

ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ БЕТУЛИНА В ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ФОРМЫ И ИЗУЧЕНИЕ ЕГО СПОСОБНОСТИ К МИЦЕЛЛОБРАЗОВАНИЮ

Тимшина Т.А, Маляр Ю.Н.

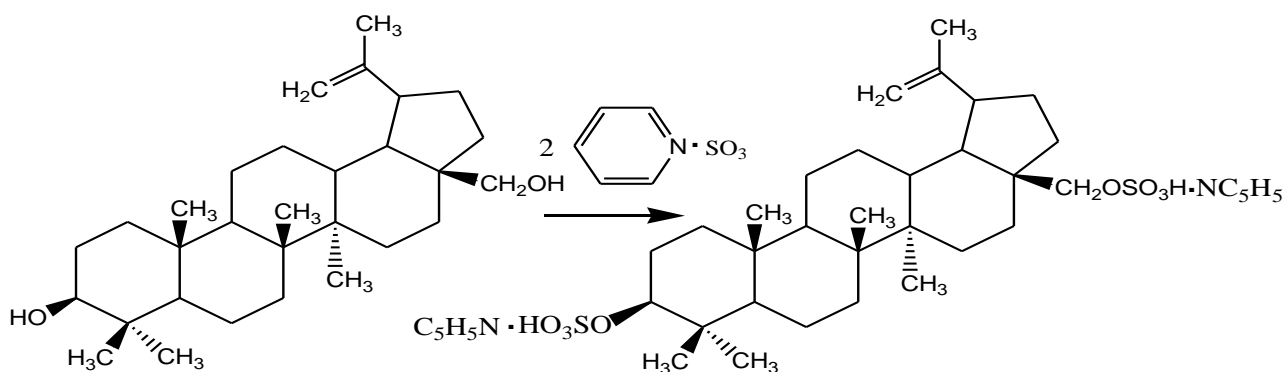
научный руководитель канд. хим. наук Васильева Н.Ю.

Сибирский федеральный университет

Выделяемый из коры березы бетулин (луп-20(29)-ен-3 β ,28-диол), а также его многочисленные производные обладают разнообразной биологической активностью [1]. Доступность и биологическая активность бетулина ставят его в ряд ценных природных источников для использования, как в нативном состоянии, так и в виде различных продуктов трансформации. Однако бетулин и многие его производные практически нерастворимы в воде, что очень осложняет их использование в качестве фармакологических препаратов. Наличие в бетулине гидроксильных групп позволяет осуществлять его перевод в водорастворимую форму путем введения сульфатных групп. Имеются данные о возможности использования дисульфатабетулина в качестве ингибитора комплемента [2]. Химическая модификация сахаров, красителей, биологически активных соединений и других веществ в сульфатированные производные может осуществляться с использованием в качестве сульфатирующих агентов триоксида серы или хлорсульфоновой кислоты в среде растворителей, способных образовывать комплексы с указанными сульфатирующими агентами [3].

Целью нашего исследования являлось изучение условий функционализации бетулина сульфатными группами комплексом пиридина и серного ангидрида, предварительно полученного из хлорсульфоновой кислоты и пиридина. Сульфатирование бетулина осуществляли при температуре 65-70 °С, в течение 1 часа. С целью получения моно- и дисульфатов бетулина в процессе сульфатирования бетулина варьировали количество сульфатирующего агента (результаты сульфатирования представлены в таблице 1). Целевые продукты извлекали горячим этанолом из твердого остатка, полученного после нейтрализации реакционной смеси водным раствором гидроксида натрия и упаривания растворителей. Натриевые соли сульфатов бетулина переводили в соответствующие H⁺-формы методом ионного обмена на катионите КУ-2-8.

Процесс сульфатирования бетулина, приводящий к синтезу дисульфата бетулина протекает согласно схеме:



