

УДК 547.914.4+547.484.8+547.394+547.391.8

DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-35-40

**СИНТЕЗ КОНЬЮГАТОВ БЕТУЛИНА
С ЦИТРОНЕЛЛОВОЙ И ГЕРАНИЕВОЙ КИСЛОТАМИ**

© В.А. Выдрина, Р.Р. Саяхов, М.П. Яковлева

Конъюгат – искусственно химически синтезированная гибридная молекула, в которой соединены две молекулы с разными свойствами; широко используется в медицине и экспериментальной биологии. Последние годы дали основания возлагать надежды на введение в терапию ряда социально значимых болезней препаратов на основе тритерпеноида бетулина, поскольку он проявляет широкий спектр фармакологической активности (антисептическая, антираhitная, ранозаживляющая, гипохолестеринемическая, противовоспалительная, желчегонная, гепатопротекторная и другая активность, включая анти-ВИЧ и противоопухолевое действие). Известно, что монотерпеновые кислоты проявляют различную фармакологическую активность. Так, гераниевая кислота проявляет антибактериальные и противогрибковые свойства, а также цитотоксическую активность против раковых клеток поджелудочной железы, толстой кишки, печени, кожи и лейкемии. Цитронелловая кислота показала противогрибковую активность и высокую эффективность в борьбе с кишечными паразитами. Мы предположили, что сочетание в одной молекуле фрагментов бетулина с остатками этих биологически активных монотерпеновых кислот может усилить имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности. В нашем исследовании представлен синтез сложных эфиров бетулина с 9-оксо-2*E*-деценовой и терпеновыми – 3*E*,7-диметилонкта-2,6-диеновой (гераниевой) и 3*R*,7-диметилонкта-6-еновой (цитронелловой) – кислотами. Учитывая их биологическое действие, выбор не был случайным. Взаимодействие бетулина с хлорангидридами, полученными из гераниевой и цитронелловой кислот, в пиридине протекает с образованием соответствующих 28-*O*-ацилированных производных бетулина. Проведение этих реакций в присутствии DMAP позволяет синтезировать 3,28-*O*-диацилированные производные бетулина в смеси с его 28-*O*-замещенными производными, разделенными хроматографически. Структуры всех полученных соединений установлены данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии.

Ключевые слова: бетулин, цитронелловая и гераниевая кислоты, сложные эфиры, конъюгаты.

Введение. Конъюгат – искусственно химически синтезированная гибридная молекула, в которой соединены две молекулы с разными свойствами; широко используется в медицине и экспериментальной биологии. Последние годы дали основания возлагать надежды на введение в терапию ряда социально значимых болезней препаратов на основе тритерпеноида бетулина, поскольку он проявляет широкий спектр фармакологической активности (антисептическая, антираhitная, ранозаживляющая, гипохолестеринемическая, противовоспалительная, желчегонная, гепатопротекторная и другая активность, включая анти-ВИЧ и противоопухолевое действие) [1–3].

Известно, что монотерпеновые кислоты проявляют различную фармакологическую активность. Так, гераниевая кислота проявляет антибактериальные и противогрибковые свойства, а также цитотоксическую активность против раковых клеток поджелудочной железы, толстой кишки, печени, кожи и лейкемии [4]. Цитронелловая кислота показала противогрибковую активность и высокую эффективность в борьбе с кишечными паразитами [4]. Бетулин встречается в небольших количествах на многих растениях, в том числе в ольхе, орешнике и др. Наибольшее содержание (25–30% сухого вещества) бетулина было зафиксировано в коре белой березы (*Betula pendula* Roth.). Из этого

ВЫДРИНА Валентина Афанасиевна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: insect@anrb.ru

САЯХОВ Расуль Рустэмович, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, e-mail: insect@anrb.ru

ЯКОВЛЕВА Марина Петровна – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: insect@anrb.ru

