

**УДК 47.814
МРНТИ 31.23.25****ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ МОДИФИКАЦИИ БЕТУЛИНА****М.Ю. Лежнева¹, К.С. Кирина¹**¹*СКГУ им. М. Козыбаева, г. Петропавловск, РК***БЕТУЛИННИҢ ТОТЫҒУ МОДИФИКАЦИЯЛАРЫ****М.Ю. Лежнева¹, К.С. Кирина¹**¹*М. Қозыбаев атындағы СҚМУ, Петропавл қ., ҚР***OXIDATIVE MODIFICATIONS OF BETULIN****M.U. Lezhneva¹, K.S. Kirina¹**¹*NKSU named after M. Kozybaev, Petropavlovsk, KR***Аннотация**

Тритерпеновые соединения, в частности тритерпеновый спирт бетулин, обладают высокой биологической активностью наряду с малой токсичностью. Бетулин легко и с большим выходом извлекается из бересты березы, что делает его перспективным в плане использования в медицине. Установлено, что окисленные производные бетулина обладают противораковой и противовирусной активностью. Однако последние исследования по получению окисленных производных бетулина отличаются либо малой конверсией вещества, либо трудностью извлечения индивидуальных веществ. Данное исследование посвящено созданию методики окисления бетулина с большой конверсией вещества и легкостью очистки полученных окисленных производных бетулина. Эта методика получения окисленных производных бетулина позволяет достичь высокой конверсии вещества и вместе с тем отличается легкостью очистки полученных окисленных производных бетулина. Высокая биологическая активность полученных окисленных соединений с использованием предложенной методики, а так же дешевизна синтеза и сырья позволит рассматривать их как перспективными веществами в плане использования в медицинской химии.

Ключевые слова: терпеновые вещества, бетулин, бетулиновый альдегид, бетулиновая кислота

Аңдатпа

Тритерпендік қосылыстар, атап айтқанда тритерпендік спирт бетулин аз уқытпылықпен қатар жоғары биологиялық белсенділікке ие. Бетулин оңай әрі көп шығатындықпан қайын қабығынан алынады, бұл оның медицинада қолданылуын перспективті етеді. Бетулиннің тотыққан туындылары обьрға қарсы және вирусқа қарсы белсенділікке ие екендігі анықталды. Алайда, бетулиннің тотыққан туындысын алу бойынша соңғы зерттеулерде заттың аз конверсиясымен немесе жеке заттарды алуда қиындығы бар екендігімен ерекшеленді. Бұл зерттеу заттың үлкен конверсиясы бар бетулинді тотықтыру әдістемесін жасауға және алынған тотықтандырылған бетулиннің туындысын оңай тазартуға арналған. Тотымен байытылған бетулин туындыларын алудың осы тәсілі заттың жоғары конверсиясына қол жеткізуге мүмкіндік береді және сонымен бірге алынатын тотығылған бетулин туындыларын тазарту оңайырақ болуы мүмкін. Алынған тотыққан қосылыстардың биологиялық белсенділігі ұсынылған техниканы қолданумен, сондай-ақ синтез мен шикізаттың арзандығынан медициналық химияда пайдалану тұрғысынан перспективалы заттар ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: терпенді заттар, бетулин, бетулин альдегиді, бетулин қышқылы.

Annotation

Triterpene compounds, in particular triterpene alcohol betulin, have high biological activity along with low toxicity. Betulin is easily and with a large yield extracted from birch bark, which makes it promising in terms of use in medicine. It has been established that oxidized betulin derivatives have anti- cancer and antiviral activity. However, recent studies on the preparation of oxidized betulin derivatives are distinguished either by low conversion of the substance or by the difficulty of extracting individual substances. This study is devoted to the creation of betulin oxidation techniques with a high conversion of the substance and ease of purification of

the obtained oxidized betulin derivatives. This method of obtaining oxidized betulin derivatives allows to achieve a high conversion of the substance and at the same time is notable for the ease of purification of the obtained oxidized betulin derivatives. The high biological activity of the obtained oxidized compounds using the proposed technique, as well as the cheapness of the synthesis and raw materials, will make it possible to consider them as promising substances for use in medical chemistry.

Key words: terpene substances, betulin, betulin aldehyde, betulin acid.

