

*На правах рукописи*

**БУРЛОВА ИРИНА ВИКТОРОВНА**

**ПРЕПАРАТИВНЫЙ СИНТЕЗ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ И  
БЕТУЛОНОВОГО АЛЬДЕГИДА ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫМ  
ОКИСЛЕНИЕМ БЕТУЛИНА**

**02.00.03 – органическая химия**

химические науки

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Нижний Новгород

2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» и Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования Нижегородская медицинская академия Минздрава России

**Научный руководитель:** **Мельникова Нина Борисовна**  
доктор химических наук, профессор

**Официальные оппоненты:** **Черкасов Владимир Кузьмич**  
доктор химических наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное бюджетное учреждение науки Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук, г. Нижний Новгород

**Климов Евгений Семенович**  
доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Ульяновский государственный технический университет, г. Ульяновск

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, г. Москва

Защита диссертации состоится «17» апреля 2013 г. в 14<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета 212.166.05 по химическим наукам при ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина 23, корпус 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

Автореферат разослан «    » марта 2013 года

Ученый секретарь Диссертационного совета  
кандидат химических наук, доцент



Замышляева  
Ольга Георгиевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Тритерпеноиды лупанового ряда, представителями которых является бетулин (3 $\beta$ ,28 – дигидрокси – 20(29) – лупен) и его оксо – производные, обладают ценными биологически активными свойствами (иммуностимулирующими, антиоксидантными, гепатопротекторными, противовоспалительными и противовирусными) и представляют исключительный интерес для фармацевтической, косметической и пищевой промышленности.

Важным приёмом синтеза оксо – производных бетулина – бетулоновой (луп – 20(29) – ен – 3 – он – 28 – овой), бетулиновой кислот, их амидов, оксимов, эфиров, альдегидов и др. является его окисление. Сложность окисления бетулина обусловлена наличием в молекуле трех реакционных центров: первичной гидроксильной группы при С-28, вторичной спиртовой группы при С-3 и кратной связи в положении С-20 – С-29, трудностью регулирования глубины протекания окисления и лабильностью структуры бетулина.

Наиболее часто используемыми окислителями являются соединения Cr(VI) в сильно кислой среде, например, реактив Джонса. Несмотря на многочисленные исследования окисления бетулина реактивом Джонса, получение оксо-производных является достаточно сложным и малорентабельным процессом, характеризующимся низким выходом целевых продуктов (50 – 65 %), низкой температурой (– 5 °С – +10 °С) и длительностью синтеза (до 24 ч), низкой селективностью окисления, приводящего к смеси продуктов: бетулолу, бетулоновому альдегиду, бетулоновой кислоте, продуктам окисления по изопропенильному фрагменту, а также сложностью утилизации токсичного Cr(III). Соответственно, выделение чистого продукта – бетулоновой кислоты, требует сложной очистки (многочисленные перекристаллизации, экстракции, колоночная хроматография), использования большого количества разных видов органических растворителей и различных приемов для удаления Cr(III). Примерами экологического синтеза оксо – производных являются получение бетулинового альдегида как прекурсора бетулиновой кислоты с использованием щелочного окисления бетулина в условиях меж-

фазного катализа<sup>1</sup> или твердого носителя с импрегнированным окислителем<sup>2</sup>, которые являются неприемлемыми для получения бетулонового альдегида и бетулоновой кислоты.

По этим причинам оксо – производные бетулина до сих пор не имеют статус лекарственного вещества, а используются в виде биологически активных добавок к пище (например, «Cornelon», US Ph – смесь бетулина, бетулона, бетулонового альдегида и бетулоновой кислоты).

**Цель работы.** Изучение возможности высокоселективного окисления бетулина в присутствии кислот Льюиса для создания препаративной методики синтеза бетулоновой кислоты и бетулонового альдегида.

**В соответствии с поставленной целью решались следующие задачи:**

1. Исследование селективности окисления бетулина твердыми окислителями таким как пероксидом никеля в слабощелочной среде.
2. Выявление условий высокоселективного мягкого окисления бетулина системой Cr(VI) – H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до бетулоновой кислоты в присутствии кислот Льюиса, содержащих элемент в d<sup>0</sup> – конфигурации.
3. Разработка препаративного способа получения бетулоновой кислоты и бетулонового альдегида на твердой подложке окислением бетулина соединениями Cr(VI), приводящего к снижению токсичности промывных вод.

**Научная новизна:**

1) Впервые разработан препаративный синтез бетулонового альдегида с выходом 97 % окислением бетулина на силикагеле системой K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> – H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> в водно-ацетоновой среде при комнатной температуре.

2) Разработан высокоселективный синтез бетулоновой кислоты с выходом 93 – 98 % окислением бетулина K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> – H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> на влажном оксиде алюминия, позволяющий выделять сырец бетулоновой кислоты, который

---

<sup>1</sup> Csuk, R. A practical synthesis of betulinic acid / R. Csuk, K. Schmuck, R. Schafer // Tetrahedron Lett. – 2006. – Vol. 47. – P. 8769 – 8770.

<sup>2</sup> Synthesis of betulin derivatives with solid supported reagents / S. Lavoie, A. Pichette, F.-X. Garneau, M. Girard, D. Gaudet // Synth. Commun. – 2001. – Vol. 31, N 10. – P.1565 – 1571.

можно использовать без дополнительной очистки для получения бетулиновой кислоты.

3) Впервые предложено использовать гетерополиокислоты, такие как  $H_3PW_{12}O_{40}$ ,  $H_7[P(Mo_2O_7)_6]$ ,  $H_4[SiMo_{12}O_{40}]$  и  $Al_2(SO_4)_3$ ,  $ZnSO_4$  для высокоселективного окисления соединениями Cr(VI) спиртовых групп бетулина до бетулоновой кислоты.

4) Установлено, что взаимодействие бетулина с пероксидами никеля и кобальта в среде основного характера (щелочная водно-ацетоновая, пиридиновая) приводит к продуктам окисления по кратной связи.

**Практическая значимость.** Разработанные препаративные методики высокоселективных синтезов бетулонового альдегида и бетулоновой кислоты с количественными выходами могут быть использованы как для широкомасштабного получения этих веществ, так и для синтеза других производных на их основе.

Бетулоновый альдегид и бетулоновая кислота могут быть использованы как фармацевтические субстанции для изготовления лекарственных средств, и как компоненты биологически активных добавок к пище для профилактики и лечения заболеваний печени, желудочно-кишечного тракта, коррекции метаболических процессов.

