

УДК 54.05

СУЛЬФАТИРОВАНИЕ АЛЛОБЕТУЛИНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЛЕКСОВ SO₃-ДИОКСАН И SO₃-ДИМЕТИЛФОРМАМИД

© В.А. Левданский^{1,2*}, А.В. Левданский¹

¹Институт химии и химической технологии СО РАН, Академгородок, 50–24,
Красноярск, 660036, (Россия), e-mail: inm@icct.ru

²Сибирский федеральный университет, пр. Свободный, 79, Красноярск,
660041 (Россия)

Установлено, что реакция сульфатирования аллобетулина хлорсульфоновой кислотой в 1,4-диоксане или N,N-диметилформамиде протекает при температуре 40–50 °С. Показано, что для полной этерификации аллобетулина до 3-сульфата аллобетулина необходимо 4–5 ч. 3-Сульфат аллобетулина выделяют в виде натриевой или калиевой соли. Строение 3-сульфата аллобетулина подтверждено методами ИК и ЯМР ¹³С спектроскопии.

Ключевые слова: бетулин, аллобетулин, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, сульфатирование, хлорсульфоновая кислота, комплекс SO₃-диоксан, комплекс SO₃-диметилформамид, 3-сульфат аллобетулина.

Введение

Соединениями, сочетающими доступность с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов [1]. Наиболее доступным и изученным представителем этого класса соединений является бетулин. Наличие в бетулине гидроксильных групп и двойной связи в изопропенильной группе позволяет осуществлять его разнообразную химическую модификацию, в частности бетулин способен изомеризоваться в аллобетулин (19β,28-эпоксиолеан-3-ол) – соединение со скелетом олеанола. Впервые изомеризация бетулина в аллобетулин осуществлена в 1922 г. путем обработки бетулина кипящей 88%-й муравьиной кислотой с последующим омылением образующегося формиата аллобетулина гидроксидом калия. По такой же двухстадийной схеме, через ацильное производное, идет образование аллобетулина при обработке бетулина уксусной кислотой в присутствии серной кислоты [2]. На основе бетулина и аллобетулина синтезирована большая группа биологически активных веществ. Однако очень низкая растворимость бетулина, аллобетулина и их 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, являются ингибиторами комплемента [3]. В работе [4] показано, что они 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 [4,5]. 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 [5] предложено сульфатировать тритерпеноиды

Левданский Владимир Александрович – ведущий научный сотрудник, доктор химических наук, тел.: (391) 249-55-84, e-mail:inm@icct.ru

Левданский Александр Владимирович – научный сотрудник, тел.: (391) 249-55-84, e-mail:inm@icct.ru

– олеаноловую, эхиноцистовую и бетулиновую кислоты комплексом серный ангидрид – диметилсульфоксид. Комплекс SO₃ с диметилсульфоксидом получают путем прибавления жидкого серного ангидрида (отгоняемого из высокопроцентного олеума)

* Автор, с которым следует вести переписку.

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 [6].

В настоящей работе с целью расширения ассортимента сульфатированных тритерпеновых производных впервые синтезирован 3-сульфат аллобетулина. Аллобетулин сульфатировали 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 записаны на Фурье ИК-спектрометре Vector-22 фирмы Bruker в области длин волн 400–4000 cm^{-1} в таблетках KBr (3 мг образца / 300 мг KBr). Спектры ЯМР ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance III 600 МГц, аллобетулина – в дейтерохлороформе, а 3-сульфата аллобетулина – в дейтерометаноле с привязкой к дейтериевому резонансу растворителя. Элементный анализ выполнен на элементном анализаторе Flash EATM –1112 (Thermo Quest Italia), одновременно определяющем количество (%) углерода, водорода и серы, а также кислорода.

Бетулин, используемый для сульфатирования, был получен по методике, приведенной в работе [7]. Аллобетулин получен известным способом – изомеризацией бетулина в бутаноле в присутствии ортофосфорной кислоты [8]. Растворители 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид перед использованием были очищены и высушены известным методом [9].

