

УДК 547.597:547.918

НОВЫЕ СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 3-О-ЛАКТАТА АЛЛОБЕТУЛИНА И ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

© *Е.С. Скурыдина^{1*}, С.А. Кузнецова¹, С.А. Новикова¹, Т.П. Шахтинейдер², Б.Н. Кузнецов^{3,4}*

¹ *Институт химии и химической технологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИХХТ СО РАН) ФИЦ КНЦ СО РАН, Академгородок, 50/24, Красноярск, 660036 (Россия), e-mail: zenav@mail.ru*

² *Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, ул. Кутателадзе, 18, Новосибирск, 630090 (Россия)*

³ *Сибирский федеральный университет, пр. Свободный, 79/4, Красноярск, 660041 (Россия)*

⁴ *Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), Академгородок, 50/24, Красноярск, 660036 (Россия)*

В данной работе предложены новые одностадийные способы синтеза 3-О-лактата аллобетулина из бетулина и из бересты березы *Betula Pendula Roth*. Состав полученных образцов 3-О-лактата аллобетулина после перекристаллизации из этанола и ацетона определен методом элементного анализа, а его строение впервые подтверждено методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. Температура плавления 3-О-лактата аллобетулина составляет 225–226 °С. Одностадийный способ получения 3-О-лактата аллобетулина из бетулина основан на совмещении стадий изомеризации бетулина в присутствии серной кислоты и образовании эфира с молочной кислотой, что не требует дополнительной стадии синтеза аллобетулина. Выход 3-О-лактата аллобетулина составляет 77% масс. Одностадийный способ получения 3-О-лактата аллобетулина непосредственно из бересты березы основан на совмещении стадии экстракции бетулина, его изомеризации в аллобетулин и этерификации аллобетулина, это позволило исключить стадии выделения бетулина и синтеза аллобетулина. Выход 3-О-лактата аллобетулина составляет 12% от массы абсолютно сухой бересты (~32% масс. от содержащегося в ней бетулина). Учитывая, что аллобетулин и его производные обладают антибактериальной, иммуностропной, противовоспалительной и противовирусной активностью, а производные молочной кислоты проявляют иммуномодулирующую, противовоспалительную и противомикробную активность, можно ожидать, что 3-О-лактат аллобетулина будет проявлять улучшенные по сравнению с исходными веществами фармакологические свойства.

Ключевые слова: 3-О-лактат аллобетулина, синтез, бетулин, береста коры березы, молочная кислота.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственных заданий ИХХТ СО РАН ФИЦ КНЦ СО РАН (проект 121031500180-8) и ИХТТМ СО РАН (проект 121032500064-8). В работе использовано оборудование Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

Введение

Скурыдина Евгения Сергеевна – ведущий инженер, e-mail: zenav@mail.ru

Кузнецова Светлана Алексеевна – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, e-mail: kuznetssvetl@yandex.ru

Новикова Светлана Андреевна – кандидат химических наук, научный сотрудник, e-mail: snovik.chem@gmail.com

Шахтинейдер Татьяна Петровна – доктор химических наук, ученый секретарь, e-mail: shah@solid.nsc.ru

Кузнецов Борис Николаевич – доктор химических наук, профессор, руководитель научного направления, e-mail: bnk@icct.ru

Аллобетулин (19,28-эпокси-олеанан-3-ол) является природным изомером бетулина. Аллобетулин и его производные нетоксичны, обладают антибактериальной, иммуностропной, противовоспалительной, противовирусной и другой фармакологической активностью [1–3].

Большинство методов синтеза аллобетулина основано на изомеризации бетулина в органиче-

* Автор, с которым следует вести переписку.

ских средах в присутствии кислотных катализаторов [4–6]. В ИХХТ СО РАН разработан одностадийный способ получения аллобетулина непосредственно из бересты березы путем совмещения стадий экстракции бетулина из бересты органическим растворителем и его изомеризации в присутствии ортофосфорной кислоты [7]. Данный способ упрощает технологию получения аллобетулина и может быть взят за основу при разработке новых методов синтеза производных аллобетулина непосредственно из бересты березы, исключая предварительное выделение бетулина.

Существующие способы получения эфиров аллобетулина в основном заключаются в ацилировании его ангидридами кислот в смеси с органическими растворителями [1, 8]. Эфиры аллобетулина получают также при кипячении его в органических средах с соответствующими кислотами [9] или при растирании в ступке пасты аллобетулин – кислота [10]. Смеси формиата бетулина и формиата аллобетулина получают путем длительного кипячения бересты в муравьиной кислоте [11]. В работе [12] предложены одностадийные способы синтеза из бетулина 3-О-бензоата и 3-О-фталата аллобетулина, основанные на изомеризации бетулина и одновременном ацилировании аллобетулина по вторичной гидроксильной группе в присутствии H_3PO_4 . При кипячении бетулина в уксусной кислоте в присутствии H_2SO_4 образуется 3-О-ацетат аллобетулина [13]. Однако при замене H_2SO_4 на H_3PO_4 изомеризации бетулина не происходит, и образуется диацетат бетулина [14]. Поэтому при получении эфиров аллобетулина из бетулина в данной работе в качестве катализатора нами была использована концентрированная серная кислота.