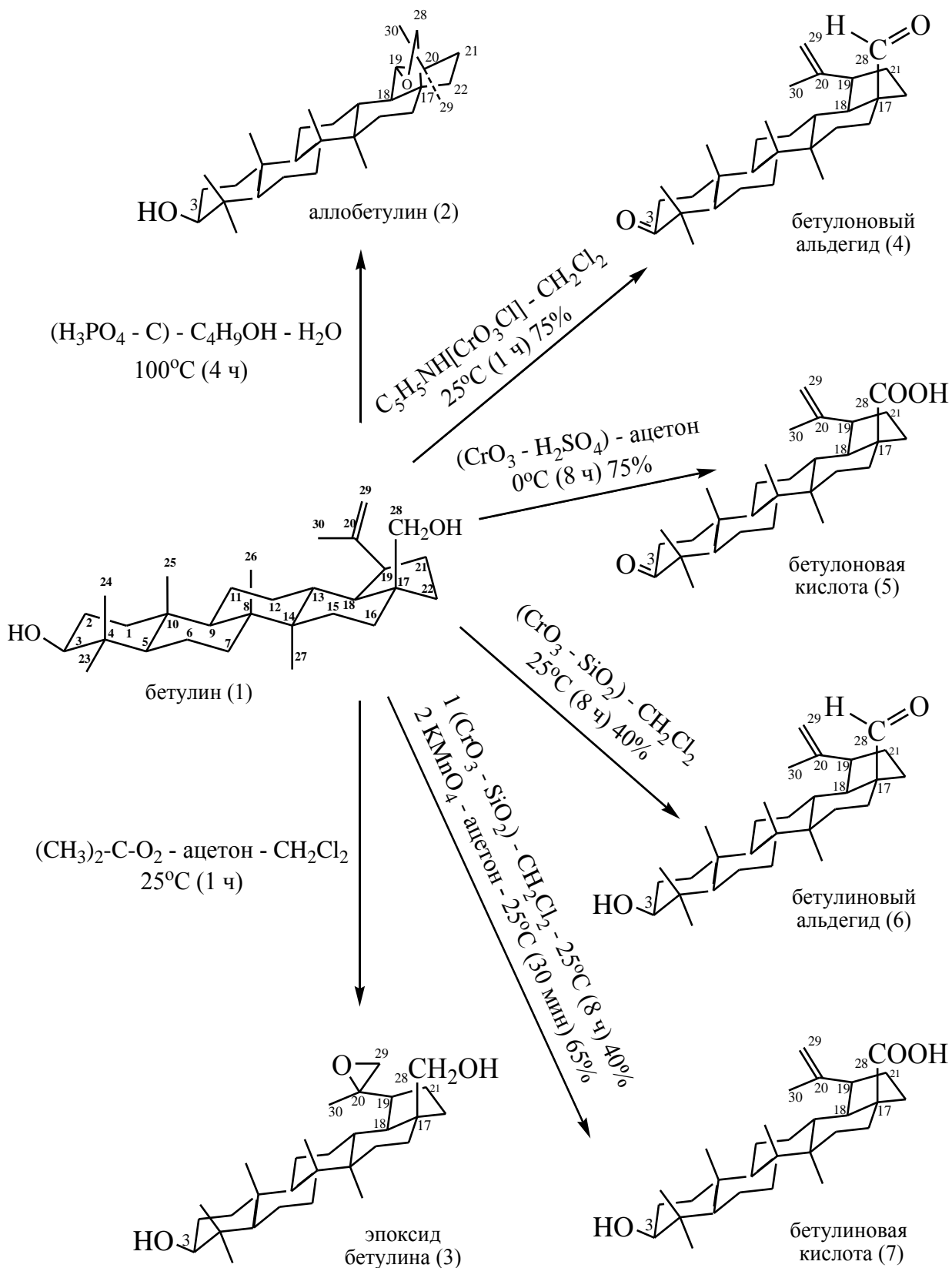
**На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.**

**Объекты исследования.** Бетулин получен экстракцией из бересты березы *Betula Pendula Roth.*<sup>3</sup> Аллобетулин, эпоксид бетулина, бетулоновый и бетулиновый альдегиды, бетулоновая и бетулиновая кислоты получены в лаборатории кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НижГМА по литературным методикам и использовались как стандартные вещества с чистотой не менее 99.5 % по данным ВЭЖХ.

---

<sup>3</sup> Пат. 2270202 Российская Федерация, МПК C07J53/00, C07J63/00. Способ получения бетулина и лупеола / Институт органической химии Уфимского научного центра РАН (RU); заявитель и патентообладатель. М.С. Юнусов, Н.Г. Комиссарова, Н.Г. Беленкова; авторы. – № 2004122279/04; заяв. 19.07.04; опубл. 20.02.06, Бюл. № 25. – 7 с.: ил.

**Схема синтеза объектов исследования и стандартов для анализа состава реакционной смеси (для ТСХ – и ВЭЖХ – мониторинга)**



**Методы исследования и приборы.** В работе использовались традиционные методы органического синтеза, физико – химические методы исследования, включая ИК, ЯМР спектроскопию и масс – спектрометрию, а также высокоэффективная жидкостная хроматография и тонкослойная хроматография на силикагеле, элементный анализ.

**Апробация работы.** Результаты работы были представлены на Межвузовской студенческой научно-практической конференции (Нижний Новгород, 2010), IX юбилейной сессии молодых ученых и студентов, посвященной 90 – летию Нижегородской медицинской академии (Нижний Новгород, 2010), XV Нижегородской сессии молодых ученых (естественнонаучные дисциплины) (Нижний Новгород, 2010), Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи (Казань, 2010).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 1 патент, 3 статьи в ведущих рецензируемых журналах и тезисы 4 докладов на всероссийских научных конференциях.

**Личный вклад автора.** Автор участвовал в поставке задач исследования; сборе и анализе литературных данных; выполнении эксперимента; анализе, обработке и интерпретации полученных данных; написании материалов для публикаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав (литературный обзор, результаты работы и их обсуждение, экспериментальная часть). Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу, 26 рисунков, 6 схем. Список цитируемой литературы включает 141 работу отечественных и зарубежных авторов.

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** Диссертационная работа по своим целям, задачам, содержанию, научной новизне и методам исследования соответствует п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» паспорта специальности 02.00.03 – органическая химия и решает основную задачу органической химии – направленный синтез соединений с полезными свойствами, а именно лекарственных веществ.

Автор выражает искреннюю признательность и благодарность научному руководителю, доктору химических наук Мельниковой Нине Борисовне и коллективу кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии НижГМА за поддержку и помощь при выполнении работы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью поиска условий высокоэффективного селективного окисления бетулина с минимально токсическим воздействием окислителя на окружающую среду проведена серия исследований реакций окисления на различных твердых подложках, способных выступать в роли непосредственного окислителя, либо проявлять окислительную функцию в иммобилизованном состоянии в твердой матрице, а также изучена возможность контроля процесса окисления традиционными окислителями в присутствии кислот Льюиса.

### 1. Окисление бетулина твердыми пероксидами никеля и кобальта

В качестве окислителей использовали нестехиометрический пероксид никеля  $[\text{NiOOH}] (\text{Ni}_x\text{O}_y \cdot \text{Ni}(\text{OH})_2)$  в виде порошка, а также пероксид, полученный *in situ* при взаимодействии водных растворов гипохлорита натрия с солями никеля в слабощелочной среде. Выбор в качестве окислителя данного пероксида обусловлен, в первую очередь, его окисляющей способностью по отношению к первичным и вторичным спиртовым группам, а также кратной связи<sup>4</sup>. Во-вторых, применение этого реагента позволяет осуществить экологически безопасный синтез оксо – производных бетулина, поскольку продуктами разложения пероксида никеля и гипохлорита натрия являются преимущественно такие соединения, как кислород и хлораты.

Окисление бетулина пероксидом никеля в щелочной водно-ацетоновой среде проводили, изменяя время проведения реакции (1 – 3 часа), температуру процесса (20 – 40 °С), молярное соотношение субстрат/окислитель (1:2 до 1:6) и условия обработки реакционной смеси (вода, растворы кислот) после

---

<sup>4</sup> Oxidation with nickel peroxide. I. Oxidation of alcohols / K. Nakagawa, R. Konaka, T. Nakata // J. Org. Chem. 1962. – Vol. 27. – N 5. - P. 1597 – 1601.



окончания реакции. Максимальный выход продукта реакции был достигнут при четырёхкратном мольном избытке окислителя при  $20 \pm 5$  °С в щелочной водно-ацетоновой среде.