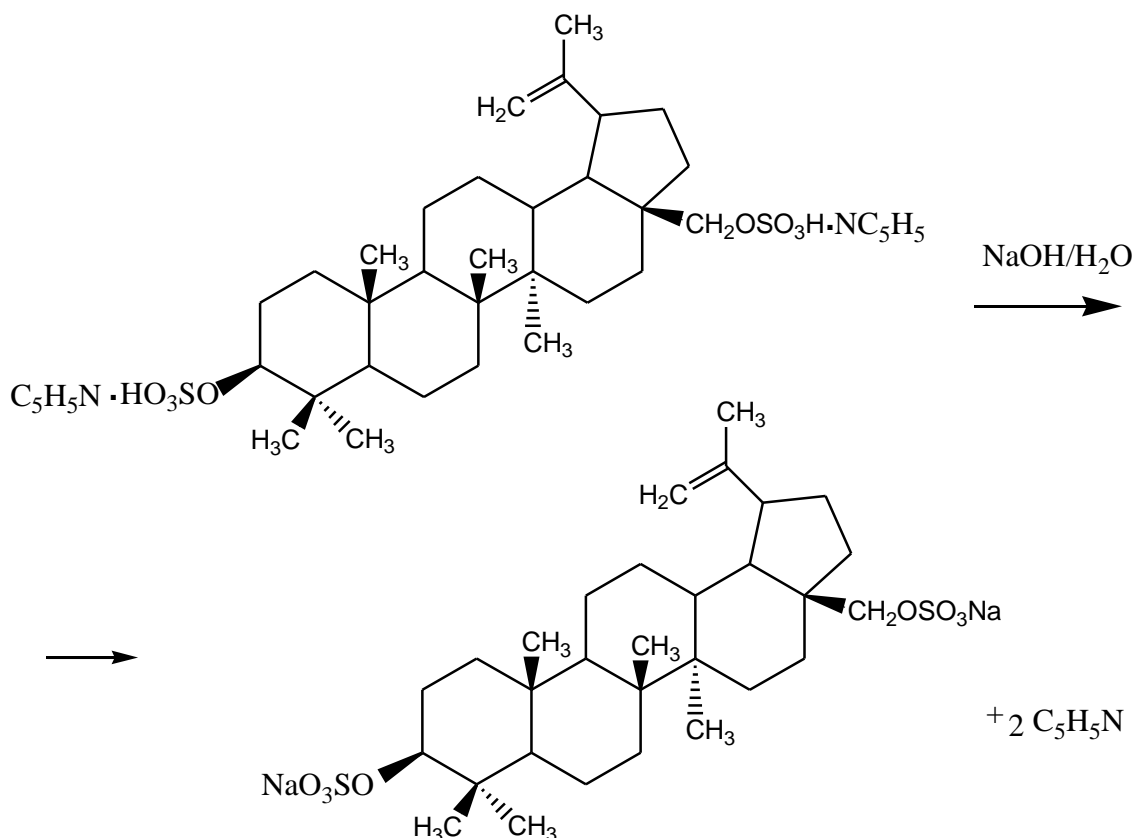


Таблица 1. Результаты изменения степени сульфатирования бетулина комплексом пиридина и серного ангидрида в зависимости от количества хлорсульфоновой кислоты

№ опыта	Соотношение бетулин : ClSO_3H , моль : моль	Содержание серы, %	Примечание
1	1:2	-	Выделен бетулин
2	1:2,5	$7,1 \pm 0,3$	
3	1:4	$7,0 \pm 0,3$	
4	1:6	$7,8 \pm 0,3$	
5	1:8	$8,8 \pm 0,3$	
6	1:10	$9,8 \pm 0,3$	Соответствует сульфатированию обеих OH-групп

Из результатов исследования следует, что дисульфат бетулина может быть получен при использовании пятикратного количества хлорсульфоновой кислоты. При сульфатировании меньшими количествами этого сульфатирующего агента получается смесь моно- и дисульфатов бетулина, о чем свидетельствуют результаты анализа на содержание серы и данные ИК- спектроскопии (таблица 2).

Попытки просульфатировать одну гидроксильную группу путем уменьшения количества сульфатирующего агента (опыты № 1 и 2) привели к получению либо смеси моно- и дисульфата бетулина, либо к выделению не прореагировавшего бетулина. Можно предположить, что это связано с незначительным различием реакционной способности первичного и вторичного гидроксидов в условия осуществления реакции сульфатирования.

Состав и строение полученных моно- и дисульфатов бетулина подтверждено данными элементного анализа, ИК- и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Для сигналов атомов в ЯМР-спектре дисульфата бетулина C28 и C3 химический сдвиг смещен в область слабого поля по сравнению с бетулином. Все полученные продукты представляют собой твердые растворимые в воде вещества.

Таблица 2. Данные ИК-спектроскопии образцов сульфатированного бетулина

№ опыта	Содержание серы, (найденно) %	ν (OH), см^{-1}	ν (S=O), см^{-1}
Бетулин	-	3447	-
3	$6,7 \pm 0,2$	3459	1247
4	$7,6 \pm 0,2$	3458	1223
5	$8,8 \pm 0,3$	3454	1217
6	$9,8 \pm 0,3$	3449 (слабая)	1225
H ⁺ -форма	$10,7 \pm 0,3$	3420	1181

По результатам потенциометрического титрования было рассчитано значение произведения первой и второй констант диссоциации ($K_1 * K_2$), равное $3,86 * 10^{-6}$. Результаты определения констант кислотности H⁺-формы дисульфата бетулина методом потенциометрического титрования представлены на рис 1.