Введение

В последние годы пентациклические тритерпеновые соединения ряда лупана исследуют в плане создания их химических дериватов для использования в медицинской химии. Наиболее ярким представителем данной группы природных соединений является основной продукт переработки бересты березы – бетулин, который относится к одному из самых распространенных терпеновых соединений в природе, обладающий широким спектром ценных медицинских свойств [1].

Так как тритерпеновые соединения обладают малой токсичностью, вполне возможно использование в практической медицине как самих тритерпеновых, так и их производных, обладающих более высокой биологической активностью. Окисленные производные бетулина интересны тем, что они проявляют противоопухолевую и анти-ВИЧ активность, что является актуальным в медицинской химии. В связи с этим, важным становится оптимизация методов получения окисленных производных бетулина, отличающихся простотой и доступностью исходных реактивов и приводящих к хорошему практическому выходу [2, 3].

Методы исследования

Методы исследования – экстракция, тонкий синтез, различные виды хроматографии, ИК– спектроскопия.

Основная гипотеза данного исследования заключается в том, что кислород воздуха является слабым окислителем, который селективно может окислять бетулин.

Результаты исследования

Окисление бетулина кислородом воздуха проводили в среде уксусной кислоты объемом 30мл, в мольном соотношении бетулина и кислорода соответственно: 1,1 Ммоль : 1,61 моль. Барбатирование воздуха осуществлялось компрессором Atman CR–20R, ViaAqua MA–200, производительностью 90 л/ч. Барбатацию проводили в течение 2 часов и количество вещества кислорода составило 1, 61 моль.

0,5 г бетулина (0,0011 моль) растворяли в 30 мл ледяной уксусной кислоты нагревали на колбонагревателе до 60–80⁰С до растворения бетулина и 2 часа продували кислородом воздуха при комнатной температуре. Контроль реакции вели хроматографически с использованием системы хлороформ – бензол – этилацетат (4:8:1) с последующим проявлением 10%-ным спиртовым раствором фосфорномолибденовой кислоты и нагреванием хроматограмм до 120⁰С.

После окончания реакции реакцию смесь выливали в колбу с водой, наблюдали образование белого хлопьевидного осадка. Фильтровали осадок и промывали грамм. Выход продукта реакции составил 88%. Конверсия полученного производного составила 80%.

После перекристаллизации из этанола выделено вещество температура плавления которого составила 170–172⁰С, что согласуется с литературными данными температуры плавления бетулинового альдегида (170–173⁰С) [63]. ИК– спектр данного вещества на Рисунке 1.