Оксикислоты играют важную роль в биологических процессах в организме человека и являются основой для синтеза лекарственных средств [15, 16]. Молочная кислота, получаемая из лигноцеллюлозного сырья, широко применяется в пищевой, химической, фармацевтической и косметической промышленности [17]. Производные оксикарбоновых кислот, в том числе молочной кислоты, проявляют иммуномодулирующую, противовоспалительную, противомикозную и противомикробную активности [18, 19].

В связи с этим представляет интерес синтез эфира аллобетулина с молочной кислотой, который может проявлять улучшенные по сравнению с исходными веществами противовоспалительные, противовирусные и иммуномодулирующие свойства.

Цель данной работы – разработка новых, одностадийных способов синтеза 3-О-лактата аллобетулина из бетулина и из бересты березы, в которых исключена стадия выделения аллобетулина. Полученные образцы 3-О-лактата аллобетулина были охарактеризованы физико-химическими методами.

Экспериментальная часть

В качестве исходного сырья использовали бересту березы *Betula Pendula Roth.*, заготовленную в окрестностях г. Красноярск. Бересту измельчали до частиц размером 2–5 мм и высушивали при 105 °С до влажности менее 1%. Химический состав бересты (% от массы абсолютно сухой бересты (а.с.б.)): бетулин – 37,0, суберин – 38,7, целлюлоза – 3,4, лигнин – 13,4, трудногидролизуемые полисахариды – 5,8, зола – 2,1 [20].

Бетулин получали по методике, описанной в работе [21]. Используемая молочная кислота (ООО «Химия Сибири») была предварительно осушена до безводного состояния. Толуол (АО «ЭКОС-1») использовали без предварительной очистки и осушки.

3-О-лактат аллобетулина получали двумя способами: 1 способ – из бетулина и 2 способ – непосредственно из фракционированной бересты коры березы. Схема получения 3-О-лактата аллобетулина из бетулина или бересты представлена на рисунке 1.

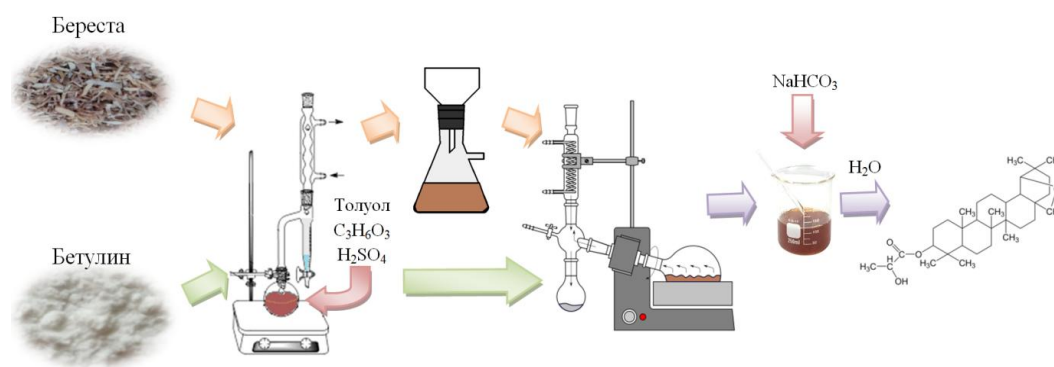


Рис. 1. Схема получения 3-О-лактата аллобетулина из бетулина или бересты

Получение 3-О-лактата аллобетулина из бетулина. В круглодонную колбу, снабженную насадкой Дина-Старка с обратным холодильником, загружали бетулин, приливали смесь концентрированной молочной кислоты с толуолом (соотношение бетулин, молочная кислота и толуол 1 : 46 : 13, масс.) с добавлением 5% от объема раствора концентрированной H₂SO₄ и кипятили в течение 8 ч. Затем отгоняли толуол из смеси на ротационном испарителе ИР-1М-3 (Лабтех, Россия). Полученный темно-коричневый маслянистый раствор нейтрализовывали NaHCO₃ и разбавляли пятикратным объемом дистиллированной воды с целью осаждения 3-О-лактата аллобетулина.

Получение 3-О-лактата аллобетулина из бересты коры березы. В круглодонную колбу, снабженную насадкой Дина-Старка с обратным холодильником, добавляли измельченную бересту, концентрированную молочную кислоту и толуол, в соотношении 1 : 60 : 9 (масс.), а также концентрированную H₂SO₄ в количестве 5% от объема. После кипячения горячую реакционную массу отфильтровывали от остатков бересты на воронке Бюхнера через тканевый фильтр. Из фильтрата отгоняли толуол на ротационном испарителе ИР-1М-3. Полученную темно-коричневую маслянистую жидкость нейтрализовывали NaHCO₃ до нейтральной реакции и разбавляли пятикратным объемом дистиллированной воды с целью осаждения 3-О-лактата аллобетулина.