сырья он получается в промышленном масштабе. Гераниевая и цитронелловая кислоты обнаружены в эфирных маслах цитрусовых и герани *Pelargonium graveolens*. Мы предположили, что сочетание в одной молекуле фрагментов бетулина с остатками этих биологически активных монотерпеновых кислот может усилить имеющиеся фармакологические свойства и/или способствовать возникновению иной биологической активности. В нашем исследовании представлен синтез сложных эфиров бетулина с 9-оксо-2*E*-деценовой и терпеновыми – 3*E*,7-диметилонкта-2,6-диеновой (гераниевой) и 3*R*,7-диметилонкта-6-еновой (цитронелловой) – кислотами. Учитывая их биологическое действие, выбор не был случайным.

Экспериментальная часть. В работе использовали бетулин (*ee* 100%, $[\alpha]_D^{20} +27.0$ (*c* 0.81, CHCl_3)) фармацевтической компании «БетулаФарм» (г. Пермь, Россия). Гераниевая (смесь 85% *E*-изомера и 15% *Z*-изомера) и *R*-цитронелловая кислоты (*ee* 100%, $[\alpha]_D^{20} +9.1$ (*c* 0.1, CHCl_3)), *N,N*-диметил-4-аминопиридин (DMAP) приобретены в фирме Sigma-Aldrich. Для синтеза и выделения продуктов реакции были использованы хлористый метилен (CH_2Cl_2), петролейный эфир 40–70° (ПЭ), пиридин (Py) и *трет*-бутилметиловый эфир (МТБЭ) очищенные и высушенные согласно [5]. Для установления структуры полученных соединений использовали оборудование Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. ИК-спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer-Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «BRUKER AM-500» (рабочая частота 500.13 МГц для ^1H и 126.76 МГц для ^{13}C) в растворе CDCl_3 с внутренним стандартом TMS. Для колоночной хроматографии использовали SiO_2 (70–230) марки «Lancaster» (Англия). Контроль ТСХ осуществляли на SiO_2 марки Sorbfil (Россия). Данные элементного анализа отвечали вычисленным. Во всех спектрах апострофом (') отмечены атомы углерода в ацильном остатке в положении С-3, апострофом (") – в ацильном остатке в положении С-28.

Получение хлорангидридов кислот (общая методика).

Смесь кислоты (**1a**) или (**1b**) (7.0 ммоль) и SOCl_2 (1.66 г, 14.0 ммоль) нагревали при 60°C до окончания выделения газов, затем отгоняли избыток SOCl_2 при пониженном давлении.

Хлорангидрид гераниевой кислоты (2a). Вязкая жидкость; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1780 (COCl), 1621 ($\text{C}=\text{C}$).

Хлорангидрид цитронелловой кислоты (2b). Вязкая жидкость; ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1781 (COCl), 1625 ($\text{C}=\text{C}$).

Взаимодействие хлорангидрида кислоты (2a) или (2b) с бетулином (3) (общая методика).

a) К перемешиваемому раствору 7.0 ммоль хлорангидрида (**1a**) или (**1b**) в 30 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 1.00 г (2.3 ммоль) бетулина (**3**) и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Py в 30 мл сухого CH_2Cl_2 (0°C, Ar). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5% HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1).

б) К перемешиваемому раствору 7.0 ммоль хлорангидрида (**1a**) или (**1b**) в 30 мл сухого CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 1.00 г (2.3 ммоль) бетулина (**3**) и 0.8 мл (9.2 ммоль) абс. Py в 30 мл сухого CH_2Cl_2 (0°C, Ar), затем добавляли 0.06 г (0.5 ммоль) DMAP. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 6 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 50 мл CH_2Cl_2 , последовательно промывали 5% HCl, холодными насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl, сушили MgSO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 5:1).