Сульфатирование аллобетулина 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 $-5-0\text{ }^\circ\text{C}$ прибавляют по каплям 1 мл хлорсульфоновой кислоты. После того как вся хлорсульфоновая кислота прибавлена, при перемешивании медленно порциями загружают 4,42 г (0,01 моль) аллобетулина, колбу нагревают на водяной бане до $50\text{ }^\circ\text{C}$ и поддерживают эту температуру в течение 4 ч. Затем реакционную массу охлаждают до температуры $10-15\text{ }^\circ\text{C}$ и при перемешивании нейтрализуют до pH 7–8, прибавляя 75%-й водно-этанольный раствор, содержащий 4% гидроксида натрия. Выпавшую в осадок неорганическую соль отделяют фильтрованием, фильтрат концентрируют под вакуумом до полного удаления растворителя и получают 3-сульфат аллобетулина в виде натриевой соли. Выход продукта составил 5,1 г (94%). Состав натриевой соли 3-сульфата аллобетулина подтвержден элементным анализом. Найдено, %: S 5,69; 6,01; $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{SNa}$. Вычислено, %: S 5,88. При использовании 75%-го спиртового раствора, содержащего 4% гидроксида калия, выход калиевой соли 3-сульфата аллобетулина составил 5,2 (92%). Состав калиевой соли 3-сульфата аллобетулина подтвержден элементным анализом. Найдено, %: S 5,99; 5,61; $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{SK}$. Вычислено, %: S 5,71.

Сульфатирование аллобетулина 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 $10-15\text{ }^\circ\text{C}$ прибавляют по каплям 1 мл хлорсульфоновой кислоты. После того как вся хлорсульфоновая кислота прибавлена, при перемешивании медленно порциями загружают 4,42 г (0,01 моль) аллобетулина, колбу нагревают на водяной бане до $40\text{ }^\circ\text{C}$ и поддерживают эту температуру в течение 5 ч. Затем реакционную массу охлаждают до температуры $10-15\text{ }^\circ\text{C}$ и при перемешивании нейтрализуют до pH 7–8, прибавляя 75%-й водно-этанольный раствор, содержащий 4% гидроксида натрия. Выпавшую в осадок неорганическую соль отделяют фильтрованием, фильтрат концентрируют под вакуумом до полного удаления растворителя и получают 3-сульфат аллобетулина в виде натриевой соли. Выход продукта составил 5,2 г (95%). Состав натриевой соли 3-сульфата аллобетулина подтвержден элементным анализом. Найдено, %: S 6,14; 5,72; $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{SNa}$. Вычислено, %: S 5,88. При использовании 75%-го спиртового раствора, содержащего 4% гидроксида калия, выход калиевой соли 3-сульфата аллобетулина составил 5,1 г (91%). Состав калиевой соли 3-сульфата аллобетулина подтвержден элементным анализом. Найдено, %: S 5,48; 5,31; $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{SK}$. Вычислено, %: S 5,71.

Результаты и обсуждение

Проведенное ранее исследование показало, что комплексы SO_3 -диоксан и SO_3 -диметилформамид хорошо зарекомендовали себя при сульфатировании бетулина [10–11].

Впервые предложено проводить сульфатирование аллобетулина хлорсульфоновой кислотой в 1,4-диоксане или N,N-диметилформамиде. При взаимодействии хлорсульфоновой кислоты с диоксаном или диметилформамидом образуется соответственно комплекс SO_3 -диоксан или SO_3 -диметилформамид и выделяется HCl [12].

Изомеризация бетулина в аллобетулин проведена в бутаноле в присутствии ортофосфорной кислоты. Сульфатирование аллобетулина осуществлено хлорсульфоновой кислотой в 1,4-диоксане и N,N-диметилформамиде. 3-Сульфат аллобетулина выделяют в виде натриевой или калиевой соли. Схема реакции приведена на рисунке 1.