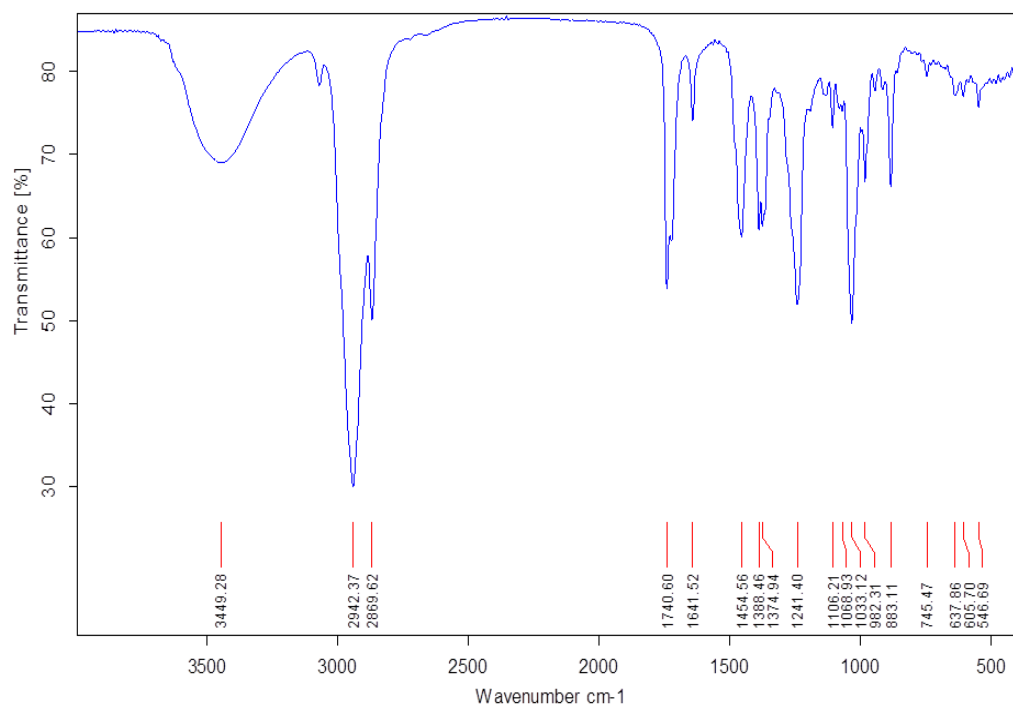


Рисунок 1 ИК – спектр (ν ; см^{-1}) окисленного производного бетулина

Исходя из данных ИК– спектра очищенного вещества, были определены следующие функциональные группы, представленные в Таблице 1.

Таблица 1 Данные ИК– спектроскопии (ν ; см^{-1}) для исследуемого соединения

Функциональные группы	Характеристические частоты ν , см^{-1}	Литературные данные частоты ν , см^{-1}
ОН группа вторичная	3449 1068	3550– 3400 1125– 1030
лупановый скелет	2800– 2900	2975– 2950 2885– 2860
карбонильная группа	1740	1740– 1720
двойная связь	1644	1660– 1640

Согласно данным ИК–спектроскопии в полученном соединении можно констатировать наличие гидроксильной группы, которая обозначается в частотах 3449 см^{-1} и идентифицируется как вторичная гидроксильная группа с частотой 1068 см^{-1} . Однако частоты характерной для первичной группы в спектре нет. Следовательно первичная гидроксильная группа подверглась изменению. Наличие карбонильной группы в области 1740 см^{-1} свидетельствует об окислении первичной гидроксильной группы до карбонильной. Двойная связь, наличие которой фиксируется в спектрах в области 1644 см^{-1} , в данной реакции не подверглось изменению.

Данные спектры, таким образом, однозначно свидетельствуют о том, что в ходе данной реакции образовался бетулиновый альдегид.

Исходя из вышесказанного, можно предложить следующую реакцию получения бетулинового альдегида (Рисунок 2).

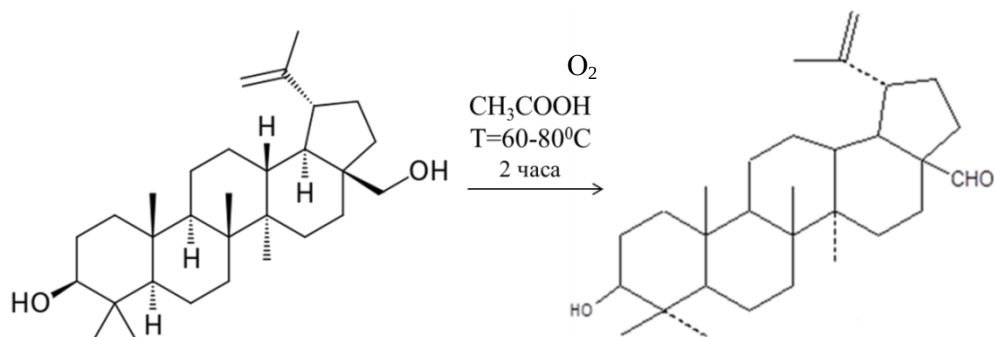


Рисунок 2 Схема окисления бетулина кислородом воздуха.

Заключение

Впервые разработана методика окисления бетулина кислородом воздуха до бетулинового альдегида в среде уксусной кислоты с выходом 88%.

Литература:

1. Коровин А.В., Ткачев А.В. Синтез хиноксалинов, конденсированных с тритерпенами, производными урсоловой кислоты и бетулина // Изв. РАН. Сер. Химия. – 2001. – № 2. – С. 292–297.
2. Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстиков А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития. – 2005. – № 13. – С. 1–30.
3. Е. Жильцова, Т.И. Шую, Л.Г. Домрачева–Львова // Химия и химическая технология. – 2008. – Т. № 10. – С. 69–72.