

Enantiomer of Ketorolac // J. Med. Chem. – 1986. – Vol. 29. – P. 589.

3 Yadav M. R., Nimekar D. M., Ananthakrishnan A., Brahmshatriya P. S., Shirude S. T., Giridhar R., Parmar A. and Balaraman R. Synthesis of new chemical entities from paracetamol and NSAIDs with improved pharmacodynamic profile. // Bioorganic Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 14. – P. 8701-8706.

4 Ingale N., Maddi V., Palkar M., Ronad P., Mamledesai S., Vishwanathswamy A. H. M. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of 3-[(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl-thio)acetyl]-2H-chromen-2-ones // Med. Chem. Res. – 2012 – Vol. 21. – P. 16–26.

5 Mishra A., Veerasamy R., Jain P. K., Dixit V. K., Agrawal R. K. Synthesis, characterization and pharmacological evaluation of amide prodrugs of ketorolac // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2008. – Vol. 43. – P. 2464-2472.

6 Venuti M.C., Young J.M., Maloney P.J., Johnson D., McGreevy K. // Pharm. Res. – 1989. – 6. – P. 867.

7 Roy S.D., Manoukian E. // J. Pharm. Sci. – 1994. – Vol. 83. – P. 1548.

8 Akgun H., Tozkoparan B., Ertan M., Aksu F., Inan S.Y. // Arzneimittelforschung. – 1996. – Vol. 46. – P. 891.

9 Cobb J., Demetropoulos I. N., Korakas D., Skoulikab S., Varvounis G. Synthesis and Reactions of 1-Aryl-2-nitropyrroles. Structural and Conformational Study of Ethyl N-(2'-[r-(2-nitropyrrolyl)]phenyl)-N-

toluene-4-sulfonamide glycinate// Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52. – № 12. – P. 4485-4494.

Калашников Александр Иванович, старший научный сотрудник, кандидат химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сысолятин Сергей Викторович, директор, доктор химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сонина Екатерина Георгиевна, инженер Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Малыхин Валерий Викторович, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, кандидат химических наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

УДК 547.902.659.4

ГИДРИРОВАНИЕ БЕТУЛИНА

Е.Г. Сонина, С.В. Сысолятин, А.И. Калашников, В.В. Малыхин, В.Н. Сурмачев

Рассмотрен метод восстановления этиленовой связи в бетулине водородом над палладиевым катализатором. Лучшие результаты получены при проведении процесса в среде смеси 1,4-диоксана и метанола. Получен чистый кристаллический дигидробетулин с выходом 90%.

Ключевые слова: бетулин, дигидробетулин, тритерпеноиды.

Лекарственные препараты на основе растительного сырья по сравнению с синтетическими аналогами имеют ряд преимуществ. Препараты растительного происхождения, обладающие стойким терапевтическим эффектом, как правило, малотоксичные и редко оказывают побочное действие. Соединениями, сочетающими доступность с ценной биологической активностью, богат класс тритерпеноидов. Широкий спектр биологической активности природных тритерпенов (противовоспалительная, противоопухолевая, противовирусная и т.д.) и доступность источников их получения определяют перспективность использования соединений этого класса для

создания на их основе лекарственных препаратов [1]. К тритерпеноидам лупанового ряда относится бетулин, содержащийся в коре березы [2]. Содержание бетулина во внешней коре составляет от 10 % до 40 % в зависимости от вида березы, места и условий ее произрастания, возраста дерева. В литературе описано множество способов извлечения бетулина из коры березы экстракцией различными углеводородными растворителями, такими как дихлорэтан, бензол, этанол. Большинство растворителей извлекает примерно одинаковое количество экстрактивных веществ (33–35 %) с примерно одинаковой массовой долей бетулинола в них – 62–67 % [3].