Состав натриевой соли 3-сульфата аллобетулина ($\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{SNa}$) и калиевой соли аллобетулина ($\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{SK}$) подтвержден элементным анализом, строение ИК и ЯМР ^{13}C спектрами. В ИК спектре 3-сульфата аллобетулина, в отличие от ИК-спектра аллобетулина, присутствуют полосы поглощения в области 830 см^{-1} (SO) и интенсивная полоса при $1245\text{--}1255\text{ см}^{-1}$ (SO_2), которые подтверждают наличие сульфатной группы в молекуле 3-сульфата аллобетулина (рис. 2).

Сравнительный анализ ЯМР ^{13}C спектров исходного аллобетулина и 3-сульфата аллобетулина (рис. 3–4) показал, что у аллобетулина химический сдвиг у вторичного атома углерода C3, связанного с гидроксильной группой, наблюдается при 78,99 м.д., а после замещения гидроксильной группы на сульфатную, химический сдвиг атома углерода C3 смещается в слабое поле к 86,16 м.д. Полученные результаты согласуются с данными, приведенными в работе [13]. Отсутствие сигнала в ЯМР ^{13}C спектре 3-сульфата аллобетулина атома углерода C3 в области 78,99 м.д. указывает на полное замещение гидроксильной группы на сульфатную группу.

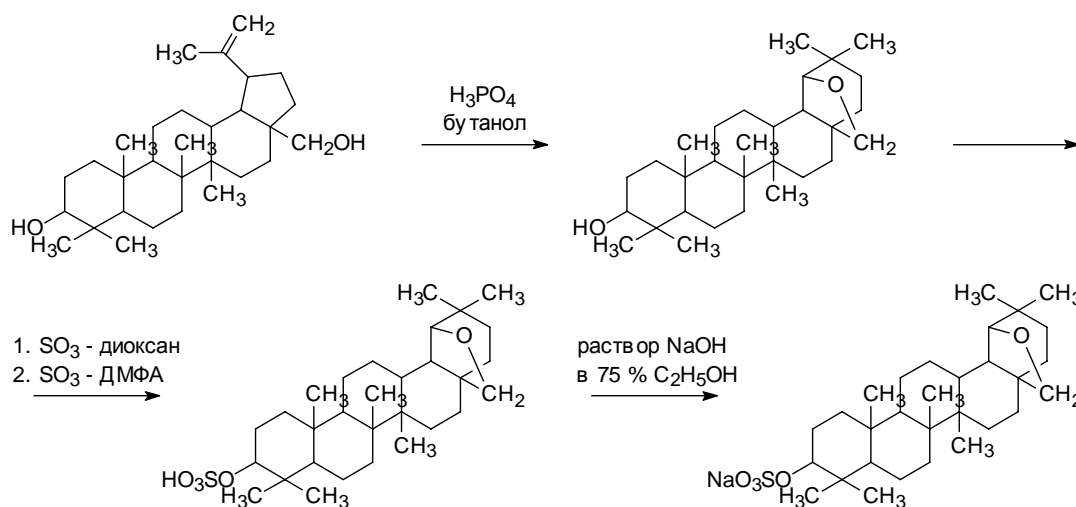
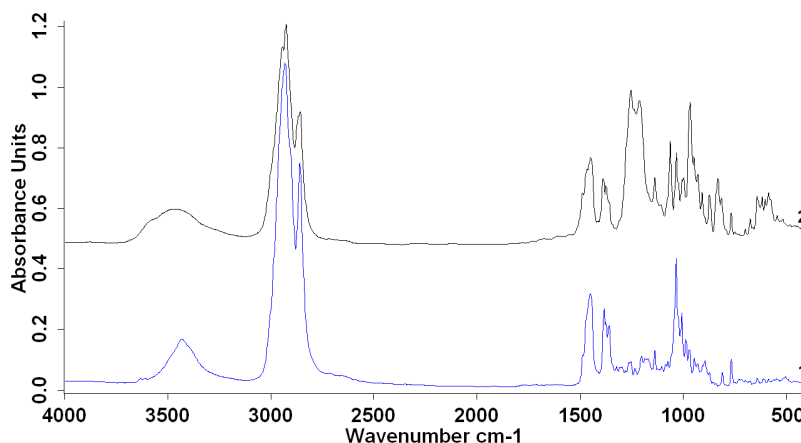
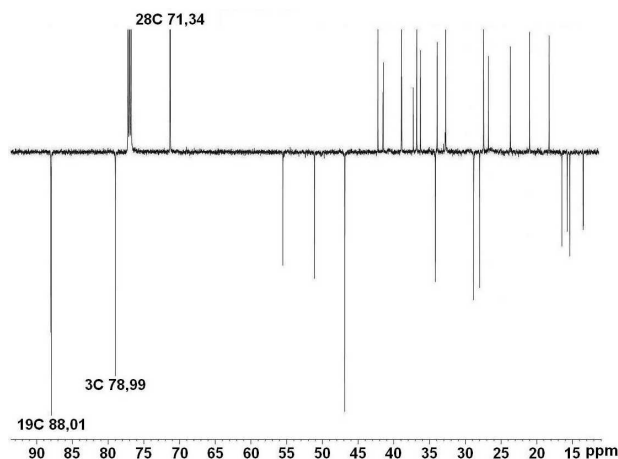
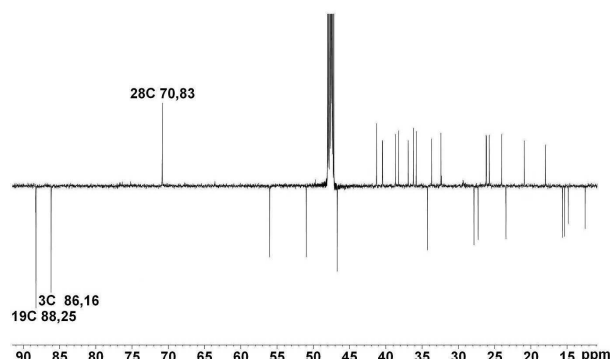