28-*O*-Геранилат бетулина (4a). Получили 0.35 г (25%) по методу *a*) и 0.42 г (30%) по методу *б*); вязкая жидкость; R_f 0.51 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3487 (OH), 1715 (O=C=O), 1645 ($\text{C}=\text{C}$); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), *J*, (Hz): 0.67 (m, 1H, H-5), 0.75 (s, 3H, CH_3 -24), 0.82 (s, 3H, CH_3 -25), 0.85-0.92 (m, 1H), 0.95 (s, 3H, CH_3 -23), 0.97 (s, 3H, CH_3 -26), 1.03 (s, 3H, CH_3 -27), 1.05-1.59 (m, 17H), 1.60, 1.61 (s, 6H, CH_3 -30, CH_3 -10'), 1.68 (s, 6H, CH_3 -8', CH_3 -9'), 1.70-2.04 (m, 5H), 2.15 (m, 4H, CH_2 -4', CH_2 -5'), 2.46 (m, 1H, H-19), 3.18 (dd, *J* = 10.8, 5.1, 1H, H-3), 3.89, 4.24 (dd, *J* = 10.8, 2.1, CH_2 -28), 4.58, 4.68 (m, 2H, CH_2 -29), 5.04-5.14 (m, 1H, H-6'), 5.67 (m, 1H, H-2'); ^{13}C NMR (127 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.74 (C-27), 15.43 (C-26), 16.04 (C-24), 16.07 (C-25), 17.65, 17.68 (C-10'), 18.26 (C-6), 18.26 (C-9'), 18.91 (C-30), 20.78 (C-11), 25.19 (C-4'), 25.28, 25.67 (C-8'), 26.09 (C-12), 26.78, 27.06 (C-5'), 27.38 (C-2), 27.96 (C-23), 29.63 (C-21), 29.86 (C-15), 33.44 (C-16), 34.16

(C-7), 34.62 (C-1), 37.12 (C-10), 37.54 (C-13), 38.68 (C-22), 38.83 (C-4), 40.84 (C-8), 40.97 (C-4'), 42.68 (C-14), 46.35 (C-17), 47.68 (C-19), 48.80 (C-18), 50.36 (C-9), 55.27 (C-5), 61.76 (C-28), 78.95 (C-3), 109.74 (C-29), 115.70, 116.34 (C-2'), 123.00, 123.62 (C-6'), 132.12, 132.47 (C-7'), 150.26 (C-20), 159.59, 159.87 (C-3'), 166.82, 167.39 (C-1').

3,28-О-Дигеранилат бетулина (5a). Получили 0.31 г (18%) по методу б); R_f 0.60 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); вязкая жидкость; ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1715 (O=C=O), 1646 (C=C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J , Hz): 0.77 (m, 1H, H-5), 0.82 (s, 3H, CH_3 -24), 0.84 (s, 3H, CH_3 -25), 0.85 (s, 3H, CH_3 -23), 0.97 (s, 3H, CH_3 -26), 1.03 (s, 3H, CH_3 -27), 1.05-1.55 (m, 15H), 1.60, 1.62 (s, 9H, CH_3 -30, CH_3 -10', CH_3 -10''), 1.68 (s, 12H, CH_3 -8', CH_3 -8'', CH_3 -9', CH_3 -9''), 1.70-2.04 (m, 7H), 2.15 (m, 8H, CH_2 -4', CH_2 -4'', CH_2 -5', CH_2 -5''), 2.47 (m, 1H, H-19), 2.56-2.73 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 11.2$, 1H, CH_2 -28), 4.26 (m, 1H, CH_2 -28), 4.48 (m, 1H, H-3), 4.58, 4.68 (m, 2H, CH_2 -29), 5.04-5.17 (m, 2H, H-6', H-6''), 5.66 (m, 2H, H-2', H-2''); ^{13}C NMR (127 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.72 (C-27), 16.03 (C-26), 16.13 (C-24), 16.46 (C-25), 17.67, 18.13 (C-10', C-10''), 18.18 (C-6), 18.83, 18.90 (C-9', C-9''), 19.11 (C-30), 20.79 (C-11), 25.15, 25.26 (C-4', C-4''), 25.65 (C-8', C-8''), 26.09 (C-12), 26.78 (C-2), 27.06, 27.23 (C-5', C-5''), 27.95 (C-23), 29.74 (C-21), 29.85 (C-15), 33.35, 33.44 (C-16), 34.10 (C-7), 34.62 (C-1), 37.05 (C-10), 37.53 (C-13), 37.81 (C-22), 38.42 (C-4), 40.92 (C-8), 42.67 (C-14), 46.35 (C-17), 47.70 (C-19), 48.79 (C-18), 50.25 (C-9), 55.42 (C-5), 61.77 (C-28), 81.03 (C-3), 109.77 (C-29), 115.71, 116.16, 116.34, 116.81 (C-2', C-2''), 123.00, 123.06, 123.61, 123.68 (C-6', C-6''), 132.40, 132.45 (C-7', C-7''), 150.24 (C-20), 159.09, 159.36, 159.55, 159.83 (C-3', C-3''), 166.82, 167.38 (C-1', C-1'').

