

Синтез новых азотсодержащих соединений на основе бетулина и мочевины

С.С. Калиева¹

Научные руководители – д.х.н., профессор А.А. Бакибаев²;
д.х.н., профессор А.К.Ташенов¹, магистрант О.С.Любимова²

¹Евразийский национальный университет имени Л.Н. Гумилева
Казахстан

²Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, miledj_2212@mail.ru

Синтетические трансформации природных соединений с целью получения биологически активных веществ стали основой активно развивающегося научного направления – тонкого органического синтеза и медицинской химии. Важным фактором при этом является доступность природных метаболитов, обусловленная распространенностью источников и технологичностью методов выделения природных веществ [1]. Соединениями, сочетающими доступность с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов, к которым относится бетулин.

Бетулин (*betulin*, бетулинол, березовая камфора, лупендиол) – пентациклический тритерпеноид ряда лупана, обладает широким спектром биологической активности, является синтетическим предшественником количества большого числа соединений с различными фармакологическими свойствами [2].

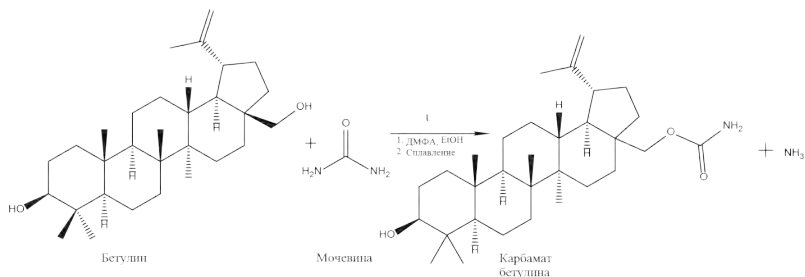
Доступность и биологическая активность бетулина и его производных ставят его в ряд наиболее ценных природных соединений, поэтому, в настоящее время является актуальной задачей разработка различных методов химической и биохимической трансформации бетулина [3–5].

Синтез новых азотсодержащих соединений на основе бетулина и мочевины

Учитывая то обстоятельство, что мочевины выступают превосходными реагентами для разнообразных функционализаций органических субстратов с целью получения новых азотсодержащих соединений [6], главной целью настоящей работы было исследование реакций бетулина с мочевиной, фенилмочевиной и тетраолом.

Так, нами изучено взаимодействие бетулина с мочевиной в ряде растворителей (диметилформамид, этанол) и при сплавлении исходного субстрата с реагентом (реакция 1):

Реакция (1) завершается образованием карбамата бетулина с выходами 55–80%. Оказалось, что целевой продукт лучше образуется при сплавлении, видимо потому, что в диметилформамиде и этаноле про-



Реакция 1.

текают побочные реакции с участием других функциональных групп бетулина.

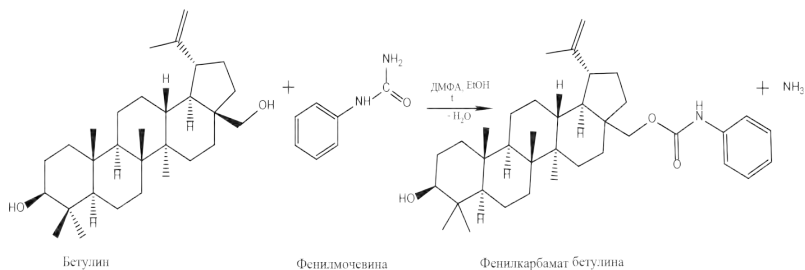
Протекание реакции бетулина с мочевиной по гидроксигруппе в 28 положении бетулина доказано на основе данных ИК- и ЯМР ¹H спектров. В ИК-спектре карбамата бетулина отсутствует полоса поглощения при 3345 см⁻¹, характерная для самого бетулина, и появляются полоса поглощения при 1670 см⁻¹ (νC=O), относящаяся к валентным колебаниям карбонильной группы и полоса поглощения при 3400 см⁻¹ (νNH₂), принадлежащая валентному колебанию амидной группы.