Для исследований использовали кору березы *Betula. pendula*, произрастающую на окраине Бийска. Выделение бетулина (1) проводили кипячением мелкоизмельченного сырья (высушенная кора) в толуоле в течение 8 часов. При этом выход неочищенного продукта составляет 43–44 % на массу сухой коры с

содержанием основного вещества 92–93 %. Полученный продукт очищали последовательной кристаллизацией из ДМФА и толуола. В результате получали чистый бетулин с содержанием основного вещества по данным ВЭЖХ 97 % и выходом 15–16 % на массу сухой коры.

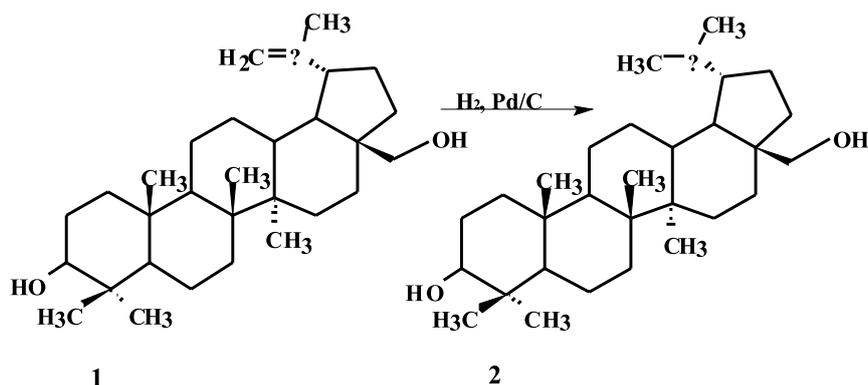


Таблица 1 – Способы восстановления бетулина газообразным водородом

№	Катализатор	Среда	T, °C	P, атм	Выход, %
1	Ni Reney	этанол	80-100	400	60
2	10 % Pd/C	метанол	20-25	1	60
3	PtO ₂	этилацетат и уксусная кислота	20-25	1	53
4	амальгама цинка	уксусная и соляная кислота	20-25	–	60

Известно, что дигидробетулин и его производные проявляют большую биологическую активность, чем его негидрированные аналоги [2].

В таблице 1 приведены известные способы получения дигидробетулина 2 путем восстановления этиленовой связи в бетулине 1 газообразным водородом. Они отличаются типом применяемого катализатора и условиями реакций [4–7]. Воспроизведение гидрирования бетулина в метаноле с 10 % Pd на сибуните привело к выходу основного продукта на уровне 60 %, как и указано в литературе [5]. При этом реакция прошла неполностью. По данным ВЭЖХ в реакционной массе было обнаружено до 10 % исходного 1.

Наилучшие результаты были получены при гидрировании бетулина водородом с применением 6 % палладия на сибуните в смеси диоксан – метанол 4.5:1. При проведении гидрирования при температуре 45–65 °C через 30 часов получали дигидробетулин 2 с выходом 56 % и содержанием основного вещества

по ВЭЖХ 98 %. Дополнительно продукт 2 был выделен из фильтрата при упаривании растворителя и обработкой метанолом. Его выход составил 40 %, а содержание основного вещества по данным ВЭЖХ составляет 95 %.

При проведении экспериментов было обнаружено, что при прохождении гидрирования вследствие побочных реакции происходит выделение газов. Для их удаления водород над реакционной поверхностью периодически заменяли свежим.

Таким образом, в результате проведенных исследований был разработан метод синтеза с суммарным выходом дигидробетулина выше 90 %.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на приборе «Bruker AM-400», 400.13 Мгц (¹H) и 100.61 Мгц (¹³C). ВЭЖХ проводилась на приборе «Agilent 1200» с УФ-детектором; колонка 2.1×150 мм, сорбент – «Zorbax SB-18», фр. 5 мкм. Элюент MeCN–вода подкисленная 0,2 %

H_3PO_4 . Характеристики полученных соединений соответствуют литературным данным [8].

