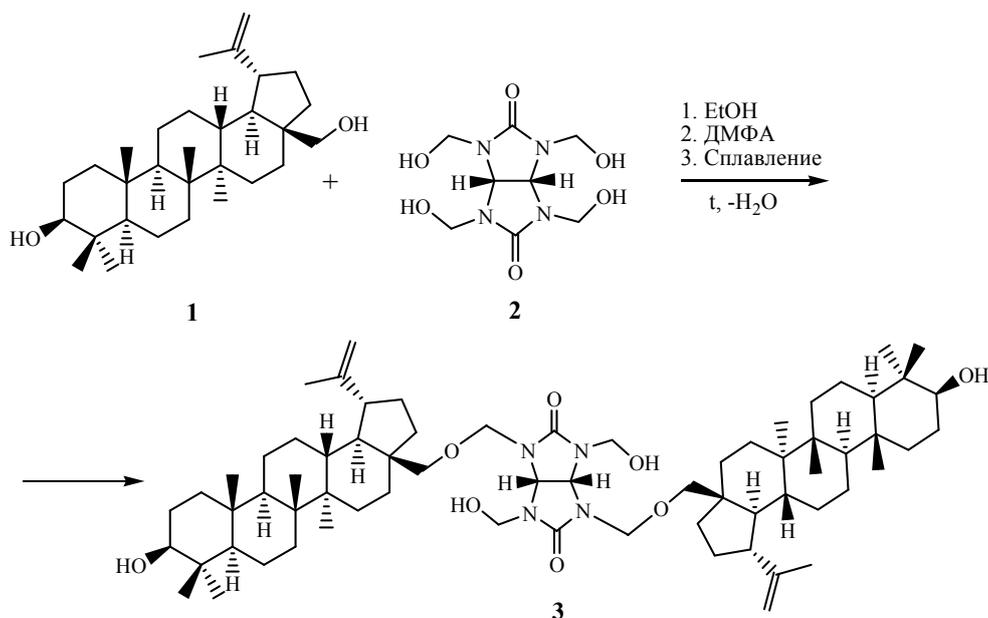


Рис. 1. Схема взаимодействия бетулина 1 с тетраолом 2 в различных средах

Установлено, что реакция бетулина 1 с тетраолом 2 в зависимости от условий завершается образованием производного бисбетулина 3 с выходами 76–90%.

#### Экспериментальная часть

Тетраол (2,4,6,8-тетраметилол-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]октан-3,7-дион) 2 получали и выделяли по методу [7]. ИК-спектры записывали на приборе ИК-спектрометр «Agilent Resolutions Pro» в таблетках КВг. Спектры ЯМР образцов регистрировали на приборе ЯМР Фурье-спектрометр AvanceAV 300 Bruker в растворах ДМСО- $d_6$ .

Методики получения производного бисбетулина 3:

**Метод А (в этаноле).** В 50 мл этанола вносили 0,442 г (0,001 моль) бетулина 1 и 0,262 г (0,001 моль) тетраола 2, добавляли 2-3 капли концентрированной серной кислоты. Реакционную массу кипятили при перемешивании в течение 8 часов. Контроль реакции проводили методом ТСХ (гексан : этилацетат = 7 : 3) с последующим проявлением реактивом Эрлиха. По достижении полной конверсии бетулина 1 реакционную массу выливали в 5-кратный избыток воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили, полученный продукт перекристаллизовывали из этанола. Выделяли кристаллы белого цвета с  $T_{пл}$  169–170°C (выход 90%).

**Метод Б (в ДМФА).** Методика аналогична Методу А, только в качестве растворителя использовали ДМФА, а перед выделением по окончании реакции в реакционную массу вносили 100 мл бутанола. Соотношение загруженных веществ составляло: 2,200 г (0,005 моль) бетулина 1 и 1,400 г (0,0054 моль) тетраола 2. Органический слой промывали трижды 150 мл воды и обрабатывали 4%-ным раствором NaOH до pH 8–9. Бутанольный экстракт отделяли на делительной воронке и упаривали. Полученный остаток перекристаллизовывали из этанола. Выделяли кристаллы белого цвета с  $T_{пл}$  169–170°C (выход 76%).

**Метод В (сплавление).** В фарфоровый тигель вносили 2,000 г (0,0045 моль) бетулина 1 и 0,500 г (0,002 моль) тетраола 1, затем тигель помещали в песчаную баню, разогретую до +250°C. После

расплавления веществ реакционную массу выдерживали при данной температуре 10 минут. Контроль реакции проводили методом ТСХ (гексан : этилацетат = 7 : 3) с последующим проявлением реактивом Эрлиха. По достижении полной конверсии бетулина 1 реакционную массу выливали в 5-кратный избыток воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. После перекристаллизации из этанола выделяли кристаллы белого цвета с  $T_{пл}$  169–170°C (выход 79%).

#### Обсуждение результатов

Образование азотсодержащего соединения – производного бисбетулина 3 на основе бетулина 1 достоверно установлено с использованием современных физико-химических методов анализа (ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$ , ИК-спектроскопии) и определения температуры плавления (Таблица 1).

Таблица 1

Физико-химические характеристики производного бисбетулина 3

ИК-спектр, $\nu$ , $cm^{-1}$		ЯМР $^1H$ , ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.д.			ЯМР $^{13}C$ , ДМСО- $d_6$ , $\delta$ , м.д.	$T_{пл}$ , °C
C=O	–OH	Бетули- новый фрагмент	Тетраольный фрагмент		C=O	
			–CH <sub>2</sub> O–	–CH<		
1715	3400	1,2–3,2	3,35–4,40	5,54	158	169–170

Резюмируя результаты исследований, можно отметить, что конденсация бетулина 1 с тетраолом 2 приводит к образованию азотсодержащего производного бисбетулина 3 – потенциального носителя биологической активности широкого спектра действия.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василенко Ю.К., Семенченко В.Ф., Фролова Л.М. Фармакологические свойства тритерпеноидов коры березы // Экспериментальная и клиническая фармакология. –1993. – Т.56. – №4. – С. 53–55.
2. Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э. и др. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 1–31.
3. Matsuda H., Ishikado A., Nishida N. Hepatoprotective, superoxide scavenging and antioxidative activities of aromatic constituents from the bark of *Betula platyphylla* var. *japonica* // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letter. – 1998. – Vol. 8. – P. 2939–2944.
4. Urban M., Sarek J., Klinot J., Korinkova G., Hajduch M. Synthesis of A-Seco Derivatives of Betulinic Acid with Cytotoxic Activity // Journal of Natural Products. – 2004. – Vol. 67. – P. 1100–1105.
5. Кузнецова С.А., Титова Н.М., Калачева Г.С., Зайбель И.А. Изучение состава и антиоксидантных свойств гексанового и этанольного экстрактов бересты // Вестник Красноярского государственного университета. Естественные науки. – 2005. – С. 113–118.
6. Бакибаев А.А. Новые пути синтеза биологически активных и других азотсодержащих соединений на основе мочевины. Диссертация ... докт. хим. наук. Томск. – 2003г.
7. Бакибаев А.А., Мамаева Е.А., Яновский В.А., Быстрицкий Е.Л., Яговкин А.Ю. Препаративные методы синтеза азотсодержащих соединений на основе мочевины. Томск. – изд-во Аграф-Пресс. – 2007. – 164с.