28-О-Цитронеллоат бетулина (4b). Получили 0.56 г (41%) по методу а) и 0.68 г (50%) по методу б); R_f 0.52 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); $[\alpha]_D^{25} +50.0$ (с 1.1, CHCl_3); вязкая жидкость; ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3448 (OH), 1716 (O=C=O), 1641 (C=C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J , Hz): 0.67 (m, 1H, H-5), 0.75 (s, 3H, CH_3 -24), 0.82 (s, 3H, CH_3 -25), 0.85-0.92 (m, 7H), 0.94 (d, $J = 6.7$, 3H, CH_3 -10'), 0.96 (s, 3H, CH_3 -23), 0.97 (s, 3H, CH_3 -26), 1.03 (s, 3H, CH_3 -27), 1.05-1.57 (m, 15H), 1.59 (s, 3H, CH_3 -9'), 1.62-1.65 (m, 3H), 1.67 (s, 6H, CH_3 -30, CH_3 -8'), 1.72-2.06 (m, 4H), 2.13 (dd, $J = 14.4$, 8.0, 1H, CH_2 -2'), 2.32 (dd, $J = 14.4$, 6.1,

1H, CH_2 -2'), 2.44 (td, $J = 10.8$, 5.7, 1H, H-19), 3.18 (dd, $J = 10.8$, 5.1, 1H, H-3), 3.84 (dd, $J = 10.8$, 1.5, 1H, CH_2 -28), 4.22 (m, 1H, CH_2 -28), 4.58, 4.68 (m, 2H, CH_2 -29), 5.08 (m, 1H, H-6'); ^{13}C NMR (127 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.75 (C-27), 15.33 (C-26), 16.00 (C-24), 16.07 (C-25), 17.63 (C-9'), 18.25 (C-6), 19.13 (C-30), 19.68 (C-10'), 20.77 (C-11), 25.19 (C-5'), 25.69 (C-8'), 27.02 (C-12), 27.38 (C-2), 27.96 (C-23), 28.90 (C-21), 29.68 (C-15), 30.07 (C-3'), 30.34 (C-16), 34.16 (C-7), 34.61 (C-1), 36.75 (C-4'), 37.13 (C-10), 37.56 (C-13), 38.70 (C-22), 38.84 (C-4), 40.85 (C-8), 42.04 (C-2'), 42.67 (C-14), 46.32 (C-17), 47.68 (C-19), 48.78 (C-18), 50.37 (C-9), 55.28 (C-5), 62.51 (C-28), 78.95 (C-3), 109.80 (C-29), 124.24 (C-6'), 130.85 (C-7'), 150.14 (C-20), 173.74 (C-1').