Продукты окисления бетулина порошкообразным пероксидом никеля или пероксидом, образующимися *in situ*, идентичны и принципиально отличаются от исходного бетулина. Основной продукт реакции (80 %, ВЭЖХ) выделен колоночной хроматографией и имел т.пл. 170 – 175 °С. ВЭЖХ и ТСХ анализ показал, что сырец не содержит продуктов окисления по первичной и вторичной спиртовым группам (бетулинового и бетулонового альдегидов, бетулиновой и бетулоновой кислот, бетулоне), а также эпоксида бетулина и аллобетулина.

В  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектре продукта отмечалось отсутствие одного атома углерода в области 40 – 50 м.д., и наблюдались изменения в ПМР – спектре: пять сигналов метильных групп вместо шести в исходном бетулине, что характерно для производных норбетулина. Кроме того в ПМР спектре появляется новый мультиплет в области 2.97 м.д., который по литературным данным соответствует гидроксидно – нор – бетулину по положению С-20 – С-29.

В ИК – спектрах полоса  $3363\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания гидроксила спиртовых групп) трансформируется до четырёх полос – 3446, 3423, 3385,  $3242\text{ см}^{-1}$ , вместо узкой интенсивной полосы  $1028\text{ см}^{-1}$  (валентные колебания спиртовой С – О связи при С-28) появляются три полосы средней интенсивности 1035, 1008,  $983\text{ см}^{-1}$ . Контрольный опыт с гипохлоритом натрия в отсутствие твердых пероксидов приводил к продукту, имеющему близкий ИК – и ЯМР – спектры. Полученные данные согласуются со схемой окисления тритерпеноидов лупанового ряда с кратной связью в циклопентановом кольце, в соответствии с которой окисление бетулина происходит через первичное эпоксидирование кратной связи с дальнейшим раскрытием эпоксидного цикла в щелочной среде до диолов и образованием нор – продуктов<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> Mayo, P.de Terpenoids: I. The constitution and stereochemistry of ceanothic acid / P.de Mayo, A.N. Starratt // Canadian Journal of Chemistry. – 1962. – Vol. 40, N 4. – P. 788 – 795.

В ИК – спектре продукта реакции бетулина с пероксидом никеля в щелочной водно-ацетоновой среде в присутствии гетерополиоксидов (ГПО)  $H_3PW_{12}O_{40}$  и  $H_7[P(Mo_2O_7)_6]$  сохраняются полосы валентных колебаний гидроксильных групп бетулина ( $3370\text{ см}^{-1}$ ) и полоса, присущая валентным колебаниям C – O – спиртовой группы ( $\nu_{C-O} = 1028\text{ см}^{-1}$ ). Полоса колебаний терминальной метиленовой группы ( $\delta_{CH_2} = 881\text{ см}^{-1}$ ) практически полностью исчезает, но появляются интенсивные полосы в области  $1697 - 1720\text{ см}^{-1}$ . В  $^{13}C$  ЯМР спектре появляется сигнал 216.0 м.д., при этом сигналы 109.4 м.д. (C-29) и 150.4 м.д. (C-20) практически исчезают, что характерно для норкетона при C-20.

Импрегнирование пероксида никеля в твердую подложку оксида алюминия или цеолитов приводило к образованию не только нор – кетона при C-20, но и нескольким (ВЭЖХ) неидентифицированным карбонилсодержащим продуктам по данным ИК ( $1720, 1705, 1697\text{ см}^{-1}$ ),  $^{13}C$  ЯМР (206, 216, 218 м.д.).

Таким образом, окисление бетулина порошкообразным пероксидом никеля приводит к неселективному окислению кратной связи в положении C-20 – C-29, не позволяя осуществить препаративный синтез 3 – кето – производных бетулина.

## **2. Влияние кислот Льюиса на окисление бетулина системой $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$ в водно-ацетоновой среде**

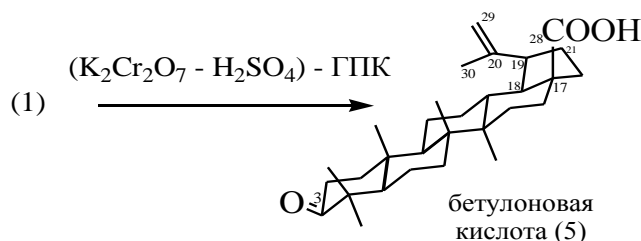
Нами показано, что конверсия бетулина при окислении системой  $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$  в водно-ацетоновой среде при комнатной температуре не превышала 50 %, продуктами реакции в основном являлись бетулоновый (до 20 %) и бетулиновый (до 1 – 5 %) альдегиды, а также продукты окисления по кратной связи в положении C-20 – C-29 (до 30 %) (таблица 1).

**Таблица 1.** Окисление бетулина  $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$  в отсутствие кислот Льюиса в водно - ацетоновой среде при комнатной температуре

Время, мин	Конверсия бетулина, %	Продукты реакционной смеси, % (контроль методами ВЭЖХ, ИК и ЯМР – спектроскопии)			
		Бетулиновый альдегид	Бетулоновый альдегид	Бетулоновая кислота	Другие продукты окисления
5	7	15	50 – 60	–	20 – 25
10	12	5	60	10	25
20	17	–	60	10	30
65	25	–	50	20	30
80	30	–	40	30	30
160	37	–	35	35	30
300	40	–	20	50	30
400	50	–	–	70	30

С целью повышения эффективности синтеза бетулоновой кислоты и его альдегида изучалось окисление бетулина системой  $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$  в водно-ацетоновом растворе в присутствии кислот Льюиса (ГПК,  $Al^{3+}$ ,  $Zn^{2+}$ ), которые, как известно, повышают селективность и играют каталитическую роль при окислении простых спиртов.

Показано, что основным продуктом реакции в присутствии ГПК –  $H_3PW_{12}O_{40}$ ,  $H_7[P(Mo_2O_7)_6]$ ,  $H_4[SiMo_{12}O_{40}]$  в интервале концентраций  $5 \cdot 10^{-9} - 5 \cdot 10^{-8}$  моль/л и в присутствии солей  $Al_2(SO_4)_3$  и  $ZnSO_4$  в интервале концентраций  $10^{-6} - 10^{-4}$  моль/л, проводящейся в течение 3 ч при комнатной температуре является, бетулоновая кислота (чистота по ВЭЖХ 95 %).



Структура бетулоновой кислоты подтверждена ИК – (интенсивная полоса валентных колебаний  $C = O$  группы  $1705\text{ см}^{-1}$ ) и ЯМР – спектрами (таблица 2).

**Таблица 2.** Фрагменты  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектров продуктов окисления бетулина смесью  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - \text{H}_2\text{SO}_4$  в водно-ацетоновой среде в присутствии гетерополикислот

А.  $^1\text{H}$  ЯМР-спектры

Кислота Льюиса	Химический сдвиг $\delta$ , м.д. избранных протонов в бетулине и продукте его окисления (бетулоновой кислоте)				
	30-Н	19-Н	3-Н	28-Н	29-Н
Бетулин	1.67 (с)	2.48 (м)	3.18 (дд)	3.33 (д), 3.79 (д)	4.58(с), 4.70 (с)
$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	1.64 (с)	2.97 (м)	–	–	4.57 (с), 4.70 (с)
$\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]$					
$\text{H}_4[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]$					
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$					
$\text{ZnSO}_4$					

Б.  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектры

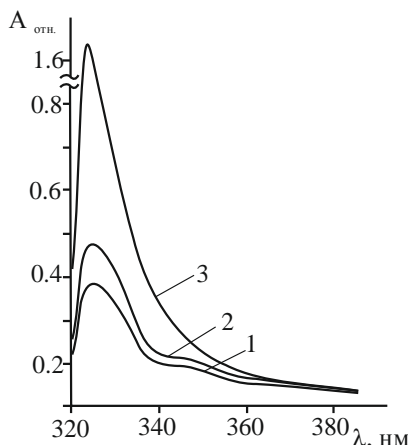
Кислота Льюиса	Химический сдвиг $\delta$ , м.д.			
	C-3	C-28	C-20	C-29
Бетулин	79.1	60.6	150.4	109.4
$\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$	216.5	177.,3	150.3	109.8
$\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]$				
$\text{H}_4[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]$				
$\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$				
$\text{ZnSO}_4$				

В мягких условиях ( $0^\circ\text{C}$ , ГПК, бетулин : окислитель = 1 : 1.5) и при малом времени синтеза (30 мин) реакционная смесь содержит бетулиновый (6) и бетулоновый (4) альдегиды (20 – 30 %), бетулиновую (7) (30 %) и бетулоновую (5) кислоты (50 %). Продукты окисления по кратной связи в положении C-20 – C-29 бетулина отсутствуют. В процессе дальнейшего окисления (1.5 – 2 ч) реакционная смесь преимущественно содержит бетулоновую кислоту с примесью бетулиновой (ВЭЖХ – мониторинг).