После последовательной перекристаллизации сначала из этанола и затем из ацетона 3-О-лактата аллобетулина-сырца, полученного из бетулина или бересты, были выделены светло-желтые кристаллы очищенного 3-О-лактата аллобетулина.

Элементный анализ перекристаллизованного 3-О-лактата аллобетулина выполняли на элементном анализаторе Flash EA™-1112 (Thermo Quest Italia) с одновременным определением количества (в %) С, О, N, S и Н.

Измерение температуры плавления перекристаллизованного 3-О-лактата аллобетулина проводили с использованием прибора Electrothermal A9100.

Электронно-микроскопические изображения получены с использованием сканирующего электронного микроскопа S-5500 (Hitachi).

ИК-спектры сняты с использованием ИК-Фурье спектрометра Tensor 27 (Bruker, Германия) в диапазоне волновых чисел 400–4000 см⁻¹. Образцы для съемки ИК-спектров готовили прессованием с бромистым калием. Навеска исследуемого вещества составляла 2–3 мг вещества на 1000 мг KBr. Обработку спектров проводили с использованием пакета программ OPUS версии 5.5.

ЯМР-спектры перекристаллизованного 3-О-лактата аллобетулина получены с использованием прибора Bruker Avance III 600 при комнатной температуре в среде дейтерированного хлороформа (CDCl₃). ¹H-спектр записан с использованием одиночного импульса на рабочей частоте 600 МГц с задержкой релаксации 6.5 мкс. ¹³C{¹H}-спектр с развязкой от протонов записан на рабочей частоте 150 МГц с задержкой релаксации 6.5 мкс, с накоплением 512 сканов в течение 19 ч. Для записи всех спектров использовались стандартные импульсные последовательности из библиотеки Bruker, включая двухмерные эксперименты HSQC и HMBC. Все спектры обработаны с использованием программного пакета Topspin 3.2.

Результаты и обсуждение

Общая схема получения 3-О-лактата аллобетулина из бетулина представлена на рисунке 2.

Полученные образцы 3-О-лактата аллобетулина охарактеризованы методами элементного анализа, ИКС и ЯМР.

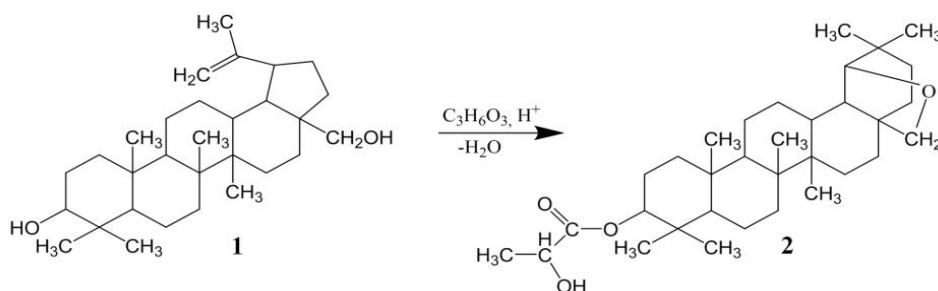


Рис. 2. Схема получения из бетулина (1) 3-О-лактата аллобетулина (2)

По данным элементного анализа перекристаллизованный из этанола и ацетона 3-О-лактата аллобетулина ($C_{33}H_{54}O_4$) содержит, %: (С) 76.53, (Н) 10.78, (О) 12.69. Вычислено, %: (С) 77.04, (Н) 10.51, (О) 12.45.

На рисунке 3 приведены ИК-спектры 3-О-лактата аллобетулина, полученного после первичной перекристаллизации из этанола продуктов, полученных из бетулина и бересты.

В ИК-спектре перекристаллизованного из этанола 3-О-лактата аллобетулина, полученного из бересты, полоса поглощения слабой интенсивности с максимумом 3072 см^{-1} соответствует валентным колебаниям ν_{C-H} , 1643 см^{-1} – валентным колебаниям $\nu_{C=C}$ и 880 см^{-1} – внеплоскостным деформационным колебаниям δ_{C-H} , принадлежащим изопропенильному фрагменту бетулина. В ИК-спектре 3-О-лактата аллобетулина, полученного из бетулина, указанные колебания, характерные для бетулина, также присутствуют, но они менее выражены. Для очистки продуктов от бетулина проведена дополнительная перекристаллизация образцов 3-О-лактата аллобетулина из ацетона.

После последовательной перекристаллизации из этанола и ацетона образцов 3-О-лактата аллобетулина были выделены светло-желтые кристаллы с температурой плавления $225\text{--}226\text{ }^\circ\text{C}$. Выход перекристаллизованного 3-О-лактата аллобетулина, полученного из бетулина составил 77% масс., а из бересты – 12% от массы абсолютно сухой бересты (~32% масс. от содержащегося в ней бетулина).