3,28-О-Дицитронеллоат бетулина (5b). Получили 0.56 г (33%) по методу б); R_f 0.62 (ПЭ-МТБЭ, 1:2); $[\alpha]_D^{25} +30.0$ (с 1.3, CHCl_3); вязкая жидкость; ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1719 (O=C=O), 1641 (C=C); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J , Hz): 0.78 (m, 1H, H-5), 0.83 (s, 3H, CH_3 -24), 0.84 (s, 6H, CH_3 -25, CH_3 -23), 0.93, 0.94 (d, $J = 6.6$, 3H, CH_3 -10', CH_3 -10''), 0.97 (s, 3H, CH_3 -26), 1.03 (s, 3H, CH_3 -27), 1.05-1.56 (m, 18H), 1.59 (s, 6H, CH_3 -9', CH_3 -9''), 1.62 (m, 3H), 1.67 (s, 9H, CH_3 -30, CH_3 -8', CH_3 -8''), 1.71-2.06 (m, 10H), 2.06-2.17, 2.26-2.31 (m, 2H, CH_2 -2', CH_2 -2''), 2.44 (td, $J = 10.8$, 6.0, 1H, H-19), 3.83 (dd, $J = 10.9$, 1.7, 1H, CH_2 -28), 4.26 (d, $J = 10.9$, 1H, CH_2 -28), 4.46 (m, 1H, H-3), 4.58, 4.68 (m, 2H, CH_2 -29), 5.07 (m, 2H, H-6', H-6''); ^{13}C NMR (127 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 14.73 (C-27), 16.01 (C-26), 16.12 (C-24), 16.56 (C-25), 17.63 (C-9', C-9''), 18.14 (C-6), 19.10 (C-30), 19.61, 19.68 (C-10', C-10''), 20.79 (C-11), 25.14 (C-2), 25.39 (C-5', C-5''), 25.69 (C-8', C-8''), 27.01 (C-12), 27.96 (C-23), 29.57 (C-21), 29.79 (C-15), 30.01, 30.07 (C-3', C-3''), 34.09 (C-7), 34.61 (C-1), 36.69, 36.76 (C-4', C-4''), 37.04 (C-10), 37.55 (C-13), 37.34, 37.76 (C-4), 38.35 (C-22), 40.86 (C-8), 42.05 (C-16), 42.29, 42.33 (C-2', C-2''), 42.67 (C-14), 46.32 (C-17), 47.71 (C-19), 48.76 (C-18), 50.26 (C-9), 55.37 (C-5), 62.51 (C-28), 80.61 (C-3), 109.84 (C-29), 124.24, 124.29 (C-6', C-6''), 131.49 (C-7', C-7''), 150.14 (C-20), 173.07, 173.72, 173.75 (C-1', C-1'').

Результаты и их обсуждение. Ранее [6] нами были получены конъюгаты 9-оксо-2Е-деценовой кислоты с бетулином как по первичной гидроксильной группе, так и по обеим. Для этого 9-оксо-2Е-деценовая кислота дейст-

вием тионилхлорида была переведена в соответствующий хлорангидрид, реакция которого с бетулином в пиридине протекала только по первичной гидроксильной группе, приводя к моноэфиру. Добавление катализатора (DMAP) в реакционную смесь приводило к смеси моно- и дзамещенных производных, разделенных хроматографически.

Подобное взаимодействие бетулина (3) с хлорангидридами (2a) и (2b), полученными из гераниевой (1a) и цитронелловой кислот (1b), в пиридине протекает с образованием соответствующих 28-О-ацилированных производных бетулина (4a) и (4b). Проведение этих реакций в

присутствии DMAP позволяет синтезировать 3,28-О-диацилированные производные бетулина (5a) и (5b) в смеси с его монозамещенными производными (4a) и (4b), разделенными хроматографически.

Реакция бетулина (3) с хлорангидридами сопряженных кислот – гераниевой и 9-оксо-2Е-деценовой – как с катализатором (DMAP), так и без него протекает с выходами ниже, чем это наблюдается для ненасыщенной (цитронелловой) кислоты, что вероятно связано с пониженной реакционной способностью хлорангидридов сопряженных кислот по сравнению с несопряженным.

