

О. В. Андреева, А. В. Тютюгина, Ф. Р. Гариева

СИНТЕЗ СУЛЬФИТА НА ОСНОВЕ ДИТЕРПЕНОИДА ИЗОСТЕВИОЛА

Ключевые слова: дитерпеноиды, изостевиол, тионилхлорид, сульфиты.

Впервые синтезирован сульфит на основе природного дитерпеноида изостевиола взаимодействием продукта его восстановления - 16-гидрокси изостевиола - с тионилхлоридом.

Keywords: diterpenoids, isosteviol, thionyl chloride, sulfites.

For the first time sulfite on the basis of natural diterpenoid isosteviol by interaction of a product of its restoration - 16-hydroxy isosteviol - with thionyl chloride is synthesized.

Введение

Дитерпеноид изостевиол (1) (16-оксо-энт-бейеран-19-овая кислота), получаемый кислотным гидролизом суммы гликозидов, содержащихся в растении *Stevia rebaudiana Bertoni* [1] проявляет разноплановую биологическую активность – антигипертензивную, гипотензивную [2], антигипергликемическую, инсулинотропную, глюканостатическую [3,4], является туберкулостатиком [5], препятствует коронарной [6] и церебральной [7] ишемии, а также росту раковых клеток [8]. Некоторые производные изостевиола проявляют противоопухолевую активность [9-11].

Сейчас производные изостевиола широко представлены более чем 10 классами соединений, среди них спирты, амиды, амины, эфиры, азометины, гидразоны [12], галогенпроизводные, макроциклы и др. [13].

Представлялось интересным получить серо-содержащие производные изостевиола, которые еще пока мало изучены. Органические сульфиты применяются в промышленности и сельском хозяйстве с начала XX века. Они широко используются, например, в качестве инсектицидов [14]. В последнее время органические сульфиты нашли применение в качестве добавок к электролитам литий-ионных батарей, исследования показывают перспективность использования их для увеличения мощности и улучшения проводимости электролитов [15]. Кроме того, диарил сульфиты и циклические ароматические сульфиты могут быть успешно использованы в качестве антиоксидантов и светостабилизаторов в промышленной переработке полимеров [16-18].

В литературе описано получение сульфитов реакцией тионилхлорида со стероидами [19-20], ароматическими (например, фенол) [21] и алифатическими (например, циклогексанол) [22] спиртами.

Экспериментальная часть

В настоящей работе нами впервые получен сульфит на основе природного дитерпеноида [23] изостевиола (Рис. 1). Изостевиол выделяли из коммерчески доступного пищевого подсластителя Sweeta кислотным гидролизом. Далее он был региоселективно и стереоспецифично восстановлен боргидридом натрия [1] и введен в реакцию с эквиво-

лярным количеством тионилхлорида в растворе хлористого метилена при охлаждении.

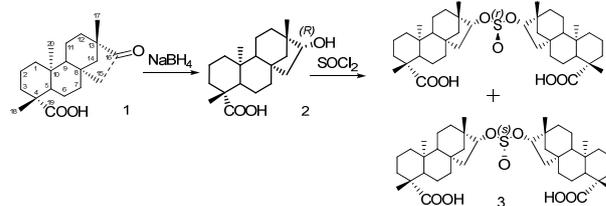


Рис. 1 - Получение сульфита

После удаления растворителя и перекристаллизации остатка из смеси петролейный эфир - этилацетат 5:1 был выделен кристаллический продукт с т. пл. 301-303 °С. Структура полученного соединения была подтверждена данными спектроскопии ЯМР, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. В ИК-спектре исчезает полоса поглощения ОН группы в области 3400 см⁻¹, и появляется полоса поглощения связи S-O при 1254 см⁻¹. В спектре ЯМР ¹H сигнал протона при углеродном атоме С16 смещается из области 3.8 м.д. в область слабых полей, причем проявляется в виде двух квартетов при 4.3 и 5.03 м.д. Также в спектре наблюдается удвоенные сигналы метильных групп и сигнала протона при третьем углеродном атоме изостевиольного каркаса. Появление двух наборов сигналов можно объяснить образованием двух диастереомеров по атому серы. Известно, что в образовании связей в молекуле сульфитов участвуют три р-электрона атома серы, а, следовательно, атом серы сульфита имеет пирамидальную структуру. Согласно интегральным интенсивностям диастереомеры образовались в соотношении 1:1. Масс-спектр MALDI перекристаллизованного продукта содержал только пики ионов [M+Na]⁺ и [M+K]⁺. Отметим, что образование диастереомеров в реакции спиртов с тионилхлоридом наблюдалось и ранее [24].

ИК спектры записаны на Фурье спектрометре Vector-22 фирмы Bruker в интервале 400-4000 см⁻¹. Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) получены на времяпролетном масс-спектрометре Finnigan MALDI TOF Duoamo (США). Спектры ЯМР ¹H получены в CDCl₃ на приборах Bruker Avance-600 и Bruker MSL-400.