В спектре ЯМР ¹H карбамата бетулина присутствует сигнал в области 5,72 м.д. (δNH₂), принадлежащий химическому сдвигу аминогруппы карбамоильного остатка.

В спектре ЯМР ¹³C, обнаружен сигнал в области 158 м.д., принадлежащий амидной карбонильной группе (δC=O).

Следующим этапом нашей работы было изучение взаимодействия бетулина с фенилмочевиной в разных растворителях (диметилформамид и этанол) (реакция 2).

Мы установили, что в ходе реакции (2) образуется фенилкарбамат бетулина с выходами 57–65%. Наилучшие выходы целевого продукта



Реакция 2.

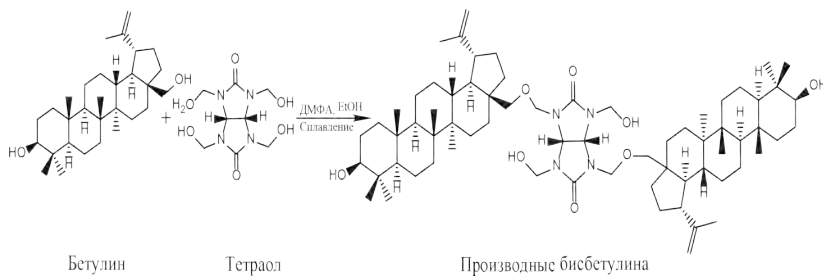
достигаются при использовании этанола в качестве растворителя, что может быть связано с высоким сродством фенолкарбамата бетулина к этанолу.

Реакция бетулина с фенолмочевинной протекает по 28 положению бетулина (спиртовой группе). Это доказано на основании данных ИК- и ЯМР ^1H -спектров. ИК-спектр фенолкарбамата бетулина в целом идентичен спектру карбамата бетулина. В ИК-спектре фенолкарбамата бетулина имеется полоса поглощения при 3240 см^{-1} (νNH), принадлежащая валентному колебанию имидной группы.

В спектре ЯМР ^1H фенолкарбамата бетулина присутствует сигнал в области 6,21 м.д. (δNH), принадлежащий химическому сдвигу имидной группе фенолкарбамоильного остатка.

В спектре ЯМР ^{13}C обнаружен сигнал в области 158 м.д., принадлежащий карбонильной группе имидного остатка ($\sigma\text{C}=0$).

Учитывая полифункциональность тетраола, мы осуществили его конденсацию с бетулином (реакция 3).



Реакция 3.

Реакция бетулина с тетраолом завершается образованием производного бисбетулина (реакция 3) с выходами 76–90%.

Анализ ИК-спектров образовавшегося производного бисбетулина показал отсутствие сигнала в области 3400 см^{-1} (28 положение гидроксогруппы) и наличие валентного колебания карбонильной группы в области 1715 см^{-1} тетраольного фрагмента.

В спектре ПМР бисбетулинового производного найдены сигналы относящиеся к бетулиновому фрагменту (1,2–3,2 м.д.) и тетраольному фрагменту (3,35–4,40 м.д., $-\text{CH}_2$ группы и 5,54 м.д. $-\text{CH}$ группы).

Групповой анализ данных спектра ПМР в сочетании с данными ИК-спектром свидетельствует о наличии одновременно обоих фрагментов в полученном соединении.

Анализ соотношения интегральных сигналов в спектрах ПМР (–СН групп –СН₂ –О групп – тетраольный фрагмент) и (метильных и циклоалифатических групп – бетулиновый фрагмент), показал, что они находятся в соотношении 1 : 2, что говорит в пользу приписанного строения производному бисбетулина.

Очевидно, что изученные реакции не обладают высокой селективностью, что приводит к образованию помимо целевого вещества ряда побочных продуктов. Однако, образование целевого продукта установлено достоверно с использованием современных физико-химических методов анализа (ЯМР ¹Н и ¹³С, масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия) и определения температуры плавления.