Бетулин

Экстракцию бетулина проводят из 100 г измельченной березовой коры 1,5–1,7 л толуола в трехгорлой двухлитровой колбе с использованием обратного холодильника при температуре кипения растворителя в течение 8 ч. По окончании времени экстрагирования проводят горячую фильтрацию под вакуумом. Отгоняют толуол на роторном испарителе при температуре бани 40–65 °С. Выход бетулина–сырца 43–44 % в пересчете на вес сухой коры. Содержание бетулина по данным ВЭЖХ 92,2 %, $T_{пл} = 250–260$ °С.

Сырец растворяют в 100–150 мл диметилформамида при кипении растворителя, охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают под вакуумом, тщательно отжимая. Дополнительно промывают на фильтре ≈ 50 мл ДМФА, отжимают.

Полученный осадок растворяют в 100–120 мл толуола при кипении растворителя. Раствор охлаждают до температуры от 0 °С до плюс 5 °С. Отфильтровывают под вакуумом выпавший осадок, промывают 50 мл ледяного толуола, а затем дважды по 50 мл гексаном. Продукт сушат в течение часа при комнатной температуре и еще 30 мин в сушильном шкафу при температуре 100–120 °С.

Выход бетулина 15–16 % в пересчете на вес сухой коры, содержание основного вещества по данным ВЭЖХ 97 %, $T_{пл} = 259–261$ оС.

Дополнительной перекристал-лизацией из ацетона можно получить бетулин с содержанием основного вещества по ВЭЖХ 99,2–99,4 % и $T_{пл} = 262–264$ °С.

Дигидробетулин

В утку для гидрирования объемом 450 мл, закрепленную на встряхивателе и оснащенную рубашкой для подачи теплоносителя, при комнатной температуре загружают 15 г бетулина (0,03 моль) и 1,98 г 6 % палладия на сибуните (влажность 36 %). Затем к массе через загрузочную воронку добавляют смесь 300 мл 1,4-диоксана с 65 мл метилового спирта. Утку герметизируют при помощи вакуумной смазки, продувают водородом, в рубашку подают теплоноситель с температурой 45 оС и начинают встряхивание. Через час утку продувают водородом, а температуру теплоносителя поднимают до 55 °С. Ещё через 3–4 ч температуру теплоносителя вновь поднимают до 65 °С, предварительно продув утку. Поглощение во-

дорода фиксируют при помощи газометра. Через каждые 6 часов проводят продувку утки водородом. По прошествии 24–30 ч поглощается 0,7–0,9 л водорода (104–134 % от расчетного). Процесс прекращают: отключают встряхиватель, сбрасывают водород. Содержимое утки нагревают на водяной бане до полного растворения продукта и катализатор отфильтровывают на предварительно прогретой фарфоровой воронке. Утку и катализатор на фильтре промывают 50 мл горячего диоксана, присоединяя промывной растворитель к фильтрату. К фильтрату при перемешивании добавляют 200 мл метанола и массу охлаждают при помощи ледяной бани. Выпавший в осадок продукт отфильтровывают, промывают метанолом и сушат на воздухе до постоянной массы, получая 8,5 г диридробетулина (выход от теории 56 % с содержанием основного вещества по данным ВЭЖХ 98%). $T_{пл} = 282–283$ °С.

Фильтрат упаривают на роторном испарителе досуха, остаток обрабатывают метанолом, выделяя дополнительно 5,5 г дигидробетулина (выход от теории 41 % с содержанием основного вещества по ВЭЖХ 95 %) с $T_{пл} = 278–280$ °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Толстиков Г.А., Толстиков А.Г., Флехтер О.Б. // Биоорганическая химия. – 2006. – Т. 32. – № 3. – С. 291-307.
2. Pavel A. Krasutsky // Natural Product Reports. – 2006. – № 23. – P. 919-942.
3. Кислицин А.Н. // Химия древесины. – 1994. – № 3. – С.3-28.
4. Monato S.B., Banerjee S.K., Chakavarti R.N. // Bull. Calcutta Sch. Trop. Med. – 1968. – V. 16. – P. 122-125.
5. Evers M., Poujade C., Soler F., Ribeill Y., James C., Lelievre Y., Gueguen J.-C., Reisdorf D., Morize I., Pauwels R., De Clercq E., Henin Y., Bousseau A., Mayaux J.-F., Le Pecq J.-B., Dereu N. // J. Med. Chem. – 1996. – V. 39. – P. 1056-1068.
6. Suokas E.; Hase T. Triterpenes. // Acta Chem. Scand. – Ser. B. – 1974. – V. 28. – P. 793-796.
7. Bilham P., Kon G.A.R., Ross W.C.J. Sapogenins // J. Chem. Soc. – 1942. – V. 36. – P. 35-42.
8. Leena Pohjala, Sami Alakurtti, Tero Ahola, Jari Yli-Kauhaluoma, Paivi Tammela // J. Nat. Prod. – 2009. – № 72. – P.1917–1926.