На рисунке 4 представлен ИК-спектр образцов 3-О-лактата аллобетулина, полученного из бетулина и перекристаллизованного из этанола и ацетона, и исходного бетулина.

В таблице представлены результаты отнесения полос поглощения в ИК-спектрах перекристаллизованного образца 3-О-лактата аллобетулина. Для сравнения здесь же приведены полосы поглощения, характерные для бетулина [21].

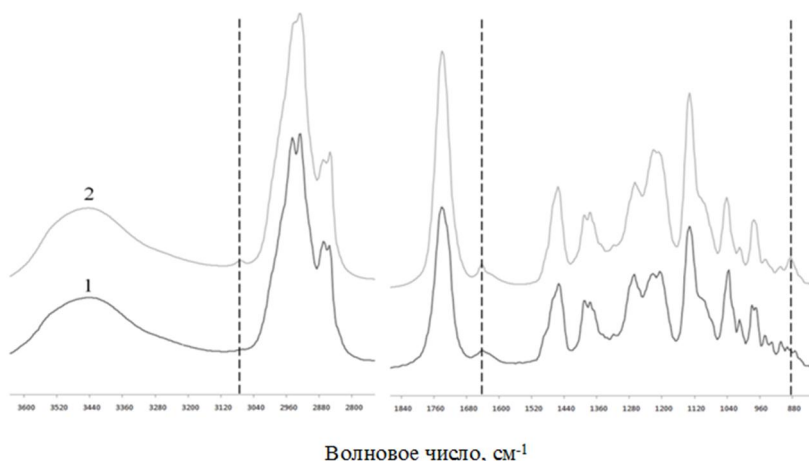


Рис. 3. ИК-спектры перекристаллизованных из этанола образцов 3-О-лактата аллобетулина, полученных из бетулина (1) и бересты (2)

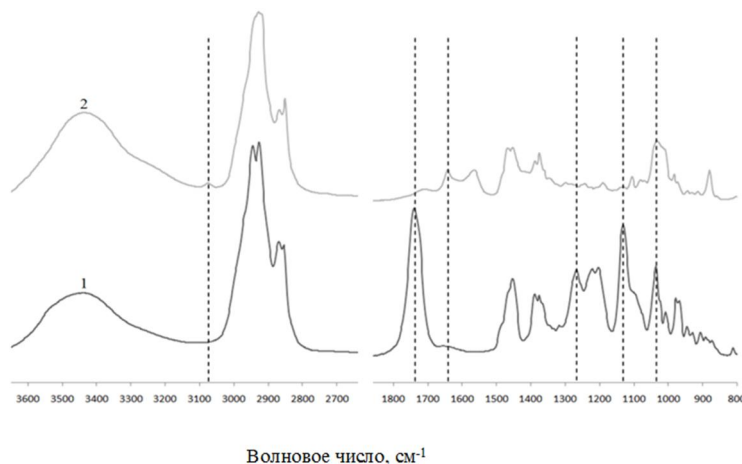


Рис. 4. ИК-спектры образцов перекристаллизованного из этанола и ацетона 3-О-лактата аллобетулина, полученного из бетулина (1) и исходного бетулина (2)

На рисунке 5 приведены ¹H ЯМР-спектры образцов бетулина и перекристаллизованного 3-О-лактата аллобетулина.

В ¹H ЯМР спектре образца 3-О-лактата аллобетулина, в отличие от бетулина, отсутствуют два синглетных пика в области 4.58 и 4.68 м.д., принадлежащие протонам группы =CH₂, и два дуплетных сигнала при 3.32 и 3.79 м.д., относящиеся к протонам -CH₂ связи при атоме С-28. При этом в спектре присутствуют дополнительные сигналы при 4.38 и 4.27 м.д., характерные для протонов в группах -CH, имеющих связь с группой С(=O)O, что подтверждает образование эфирной связи между аллобетулином и молочной кислотой.

Спектр ¹³C ЯМР образца 3-О-лактата аллобетулина имеет 33 сигнала, что соответствует брутто-формуле C₃₃H₅₄O₄. В отличие от бетулина в спектре ¹³C ЯМР 3-О-лактата аллобетулина наблюдается сдвиг сигналов атома С-3 в слабое поле с 78.2–78.8 м.д. в 82.64 м.д. соответственно, что подтверждает образование сложноэфирной связи при атоме С-3. По сравнению с бетулином в спектре ¹³C ЯМР 3-О-лактата аллобетулина происходит сдвиг сигналов атома С-28 с 58.5–58.8 м.д. в 87.96 м.д., что указывает на образование эфирной связи С-О-С. В ¹³C ЯМР спектре 3-О-лактата аллобетулина, в отличие от бетулина, присутствует сигнал при 175.63 м.д., соответствующий группе С=O лактата. Остальные сигналы спектра 3-О-лактата аллобетулина близки к сигналам спектра бетулина. Это указывает на то, что остов бетулина не затронут в ходе реакции. ЯМР ¹³C спектр (CDCl₃, δ, м.д.): 175.63, 110.04, 87.96, 82.64, 66.81, 66.75, 55.54, 55.34, 50.27, 42.73, 41.48, 40.75, 38.89, 38.54, 37.96, 37.66, 34.46, 32.73, 29.64, 29.51, 28.80, 26.41, 26.27, 25.15, 24.55, 23.69, 21.04, 20.80, 20.50, 20.41, 18.12, 16.02, 14.76.