Особенностью окисления бетулина системой  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - \text{H}_2\text{SO}_4$  в присутствии используемых кислот Льюиса является моментальная гомогенизация молочно-белой суспензии бетулина в ацетоне и полное растворение бетулина до образования прозрачных растворов с усилением окраски раствора, которые не зависят от порядка добавления окислителя.

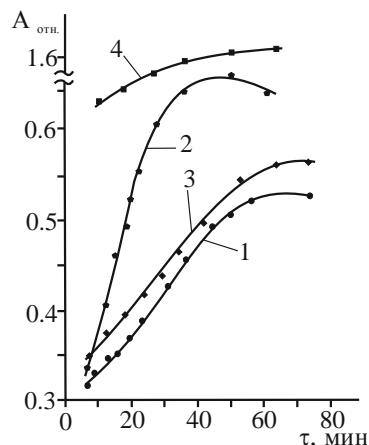
Растворение бетулина в ацетоне в присутствии ГПК и солей  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  и  $\text{ZnSO}_4$  сопровождается появлением новой интенсивной полосы в области 300 – 330 нм, в отличие от бетулина и его оксо – производных, поглощающих

в области 190 – 220 нм (этанол). Характер растворения, форма и положение полосы поглощения раствора бетулина в присутствии ГПК в УФ – спектре практически не зависит от природы ГПК, а также от добавления в раствор небольших количеств  $H_2SO_4$ . В качестве примера на рисунке 1 представлен спектр раствора бетулина с  $H_7[P(Mo_2O_7)_6]$ .



**Рисунок 1.** УФ – спектры растворов  $4.4 \cdot 10^{-5}$  М бетулина в ацетоне:

№ кривой	$H_2SO_4$	$Al_2(SO_4)_3$	$H_7[P(Mo_2O_7)_6]$
1	$1.0 \cdot 10^{-3}$ М	–	–
2	–	$7.0 \cdot 10^{-6}$ М	–
3	–	–	$3.3 \cdot 10^{-6}$ М



**Рисунок 2.** Изменение оптической плотности  $A_{330}$  в течение времени  $A=f(\tau)$   $4.4 \cdot 10^{-5}$  М растворов бетулина в ацетоне:

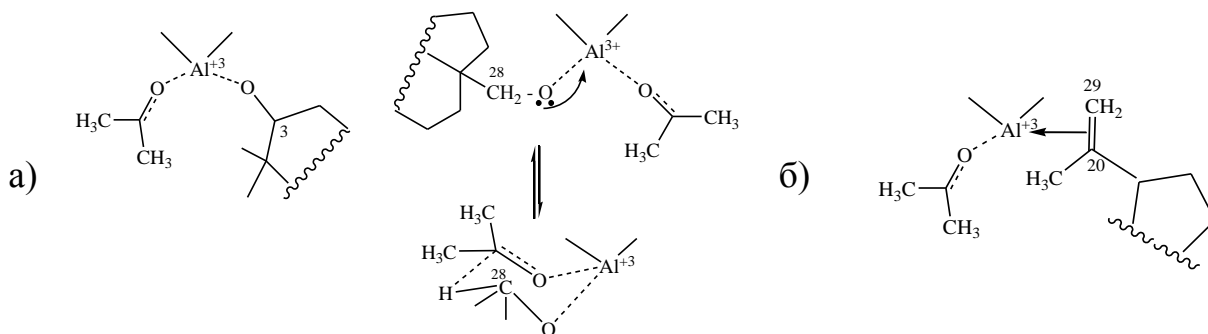
№ кривой	$H_2SO_4$	$Al_2(SO_4)_3$	$H_7[P(Mo_2O_7)_6]$
1	$1.0 \cdot 10^{-3}$ М	–	–
2	–	$7.0 \cdot 10^{-6}$ М	–
3	$1.0 \cdot 10^{-3}$ М	$7.0 \cdot 10^{-6}$ М	–
4	–	–	$3.3 \cdot 10^{-6}$ М

Оптическая плотность растворов бетулина с  $H_2SO_4$  и  $Al_2(SO_4)_3$  существенно ниже (кривые 1 и 2, рисунок 1) и значительно увеличивается во времени (рисунок 2).

Появление новой интенсивной полосы в области 300 – 330 нм в спектрах растворов бетулина в присутствии изучаемых кислот Льюиса, вероятно, свидетельствует об образовании комплексных соединений в растворе. В отличие от этого, бетулин в ацетоновых растворах в присутствии  $H_2SO_4$  способен не только образовывать комплексы, но и дополнительно окисляться. Данные ИК-спектров твердого продукта рыжего цвета, выделенного из ацетонового раствора бетулина с  $H_2SO_4$ , демонстрируют изменение структуры бетулина: полоса  $883 \text{ см}^{-1}$  преобразуется в две полосы  $881 \text{ см}^{-1}$  и  $832 \text{ см}^{-1}$ , исчезает ха-

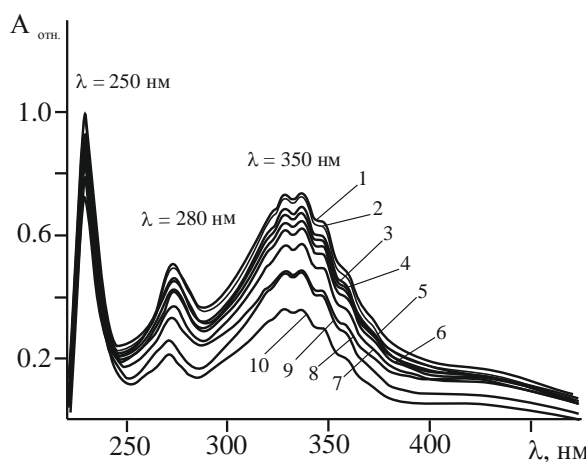
рактерная для спиртовых групп полоса при  $1028\text{ см}^{-1}$ , появляются полосы в области  $1740 - 1640\text{ см}^{-1}$  ( $\nu_{\text{C=O}}$ ,  $\nu_{\text{C=C}}$ ). По данным ВЭЖХ анализа раствор содержит аллобетулин (2), эпоксид бетулина (3) и несколько неидентифицированных соединений, вероятно, карбонильных.

ИК-спектр твердого продукта, выделенного из раствора бетулина с  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  отличался от спектра исходного бетулина в области деформационных колебаний терминальной метиленовой группы. Влияние  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  проявляется в существенном уменьшении доли окисленных продуктов (уменьшение интенсивности полос в области  $1700\text{ см}^{-1}$ , незначительном изменении интенсивности полос в области  $881\text{ см}^{-1}$  и  $1640\text{ см}^{-1}$  ИК-спектра), что должно обеспечивать протекторное действие ионов  $\text{Al}^{3+}$  по отношению к кратной связи за счет образования комплексов в процессе окисления  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  (рисунок 3).