Бис(энт-бейеран-16R-гидрокси)сульфит.
К раствору SOCl₂ 0.037 г (0.3 ммоль) в 20 мл сухого хлористого метилена при 0°C при перемешивании

прикапывали раствор 0.1 г (0.3 ммоль) спирта изостевиола в 20 мл сухого хлористого метилена. Смесь перемешивали 1 час при 0°C, а затем 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь промывали водой, сушили сульфатом магния. Хлористый метилен отгоняли при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывали из смеси петролейный эфир: этилацетат 5:1. Продукт представляет собой бесцветные кристаллы с т.пл. 301-303 °С. Выход 0.057 г (57%). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1254 (O=S=O-O), 1696 (COOH), 3469 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.86 с, 0.87 с (3H, H^{20}), 0.86 с, 0.93 с (3H, H^{17}), 1.22 с, 1.23 с (3H, H^{18}), 2.05 м (1H, H^3), 4.3 д. д., 5.03 д. д. (1H, H^{16} , J 11.2, 4.6 Гц). Масс-спектр MALDI: m/z 709 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, m/z 726 $[\text{M}+\text{K}]^+$ Найдено, %: C 71.8; H 7.7; S 9.01. $\text{C}_{40}\text{H}_{62}\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: C 71.2; H 7.63; S 8.94.

Литература

- 1 В.А.Альфонсов, Г.А.Бакалейник, А.Т.Губайдуллин, В.Е.Катаев, Г.И.Ковыляева, А.И.Коновалов, И.А.Литвинов, И.Ю.Стробыкина, С.И.Стробыкин // ЖОХ. 1998. Т. 68. Вып. 11. С. 1813-1821
- 2 J.Liu, et al., Acta Cardiolog. Sinica., **2001**, 17 (3), 133
- 3 D. Xu, et al., Life Sciences, **2012**, 90, 30
- 4 P.V.Jeppesen, et al., Phytomedicine, **2002**, 9, 9
- 5 В.Е.Катаев и др., Хим. фарм. журнал, **2006**, 40 (9), 12
- 6 Xu D, et al., Life Sciences, **2007**, 80, 269
- 7 Deyi Xu, et al., Planta Med., **2008**, 74, 816
- 8 M.Takasaki, et al., Bioorg. Med. Chem., **2009**, 17, 600
- 9 L.-H.Lin, L.-W.Lee, S.-Y.Sheu, P.-Y.Lin, Chem. Pharm. Bull., **2004**, 52
- 10 J.Li, D.Zhang, X.Wu, Bioorg. Med. Chem. Lett., **2011**, 21, 130
- 11 Y.Wu, et al., Bioor. Med. Chem. Lett., **2009**, 19, 1818
- 12 Тютюгина, А.В. Исследование соединений изостевиола с гидразидом изоникотиновой кислоты. Синтез, строение и антитуберкулезная активность / Тютюгина А.В., Андреева О.В., Гариева Ф.Р. // Вестник КГТУ-2012.-№12.- С.119-121
- 13 В.Е.Катаев, Р.Н.Хайбуллин, Р.Р.Шарипова, И.Ю.Стробыкина Дитерпеноиды и гликозиды энтекауранового ряда: Выделение, свойства, химическая трансформация // Обзорный журнал по химии.- 2011.- Т. 1.- № 2.- С. 99-167
- 14 J. Agric. Food Chem., 1954, v. 2 №3, pp 140-142
- 15 Journal of Power Sources 158 (2006) 1373-1378. [Journal of Power Sources 196 (2011) 776-783
- 16 Polymer Degradation and Stability 64 (1999) 115±126
- 17 Polymer Degradation and Stability 60 (1998) 385-391
- 18 Polymer Degradation and Stability 55 (1997) 209-216
- 19 Paul J. Daughenbaugh, James B. Allison, J. Am. Chem. Soc., 1929, 51 (12), pp 3665-3667
- 20 Acyl migration in steroids V. A. Petrow, O. Rosenheim and W. W. Starling J. Chem. Soc., 1943, 135-139
- 21 William E. Bissinger, Frederick E. Kung, J. Am. Chem. Soc., 1948, 70 (8), pp 2664-2666
- 22 L. P. Kyrides, J. Am. Chem. Soc., 1944, 66 (6), pp 1006-1007
- 23 Бабаев, В.М. Масс-спектрометрия изопреноидов / В.М. Бабаев, Р.З. Мусин, В.И. Гаврилов // Вестник КГТУ.-2011.- Т.14.- №4.- С.12-17
- 24 M. K. Hargreaves, P. G. Modi and J. G. Pritchard Chem. Commun. (London), 1968, 1306-1307

© **О. В. Андреева** – канд. хим. наук, науч. сотр. лаб. фосфорсодержащих аналогов природных соединений ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, andreeva@iorg.ru; **А. В. Тютюгина** – магистрант КНИТУ; **Ф. Р. Гариева** – проф. каф. технологии основного органического и нефтехимического синтеза КНИТУ, garievafr@mail.ru.