Морфология полученного из бетулина образца 3-О-лактата аллобетулина изучена с помощью метода сканирующей электронной микроскопии. На рисунке 6 представлены электронно-микроскопические снимки образцов 3-О-лактата аллобетулина и бетулина. Кристаллы 3-О-лактата бетулина имеют клиновидную форму, отличную от кристаллов исходного бетулина, которые имеют форму параллелепипеда.

Отнесение полос поглощения в ИК-спектрах образцов перекристаллизованного 3-О-лактата аллобетулина и бетулина

Бетулин	3-О-лактат аллобетулина	Отнесение полос поглощения
ν, см ⁻¹		
3072	–	Валентные колебания $\bar{\nu}(\text{C-H})$ в изопронильном фрагменте
1643	–	Валентные колебания $\bar{\nu}(\text{C=C})$ в изопронильном фрагменте
880	–	Внеплоскостные деформационные колебания $\delta(\text{C-H})$ в изопронильном фрагменте
1036	1036*	Валентные колебания $\bar{\nu}(\text{C-O})$ в первичных спиртах, а также валентные колебания $\bar{\nu}(\text{C-O-C})$ в сложных эфирах первичных спиртов
–	1740	Валентные колебания $\bar{\nu}(\text{C=O})$ в сложноэфирной группировке
–	1132	Валентные колебания $\bar{\nu}(\text{C-O-C})$ в простой эфирной группировке
–	767, 873, 1099, 1257	Антисимметричные и симметричные валентные колебания кольца в циклических эфирах или эпокси соединениях
–	908, 892	Валентные колебания $\bar{\nu}(\text{C}_n\text{C-O})$ в простой эфирной группировке

* по сравнению с бетулином интенсивность полосы поглощения $\bar{\nu}(\text{C-O})$ для 3-О-лактата аллобетулина возрастает почти в 2 раза.

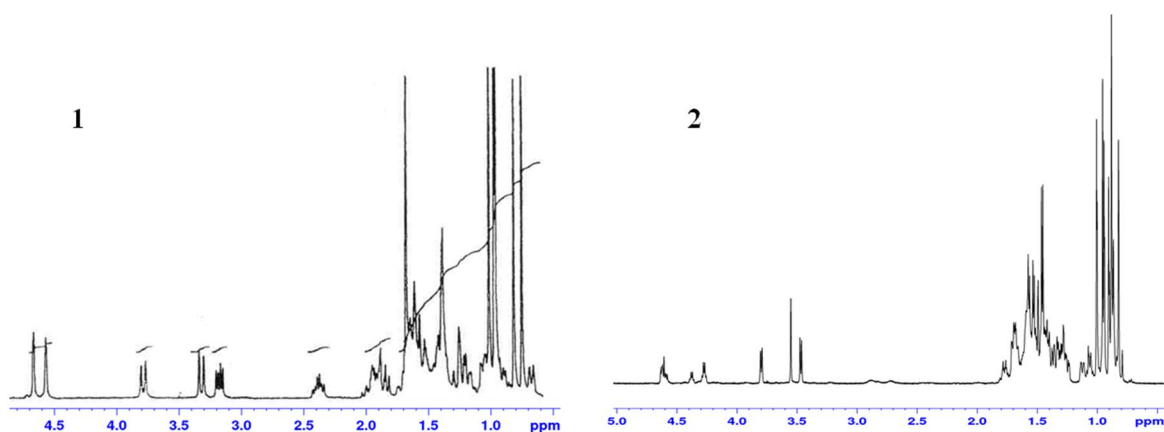
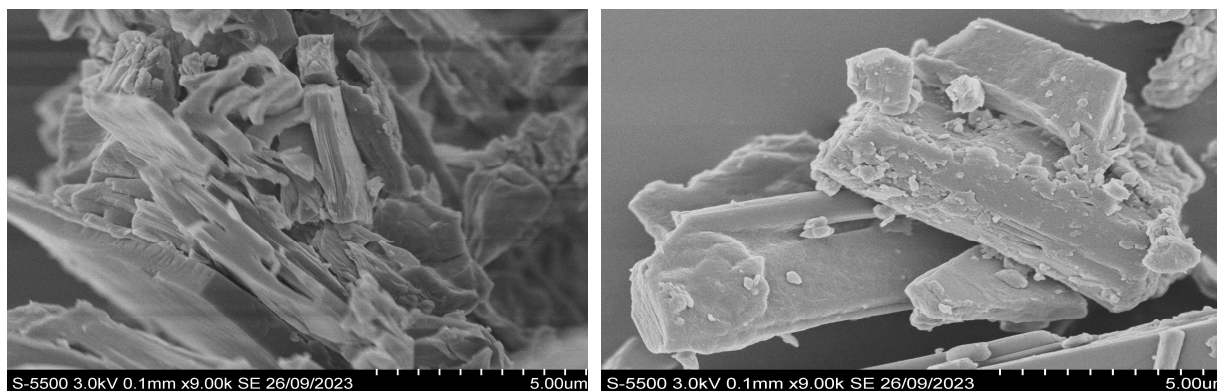