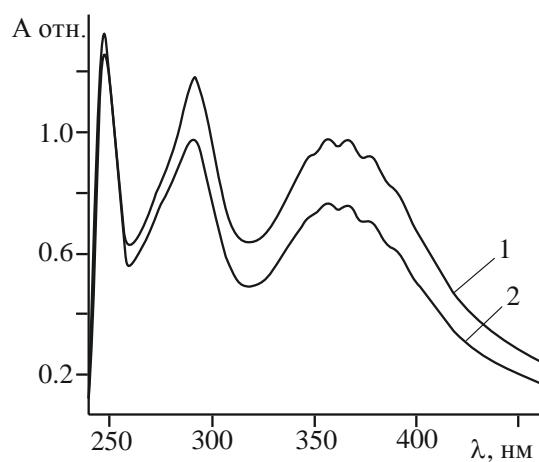
**Рисунок 3.** Иллюстрация взаимодействия  $\text{Al}^{3+}$  с реакционными центрами бетулина: а) со спиртовыми группами, б) с кратной связью

Сопоставление УФ – спектров реакционных смесей «бетулин – окислитель ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - \text{H}_2\text{SO}_4$ ) –  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ » (рисунок 4) и «бетулин – окислитель ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - \text{H}_2\text{SO}_4$ ) –  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ » (рисунок 5) в начальный период времени показало изменение соотношения оптической плотности при 250 и 280 нм:  $K_{\text{ГПК}} = A_{250}/A_{280} = 1.95 \pm 0.05$ ,  $K_{\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3} = A_{250}/A_{280} = 1.35 \pm 0.05$ . В конце реакции окисления при достижении конверсии бетулина 100 %  $K_{\text{ГПК}}$  возрастает до  $3.30 \pm 0.05$  (рисунок 4), а  $K_{\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3}$  изменяется не значительно.



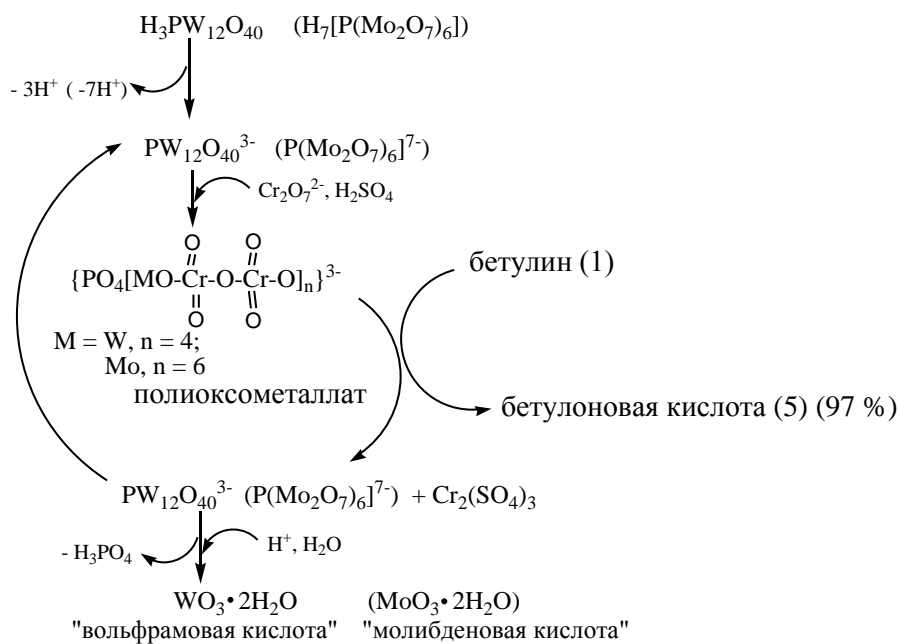
**Рисунок 4.** Динамика изменения УФ – спектров реакционных смесей «бетулин – окислитель ( $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$ ) –  $H_3PW_{12}O_{40}$ »

N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
τ, мин	5	9	15	23	34	43	73	110	165	225



**Рисунок 5.** УФ – спектры смесей: кривая 1 – «бетулин – окислитель ( $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$ ) –  $Al_2(SO_4)_3$  – ацетон»,  $\tau = 5$  мин; кривая 2 – «окислитель ( $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$ ) –  $Al_2(SO_4)_3$  – ацетон»,  $\tau = 5$  мин

Отношение  $K_{ГПК} / K_{Al_2(SO_4)_3} \approx 1.5$  характеризует большой вклад в способность орбиталей металла и кислорода перекрываться с образованием  $\pi$  – связи  $M = O$  в реакции с ГПК по сравнению с  $Al_2(SO_4)_3$ , что позволяет предположить образование полиоксометаллатов как промежуточных структур в реакциях ГПК в соответствии со схемой 1.



**Схема 1.** Окисление бетулина  $K_2Cr_2O_7$  водно-ацетоновой среде в присутствии ГПК

По мере протекания окисления в реакционной смеси появляются хорошо растворимые в воде хлопья неорганической природы, состав которых соответствует общей формуле  $\text{Cr}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot x\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot y\text{H}_2\text{O}$ . Примеси элементов Р, Мо, W или Si в хлопьевидном осадке не обнаружено (атомная абсорбционная спектроскопия).

Гетерополикислоты после добавления воды образуют «вольфрамовую» или «молибденовую» кислоты, способные регенерироваться под действием  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (УФ – мониторинг) в соответствии со схемой 1.

Повышение селективности окисления в присутствии  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  и  $\text{ZnSO}_4$ , также как и в присутствии ГПК, вероятно, обусловлено увеличением гомогенности реакционной зоны.

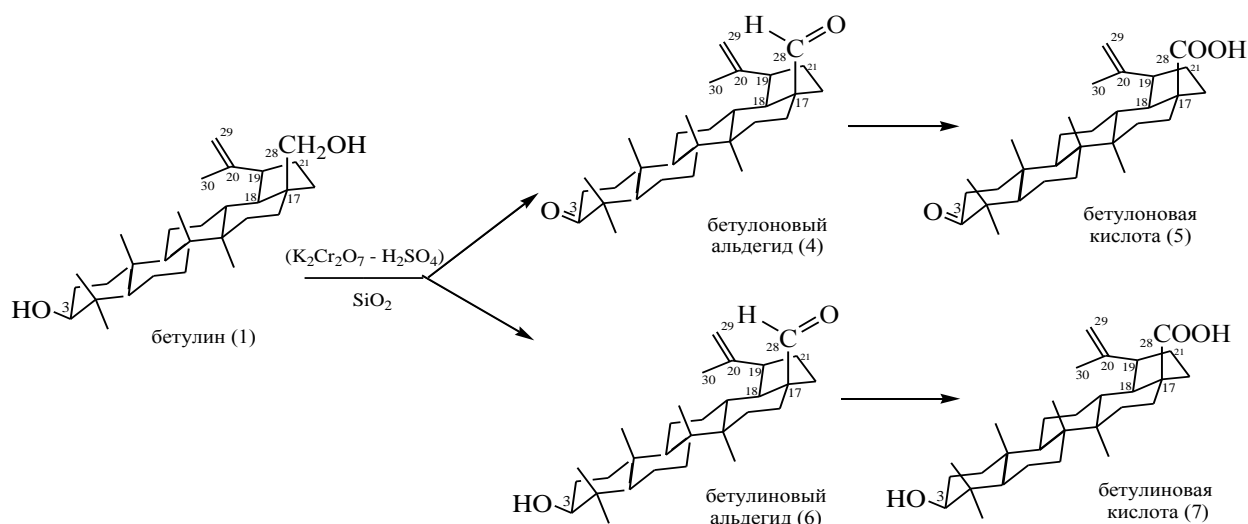
Таким образом, использование ГПК и солей  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$  и  $\text{ZnSO}_4$  в окислении бетулина реагентом  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - \text{H}_2\text{SO}_4$  в водно-ацетоновой среде позволяет обеспечить высокую селективность процесса (97 %). Главным преимуществом этого синтеза бетулоновой кислоты в водно-ацетоновой среде в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$  является проведение процесса при комнатной температуре, в отличие от реакции с реагентом Джонса, протекающей при низких температурах, и возможность получения последней с высоким выходом.