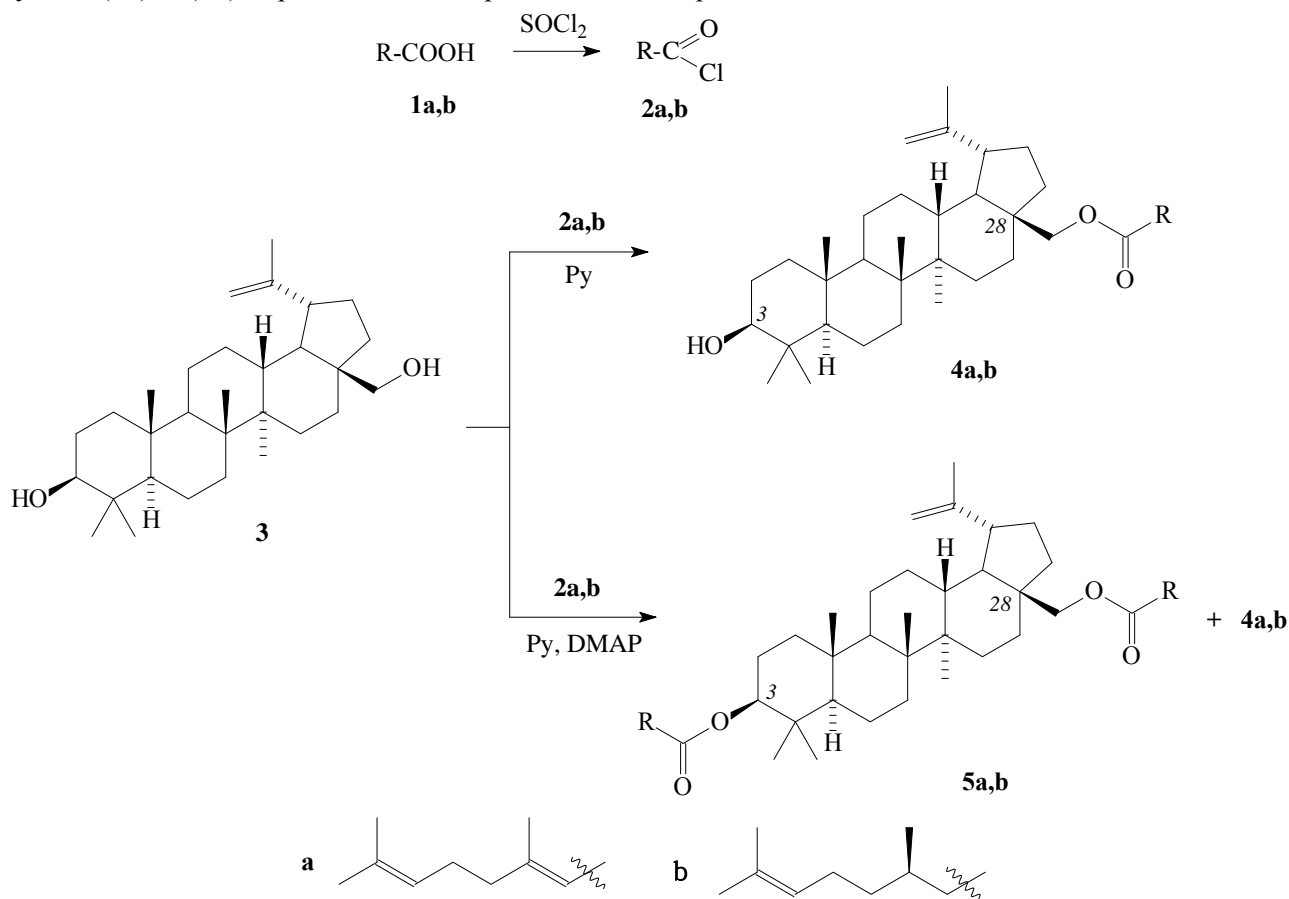


Рис. 1. Образование соответствующих 28-О-ацилированных производных бетулина 4a и 4b