Рис. 5. ¹H ЯМР-спектры образцов бетулина (1) и 3-О-лактата аллобетулина (2)



А

Б

Рис. 6. Электронно-микроскопические снимки 3-О-лактата аллобетулина (А) и бетулина (Б)

Выводы

Разработаны новые одностадийные способы синтеза 3-О-лактата аллобетулина из бетулина и из бересты березы. Состав полученных образцов 3-О-лактата аллобетулина после перекристаллизации из этанола и ацетона определен методом элементного анализа, а его строение подтверждено методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. Температура плавления 3-О-лактата аллобетулина составляет 225–226 °С.

Одностадийный способ получения 3-О-лактата аллобетулина из бетулина основан на совмещении стадий изомеризации бетулина в присутствии серной кислоты и образовании эфира с молочной кислотой, что не требует дополнительной стадии синтеза аллобетулина. Выход 3-О-лактата аллобетулина составляет 77% масс.

Одностадийный способ получения 3-О-лактата аллобетулина непосредственно из бересты березы основан на совмещении стадии экстракции бетулина, его изомеризации и этерификации, что исключает дополнительные стадии выделения бетулина и синтеза аллобетулина. Выход 3-О-лактата аллобетулина составляет 12% от массы а.с.б. (~32% масс. от содержащегося в ней бетулина).

Список литературы

1. Dehaen W., Mashentseva A.A., Seitembetov T.S. Allobetulin and its derivatives: synthesis and biological activity // *Molecules*. 2011. Vol. 16(3). Pp. 2443–2466. DOI: 10.3390/molecules16032443.
2. Heller L., Schwarz S., Obermaier A., Csuk R. Allobetulin derived seco-oleananedicarboxylates act as inhibitors of acetylcholinesterase // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2015. Vol. 25(13). Pp. 2654–2656. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.04.086.
3. Kirstgen M., Lowjaga K.A.A.T., Müller S.F., Goldmann N., Lehmann F., Alakurti S., Kauhahuoma J.Yl., Glebe D., Geyer J. Selective hepatitis B and D virus entry inhibitors from the group of pentacyclic lupane-type betulin-derived triterpenoids // *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10 (1). Article 21772. DOI: 10.1038/s41598-020-78618-2.
4. Grymel M., Adamek J. Allobetulin // *Molbank*. 2022. Vol. 3. Article M1446. DOI: 10.3390/M1446.
5. Филиппова Е.А., Шахмаев Р.Н., Зорин В.В. Практичный метод получения аллобетулина // *Журнал общей химии*. 2013. Т. 83. №8. С. 1404–1405.
6. Саяхов Р.Р., Медведева Н.И., Яковлева М.П., Выдрин В.А., Ишмуратова Н.М. Перегруппировка бетулина по Вагнеру-Меервейну в присутствии кислот Льюиса // *Вестник Башкирского университета*. 2021. Т. 26. №2. С. 408–413. DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.24.
7. Патент №2334759 (РФ). Способ получения аллобетулина / С.А. Кузнецова, Б.Н. Кузнецов, Е.С. Редькина, Г.П. Скворцова. – 2008.
8. Flekhter O.B., Medvedeva N.I., Karachurina L.T., Baltina L.A., Galin F.Z., Zarudii F.S., Tolstikov G.A. Synthesis and pharmacological activity of betulin, betulinic acid, and allobetulin esters // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2005. Vol. 39. Pp. 401–404.
9. Arrous S., Boudebouz I., Voronova O., Plotnikov E., Bakibaev A. Synthesis and antioxidant evaluation of some new allobetulin esters // *Rasayan J. Chem*. 2019. Vol. 12. Pp. 1032–1037. DOI: 10.31788/RJC.2019.1235159.
10. Arrous S., Bolde A., Boudebouz I., Lyapunova M.V., Bakibaev A.A. «Solvent-less» mechanochemical approach to the synthesis of allobetulin and some of its esters // *Вестник Карагандинского университета. Серия: Химия*. 2019. Т. 2. С. 8–13. DOI: 10.31489/2019Ch2/8-13.