### **3. Окисление бетулина $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - \text{H}_2\text{SO}_4$ в водно-ацетоновой среде на твердых сорбентах кислотного характера**

Окисление бетулина  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  в водно-ацетоновой среде на силикагеле в течение 30 мин при комнатной температуре приводит к единственному продукту – бетулоновому альдегиду (т.пл., ВЭЖХ, ТСХ, ИК – и ЯМР – спектры) – при высокой конверсии бетулина.

Проведение окисления в аналогичных условиях, но при 0 °С приводило к резкому ускорению процесса: через 2 – 3 мин конверсия бетулина достигала 100 %, а продуктами реакции являлись бетулиновый и бетулоновый альдегиды при массовом соотношении 5 : 95 (схема 2).





**Схема 2.** Окисление бетулина  $K_2Cr_2O_7$  в водно - ацетоновой среде на силикагеле

При увеличении времени реакции до 1 ч содержание бетулонового альдегида практически не менялось (таблица 3).

Использование цеолитов ( $M_xO \cdot Al_2O_3 \cdot ySiO_2 \cdot zH_2O$ ) в качестве твердой подложки, содержащих в своем составе ионы  $Al^{3+}$ , при окислении бетулина также обуславливало высокую селективность реакции. Основным продуктом реакции (ИК – и ЯМР – спектры, ВЭЖХ) является бетулоновый альдегид.

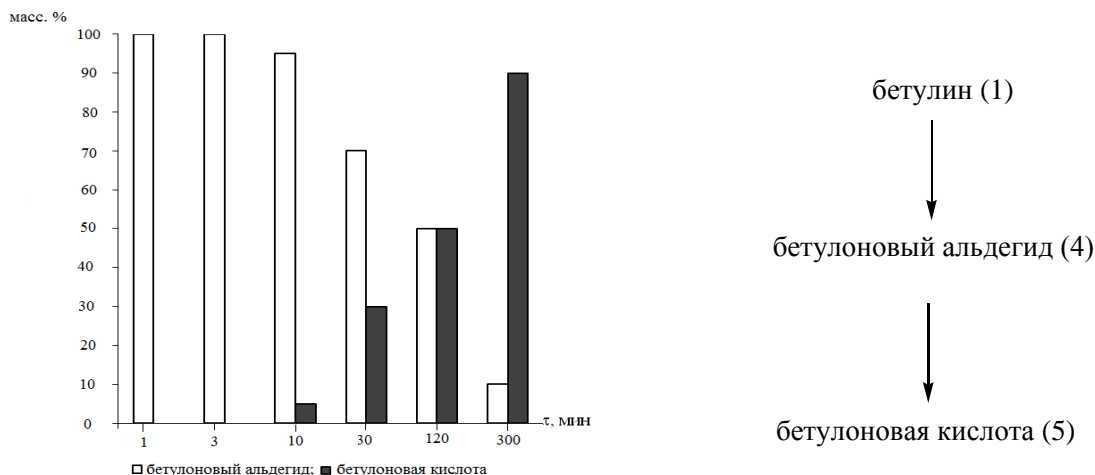
**Таблица 3.** Окисление бетулина  $K_2Cr_2O_7$  в водно-ацетоновой среде на силикагеле в течение 1 – 160 мин при 0 °С (ВЭЖХ – мониторинг)

№ примера	Время реакции, мин	Конверсия бетулина, %	Продукты, масс. %		
			Бетулоновый альдегид	Бетулиновый альдегид	Бетулоновая/ Бетулиновая кислоты
1	2	98	95	5	–
2	5	100	93	7	–
3	10	100	93	4	0 / 3
4	20	100	93	4	0 / 3
5	65	100	93	4	0 / 3
6	80	100	85	4	8 / 3
7	160	100	70	-	20 / 10

При проведении реакции окисления бетулина на гранулах  $Al_2O_3$  образуются два основных продукта – бетулоновой альдегид и бетулоновая кислота. Реакционная смесь содержит незначительные количества бетулинового альдегида и бетулиновой кислоты. Вероятно, окисление бетулина на гранулах

оксида алюминия протекает в две стадии. Вначале образуется бетулоновый альдегид, который со временем окисляется до бетулоновой кислоты. Данные эксперимента при низкой температуре методом ВЭЖХ позволяют зафиксировать динамику образования бетулонового альдегида и бетулоновой кислоты (рисунок 6).

Представленные данные свидетельствуют о возможности контроля глубины окисления изменением температурного и временного режимов.



**Рисунок 6.** Динамика образования бетулонового альдегида и бетулоновой кислоты в реакционной смеси при окисления бетулина  $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$  в водно-ацетоновой среде в присутствии  $Al_2O_3$  при  $0\text{ }^\circ C$

Сопоставление результатов по окислению бетулина на гранулах оксида алюминия, силикагеле и цеолитах, свидетельствует о стабилизирующем влиянии  $SiO_2$  на окисление бетулина до альдегидов и об усилении глубины окисления до бетулоновой кислоты под действием ионов  $Al^{3+}$ .

Показано, что 98 – 100 % – ная селективность окисления с образованием единственного продукта – бетулоновой кислоты при 100 % конверсии бетулина достигается в условиях примера 2 таблицы 5. Гранулы  $Al_2O_3$  с плотно прилипшим слоем зеленого цвета, отделенные декантированием, подвергали регенерации. Прибавление воды к гранулам  $Al_2O_3$  после реакции приводило к образованию раствора  $Cr_2(SO_4)_3$ , не содержащего органической компоненты. Такой способ позволяет отделить соединения Cr (III) и регенерировать в дальнейшем гранулы  $Al_2O_3$ . Вероятно, сорбирующая способность гранул

$\text{Al}_2\text{O}_3$  соединений хрома обусловлена высоким сродством их к кристаллической решётке оксида алюминия.

**Таблица 5.** Окисление бетулина соединениями Cr (VI) на оксиде алюминия в водно-ацетоновой среде при 15 – 25 °С в течение 1.5 – 3 ч

Пример	Окислитель			Конверсия бетулина, %	Соотношение бетулоновая кислота : бетулоновый альдегид
	$\text{Cr}^{6+}$	$\frac{V_{\text{Cr}^{6+}}}{V_{\text{бетулин}}}$	$\frac{m_{\text{твердая подложка}}}{m_{\text{бетулин}}}$		
1	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7^*$	3 : 1	–	40	1 : 1
2a	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	3 : 1	6 : 1	100	100 : 1
2b	$\text{K}_2\text{CrO}_4$				
2c	$\text{CrO}_3$				
3	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	1,5 : 1	6 : 1	100	3 : 1
4	$\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$	1,5 : 1	3 : 1	80	1 : 1

\* – в отсутствие  $\text{Al}_2\text{O}_3$

Можно предположить, что высокая селективность реакции окисления бетулина обусловлена, главным образом, природой твердой подложки, в том числе ионизованным состоянием частиц алюминия в изучаемой среде. На поверхности гранул  $\text{Al}_2\text{O}_3$  в среде ацетона при малом содержании воды, наряду с  $\text{Al}^{3+}$ , существуют сольватированные и гидратированные ионы, главным образом  $[\text{Al}(\text{OH})_2]^{+6}$ .