Рис. 1. Схема синтеза натриевой соли 3-сульфата аллобетулина

Рис. 2. ИК спектры аллобетулина (1) и 3-сульфата аллобетулина (2)



Рис. 3. ЯМР ^{13}C спектр аллобетулинаРис. 4. ЯМР ^{13}C спектр 3-сульфата аллобетулина

Выводы

Показано, что сульфатирование аллобетулина комплексов SO_3 -диоксан в 1,4-диоксане или SO_3 -диметилформамид в N,N -диметилформамиде при температуре 40–50 °С протекает за 4–5 ч и приводит к образованию 3-сульфата аллобетулина. 3-Сульфат аллобетулина получен в виде натриевой и калиевой соли.

Список литературы

1. Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балгина Л.А., Толстикова А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. №13. С. 1–30.
2. 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. Pp. 78–92.
3. Патент 2243233 (РФ). Производные бетулина как ингибиторы комплемента / А.П. Каплун, Ю.Э. Андия-Правдивый, С.В. Буреева, Л.В. Козлов, В.И. Швец. 27.12.2004.
4. 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, N10. Pp. 3489–3498.
5. Гришконец В.И. Синтез сульфатов тритерпеноидов с использованием комплекса SO_3 -диметилсульфоксид // Химия природных соединений. 1999. №1. С. 91–93.
6. Kitajima J., Shindo M., Tanaka Y. Two new triterpenoid sulfates from the leaves of schefflera octophylla // Chem. Pharm. Bull. 1990. Vol. 38, N3. Pp. 714–716.
7. Патент 234000624 (РФ). Способ получения бетулина / В.А. Левданский, А.В. Левданский, Б.Н. Кузнецов. 10.12.2008.
8. Патент 2174126 (РФ). Способ получения аллобетулина / А.Н. Кислицын, А.Н. Трофимов. 27.09.2001.
9. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М., 1976. 545 с.
10. Патент 2461561 (РФ). Способ получения 3,28-дисульфата бетулина / В.А. Левданский, А.В. Левданский. 20.09.2012.
11. Патент 2468031 (РФ). Способ получения 2,28-дисульфата бетулина / В.А. Левданский, А.В. Левданский, В.А. Соколенко, Б.Н. Кузнецов. 27.11.2012.
12. Джильберт Э.Е. Сульфирование органических соединений. М., 1969. 415 с.
13. Одиноква Л.Э., Ошитоков 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.