11. Arrous S., Boudebouz I., Vakibaev A. Synthesis of betulin diformate and allobetulin formate directly from outer birch bark // *Химия растительного сырья*. 2019. Т. 1. С. 113–117. DOI: 10.14258/jcprm.2019014682.
12. Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н. Новые способы одностадийного синтеза аллобетулина, бензоата и фталата аллобетулина // *Химия растительного сырья*. 2010. Т. 1. С. 75–80.
13. Barton D.H.R., Holness N.J. 18. Triterpenoids. Part V. Some relative configurations in rings C, D, and E of the β -amyrin and the lupeol group of triterpenoids // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1952. Pp. 78–92.
14. Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н. Влияние ортофосфорной кислоты на химические превращения бетулинола в бутаноле, изобутаноле и уксусной кислоте // *Журнал СВУ. Химия*. 2008. Т. 1. №4. С. 369–375.
15. Morland C., Lauritzen K.H., Puchades M., Holm-Hansen S., Andersson K., Gjedde A., Attramadal H., Storm-Mathisen J., Bergersen L.H. The lactate receptor, G-protein-coupled receptor 81/hydroxycarboxylic acid receptor 1: Expression and action in brain // *Journal of Neuroscience Research*. 2015. Vol. 93(7). Pp. 1045–1055. DOI: 10.1002/jnr.23593.
16. Offermanns S. Hydroxy-carboxylic acid receptor actions in metabolism // *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2017. Vol. 28(3). Pp. 227–236. DOI: 10.1016/j.tem.2016.11.007.
17. Ojo A.O., de Smidt O. Lactic Acid: A comprehensive review of production to purification // *Processes*. 2023. Vol. 11(3). Article 688. DOI: 10.3390/pr11030688.
18. Zhou H.C., Yan X.Y., Yu W.W., Liang X.Q., Du X.Y., Liu Z.C., Long J.P., Zhao G.H., Liu H.B. Lactic acid in macrophage polarization: The significant role in inflammation and cancer // *International Reviews of Immunology*. 2022. Vol. 41(1). Pp. 4–18. DOI: 10.1080/08830185.2021.1955876.
19. Gilmiyarova F., Kolotyeva N., Radomskaya V., Gusyakov O., Gorbacheva I., Potekhina V. Role of the metabolic minor components in the regulation of intermolecular interaction // *Journal of Biosciences and Medicines*. 2016. Vol. 4(07). P. 28.
20. Кузнецов Б.Н., Левданский В.А., Кузнецова С.А. Химические продукты из древесной коры. Красноярск, 2012. 260 с.
21. Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Maliar I.N., Skurydina E.S., Veselova O.F. Extraction of betulin from birch bark and study of its physico-chemical and pharmacological properties // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2014. Vol. 40. Pp. 742–747. DOI: 10.14258/jcprm.201302093s.

Поступила в редакцию 17 октября 2023 г.

Принята к публикации 13 ноября 2023 г.

Для цитирования: Скурыдина Е.С., Кузнецова С.А., Новикова С.А., Шахтшнейдер Т.П., Кузнецов Б.Н. Новые способы получения 3-О-лактата аллобетулина и его физико-химические свойства // *Химия растительного сырья*. 2023. №4. С. 367–374. DOI: 10.14258/jcprm.20230413803.

Skurydina Ye.S.^{1}, Kuznetsova S.A.¹, Novikova S.A.¹, Shakhshneider T.P.², Kuznetsov B.N.^{3,4}* NEW METHODS OF PREPARATION OF ALLOBETULIN 3-O-LACTATE AND ITS PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

¹ *Institute of Chemistry and Chemical Technology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (ICCT SB RAS), Akademgorodok, 50/24, Krasnoyarsk, 660036 (Russia), e-mail: zenav@mail.ru*

² *Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry SB RAS, Kutateladze st., 18, Novosibirsk, 630090 (Russia)*

³ *Siberian Federal University, Svobodny av., 79/4, Krasnoyarsk, 660041 (Russia)*

⁴ *Federal Research Center KSC SB RAS, Akademgorodok, 50/24, Krasnoyarsk, 660036 (Russia)*

In this work the new, one-step methods for the synthesis of allobetulin 3-O-lactate from betulin and birch bark were proposed. The composition of the obtained samples of allobetulin 3-O-lactate after recrystallization from ethanol and acetone was determined by elemental analysis, and its structure was confirmed by IR and NMR spectroscopy for the first time. The melting point of allobetulin 3-O-lactate is 225–226 °C. The one-step method for the preparation of allobetulin 3-O-lactate from betulin is based on the combination of the stages of isomerization of betulin in the presence of sulfuric acid and the formation of ester with lactic acid, that does not require an additional stage of allobetulin synthesis. The yield of allobetulin 3-O-lactate is 77 wt%. The one-stage method of obtaining allobetulin 3-O-lactate directly from birch bark is based on combining the stages of betulin extraction, its isomerization into allobetulin and esterification of allobetulin, it allowed to exclude the stages of betulin extraction and allobetulin synthesis. The yield of allobetulin 3-O-lactate is 12% of the mass of absolutely dry birch bark (~32% wt. of betulin contained in it). Taking into account that allobetulin and its derivatives have antibacterial, immunotropic, anti-ulcer and antiviral activity, and lactic acid derivatives show immunomodulatory, anti-inflammatory and antimicrobial activity, it can be expected that allobetulin 3-O-lactate will show improved pharmacological properties compared to the starting substances.