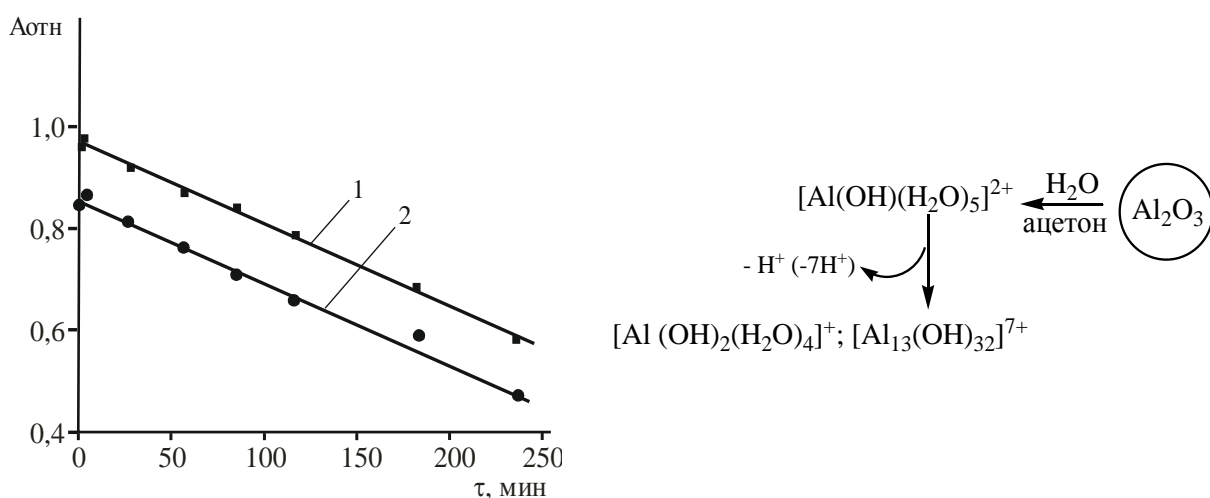
На поверхности влажного оксида алюминия возможно существование различных типов ионов алюминия, способных выступать не только в качестве адсорбционных и реакционных центров, но и переходить в раствор в виде  $\text{Al}^{3+}$ , который способен защищать кратную связь при С-20 – С-29 от окисления за счёт образования  $\pi$  – комплекса (рисунок 3).

Таким образом, окисление бетулина в водно-ацетоновой среде системой  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - \text{H}_2\text{SO}_4$  на твердой подложке влажного оксида алюминия, также, как и в присутствии  $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$ , при 15 – 25 °С позволяет получить бетулоновую кислоту с выходом 93 – 98 %. Сорбция соединений Cr (III) гранулированным оксидом алюминия в процессе синтеза бетулоновой кислоты позволяет рационально удалять из реакционной смеси токсичные соединения Cr (III).

<sup>6</sup> Greenwood, N.N. Chemistry of Elements. Vol. 1 / N.N. Greenwood, A. Ernshaw. – Binom : Moscow. Russia, 2008. – 601 p.

Контроль реакции окисления бетулина системой  $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$  в водно-ацетоновой среде в присутствии ионов алюминия осуществляли также с использованием УФ – спектрофотометрии по поглощению бихромат - ионов в области  $\lambda_{max} = 350 - 370$  нм. Установлено, что для данных реакционных смесей оптическая плотность (A) при фиксированной длине волны подчиняется закону Бугера – Ламберта – Бера. Учитывая тот факт, что молекула бетулина не поглощает в этой области длин волн, значения оптической плотности характеризуют свободную концентрацию бихромат - ионов, не вовлеченных в реакцию с бетулином. Соответственно, изменения оптической плотности отражают концентрацию промежуточных соединений, образованных бетулином с бихромат ионами, например, хромсодержащих эфиров<sup>7</sup>.

Изменения поглощения бихромат - ионов во времени изучали в исходном растворе при  $\tau = 2 - 4$  мин и из отобранных проб реакционной смеси в процессе синтеза (рисунок 7).

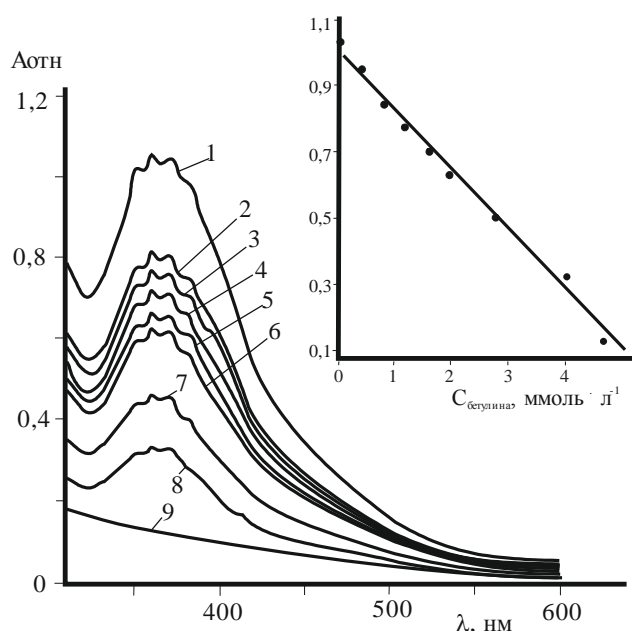


**Рисунок 7.** Динамика изменения оптической плотности  $A = f(\tau)$  при 360 нм в реакционной смеси при условиях: 1 – гранулы  $Al_2O_3$ ;  $C^0_{\text{бетулина}} = 2.86$  ммоль/л,  $v_{Cr^{6+}}/v_{\text{бетулина}} = 3$ ,  $m_{Al_2O_3}/m_{\text{бетулина}} = 6$ ; 2 – в присутствии  $Al_2(SO_4)_3$ ;  $C^0_{\text{бетулина}} = 2.01$  ммоль/л;  $v_{Cr^{6+}}/v_{\text{бетулин}} = 3$ ;  $m_{\text{бетулин}}/m_{Al_2(SO_4)_3} = 10$

<sup>7</sup> Lee, D.G. Kinetics of the chromic acid oxidation of alcohols in aqueous acetone solutions / D.G. Lee, W.L. Downey, R.M. Maass // Canadian Journal of chemistry. – 1968. – Vol. 46. – P.441 – 449.

В реальных условиях синтеза при отборе проб интенсивность поглощения этой полосы уменьшается вдвое за 1.5 – 2 ч (рисунок 7). При этом конверсия бетулина составляла 100 %, а образующийся осадок представлял собой бетулоновую кислоту.