Установлено, что в исследуемых условиях взаимодействие бетулина с мочевиной приводит к образованию соответствующих карбаматов, а реакция с тетраолом завершается образованием бисбетулинового производного.

Синтезированные азотсодержащие производные бетулина представляют значительный интерес для создания на их основе новых биологически активных соединений, что является предметом дальнейших исследований.

Резюмируя результаты исследования, можно отметить, что химическая трансформация бетулина с производными мочевины приводит к образованию новых азотсодержащих производных бетулина – потенциальных носителей биологической активности широкого спектра действия.

Список литературы

1. Толстикова А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность / А.Г. Толстикова, О.Б. Флехтер, Э.Э. Шульц, Л.А. Балтина // Химия в интересах устойчивого развития, 2005.– №3.– С.1–30.
2. Левданский В.А. Сульфатирование бетулина хлорсульфоновой кислотой в диоксане и диметилформамиде / В.А. Левданский, А.В. Левданский, Б.Н. Кузнецов // Химия растительного сырья, 2013.– №1.– С.107–111.
3. Кузнецова С.А. Выделение бетулина из бересты березы и изучение его физико-химических и фармакологических свойств. / С.А. Кузнецова, Г.П. Скворцова, Ю.Н. Маляр и др. // Химия растительного сырья.– Барнаул, изд-во Алтайского гос-го ун-в-та, 2013.– №2.– С.238.
4. Василенко Ю.К. Фармакологические свойства тритерпеноидов коры березы / Ю.К. Василенко, В.Ф. Семенченко // Экспериментальная и клиническая фармакология, 1993.– №4.– С.53–55.
5. Толстикова И.Г. Терпеноиды ряда лупана – биологическая активность и фармакологические перспективы / И.Г. Толстикова, И.В. Сорокина, Г.А. Толстикова. // Биоорганическая химия, 2006.– Т.32.– №1.– С.42–55.

6. Бакибаев А.А. Новые пути синтеза биологически активных и других азотсодержащих соединений на основе мочевины. Диссертация ... докт.хим.наук. Томск, 2003 г.

Синтез сложных эфиров салицилового спирта и коричных кислот: агликонов природных фенол гликозидов

М.А. Ключенко, М.О. Нагорная

Научный руководитель – к.х.н., ассистент Е.В. Степанова

Томский политехнический университет

634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, klyuchenkomaksim@mail.ru

Гликозиды чрезвычайно распространены как в животном, так и в растительном мире. Кора осины – давно известное народное средство, хорошо зарекомендовавшее себя при целой гамме заболеваний различных органов и систем, как противопаразитарное средство, а также обладающее противовоспалительным действием, антивирусными свойствами, антиоксидантными свойствами [1], противоопухолевой активностью. Эти свойства обусловлены целым множеством биологически активных соединений, входящих в состав коры осины, большую часть из которых составляют фенолгликозиды, производные салицина 1–3 (рис. 1) [3]. Наиболее вероятно основной вклад в биологическую активность фенолгликозидов вносит природа агликона. Агликоны, являющиеся производными сложных эфиров салицилового спирта, содержат остатки различных органических кислот, которые сами по себе проявляют различную фармакологическую активность.

В данной работе нашей задачей являлось получение сложных эфиров салициловых спиртов-агликонов природных фенолгликозидов.

Попытка синтеза этих эфиров из салицилового альдегида не привела к желаемому результату. После защиты фенольного гидроксила, альдегидная группа соединения 12 восстанавливалась до метильной (рис. 2). Подобный процесс полного восстановления альдегидной группы наблюдался японским ученым Минами Нирио [4].

Поэтому, нами была предложена схема синтеза сложных эфиров салицилового спирта (рис. 3) из 2-бромметилфенилацетата 5. Для этого, крезол ацетилировали с получением 2-ацетокситолуола 4 и бромировали в боковую цепь с получением 2-бромометилфенилацета 5 [2]. Из синтезированного соединения 5 провели синтезы некоторых ацетатов сложных эфиров салициловых спиртов путем конденсации с пара-ги-