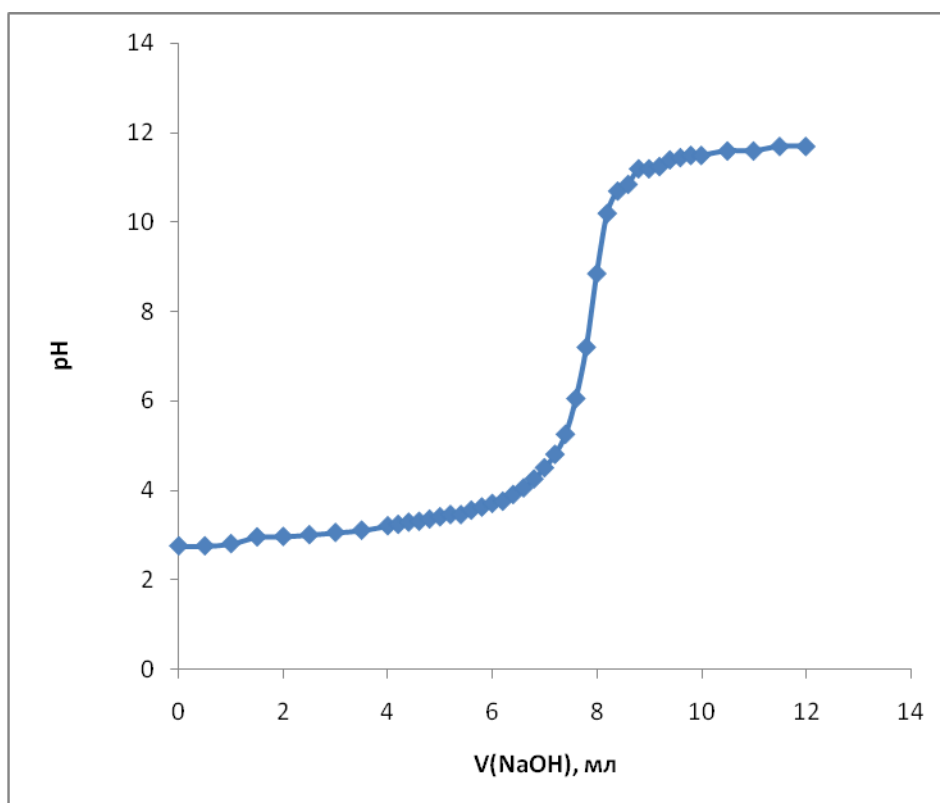


Рисунок 1 – График зависимости pH раствора H⁺-формы дисульфата бетулина от объема титранта

Поскольку на кривой титрования присутствует только один скачок, то, очевидно, H^+ -форма дисульфата бетулина имеет близкие значения первой и второй констант диссоциации (K_1 и K_2). Причиной этого, скорее всего, является строение дисульфата бетулина, в котором сульфатные группы значительно удалены друг от друга. Такой вывод не противоречит данным о константах диссоциации известных дикарбоновых кислот со значительно удаленными друг от друга карбоксильными группами, так, например, у адипиновой кислоты значения K_1 и K_2 имеют один порядок и равны соответственно $3,7 \cdot 10^{-5}$ и $1,93 \cdot 10^{-5}$.

Было обнаружено, что натриевая соль дисульфата бетулина не только растворяется в воде, но и обладает поверхностно-активными свойствами. Методом измерения удельной электропроводности была найдена критическая концентрация мицеллообразования для натриевой соли дисульфата бетулина. Константа $2 \cdot 10^{-4}$ находится в области, характерной для наиболее известных ПАВ.

Таким образом, способность дисульфата бетулина к мицеллообразованию может позволить использовать его не только в качестве самостоятельного лекарственного средства, но и как стабилизатор лекарственных форм и солюбилизатор, повышающий растворимость трудно растворимых веществ.

Список литературы

1. Толстикова 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. 2003. №13. С. 1-30.
2. Пат. 2243233 РФ. Производные бетулина как ингибиторы комплемента. Каплун А.П., Авдия-Правдивый Ю.Э., Козлов Л.В., Швец В.И.
3. Джилберт, Э. Е. Сульфатирование органических соединений // М.: Химия, 1969. – 414 с.