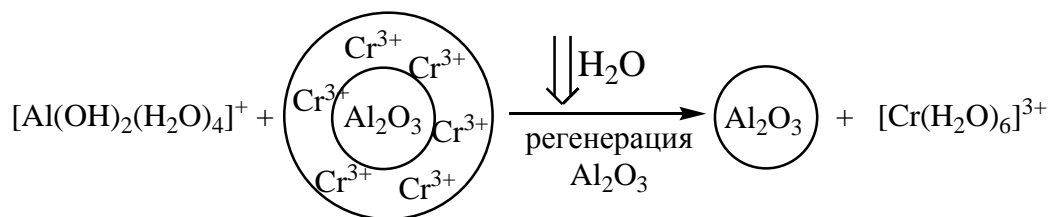
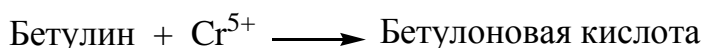
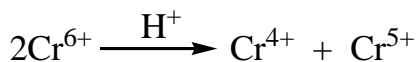
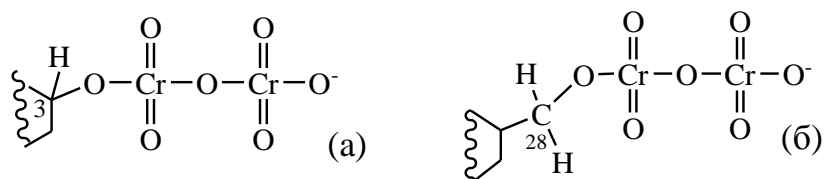
Концентрационную зависимость  $A = f(C_{\text{бетулин}})$  изучали при постоянной концентрации окислительной системы ( $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$ ) и  $Al_2(SO_4)_3$ . Оптическая плотность при  $\lambda_{\text{max}} = 350$  нм линейно уменьшается при увеличении концентрации бетулина (рисунок 8) в течение 1 – 2 минут после добавления бетулина, тогда как продукты реакции еще не образуются (ВЭЖХ контроль).



**Рисунок 8.** УФ – спектр реакционной смеси:  $C_{K_2Cr_2O_7} = \text{const} = 6.05$  ммоль/л;  $C_{Al_2(SO_4)_3} = \text{const} = 0.27$  ммоль/л. Исходной концентрации бетулина соответствуют кривые (ммоль/л) 1 – 0, 2 – 0.40, 3 – 0.80, 4 – 1.21, 5 – 1.61, 6 – 2.01, 7 – 2.82, 8 – 4.03, 9 – 6.01. На врезке изображено увеличение оптической плотности (A):  $A = f(C_{\text{бетулин}})$

Уменьшение оптической плотности, означающее снижение концентрации бихромат - ионов в системе в условиях отсутствия продуктов реакции, можно объяснить быстрым первоначальным образованием эфиров дихромомо-

вой кислоты с бетулином (а, б) и затем диспропорционированием эфиров с образованием промежуточных соединений, содержащих  $\text{Cr}^{4+}$  и  $\text{Cr}^{5+}$  8,9:



**Схема 3.** Схема удаления ионов  $\text{Cr}^{3+}$

Сорбция токсичных соединений  $\text{Cr}(\text{III})$  на поверхности гранул оксида алюминия, позволяет использовать сырец бетулоновой кислоты без дополнительной очистки для получения бетулиновой кислоты.

## ВЫВОДЫ

1. Разработан препаративный синтез бетулоновой кислоты селективным окислением бетулина системой  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 - \text{H}_2\text{SO}_4$  (трёхкратный мольный избыток окислителя к субстрату) в водно-ацетоновой среде (соотношение ацетона и воды 6 : 1) в присутствии кислот Льюиса:  $\text{Al}^{3+}$  и  $\text{Zn}^{2+}$  или  $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ ,  $\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6]$ ,  $\text{H}_4[\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}]$  ( $5 \cdot 10^{-9} - 5 \cdot 10^{-8}$  моль/л) при температуре 15 – 25 °С. Выход бетулоновой кислоты 93 – 98 % в течение 1.5 – 3 ч.

<sup>8</sup> Oxidation of aliphatic primary alcohols by tetrakis(pyridine) silver dichromate – a kinetic and mechanistic approach / A. Daiya, D. Sharma, M. Baghmar, P. Mishra, S. Sharma, V. Sharma // Eur. Chem. Bull. – 2012. – 1(3-4). P.75 – 80.

<sup>9</sup> Kinetic and mechanistic study of oxidation of ester by  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$  / S. Hussaina, B.R. Agrawalb, S.B. Pakharec, M. Farooquic // International Journal of Chemistry Research. – 2011. – Vol 2. – Issue 2. – P. 810.

2. Выявлены условия высокоселективного (100 %) окисления бетулина  $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$  до бетулонового альдегида на силикагеле: молярный избыток окислителя по отношению к субстрату не должен превышать 1.5; процесс необходимо проводить на влажном силикагеле в водно-ацетоновой (1 : 2) среде при комнатной температуре в течение 10 – 30 мин.

3. Впервые предложен экологичный высокоселективный синтез бетулоновой кислоты с выходом 93 – 98 % окислением бетулина  $K_2Cr_2O_7 - H_2SO_4$  на влажном оксиде алюминия, позволяющий утилизировать токсичный Cr(III).

4. Окисление бетулина порошкообразным пероксидом никеля в щелочной среде протекает преимущественно по кратной связи в положении С-20 – С-29 с последующим гидролизом продуктов окисления.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. Контролируемый синтез бетулонового альдегида окислением бетулина на силикагеле / И.В. Бурлова, Н.Б. Мельникова, И.Н. Клабукова, А.Н. Кислицын // Известия вузов. Химия и Химическая технология. – 2011. – Т. 54, № 11. – С. 46–49.

2. A Practical Synthesis of Betulonic Acid Using Selective Oxidation of Betulin on Aluminium Solid Support / N. Melnikova, I. Burlova, T. Kiseleva, I. Klubukova, M. Gulenova, A. Kislitsin, V. Vasin, B. Tanaseichuk // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17. – P. 11849 – 11863.

3. Роль кислот Льюиса в регулировании селективности окисления бетулина в кислой и щелочной водно-ацетоновой среде / И.В. Бурлова, Т.М. Киселева, И.Н. Клабукова, М.В. Гуленова, Н.Б. Мельникова // Известия вузов. Химия и Химическая технология – 2012. – Т. 55, № 12. – С. 28–32.

4. Способ получения бетулиновой кислоты: пат. 2428426 Рос. Федерация: МПК51 С 07 J 53/00 / С 07 J 63/00 / Н.Б. Мельникова, И.В. Бурлова, А.Н. Кислицын, И.Н. Клабукова; заявитель и патентообладатель Н.Б. Мельнико-

ва, И.В. Бурлова, А.Н. Кислицын, И.Н. Клабукова. – № 2010109112/04; заявл. 11.03.2010; опубл. 10.09.2011, Бюл. № 25. – 9 с.

5. Бурлова, И.В. Особенности синтеза новых эффективных БАД пищевого назначения на основе бетулина и его производных / И.В. Бурлова, Н.Б. Мельникова // Труды IV Межвузовской студенческой научно-практической конференции «Актуальные проблемы инновационного развития промышленности: перспективы, стратегии, задачи». – Нижний Новгород. – 2010. – 272 с.

6. Жильцова, О.Е. Синтез и оценка проницаемости через липидную мембрану гиполипидемического и гепатопротекторного вещества – бетулоновой кислоты / О.Е. Жильцова, И.В. Бурлова // Тезисы докладов «Современное решение актуальных научных проблем в медицине. IX Юбилейная сессия молодых ученых и студентов, посвященная 90 – летию Нижегородской медицинской академии». – Нижний Новгород. – 2010. – 284 с.

7. Бурлова, И.В. Синтез производных бетулина на твердой подложке и прогнозирование их биодоступности / И.В. Бурлова, О.Е. Жильцова // Труды молодых ученых по естественнонаучным дисциплинам «Нижегородская сессия молодых ученых». – Нижний Новгород. – 2010. – 153 с.

8. Бурлова, И.В. Синтез производных бетулина гетерогенным окислением на оксиде алюминия / И.В. Бурлова // Сборник материалов Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии». – Казань. – 2010. – 276 с.