Таблица 1

Влияние катализатора на выход продуктов 4a и 4b

Кислота	Катализатор	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %
1a	нет	4a	25		
1a	DMAP	4a	30	5a	18
1b	нет	4b	41		
1b	DMAP	4b	50	5b	33

Структуры всех полученных соединений установлены данными ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

В ИК-спектрах соединений 4а и 4б наблюдались полосы поглощения как от валентных колебаний О-Н связей: 3487 см^{-1} (4а), 3448 см^{-1} (4б), так и связей С=О карбоксильных групп: 1715 см^{-1} (4а) и 1716 см^{-1} (4б). В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C присутствуют сигналы Н-3 и С-3 ($\delta = 3.18$ м.д. и 78.95 м.д. для обоих сложных эфиров), схожие с химическими сдвигами в спектре бетулина ($\delta = 3.19$ м.д. и 79.00 м.д.). Это показывает, что гидроксильные группы у С-3 атомов остались неэтерифицированными. Образование сложных эфиров по положению С-28 подтверждено смещением сигналов протонов этой группы в слабое поле ($\delta = 3.88$ и 4.26 м.д. для 4а, $\delta = 3.84$ и 4.22 м.д. для 4б) по сравнению с их положением на спектре бетулина ($\delta = 3.36$ и 3.83 м.д.). Этерификация этой группы была также подтверждена присутствием на спектре ЯМР ^{13}C сложных эфиров 4а и 4б сигналов от атомов углерода карбоксильных групп при $\delta = 166.82$ и 173.74 м.д. соответственно.

Из-за того, что гераниевая кислота, используемая в реакции, содержала 15% нероловой кислоты, в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сложных эфиров 4а и 5а наблюдаются сигналы атомов побочных продуктов – 28-О-неролата и 3,28-О-динеролата бетулина.

В ИК-спектрах соединений 5а и 5б наблюдались полосы поглощения сложноэфирных групп: 1715 и 1719 см^{-1} соответственно. Отсутствие сигналов НО-групп указывает на то, что они обе этерифицированы. Об этом же свидетельствует наличие в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналов Н-3 и С-3 ($\delta = 4.48$ м.д. и 81.03 м.д. для 5а, 4.46 м.д. и 78.95 м.д. для 5б) и Н-28 ($\delta = 3.88$ м.д. и 61.77 м.д. для 5а, 4.26 м.д. и 62.51 м.д. для 5б), значительно смещенных в слабое поле по сравнению с их положением на спектре бетулина.

Заключение. Таким образом, нами были получены сложноэфирные производные бетулина с гераниевой и цитронелловой кислотами как по первичной, так и по обеим гидроксильным группам. Взаимодействие хлорангидридов соответствующих кислот с бетулином в пиридине протекает только по положению С-28. Для синтеза диэфиров требуется добавление катализатора DMAP.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российской академии наук (программа «Фундаментальные основы химии», тема № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов»); госрегистрация № АААА-А17-117011910023-2).

Литература

1. Толстикова Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э., Балтина Л.А., Толстикова А.Г. Бетулин и его производные. Химия и биологическая активность // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. С. 1–30.
2. Salvador J.A.R., Leal A.S., Alho D.P.S., Gonçalves B.M.F., Valdeira A.S., Mendes V.I.S., Jing Y. Chapter 2 – Highlights of pentacyclic triterpenoids in the cancer settings // Studies in Natural Products Chemistry. 2014. V. 41. P. 33–73.
3. Jonnalagadda S.C., Summan P., Morgan D.C., Seay J.N. Chapter 2 – Recent developments on the synthesis and applications of betulin and betulinic acid derivatives as therapeutic agents // Studies in Natural Products Chemistry. 2017. V. 53. P. 45–84.
4. Barycza B., Pawlak A., Poradowski D., Obmińska-Mrukowicz B., Wawrzeńczyk C. Synthesis and cytotoxic activity of betulin and betulinic acid esters with terpenic acids // Przem. Chem. 2013. V. 92. P. 806–812.
5. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976. 541 с.
6. Выдрина В.А., Мингалеева Г.Р. Синтез конъюгатов 9-оксо-2Е-деценной кислоты с бетулином // Вестник Башкирского университета. 2018. Т. 23. С. 1059–1062.