Калашников Александр Иванович, кандидат химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, старший научный сотрудник, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сысолятин Сергей Викторович, директор,

доктор химических наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сони́на Екатерина Георгиевна, инженер Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Малыхин Валерий Викторович, кандидат

химических наук, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

Сурмачев Владимир Николаевич, кандидат химических наук, научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения Российской академии наук, dir@ipcet.ru, Алтайский край, г. Бийск, ул. Социалистическая, д.1.

УДК 547.326

БЕЗОТХОДНАЯ ЭТЕРИФИКАЦИЯ ШИКИМОВОЙ КИСЛОТЫ

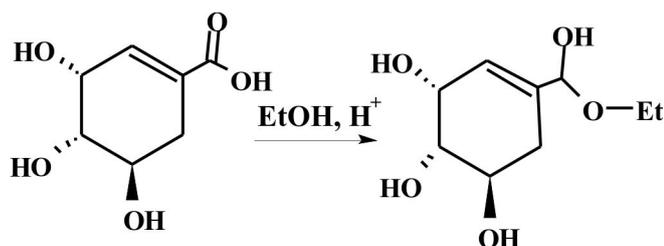
Е.Г. Сони́на, С.В. Сысолятин, А.И. Калашников

Предлагается безотходный способ получения этилшикимата этерификацией шикимовой кислоты в присутствии катионита как кислотного катализатора.

Ключевые слова: фосфат осельтамивира, этиловый эфир шикимовой кислоты.

Грипп – тяжелая вирусная инфекция органов дыхания, которая является опасным и широко распространенным заболеванием. Он вызывает ежегодные эпидемии и непредсказуемые пандемии со значительным летальным исходом. Основным методом профилактики гриппа является вакцинация. Время, необходимое для производства достаточного количества вакцин, которые могут храниться только в течение 18 месяцев для того, чтобы иммунизировать большой процент населения, составляет 6-8 месяцев. Кроме того, чтобы быть эффективной, вакцинация должна осуществляться, по крайней мере, за четыре недели до контакта с вирусом. Тем не менее вирус мутирует от сезона к сезону, и это ежегодно приводит к необходимости создания новой вакцины. Из-за отсутствия в течение длительного времени эффективности вновь создаваемых вакцин эта форма иммунизации не выдержи-

вает борьбу с пандемией гриппа. В качестве альтернативы вакцинации применяются противовирусные препараты, среди них – фосфат осельтамивира. Этот препарат является эффективным ингибитором нейраминидазы – неизменяющегося белка вируса, ответственного за проницаемость мембраны. Это позволяет ему работать против вирусов гриппа как группы А, так и группы В. В литературе описано около 30 способов получения фосфата осельтамивира, основанных на синтетических и на природных стартовых материалах. Они включают в себя от 9 до 30 технологических стадий, и выход готового продукта колеблется от 4 % до 25 %. Но наиболее удобным источником получения фосфата осельтамивира является шикимовая кислота. Ее применение позволяет сохранить нужную пространственную изомерию и соответственно лекарственные свойства готового продукта.



Во всех способах на первой стадии проводится этерификация (-)-шикимовой кислоты этанолом. Поскольку карбоксильная

группа в шикимовой кислоте малоактивна, реакцию катализируют сильными кислотами.