Keywords: allobetulin 3-O-lactate, synthesis, betulin, birch bark, lactic acid.

* Corresponding author.

References

1. Dehaen W., Mashentseva A.A., Seitembetov T.S. *Molecules*, 2011, vol. 16(3), pp. 2443–2466. DOI: 10.3390/molecules16032443.
2. Heller L., Schwarz S., Obernauer A., Csuk R. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, vol. 25(13), pp. 2654–2656. DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.04.086.
3. Kirstgen M., Lowjaga K.A.A.T., Müller S.F., Goldmann N., Lehmann F., Alakurtti S., Kauhaluoma J.YI., Glebe D., Geyer J. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10 (1), article 21772. DOI: 10.1038/s41598-020-78618-2.
4. Grymel M., Adamek J. *Molbank*, 2022, vol. 3, article M1446. DOI: 10.3390/M1446.
5. Filippova Ye.A., Shakhmayev R.N., Zorin V.V. *Zhurnal obshchey khimii*, 2013, vol. 83, no. 8, pp. 1404–1405. (in Russ.).
6. Sayakhov R.R., Medvedeva N.I., Yakovleva M.P., Vydrina V.A., Ishmuratova N.M. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 2021, vol. 26, no. 2, pp. 408–413. DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2021.2.24. (in Russ.).
7. Patent 2334759 (RU). 2008. (in Russ.).
8. Flekhter O.B., Medvedeva N.I., Karachurina L.T., Baltina L.A., Galin F.Z., Zarudii F.S., Tolstikov G.A. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2005, vol. 39, pp. 401–404.
9. Arrous S., Boudebouz I., Voronova O., Plotnikov E., Bakibaev A. *Rasayan J. Chem.*, 2019, vol. 12, pp. 1032–1037. DOI: 10.31788/RJC.2019.1235159.
10. Arrous S., Bolde A., Boudebouz I., Lyapunova M.V., Bakibayev A.A. *Vestnik Karagandinskogo universiteta. Seriya: Khimiya*, 2019, vol. 2, pp. 8–13. DOI: 10.31489/2019Ch2/8-13.
11. Arrous S., Boudebouz I., Bakibaev A. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2019, vol. 1, pp. 113–117. DOI: 10.14258/jcprm.2019014682.
12. Levdanskiy V.A., Levdanskiy A.V., Kuznetsov B.N. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2010, vol. 1, pp. 75–80. (in Russ.).
13. Barton D.H.R., Holness N.J. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1952, pp. 78–92.
14. Levdanskiy V.A., Levdanskiy A.V., Kuznetsov B.N. *Zhurnal SFU. Khimiya*, 2008, vol. 1, no. 4, pp. 369–375. (in Russ.).
15. Morland C., Lauritzen K.H., Puchades M., Holm-Hansen S., Andersson K., Gjedde A., Attramadal H., Storm-Mathisen J., Bergersen L.H. *Journal of Neuroscience Research*, 2015, vol. 93(7), pp. 1045–1055. DOI: 10.1002/jnr.23593.
16. Offermanns S. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2017, vol. 28(3), pp. 227–236. DOI: 10.1016/j.tem.2016.11.007.
17. Ojo A.O., de Smidt O. *Processes*, 2023, vol. 11(3), article 688. DOI: 10.3390/pr11030688.
18. Zhou H.C., Yan X.Y., Yu W.W., Liang X.Q., Du X.Y., Liu Z.C., Long J.P., Zhao G.H., Liu H.B. *International Reviews of Immunology*, 2022, vol. 41(1), pp. 4–18. DOI: 10.1080/08830185.2021.1955876.
19. Gilmiyarova F., Kolotyeva N., Radomskaya V., Gussyakova O., Gorbacheva I., Potekhina V. *Journal of Biosciences and Medicines*, 2016, vol. 4(07), p. 28.
20. Kuznetsov B.N., Levdanskiy V.A., Kuznetsova S.A. *Khimicheskiye produkty iz drevesnoy kory*. [Chemical products from tree bark]. Krasnoyarsk, 2012, 260 p. (in Russ.).
21. Kuznetsova S.A., Skvortsova G.P., Maliar I.N., Skurydina E.S., Veselova O.F. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2014, vol. 40, pp. 742–747. DOI: 10.14258/jcprm.201302093s.

Received October 17, 2023

Accepted November 13, 2023

For citing: Skurydina Ye.S., Kuznetsova S.A., Novikova S.A., Shakhtshneider T.P., Kuznetsov B.N. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2023, no. 4, pp. 367–374. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.20230413803.