Поступило в редакцию 1 февраля 2013 г.

Levdansky V.A.^{1,2*}, Levdansky A.V.¹ SULFATION OF ALLOBETULIN BY USING THE SO₃-DIOXANE AND SO₃-DIMETHYLFORMAMIDE COMPLEXES

¹Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS, K. Marx str., 42, Krasnoyarsk 660049 (Russia),
e-mail: inm@icct.ru

²Siberian Federal University, pr. Svobodny, 79, Krasnoyarsk, 660041

It was established, that the reaction of sulfation of allobetulin by an chlorosulfonic acid in 1,4-dioxane or N,N-dimethylformamide proceeded at temperature 40–50 °C. It was shown that for full etherification of allobetulin to allobetulin 3-sulfat 4–5 hours were necessary. Allobetulin 3-sulfate have received in the form of natrium or potassium salt. The structure of allobetulin 3-sulfate was confirmed by methods of IR and NMR ¹³C spectroscopy.

Keywords: betulin, allobetulin, 1,4-dioxane, N,N-dimethylformamide, sulfation, chlorosulfonic acid, SO₃-dioxane complex, SO₃-dimethylformamide complex, allobetulin 3-sulfate.

References

1. Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Shul'ts E.E., Baltina L.A., Tolstikov A.G. *Khimiia v interesakh ustoichivogo razvitiia*, 2005, no. 13, pp. 1–30. (in Russ.).
2. Barton D.H.R., Holness N.J. *J. Chem. Soc.*, 1952, pp. 78–92.
3. Patent 2243233 (RU). 27.12.2004. (in Russ.).
4. Bureeva S., Andia-Pravdivy J., Symon A., Bichucher A., Moskaleva V., Popenko V., Shpak A., Shvets V., Kozlov L., Kaplun A. *J. Bioorganic and medicinal chemistry*, 2007, vol. 15, no. 10, pp. 3489–3498. (in Russ.).
5. Grishkovets V.I. *Khimiia prirodnikh soedinenii*, 1999, no. 1, pp. 91–93. (in Russ.).
6. Kitajima J., Shindo M., Tanaka Y. *Chem. Pharm. Bull.*, 1990, vol. 38, no. 3, pp. 714–716.
7. Patent 234000624 (RU). 10.12.2008. (in Russ.).
8. Patent 2174126 (RU). 27.09.2001. (in Russ.).
9. Gordon A., Ford R. *Sputnik khimika*. [Satellite chemist.]. Moscow, 1976, 545 p. (in Russ.).
10. Patent 2461561 (RU). 20.09.2012. (in Russ.).
11. Patent 2468031 (RU). 27.11.2012. (in Russ.).
12. Dzhil'bert E.E. *Sul'firovanie organicheskikh soedinenii*. [Sulfonation of organic compounds]. Moscow, 1969, 415 p. (in Russ.).
13. Odinkova L.E., Oshitok G.I., Denisenko V.A., Anufriev V.F., Tolkach A.M., Uvarova N.I. *Khimiia prirodnikh soedinenii*, 1984, no. 2, pp. 182–187. (in Russ.).

Received April 1, 2013

* Corresponding author.