References

1. Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Shultz E.E., Baltina L.A., Tolstikov A.G., Betulin and its derivatives. Chemistry and biological activity, Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya, 2005, pp. 1–29.
2. Salvador J.A.R., Leal A.S., Alho D.P.S., Gonçalves B.M.F., Valdeira A.S., Mendes V.I.S., Jing Y., Chapter 2. Highlights of pentacyclic triterpenoids in the cancer settings. Studies in Natural Products Chemistry, 2014, vol. 41, pp. 33–73.
3. Jonnalagadda S.C., Summan P., Morgan D.C., Seay J.N., Chapter 2. Recent developments on the synthesis and applications of betulin and betulinic acid derivatives as therapeutic agents. Studies in Natural Products Chemistry, 2017, vol. 53, pp. 45–84.
4. Barycza B., Pawlak A., Poradowski D., Obmińska-Mrukowicz B., Wawrzeńczyk C. Synthesis and cytotoxic activity of betulin and betulinic acid esters with terpenic acids, Przem. Chem., 2013, vol. 92, pp. 806–812.

5. Gordon A., Ford R. The chemist's companion: A handbook of practical data. Russian edition. Moscow, Mir, 1976. 541 p.

6. Vydrina V.A., Mingaleeva G.R. Synthesis of conjugates of 9-oxo-2E-decenoic acid with betulin, Vestnik Bashkirskogo universiteta, 2018, vol. 23, pp. 1059–1062.



SYNTHESIS OF BETULIN CONJUGATES WITH CITRONELIC AND GERANIC ACIDS

© V.A. Vydrina, R.R. Sayakhov, M.P. Yakovleva

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

A conjugate is an artificially chemically synthesized hybrid molecule in which two molecules with different properties are connected; widely used in medicine and experimental biology. Recent years have given reason to pin hopes on introducing into the therapy a number of socially significant diseases of drugs based on betulin triterpenoid, since it exhibits a wide range of pharmacological activity (antiseptic, anti-rachitic, wound healing, hypocholesterolemic, anti-inflammatory, choleric, hepatoprotective and other activity including anti-HIV and antitumor activity). Monoterpenic acids are known to exhibit various pharmacological activities. So, geranic acid exhibits antibacterial and antifungal properties, as well as cytotoxic activity against cancer cells of the pancreas, colon, liver, skin and leukemia. Citronellic acid has shown antifungal activity and high efficiency in the fight against intestinal parasites. We suggested that the combination of betulin fragments in the same molecule with the residues of these biologically active monoterpenic acids can enhance the existing pharmacological properties and/or contribute to the emergence of other biological activity. Our study presents the synthesis of betulin esters with 9-oxo-2E-decenoic and 3E,7-dimethylocta-2,6-dienoic (geranic) and 3R,7-dimethylocta-6-enoic (citronellic) acids. Given their biological effect, the choice was not random. A reaction of betulin with acid chlorides obtained from geranic and citronellic acids in pyridine proceeds with the formation of the corresponding 28-O-acylated derivatives of betulin. Carrying out these reactions in the presence of DMAP allows the synthesis of 3.28-O-diacylated derivatives of betulin in a mixture with its 28-O-substituted derivatives, separated chromatographically.

Key words: betulin, geranic and citronellic acids, esters, conjugates.